



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112423764 A

(43) 申请公布日 2021.02.26

(21) 申请号 201980044455.4

(22) 申请日 2019.04.30

(30) 优先权数据

62/664,841 2018.04.30 US

62/737,647 2018.09.27 US

62/757,714 2018.11.08 US

62/777,697 2018.12.10 US

62/810,790 2019.02.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/030068 2019.04.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/213174 EN 2019.11.07

(71) 申请人 欧瑞克制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 杜晓慧 约翰·埃克斯特洛维奇

瓦莱里娅·R·凡廷 孙大庆

叶秋萍 贾瑞德·摩尔

塔蒂亚娜·扎沃罗廷斯卡亚

布莱恩·R·布朗克 柳曜燮

吴克佳 朱柳生 约翰尼·法姆

川井弘之

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 刘晓杰 韦昌金

(51) Int.Cl.

A61K 31/662 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

权利要求书32页 说明书214页

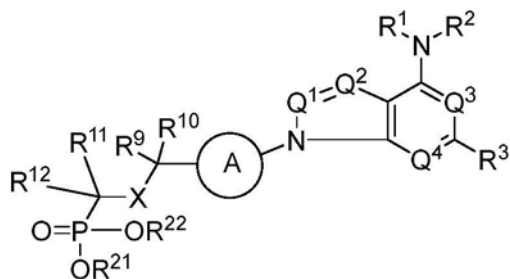
(54) 发明名称

CD73抑制剂

(57) 摘要

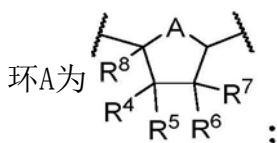
本文描述了CD73抑制剂和包含所述化合物的药物组合物。本发明的化合物和组合物可用于治疗癌症、感染和神经变性疾病。

1. 式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式 (II);

其中:



Q^1 为 N 且 Q^2 为 CW 或者 Q^1 为 N 且 Q^2 为 N;

Q^3 和 Q^4 独立地为 N 或 CW; 条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为 N;

每个 W 独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆卤代烷基;

A 为 -O-;

X 为 -S- 或 -O-;

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

或者 R¹ 和 R² 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基;

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基 (芳基)、C₁-C₆烷基 (杂芳基)、C₁-C₆烷基 (环烷基) 或 C₁-C₆烷基 (杂环烷基);

R³ 为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基 (芳基)、C₁-C₆烷基 (杂芳基)、C₁-C₆烷基 (环烷基) 或 C₁-C₆烷基 (杂环烷基); 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁴ 和 R⁷ 独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁵ 和 R⁶ 独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷

基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、-

NO_2 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基取代;

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基;

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);

每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代;

每个 R^b 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代;且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代;

或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代的杂环烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^1 为N;且

Q^2 为CW。

3. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^1 为N;且

Q^2 为N。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^3 为N且 Q^4 为CW。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^4 为N且 Q^3 为CW。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^3 为N且 Q^4 为N。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个W独立地为氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个W为氢。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^3 为卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^3 为卤素、 $-OR^b$ 、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^3 为卤素。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^1 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(环烷基);其中每个烷基、环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^1 为任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代的环烷基。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{1a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立

体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{1a} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^2 为氢或 C_1-C_6 烷基。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^2 为氢。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^8 为氢或 C_1-C_6 烷基。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^8 为氢。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^9 和 R^{10} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^9 和 R^{10} 为氢。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

A为 $-O-$ 。

24. 根据权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

X为 $-O-$ 。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

26. 根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^5 和 R^6 为氢。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

28. 根据权利要求1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或 $-OH$ 。

29. 根据权利要求1-28中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立

体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为卤素或-OH。

30. 根据权利要求1-29中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为氢或-OH。

31. 根据权利要求1-30中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 为-OH。

32. 根据权利要求1-31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{21} 和 R^{22} 为氢。

33. 根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{12} 为氢、卤素、 $-OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 炔基或 C_1-C_6 杂烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代。

34. 根据权利要求1-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{12} 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羟基烷基或 C_2-C_6 炔基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代。

35. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{12} 为氢。

36. 根据权利要求1-35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

37. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 炔基或杂芳基;其中每个烷基、炔基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

38. 根据权利要求1-37中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基或杂芳基;其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

39. 根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基。

40. 根据权利要求1-39中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立

体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为被一个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。

41. 根据权利要求1-40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{11a} 为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

42. 根据权利要求1-41中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{11a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

43. 根据权利要求1-42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 。

44. 根据权利要求1-43中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代。

45. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。

46. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{13} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。

47. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{13} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

48. 根据权利要求1-47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{14} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

49. 根据权利要求1-48中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

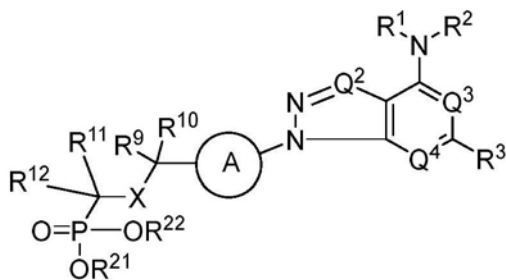
每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。

50. 根据权利要求1-49中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立

体异构体或同位素变体,其中:

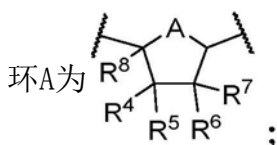
R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成杂环烷基。

51. 式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(IV);

其中:



Q^2 为N或CW;

Q^3 为N且 Q^4 为CW;

或者 Q^3 为CW且 Q^4 为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-O-、-S-、-S(=O)₂-、-NR¹⁷-或-C(R¹⁸)₂-;

R^1 和 R^2 独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基;

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R^3 为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^{11} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基取代；

R^{17} 为氢、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代的杂环烷基。

52. 根据权利要求51所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^2 为CW。

53. 根据权利要求51所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^2 为N。

54. 根据权利要求51-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^3 为N且 Q^4 为CW。

55. 根据权利要求51-54中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

Q^4 为N且 Q^3 为CW。

56. 根据权利要求51-55中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个W独立地为氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。

57. 根据权利要求51-56中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个W为氢。

58. 根据权利要求51-57中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^3 为卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。

59. 根据权利要求51-58中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^3 为卤素、 $-OR^b$ 、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。

60. 根据权利要求51-59中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^3 为卤素。

61. 根据权利要求51-60中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^1 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。

62. 根据权利要求51-61中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(环烷基);其中每个烷基、环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。

63. 根据权利要求51-62中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立

体异构体或同位素变体,其中:

R^1 为任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代的环烷基。

64. 根据权利要求51-63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{1a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氟烷基。

65. 根据权利要求51-64中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{1a} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。

66. 根据权利要求51-65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^2 为氢或 C_1-C_6 烷基。

67. 根据权利要求51-66中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^2 为氢。

68. 根据权利要求51-67中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^8 为氢或 C_1-C_6 烷基。

69. 根据权利要求51-68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^8 为氢。

70. 根据权利要求51-69中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^9 和 R^{10} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。

71. 根据权利要求51-70中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^9 和 R^{10} 为氢。

72. 根据权利要求51-71中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

A为 $-O-$ 。

73. 根据权利要求51-72中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

A为 $-CH_2-$ 。

74. 根据权利要求51-73中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

75. 根据权利要求51-74中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^5 和 R^6 为氢。

76. 根据权利要求51-75中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立

体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

77. 根据权利要求51-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或 $-OH$ 。

78. 根据权利要求51-77中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为卤素或 $-OH$ 。

79. 根据权利要求51-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 独立地为氢或 $-OH$ 。

80. 根据权利要求51-79中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^4 和 R^7 为 $-OH$ 。

81. 根据权利要求51-80中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{21} 和 R^{22} 为氢。

82. 根据权利要求51-81中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{12} 为氢、卤素、 $-OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 炔基或 C_1-C_6 杂烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代。

83. 根据权利要求51-82中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{12} 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羟基烷基或 C_2-C_6 炔基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代。

84. 根据权利要求51-83中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{12} 为氢。

85. 根据权利要求51-84中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

86. 根据权利要求51-85中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 炔基或杂芳基;其中每个烷基、炔基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

87. 根据权利要求51-86中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。

88. 根据权利要求51-87中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 为被一个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。

89. 根据权利要求51-88中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{11a} 为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

90. 根据权利要求51-89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{11a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

91. 根据权利要求51-90中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 。

92. 根据权利要求51-91中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代。

93. 根据权利要求51-92中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。

94. 根据权利要求51-93中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{13} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。

95. 根据权利要求51-94中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{13} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

96. 根据权利要求51-95中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

每个 R^{14} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

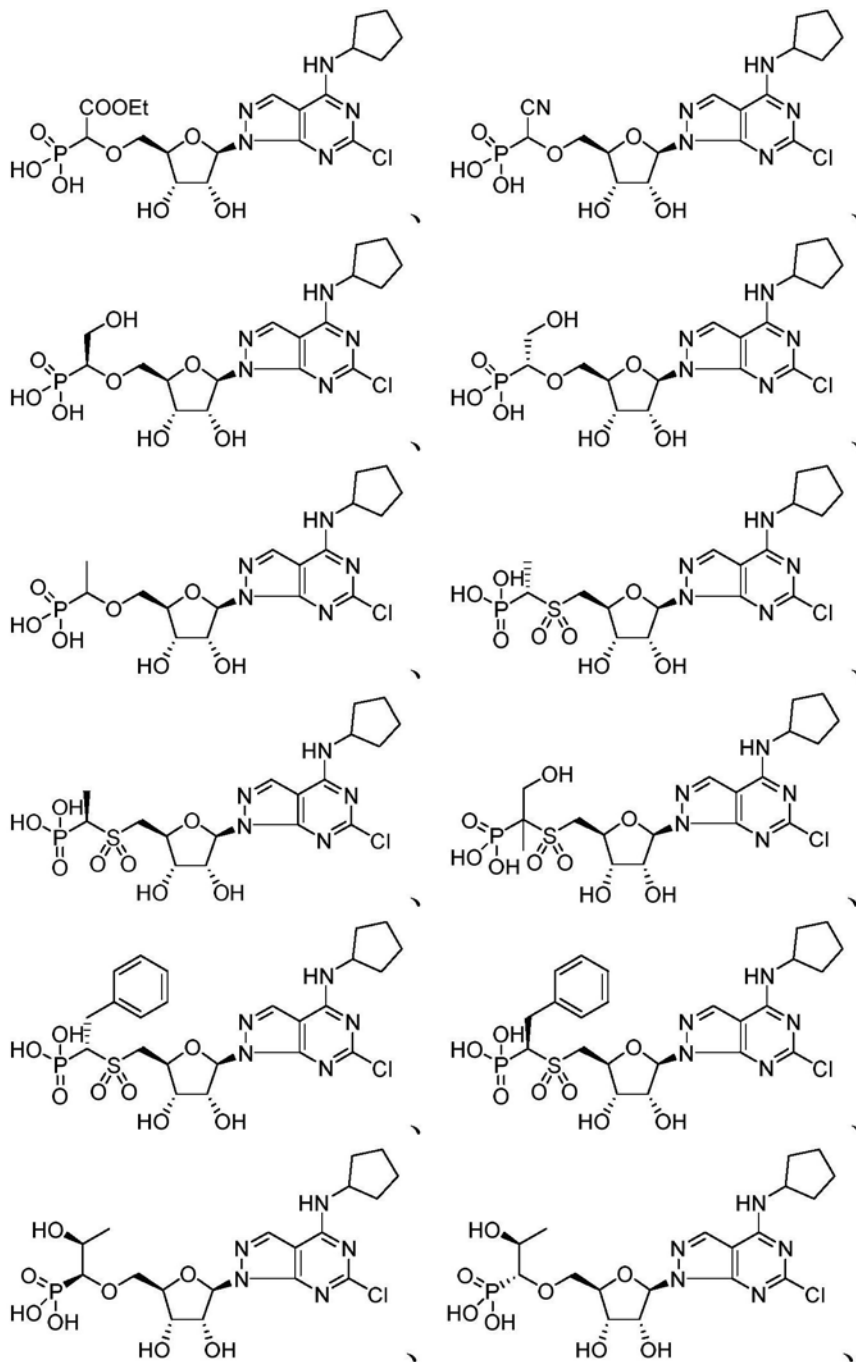
97. 根据权利要求51-96中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

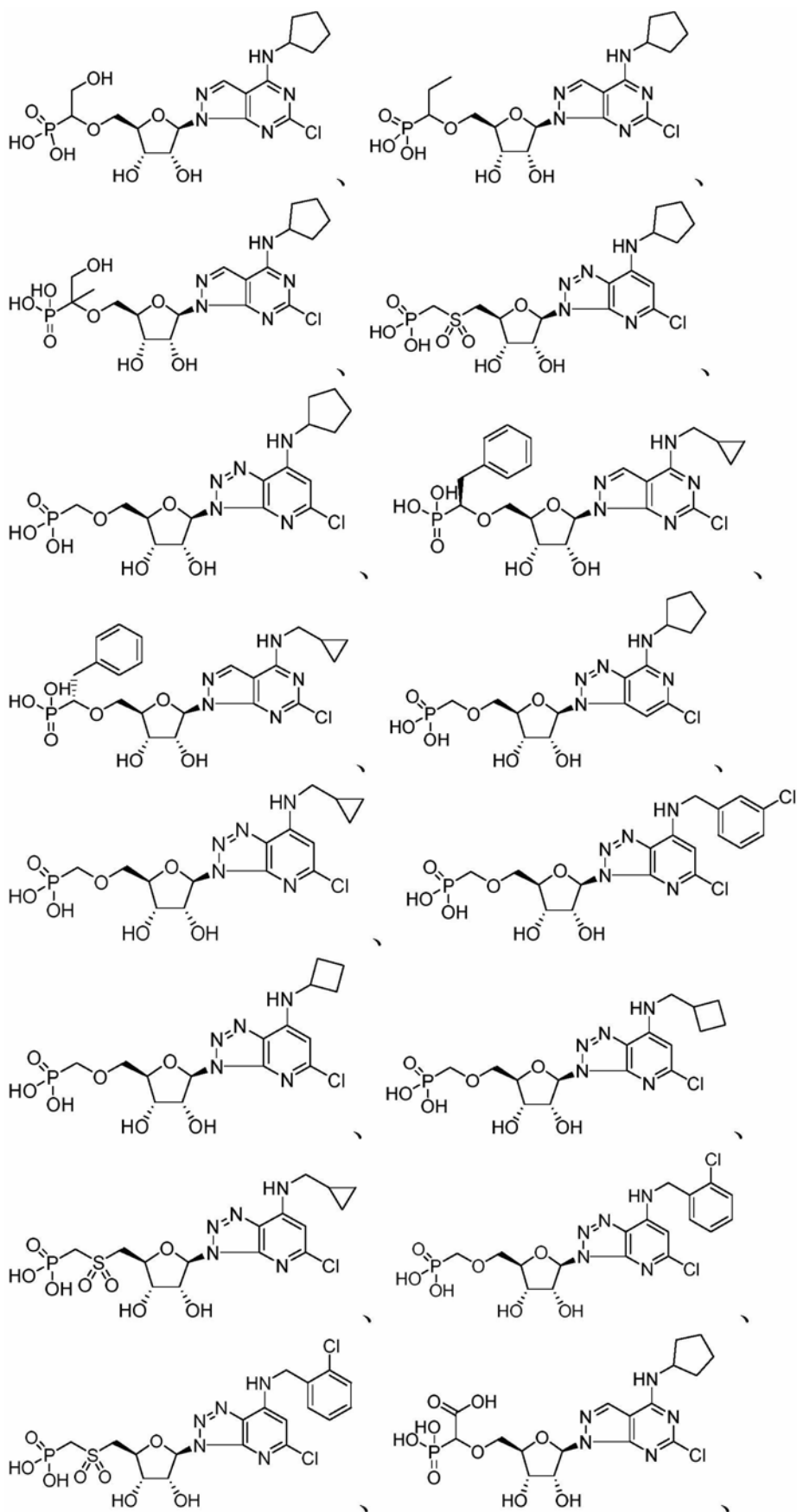
每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。

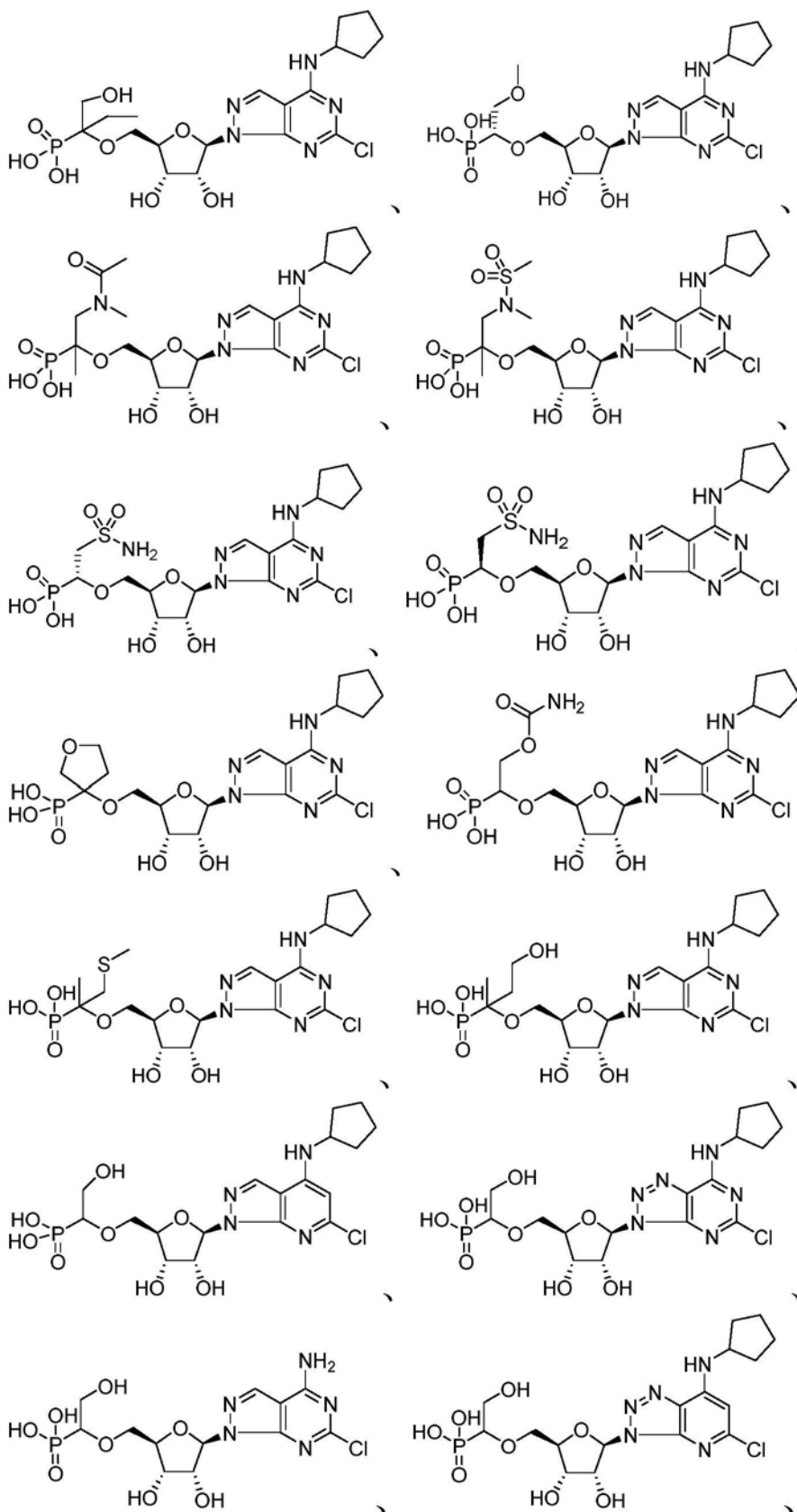
98. 根据权利要求51-97中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,其中:

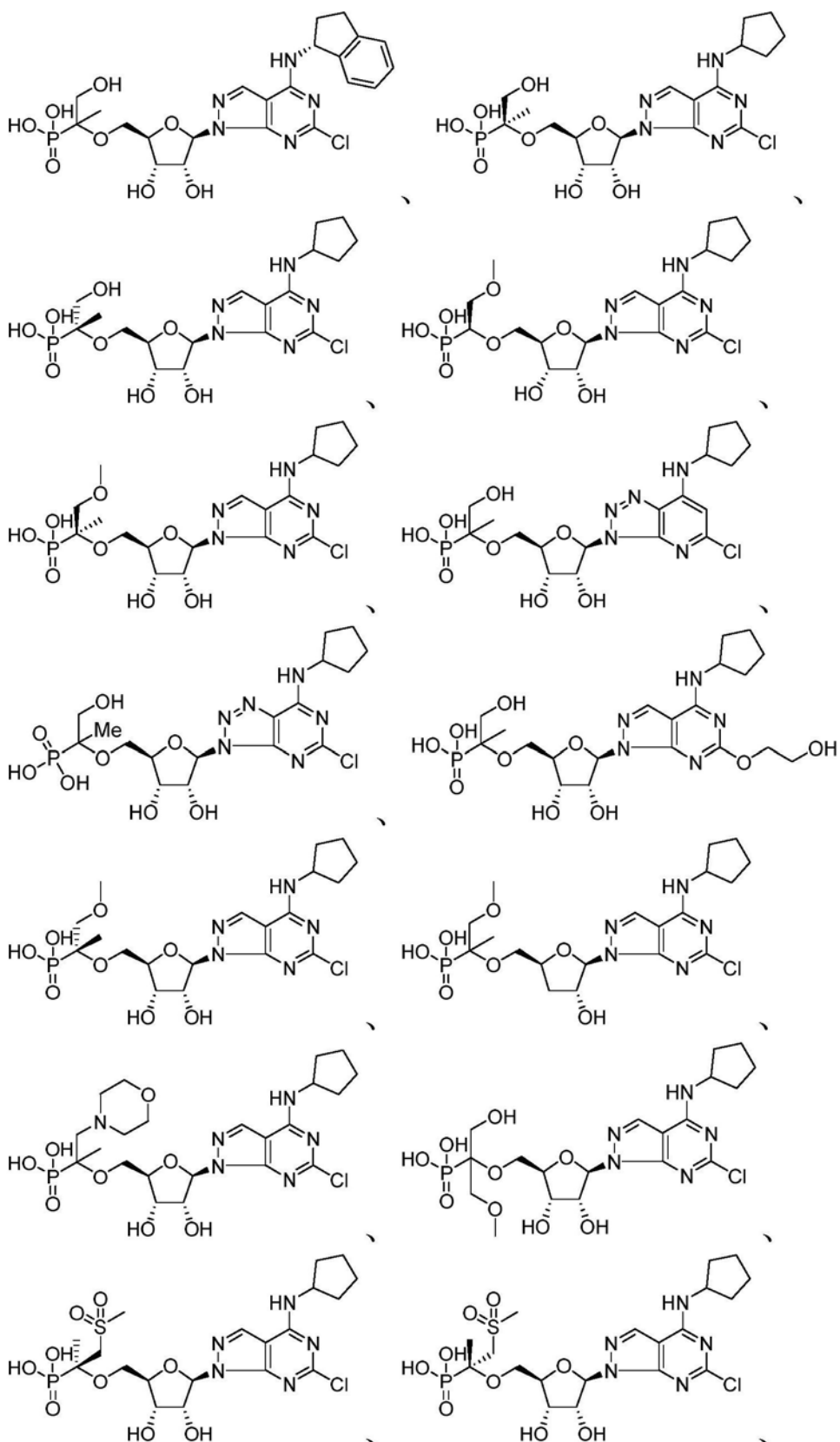
R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成杂环烷基。

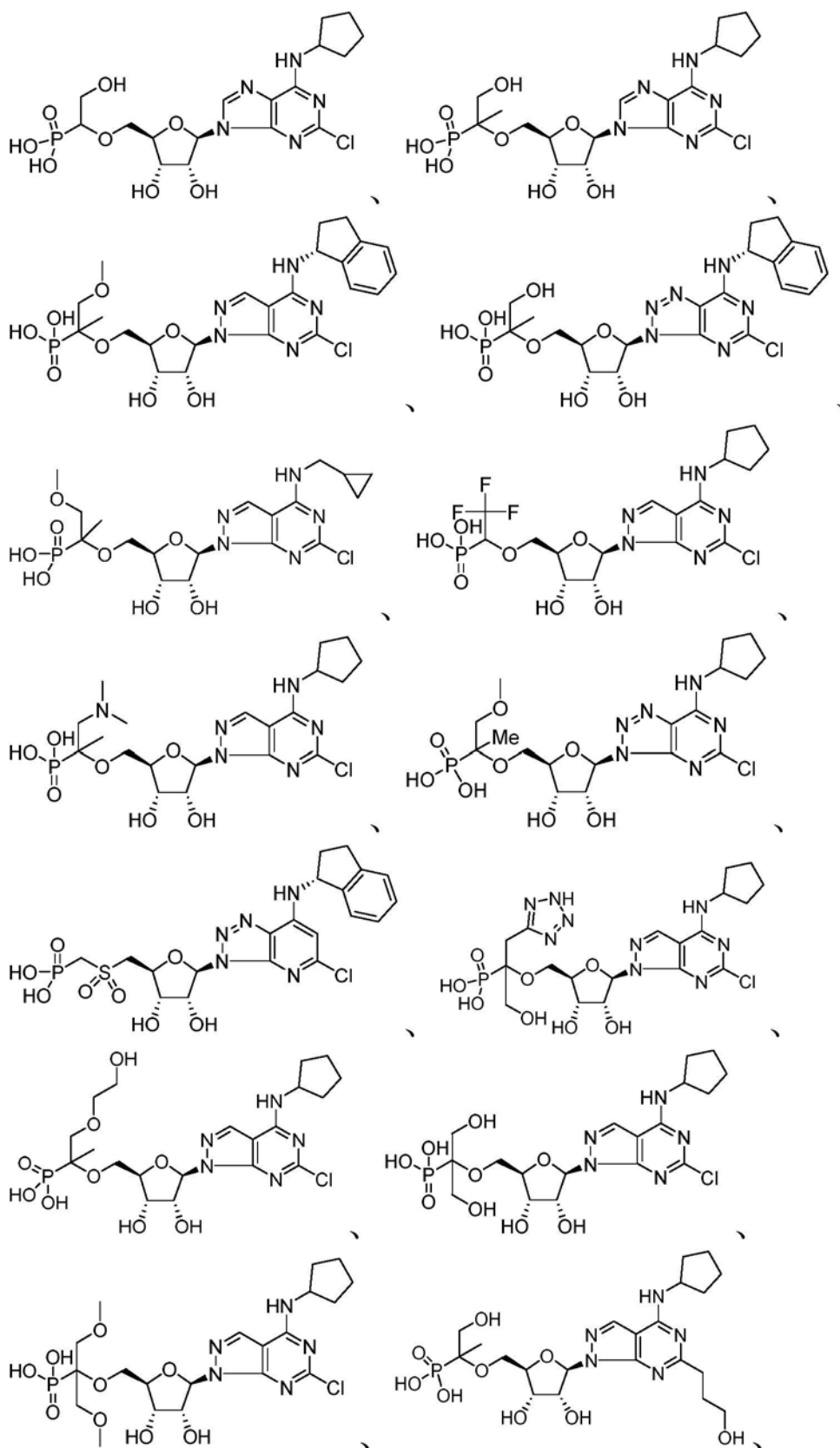
99. 一种化合物,其选自:

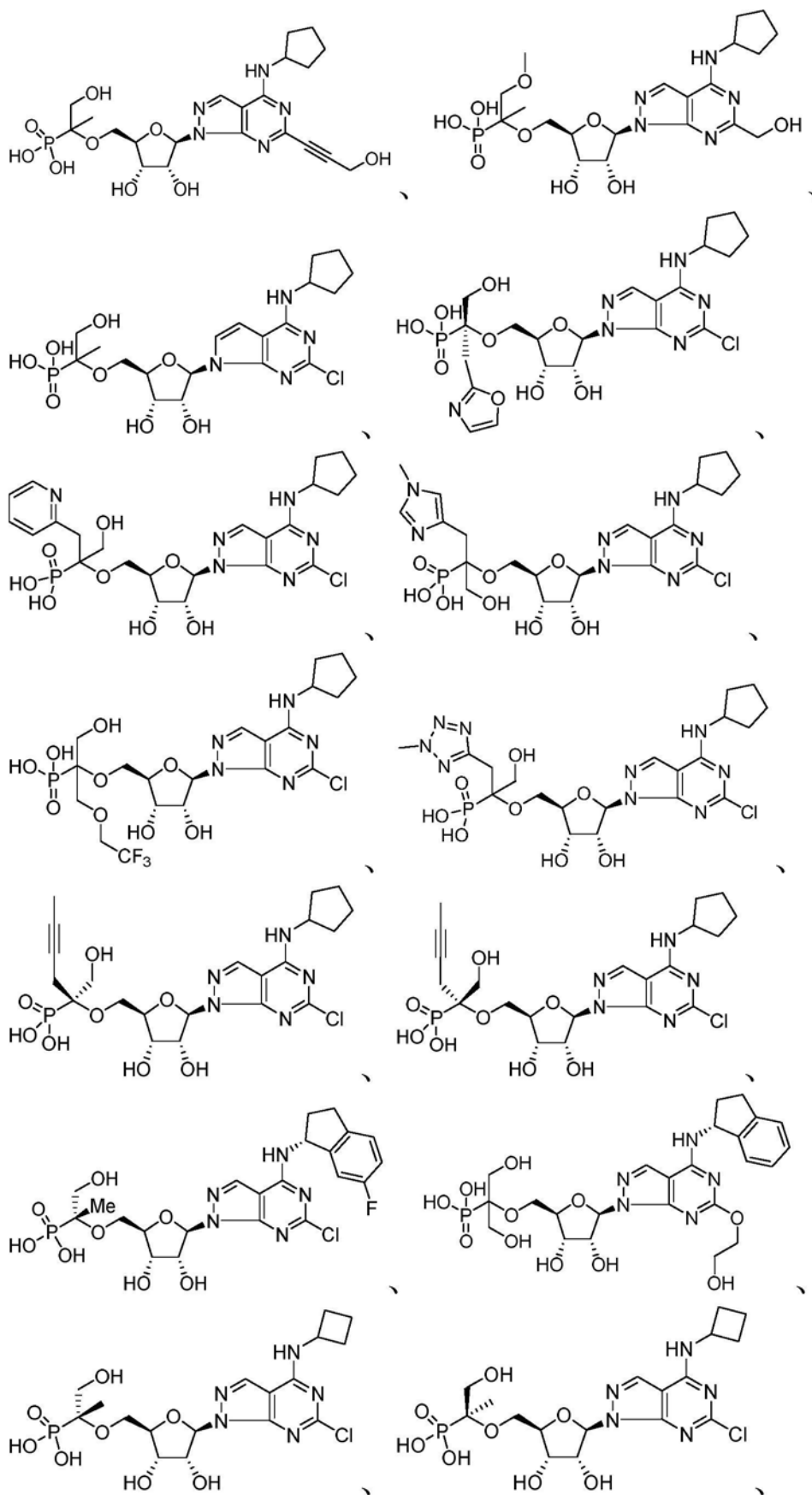


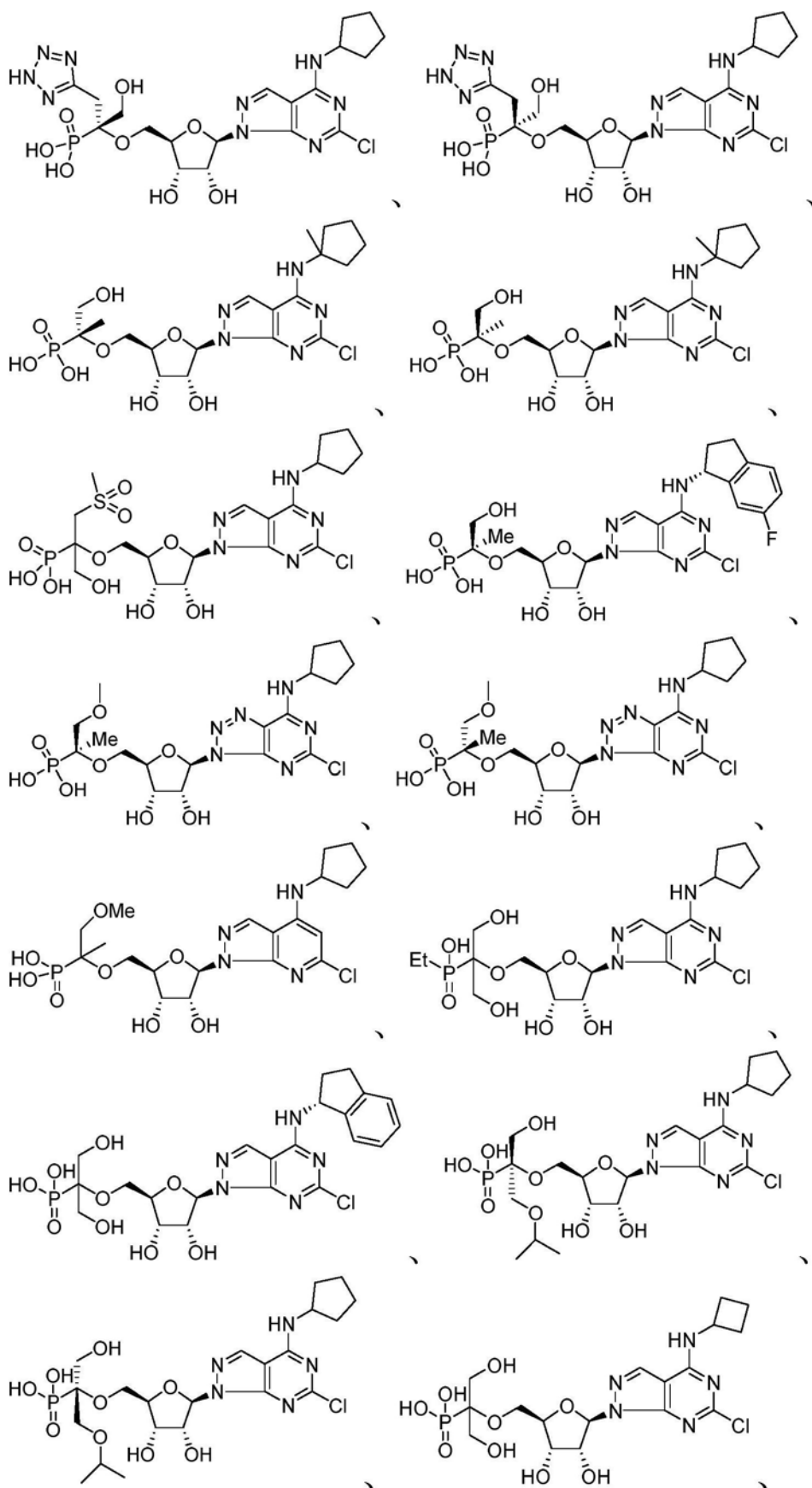


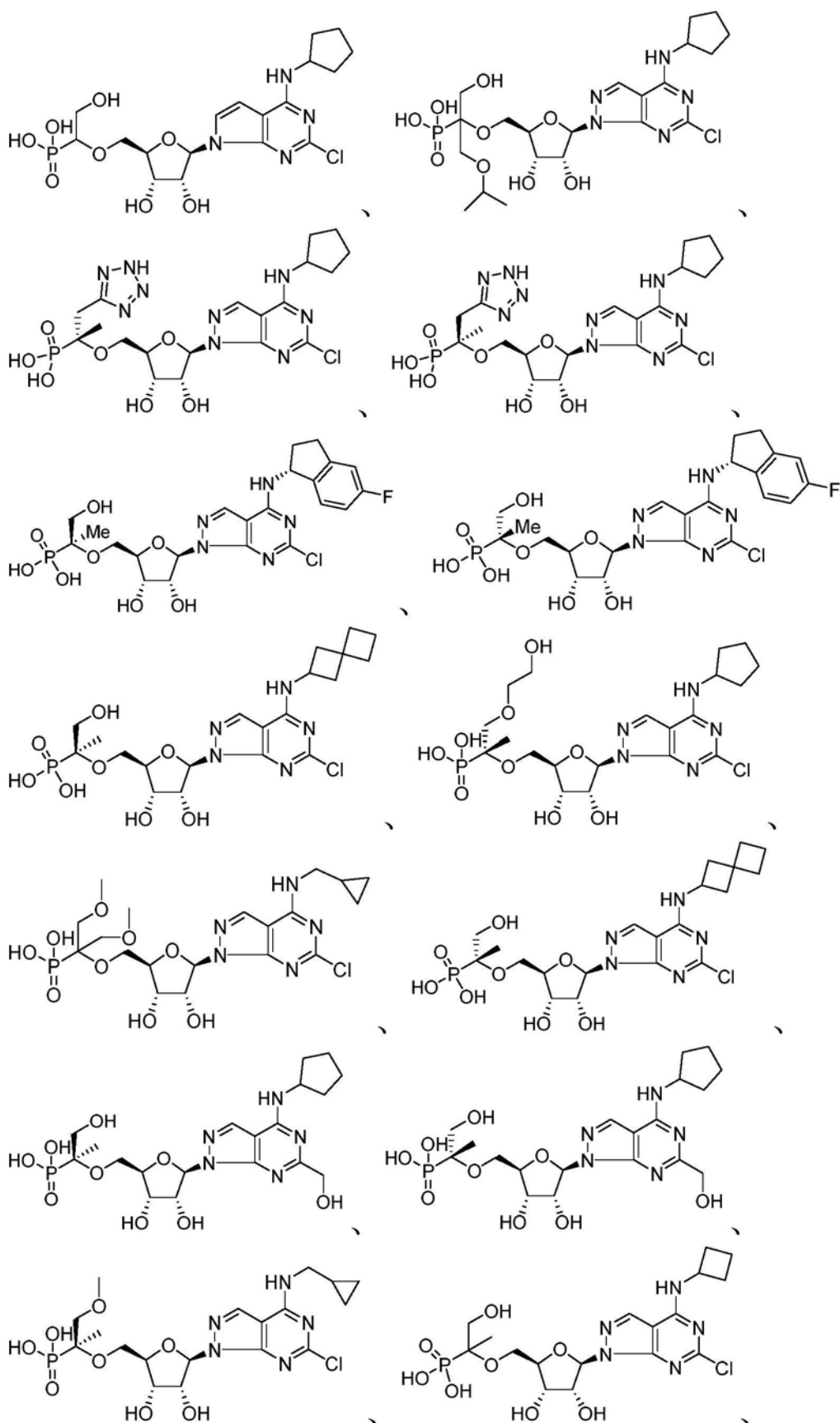


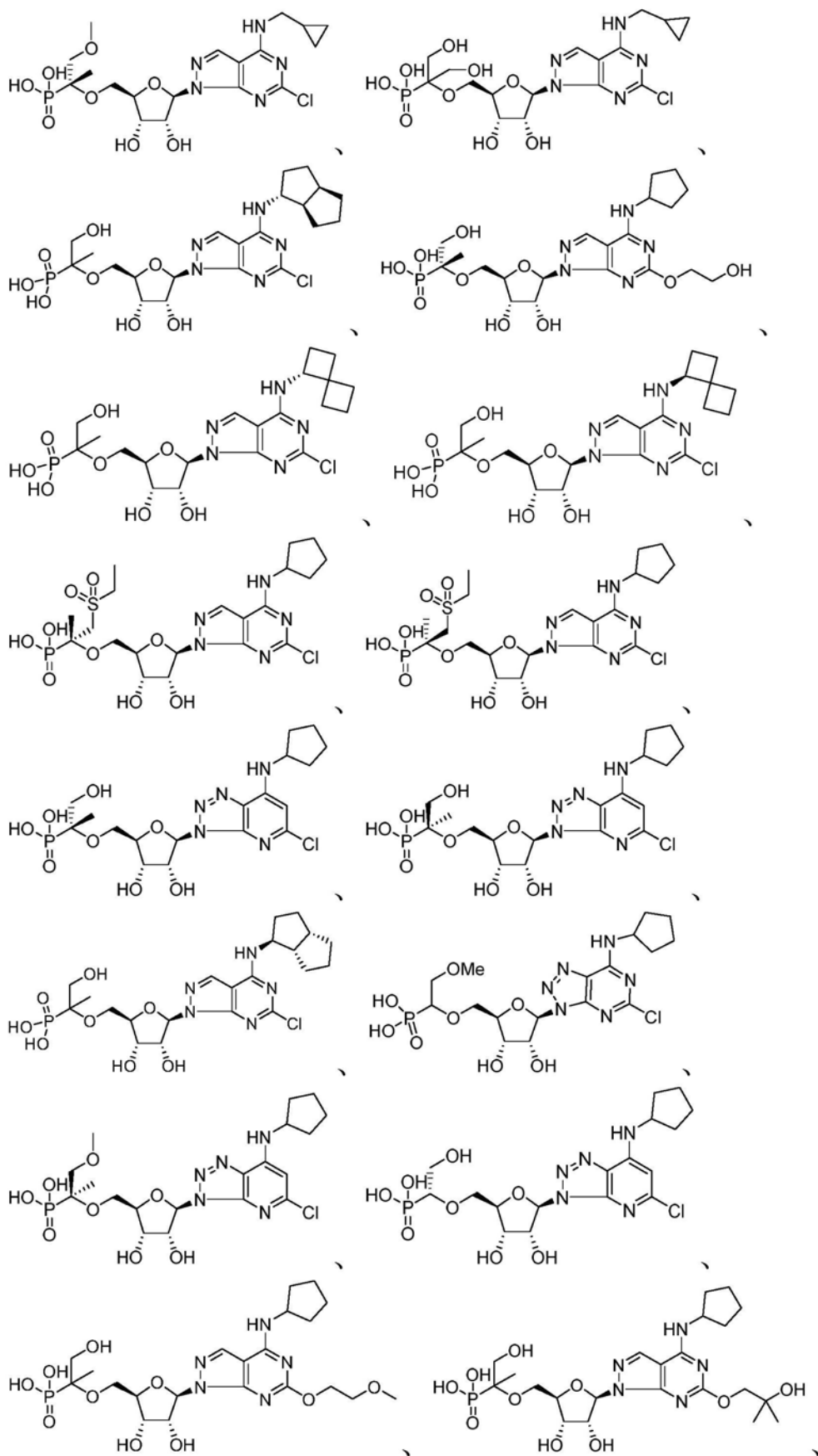


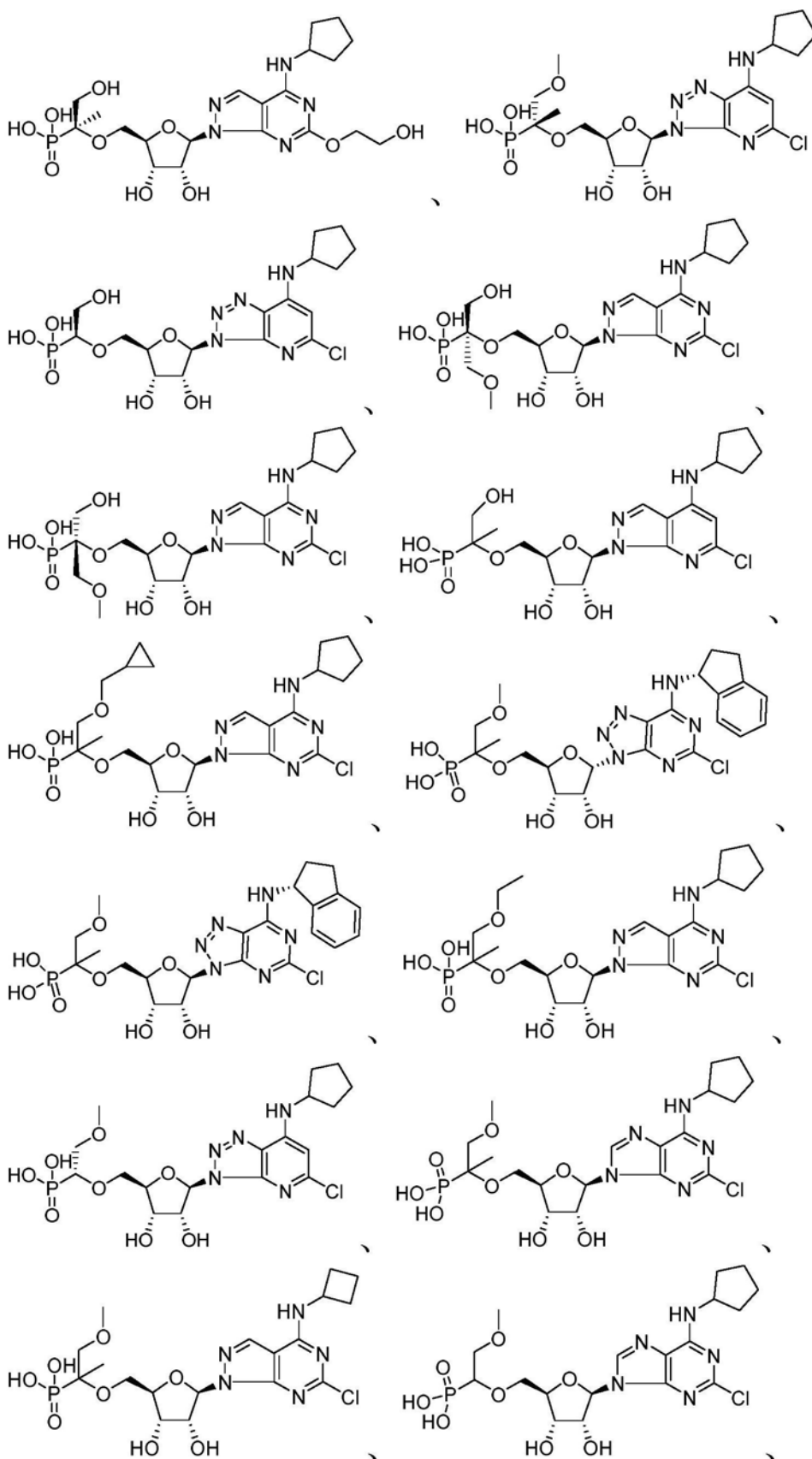


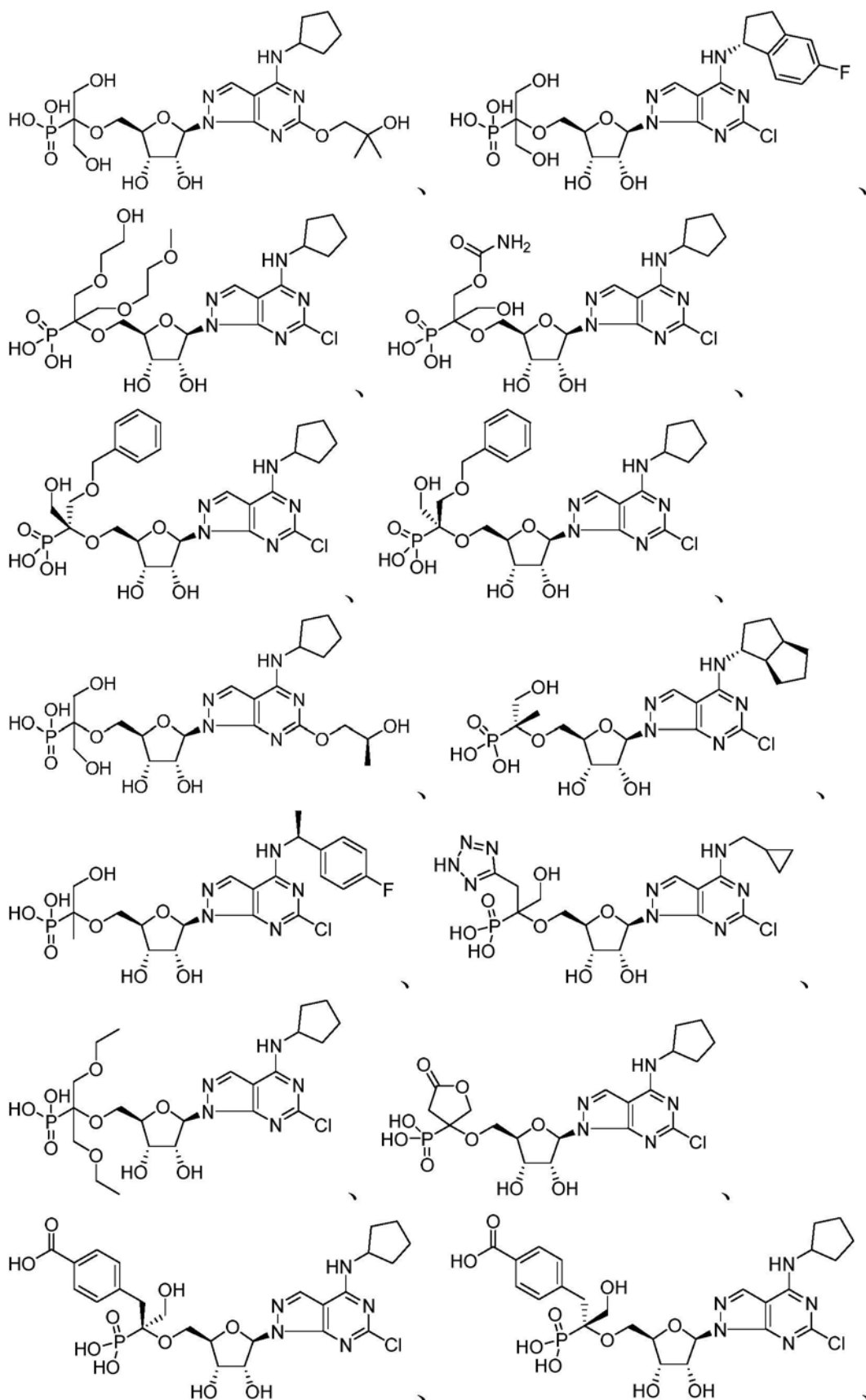


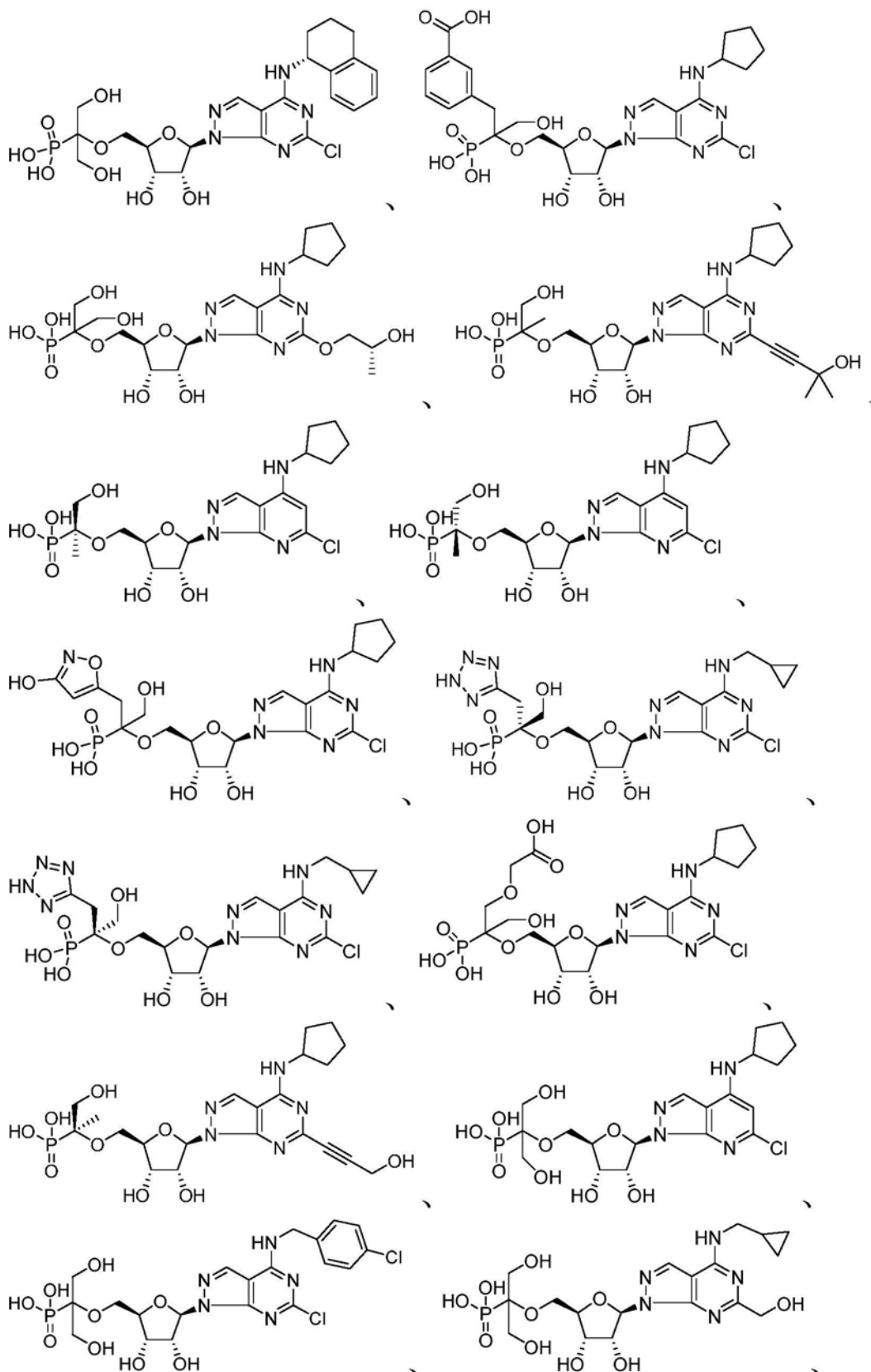


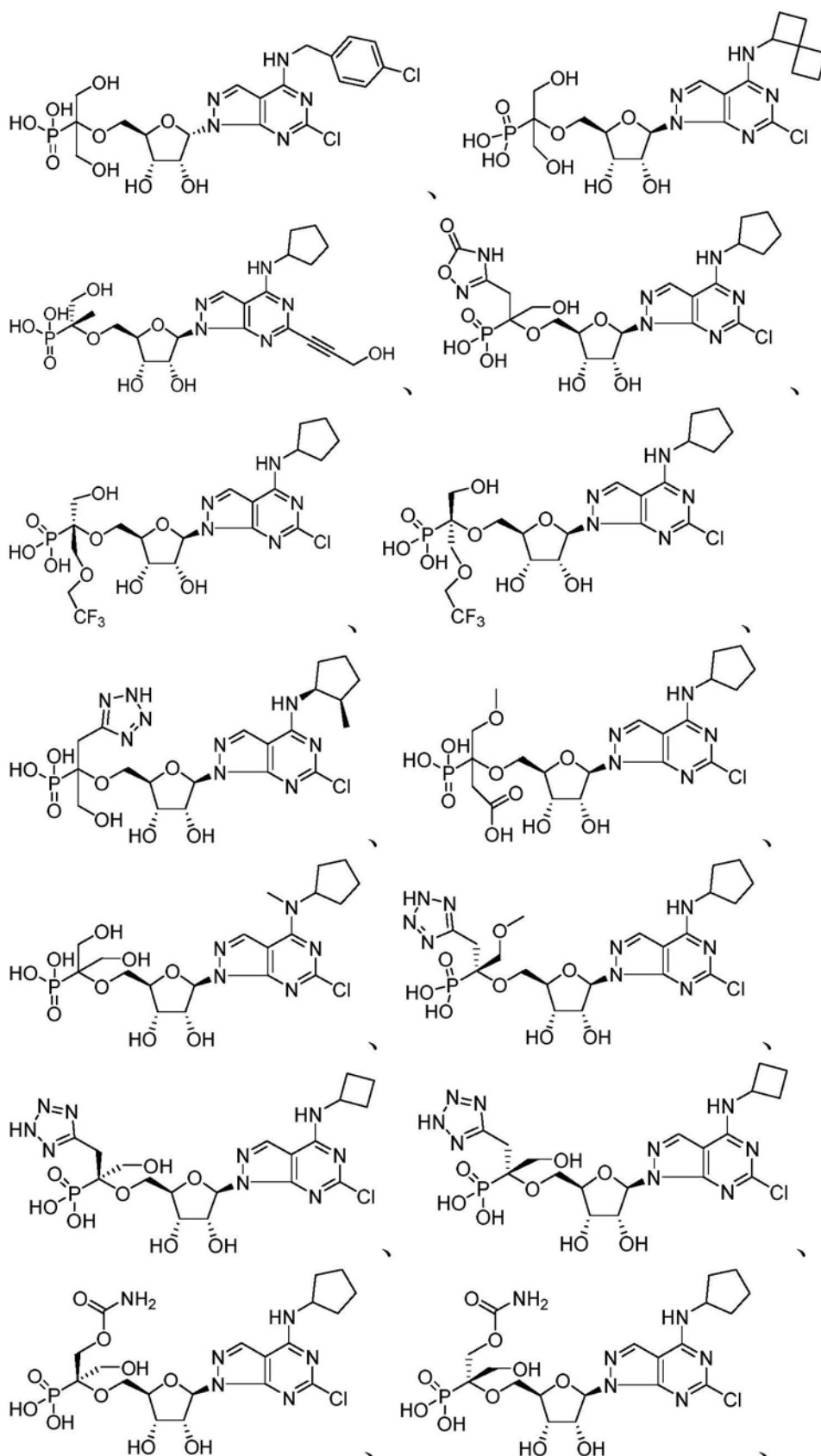


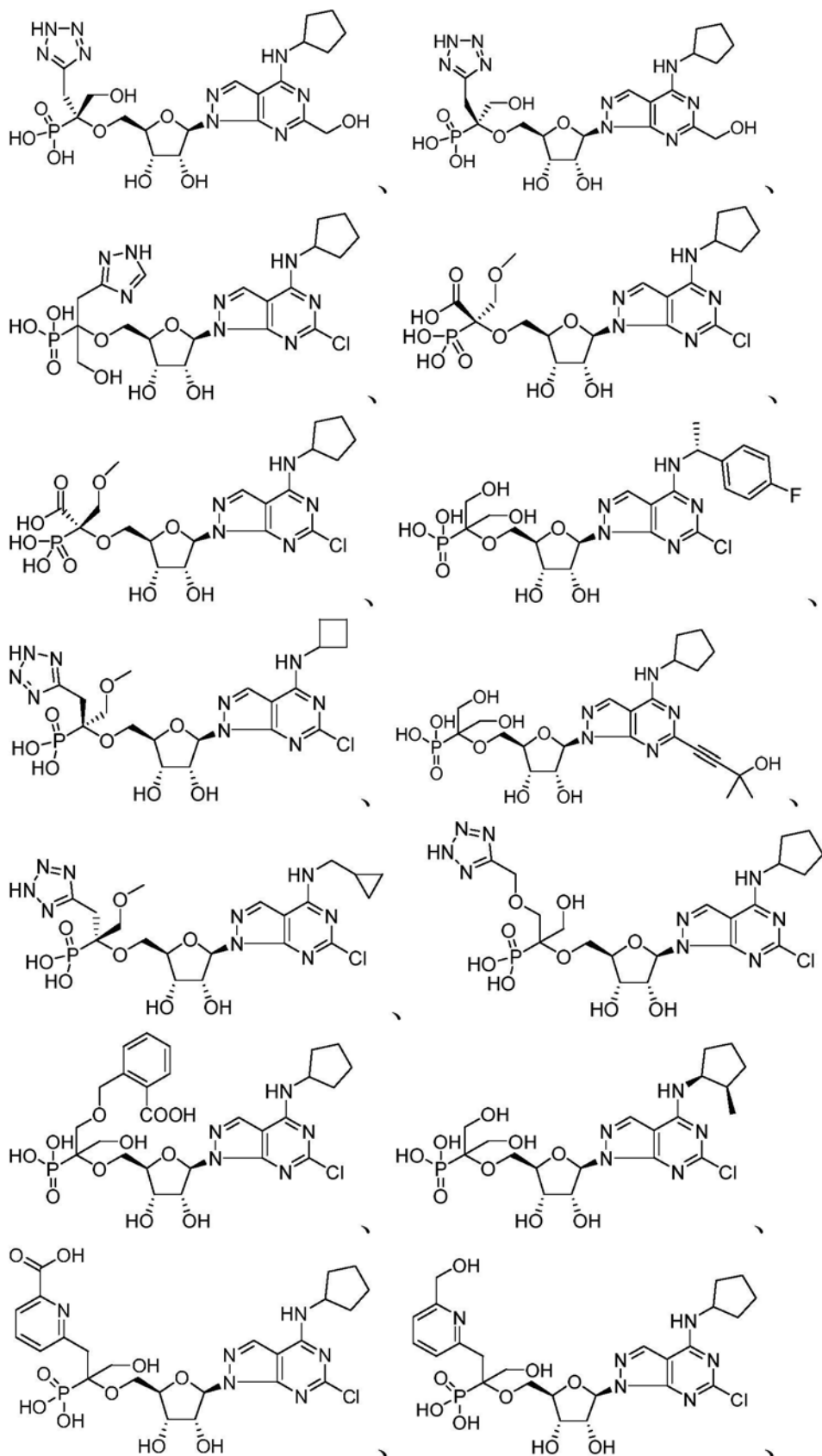


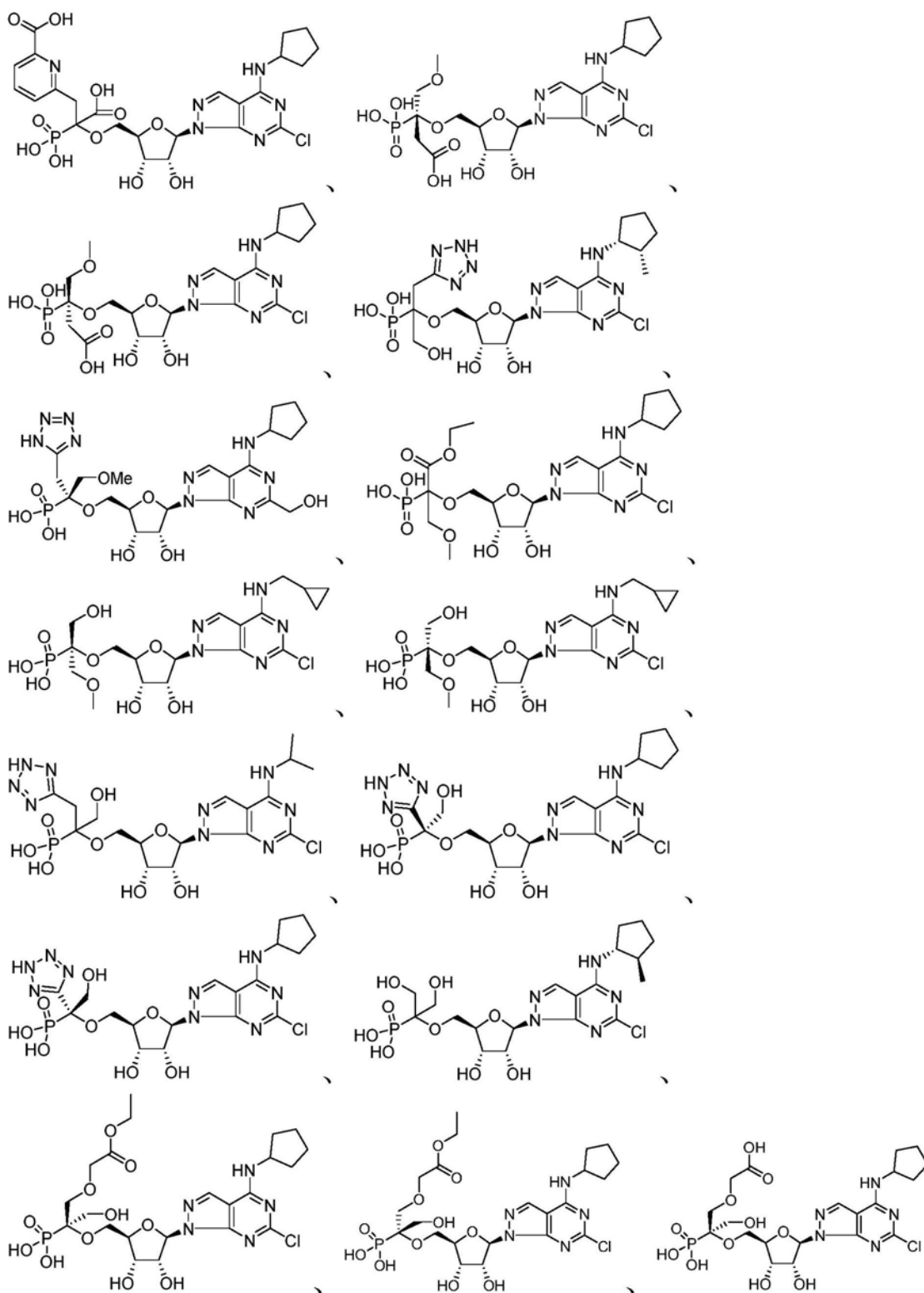


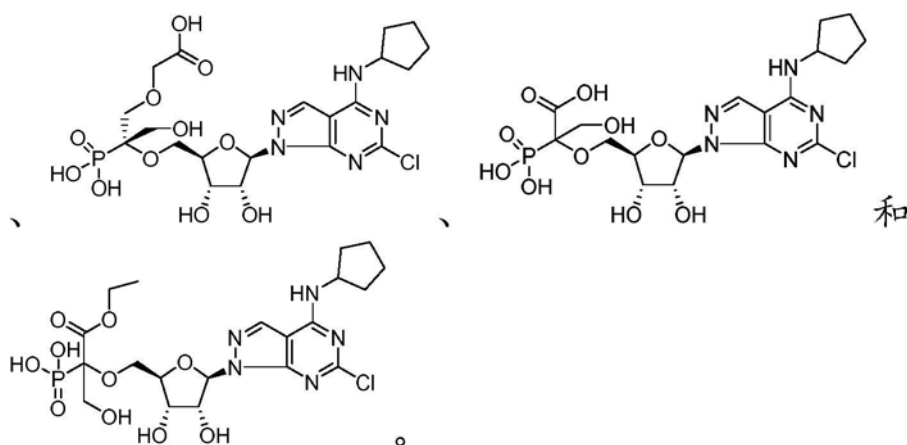












100. 一种药物组合物,其包含权利要求1-99中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,和药学上可接受的赋形剂。

101. 一种抑制CD73的方法,其包括使CD73与权利要求1-99中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体接触。

102. 一种治疗受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用权利要求1-99中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

103. 一种治疗受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用权利要求100的药物组合物。

104. 根据权利要求102或103所述的方法,其中所述癌症是肺癌、黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胃癌、胆囊癌、前列腺癌、肾癌或淋巴瘤。

105. 根据权利要求102-104中任一项所述的方法,其进一步包括施用第二治疗剂。

106. 根据权利要求105所述的方法,其中所述第二治疗剂是化疗剂或免疫治疗剂。

107. 一种治疗受试者的感染的方法,其包括向所述受试者施用权利要求1-99中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

108. 一种治疗受试者的感染的方法,其包括向所述受试者施用权利要求100的药物组合物。

109. 根据权利要求107或108所述的方法,其中所述感染是病毒感染。

110. 根据权利要求107或108所述的方法,其中所述感染是寄生虫感染。

111. 一种治疗受试者的神经变性疾病的方法,其包括向所述受试者施用权利要求1-99中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

112. 一种治疗受试者的神经变性疾病的方法,其包括向所述受试者施用权利要求100的药物组合物。

113. 根据权利要求111或112所述的方法,其中所述神经变性疾病是阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、精神分裂症或自闭症。

CD73抑制剂

交叉引用

[0001] 本申请要求2018年4月30日提交的序号为62/664,841的美国申请、2018年9月27日提交的序号为62/737,647的美国申请、2018年11月8日提交的序号为62/757,714的美国申请、2018年12月10日提交的序号为62/777,697的美国申请和2019年2月26日提交的序号为62/810,790的美国申请的权益,这些申请通过引用整体并入本文。

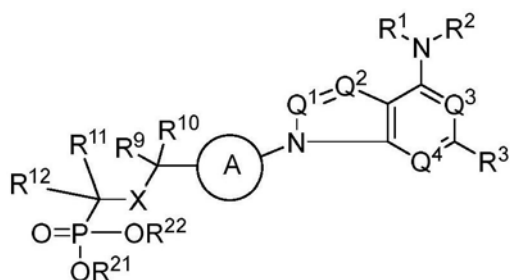
背景技术

[0002] 本领域中对癌症、感染和神经变性疾病的有效治疗存在需求。

发明内容

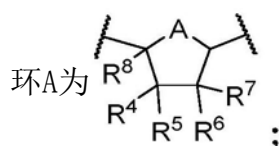
[0003] 本文提供了式(II)和(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,以及包含所述化合物的药物组合物。本发明的化合物和组合物可用作CD73抑制剂。此外,本发明的化合物和组合物可用于治疗癌症、感染和神经变性疾病。

[0004] 本文提供了具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(II);

其中:



Q^1 为N且 Q^2 为CW或者 Q^1 为N且 Q^2 为N;

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 NR^cR^d 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基;

A为 $-\text{O}-$;

X为 $-\text{S}-$ 或 $-\text{O}-$;

R^1 和 R^2 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

R^3 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^{11} 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基取代；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

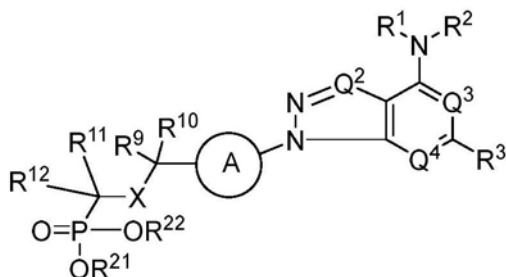
每个 R^b 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任

选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代;且

每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代;

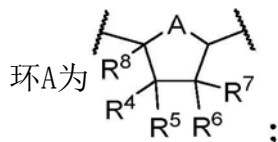
或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0005] 本文还提供了具有式(IV)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(IV);

其中:



Q²为N或CW;

Q³为N且Q⁴为CW;

或者Q³为CW且Q⁴为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-O-、-S-、-S(=O)₂-、-NR¹⁷-或-C(R¹⁸)₂-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R³为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基

(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代;

每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁸为氢、卤素、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R⁹和R¹⁰独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R¹¹为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代;

R¹²为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{12a}取代;

或者R¹¹和R¹²一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个R^{11b}取代;

每个R^{11a}、R^{11b}和R^{12a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代;

每个R^{11c}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

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

每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基取代；

R^{17} 为氢、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；且

每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0006] 本文还公开了包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0007] 本文还公开了抑制CD73的方法，其包括使CD73与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体接触。

[0008] 本文还公开了治疗受试者的癌症的方法，其包括向该受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体，或向该受试者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0009] 本文还公开了治疗受试者的感染的方法，其包括向该受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体，或向该受试者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0010] 本文还公开了治疗受试者的神经变性疾病的方法，其包括向该受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体，或向该受试者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

援引并入

[0011] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均为了此处所述的具体目的通过引用并入本文。

具体实施方式

[0012] CD73是糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定的细胞表面蛋白质，其催化AMP水解为腺苷，并且与将ATP转化为AMP的CD39协同工作。所得的腺苷充当信号传导分子，其激活在许多不同组织中的细胞表面上表达的P1受体。已克隆了四种与G蛋白偶联的P1或腺苷受体，分别命名为A1、A2A、A2B和A3。腺苷影响范围广泛的生理过程，包括神经功能、血管灌注和免疫应答。在这种情况下，举例来说，这种代谢物调节CNS、心血管和免疫系统功能。

[0013] 越来越多的证据提示，肿瘤细胞与其微环境之间的相互作用对于肿瘤发生至关重要。CD73在其中发挥关键作用的嘌呤能信号传导途径已经作为癌症进展的重要参与者而被提出。近年来，已经清楚腺苷是肿瘤微环境中最重要的免疫抑制调节分子之一，并且有助于免疫逃逸和肿瘤进展。

[0014] CD73是癌症发展中的关键蛋白质分子。已经发现CD73在许多癌细胞系和肿瘤类型中过表达，包括例如乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌、胃癌、胆囊癌和与不良预后相关的癌症。

[0015] CD73在肿瘤中的表达受多种机制调节。在乳腺癌中，CD73的表达受到雌激素受体(ER)的负调节。因此，CD73在ER阴性乳腺癌患者中高度表达。也已表明低氧诱导因子-1 α

(HIF-1 α) 调节CD73转录。另外,诸如IFN- γ 等炎性因子影响CD73水平。CD73表达也受细胞系和临床肿瘤样品中CpG岛甲基化的表观遗传调节。

[0016] 除了作为癌症患者的预后生物标志物外,还发现CD73的过表达与疗法抗性在功能上相关。CD73水平升高最初与对包括长春新碱和多柔比星在内的多种化疗剂的抗性有关。

[0017] 已表明CD73与免疫疗法抗性有关。这种外切核苷酸酶通过以下方式参与肿瘤免疫逃逸过程:抑制肿瘤特异性T细胞(特别是T辅助细胞和细胞毒性T细胞)的活化、克隆扩充和归巢;损害溶细胞效应T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤;通过在细胞周围生成腺苷来驱动Treg和Th17细胞的抑制能力;增强1型巨噬细胞向促肿瘤的2型巨噬细胞的转化;并促进MDSC的积累。

[0018] 靶向CD73的小分子抑制剂和单克隆抗体在多种免疫活性小鼠肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性,但在免疫缺陷小鼠肿瘤模型中却没有。总之,这些研究提示,抗CD73治疗活性取决于其在体内引发免疫应答的能力。

[0019] 阻断PD-1、PD-L1和CTLA-4的抗体在癌症患者中显示出令人印象深刻的客观反应。最新数据表明,在一些小鼠肿瘤模型中,抗CD73mAb显著增强了抗CTLA-4和抗PD-1mAb两者的活性。除检查点阻断外,CD73介导的腺苷产生还可能有助于对包括CAR-T细胞和癌症疫苗在内的其他免疫疗法的抗性。

[0020] 干扰CD73活性代表了使肿瘤对疗法重新敏感的策略。基于CD73与疗法抗性之间的关联,将抗CD73治疗与化学疗法或免疫疗法联合是增强其在高CD73水平癌症患者中的活性的有效方法。在一些情况下,CD73表达充当生物标志物来鉴定可从抗CD73联合疗法中受益的患者。

[0021] 在一些情况下,CD39/CD73对使ATP驱动的促炎性细胞活性向腺苷介导的抗炎状态转变。许多研究表明,在由多种微生物引起的感染过程中,CD39/CD73轴的活性发生变化。在感染鼠弓形虫(*Toxoplasma gondii*)的小鼠大脑中也观察到CD73表达增加,其通过产生腺苷而促进寄生虫的生命周期。因此,对CD73的药理学阻断是治疗人类弓形虫病的一种有前途的治疗方法。

[0022] 在感染巨细胞病毒(CMV)的内皮细胞中已观察到CD39和CD73的表达和活性增强。与外切核苷酸酶上调相关的局部腺苷产量增加产生了免疫抑制性和抗血栓形成性微环境,其有利于病毒进入靶细胞。

[0023] 在一些情况下,CD73抑制剂通过驱动腺苷产量的减少,可用作抗病毒药。CD39和CD73在感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的个体的淋巴细胞上表达/活性的升高指示了外切核苷酸酶在与该疾病相关的免疫功能障碍中的作用。实际上,已在不同群组HIV感染患者中观察到表达CD39的Treg比例增加,以及Treg上的CD39表达与疾病进展之间的正相关。还已经表明,HIV阳性患者的CD39+Treg数目较高,并且他们的Teff在体外对腺苷的抑制作用表现出提高的敏感性,这与免疫抑制A2A受体的表达升高有关。

[0024] 在中枢神经系统中,腺苷在控制多种神经功能中起关键作用。通过激活P1受体,腺苷参与多种生理和病理过程,例如调节睡眠、一般唤醒状态和活动、局部神经元兴奋性以及脑血流与能量需求的耦合。在一些情况下,通过CD73抑制剂操纵腺苷的产生可用于治疗神经变性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病,以及精神障碍,如精神分裂症和自闭症。

定义

[0025] 如在本文中和在所附权利要求书中所用的,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂,而提及“该细胞”包括提及一种或多种细胞(或多个细胞)和本领域技术人员已知的其等同物,等等。当本文针对物理性质如分子量或化学性质如化学式使用范围时,旨在包括本文中范围和具体实施方案的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时使用的术语“约”是指所提及的数字或数值范围为在实验可变性范围内(或者在统计实验误差范围内)的近似值,因此在一些情况下,该数字或数值范围将在所述数字或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(以及相关的术语,如“包括”或“具有”或“含有”)并非旨在排除,在其他某些实施方案中,例如,本文描述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

[0026] 如在本说明书及所附权利要求书中所使用的,除非指出意思相反,否则下列术语具有以下所述的含义。

[0027] “烷基”是指具有1至约10个碳原子,或1至6个碳原子的任选取代的直链的或任选取代的支链的饱和烃单价基团。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长的烷基,如庚基、辛基等。无论在本文中何时出现,诸如“C₁-C₆烷基”的数值范围均意指该烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖在没有指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”。在一些实施方案中,该烷基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。除非在本说明书中另外具体指明,否则烷基任选地被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,该烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,该烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,该烷基任选地被卤素取代。

[0028] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键且具有2至约10个碳原子,更优选2至约6个碳原子的任选取代的直链的,或任选取代的支链的烃单价基团。该基团围绕双键可以是顺式或反式构象,并且应理解为包括这两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基[-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。无论在本文中何时出现,诸如“C₂-C₆烯基”的数值范围均意指该烯基可以由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,但本定义还涵盖在没有指定数值范围的情况下出现的术语“烯基”。在一些实施方案中,该烯基是C₂-C₁₀烯基、C₂-C₉烯基、C₂-C₈烯基、C₂-C₇烯基、C₂-C₆烯基、C₂-C₅烯基、C₂-C₄烯基、C₂-C₃烯基或C₂烯基。除非在本说明书中另外具体指明,否则烯基任选地被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0029] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键且具有2至约10个碳原子,更优选2至约6个碳原子的任选取代的直链的,或任选取代的支链的烃单价基团。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。无论在本文中何时出现,诸如“C₂-C₆炔基”的数值范围均意指该炔基可以由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,但本定义还涵盖在没有指定数值范围的情况下出现的术语“炔基”。在一些实施方案中,该炔基是C₂-C₁₀炔基、C₂-C₉炔基、C₂-C₈炔基、C₂-C₇炔基、C₂-C₆炔基、C₂-C₅炔基、C₂-C₄炔基、C₂-C₃炔基或C₂炔基。除非在本说明书中另外具体指明,否则炔基任选地被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0030] “亚烷基”是指直链或支链的二价烃链。除非在本说明书中另外具体指明,否则亚烷基可以任选地被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,该亚烷基任选地被卤素取代。

[0031] “烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a为如上定义的烷基基团。除非在本说明书中另外具体指明,否则烷氧基可以任选地被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,该烷氧基任选地被卤素取代。

[0032] “芳基”是指由包含氢、6至30个碳原子和至少一个芳香环的烃环体系衍生的基团。该芳基基团可以是单环、二环、三环或四环环系，其可包括稠合（当与环烷基或杂环烷基环稠合时，该芳基通过芳环原子键合）或桥接的环系。在一些实施方案中，该芳基是6至10元芳基。在一些实施方案中，该芳基是6元芳基。芳基基团包括但不限于由亚苾基、亚萘基、亚菲基、蒽、萵、茛、蒽、茛、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、萘、非那烯、菲、七曜烯、芘和苯并菲的烃环体系衍生的芳基基团。在一些实施方案中，该芳基是苯基。除非在本说明书中另外具体指明，否则芳基可以任选地例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中，芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，该芳基任选地被卤素取代。

[0033] “环烷基”是指稳定的、部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,该环烷基通过非芳环原子键合)或桥接的环系。代表性的环烷基包括但不限于具有3至15个碳原子(C₃-C₁₅环烷基)、3至10个碳原子(C₃-C₁₀环烷基)、3至8个碳原子(C₃-C₈环烷基)、3至6个碳原子(C₃-C₆环烷基)、3至5个碳原子(C₃-C₅环烷基)或3至4个碳原子(C₃-C₄环烷基)的环烷基。在一些实施方案中,该环烷基是3至6元环烷基。在一些实施方案中,该环烷基是5至6元环烷基。单环环烷基包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环的环烷基或碳环包括,例如,金刚烷基、降冰片基、十氢化萘基、双环

[3.3.0] 辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式十氢化萘、反式十氢化萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷和7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基。部分饱和的环烷基包括,例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在本说明书中另外具体指明,否则环烷基任选地被例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,该环烷基任选地被卤素取代。

[0034] “卤代”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代。在一些实施方案中,卤素是氟或氯。在一些实施方案中,卤素是氟。

[0035] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷基基团,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。

[0036] “杂环烷基”是指包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的稳定的3至24元部分或完全饱和的环基团。除非在本说明书中另外具体指明,否则杂环烷基基团可以是单环、二环、三环或四环环系,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,该杂环烷基基团通过非芳环原子键合)或桥接的环系;并且该杂环烷基基团中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,该杂环烷基是3至6元杂环烷基。在一些实施方案中,该杂环烷基是5至6元杂环烷基。这类杂环烷基基团的实例包括但不限于吡丙啶基、氮杂环丁烷基、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(4-piperidonyl)、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、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-1,3-二氧戊环-4-基和2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另有说明,否则杂环烷基在环中具有2至10个碳原子。应当理解,当提到杂环烷基中的碳原子数目时,杂环烷基中的碳原子数目与组成该杂环烷基的原子(包括杂原子)(即,杂环烷基环的骨架原子)的总数不同。除非在本说明书中另外具体指明,否则杂环烷基任选地被例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,该杂环烷基任选地被卤素取代。

[0037] “杂烷基”是指这样的烷基,其中该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。杂烷基在该杂烷基的碳原子处连接至该分子的其余部分。在一方面,杂烷基是C₁-C₆杂烷基,其中该杂烷基包含1至6个碳原子和一个或多个除碳以外的原子,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合,其中该杂烷基在杂烷基的碳原子处与该分子的其余部分连接。这样的杂烷基的实例是,例如,-CH₂OCH₃、-

CH₂CH₂OCH₃或-CH(CH₃)OCH₃。除非在本说明书中另外具体指明,否则杂烷基任选地被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,该杂烷基任选地被卤素取代。

[0038] “杂芳基”是指包含氢原子、1至13个碳原子、1至6个选自氮、氧、磷和硫的杂原子以及至少一个芳环的5至14元环系基团。杂芳基可以是单环、二环、三环或四环环系,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,该杂芳基通过芳环原子键合)或桥接的环系;并且在该杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,该杂芳基是5至10元杂芳基。在一些实施方案中,该杂芳基是5至6元杂芳基。实例包括但不限于氮杂茛萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基(benzindolyl)、苯并二氧戊环基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂茛萘基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基(benzonaphthofuranyl)、苯并噁唑基、苯并二氧戊环基、苯并二噁英基(benzodioxinyl)、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(benzothieryl或benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、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、吡唑基、异吡唑基、异吡唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、萘基、噻二唑基、2-氧代氮杂茛萘基、噻唑基、环氧乙烷基、1-氧代吡啶基、1-氧代噻唑基、1-氧代吡嗪基、1-氧代哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基、哒嗪基、噻唑基、噻唑基、噻唑基、奎宁环基、异噻唑基、四氢噻唑基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。除非在本说明书中另外具体指明,否则杂芳基任选地被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,该杂芳基任选地被卤素取代。

[0039] “羟基烷基”是指被一个或多个-OH取代的如上定义的烷基基团,例如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、羟基戊基、二羟基甲基、二羟基乙基、二羟基丙基、二羟基丁基、二羟基戊基等。

[0040] “氧代”是指=O。

[0041] 术语“可选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的情形和其中所述事件或情况不发生的情形。例如,“任选取代的烷基”意指如上定义的“烷基”或“取代的烷基”。此外,任选取代的基团可以是未取代的(例如,-CH₂CH₃)、完全取代的(例如,-CF₂CF₃)、单取代的(例如,-CH₂CH₂F),或是在完全取代与单取代之间的任一水平被取代的(例如,-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。关于包含一个或多个取代基的任何基团,本领域技术人员将会理解,此类基团并不打算引入在空间上不切实际和/或在合成上不可行的任何取代或取代模式(例如,取代的烷基包括任选取代的环烷基,其继而被定义为包括任选取代的烷基,这可能是无穷的)。因此,所

述的任何取代基通常应被理解为具有约1,000道尔顿,并且更典型地,最大约500道尔顿的最大分子量。

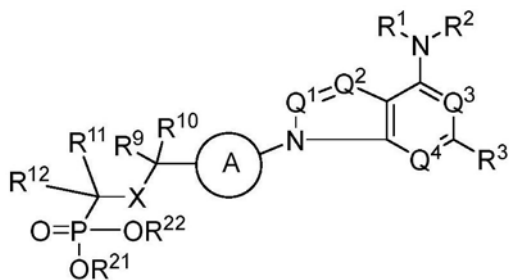
[0042] 术语“抑制”、“阻断”、“阻抑”及其语法变化形式在本文中可互换使用,是指生物学活性的任何统计学上显著的降低,包括活性的完全阻断。在一些实施方案中,“抑制”是指生物活性降低约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约100%。因此,当使用术语“抑制”或“阻抑”来描述例如对CD73的酶活性的作用时,该术语是指相对于未经处理的(对照)细胞中CD73介导的5'-核苷酸酶活性,本文公开的化合物在统计学上显著地降低CD73的5'-核苷酸酶活性(将单磷酸腺苷AMP水解为腺苷的分解代谢)的能力。在一些情况下,表达CD73的细胞是天然存在的细胞或细胞系(例如癌细胞),或者通过将编码CD73的核酸引入宿主细胞中而重组产生。在一些方面,本文公开的化合物在统计学上显著地降低生物流体中CD73的可溶性形式的5'-核苷酸酶活性。在一方面,本文公开的化合物将CD73介导的5'-核苷酸酶活性抑制至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或约100%,例如,通过实施例描述的方法和/或本领域已知的方法所确定的。

[0043] 如本文所用的,“治疗”或“处理”或“减轻”或“改善”可互换使用。这些术语是指获得有益的或期望的结果(包括但不限于治疗益处和/或预防益处)的途径。所谓“治疗益处”是指所治疗的潜在病症的消除或改善。另外,治疗益处也可以如下实现:一种或多种与该潜在病症相关的生理学症状得到根除或改善,使得在患者中观察到起色,虽然该患者仍受该潜在病症的折磨。对于预防益处,在一些实施方案中,将所述组合物施用于处于发生特定疾病的风险中的患者,或报告疾病的一种或多种生理学症状的患者,即便尚未作出该疾病的诊断。

化合物

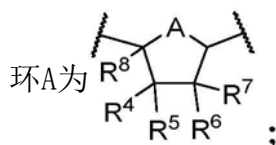
[0044] 本文描述了作为CD73抑制剂的化合物。这些化合物和包含这些化合物的组合物可用于治疗癌症、感染和神经变性疾病。

[0045] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(I);

其中:



Q^1 和 Q^2 独立地为N或CW;

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-S(=O)₂-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R³为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代;

每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁸为氢、卤素、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R⁹和R¹⁰独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代;

R¹²为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基

或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基取代；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-

$\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

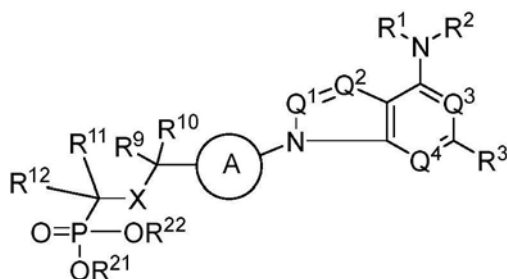
每个 R^{a} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

每个 R^{b} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；且

每个 R^{c} 和 R^{d} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

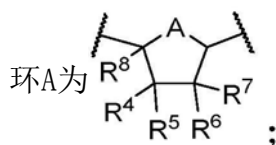
或者 R^{c} 和 R^{d} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代的杂环烷基。

[0046] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(I);

其中:



Q^1 和 Q^2 独立地为N或CW;

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基;

A为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-$;

X为 $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

R^1 和 R^2 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂

环烷基；

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

R^3 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^{11} 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}$

(=O) $2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)2R^a$ 、 $-S(=O)2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)2R^a$ 、 $-NHS(=O)2R^a$ 、 $-S(=O)2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)2R^a$ 、 $-NHS(=O)2R^a$ 、 $-S(=O)2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

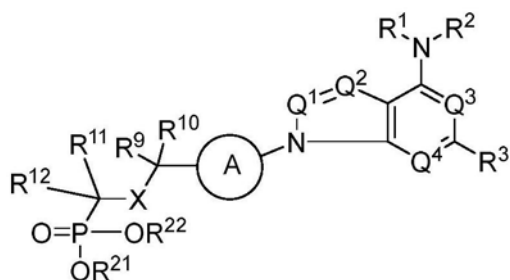
每个 R^a 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代；

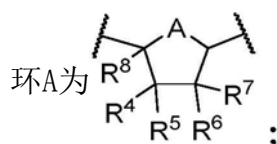
或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的杂环烷基。

[0047] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(I);

其中:



Q^1 和 Q^2 独立地为N或CW;

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-S(=O)₂-;

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

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基;

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);

R^3 为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^8 为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)$

OR^b 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

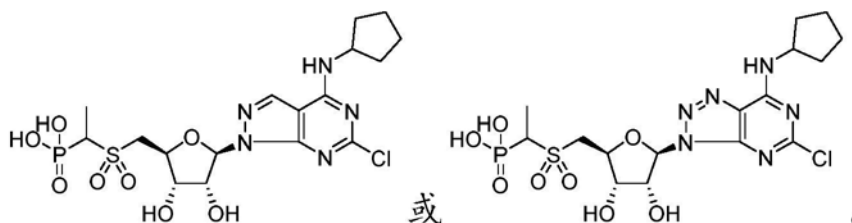
每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代的杂环烷基；

条件是所述化合物不是：



[0048] 在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^1 为N且 Q^2 为CW。在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^1 为CW且 Q^2 为N。在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^1 为N且 Q^2 为N。在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^1 为CW且 Q^2 为CW。在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^1 为N且 Q^2 为N或者 Q^1 为N且 Q^2 为CW。

[0049] 在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^3 为N且 Q^4 为CW。在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^4 为N且 Q^3 为CW。在式(I)化合物的一些实施方案中, Q^3 为N且 Q^4 为N。

[0050] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个W独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个W独立地为氢、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个W为氢。

[0051] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^3 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、炔基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^3 为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。

[0052] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^3 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^3 为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^3 为卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^3 为卤素。

[0053] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地为卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地为卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或环烷基。

[0054] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^1 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^1 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、环烷基、杂环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^1 为环烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基);其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代的环烷基。

[0055] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地为卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0056] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^2 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^2 为氢。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基。

[0057] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、环烷基或杂环烷

基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氟烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。

[0058] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^8 为氢或 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^8 为氢。

[0059] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 为氢。

[0060] 在式(I)化合物的一些实施方案中,A为 $-O-$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中,A为 $-CH_2-$ 。

[0061] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 或 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢。

[0062] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 或 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或 $-OR^b$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或 $-OH$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为卤素或 $-OH$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢或 $-OH$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 为 $-OH$ 。

[0063] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 为 $-OH$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为卤素或 $-OH$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为氢或 $-OH$ 。

[0064] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、 C_1-C_{20} 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、 C_1-C_{20} 烷基或芳基;其中每个烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代的 C_1-C_{20} 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 为氢。

[0065] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 或 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地为 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)NR^cR^d$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地为 $-C(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)OR^b$ 。

[0066] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基。

[0067] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的

一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0068] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 羟基烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1-C_6 羟基烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{12} 不是氢。

[0069] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{12a}独立地为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。

[0070] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{12a}独立地为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。

[0071] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{12a}独立地为-OR¹³、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³C(=O)R¹⁴、环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。

[0072] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基或杂芳基; 其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为被一个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_1-C_6 羟基烷基。

[0073] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{11a}独立地为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{11a}独立地为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。

(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11a}独立地为-OR¹³、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³C(=O)R¹⁴、环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11a}独立地为任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代的芳基。

[0074] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11a}独立地为-OR¹³。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11a}独立地为-S(=O)₂R¹⁴。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11a}独立地为任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代的环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11a}独立地为-NR¹³C(=O)R¹⁴。

[0075] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11c}独立地为氧代(当可行时)、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卤代烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11c}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11c}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0076] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R¹¹和R¹²一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个R^{11b}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中，R¹¹和R¹²一起形成任选地被一个、两个或三个R^{11b}取代的环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，R¹¹和R¹²一起形成任选地被一个、两个或三个R^{11b}取代的杂环烷基。

[0077] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11b}独立地为氧代(当可行时)、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卤代烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{11b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0078] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R¹³独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{13a}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R¹³独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{13a}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R¹³独立地为氢或C₁-C₆烷基。

[0079] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{13a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{13a}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{13a}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0080] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基。

[0081] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^{14a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-

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 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14a} 独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14a} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

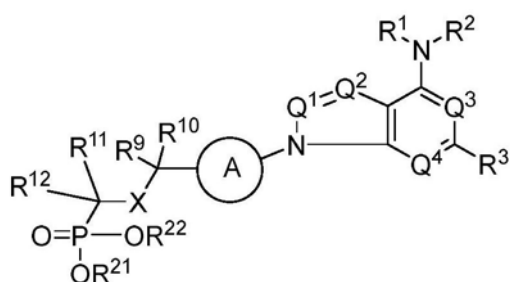
[0082] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。

[0083] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成杂环烷基。

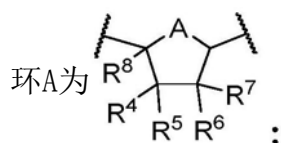
[0084] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0085] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(II);

其中:



Q^1 为N且 Q^2 为CW或者 Q^1 为N且 Q^2 为N;

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-;

X为-S-或-O-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R³为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代;

每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁸为氢、卤素、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R⁹和R¹⁰独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代;

R¹²为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、

两个或三个R^{12a}取代;

或者R¹¹和R¹²一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个R^{11b}取代;

每个R^{11a}、R^{11b}和R^{12a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代;

每个R^{11c}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

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

每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代；

每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代；

或者R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{15b}取代的杂环烷基；

每个R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}和R^{15b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基取代;

R²¹和R²²独立地为氢、C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{21a}取代;

或者R²¹和R²²与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{21b}取代的杂环烷基；

每个R^{21a}和R^{21b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC

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

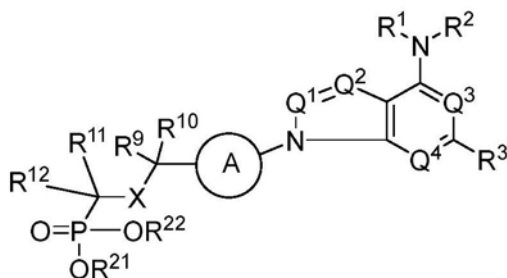
每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；且

每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

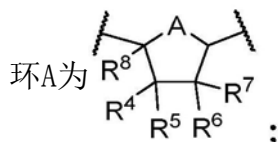
或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0086] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(II);

其中:



Q¹为N且Q²为CW或者Q¹为N且Q²为N;

Q³和Q⁴独立地为N或CW;条件是Q³或Q⁴中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-;

X为-S-或-O-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

R^3 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^{11} 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$

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

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

每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代；

每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代；

或者R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{15b}取代的杂环烷基；

每个R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}和R^{15b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

R²¹和R²²独立地为氢、C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{21a}取代；

或者R²¹和R²²与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{21b}取代的杂环烷基；

每个R^{21a}和R^{21b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

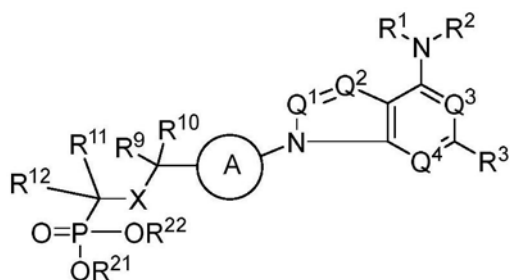
每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；且

每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、

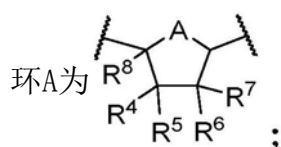
C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0087] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(II);

其中:



Q¹为N且Q²为CW或者Q¹为N且Q²为N;

Q³和Q⁴独立地为N或CW;条件是Q³或Q⁴中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-;

X为-S-或-O-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R³为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁸为氢、卤素、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

O) OR^b 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NRC^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NRC^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRC^d$ 、 $-OC(=O)NRC^d$ 、 $-NR^bC(=O)NRC^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

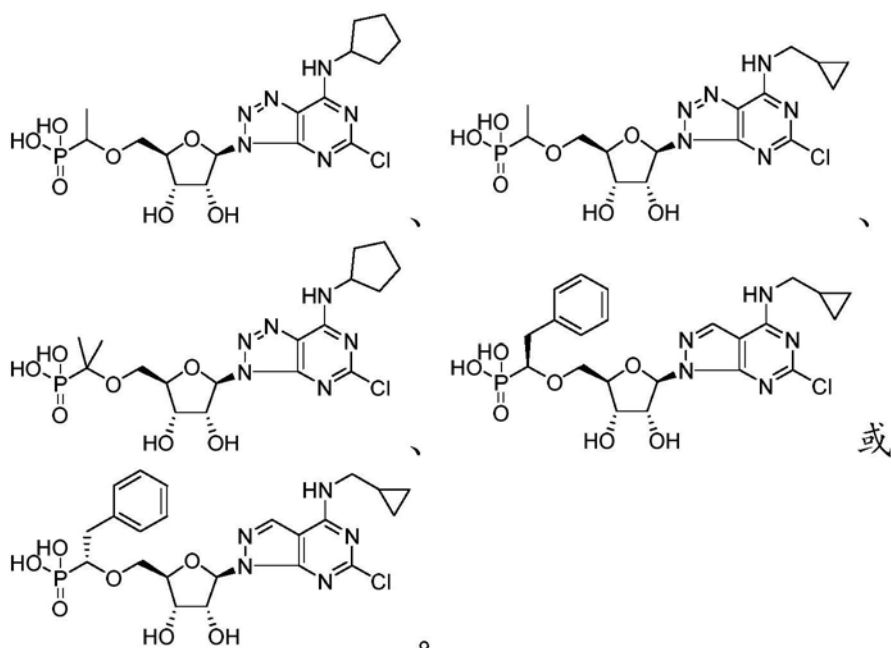
每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

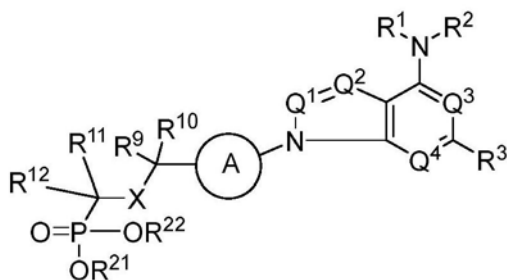
或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的杂环烷基；

条件是所述化合物不是：



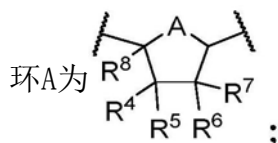
[0088] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的

盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体：



式(II)；

其中：



Q^1 为N且 Q^2 为CW或者 Q^1 为N且 Q^2 为N；

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW；条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N；

每个W独立地为氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基；

A为-0-；

X为-0-；

R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代；

每个 R^{1a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基；

R^3 为卤素、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基；其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素或-OR^b；

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或-OR^b；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基；

R^8 为氢；

R^9 和 R^{10} 为氢；

R^{11} 为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)OR¹³、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、-OR¹³、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 杂烷基；其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、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

立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代；

每个 R^{14} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代；

每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代；

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢或 C_1 - C_{20} 烷基；

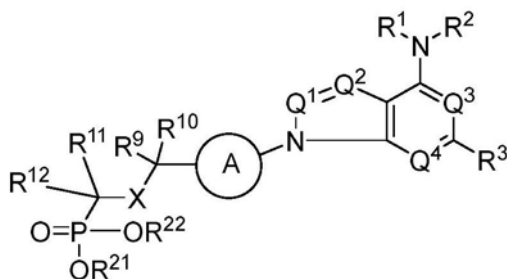
每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

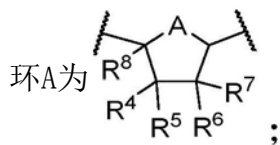
或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的杂环烷基。

[0089] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(II);

其中:



Q^1 为N且 Q^2 为CW或者 Q^1 为N且 Q^2 为N;

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W为氢;

A为-O-;

X为-O-;

R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(环烷基);其中每个烷基、环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代;

每个 R^{1a} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基;

R^3 为卤素、-OR^b、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素或-OR^b;

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或-OR^b;

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基;

R^8 为氢;

R^9 和 R^{10} 为氢;

R^{11} 为-CN、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)OR¹³、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基或杂芳基;其中每个烷基、炔基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代;

R^{12} 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_2 - C_6 炔基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代;

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代;

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-OR¹³、-SR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代;

每个 R^{11c} 独立地为-OR^b、-C(=O)OR^b或 C_1 - C_6 羟基烷基;

每个 R^{13} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代;

每个 R^{14} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^{13a} 独立地为-OR^b、-C(=O)OR^b、环烷基、芳基或杂芳基;

R^{21} 和 R^{22} 为氢;

每个 R^a 独立地为任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的 C_1 - C_6 烷基;

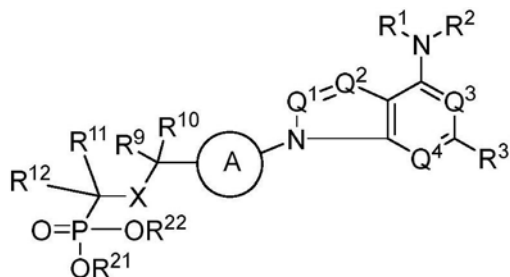
每个 R^b 独立地为氢或任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的 C_1 - C_6 烷基;且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢或任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、 C_1 - C_6

烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的C₁-C₆烷基；

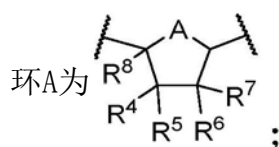
或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0090] 在一些实施方案中，本文提供了具有式(II)结构的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体：



式(II)；

其中：



Q¹为N且Q²为CW或者Q¹为N且Q²为N；

Q³和Q⁴为N；

W为氢；

A为-O-；

X为-O-；

R¹为环烷基或C₁-C₆烷基(环烷基)；

R²为氢；

R³为卤素或C₁-C₆羟基烷基；

R⁴和R⁷独立地为-OR^b；

R⁵和R⁶为氢；

R⁸为氢；

R⁹和R¹⁰为氢；

R¹¹为C₁-C₆烷基或C₁-C₆羟基烷基；其中每个烷基独立任选地被一个R^{11a}取代；

R¹²为C₁-C₆烷基或C₁-C₆羟基烷基；

每个R^{11a}为-OR¹³或杂芳基；

R¹³为C₁-C₆烷基；

R²¹和R²²为氢；

每个R^a独立地为任选地被一个、两个或三个卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的C₁-C₆烷基；

每个R^b独立地为氢或任选地被一个、两个或三个卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的C₁-C₆烷基；且

每个R^c和R^d独立地为氢或任选地被一个、两个或三个卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代

烷基取代的C₁-C₆烷基;

或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0091] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N且Q²为CW。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N且Q²为N。

[0092] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q³为N且Q⁴为CW。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q⁴为N且Q³为CW。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q³为N且Q⁴为N。

[0093] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N, Q²为CW, Q³为N, 且Q⁴为CW。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N, Q²为CW, Q³为CW, 且Q⁴为N。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N, Q²为CW, Q³为N, 且Q⁴为N。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N, Q²为N, Q³为N, 且Q⁴为CW。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N, Q²为N, Q³为CW, 且Q⁴为N。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, Q¹为N, Q²为N, Q³为N, 且Q⁴为N。

[0094] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个W独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个W独立地为氢、卤素或C₁-C₆烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个W为氢。

[0095] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、炔基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基或C₁-C₆杂烷基; 其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素或C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基或C₁-C₆杂烷基; 其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素、-OR^b、C₂-C₆炔基或C₁-C₆羟基烷基; 其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R³为卤素或C₁-C₆羟基烷基。

[0096] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氟烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{3a}独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{3a}独立地为卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基或环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素或-OR^b。

[0097] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹为C₁-C₆烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳

基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹为C₁-C₆烷基、环烷基、杂环烷基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹为环烷基或C₁-C₆烷基(环烷基);其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代的环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环烷基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹为C₁-C₆烷基、环烷基、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(环烷基);其中每个烷基、环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹为环烷基或C₁-C₆烷基(环烷基)。

[0098] 在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氟烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氟烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为卤素或C₁-C₆烷基。

[0099] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R²为氢或C₁-C₆烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,R²为氢。在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基。

[0100] 在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氟烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,每个R^{1b}独立地为卤素或C₁-C₆烷基。

[0101] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R⁸为氢或C₁-C₆烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,R⁸为氢。

[0102] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R⁹和R¹⁰独立地为氢或C₁-C₆烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中,R⁹和R¹⁰为氢。

[0103] 在式(II)化合物的一些实施方案中,X为-O-。在式(II)化合物的一些实施方案中,X为-S-。

[0104] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基或

C₁-C₆卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b或C₁-C₆烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁵和R⁶为氢。

[0105] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b或C₁-C₆烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁴和R⁷独立地为氢、卤素或-OR^b。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁴和R⁷独立地为氢、卤素或-OH。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁴和R⁷独立地为卤素或-OH。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁴和R⁷独立地为氢或-OH。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁴和R⁷为-OH。

[0106] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁵和R⁶为氢且R⁴和R⁷为-OH。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁵和R⁶为氢且R⁴和R⁷独立地为卤素或-OH。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R⁵和R⁶为氢且R⁴和R⁷独立地为氢或-OH。

[0107] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R²¹和R²²独立地为氢、C₁-C₂₀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、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{21a}取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R²¹和R²²独立地为氢、C₁-C₂₀烷基或芳基; 其中每个烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{21a}取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R²¹和R²²独立地为氢、任选地被一个、两个或三个R^{21a}取代的C₁-C₂₀烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R²¹和R²²为氢。

[0108] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{21a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或C₁-C₆烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{21a}独立地为-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b或-OC(=O)NR^cR^d。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{21a}独立地为-C(=O)OR^b或-OC(=O)OR^b。

[0109] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R²¹和R²²与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{21b}取代的杂环烷基。

[0110] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{21b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{21b}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个R^{21b}独立地为卤素或C₁-C₆烷基。

[0111] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²为氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟基烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²为C₁-C₆烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²为C₁-C₆羟基烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²为氢。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²不是氢。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R¹²为氢、卤素、-OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆炔基或C₁-C₆杂烷基; 其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{12a}取代。在式 (II) 化合物的一些

实施方案中, R^{12} 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_2 - C_6 炔基; 其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代。

[0112] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为 $-OR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

[0113] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或杂芳基; 其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为被一个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_6 羟基烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基或杂芳基; 其中每个烷基、炔基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个 R^{11a} 取代。

[0114] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-$

$S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的芳基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-S(=O)_2R^{14}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 或杂芳基。

[0115] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 羟基烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为 $-OR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 或 C_1-C_6 羟基烷基。

[0116] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的杂环烷基。

[0117] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中，每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基。在式

(II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

[0118] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为 C_1-C_6 烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。

[0119] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、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、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为 $-OR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为 $-OR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、环烷基、芳基或杂芳基。

[0120] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

[0121] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

[0122] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、

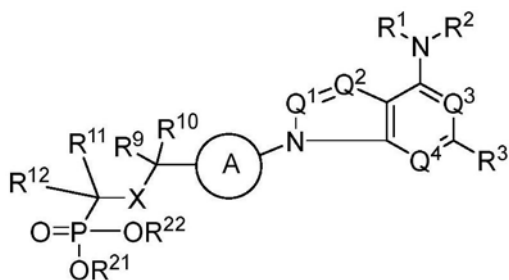
C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢或C₁-C₆烷基。

[0123] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^{15a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^{15a}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^{15a}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

在式(II)化合物的一些实施方案中，R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{15b}取代的杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成杂环烷基。

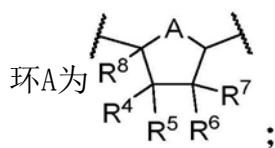
[0124] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^{15b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^{15b}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^{15b}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0125] 在一些实施方案中，本文提供了具有式(III)结构的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体：



式(III)；

其中：



Q¹为CW且Q²为N；

Q³和Q⁴独立地为N或CW；条件是Q³或Q⁴中的至少一个为N；

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；

A为-O-或-CH₂-；

X为-O-、-S-或-S(=O)₂-；

R¹和R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、

两个或三个 R^{1a} 取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基;

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);

R^3 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^8 为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基;

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基;

R^{11} 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代;

R^{12} 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代;

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代;

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基

基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基取代；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

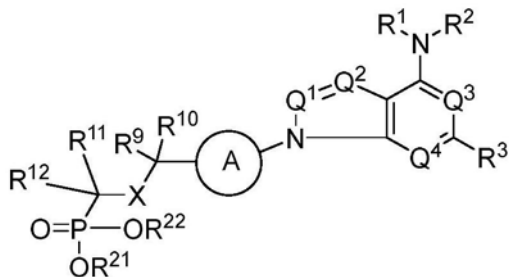
每个 R^b 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、

芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；且

每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

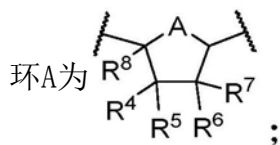
或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0126] 在一些实施方案中，本文提供了具有式(III)结构的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体：



式(III)；

其中：



Q¹为CW且Q²为N；

Q³和Q⁴独立地为N或CW；条件是Q³或Q⁴中的至少一个为N；

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；

A为-O-或-CH₂-；

X为-O-、-S-或-S(=O)₂-；

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基；

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

R³为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基

(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代;

每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁸为氢、卤素、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R⁹和R¹⁰独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代;

R¹²为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{12a}取代;

或者R¹¹和R¹²一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个R^{11b}取代;

每个R^{11a}、R^{11b}和R^{12a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代;

每个R^{11c}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

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

每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

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

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

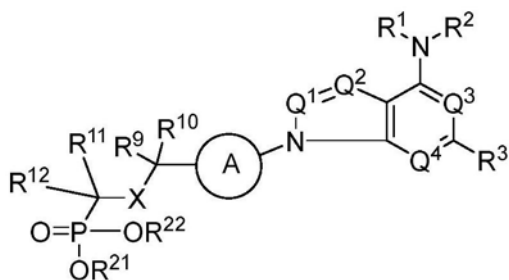
每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

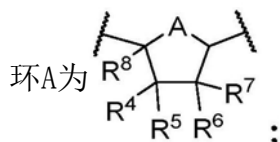
或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的杂环烷基。

[0127] 在一些实施方案中，本文提供了具有式(III)结构的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体：



式(III);

其中:



Q^1 为CW且 Q^2 为N;

Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-O-、-S-或-S(=O)₂-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R³为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R⁴和R⁷独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁵和R⁶独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R⁸为氢、卤素、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R⁹和R¹⁰独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC

(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代；

R¹²为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{12a}取代；

或者R¹¹和R¹²一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个R^{11b}取代；

每个R^{11a}、R^{11b}和R^{12a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代；

每个R^{11c}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

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

每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代；

每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代；

或者R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{15b}取代的杂环烷基；

每个R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}和R^{15b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

R²¹和R²²独立地为氢、C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、

C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{21a}取代;

或者R²¹和R²²与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{21b}取代的杂环烷基;

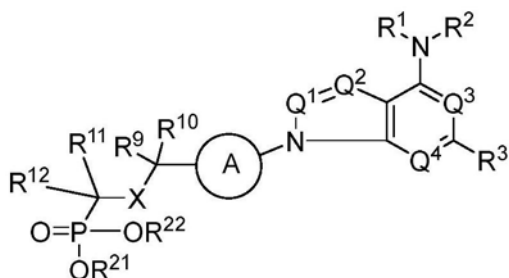
每个R^{21a}和R^{21b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代;

每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代;且

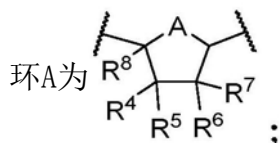
每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代;

或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。



式(III);

其中:



Q¹为CW且Q²为N;

Q³和Q⁴独立地为N或CW;条件是Q³或Q⁴中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-O-、-S-或-S(=O)₂-;

R¹和R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂

环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代;条件是 R^1 或 R^2 之一不是氢;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基;

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);

R^3 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^8 为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基;

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基;

R^{11} 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代;条件是 R^{11} 不是 CF_3 ;

R^{12} 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代;

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代;

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$

杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基取代；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

每个 R^a 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的杂环烷基。

[0128] 在式(III)化合物的一些实施方案中， Q^3 为N且 Q^4 为CW。在式(III)化合物的一些实施方案中， Q^4 为N且 Q^3 为CW。在式(III)化合物的一些实施方案中， Q^3 为N且 Q^4 为N。

[0129] 在式(III)化合物的一些实施方案中，每个W独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个W独立地为氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个W为氢。

[0130] 在式(III)化合物的一些实施方案中， R^3 为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、炔基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中， R^3 为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基；其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。

[0131] 在式(III)化合物的一些实施方案中， R^3 为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中， R^3 为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中， R^3 为卤素或 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中， R^3 为卤素。在式(III)化合物的一些实施方案中， R^3 不是氢。

[0132] 在式(III)化合物的一些实施方案中，每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个 R^{3a} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个 R^{3a} 独立地为卤素、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基或环烷基。

[0133] 在式(III)化合物的一些实施方案中， R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中， R^1 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中， R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)或 C_1 - C_6 烷基(环烷基)；其中每个烷基、环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a}

取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、 C_1 - C_6 烷基 (芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (杂芳基) 或 C_1 - C_6 烷基 (环烷基); 其中每个烷基、环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基 (芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (环烷基) 或 C_1 - C_6 烷基 (杂环烷基); 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^1 为环烷基或 C_1 - C_6 烷基 (环烷基); 其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代的环烷基。

[0134] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0135] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^2 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^2 为氢。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基。

[0136] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0137] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^8 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^8 为氢。

[0138] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 为氢。

[0139] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, X 为 -O- 或 -S-。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, X 为 -O-。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, X 为 -S-。

[0140] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, A 为 -O-。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, A 为 -CH₂-。

[0141] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、-OR^b 或 C_1 - C_6 烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢。

[0142] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、-OR^b 或 C_1 - C_6 烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或 -OR^b。在式 (III) 化合

物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或-OH。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为卤素或-OH。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢或-OH。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 为-OH。

[0143] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 为-OH。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为卤素或-OH。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为氢或-OH。

[0144] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、 C_1 - C_{20} 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、 C_1 - C_{20} 烷基或芳基;其中每个烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代的 C_1 - C_{20} 烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 为氢。

[0145] 在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21a} 独立地为-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b或-OC(=O)NR^cR^d。在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21a} 独立地为-C(=O)OR^b或-OC(=O)OR^b。

[0146] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基。

[0147] 在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21b} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21b} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0148] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_6 羟基烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{12} 不是氢。

[0149] 在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC

(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^{12a}独立地为-OR¹³、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³C(=O)R¹⁴、环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11c}取代。

[0150] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代。

[0151] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代；条件是R¹¹不是CF₃。

[0152] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基或芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代。

[0153] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代。

[0154] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基或芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代。

[0155] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-OR¹³、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代。

[0156] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、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、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代。

[0157] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、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、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代；条件是R¹¹不是CF₃。

[0158] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、环烷基、杂环烷基或芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{11a}取代。

[0159] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R¹¹为卤素、-CN、-S(=O)₂R¹⁴、-C(=O)R¹⁴、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、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、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

[0160] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基或芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

[0161] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或杂芳基;其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

[0162] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或杂芳基;其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代;条件是 R^{11} 不是 CF_3 。

[0163] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

[0164] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或杂芳基;其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

[0165] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。

[0166] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基;条件是 R^{11} 不是 CF_3 。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为被一个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_6 羟基烷基。

[0167] 在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{11} 不是 CF_3 。

[0168] 在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的芳基。

[0169] 在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为 $-S(=O)_2R^{14}$ 。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 。

[0170] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、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卤代烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0171] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基, 其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的杂环烷基。

[0172] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、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卤代烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0173] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢或C₁-C₆烷基。

[0174] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0175] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为C₁-C₆烷基。

[0176] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0177] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基; 其中

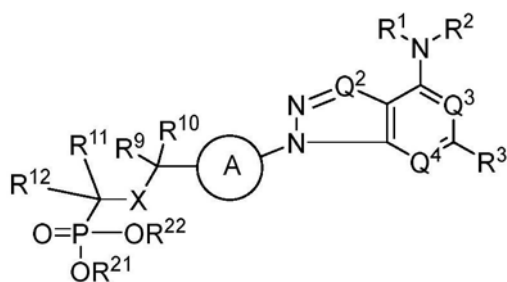
每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。

[0178] 在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成杂环烷基。

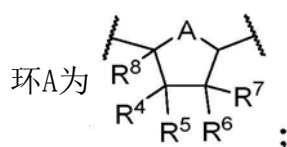
[0179] 在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0180] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(IV)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(IV);

其中:



Q^2 为N或CW;

Q^3 为N且 Q^4 为CW;

或者 Q^3 为CW且 Q^4 为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-O-、-S-、-S(=O)₂-、NR¹⁷-或-C(R¹⁸)₂-;

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

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

R^3 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基；

R^{11} 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个R^{11c}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

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

每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代；

每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代：

或者R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{15b}取代的杂环烷基；

每个R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}和R^{15b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-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卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基取代;

R¹⁷为氢、-CN、-OR^b、-S(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

每个R¹⁸独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-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卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

R²¹和R²²独立地为氢、C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{21a}取代;

或者R²¹和R²²与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{21b}取代的杂环烷基；

每个R^{21a}和R^{21b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-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、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

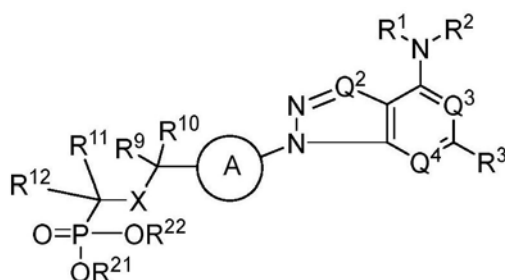
每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；且

每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

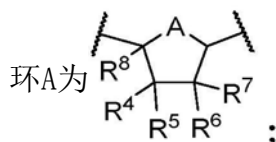
或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0181] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(IV)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(IV);

其中:



Q²为N或CW;

Q³为N且Q⁴为CW;

或者Q³为CW且Q⁴为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-或-CH₂-;

X为-O-、-S-、-S(=O)₂-、-NR¹⁷-或-C(R¹⁸)₂-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂

环烷基；

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

R^3 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 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；

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R^{11} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S$

(=O) $2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)2R^a$ 、 $-S(=O)2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)2R^a$ 、 $-NHS(=O)2R^a$ 、 $-S(=O)2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

R^{17} 为氢、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(=O)2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)2R^a$ 、 $-NHS(=O)2R^a$ 、 $-S(=O)2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)2R^a$ 、 $-NHS(=O)2R^a$ 、 $-S(=O)2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

每个 R^a 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基

或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；且

每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；

或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0182] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q²为CW。在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q²为N。

[0183] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q³为N且Q⁴为CW。在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q⁴为N且Q³为CW。

[0184] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q²为CW，Q³为N，且Q⁴为CW。在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q²为CW，Q³为CW，且Q⁴为N。在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q²为N，Q³为N，且Q⁴为CW。在式(IV)化合物的一些实施方案中，Q²为N，Q³为CW，且Q⁴为N。

[0185] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，每个W独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中，每个W独立地为氢、卤素或C₁-C₆烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中，每个W为氢。

[0186] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、炔基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基或C₁-C₆杂烷基；其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素或C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基或C₁-C₆杂烷基；其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素、-OR^b、C₂-C₆炔基或C₁-C₆羟基烷基；其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中，R³为卤素或C₁-C₆羟基烷基。

[0187] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中，每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中，每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在

式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{3a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{3a} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{3a} 独立地为卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基或环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{3a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素或 $-OR^b$ 。

[0188] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基 (芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (环烷基) 或 C_1 - C_6 烷基 (杂环烷基); 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基 (芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (环烷基) 或 C_1 - C_6 烷基 (杂环烷基); 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 为环烷基或 C_1 - C_6 烷基 (环烷基); 其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代的环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基 (芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基 (环烷基) 或 C_1 - C_6 烷基 (杂环烷基); 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、 C_1 - C_6 烷基 (芳基) 或 C_1 - C_6 烷基 (环烷基); 其中每个烷基、环烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 为环烷基或 C_1 - C_6 烷基 (环烷基)。

[0189] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0190] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^2 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^2 为氢。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基。

[0191] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{1b} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0192] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^8 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^8 为氢。

[0193] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 为氢。

[0194] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, A 为 $-O-$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, A 为 $-CH_2-$ 。

[0195] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢。

[0196] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或 $-OR^b$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或 $-OH$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为卤素或 $-OH$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢或 $-OH$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 为 $-OH$ 。

[0197] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 为 $-OH$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为卤素或 $-OH$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为氢或 $-OH$ 。

[0198] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, X 为 $-O-$ 或 $-S(=O)_2-$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, X 为 $-O-$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, X 为 $-S(=O)_2-$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, X 为 $-NR^{17}-$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^{18})_2-$ 。

[0199] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢。

[0200] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{18} 独立地为氢或卤素。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{18} 为氢。

[0201] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、 C_1 - C_{20} 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、 C_1 - C_{20} 烷基或芳基; 其中每个烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代的 C_1 - C_{20} 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 为氢。

[0202] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21a} 独立地为 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)NR^cR^d$ 。在式

(IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21a} 独立地为 $-C(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)OR^b$ 。

[0203] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基。

[0204] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21b} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{21b} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0205] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_6 羟基烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 不是氢。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 $-OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 杂烷基; 其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_2 - C_6 炔基; 其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基。

[0206] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

[0207] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

[0208] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为 $-OR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (IV) 化合物的

一些实施方案中,每个 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

[0209] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或杂芳基;其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢或任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢或被一个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_6 羟基烷基。

[0210] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氢。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 不是氢。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 炔基或杂芳基;其中每个烷基、炔基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基独立任选地被一个 R^{11a} 取代。

[0211] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的芳基。在式

(IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为 $-S(=O)_2R^{14}$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 或杂芳基。

[0212] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11c} 独立地为 $-OR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 或 C_1 - C_6 羟基烷基。

[0213] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基, 其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的杂环烷基。

[0214] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0215] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取

代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。

[0216] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0217] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、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、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为 -OR^b、-C(=O)OR^b、环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13a} 独立地为 -OR^b、-C(=O)OR^b、环烷基、芳基或杂芳基。

[0218] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

[0219] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{14a} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0220] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。

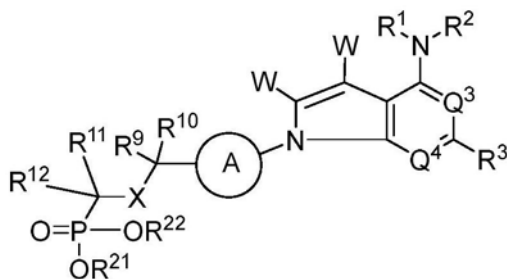
[0221] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 独立地为氧代 (当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0222] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{15} 和

R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成杂环烷基。

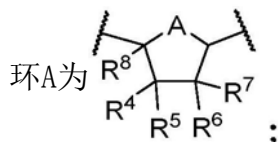
[0223] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、-CN、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0224] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(V)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(V);

其中:



Q^3 和 Q^4 独立地为N或CW;条件是 Q^3 或 Q^4 中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

A为-O-;

X为-O-、-S-、 $-S(=O)_2$ -、 $-NR^{17}$ -或 $-C(R^{18})_2$ -;

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

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基;

每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);

R^3 为氢、卤素、-CN、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 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;

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^8 为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代;

R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代;

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代;

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代;

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基取代；

R^{17} 为氢、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

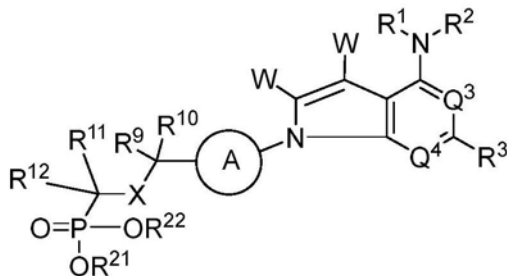
每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独

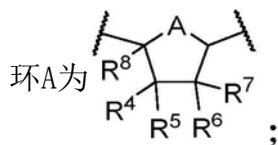
立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代；
或者R^c和R^d与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。

[0225] 在一些实施方案中,本文提供了具有式(V)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



式(V);

其中:



Q³和Q⁴独立地为N或CW;条件是Q³或Q⁴中的至少一个为N;

每个W独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

A为-O-;

X为-O-、-S-、-S(=O)₂-、-NR¹⁷-或-C(R¹⁸)₂-;

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

或者R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

R³为氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代;

每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代；

R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{12a} 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代；

每个 R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代；

每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

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

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

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

或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

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

R^{17} 为氢、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

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

或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

每个 R^b 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；且

每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个氧代(当可行时)、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

或者 R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代的杂环烷基。

[0226] 在式(V)化合物的一些实施方案中, Q^3 为N且 Q^4 为CW。在式(V)化合物的一些实施方案中, Q^4 为N且 Q^3 为CW。在式(V)化合物的一些实施方案中, Q^3 为N且 Q^4 为N。

[0227] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个W独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤

代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个W独立地为氢、卤素或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个W为氢。

[0228] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R³为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、炔基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,R³为卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基或C₁-C₆杂烷基;其中每个烷基和炔基独立任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代。

[0229] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R³为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,R³为卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,R³为卤素或C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,R³为卤素。

[0230] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{3a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氟烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{3a}独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{3a}独立地为卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基或环烷基。

[0231] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为C₁-C₆烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为C₁-C₆烷基、环烷基、杂环烷基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为环烷基或C₁-C₆烷基(环烷基);其中每个烷基和环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代的环烷基。

[0232] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氟烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为卤素或C₁-C₆烷基。

[0233] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R²为氢或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,R²为氢。在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹和R²与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基。

[0234] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氟烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地为卤素或C₁-C₆烷基。

[0235] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^8 为氢或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^8 为氢。

[0236] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 为氢。

[0237] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地为氢、卤素、-OR^b或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢。

[0238] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素、-OR^b或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或-OR^b。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢、卤素或-OH。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为卤素或-OH。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 独立地为氢或-OH。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^7 为-OH。

[0239] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 为-OH。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为卤素或-OH。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^7 独立地为氢或-OH。

[0240] 在式(V)化合物的一些实施方案中,X为-O-或-S(=O)₂-。在式(V)化合物的一些实施方案中,X为-O-。在式(V)化合物的一些实施方案中,X为-S(=O)₂-。在式(V)化合物的一些实施方案中,X为-NR¹⁷-。在式(V)化合物的一些实施方案中,X为-C(R¹⁸)₂-。

[0241] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢或C₁-C₆烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{17} 为氢。

[0242] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{18} 独立地为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{18} 独立地为氢或卤素。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{18} 为氢。

[0243] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、C₁-C₂₀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、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、C₁-C₂₀烷基或

芳基;其中每个烷基和芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代的 C_1 - C_{20} 烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 为氢。

[0244] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 或 C_1 - C_6 烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地为 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)NR^cR^d$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地为 $-C(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)OR^b$ 。

[0245] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接至的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基。

[0246] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0247] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_6 烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_6 羟基烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{12} 不是氢。

[0248] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{12a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

[0249] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{12a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

[0250] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个 R^{12a} 独立地为 $-OR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。

[0251] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{11} 为卤素、 $-CN$ 、

$S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中， R^{11} 为 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或杂芳基；其中每个烷基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中， R^{11} 为任选地被一个、两个或三个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中， R^{11} 为被一个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中， R^{11} 为 C_1 - C_6 羟基烷基。

[0252] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的芳基。

[0253] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-OR^{13}$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-S(=O)_2R^{14}$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为任选地被一个、两个或三个 R^{11c} 取代的环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11a} 独立地为 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 。

[0254] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11c} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0255] 在式(V)化合物的一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{11b} 取代的杂环烷基。

[0256] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、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 卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{11b} 独立地为氧代(当可行时)、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0257] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或

C₁-C₆卤代烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{13a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹³独立地为氢或C₁-C₆烷基。

[0258] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0259] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁴独立地为C₁-C₆烷基。

[0260] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{14a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{14a}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{14a}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0261] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;其中每个烷基独立任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地为氢或C₁-C₆烷基。

[0262] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0263] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{15b}取代的杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹⁵和R¹⁶与它们所连接至的氮原子一起形成杂环烷基。

[0264] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为氧代(当可行时)、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0265] 在式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式

(I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或环烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

[0266] 在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或环烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^b 为氢。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

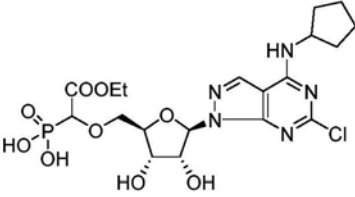
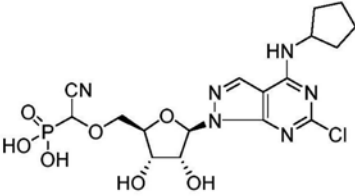
[0267] 在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或环烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 各自为氢。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基。

[0268] 在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的杂环烷基。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素或 C_1 - C_6 烷基取代的吡咯烷。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素或 C_1 - C_6 烷基取代的哌啶。在式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 与它们所连接至的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素或 C_1 - C_6 烷基取代的哌嗪。

[0269] 本文涉及以上针对各个变量描述的基团的任意组合。在整篇说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

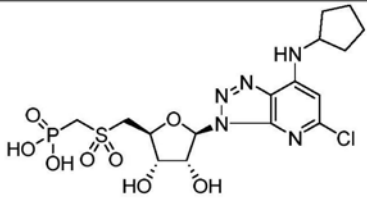
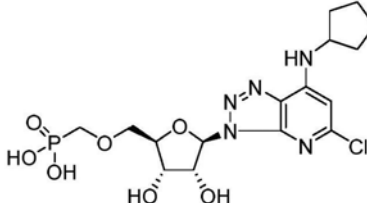
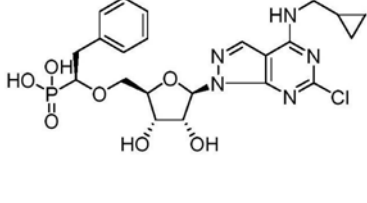
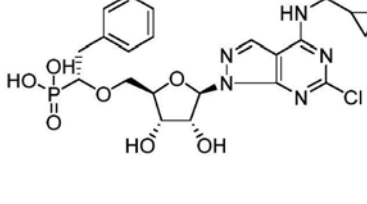
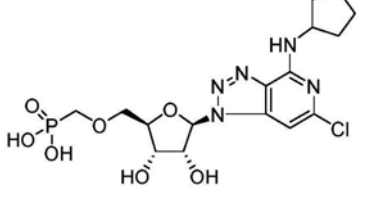
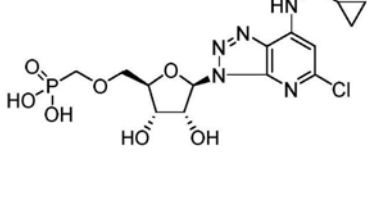
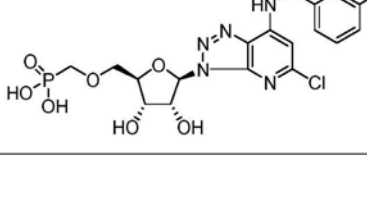
[0270] 在一些实施方案中是具有选自表1的结构化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

表1

实施 例	结构	名称
1		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-乙氧基-2-氧代乙基)膦酸
2		((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(氰基)甲基)膦酸

实施 例	结构	名称
3		((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
4		((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
5		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)乙基)膦酸
6		((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)乙基)膦酸
7		((R)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)乙基)膦酸
8		(2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
9		((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)乙基)膦酸

实施 例	结构	名称
		甲基)磺酰基)-2-苯基乙基)膦酸
10		((R)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)-2-苯基乙基)膦酸
11		((1S,2S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基丙基)膦酸
12		((1R,2S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基丙基)膦酸
13		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
14		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙基)膦酸
15		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
16		((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)甲基)膦酸
17		(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)甲基)膦酸
18		((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苯基乙基)膦酸
19		((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苯基乙基)膦酸
20		(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)甲基)膦酸
21		(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-((环丙基甲基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)甲基)膦酸
22		(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-((3-氯苄基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)

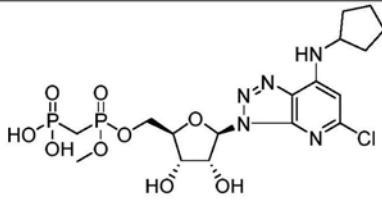
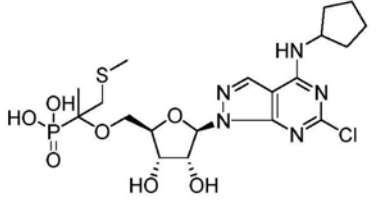
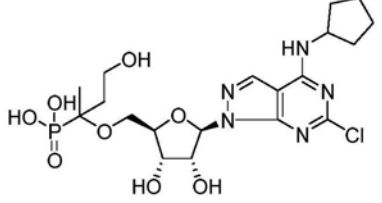
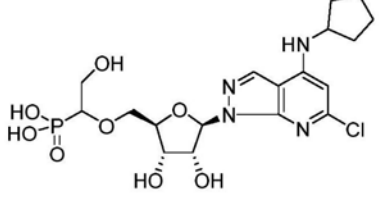
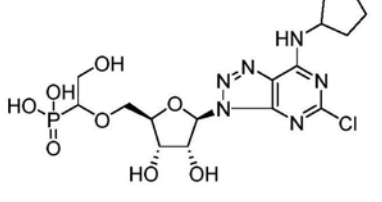
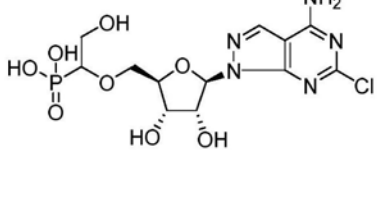
实施 例	结构	名称
		甲氧基)甲基)膦酸
23		(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环丁基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)甲基)膦酸
24		(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-((环丁基甲基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)甲基)膦酸
25		(((2S,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-((环丙基甲基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)甲基)膦酸
26		(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-((2-氯苄基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)甲基)膦酸
27		(((2S,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-((2-氯苄基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)甲基)膦酸
28		2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-磷酸乙酸

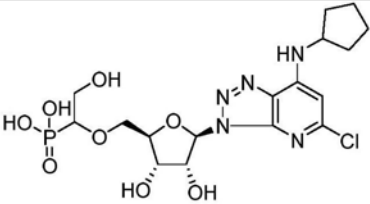
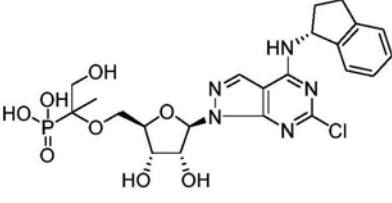
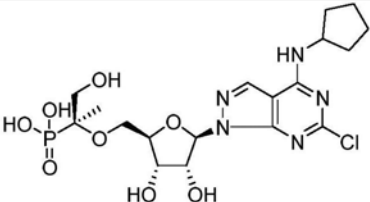
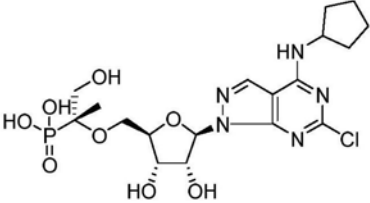
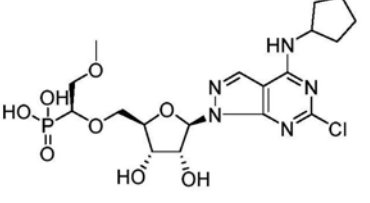
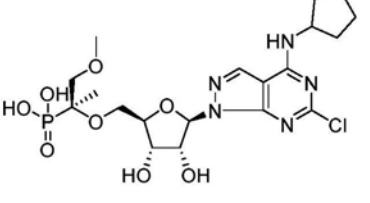
实施 例	结构	名称
29		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(甲基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
30		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
31		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)膦酸
32		((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)乙基)膦酸
33		((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)乙基)膦酸
34		(1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)-3-羟基丙基)膦酸
35		(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙基)膦酸

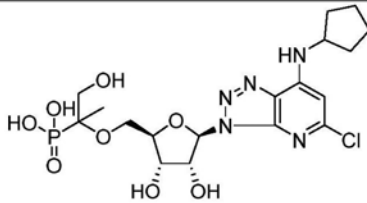
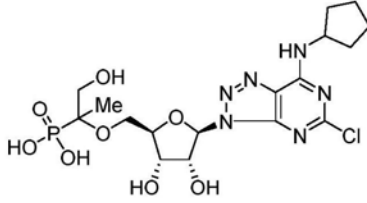
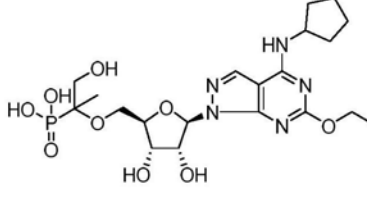
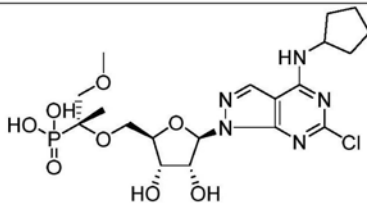
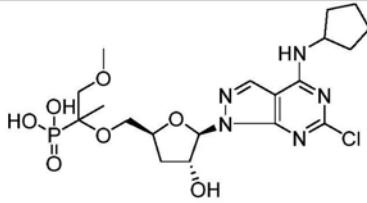
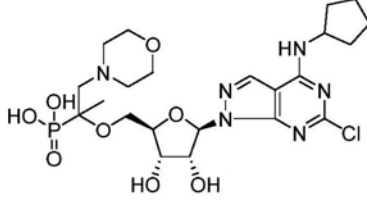
实施 例	结构	名称
		基)(1H-四唑-5-基)甲基)膦酸
36		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,4-二羟基丁烷-2-基)膦酸
37		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-溴-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,4-二羟基丁烷-2-基)膦酸
38		((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(甲基磺酰基)甲基)膦酸
39		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
40		(1-(((2S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
41		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-氧代-2-苯基乙基)膦酸

实施 例	结构	名称
42		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基丙基)膦酸
43		(1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
44		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
45		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丁烷-2-基)膦酸
46		((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)膦酸
47		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(N-甲基乙酰胺基)丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
48		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(N-甲基甲基磺酰胺基)丙烷-2-基)膦酸
49		((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-氨基磺酰基乙基)膦酸
50		((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-氨基磺酰基乙基)膦酸
51		(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)四氢呋喃-3-基)膦酸
52		(2-(氨基甲酰基氧基)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)乙基)膦酸
53		(((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(羟基)磷酰基)甲基)膦酸

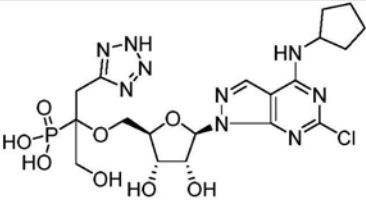
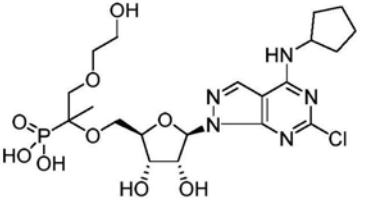
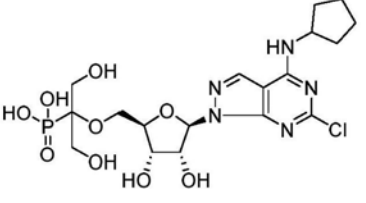
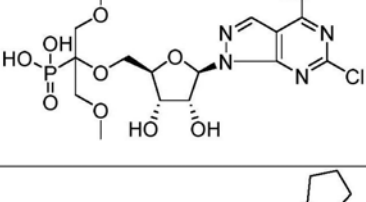
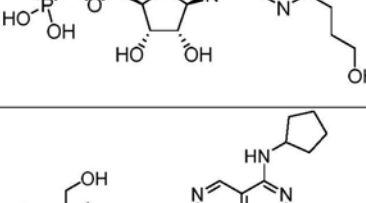
实施 例	结构	名称
54		((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(甲氧基)磷酸基)甲基)膦酸
55		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(甲基硫基)丙烷-2-基)膦酸
56		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-羟基丁烷-2-基)膦酸
57		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
58		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
59		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸

实施 例	结构	名称
60		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
61		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
62		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
63		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
64		((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)膦酸
65		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
66		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
67		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
68		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(2-羟基乙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
69		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
70		(2-(((2S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
71		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-吗啉代丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
72		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
73		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)膦酸
74		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)膦酸
75		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
76		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
77		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-2,3-二氢-1H-萘-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
78		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(((R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
79		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
80		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2,2,2-三氟乙基)膦酸
81		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(二甲基氨基)丙烷-2-基)膦酸
82		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
83		((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(((R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)甲基)膦酸

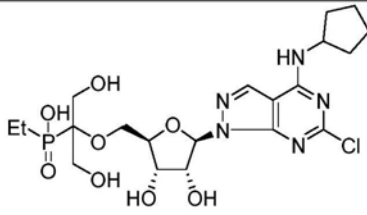
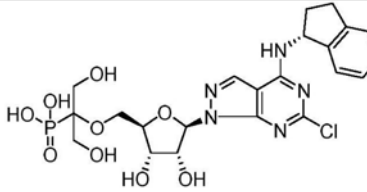
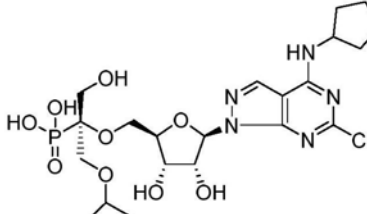
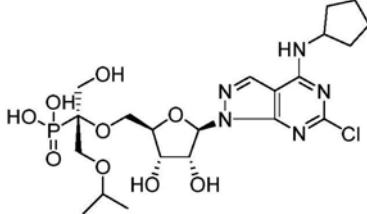
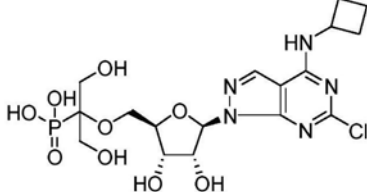
实施 例	结构	名称
84		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
85		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2-羟基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸
86		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
87		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二甲氧基丙烷-2-基)膦酸
88		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
89		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
90		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
91		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-4-(环戊基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
92		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(噁唑-2-基)丙烷-2-基)膦酸
93		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基)膦酸
94		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
95		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙烷-2-基)膦酸
96		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
97		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基己-4-炔-2-基)膦酸
98		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基己-4-炔-2-基)膦酸
99		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
100		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-6-(2-羟基乙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-

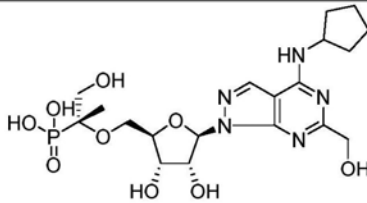
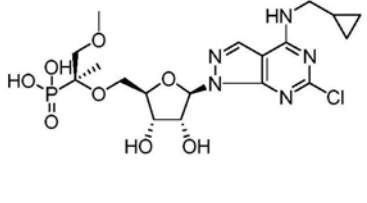
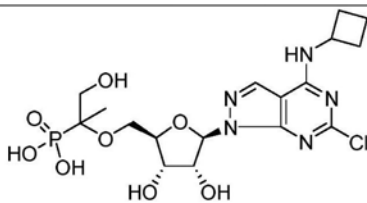
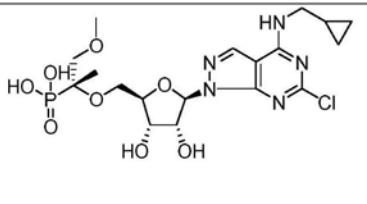
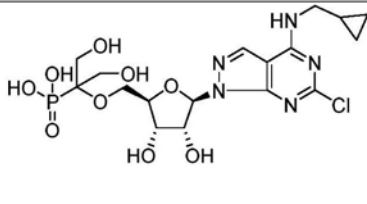
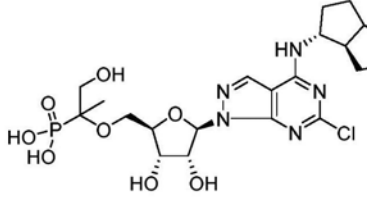
实施 例	结构	名称
		1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
101		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
102		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
103		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
104		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
105		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((1-甲基环戊基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
106		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((1-甲基环戊基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
		喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)磷酸
107		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)磷酸
108		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)磷酸
109		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)磷酸
110		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)磷酸
111		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)磷酸

实施 例	结构	名称
112		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)(乙基)次磷酸
113		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
114		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-异丙氧基丙烷-2-基)膦酸
115		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-异丙氧基丙烷-2-基)膦酸
116		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸

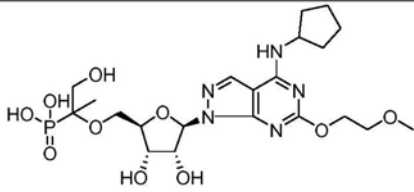
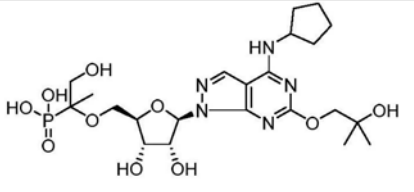
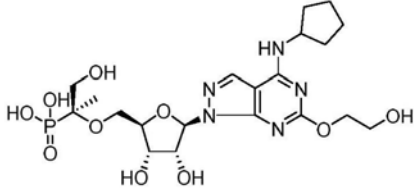
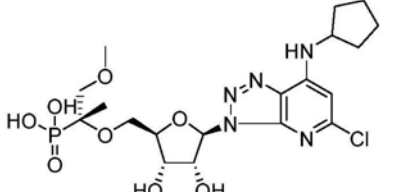
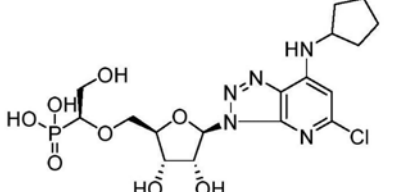
实施 例	结构	名称
117		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-4-(环戊基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸
118		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-异丙氧基丙烷-2-基)膦酸
119		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
120		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
121		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
122		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

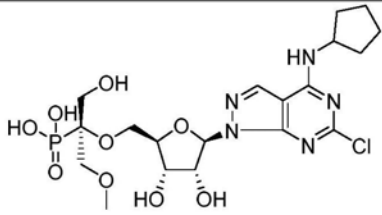
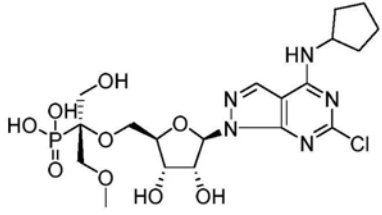
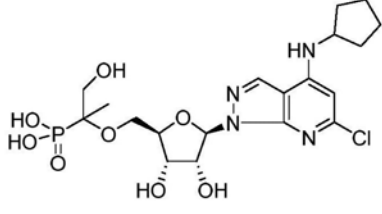
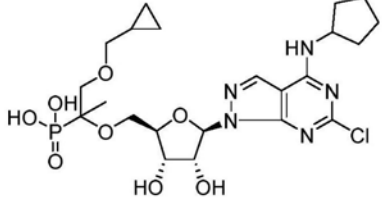
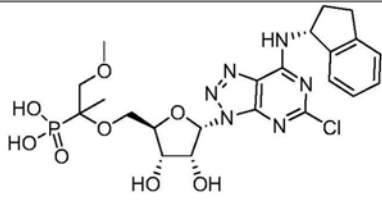
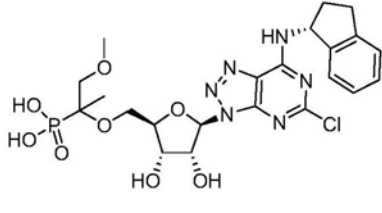
实施 例	结构	名称
		3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)- 1-羟基丙烷-2-基)膦酸
123		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(螺 [3.3]庚烷-2-基氨基)-1H-吡唑并[3,4- d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃- 2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
124		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4- (环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧 啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基)-1-(2-羟基乙氧基)丙烷-2- 基)膦酸
125		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙 基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧 啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基)-1,3-二甲氧基丙烷-2-基)膦 酸
126		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4- (螺[3.3]庚烷-2-基氨基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋 喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基) 膦酸
127		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基 氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4- d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃- 2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
128		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
129		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
130		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
131		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
132		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
133		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((1R,3aR,6aR)-八氢并环戊二烯-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

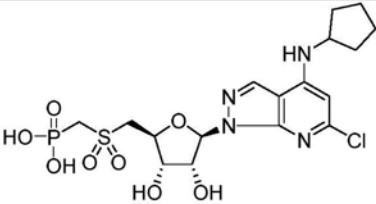
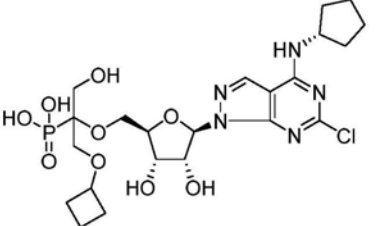
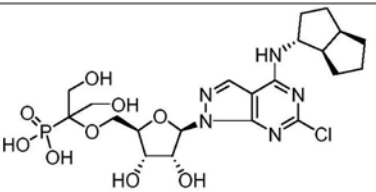
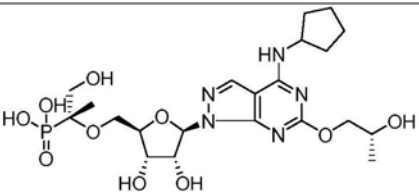
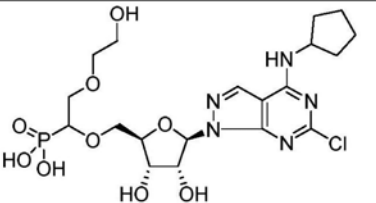
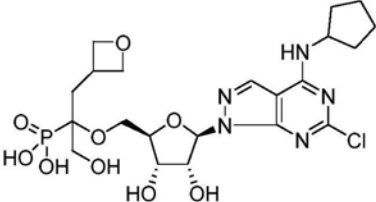
实施 例	结构	名称
134		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(2-羟基乙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
135		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-螺[3.3]庚烷-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
136		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((S)-螺[3.3]庚烷-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
137		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(乙基磺酰基)丙烷-2-基)膦酸
138		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(乙基磺酰基)丙烷-2-基)膦酸

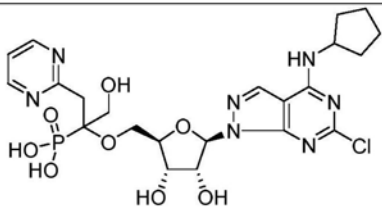
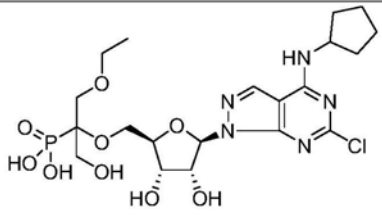
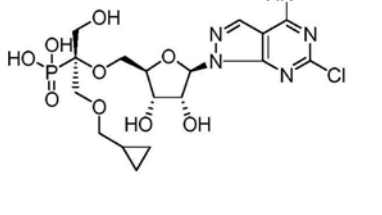
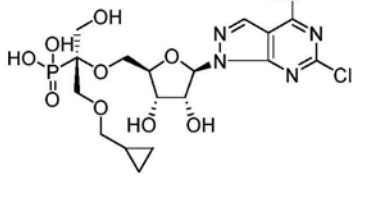
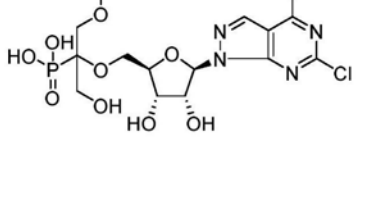
实施 例	结构	名称
139		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
140		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
141		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((1S,3aS,6aS)-八氢并环戊二烯-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
142		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)膦酸
143		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
144		((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸

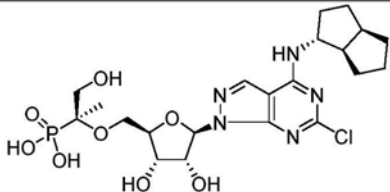
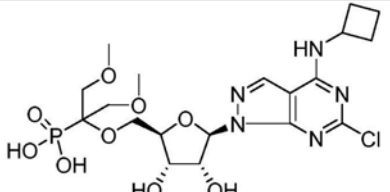
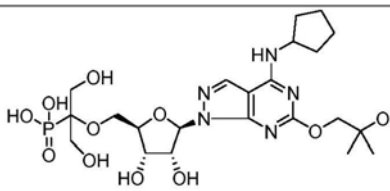
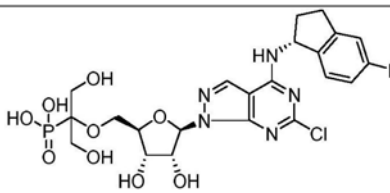
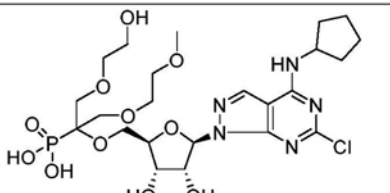
实施 例	结构	名称
145		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
146		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
147		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(2-羟基乙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
148		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
149		((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸

实施 例	结构	名称
150		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
151		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
152		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
153		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(环丙基甲氧基)丙烷-2-基)膦酸
154		(2-(((2R,3S,4R,5S)-5-(5-氯-7-(((R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
155		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(((R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲

实施 例	结构	名称
		氧基丙烷-2-基)膦酸
156		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-乙氧基丙烷-2-基)膦酸
157		((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)膦酸
158		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
159		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
160		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)膦酸
161		((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)膦酸

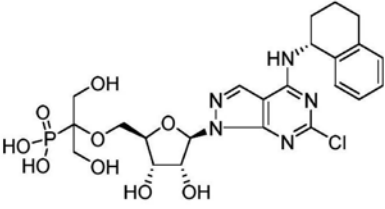
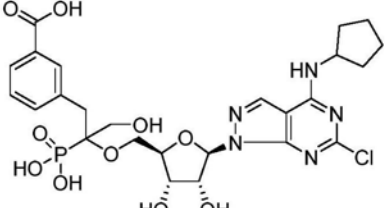
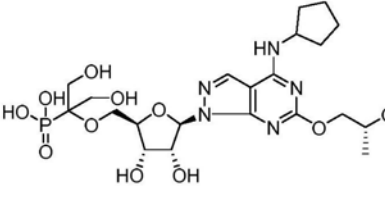
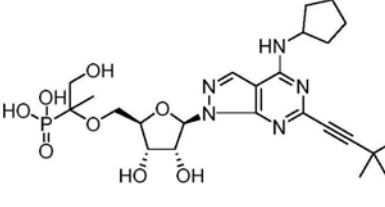
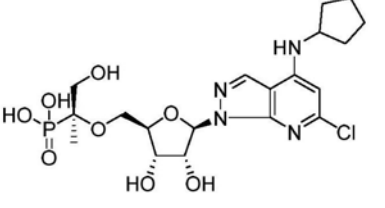
实施 例	结构	名称
162		((((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)甲基)膦酸
163		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-环丁氧基-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
164		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((1R,3aR,6aR)-八氢并环戊二烯-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
165		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-((R)-2-羟基丙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
166		rac-(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)膦酸
167		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(氧杂环丁烷-3-基)丙

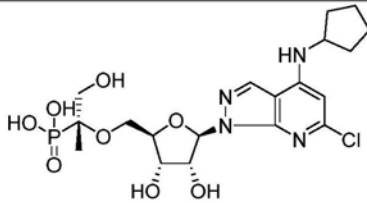
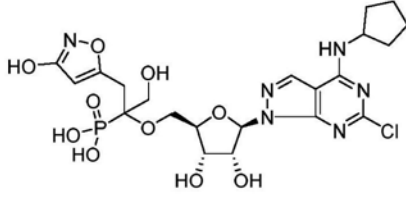
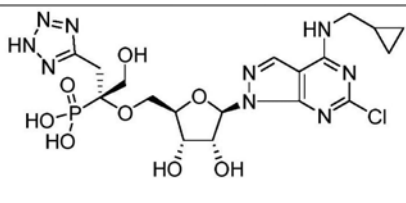
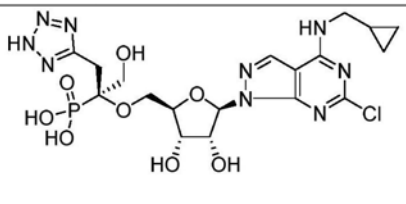
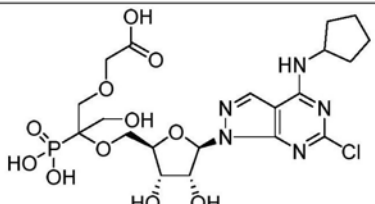
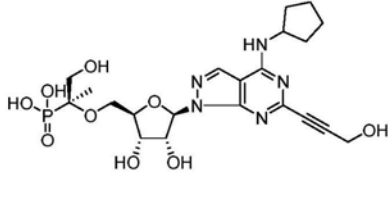
实施 例	结构	名称
		烷-2-基)膦酸
168		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙烷-2-基)膦酸
169		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-乙氧基-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
170		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(环丙基甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
171		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(环丙基甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
172		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2-羟基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
173		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(((1S,3aS,6aS)-八氢并环戊二烯-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
174		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二甲氧基丙烷-2-基)膦酸
175		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
176		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
177		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2-羟基乙氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
178		rac-(1-(氨基甲酰基氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
179		rac-((R)-1-(苄基氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
180		rac-((R)-1-(苄基氧基)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
181		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-((S)-2-羟基丙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
182		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((1R,3aR,6aR)-八氢并环戊二烯-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

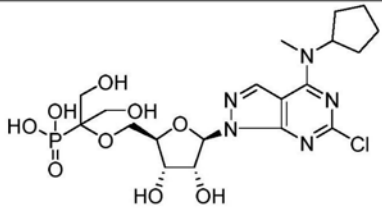
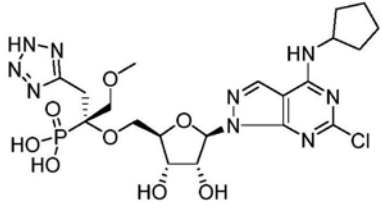
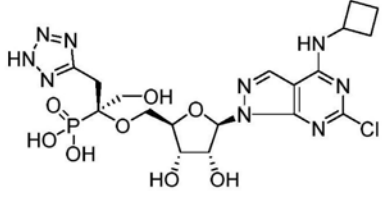
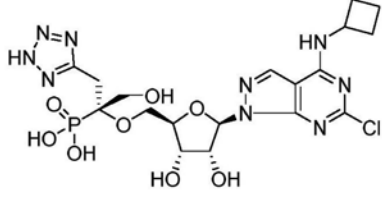
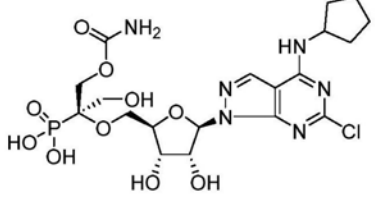
实施 例	结构	名称
183		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((S)-1-(4-氟苯基)乙基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
184		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
185		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二乙氧基丙烷-2-基)膦酸
186		rac-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-5-氧代四氢呋喃-3-基)膦酸
187		rac-4-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基-2-磷酰丙基)苯甲酸
188		rac-4-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基-2-磷酰丙基)苯

实施 例	结构	名称
		甲酸
189		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-1,2,3,4-四氢茶-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
190		rac-3-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基-2-磷酸丙基)苯甲酸
191		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-((R)-2-羟基丙氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
192		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
193		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
194		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸
195		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(3-羟基 is 噁唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
196		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
197		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
198		rac-2-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基-2-磷酸丙氧基)乙酸
199		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基

实施 例	结构	名称
		丙烷-2-基)膦酸
200		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
201		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((4-氯苄基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
202		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((环丙基甲基)氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
203		rac-(2-(((2R,3S,4R,5S)-5-(6-氯-4-((4-氯苄基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
204		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(螺[3.3]庚烷-1-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
205		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二

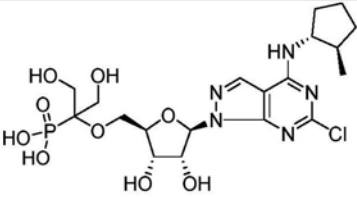
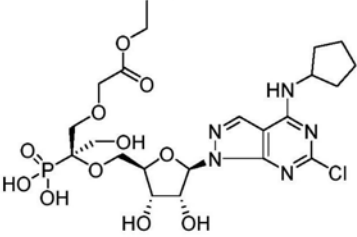
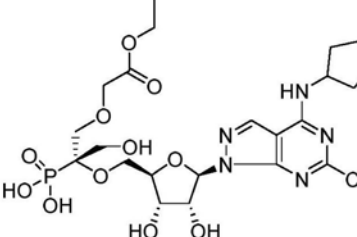
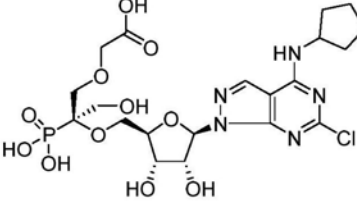
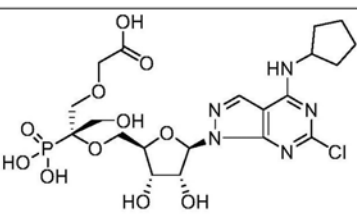
实施 例	结构	名称
		羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基 丙烷-2-基)膦酸
206		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环 戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1- 基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧 基)-1-羟基-3-(5-氧代-4,5-二氢- 1,2,4-噁二唑-3-基)丙烷-2-基)膦酸
207		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环 戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1- 基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧 基)-1-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙 烷-2-基)膦酸
208		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环 戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1- 基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧 基)-1-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙 烷-2-基)膦酸
209		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4- (((1S,2R)-2-甲基环戊基)氨基)-1H- 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基 四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3- (2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
210		rac-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环 戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1- 基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧 基)-4-甲氧基-3-磷酸丁酸

实施 例	结构	名称
211		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基(甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
212		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
213		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
214		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
215		rac-((R)-1-(氨基乙酰基氧基)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸

实施 例	结构	名称
216		rac-((R)-1-(氨基乙酰基氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
217		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
218		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
219		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙烷-2-基)膦酸
220		rac-(R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基-2-磷酸丙酸

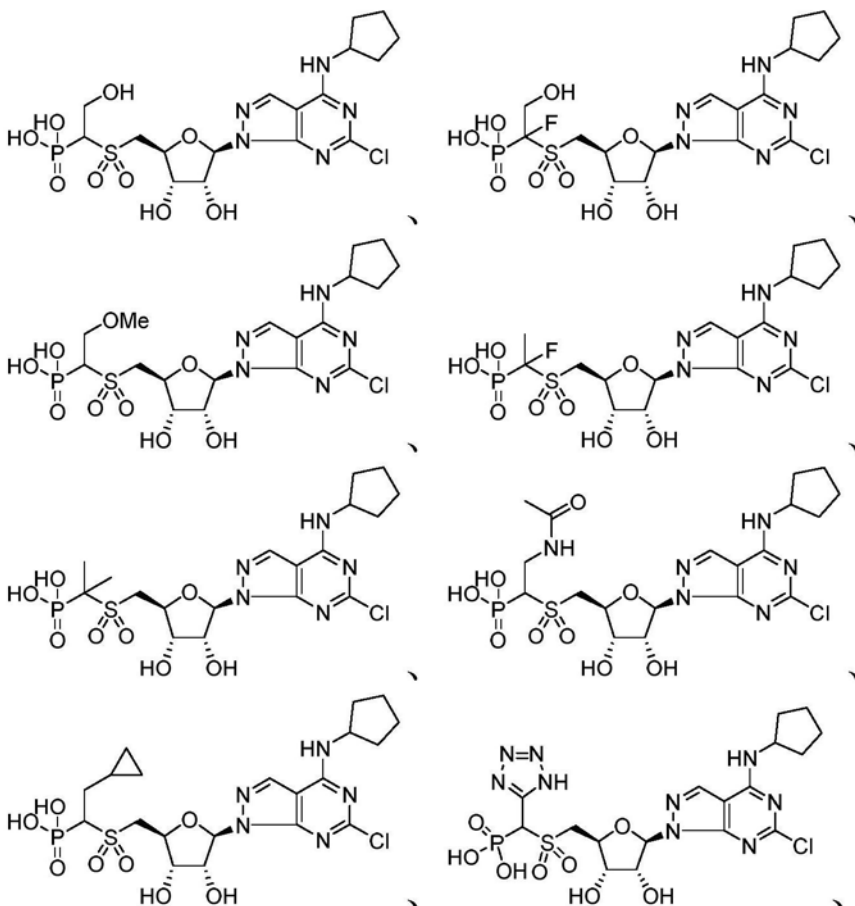
实施 例	结构	名称
221		rac-(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基-2-磷酸丙酸
222		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-1-(4-氟苯基)乙基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
223		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
224		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
225		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

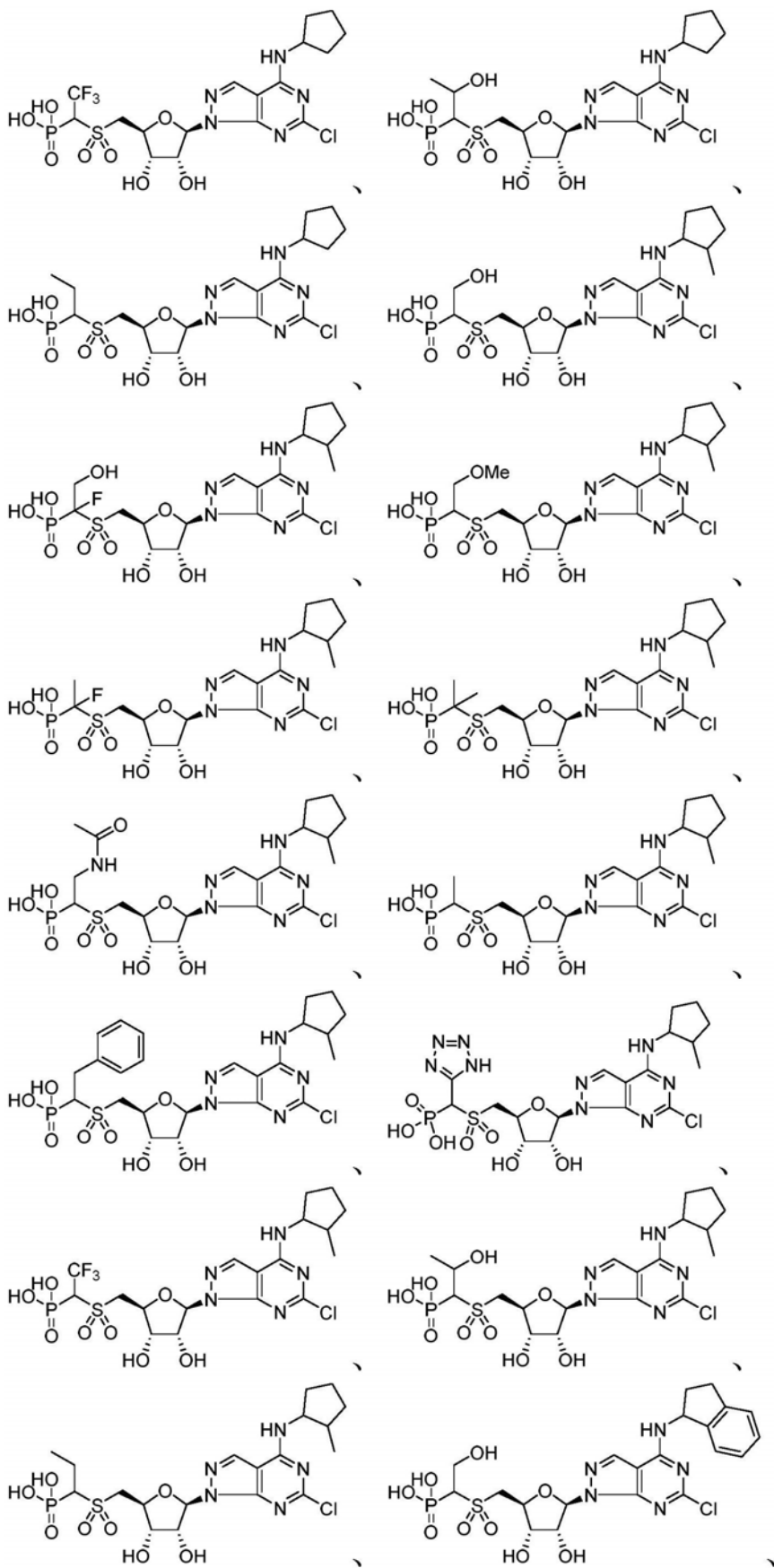
实施 例	结构	名称
231		rac-6-(2-羧基-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪唑喃-2-基)甲氧基)-2-磷酸乙基)吡啶甲酸
232		rac-(R)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪唑喃-2-基)甲氧基)-4-甲氧基-3-磷酸丁酸
233		rac-(R)-3-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪唑喃-2-基)甲氧基)-4-甲氧基-3-磷酸丁酸
234		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((1R,2S)-2-甲基环戊基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪唑喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
235		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪唑喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(1H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
236		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢咪唑喃-2-基)甲氧基)-1-乙氧基-3-甲氧基-1-氧代丙烷-

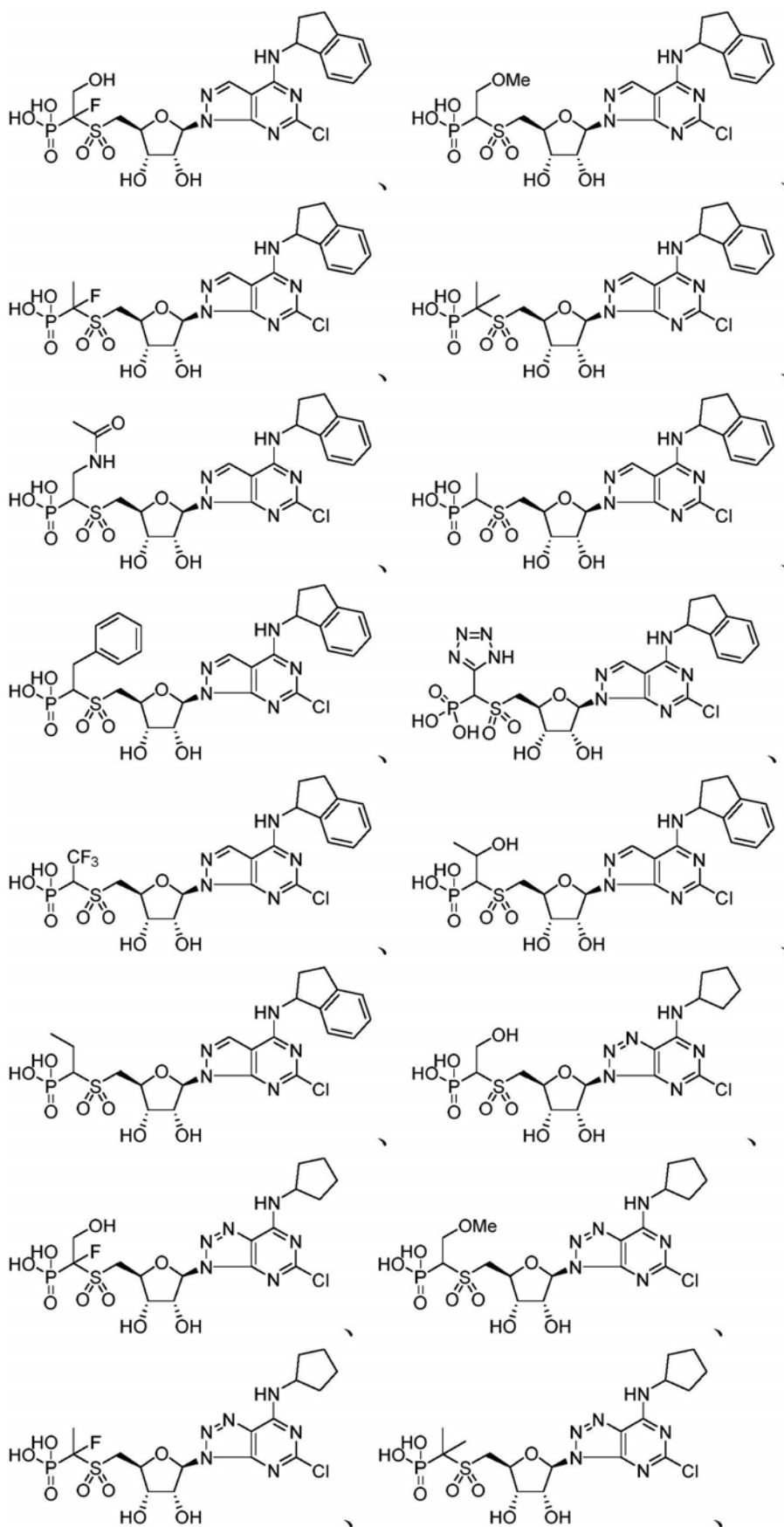
实施 例	结构	名称
242		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((1R,2R)-2-甲基环戊基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
243		rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
244		rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
245		rac-2-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基-2-磷酸丙氧基)乙酸
246		rac-2-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基-2-磷酸丙氧基)乙酸

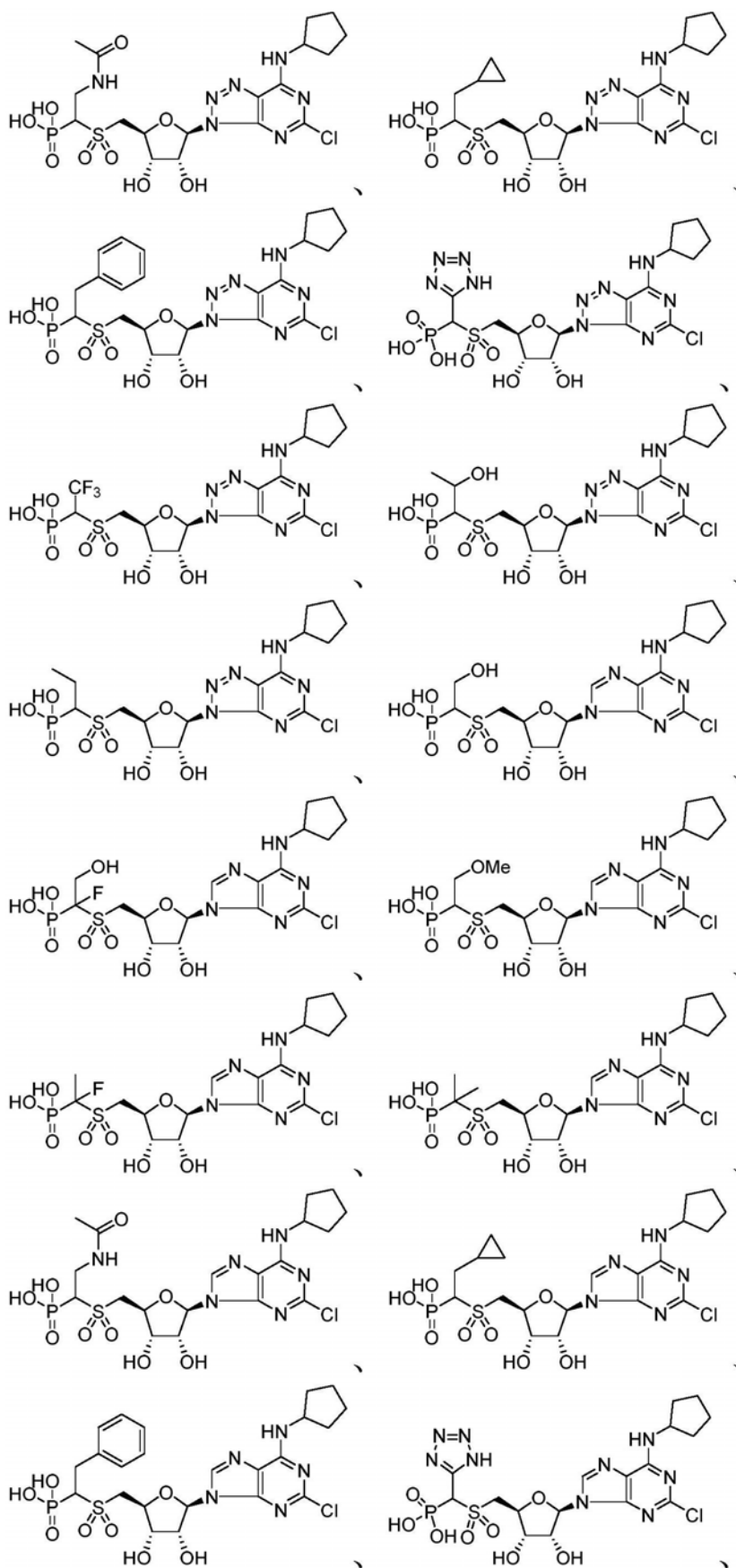
实施 例	结构	名称
247		rac-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基-2-磷酸丙酸
248		rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-乙氧基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)磷酸

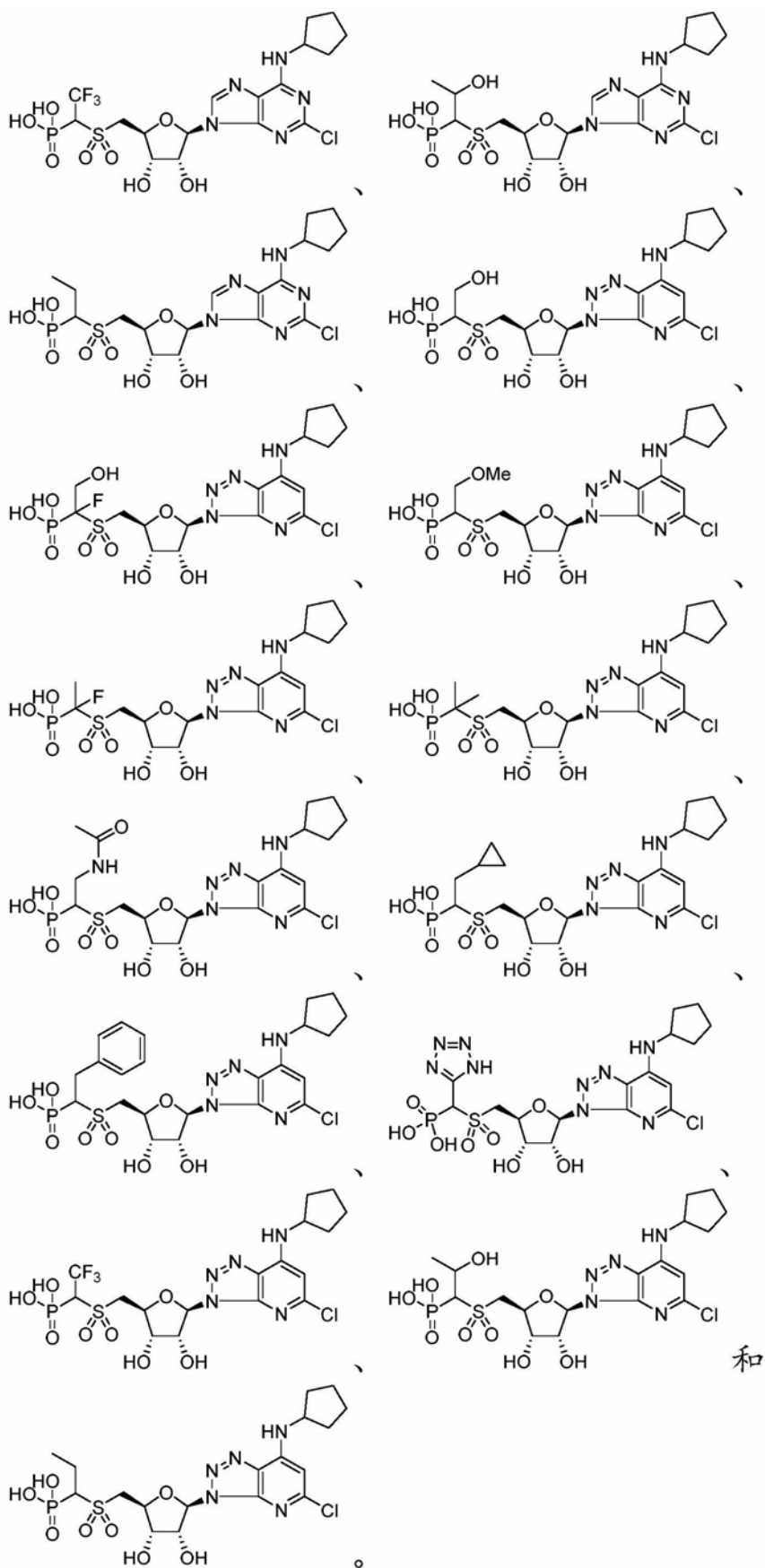
[0271] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



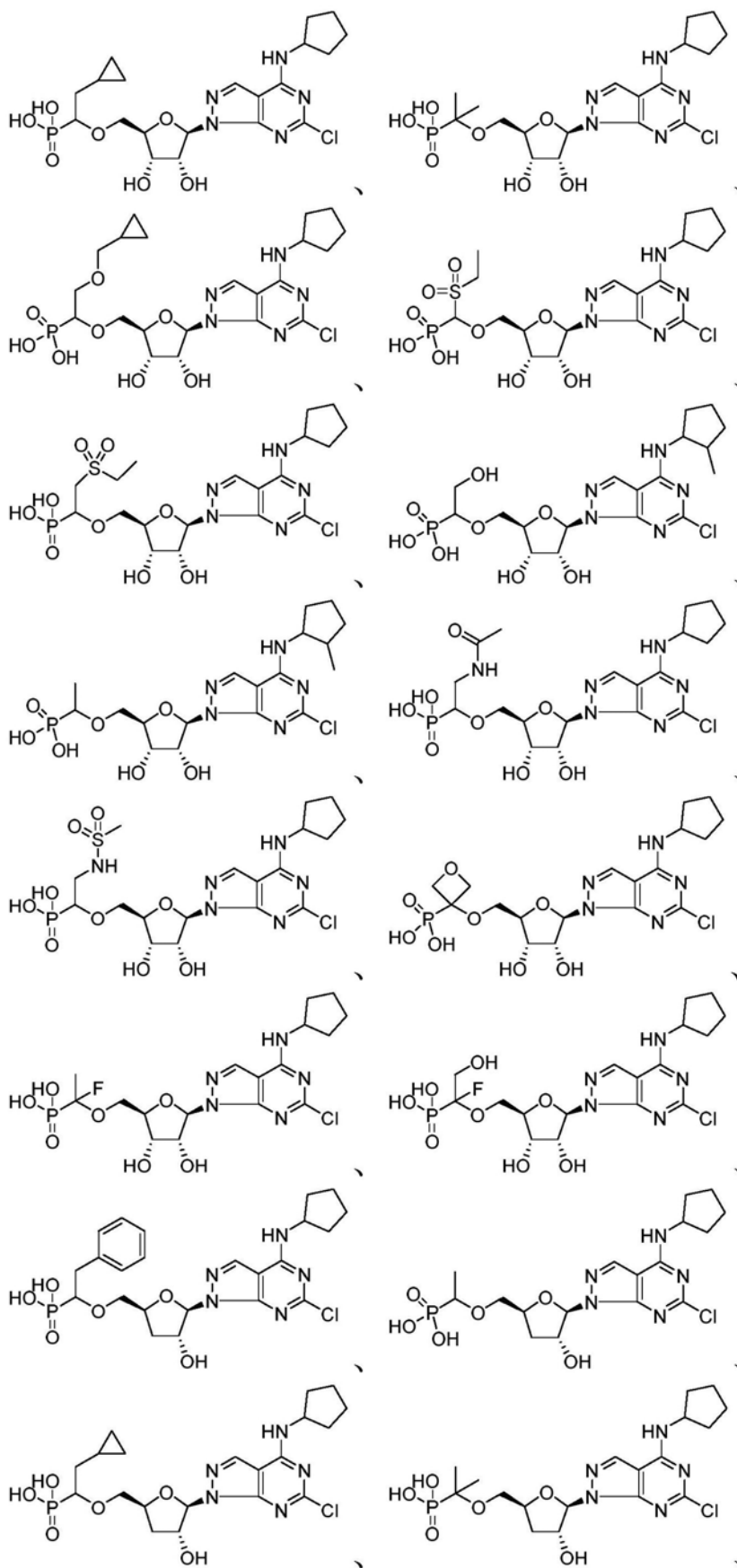


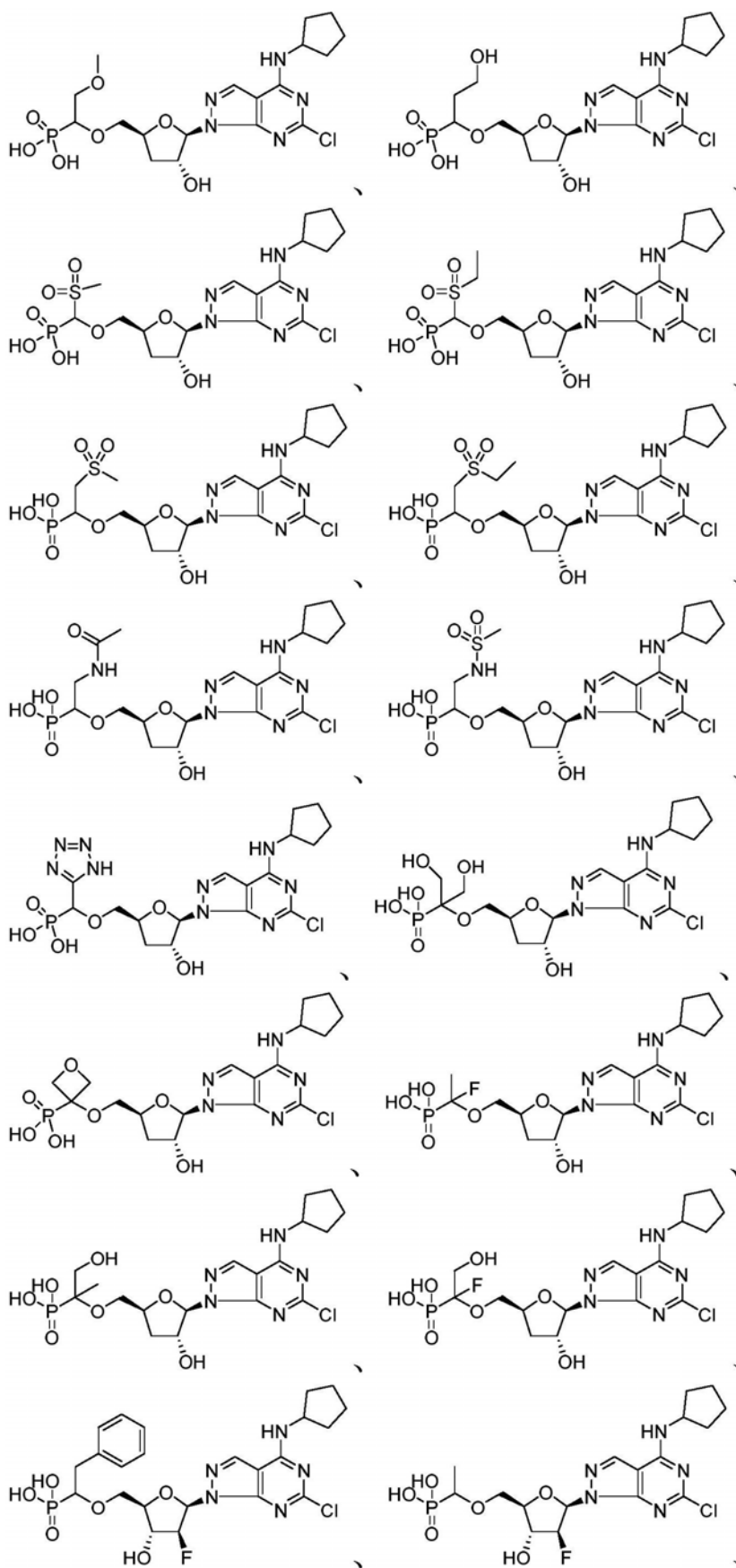


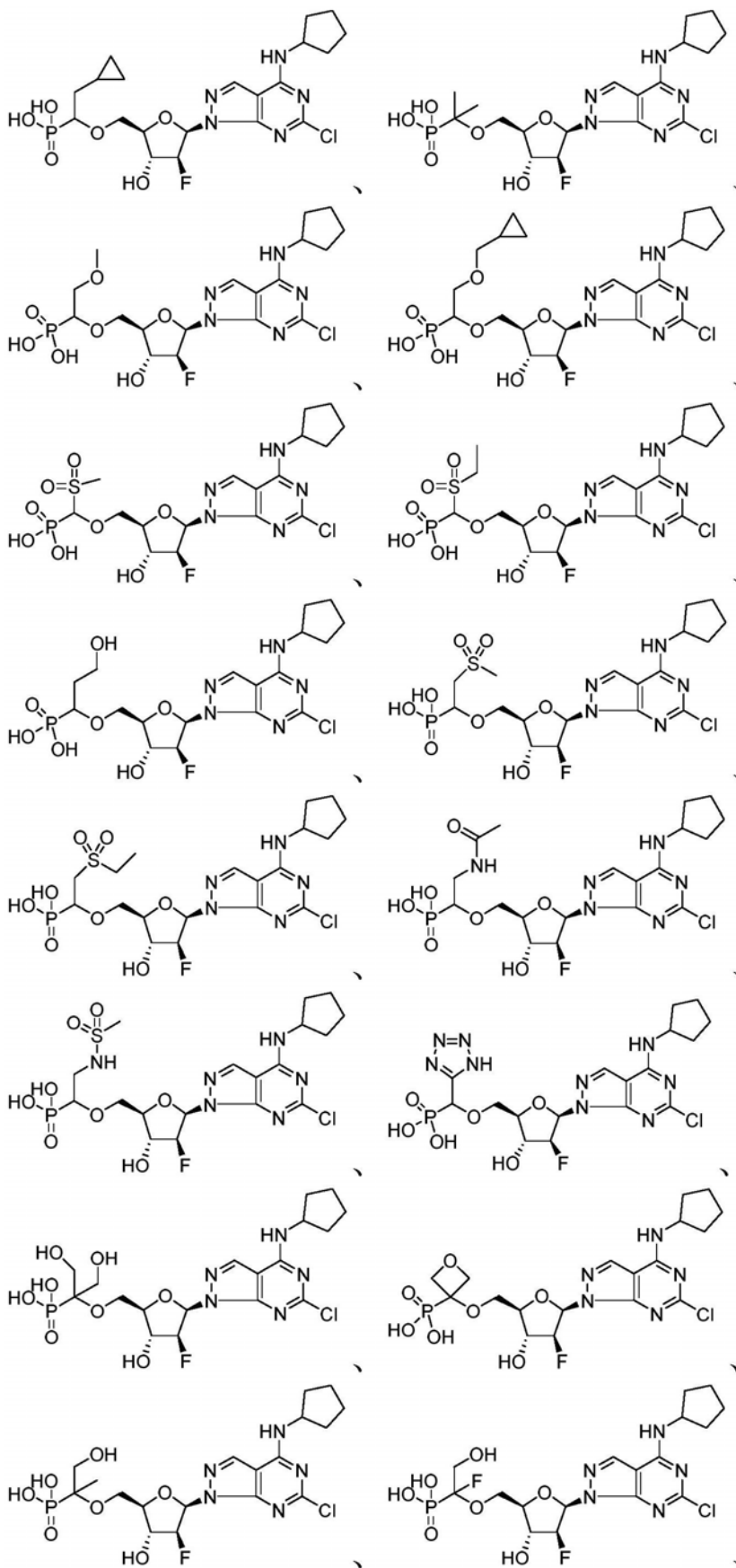


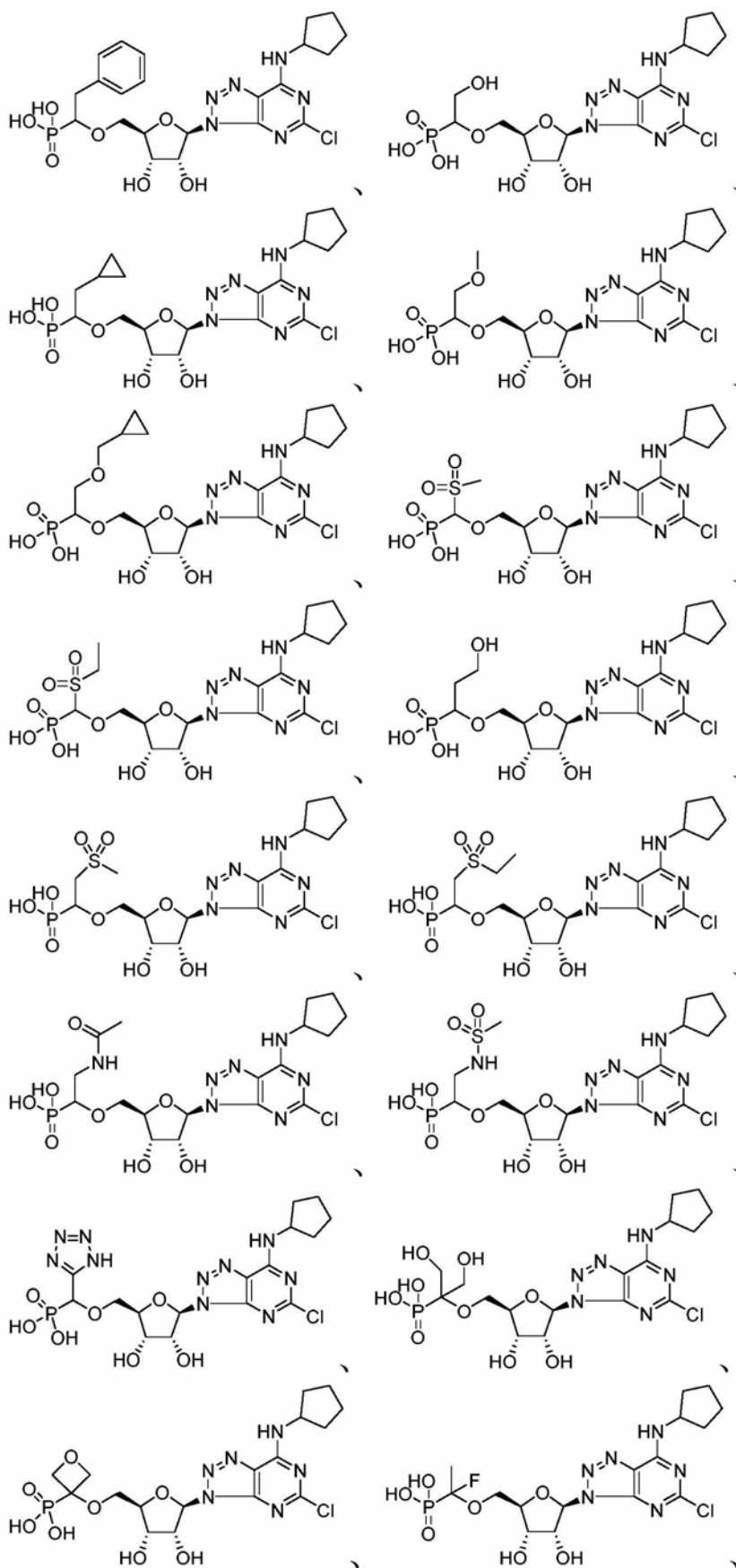


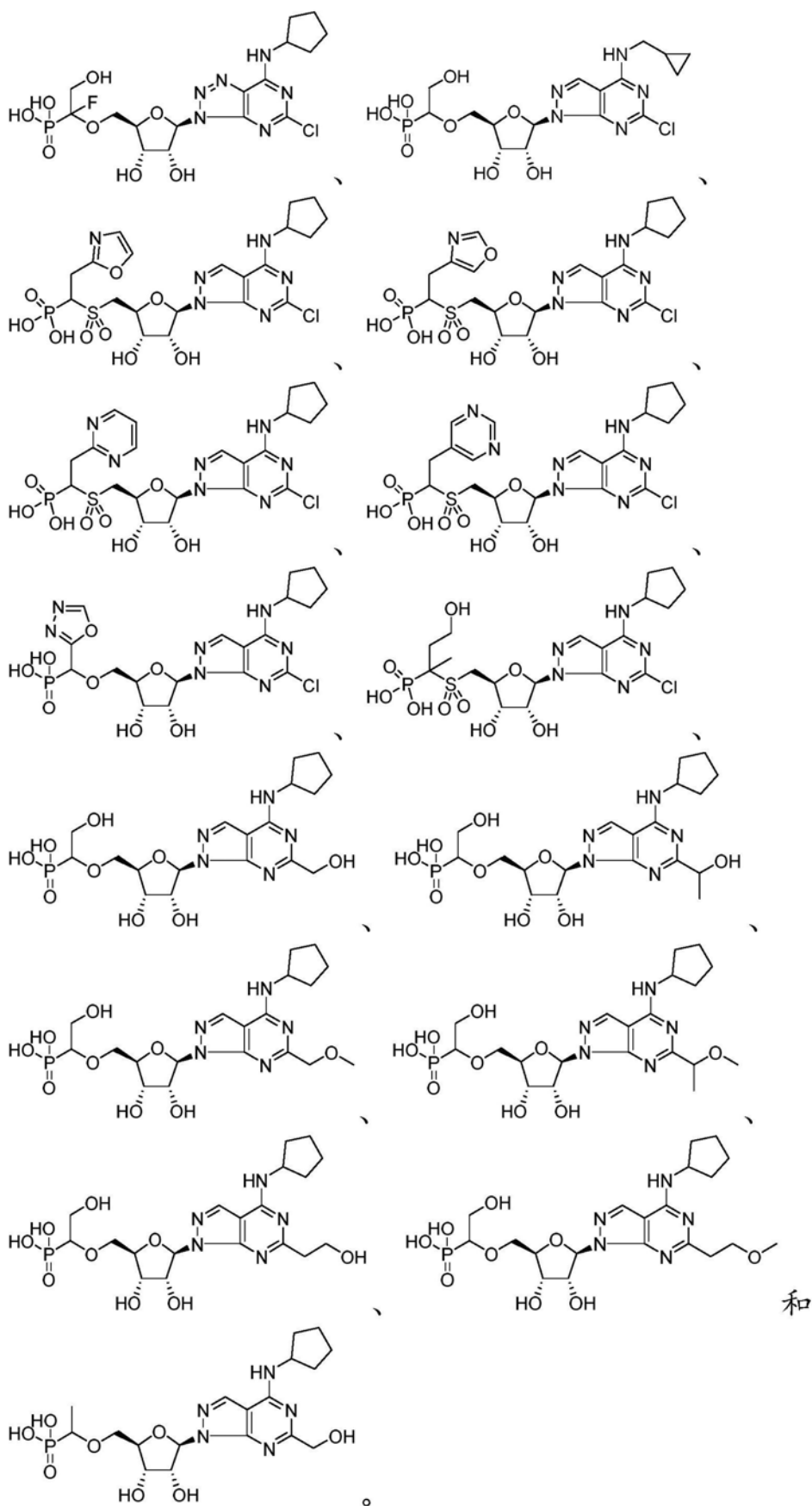
[0272] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



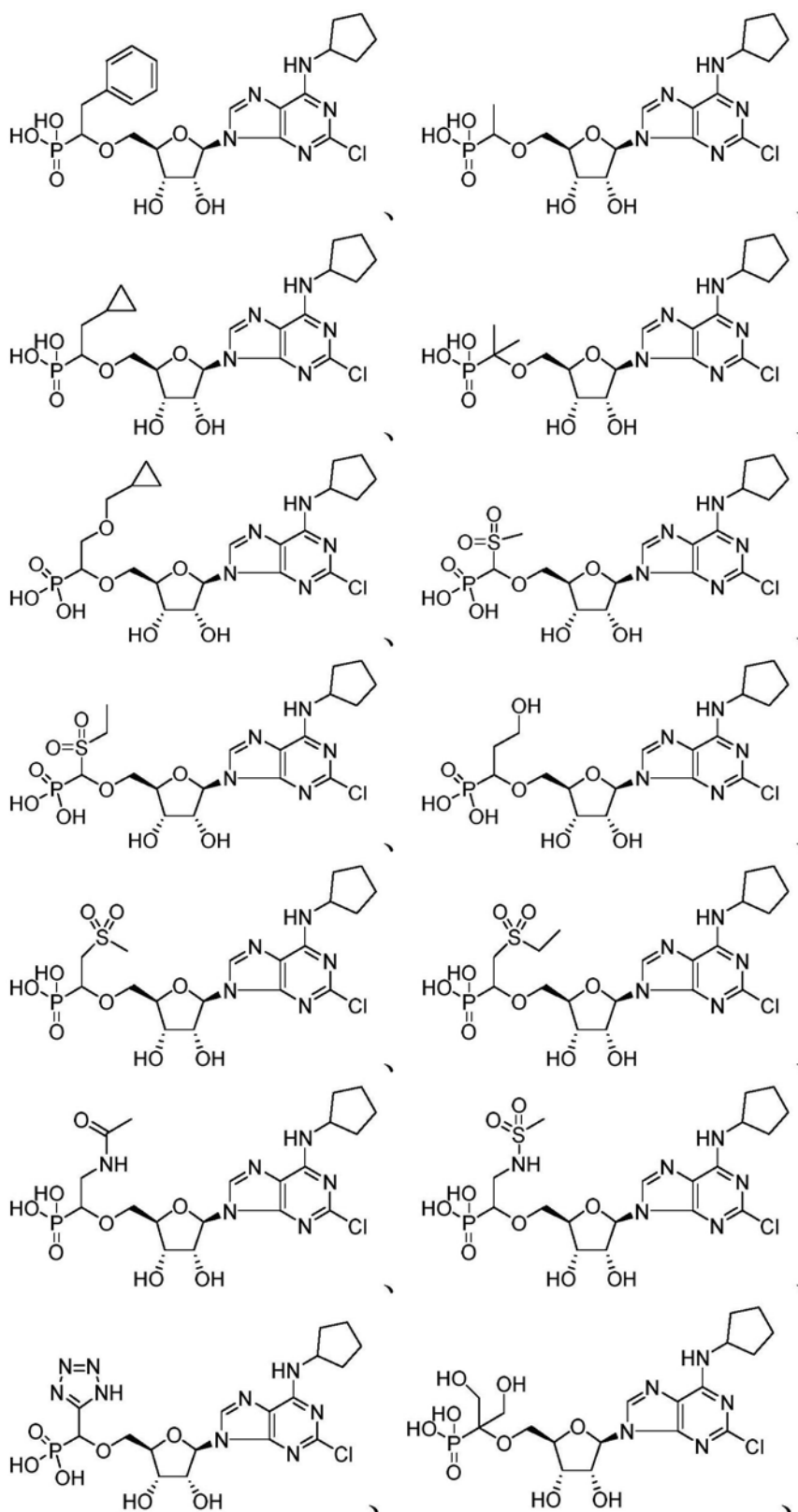


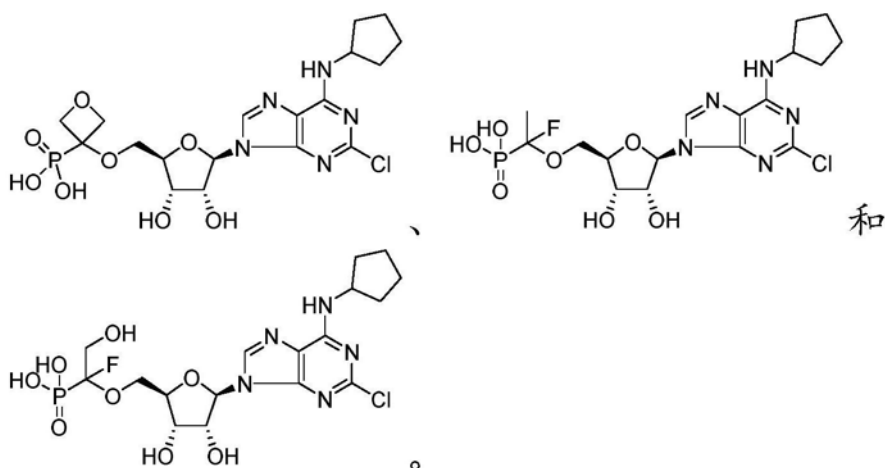




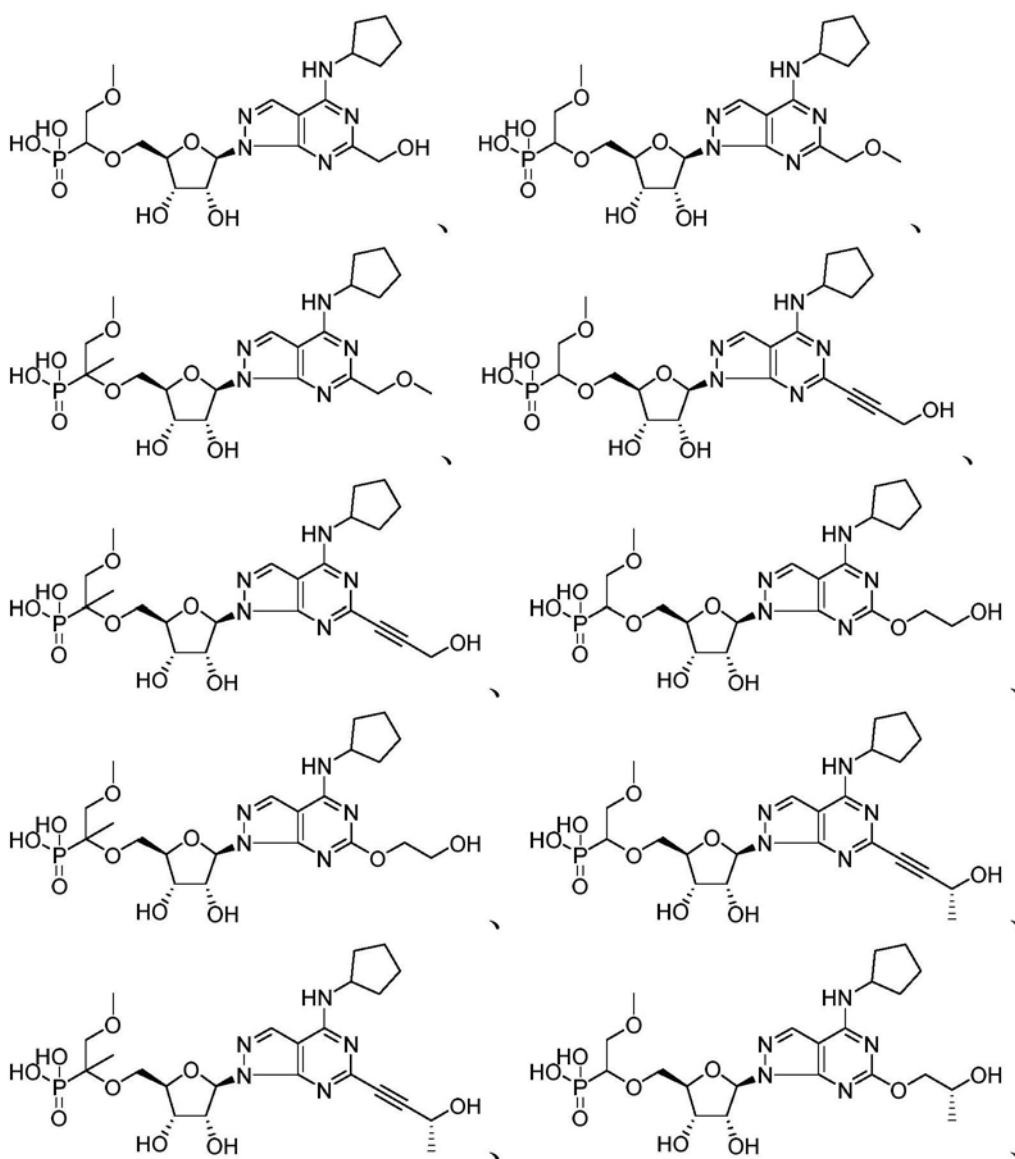


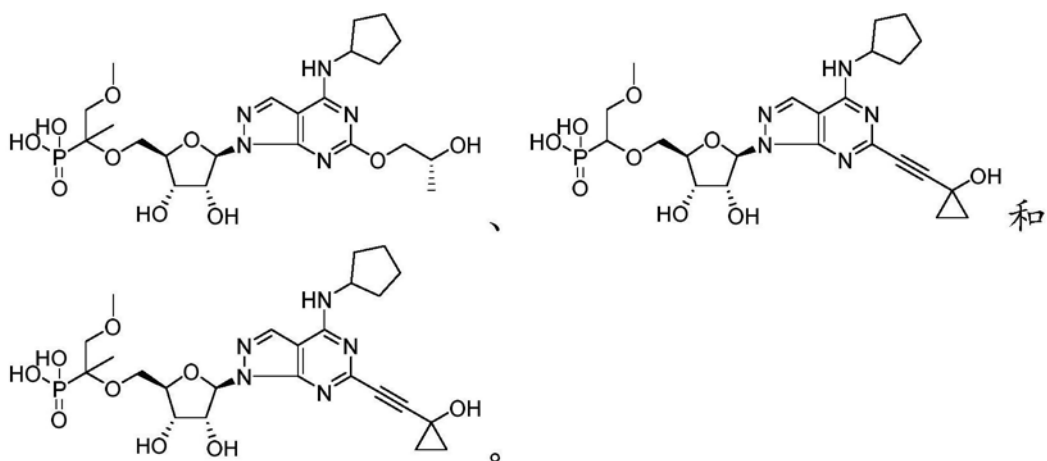
[0273] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



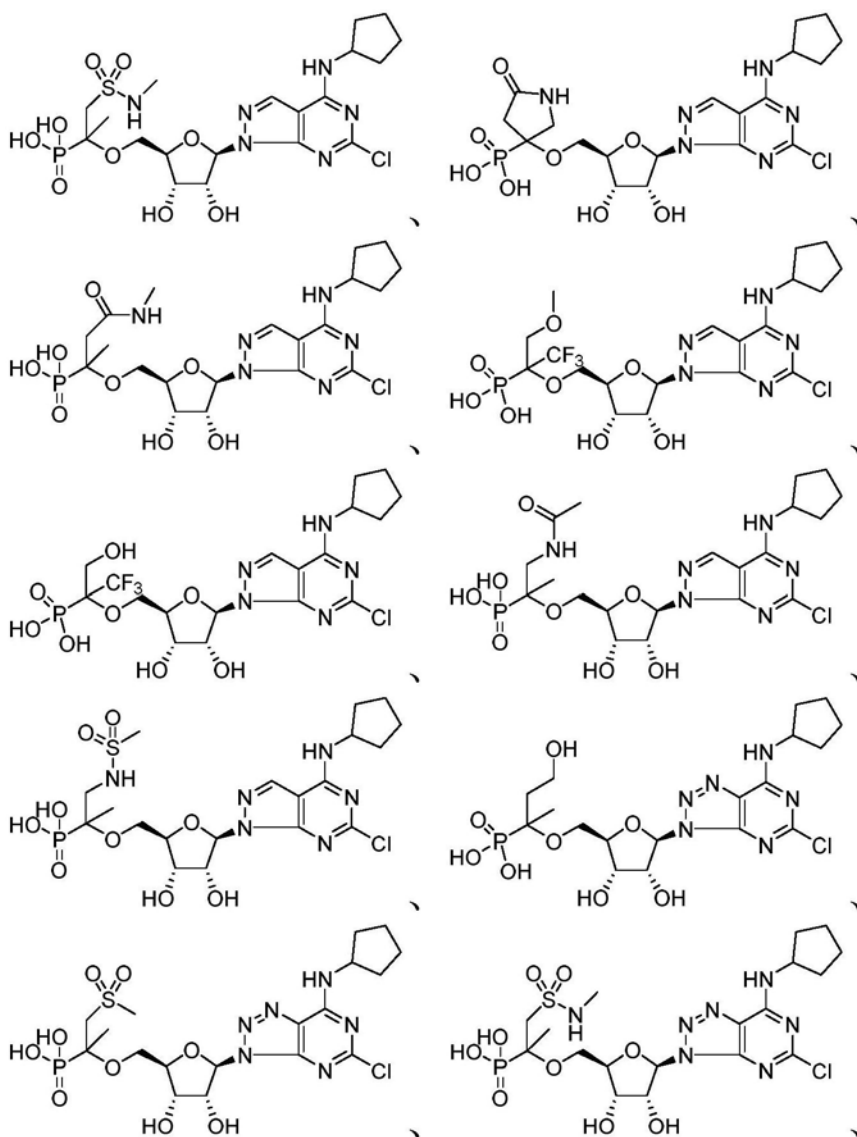


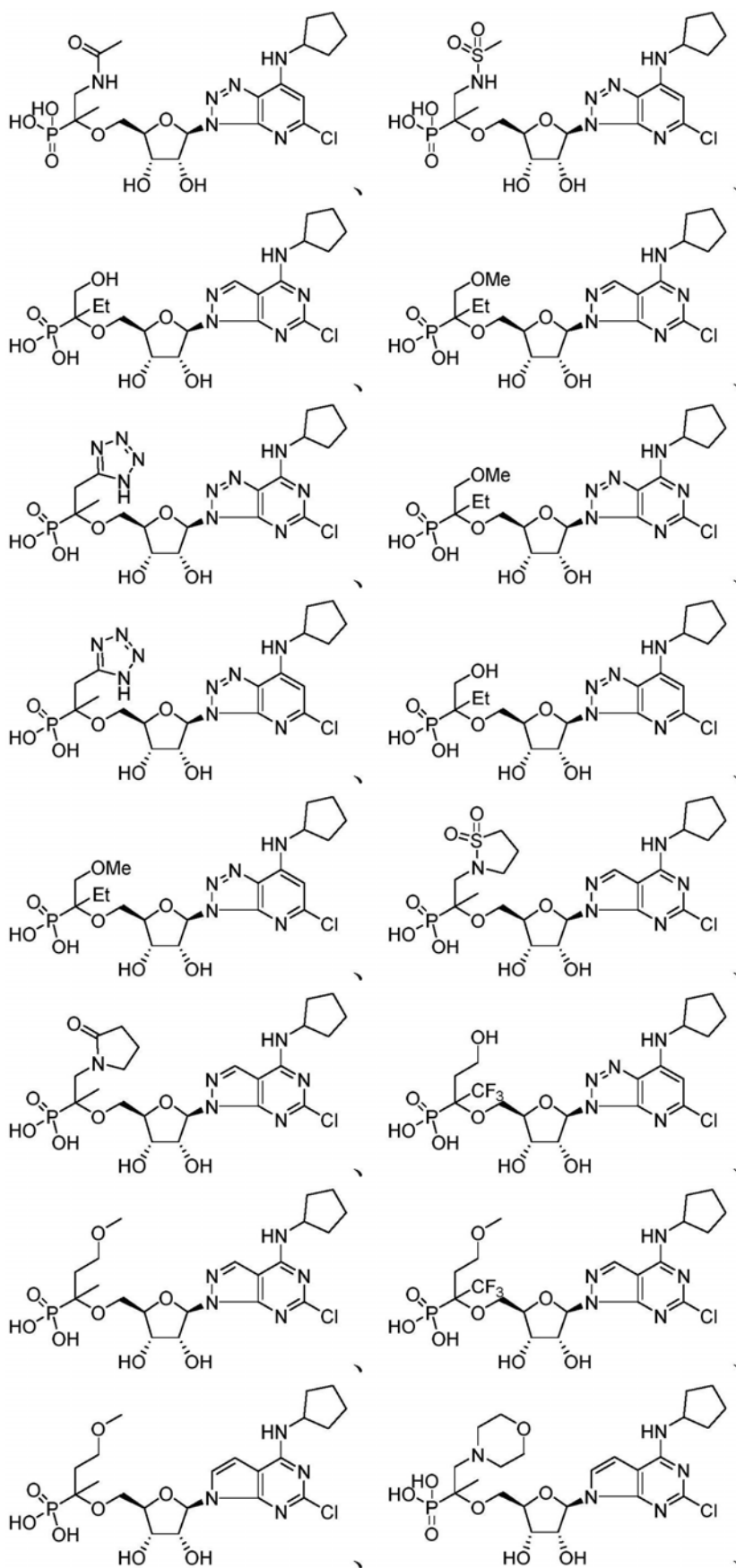
[0274] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:

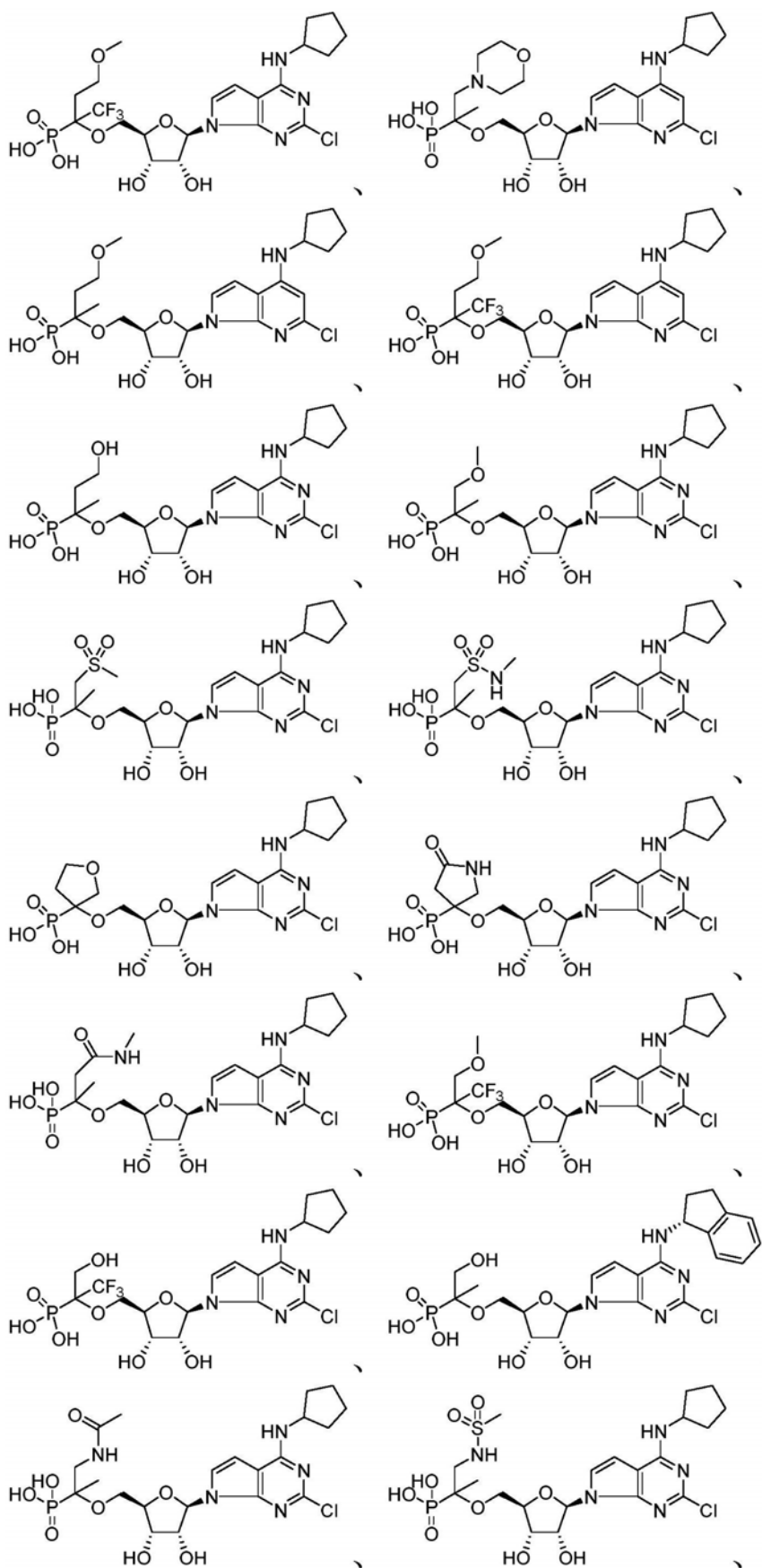


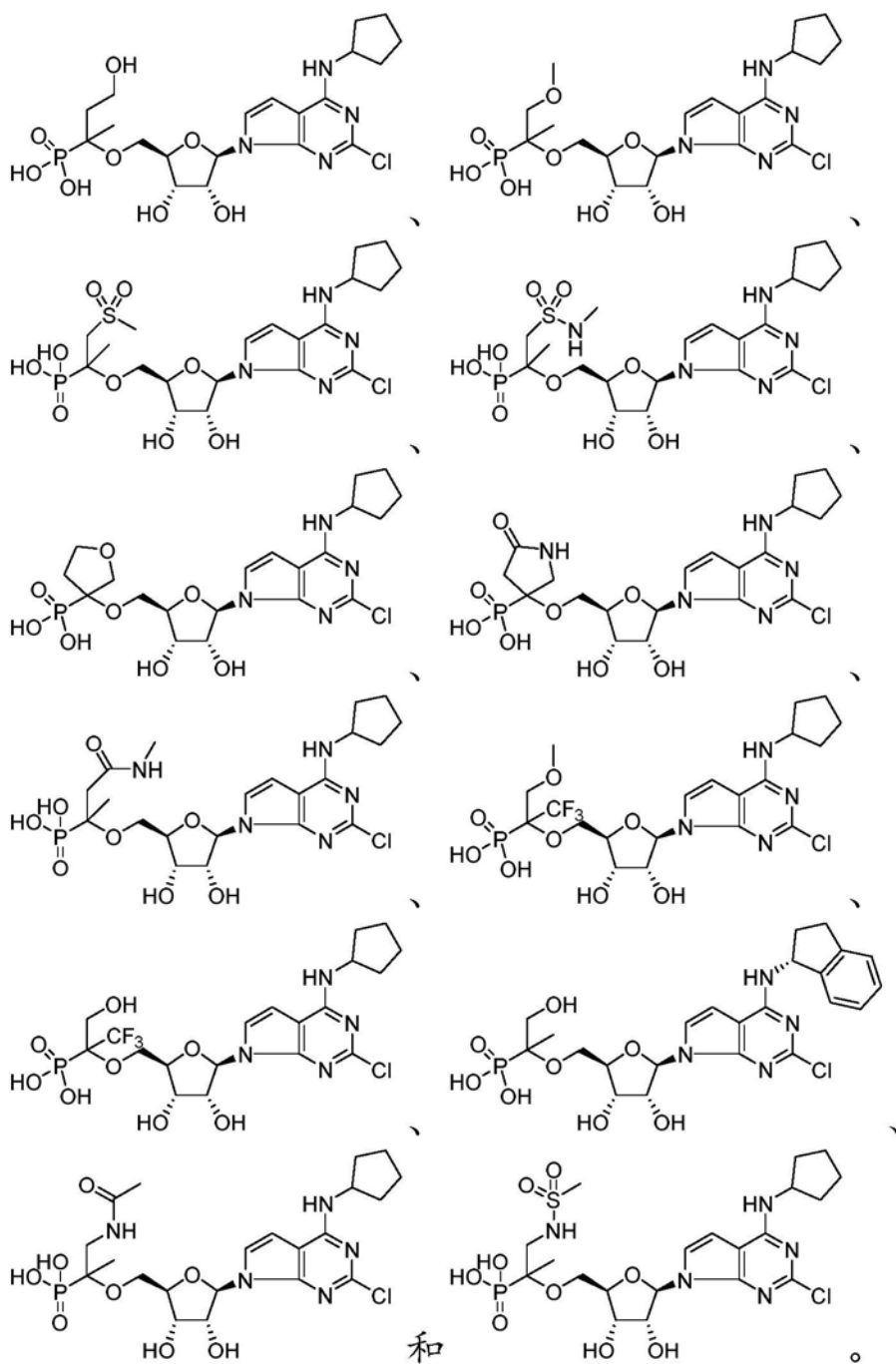


[0275] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:

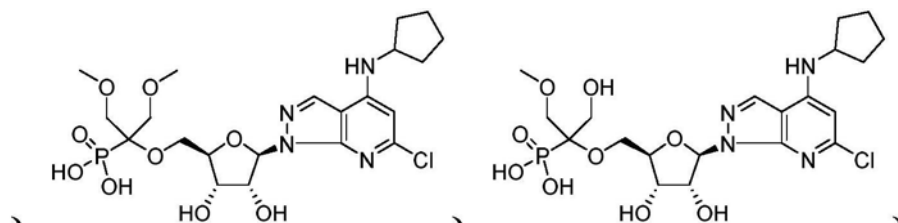


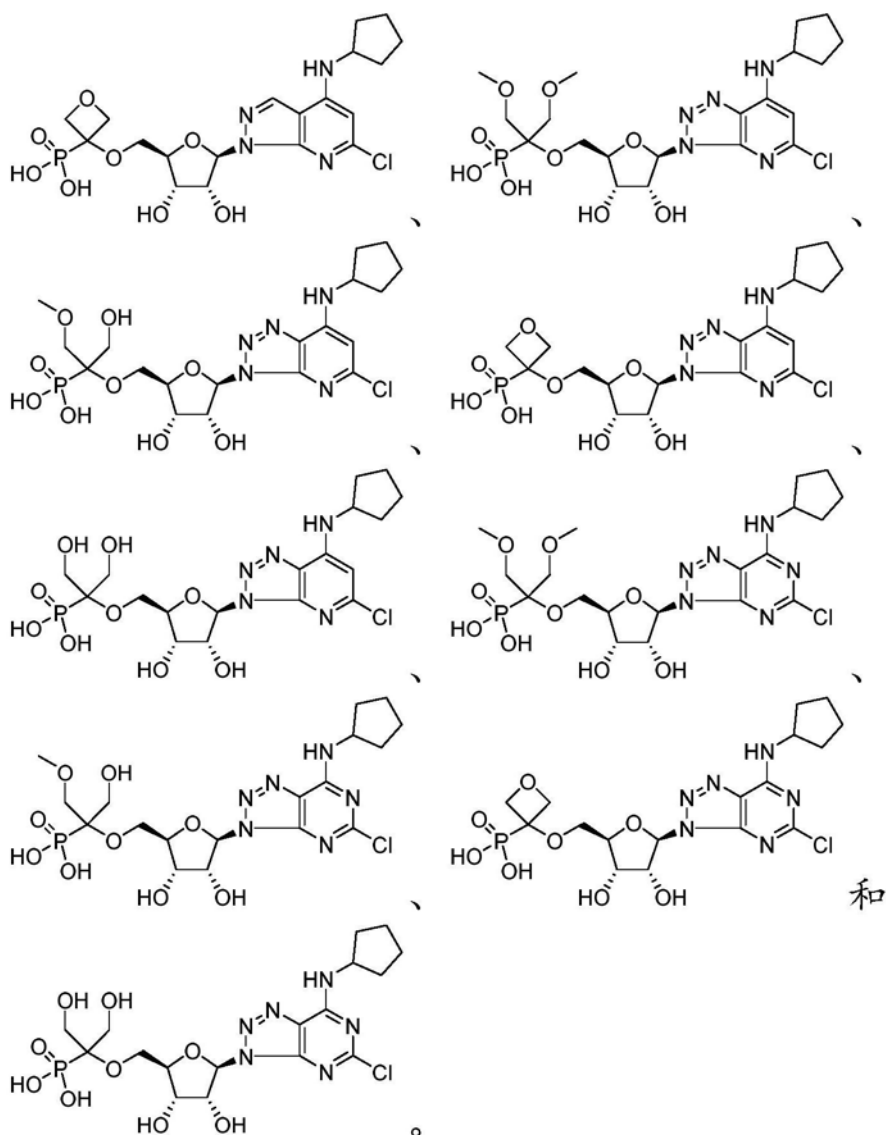




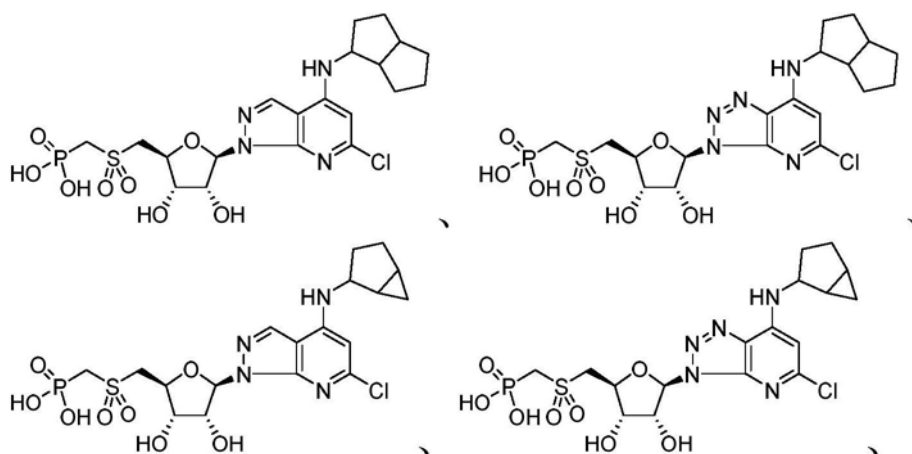


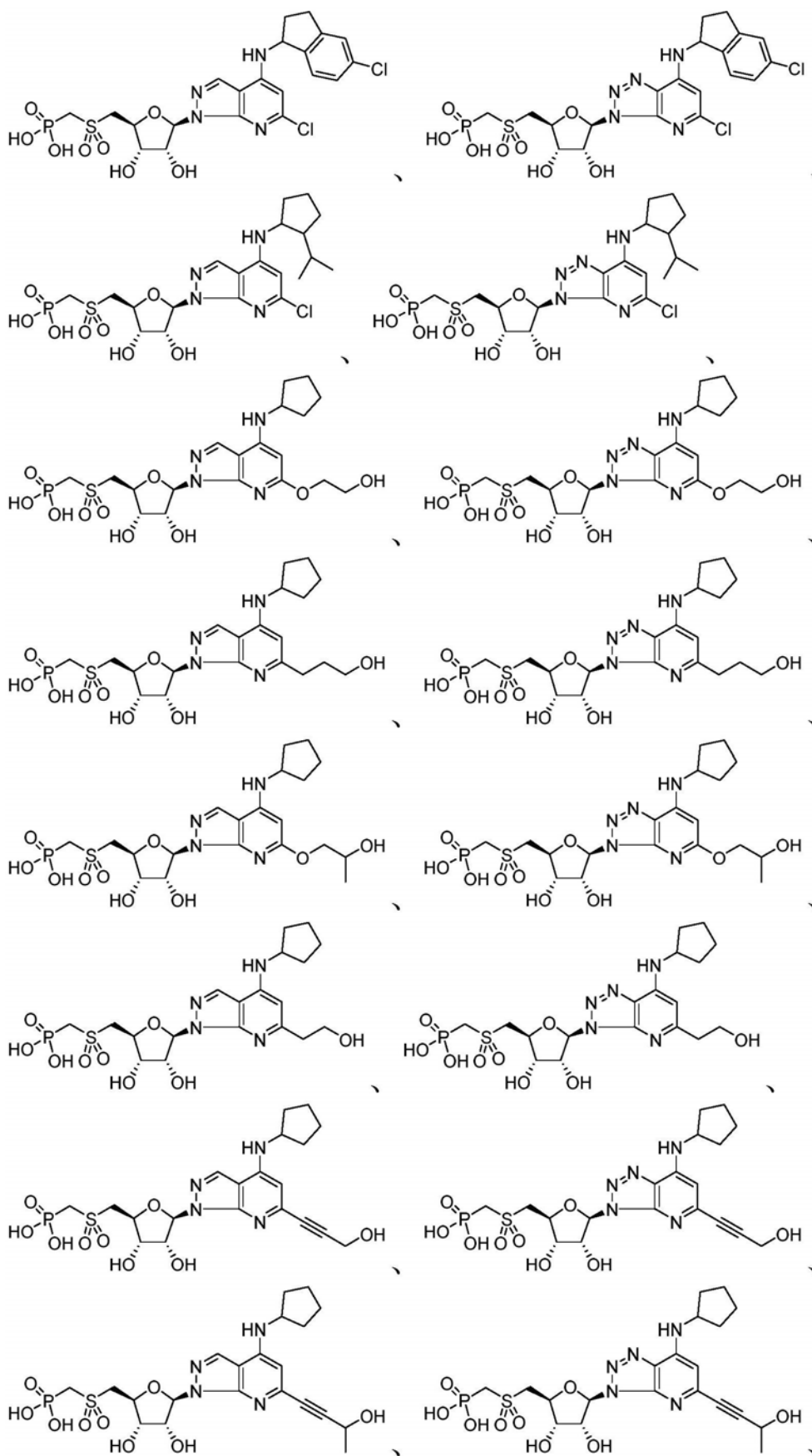
[0276] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:

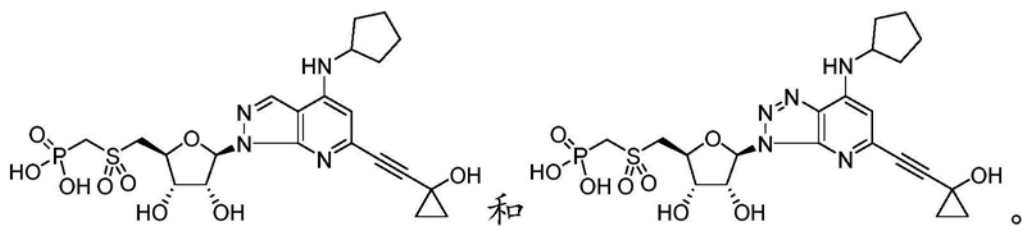




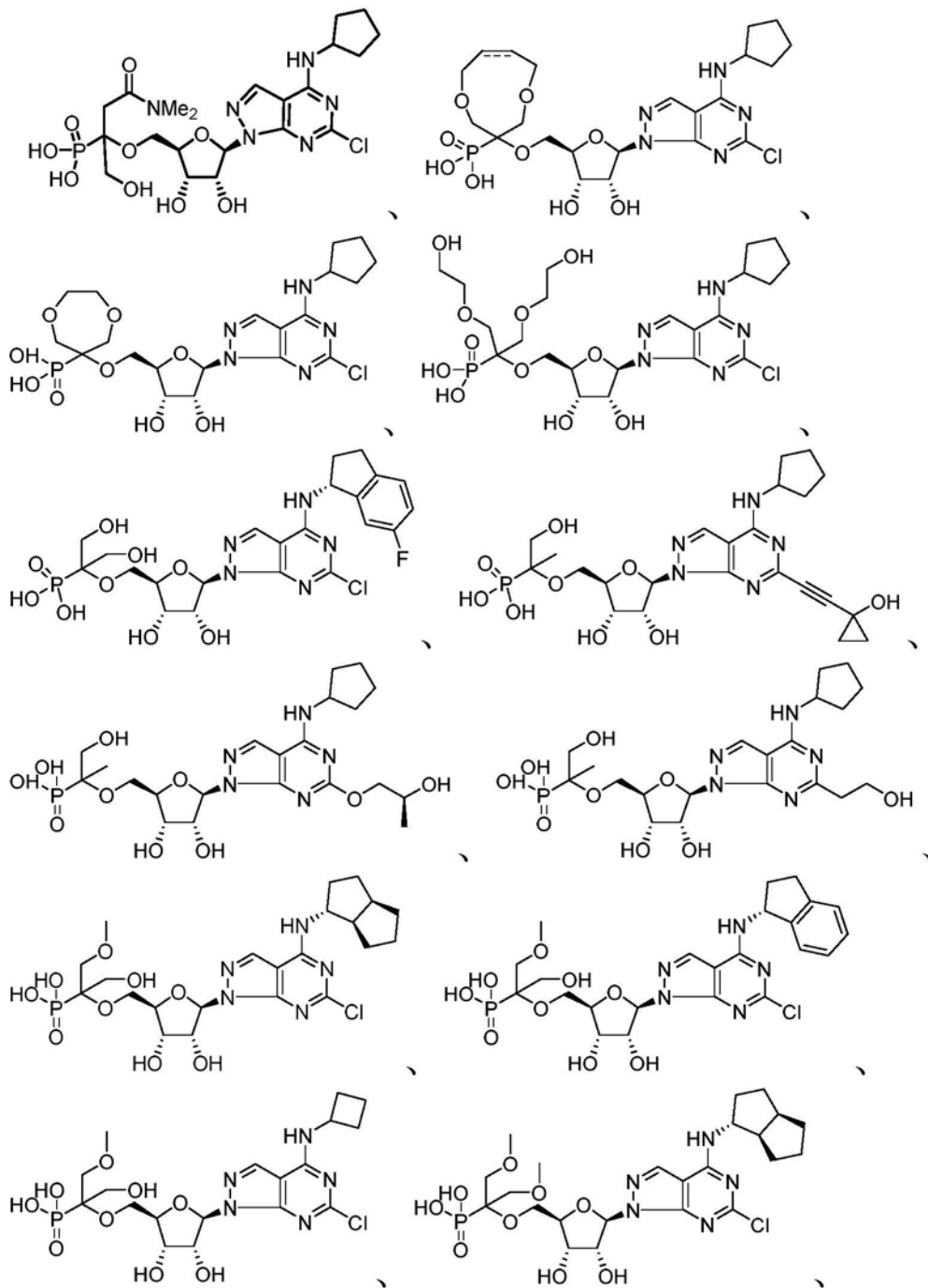
[0277] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:

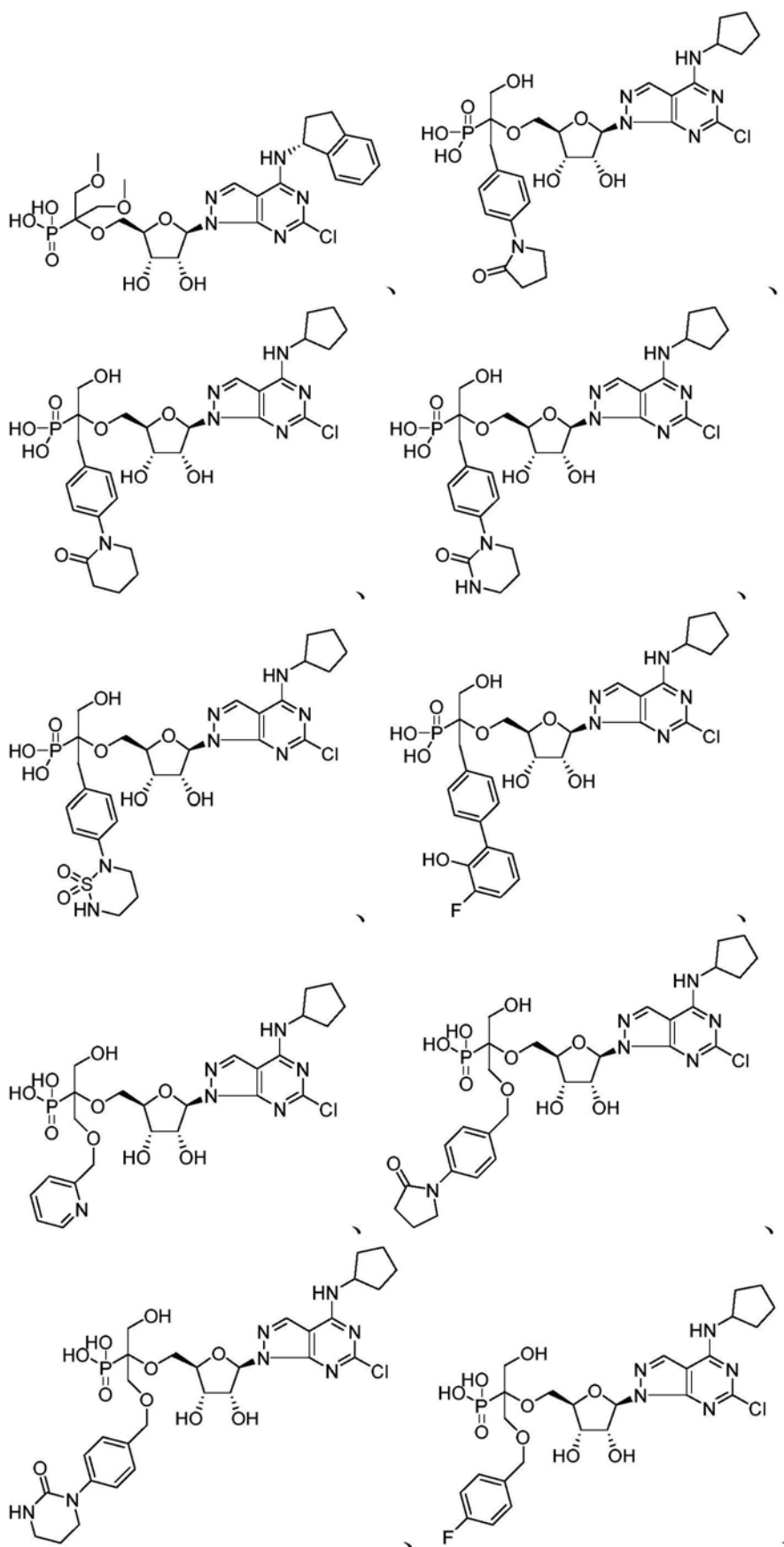


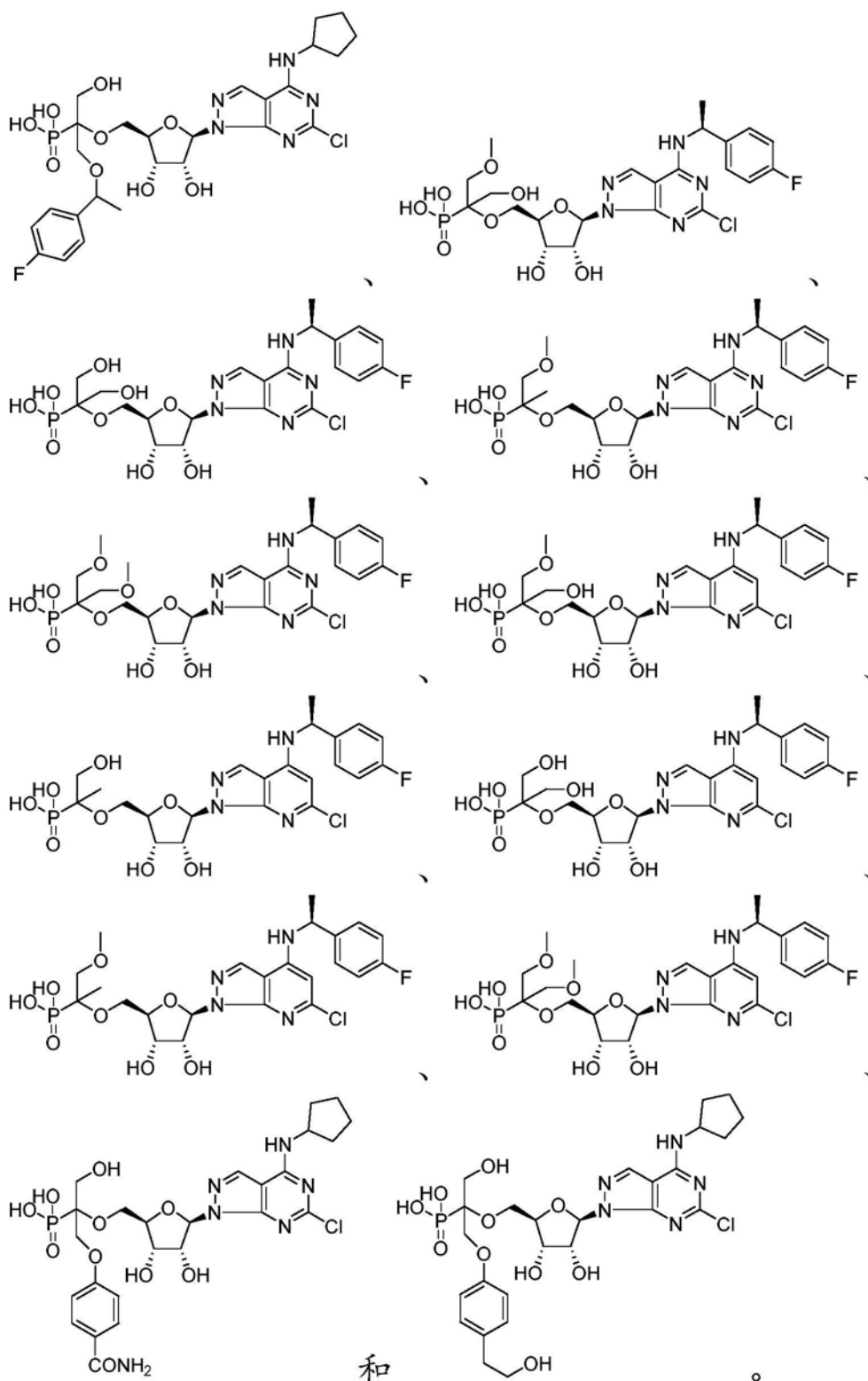




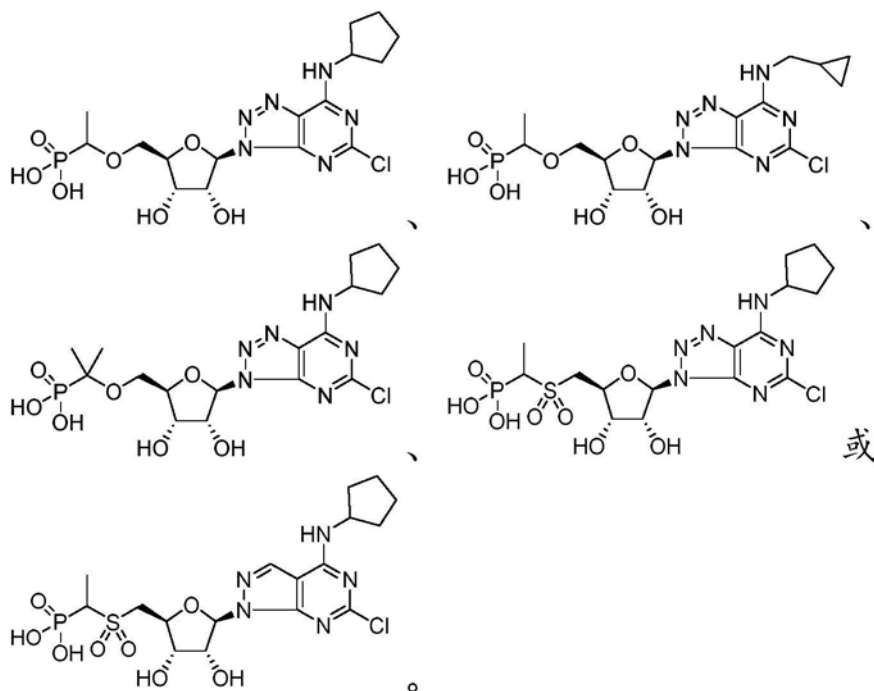
[0278] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:







[0279] 在一些实施方案中是具有选自以下的结构的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



本文公开的化合物的其他形式

异构体/立体异构体

[0280] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括所有的顺式、反式、顺、反、*entgegen* (E) 和 *zusammen* (Z) 异构体及其相应的混合物。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的非对映异构、对映异构和差向异构形式,及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的其他实施方案中,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对于本文所述的应用是有用的。在一些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与旋光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的对映异构体,从而将本文所述的化合物制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中,可解离的复合物是优选的。在一些实施方案中,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)并通过利用这些不相似性来分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性色谱法,或者优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中,然后回收光学纯的对映异构体,以及拆分剂。

标记的化合物

[0281] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文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。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文所公开的化合物包括同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被原子质量或质量数与自然中通常发现的原子质量或质量数不同的原子所替代外,该同位素标记的化合物与本文所列举的那些化合物相同。可以掺入本文公开的化合物或其溶剂化物或立体异构体中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,诸如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。含有以上提到

的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述化合物、代谢物、药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物均在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如其中掺入了放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。 ^3H (氚)和 ^{14}C (碳-14)同位素由于其易于制备和可检测性而是特别优选的。此外,由于更好的代谢稳定性,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求,使得用重同位素(如氘,即 ^2H)取代产生了某些治疗优势。在一些实施方案中,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、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0282] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段进行标记,该手段包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

药学上可接受的盐

[0283] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物的形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0284] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与一些无机或有机碱以及无机和有机酸中的任意碱或酸反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本文公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使处于游离形式的经纯化的化合物分别与合适的酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备。

[0285] 药学上可接受的盐的实例包括通过使本文所述的化合物与无机酸、有机酸或无机碱反应制备的那些盐,这样的盐包括乙酸盐、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、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、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、扁桃酸盐、偏磷酸盐、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(palmoate)、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、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0286] 此外,本文所述的化合物可制备为通过使该化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机酸或有机酸反应而形成的药学上可接受的盐,此类药学上可接受的无机酸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、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、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、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂

酸和粘康酸。

[0287] 在一些实施方案中,包含游离酸基团的本文所述的那些化合物与以下化合物反应:合适的碱,如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐,氨,或药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺。代表性的盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐和铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。

[0288] 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。应当理解,本文所述的化合物还包括其所含有的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,水或油溶性或可分散性产物通过这样的季碱化获得。

溶剂化物

[0289] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为溶剂化物存在。本发明提供了通过施用此类溶剂化物治疗疾病的方法。本发明还提供了通过以药物组合物的形式施用此类溶剂化物治疗疾病的方法。

[0290] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,溶剂化物在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述化合物的溶剂化物可在本文所述的过程中方便地制备或形成。仅举例而言,本文所述化合物的水合物可以通过采用有机溶剂,从水性/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备,该有机溶剂包括但不限于二氧杂环己烷、四氢呋喃或甲醇。另外,本文提供的化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。通常,对于本文提供的化合物和方法而言,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

互变异构体

[0291] 在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括在本文所述的通式内的所有可能的互变异构体。互变异构体是通过氢原子的迁移(伴随单键和邻近双键的转换)可互变的化合物。在其中互变异构化是可能的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑了本文所公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。

化合物的制备

[0292] 在本文所述的反应中使用的化合物根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始进行制备。“可商购获得的化学品”从标准商业来源获得,该商业来源包括Acros Organics (Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK)、Avocado Research (Lancashire,U.K.)、BDH Inc. (Toronto,Canada)、Bionet (Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester,PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals,Eastman Kodak Company (Rochester,NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、

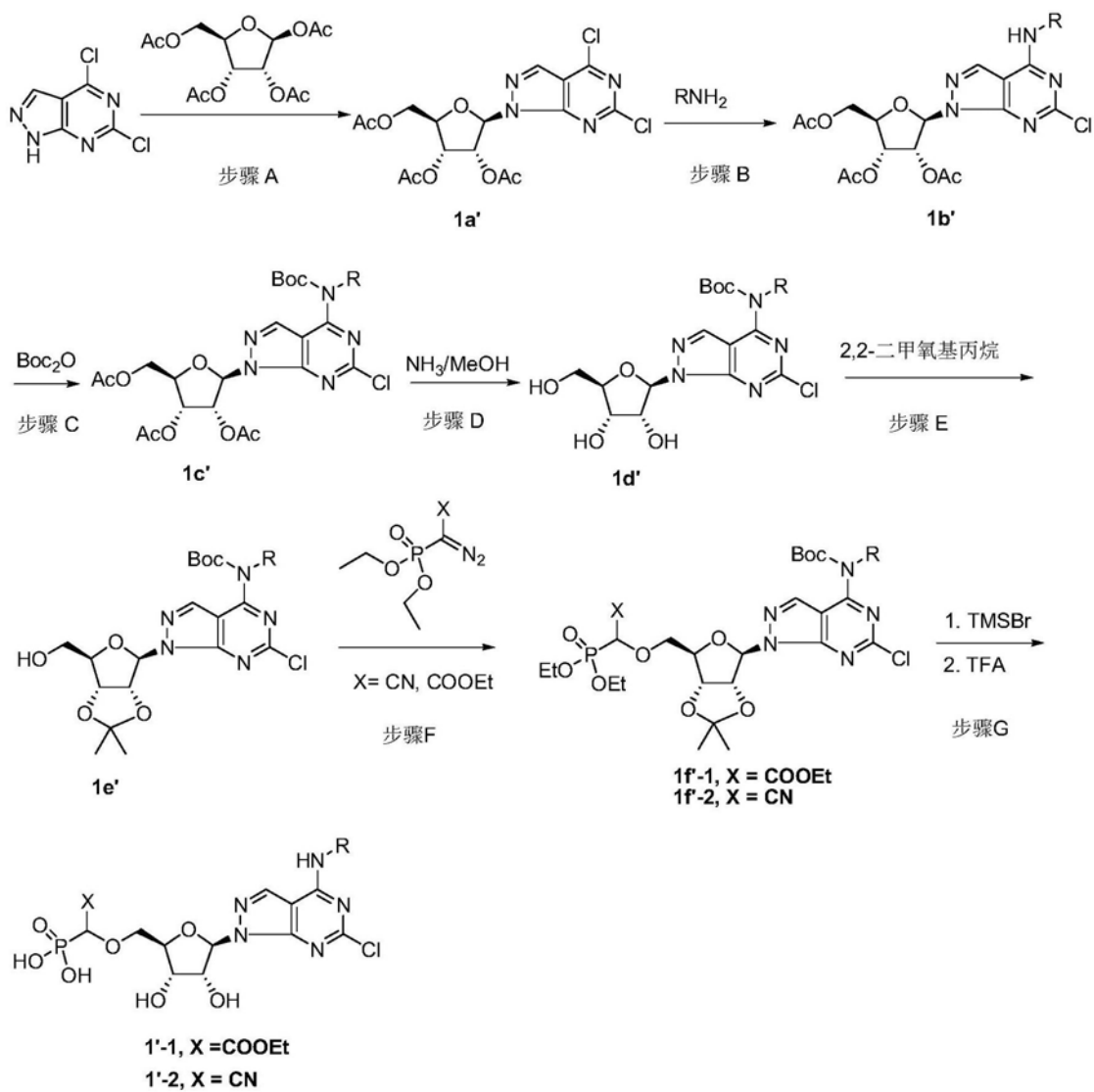
Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) 和 Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

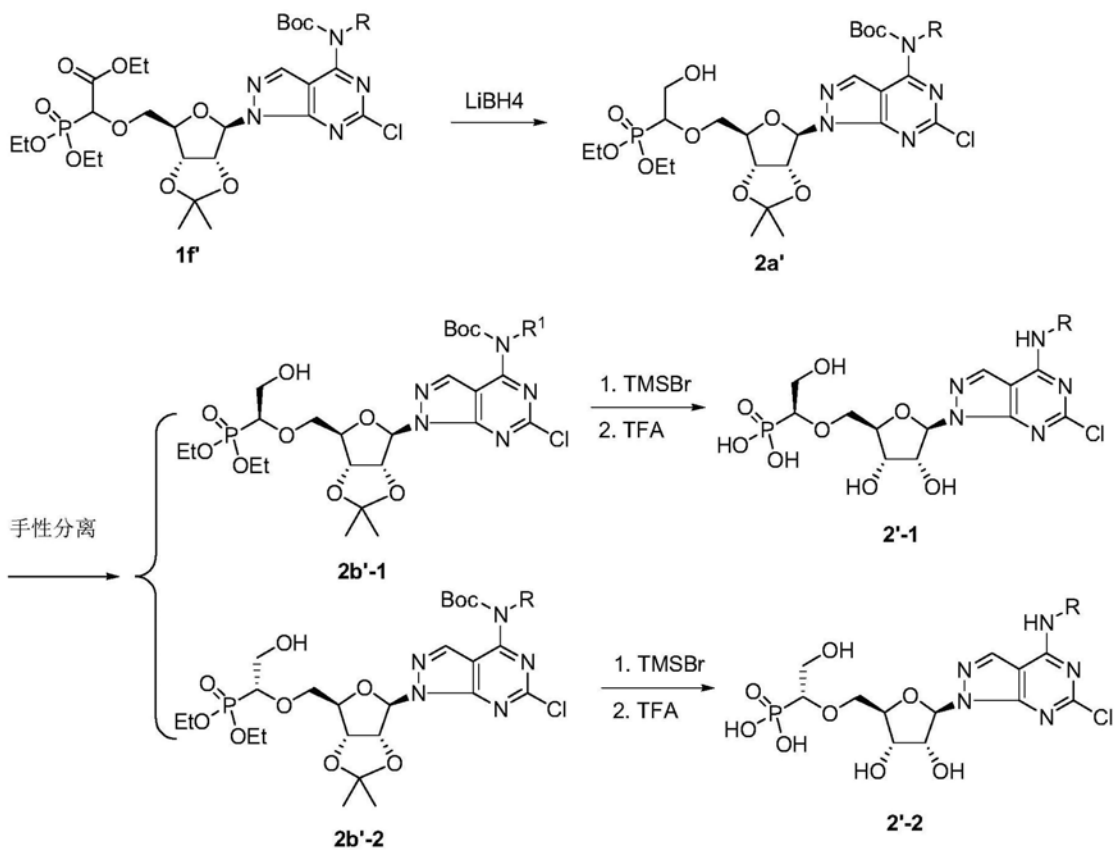
[0293] 详述了在本文所述化合物的制备中有用的反应物的合成或对描述该制备的文章提供合适的参考的参考书籍和论文包括,例如,“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandler 等人, “Organic Functional Group Preparations”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详述了在本文所述化合物的制备中有用的反应物的合成或对描述该制备的文章提供合适的参考的其他合适的参考书籍和论文包括,例如, Fuhrhop, J. 和 Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二次修订增补版 (Second, Revised and Enlarged Edition) (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 第4版 (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编著) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. “Organic Chemistry” 第7版 (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, 超过55卷; 以及 “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, 73卷。

[0294] 特定的和类似的反应物任选地通过由美国化学学会 (American Chemical Society) 的化学文摘服务 (Chemical Abstract Service) 编制的已知化学品索引来确定, 该索引可从大多数公共图书馆和大学图书馆以及通过在线数据库 (联系美国化学学会, Washington, D.C 获得更多细节) 获得。目录中的已知但不可商购获得的化学品任选地由定制化学合成室 (houses) 制备, 其中许多标准化学供应室 (例如, 上文列出的那些) 提供定制合成服务。针对本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是 P.H. Stahl 和 C.G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

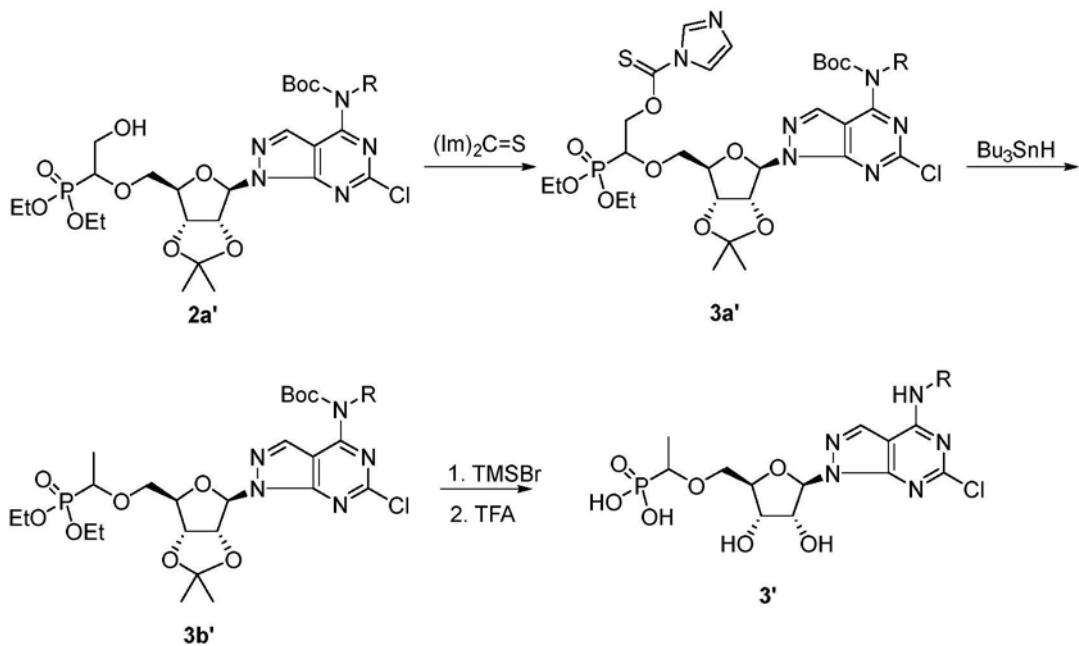
[0295] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物如方案1所概述的那样制备。

方案1

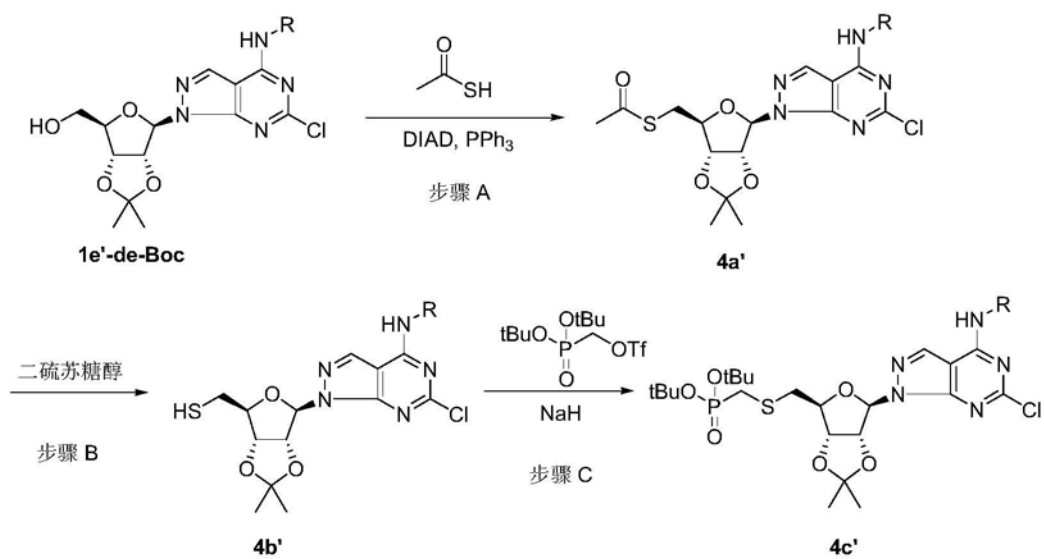




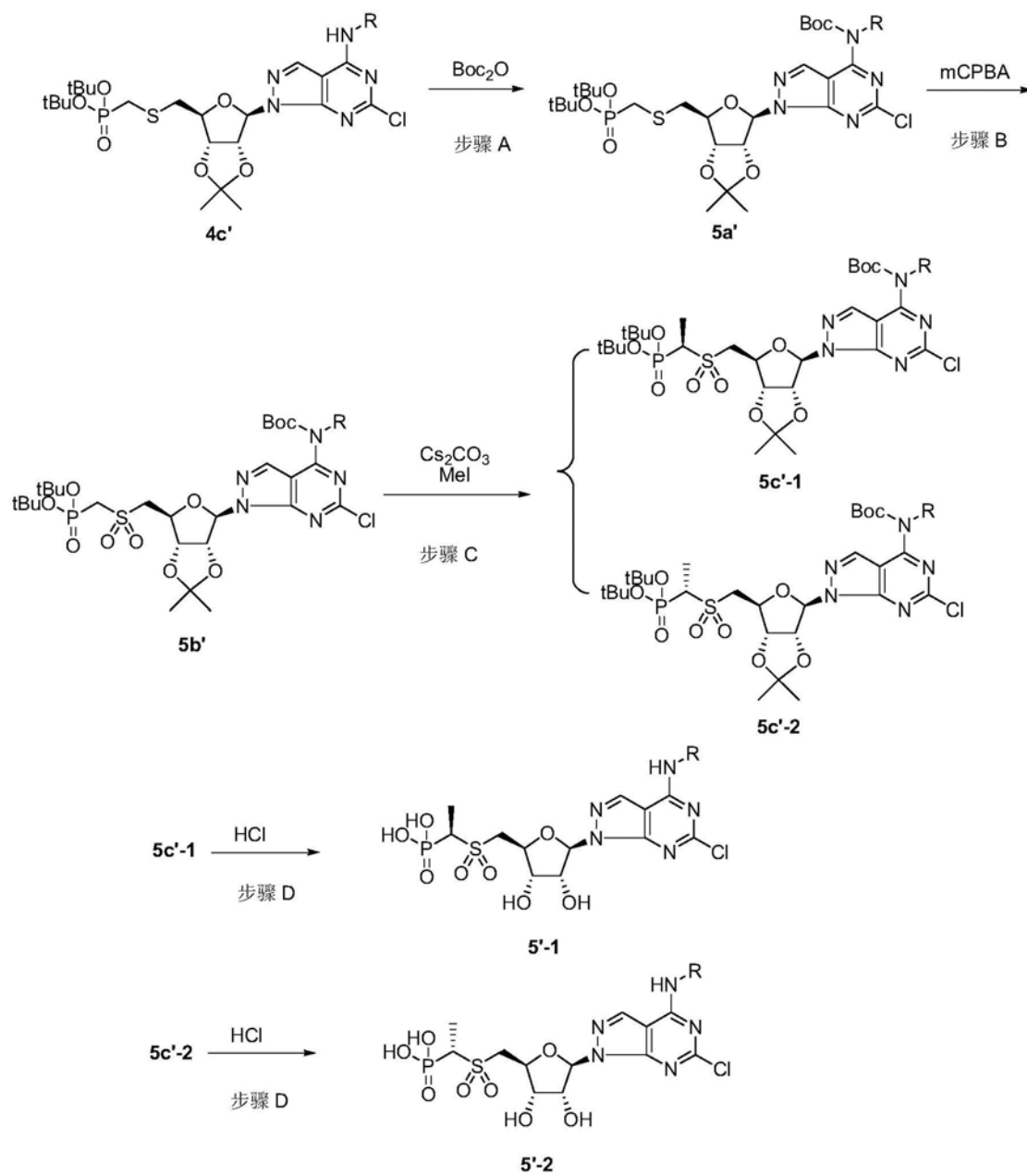
方案3



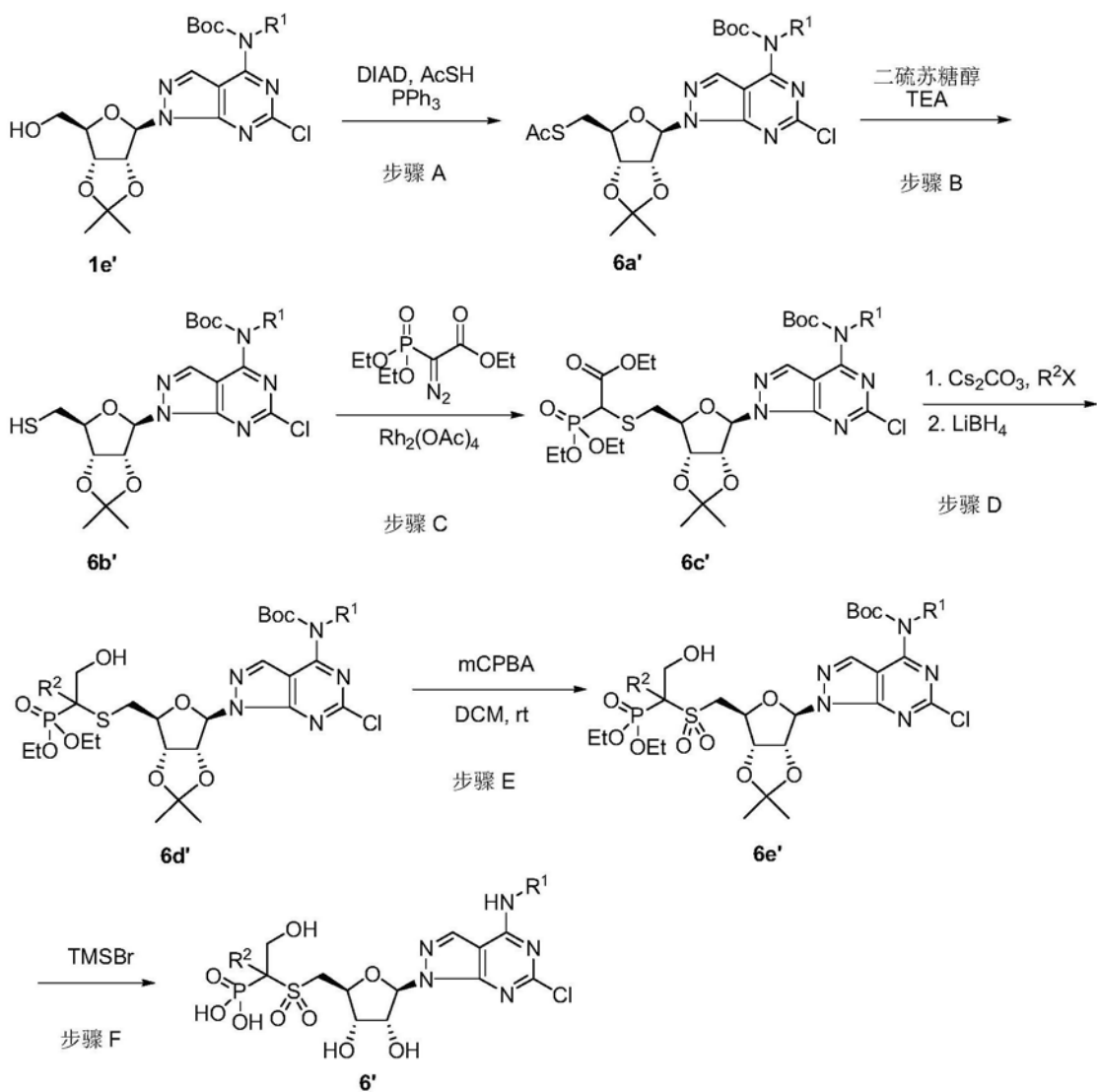
方案4



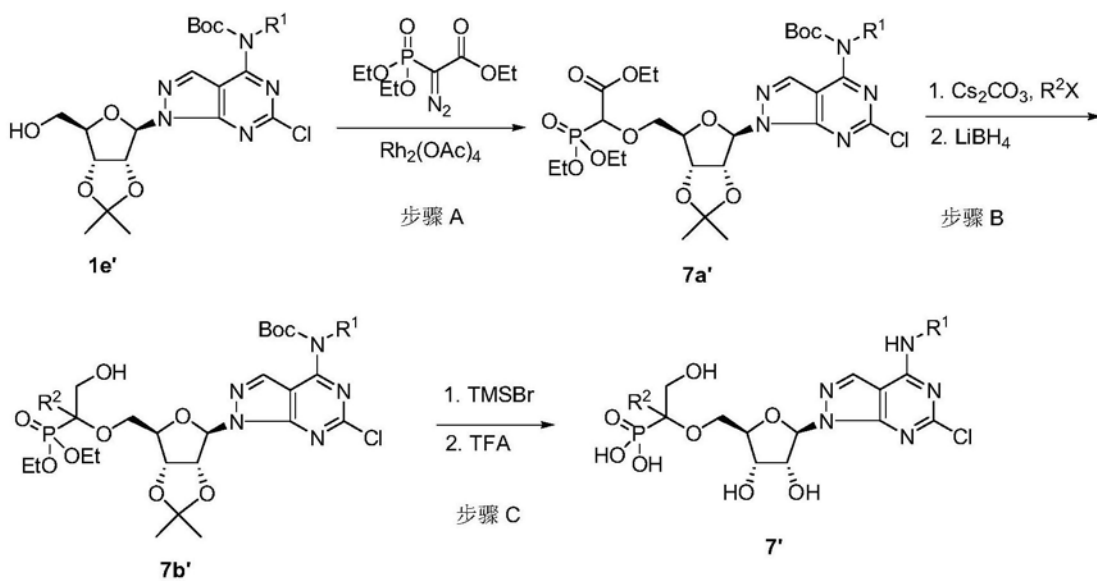
方案5



方案6



方案7



药物组合物

[0296] 在某些实施方案中，本文公开的化合物作为纯化学品施用。在一些实施方案中，本

文公开的化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文中也为药学上合适的(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)载体)组合,该载体是基于选定的给药途径和例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA (2005))中描述的标准药学实践而选择的。

[0297] 因此,本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果该载体与该组合物的其他成分相容并且对该组合物的接受者(即,受试者)无害,则该载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0298] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0299] 在某些实施方案中,本文公开的化合物是基本上纯的,因为其含有少于约5%,或少于约1%,或少于约0.1%的其他有机小分子,如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的未反应的中间体或合成副产物。

[0300] 药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当的剂量和合适的给药持续时间和频率将取决于诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和给药方法等因素。通常,适当的剂量和治疗方案以足量提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果,例如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病和/或总体存活期,或症状严重程度减轻)的量提供组合物。通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0301] 口服剂量一般在约1.0mg至约1000mg的范围内,每天一至四次或更多次。

治疗方法

[0302] 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体可用作CD73的抑制剂,因此可用于治疗据认为CD73活性在其中起作用的疾病或病症。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。在一些实施方案中,所述疾病或病症为感染。在一些实施方案中,所述疾病或病症为神经变性疾病。在一些实施方案中,所述疾病或病症为精神障碍。

[0303] 本文公开了治疗患有由CD73介导的病症的受试者的方法,其包括向该受试者施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体的步骤。

癌症

[0304] 已经发现CD73在许多癌细胞系和肿瘤类型中过表达,包括乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌、胃癌和胆囊癌,并且与不良预后相关。越来越多的证据提示,CD73是癌症发展中的关键蛋白质分子。

[0305] CD73的较高表达水平与肿瘤新血管形成、侵袭性、对化疗的抗性和转移以及与癌症患者较短的生存时间相关。在一些实施方案中,本文公开的化合物可用于减少肿瘤新血管形成、侵袭性、对化疗的抗性和转移,以及延长癌症患者的患者生存时间。在一些实施方案中,本文公开的CD73抑制剂用来控制肿瘤新血管形成、进展、对化疗的抗性和转移。

[0306] 一个实施方案提供了治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括向该受试者施用

本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0307] 在一些实施方案中,所述癌症是化学抗性癌症、放射抗性癌症、抗激素疗法抗性癌症或治疗难治性癌症。在一些实施方案中,该癌症是复发的癌症、持续性癌症或复发性癌症。本文提供的另一个实施方案描述了降低癌症复发的发生率的方法。在一些实施方案中,本文还提供了治疗疗法抗性癌症的方法。在一些实施方案中,该癌症是转移癌。

[0308] 在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的癌症包括但不限于(1)白血病,例如但不限于急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性髓细胞性白血病,如成髓细胞性、早幼粒细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性、红白血病和骨髓增生异常综合征或其症状(如贫血、血小板减少症、嗜中性粒细胞减少症、双血细胞减少症(bicytopenia)或全血细胞减少症(pancytopenia))、难治性贫血(RA)、RA伴环形铁粒幼红细胞(RARS)、RA伴胚细胞过多(RAEB)、转化中的RAEB(RAEB-T)、白血病前期和慢性髓单核细胞白血病(CMML);(2)慢性白血病,包括但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病和毛细胞白血病;(3)真性红细胞增多症;(4)淋巴瘤,包括但不限于霍奇金病和非霍奇金病;(5)多发性骨髓瘤,包括但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;(6)瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;(7)意义不明的单克隆丙种球蛋白病;(8)良性单克隆丙种球蛋白病;(9)重链病;(10)骨和结缔组织肉瘤,包括但不限于骨骼的肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移癌、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;(11)脑瘤,包括但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非神经胶质瘤、听神经鞘瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤和原发性脑淋巴瘤;(12)乳腺癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、小管性乳腺癌、乳头状乳腺癌、原发性、佩吉特病和炎性乳腺癌;(13)肾上腺癌,包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;(14)甲状腺癌,包括但不限于乳头状或滤泡状甲状腺癌、髓样甲状腺癌和间变性甲状腺癌;(15)胰腺癌,包括但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、病毒瘤、分泌促生长素抑制素的肿瘤以及类癌或胰岛细胞瘤;(16)垂体瘤,包括但不限于库欣病、分泌催乳素的肿瘤、肢端肥大症和尿崩症;(17)眼癌,包括但不限于眼黑素瘤,如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤,以及视网膜母细胞瘤;(18)阴道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤;(19)外阴癌,包括但不限于鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病;(20)宫颈癌,包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌;(21)子宫癌,包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;(22)卵巢癌,包括但不限于卵巢上皮癌、交界瘤、胚细胞瘤和基质肿瘤;(23)食管癌,包括但不限于鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌;(24)胃癌,包括但不限于腺癌、蕈状(息肉样)、溃疡性、浅表扩散、弥散性扩散、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤;(25)结肠癌;(26)直肠癌;(27)肝癌,包括但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤;(28)胆囊癌,包括但不限于腺癌;(29)胆管癌,包括但不限于乳头状、结节状和弥漫性;(30)肺癌,包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;(31)睾丸癌,包括但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性、经典(典型)、精细胞瘤、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤和绒毛膜癌(卵黄囊瘤);(32)前列腺癌,包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉

瘤；(33) 松果体癌；(34) 口腔癌，包括但不限于鳞状细胞癌；(35) 基底癌；(36) 唾液腺癌，包括但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌；(37) 咽癌，包括但不限于鳞状细胞癌和疣状；(38) 皮肤癌，包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤，浅表扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、痣样恶性黑素瘤和肢端着色斑性黑素瘤；(39) 肾癌，包括但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行细胞癌(肾盂和/或子宫)；(40) 维尔姆斯瘤；(41) 膀胱癌，包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和癌肉瘤；(42) 生殖系统癌症，如宫颈癌、子宫癌、卵巢癌或睾丸癌；(43) 食管癌；(44) 喉癌；(45) 头颈癌(包括口、鼻、咽、喉、鼻窦或唾液腺癌)；和其他癌症，包括但不限于粘液肉瘤、成骨肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌(参见Fishman等人,1985,Medicine,第2版,J.B.Lippincott Co.,Philadelphia和Murphy等人,1997,Informed Decisions:The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment,and Recovery,Viking Penguin,Penguin Books U.S.A.,Inc.,United States of America)。

[0309] 在某些实施方案中，可用本文提供的方法治疗的癌症是血液系统恶性肿瘤。在某些实施方案中，该血液系统恶性肿瘤是T细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中，T细胞恶性肿瘤包括未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤或治疗相关的T细胞淋巴瘤。

[0310] 在某些实施方案中，所述血液系统恶性肿瘤是B细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中，B细胞恶性肿瘤包括急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高危慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高危小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高恶性B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。在某些实施方案中，该B细胞恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在某些实施方案中，该DLBCL是活化B细胞DLBCL(ABC-DLBCL)、生发中心B细胞样DLBCL(GBC-DLBCL)、二次打击(double hit)DLBCL(DH-DLBCL)或三次打击DLBCL(TH-DLBCL)。

[0311] 在某些实施方案中，可用本文提供的方法治疗的癌症是肺癌、黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胃癌、胆囊癌或前列腺癌。

感染

[0312] 许多研究表明，在由多种微生物引起的感染过程中，CD39/CD73轴的活性发生变化。一个实施方案提供了治疗有需要的受试者的感染的方法，其包括向该受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0313] 在一些实施方案中，所述感染是病毒感染、细菌感染或寄生虫感染。

寄生虫感染

[0314] 在一些实施方案中,所述感染是寄生虫感染。在一些实施方案中,该寄生虫感染是由受试者感染原生动物生物体而引起的。在一些实施方案中,该原生动物生物体选自棘阿米巴属(*Acanthamoeba*)、巴贝虫属(*Babesia*)、肠袋虫属(*Balantidium*)、隐孢子虫属(*Cryptosporidium*)、双核阿米巴属(*Dientamoeba*)、艾美球虫属(*Eimeria*)、内阿米巴属(*Entamoeba*)、贾第虫属(*Giardia*)、等孢子球虫属(*Isospora*)、利什曼原虫属(*Leishmania*)、纳氏虫属(*Naegleria*)、新孢子虫属(*Neospora*)、疟原虫属(*Plasmodium*)、肉孢子虫属(*Sarcocystis*)、泰勒虫属(*Theileria*)、弓形虫属(*Toxoplasma*)、毛滴虫属(*Trichomonas*)、锥虫属(*Trypanosoma*)或其任何组合。在一些实施方案中,该寄生虫感染是由鼠弓形虫(*T.gondii*)感染引起的。在一些实施方案中,该寄生虫感染是弓形虫病。在一些实施方案中,该弓形虫病是急性弓形虫病、潜伏弓形虫病或皮肤弓形虫病。

[0315] 急性弓形虫病:急性弓形虫病在健康成年人中通常无症状。但是,症状可能会表现出来,并且通常类似于流感:淋巴结肿大、头痛、发热、疲劳或肌肉酸痛和疼痛持续一个月或更长时间。具有完整功能的免疫系统的人在感染后很少会出现严重症状。免疫系统减弱的人可能会出现头痛、意识混乱、协调性不佳、癫痫发作、可能类似于结核病或肺孢子虫肺炎(AIDS患者中发生的常见机会性感染)肺部问题,或者由视网膜严重炎症引起的视力模糊(眼弓形虫病)。幼儿和免疫力低下者,例如患有HIV/AIDS者、正在接受某些类型化疗者或最近接受器官移植者,可能会发展成严重的弓形虫病。在一些情况下,弓形虫病会损害大脑(脑炎)或眼睛(坏死性视网膜脉络膜炎)。通过胎盘传播感染的婴儿在出生时可能具有这些问题,或具有鼻畸形,尽管这些并发症在新生儿中很少见。引起急性弓形虫病的弓形虫滋养体被称为速殖子,通常见于体液中。

[0316] 潜伏弓形虫病:由于其无症状性质,宿主容易感染鼠弓形虫,并且在不知情的情况下发展为弓形虫病。尽管在暴露后的最初几周内偶尔会出现轻度、类似流感的症状,但在健康成年人中,鼠弓形虫感染不会产生易于观察到的症状。在大多数具有免疫活性的人中,感染进入潜伏期,在此期间仅存在缓殖子(组织囊肿);这些组织囊肿、甚至损伤可能发生在视网膜、肺泡内膜(在此处急性感染可能模拟耶氏肺囊虫(*Pneumocystis jirovecii*)感染)、心脏、骨骼肌和包括大脑在内的中枢神经系统(CNS)中。鼠弓形虫感染后,在CNS(脑组织)中形成囊肿,并在宿主中持续一生。大多数在子宫内感染的婴儿在出生时没有症状,但可能在以后出现症状。

[0317] 皮肤弓形虫病:在一些实施方案中,皮肤病变以疾病的获得性形式发生,包括玫瑰疹和多形红斑样爆发、痒疹样结节、荨麻疹和斑丘疹性病变。新生儿可能有点状斑疹或瘀斑。皮肤弓形虫病的诊断是基于表皮中发现的鼠弓形虫的速殖子形式。

病毒感染

[0318] 在一些实施方案中,所述感染是病毒感染。在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的病毒感染包括但不限于水痘、流感(流行性感)、疱疹、人类免疫缺陷病毒(HIV/AIDS)、人类乳头瘤病毒(HPV)、传染性单核细胞增多症、腮腺炎、麻疹、风疹、带状疱疹、病毒性肠胃炎(肠胃感冒)、病毒性肝炎、病毒性脑膜炎和病毒性肺炎。

神经变性疾病

[0319] 在中枢神经系统中,腺苷在控制多种神经功能中起关键作用。通过激活P1受体,腺苷参与多种生理和病理过程,例如调节睡眠、一般唤醒状态和活动、局部神经元兴奋性以及

脑血流与能量需求的耦合。在一些实施方案中,经由CD73抑制剂操纵腺苷的产生在神经变性疾病中具有治疗潜力。一个实施方案提供了治疗有需要的受试者的神经变性疾病的方法,其包括向该受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的神经变性疾病包括但不限于阿尔茨海默病,帕金森病和亨廷顿病。一个实施方案提供了治疗有需要的受试者的精神障碍的方法,其包括向该受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。在一些实施方案中,该精神障碍是精神分裂症或自闭症。

联合疗法

[0320] 在某些情况下,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与第二治疗剂联合施用。

[0321] 在一些实施方案中,将一种本文所述的化合物与同样具有治疗益处的第二治疗剂(也包括治疗方案)一起施用增强了患者所经历的益处。

[0322] 在一个具体的实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与第二治疗剂共同施用,其中本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及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。

[0323] 在任何情况下,不管所治疗的疾病、病症或病况如何,患者所经历的总体益处仅仅是两种治疗剂的累加,或患者经历协同益处。

[0324] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与第二治疗剂联合施用时,本文公开的化合物的不同的治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或在治疗方案中使用。供联合治疗方案使用的药物和其他药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文对于活性剂本身阐述的手段类似的那些手段来确定。此外,本文所述的预防/治疗方法包括使用节律性给药,即,提供更频繁的、较低的剂量,以使毒副作用最小化。在一些实施方案中,联合治疗方案包括这样的治疗方案,其中在用本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体的施用,并且持续施用直到用第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗结束之后的任意时间。还包括这样的治疗,其中本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及联合使用的第二药剂在治疗期期间同时施用或在不同的时间施用和/或以减小或增加的间隔施用。联合治疗进一步包括在不同的时间开始和停止的周期性治疗,以协助患者的临床管理。

[0325] 应当理解,用于治疗、预防或改善寻求缓解的病况的剂量方案根据多种因素(例如,受试者所患的疾病、病症或病况;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗条件)而改变。因此,在一些情况下,实际使用的剂量方案有所不同,并且在一些实施方案中偏离本文所述的剂量方案。

[0326] 对于本文所述的联合疗法,共同施用的化合物的剂量根据所使用的联合药物的类型、所使用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而不同。在另外的实施方案中,当本文提供的化合物与第二治疗剂共同施用时,其与该第二治疗剂同时或依次施用。

[0327] 在联合疗法中,多种治疗剂(其中之一是本文所述的化合物之一)以任何顺序或甚至同时施用。如果同时施用,则仅举例而言,所述多种治疗剂以单一的统一形式提供,或以多种形式(例如,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供。

[0328] 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及联合疗法在疾病或病况发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时机不同。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物用作预防药,并且连续地施用于具有发生病况或疾病的倾向的受试者,以便防止该疾病或病况的发生。在另一个实施方案中,所述化合物和组合物在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中,在检测到或怀疑疾病或病况发作之后,在可行的情况下尽可能快地施用本文所述的化合物,并持续对于治疗该疾病所必需的时长。在一些实施方案中,治疗所需的时长不等,并且调整治疗时长以适应每个受试者的具体需求。例如,在具体的实施方案中,本文所述的化合物或含有该化合物的制剂施用至少2周、约1个月到约5年。

[0329] 在某些实施方案中,第二治疗剂是佐剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗癌剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是止吐剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗感染剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗病毒剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗菌剂。

[0330] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与佐剂联合施用。在一个实施方案中,佐剂的施用增强了一种本文所述化合物的治疗有效性(即,该佐剂本身具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂联合时对患者的总体治疗益处得到增强)。

在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与抗癌剂联合施用。

[0331] 在一些实施方案中,该抗癌剂是激素阻断治疗。激素阻断治疗包括使用阻断雌激素的产生或阻断雌激素受体的药剂。在一些实施方案中,激素阻断治疗包括使用雌激素受体调节剂和/或芳香酶抑制剂。雌激素受体调节剂包括三苯乙烯衍生物(例如,他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、3-羟基他莫昔芬、艾多昔芬、TAT-59(4-羟基他莫昔芬的磷酸化衍生物)和GW5638(他莫昔芬的羧酸衍生物);非甾体雌激素受体调节剂(例如,雷洛昔芬、LY353381(SERM3)和LY357489);甾体雌激素受体调节剂(例如,ICI-182,780)。芳香酶抑制剂包括甾体芳香酶抑制剂和非甾体芳香酶抑制剂。甾体芳香酶抑制剂包括但不限于依西美坦。非甾体芳香酶抑制剂包括但不限于阿那曲唑和来曲唑。

[0332] 在某些实施方案中,本文公开的化合物与一种或多种被动免疫疗法联合使用,所述被动免疫疗法包括但不限于裸露的单克隆抗体药物和缀合的单克隆抗体药物。可以使用的裸露单克隆抗体药物的实例包括但不限于利妥昔单抗——一种针对CD20抗原的抗体;曲妥珠单抗——一种针对HER2蛋白的抗体;阿仑珠单抗——一种针对CD52抗原的抗体;西妥昔单抗——一种针对EGFR蛋白的抗体;和贝伐珠单抗——VEGF蛋白的抗血管生成抑制剂。

[0333] 缀合单克隆抗体的实例包括但不限于放射性标记的抗体替伊莫单抗;放射性标记的抗体托西莫单抗;以及含有加利车霉素的免疫毒素吉姆单抗奥佐米星;BL22——一种抗CD22单克隆抗体-免疫毒素缀合物;放射性标记的抗体,如Oncoscint(注册商标)和ProstaScint(注册商标);本妥昔单抗(brentuximab vedotin);和ado曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine)。

[0334] 可以使用的治疗性抗体的其他实例包括但不限于阿昔单抗——一种针对血小板上的糖蛋白IIb/IIIa受体的抗体;达珠单抗——一种免疫抑制性人源化抗CD25单克隆抗体;依决洛单抗——一种鼠抗17-1A细胞表面抗原IgG2a抗体;BEC2——一种鼠抗独特型

(GD3表位) IgG抗体; IMC-C225——一种嵌合抗EGFR IgG抗体; VITAXIN (注册商标) ——一种人源化抗aVbeta 3整联蛋白抗体; Campath 1H/LDP-03——一种人源化抗CD52 IgG1抗体; Smart M195——一种人源化抗CD33 IgG抗体; 依帕珠单抗——一种人源化抗CD22 IgG抗体; Lymphoscan; 维西珠单抗; CM3——一种人源化抗ICAM3抗体; IDEC-114——一种灵长类动物化抗CD80抗体; IDEC-131——一种人源化抗CD40L抗体; IDEC-151——一种灵长类动物化抗CD4抗体; IDEC-152——一种灵长类动物化抗CD23抗体; SMART抗-CD3——一种人源化抗CD3 IgG; 5G1.1——一种人源化抗补体因子5 (C5) 抗体; D2E7——一种人源化抗TNF-alpha抗体; CDP870——一种人源化抗TNF-alpha Fab片段; IDEC-151——一种灵长类动物化抗CD4 IgG1抗体; MDX-CD4——一种人抗CD4 IgG抗体; CD20-链霉亲和素 (+生物素-钇90); CDP571——一种人源化抗TNF-alpha IgG4抗体; LDP-02——一种人源化抗alpha 4beta 7抗体; OrthoClone OKT4A——一种人源化抗CD4 IgG抗体; ANTOVA (注册商标) ——一种人源化抗CD40L IgG抗体; ANTEGREN (注册商标) ——一种人源化抗VLA-4IgG抗体; 以及CAT-152——一种人抗TGF-beta 2抗体。

[0335] 在一些实施方案中, 与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体联合使用的第二治疗剂包括以下一种或多种: 阿比特龙; 阿巴瑞克; 亚德里亚霉素; 放线菌素; 阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 阿多来新; 阿地白介素; 阿仑珠单抗; 别嘌醇; 阿利维A酸; 六甲蜜胺; 安波霉素; 醋酸阿美茵醌; 氨鲁米特; 氨基酮戊酸; 氨磷汀; 安吡啶; 阿那曲唑; 安曲霉素; 阿瑞匹坦; 三氧化二砷; 天冬酰胺酶; 曲林菌素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴马司他; 盐酸苯达莫司汀; 苯佐替啶; 贝伐珠单抗; 贝沙罗汀; 比卡鲁胺; 盐酸比生群; 二甲磺酸双奈法德; 比折来新; 博来霉素; 硫酸博来霉素; 硼替佐米; 布喹那钠; 溴匹立明; 白消安; 放线菌素; 卡鲁唑酮; 卡醋胺; 卡贝替姆; 卡铂; 卡莫司汀; 盐酸卡柔比星; 卡折来新; 卡培他滨; 西地芬戈; 西妥昔单抗; 苯丁酸氮芥; 西罗霉素; 顺铂; 克拉屈滨; 氯法拉滨; 甲磺酸克立那托; 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 达卡巴嗪; 达沙替尼; 盐酸柔红霉素; 放线菌素D; 达依泊汀 α (darbepoetin alfa); 地西他滨; 地加瑞克; 地尼白介素2 (denileukin diftitox); 右奥马铂; 盐酸右雷佐生; 地扎胍宁; 甲磺酸地扎胍宁; 地吡啶; 多西他赛; 多柔比星; 盐酸多柔比星; 屈洛昔芬; 柠檬酸屈洛昔芬; 丙酸屈他雄酮; 达佐霉素; 依达曲沙; 盐酸依氟鸟氨酸; 依沙芦星; 艾曲波帕; 恩洛铂; 恩普氨酯; 依匹哌啶; 盐酸表柔比星; 阿法依泊汀; 厄布洛唑; 盐酸厄洛替尼; 盐酸依索比星; 雌莫司汀; 雌莫司汀磷酸钠; 依他硝唑; 依托泊苷; 磷酸依托泊苷; 艾托卜宁 (Etoprine); 依维莫司; 依西美坦; 盐酸法倔唑; 法扎拉滨; 芬维A胺; 非格司亭; 氟尿苷; 磷酸氟达拉滨; 氟尿嘧啶; 氟西他滨; 磷喹酮; 福司曲星钠; 氟维司群; 吉非替尼; 吉西他滨; 盐酸吉西他滨; 吉西他滨-顺铂; 吉妥珠单抗奥佐米星; 醋酸戈舍瑞林; 醋酸组氨瑞林; 羟基脲; 盐酸伊达比星; 异环磷酰胺; 伊莫福新; 替伊莫单抗; 伊达比星; 异环磷酰胺; 甲磺酸伊马替尼; 咪喹莫特; 白介素II (包括重组白介素II或rIL2), 干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂; 盐酸伊立替康; 伊沙匹隆; 醋酸兰瑞肽; 拉帕替尼; 来那度胺; 来曲唑; 醋酸亮丙瑞林; 亚叶酸钙; 醋酸亮丙瑞林; 左旋咪唑; 脂质体阿糖胞苷; 盐酸利阿唑; 洛美曲索钠; 洛莫司汀; 盐酸洛索茵醌; 马索罗酚; 美坦辛; 盐酸氮芥; 醋酸甲地孕酮; 醋酸美仑孕酮; 美法仑; 美诺立尔; 巯基嘌呤; 氨甲蝶呤; 氨甲蝶呤钠; 甲氧沙林; 氯苯氨啶; 美妥替啶; 米丁度胺; 米托克星 (mitocarcin); 丝裂红素 (mitocromin); 米托洁林; 米托马星; 丝裂霉素C; 米托司培; 米托

坦; 盐酸米托蒽醌; 霉酚酸; 苯丙酸诺龙; 奈拉滨; 尼洛替尼; 诺考达唑; 若莫单抗 (nofetumomab); 诺加霉素; 奥法木单抗; 奥普瑞白介素; 奥马铂; 奥沙利铂; 奥昔舒仑; 紫杉醇; 帕利夫明; 盐酸帕洛诺司琼; 帕米麟酸; 培非司亭; 培美曲塞二钠; 喷司他丁; 帕木单抗; 盐酸帕唑帕尼; 培美曲塞二钠; 普乐沙福; 普拉曲沙; 培门冬酶; 培利霉素; 戊氮芥; 硫酸培洛霉素; 培磷酰胺; 哌泊溴烷; 哌泊舒凡; 盐酸吡罗蒽醌; 普卡霉素; 普洛美坦; 吡吩姆钠; 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼氮芥; 盐酸丙卡巴肼; 嘌呤霉素; 盐酸嘌呤霉素; 吡唑呋喃菌素; 奎纳克林; 盐酸雷洛昔芬; 拉布立酶; 重组HPV二价疫苗; 重组HPV四价疫苗; 利波腺苷; 罗谷亚胺; 利妥昔单抗; 罗米地新; 罗米司亭; 沙芬戈; 盐酸沙芬戈; 沙格司亭; 司莫司汀; 辛曲秦; sipuleucel-T; 索拉非尼; 磷乙酰天冬氨酸钠; 司帕霉素; 盐酸锗螺胺; 螺莫司汀; 螺铂; 链黑霉素; 链脲菌素; 磺氯苯脲; 苹果酸舒尼替尼; 他利霉素; 柠檬酸他莫西芬; 替可加兰钠; 替加氟; 盐酸替洛蒽醌; 替莫唑胺; 替莫泊芬; 坦罗莫司; 替尼泊苷; 替罗昔隆; 鞣内酯; 沙利度胺; 硫咪嘌呤; 硫鸟嘌呤; 噻替哌; 噻唑羧胺核苷 (tiazofurin); 替拉扎明; 盐酸拓扑替康; 托瑞米芬; 托西莫单抗和I 131碘托西莫单抗; 曲妥珠单抗; 醋酸曲托龙; 维A酸; 磷酸曲西立宾; 三甲曲沙; 葡糖醛酸三甲曲沙; 曲普瑞林; 盐酸妥布氯唑; 乌拉莫司汀; 乌瑞替派; 戊柔比星; 伐普肽; 维替泊芬; 长春碱; 硫酸长春碱; 硫酸长春新碱; 长春地辛; 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定; 硫酸长春苷酯; 硫酸长春罗新; 酒石酸长春瑞滨; 硫酸长春罗定; 硫酸长春利定; 伏林司他; 伏氯唑; 折尼铂; 净司他丁; 唑来膦酸; 以及盐酸佐柔比星。

[0336] 在一些实施方案中, 第二治疗剂是烷化剂。与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体联合使用的烷化剂的实例包括但不限于氮芥类 (例如, 甲氯乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺类 (例如, 六甲基三聚氰胺、噻替哌)、烷基磺酸酯 (例如, 白消安)、亚硝基脲类 (例如, 卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲菌素等) 或三氮烯类 (达卡巴嗪等)。

[0337] 在本文所述的方法和组合中为了治疗或预防癌症而任选使用的其他药剂包括铂配合物 (例如, 顺铂、卡铂)、蒽醌 (例如, 米托蒽醌)、取代脲 (例如, 羟基脲)、甲基胍衍生物 (例如, 丙卡巴肼)、肾上腺皮质抑制剂 (例如, 米托坦、氨鲁米特)。

[0338] 在一些实施方案中, 第二治疗剂是免疫治疗剂。与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体联合使用的免疫治疗剂的实例包括但不限于检查点抑制剂 (例如, 抗PD1和抗PD-L1抑制剂)、癌症疫苗 (例如, sipuleucel-T)、溶瘤病毒 (例如, talimogene laherparepvec)、细胞因子 (例如, IL-2和INF- α)、CAR-T细胞。

[0339] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与止吐剂联合使用, 以治疗由于使用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体、抗癌剂和/或放射治疗而引起的恶心或呕吐。止吐剂包括但不限于: 神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂 (如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼和扎托司琼 (zatisetron))、GABAB受体激动剂 (如巴氯芬)、皮质类固醇类 (如地塞米松、泼尼松、泼尼松龙等)、多巴胺拮抗剂 (例如但不限于多潘立酮、氟哌利多、氟哌啶醇、氯丙嗪、异丙嗪、丙氯拉嗪、胃复安)、抗组胺剂 (H₁组胺受体拮抗剂, 例如但不限于赛克力嗪、苯海拉明、茶苯海明、氯苯甲嗪、异丙嗪、羟嗪)、大麻素类 (例如但不限于大麻、四氢大麻酚、屈大麻酚) 及其他 (例如但不限于曲美苄胺; 姜、愈吐宁 (emetrol)、丙泊酚)。

[0340] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异

构体或同位素变体与在治疗贫血中有用的药剂联合使用。这样的贫血治疗剂是,例如,连续红细胞生成受体激活剂(如依伯汀- α)。

[0341] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与在治疗嗜中性粒细胞减少症中有用的药剂联合使用。在治疗嗜中性粒细胞减少症中有用的药剂的实例包括但不限于调节嗜中性粒细胞的产生和功能的造血生长因子,如人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF的实例包括非格司亭。

[0342] 在一个实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与非甾体抗炎药(NSAID)联合施用于哺乳动物。NSAID包括但不限于:阿司匹林、水杨酸、龙胆酸、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠、二氟尼柳、卡洛芬、非诺洛芬、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘丁酮(nabutone)、酮咯酸(ketolorac)、酮咯酸氨丁三醇、萘普生、奥沙普秦、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、甲氯芬那酸、甲氯芬那酸钠、甲芬那酸、吡罗昔康、美洛昔康、COX-2特异性抑制剂(诸如但不限于塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、依托昔布、罗美昔布、CS-502、JTE-522、L-745 337和NS398)。

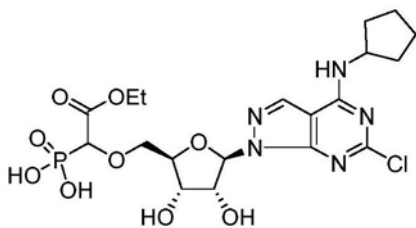
[0343] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与放射疗法(或放疗)联合使用。放射疗法是用电离辐射对癌症和其他疾病的治疗。放射疗法任选地用来治疗局部实体瘤,如皮肤、舌、喉、脑、乳房、前列腺、结肠、子宫和/或子宫颈的癌症。其也任选地用来治疗白血病和淋巴瘤(分别为造血细胞和淋巴系统的癌症)。

实施例

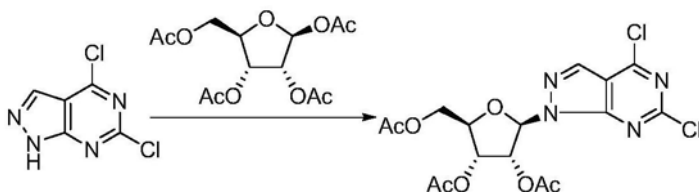
I. 化学合成

[0344] 除非另外指出,否则试剂和溶剂按从商业供应商接收时原样使用。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。没有对产率进行优化。反应时间是近似值,并且没有优化。柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行,除非另外指出。

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



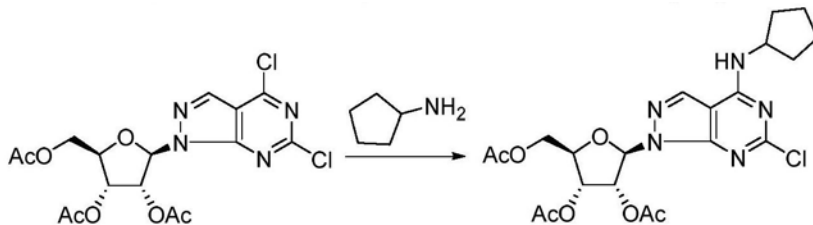
步骤A: (2R,3R,4R,5R)-2-(乙酰氧基甲基)-5-(4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)四氢呋喃-3,4-二基二乙酸酯(1a)



[0345] 将 β -D-呋喃核糖1,2,3,5-四乙酸酯(5.73g,17.99mmol)在90℃下加热10min,依次添加4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.5g,17.99mmol)和SnCl₄(60mg)。将混合物在减压

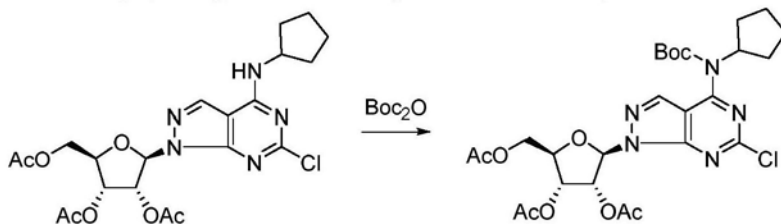
下于130℃加热15min后,将其冷却至室温,用水稀释,并用DCM萃取。合并的有机物用水、盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(从10:1到5:1的石油醚/乙酸乙酯),得到呈黄色固体的标题化合物(1a)(2.4g,68%)。

步骤B: (2R,3R,4R,5R)-2-(乙酰氧基甲基)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)四氢呋喃-3,4-二基二乙酸酯(1b)



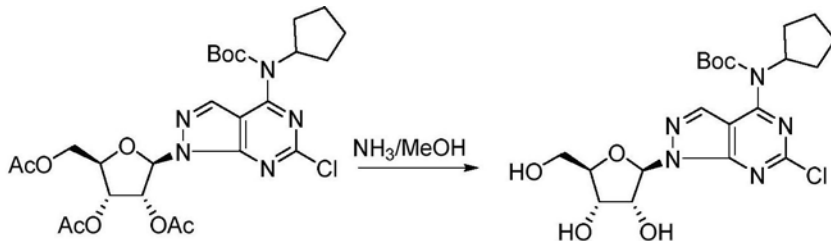
[0346] 向烘干的烧瓶中加入1a(5.2g,11.63mmol),随后加入乙醇(53.24mL)。向该溶液中加入三乙胺(2.43mL,17.44mmol),随后加入环戊胺(1.38mL,13.95mmol)。将混合物搅拌并在50℃下加热15min后,将其冷却至室温,浓缩,并通过柱色谱法纯化(己烷中的20-45% EtOAc,梯度洗脱),得到呈白色固体的标题化合物(1b)(5.02g,87%)。m/z (ESI,+ve ion) = 496.1[M+H]⁺。

步骤C: (2R,3R,4R,5R)-2-(乙酰氧基甲基)-5-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)四氢呋喃-3,4-二基二乙酸酯(1c)



[0347] 向1b(12.6g,25.4mmol)的MeCN(120mL)溶液中加入三乙胺(5.14g,50.9mmol),随后加入二碳酸二叔丁酯(44.35g,203.6mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.31g,2.54mmol)。将混合物搅拌过夜后,将其浓缩并在EtOAc(50mL)与饱和NaHCO₃之间分配。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯:8:1),得到呈黄色固体的标题化合物(1c)(10.56g,70%产率)。m/z (ESI,+ve ion) = 596.72[M+H]⁺。

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



[0348] 向烘干的烧瓶中加入1c(10.56g,17.78mmol),随后加入在甲醇中的氨(在MeOH中5.0M,140mL)。将混合物搅拌过夜,然后浓缩。粗油通过柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(1d)(7.39g,89%产率)。m/z (ESI,+ve ion) = 470.3[M+H]⁺。

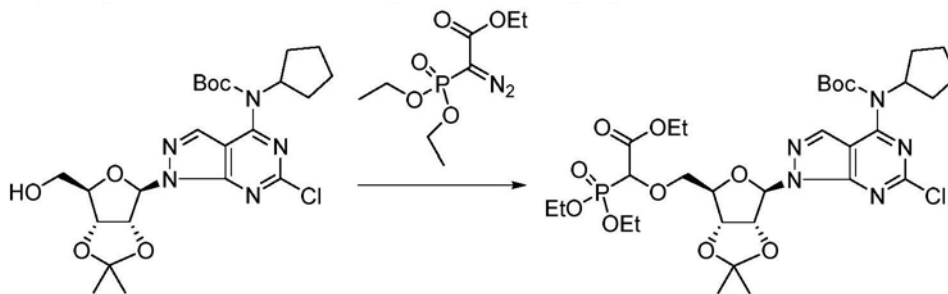
步骤E. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d]

[1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1e)



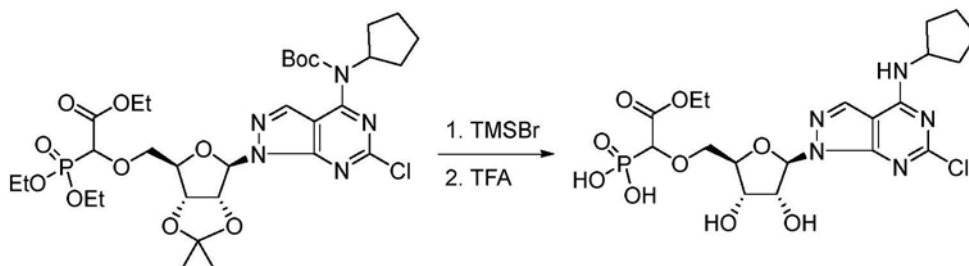
[0349] 向1d (7.39g, 15.75mmol) 和2,2-二甲氧基丙烷 (4.92g, 47.27mmol) 在DMF (75mL) 中的溶液中加入TsOH·H₂O (0.6g, 3.15mmol)。将混合物在70℃下搅拌1h后, 将其冷却并用饱和NaHCO₃ (100mL) 猝灭。用EtOAc (50mL) 萃取混合物, 合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。粗油通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯:8:1), 得到呈黄色固体的标题化合物(1e) (5.5g, 68%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 510.4[M+H]⁺。

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



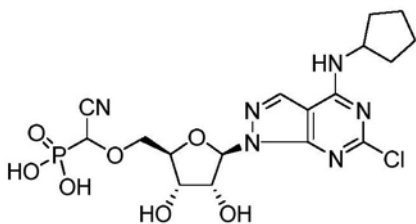
[0350] 在N₂下, 向2-重氮基-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯 (13.5g, 54.13mmol) 和1e (5.5g, 10.83mmol) 在甲苯 (80mL) 中的溶液中加入Rh₂(OAc)₄ (0.96g, 2.17mmol)。将混合物在95℃下搅拌过夜后, 将其浓缩并通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯:5:1), 得到呈黄色油状物的标题化合物(1f) (6g, 76%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 732.2[M+H]⁺。

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



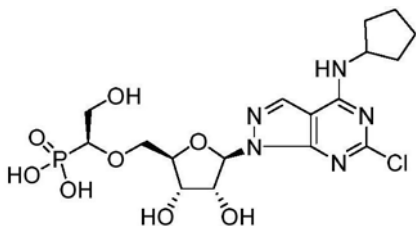
[0351] 通过与实施例3的步骤C中所述类似的程序, 由1f制备标题化合物。m/z (ESI, +ve ion) = 536.54[M+H]⁺。

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

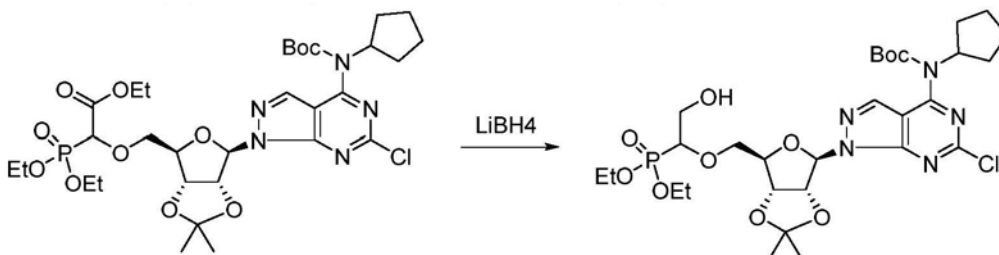


[0352] 通过与实施例1的步骤F和g中所述类似的程序,在步骤F中用(氰基(重氮基)甲基)膦酸二乙酯代替2-重氮基-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯,由1e制备标题化合物。 m/z (ESI, +ve ion) = 489.15 $[M+H]^+$ 。

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

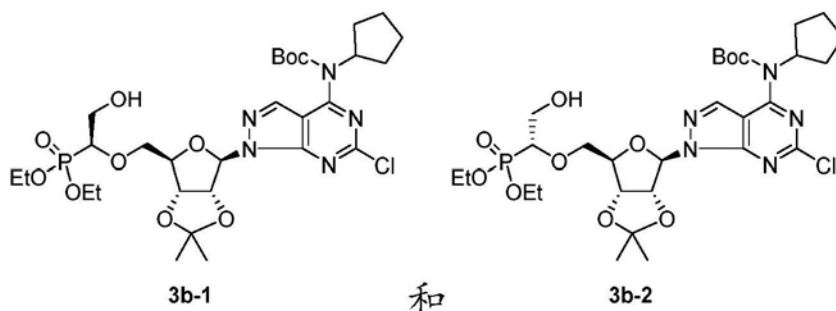


步骤A. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1-(二乙氧基磷酰基)-2-羟基乙氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(3a)



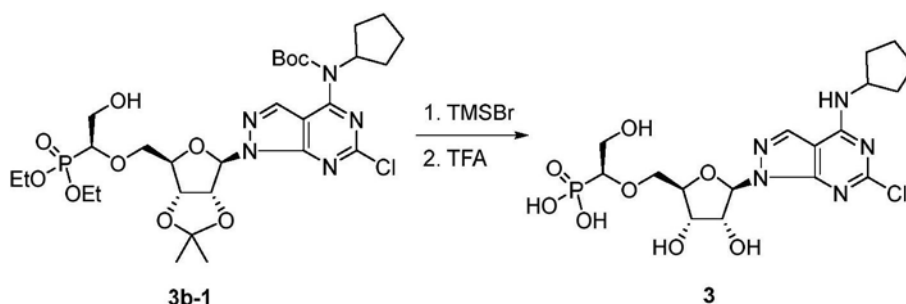
[0353] 在0℃下,向1f(3.0g,4.11mmol)的THF(40mL)溶液中加入LiBH₄(0.36g,16.44mmol)。将混合物在室温下搅拌30min,然后用饱和NH₄Cl(10mL)猝灭。用EtOAc萃取该溶液,合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。粗油通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯:2:1),得到呈黄色油状物的标题化合物(3a)(1.75g,62%产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 690.4 $[M+H]^+$ 。

步骤B. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-1-(二乙氧基磷酰基)-2-羟基乙氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(3b-1)和(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-1-(二乙氧基磷酰基)-2-羟基乙氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(3b-2)



[0354] 通过手性制备型HPLC (Chiralpak AD, 含0.1%DEA的己烷中的15%EtOH) 分离3a (1.3g, 1.89mmol), 得到标题化合物 (3b-1) (390mg, 较快洗脱的异构体) 和 (3b-2) (525mg, 较慢洗脱的异构体)。碳 α 到磷中心的立体化学任意指定。

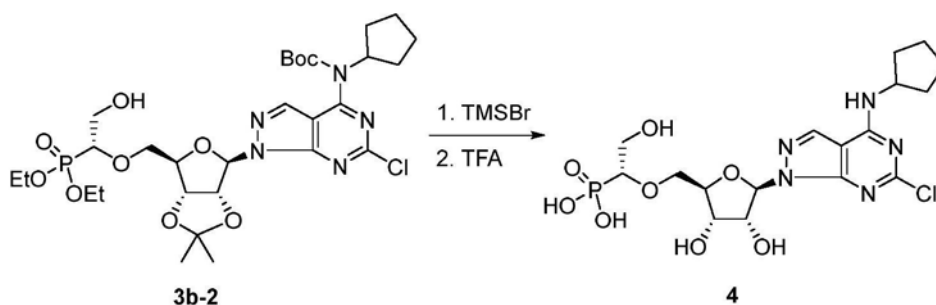
步骤C. ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸 (3)



向3b-1 (390mg, 0.57mmol) 和TEA (2.29g, 22.67mmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液中加入TMSBr (2.6g, 17.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 然后减压浓缩, 得到粗产物, 其直接使用而无需进一步纯化。

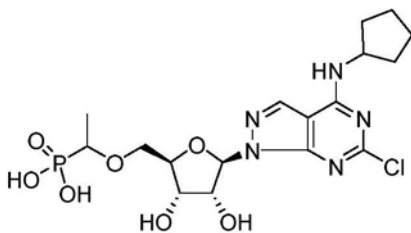
[0355] 向粗产物的溶液中加入50%TFA (15mL)。将混合物在室温下搅拌1h后, 将其用水 (6mL) 和MeCN (5mL) 稀释。该溶液通过反相制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (3) (115mg, 41%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 494.3 [M+H]⁺。

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

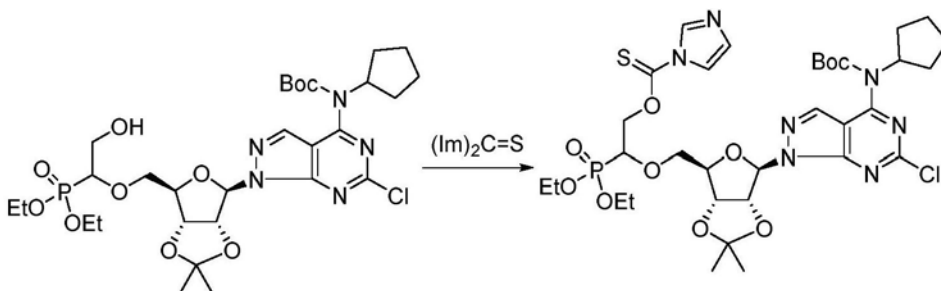


[0356] 通过与实施例3的步骤C中所述类似的程序, 由3b-2制备标题化合物。m/z (ESI, +ve ion) = 693.9 [M+H]⁺。

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

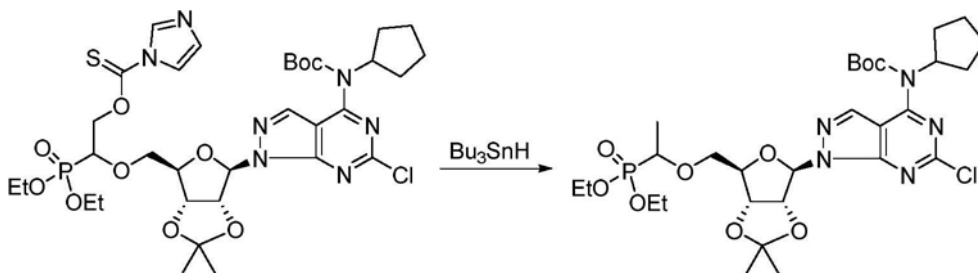


步骤A. 0-((2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)乙基)1H-咪唑-1-硫代甲酸酯(5a)



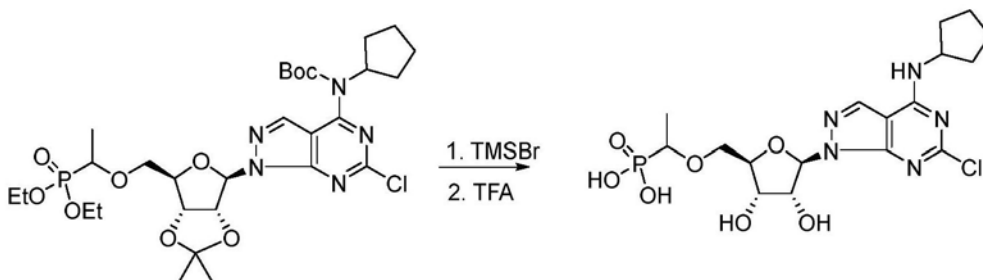
[0357] 向3a (450mg, 0.65mmol) 和TEA (66mg, 0.65mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入 $(\text{Im})_2\text{CS}$ (1.17g, 6.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后用饱和 NH_4Cl (10mL) 猝灭。用DCM萃取该混合物, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗油通过柱色谱法纯化, 得到呈黄色油状物的标题化合物(5a) (260mg, 56%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 800.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤B. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1-(二乙氧基磷酰基)乙氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(5b)



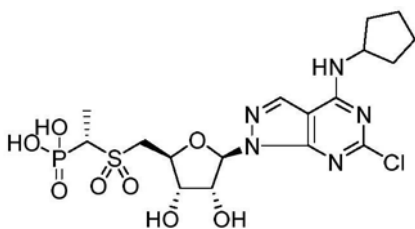
[0358] 向 Bu_3SnH (110mg, 0.39mmol) 的甲苯 (8mL) 溶液中加入5a (260mg, 0.33) 的甲苯 (2mL) 溶液。将反应混合物加热至回流。将混合物在回流下搅拌2h后, 将其浓缩并通过柱色谱法纯化, 得到呈黄色油状物的标题化合物(5b) (68mg, 31%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 674.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

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

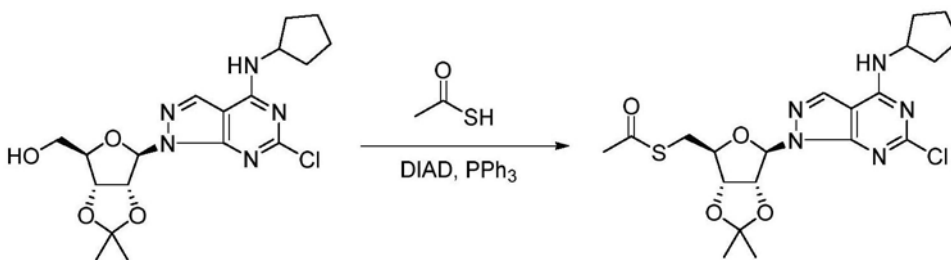


[0359] 通过与实施例3的步骤C中所述类似的程序,由5b制备标题化合物。 m/z (ESI, +ve ion) = 478.0 $[M+H]^+$ 。

实施例6. ((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)乙基)膦酸(6)

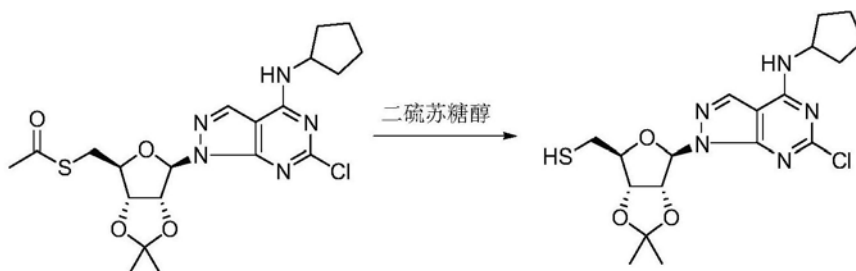


步骤A. S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-氯-4-(环戊基(甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基)硫代乙酸酯(6a)



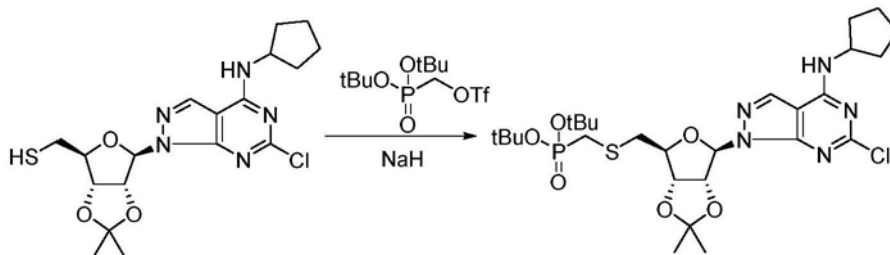
[0360] 在0℃下,向烘干的烧瓶中加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.96mL,9.93mmol)和THF(50mL),随后加入三苯基膦(2600mg,9.93mmol)。将混合物搅拌5min,并形成白色沉淀物。向混合物中加入((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲醇(1e的N-Boc-脱保护的类似物)(1.85g,4.51mmol)和硫代乙酸(0.71mL,9.9mmol)。然后将混合物搅拌过夜,并缓慢升温至室温。将澄清的混合物用三乙胺(0.3mL)猝灭并浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化(10-50%EtOAc/己烷,梯度洗脱),得到粗产物(6a)(2.9g,99%产率),其用于下一步而无需进一步纯化。 m/z (ESI, +ve ion) = 468.1 $[M+H]^+$ 。

步骤B. ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲硫醇(6b)



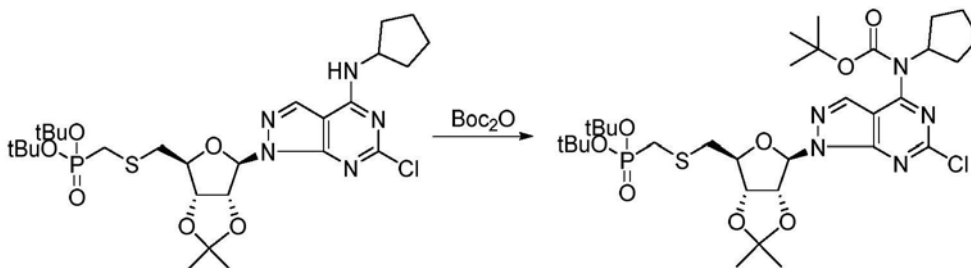
[0361] 向烘干的烧瓶中加入6a (5.58g, 11.9mmol) 和甲醇 (132mL), 随后加入三乙胺 (23.6mL, 169mmol) 和二硫苏糖醇 (2300mg, 14.9mmol)。将混合物在室温下搅拌。3h后, 将反应浓缩, 并通过急骤色谱法纯化 (10-50% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (6b) (3.78g, 74%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 426.1 [M+H]⁺。

步骤C. (((((3aS, 4S, 6R, 6aR) -6- (6-氯-4- (环戊基氨基) -1H-吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶-1-基) -2, 2-二甲基四氢呋喃并 [3, 4-d] [1, 3] 二氧戊环-4-基) 甲基) 硫基) 甲基) 磷酸二叔丁酯 (6c)



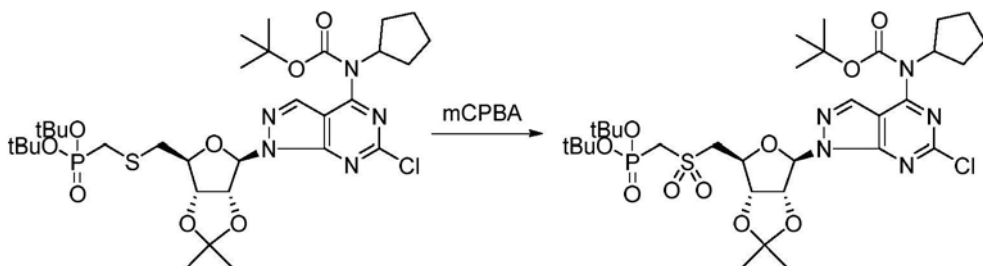
[0362] 向烘干的烧瓶中加入氢化钠 (380mg, 9.5mmol) 和DMF (50mL), 并将烧瓶冷却至0℃。向该烧瓶中加入溶解在DMF (15mL) 中的6b (3.68mg, 8.63mmol)。30min后, 加入溶解在DMF (4mL) 中的二叔丁氧基磷酰基甲基三氟甲磺酸酯 (4.65g, 11.2mmol), 并使混合物升温至室温并搅拌1h。将反应混合物猝灭 (饱和NH₄Cl) 并萃取 (EtOAc)。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化 (50-100% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (6c) (5.4g, 99%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 630.2 [M+H]⁺。

步骤D. (6-氯-1- ((3aR, 4R, 6S, 6aS) -6- (((二叔丁氧基磷酰基) 甲基) 硫基) 甲基) -2, 2-二甲基四氢呋喃并 [3, 4-d] [1, 3] 二氧戊环-4-基) -1H-吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶-4-基) (环戊基) 氨基甲酸叔丁酯 (6d)



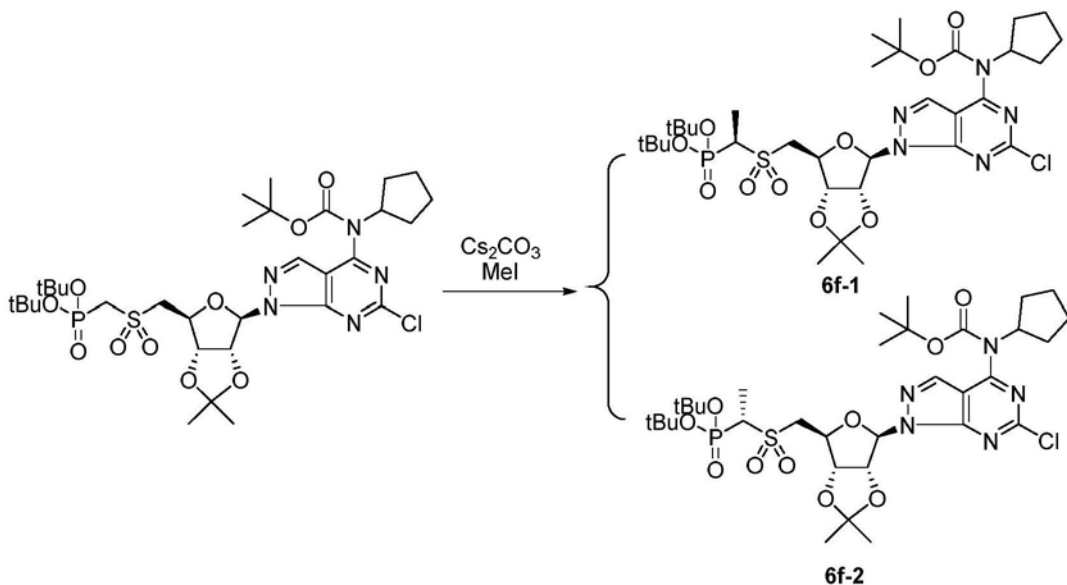
[0363] 向含有6c (5.4g, 8.54mmol) 的烘干的烧瓶中加入MeCN (77mL)。向该溶液中加入三乙胺 (3.57mL, 25.6mmol), 随后加入二碳酸二叔丁酯 (5.89mL, 25.63mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (104mg, 0.850mmol)。将混合物搅拌过夜, 然后浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化 (0-80% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (6d) (5.6g, 90%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 520.2 [M+H]⁺。

步骤E. (6-氯-1- ((3aR, 4R, 6S, 6aS) -6- (((二叔丁氧基磷酰基) 甲基) 磺酰基) 甲基) -2, 2-二甲基四氢呋喃并 [3, 4-d] [1, 3] 二氧戊环-4-基) -1H-吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶-4-基) (环戊基) 氨基甲酸叔丁酯 (6e)



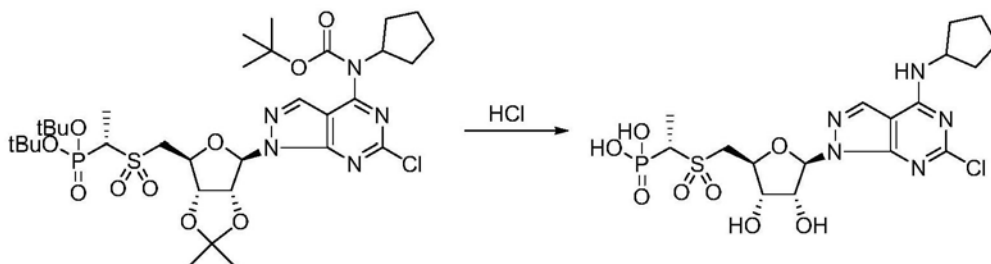
[0364] 向烘干的烧瓶中加入6d (5.6g, 7.7mmol), 随后加入DCM (100mL)。向该混合物中加入mCPBA (3.52g, 15.3mmol)。将混合物在室温下搅拌3h后, 将其用饱和NaHCO₃猝灭并用DCM萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化 (0-80% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题 (6e) (4.8g, 6.3mmol, 82% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 552.1 [M+H]⁺。

步骤F. (6-氯-1-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(((R)-1-(二叔丁氧基磷酰基)乙基)磺酰基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (6f-1) 和 (6-氯-1-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(((S)-1-(二叔丁氧基磷酰基)乙基)磺酰基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (6f-2)



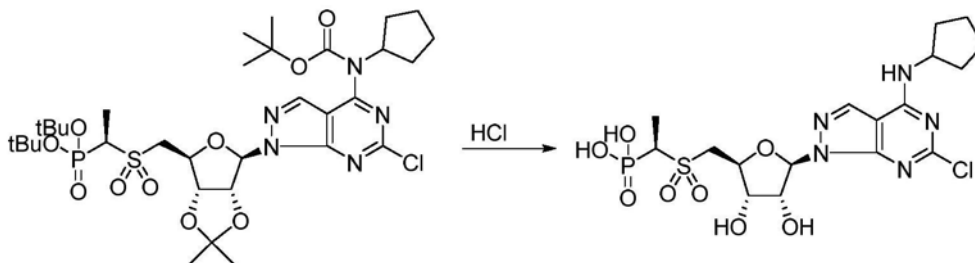
[0365] 向烘干的烧瓶中加入6e (187mg, 0.24mmol), 随后加入DMF (7.5mL)。向该溶液中加入碳酸铯 (168mg, 0.52mmol), 并将溶液搅拌20min。然后加入碘甲烷 (0.03mL, 0.52mmol), 并将混合物在45℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温, 并在水与EtOAc之间分配。将水层用EtOAc萃取另外的时间。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。所得残余物通过急骤柱色谱法纯化 (0-50% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (6f-2) (56.7mg, 较快洗脱的异构体) 和 (6f-1) (58mg, 较慢洗脱的化合物)。m/z (ESI, +ve ion) = 566.0 [M-2tBu-Boc+4H]⁺。碳α到磷中心的立体化学任意指定。

步骤G. ((S)-1-(((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)乙基)膦酸 (6)



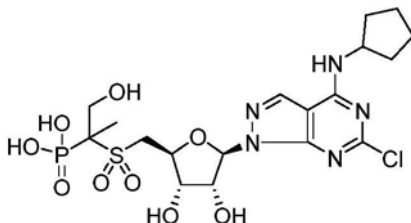
[0366] 向含有6f-2的小瓶中加入六氟-2-丙醇(HFIPA)(2mL,19mmol),随后加入水(0.15mL,8.2mmol)和盐酸(在二氧杂环己烷中4M,0.15mL,0.59mmol)。将混合物搅拌30min后,将其用饱和NH₄OH(0.2mL)猝灭。将反应混合物浓缩,并通过反相制备型HPLC纯化(0-65%ACN/H₂O,含有0.1%TFA),得到标题化合物(6)的TFA盐(29mg,63%产率)。m/z (ESI,+ve ion)=526.1[M+H]⁺。

实施例7. ((R)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)乙基)膦酸(7)

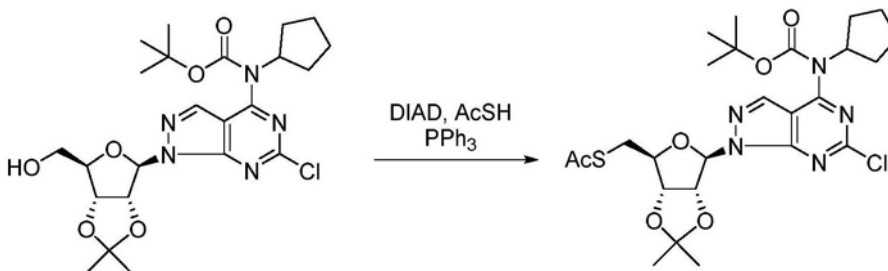


[0367] 通过与实施例6的步骤G中所述类似的程序,由6f-1制备标题化合物。m/z (ESI,+ve ion)=526.1[M+H]⁺。

实施例8. (2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸(8)



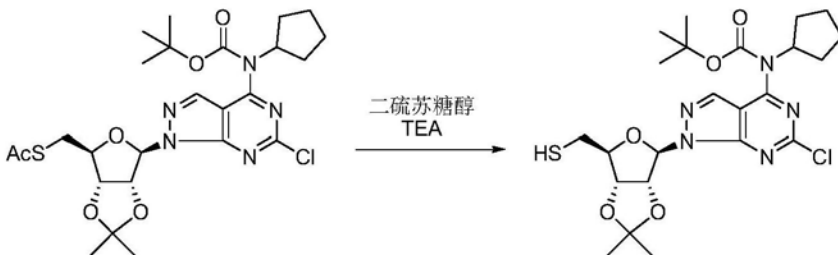
步骤A. S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基)硫代乙酸酯(8a)



[0368] 在0℃下,向烘干的烧瓶中加入(E)-偶氮二甲酸二异丙酯(1.75mL,8.89mmol)和THF(45mL),随后加入三苯基膦(2.33g,8.89mmol)。将混合物搅拌5min,并形成白色沉淀物。

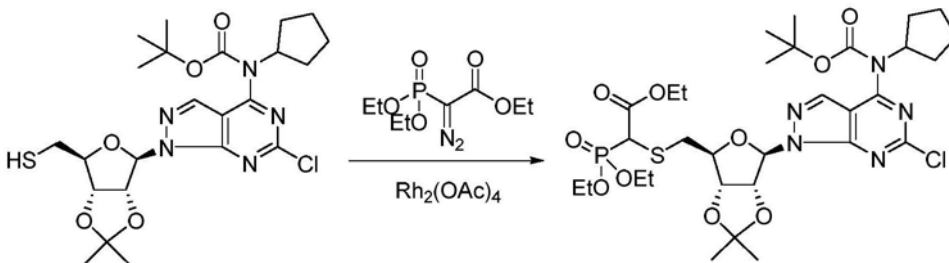
向混合物中加入(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1e)(2.06g,4.04mmol)和硫代乙酸(0.64mL,8.9mmol)。然后将混合物搅拌过夜,并使其缓慢升温至室温。将澄清的混合物用三乙胺(0.3mL)猝灭并浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化(10-50%,EtOAc/己烷,梯度洗脱),得到标题化合物(8a)(2.9g,79%纯度,100%产率)。 m/z (ESI,+ve ion)=568.2[M+H]⁺。

步骤B.(6-氯-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(巯基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(8b)



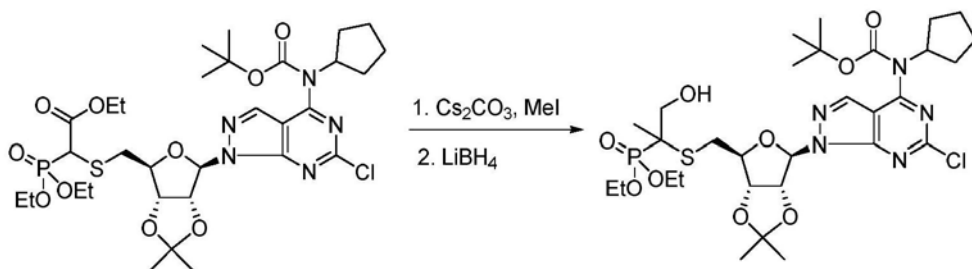
[0369] 向含有8a(2.91g,4.04mmol)的烧瓶中加入甲醇(57mL),随后加入三乙胺(8.0mL,57mmol)。向该混合物中加入DL-二硫苏糖醇(778mg,5.04mmol)。2h后,将混合物浓缩并通过急骤色谱法纯化(0-30%EtOAc/己烷,梯度洗脱),得到标题化合物(8b)(1.87g,88.0%产率)。 m/z (ESI,+ve ion)=526.2[M+H]⁺。

步骤C.2-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基)巯基)-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(8c)



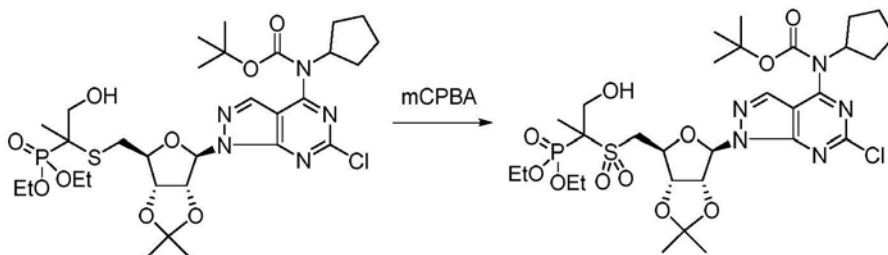
[0370] 向烘干的烧瓶中加入8b(515mg,0.98mmol),随后加入1-[重氮基甲基(乙氧基)磷酰基]氧基乙烷乙酸乙酯(274mg,1.03mmol)和四乙酸二铑(8.65mg,0.02mmol)。将该混合物溶解于甲苯(16mL)中,并在100℃下加热过夜。加入更多的四乙酸二铑(8.65mg,0.02mmol),并将混合物在100℃下再搅拌2h。将混合物浓缩并通过急骤色谱法纯化(0-80%EtOAc/己烷,梯度洗脱),得到作为两种非对映体的混合物的标题化合物(8c)(483mg,66.0%产率)。 m/z (ESI,+ve ion)=748.3[M+H]⁺。

步骤D.(6-氯-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基丙烷-2-基)巯基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(8d)



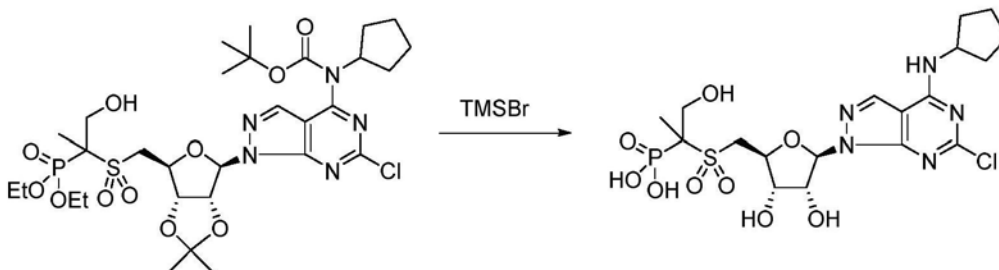
[0371] 向烘干的烧瓶中加入8c (600mg, 0.8mmol), 随后加入DMF (8mL) 和碳酸铯 (549mg, 1.68mmol)。向该混合物中加入碘甲烷 (0.1mL, 1.7mmol)。将溶液搅拌过夜后, 将其冷却至室温, 并在水与EtOAc之间分配。将水层用EtOAc萃取另外的时间。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。所得残余物通过急骤柱色谱法纯化 (0-40% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到粗产物。向粗产物 (377mg, 0.490mmol) 和THF (4.8mL) 中加入硼氢化锂 (10.8mg, 0.49mmol)。30min后, 将反应猝灭 (饱和NH₄Cl) 并萃取 (EtOAc)。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化 (0-100% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到作为两种非对映体的混合物的标题化合物 (8d) (139mg, 39.0% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 720.2 [M+H]⁺。

步骤E. (6-氯-1-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基丙烷-2-基)磺酰基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (8e)



[0372] 向小瓶中加入8d (139mg, 0.190mmol) 和DCM (7mL), 随后加入mCPBA (88.8mg, 0.39mmol)。将反应混合物搅拌1h, 然后用饱和NaHCO₃猝灭。将水层用DCM萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化 (0-100% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到作为两种非对映体的混合物的标题化合物 (8e) (128mg, 88.2% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 752.2 [M+H]⁺。

步骤F. (2-(((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)-1-羟基丙烷-2-基)磷酸 (8)



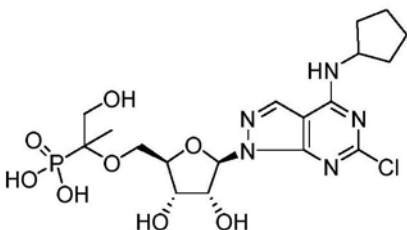
[0373] 向小瓶中加入8e (127mg, 0.170mmol), 随后加入MeCN (2.8mL)。向该溶液中加入溴(三甲基)硅烷 (0.15mL, 1.2mmol), 并搅拌该混合物。4h后, 加入另一批溴(三甲基)硅烷 (0.15mL, 1.2mmol)。再过1小时后, 加水 (0.40mL), 并将混合物搅拌过夜。第二天上午, 加入

更多水 (0.40mL), 并且在1h后反应完成。将混合物用NH₄OH水溶液 (0.5mL) 猝灭并浓缩。所得残余物通过反相制备型HPLC纯化 (0-50% ACN/H₂O, 含有0.1% TFA), 得到作为两种非对映体的混合物的标题化合物 (8) (73.4mg, 64.9% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 556.1 [M+H]⁺。

实施例9-14: 如实施例1-8所述合成实施例9-14。

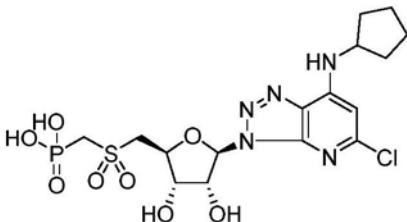
实施例	MS数据	实施例	MS数据
9	602.1 [M+H] ⁺	12	508.1 [M+H] ⁺
10	602 [M+H] ⁺	13	493.9 [M+H] ⁺
11	508.1 [M+H] ⁺	14	492 [M+H] ⁺

实施例15. (2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)磷酸 (15)

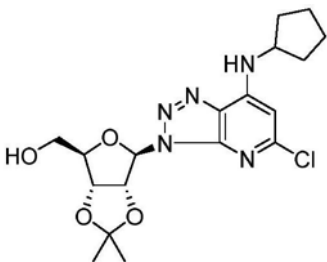


[0374] 通过与实施例8的步骤C、D和F中所述类似的程序, 由1e制备标题化合物。m/z (ESI, +ve ion) = 508.1 [M+H]⁺。

实施例16. (((((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)甲基)磷酸 (16)

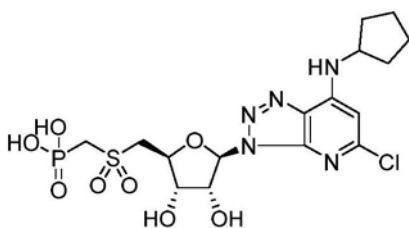


步骤1. ((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲醇 (16a)



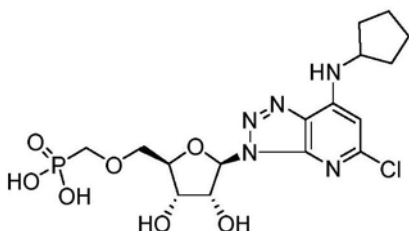
[0375] 通过与实施例1的步骤A、B、D和E中所述类似的程序, 在步骤A中用5,7-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶代替4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶, 由5,7-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶制备标题化合物。

步骤B. (((((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磺酰基)甲基)磷酸 (16)



[0376] 类似于实施例6的步骤A-E和G中所述,由16a制备标题化合物。 m/z (ESI, +ve ion) = 512.3 $[M+H]^+$ 。

实施例17. (((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)甲基)磷酸(17)

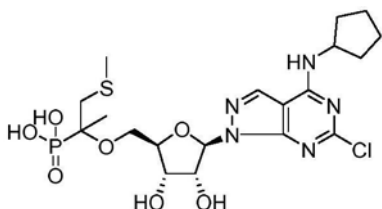


[0377] 通过与实施例6的步骤C和g中所述类似的程序,在步骤C中用16a代替6b,由16a制备标题化合物。 m/z (ESI, +ve ion) = 463.8 $[M+H]^+$ 。

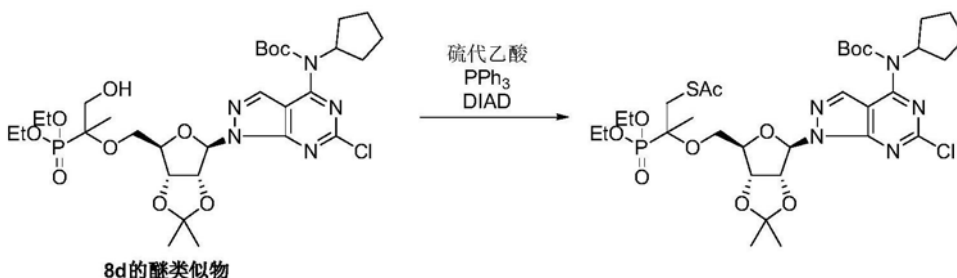
实施例18-54:如实施例1-8和15-17所述合成实施例18-54。

实施例	MS数据	实施例	MS数据
18	540.3 $[M+H]^+$	37	582.4 $[M+H]^+$
19	540.3 $[M+H]^+$	38	542 $[M+H]^+$
20	463.9 $[M+H]^+$	39	541.9 $[M+H]^+$
21	450.1 $[M+H]^+$	40	478.3 $[M+H]^+$
22	520.1 $[M+H]^+$	41	566 $[M-H]^-$
23	447.9 $[M-H]^-$	42	507.98 $[M+H]^+$
24	464 $[M+H]^+$	43	496.1 $[M+H]^+$
25	498.1 $[M+H]^+$	44	522.2 $[M+H]^+$
26	518.1 $[M-H]^-$	45	522.1 $[M+H]^+$
27	568.1 $[M+H]^+$	46	508.3 $[M+H]^+$
28	508.1 $[M+H]^+$	47	563.2 $[M+H]^+$
29	440.4 $[M+H]^+$	48	599.2 $[M+H]^+$
30	480.1 $[M+H]^+$	49	557 $[M+H]^+$
31	508.12 $[M+H]^+$	50	557 $[M+H]^+$
32	477.9 $[M+H]^+$	51	520.1 $[M+H]^+$
33	478.2 $[M+H]^+$	52	537.2 $[M+H]^+$
34	556.1 $[M+H]^+$	53	527.8 $[M+H]^+$
35	532.1 $[M+H]^+$	54	542.0 $[M+H]^+$
36	538.1 $[M+H]^+$		

实施例55. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(甲基硫基)丙烷-2-基)磷酸(55)

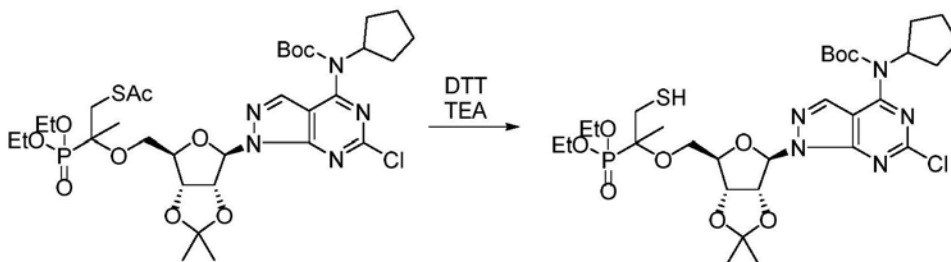


步骤A. S- (2- ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6- (4- ((叔丁氧羰基) (环戊基) 氨基) -6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基) -2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基) 甲氧基) -2- (二乙氧基磷酰基) 丙基) 硫代乙酸酯 (55a)



[0378] 在干燥的烧瓶中加入三苯基膦 (685mg, 2.61mmol) 和THF (12mL)。将溶液冷却至0℃后, 逐滴加入DIAD (0.51mL, 2.6mmol)。将所得混合物搅拌10min, 形成白色沉淀物。在另一个烧瓶中, 将N-[1-[(3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-[(1-二乙氧基磷酰基-2-羟基-1-甲基-乙氧基) 甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-环戊基-氨基甲酸叔丁酯 (8d的醚类似物) (800mg, 1.14mmol) 溶解于THF (2mL) 中。将该THF溶液加入第一个烧瓶中, 然后加入硫代乙酸 (0.19mL, 2.6mmol)。搅拌该混合物并缓慢升温至室温过夜。将反应用Et₃N (0.3mL) 猝灭, 浓缩并在水与EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。粗油通过急骤色谱法纯化 (0-70% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (55a) (400mg, 0.53mmol, 46% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 762.2 [M+H]⁺。

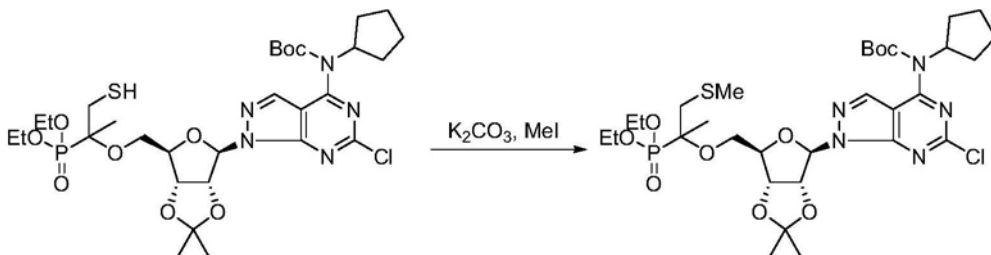
步骤B. (6-氯-1- ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6- ((2- (二乙氧基磷酰基) -1-巯基丙烷-2-基) 氧基) 甲基) -2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) (环戊基) 氨基甲酸叔丁酯 (55b)



[0379] 向含有55a (400mg, 0.52mmol) 的烧瓶中加入甲醇 (7mL), 随后加入三乙胺 (1.04mL, 7.45mmol)。向该混合物中加入DL-二硫苏糖醇 (101mg, 0.660mmol)。将混合物在室温下搅拌2h后, 将其浓缩并将残余物通过急骤色谱法纯化 (0-100% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (55b) (245mg, 0.340mmol, 65% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 720.2 [M+H]⁺。

步骤C. (6-氯-1- ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6- ((2- (二乙氧基磷酰基) -1- (甲基巯基) 丙烷-2-基) 氧基) 甲基) -2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基) -1H-吡唑并[3,4-

d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(55c)



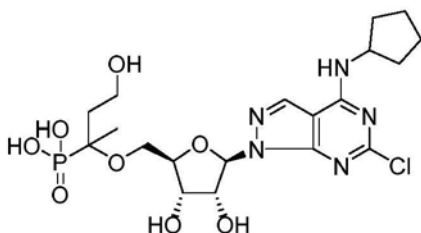
[0380] 向烘干的小瓶中加入碳酸钾(14.4mg,0.1mmol),随后加入55b(35.mg,0.046mmol)的丙酮(0.5mL)溶液。向该混合物中加入碘甲烷(0.01mL,0.1mmol)。将混合物在室温下搅拌30min后,将其在饱和NaHCO₃与EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化(20-100%EtOAc/己烷,梯度洗脱),得到标题化合物(55c)(30mg,0.041mmol,84%产率)。m/z(ESI,+ve ion)=734.2[M+H]⁺。

步骤D. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(甲基硫基)丙烷-2-基)膦酸(55)

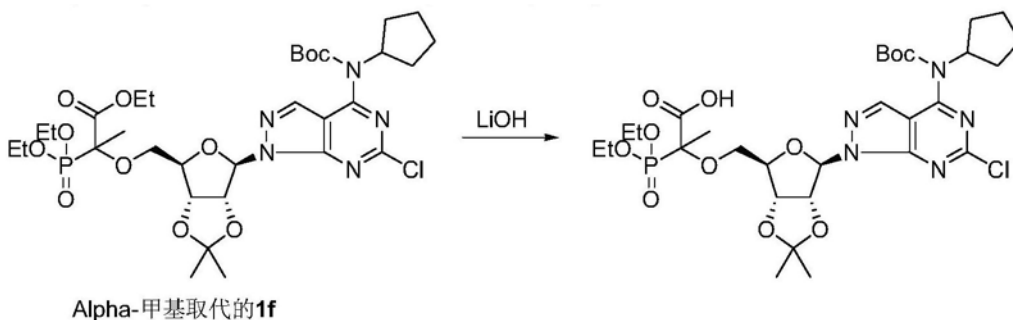


[0381] 向小瓶中加入55c(30mg,0.04mmol),随后加入MeCN(0.75mL)。向该溶液中加入溴(三甲基)硅烷(0.04mL,0.28mmol),并将混合物在室温下搅拌。4h后,加水(0.15mL),并将混合物再搅拌2h。将混合物用浓NH₄OH(0.3mL)猝灭,并将所得溶液浓缩。残余物通过反相制备型HPLC纯化(0-65%ACN/H₂O,含有0.1%TFA),得到作为TFA盐的标题化合物(55)(7.5mg,0.012mmol,28%产率)。m/z(ESI,+ve ion)=538.1[M+H]⁺。

实施例56. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-羟基丁烷-2-基)膦酸(56)

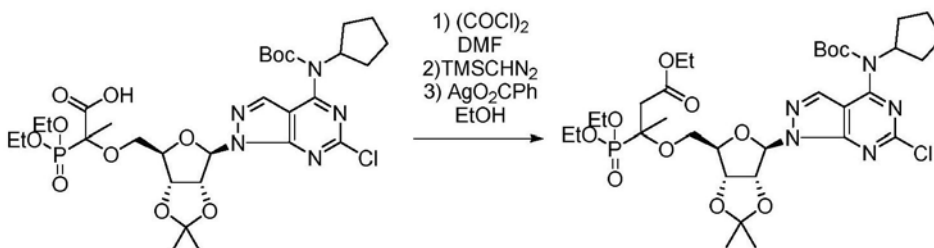


步骤A. 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)丙酸(56a)



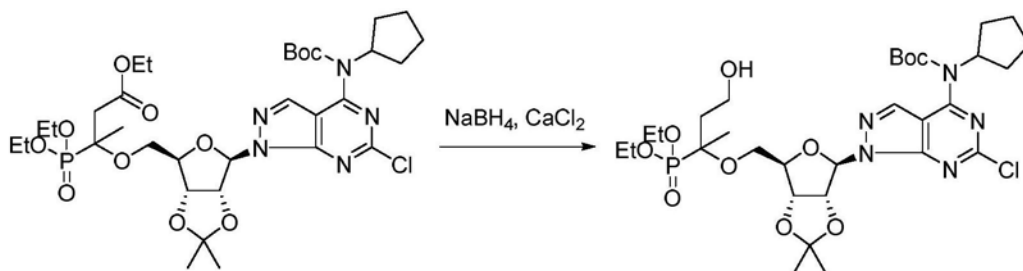
[0382] 向烧瓶中装入 α -甲基取代的1f (642mg, 0.86mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将氢氧化锂一水合物 (72.2mg, 1.72mmol) 在小瓶中称重, 然后加水 (0.9mL)。将新鲜制备的氢氧化锂溶液加入到起始材料溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜后, 将其在冰浴中冷却, 并用1M HCl将pH调节至6。用EtOAc萃取接近中性的溶液。合并的有机物用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (56a) (572mg, 0.8mmol, 93% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 718.3 [M+H]⁺。

步骤B. 3-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-3-(二乙氧基磷酰基)丁酸乙酯 (56b)



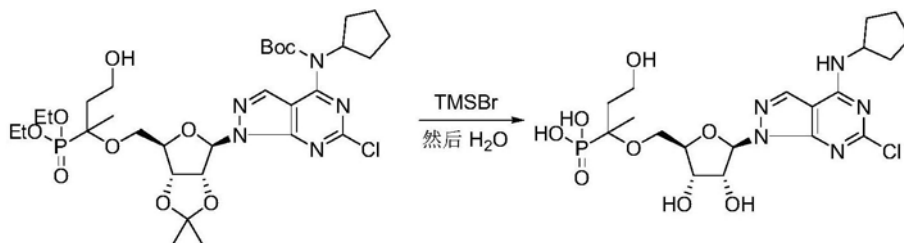
[0383] 在N₂下, 向烘干的烧瓶中加入 (56a) (413mg, 0.58mmol), 随后加入DCM (4.1mL)。将溶液冷却至0℃后, 加入两滴DMF, 随后加入草酰氯 (0.29mL, 0.58mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌1h, 然后浓缩。将残余物溶解在1:1 THF:MeCN (8mL) 中, 将所得溶液冷却至0℃, 并逐滴加入三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2M溶液, 0.43mL, 0.86mmol)。使混合物升温至室温并搅拌1h后, 用饱和NaHCO₃猝灭, 用EtOAc萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物与甲苯共沸并溶解于EtOH (4mL) 中。将溶液冷却至0℃, 并加入苯甲酸银 (131mg, 0.58mmol)。将混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜后, 将棕色混合物通过celite过滤。将该溶液用EtOAc萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化 (35-70% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (56b) (42mg, 0.055mmol, 9.6% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 760.3 [M+H]⁺。

步骤C. (6-氯-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-4-羟基丁烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (56c)



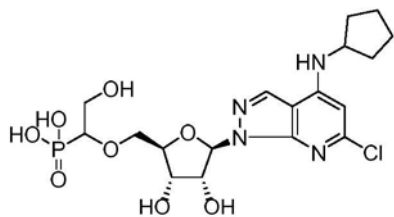
[0384] 向含有 (56b) (62mg, 0.08mmol) 的烧瓶中加入乙醇 (1mL)。然后将溶液冷却至 0℃, 并向溶液中加入二氯化钙 (18mg, 0.16mmol), 随后一次性加入硼氢化钠 (6.2mg, 0.16mmol)。从冰浴中移出混合物, 并在室温下搅拌过夜。将混合物用饱和 NH_4Cl 猝灭, 用 EtOAc 萃取。将合并的有机物干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化 (0-100% EtOAc/己烷, 随后 0-10% MeOH/DCM, 梯度洗脱), 得到呈油状物的标题化合物 (56c) (11mg, 0.015mmol, 19% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 718.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤D. (2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-羟基丁烷-2-基)磷酸 (56)

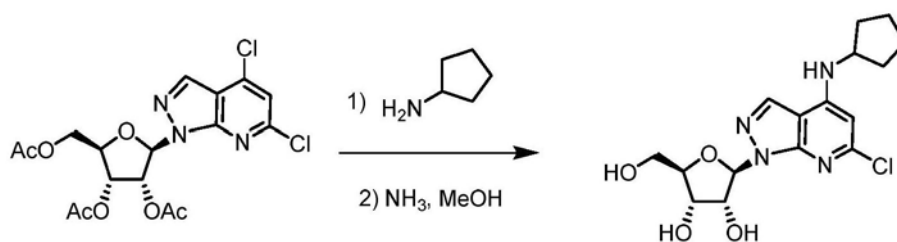


[0385] 向小瓶中加入 (56c) (11mg, 0.02mmol), 随后加入 MeCN (0.25mL)。向该溶液中加入溴(三甲基)硅烷 (0.01mL, 0.1mmol), 并将混合物在室温下搅拌。4h 后, 加水 (0.05mL), 并将混合物搅拌 2h。将混合物用浓 NH_4OH (0.1mL) 猝灭并浓缩。残余物通过反相制备型 HPLC 纯化 (0-65% ACN/ H_2O , 含有 0.1% TFA, 梯度洗脱), 得到作为 TFA 盐的标题化合物 (56) (3.3mg, 0.0052mmol, 34% 产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 57. (1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)磷酸 (57)

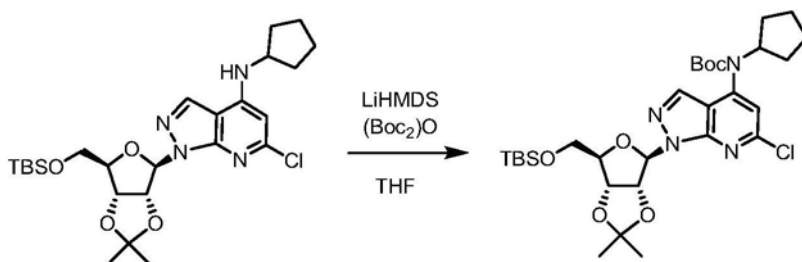


步骤A. (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (57a)



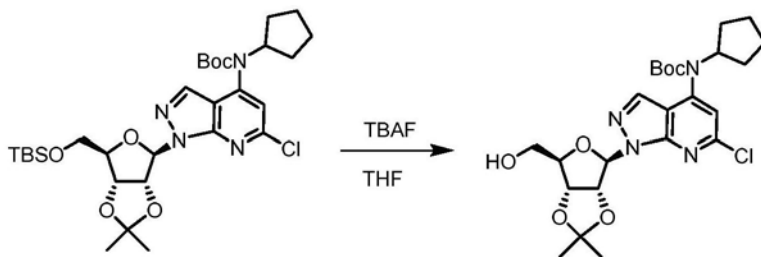
[0386] 在压力密封的管中装入[(2R,3R,4R,5R)-3,4-二乙酰氧基-5-(4,6-二氯吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)四氢呋喃-2-基]甲基乙酸酯(0.64g,1.44mmol),随后装入乙醇(7mL)。向该溶液中依次添加三甲胺(0.3mL,2.16mmol)和环戊胺(0.17mL,1.73mmol)。将混合物密封,搅拌,并在110℃下加热过夜。将反应冷却至室温,并转移至圆底烧瓶中,并在真空下浓缩,得到棕色油。将粗油转移到压力密封的小瓶中。从小瓶中除去溶剂并用Ar脱气。然后将氨溶液(在THF中的7M NH₃,5mL,34.5mmol)加入小瓶,并将溶液搅拌过夜。将反应溶液浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(0-8%MeOH/CH₂Cl₂,梯度洗脱),得到呈灰白色固体的标题化合物(57a)(250mg,47%产率)。m/z (ESI,+ve ion)=369.1[M+H]⁺。

步骤B. (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(57b)



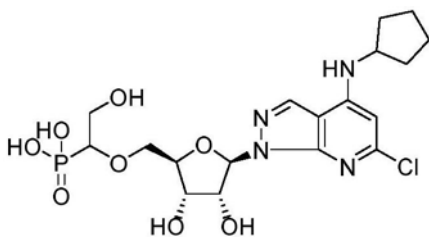
[0387] 在圆底烧瓶中装入57a(290mg,0.55mmol),与甲苯共沸,用Ar冲洗并加入5mL THF。在室温下逐滴加入LiHMDS溶液(在THF中1M,1.3mL,1.3mmol),并将溶液搅拌15min。然后逐滴加入Boc₂O(375mg,1.72mmol)的溶液。将反应在Ar下搅拌2h后,除去溶剂,并将粗残余物在水(25mL)与CH₂Cl₂(25mL)之间分配。合并有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油。该油通过硅胶色谱法纯化(0-20%EtOAc/己烷),得到呈白色泡沫状固体的标题化合物(57b)(316mg,91%产率)。m/z (ESI,+ve ion)=623.3[M+H]⁺。

步骤C. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(57c)



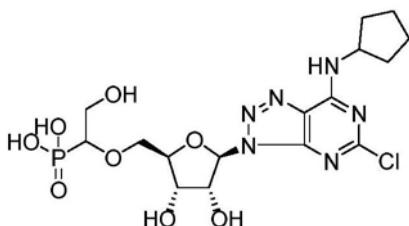
[0388] 在圆底烧瓶中装入57b(320mg,0.51mmol),用Ar脱气,并加入THF(10mL)。将溶液冷却至0℃,并逐滴添加四正丁基氟化铵(在THF中1M,0.53mL,0.53mmol)。使反应溶液升温至室温,用饱和NaHCO₃猝灭,并用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油。该油通过硅胶色谱法纯化(0-50%丙酮/己烷,梯度洗脱),得到呈白色泡沫状固体的标题化合物(57c)(245mg,94%产率)。m/z (ESI,+ve ion)=509.2[M+H]⁺。

步骤D. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸(57)

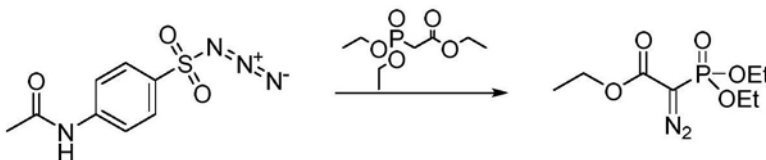


[0389] 通过与实施例1的步骤F以及随后实施例3的步骤A和C中所述类似的程序,由57c制备标题化合物。 m/z (ESI, +ve ion) = 493.1 $[M+H]^+$ 。

实施例58. 1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)磷酸(58)

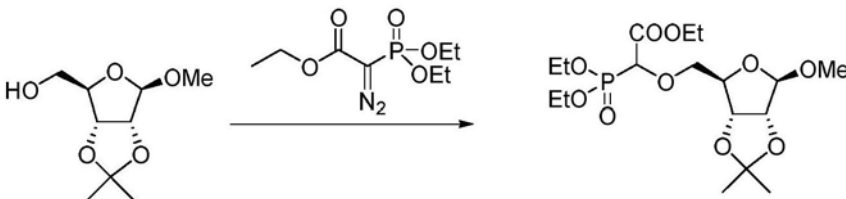


步骤A. 2-重氮基-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(58a)



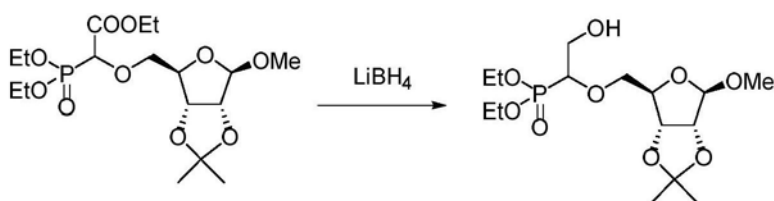
[0390] 在0℃下,向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(187g,0.833mol)和 CS_2CO_3 (339g,1.04mol)在THF(1.5L)中的混合物中分批加入4-乙酰胺基苯磺酰基叠氮化物(100g,0.416mol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后用EtOAc/水(1:1,0.8L)稀释。用1M HCl将溶液酸化至pH 2后,用EtOAc萃取水层。合并的有机层干燥并真空浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化(石油醚/EtOAc=1:1),得到呈黄色液体的标题化合物(58a)(86g,83%产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 250.89 $[M+H]^+$ 。

步骤B. 2-(二乙氧基磷酰基)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)乙酸乙酯(58b)



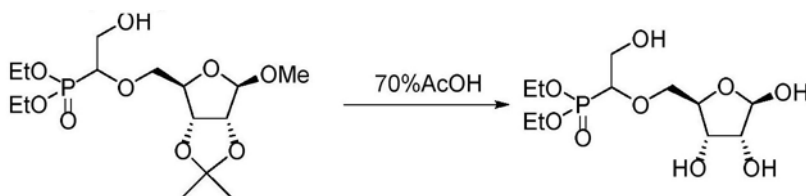
[0391] 向((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲醇(100g,0.49mol)和58a(100g,0.4mol)在甲苯(1L)中的溶液中加入乙酸铯二聚体(10.8g)。将反应混合物脱气并在 N_2 下于95-1000℃加热1.5h。将混合物冷却至室温,并减压蒸发溶剂。残余物通过急骤色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯:=5:1),得到呈油状物的标题化合物(58b)(86.3g,41%产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 448.9 $[M+Na]^+$ 。

步骤C. (2-羟基-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)乙基)磷酸二乙酯(58c)



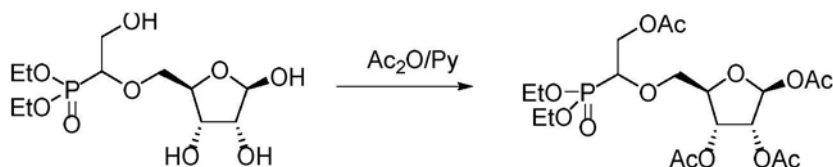
[0392] 将 LiBH_4 (在THF中2M, 14mL, 28mmol) 逐滴加入到 0°C 的58b (3.0g, 7mmol) 的THF (60mL) 溶液中, 并将所得混合物在 0°C 下搅拌2h。将混合物用水猝灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤, 并浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1), 得到标题化合物 (58c) (2.7g, 67%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 384.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤D. (2-羟基-1-((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4, 5-三羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 乙基) 磷酸二乙酯 (58d)



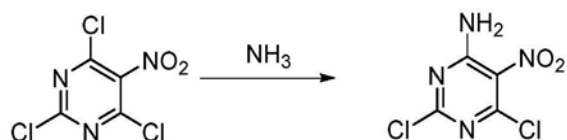
[0393] 向58c (2.5g, 6.5mmol) 的溶液中加入70%乙酸 (25mL), 并将混合物在 90°C 下加热过夜。将混合物冷却至室温后, 将其浓缩并将粗残余物 (1.6g) 直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

步骤E. (2S, 3R, 4R, 5R)-5-((2-乙酰氧基-1-(二乙氧基磷酸基) 乙氧基) 甲基) 四氢呋喃-2, 3, 4-三基三乙酸酯 (58e)



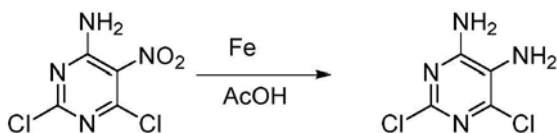
[0394] 在 0°C 下, 向58d (5.2g, 15.7mmol) 和三乙胺 (12.73g, 126mmol) 在无水的DCM (15mL) 中的溶液中逐滴加入乙酸酐 (12.86g, 126mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜后, 加水 (30mL), 并用DCM萃取溶液。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=10:1), 得到标题化合物 (58e) (4.0g, 两步产率51%)。

步骤F. 2, 6-二氯-5-硝基嘧啶-4-胺 (58f)



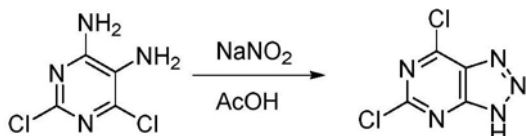
[0395] 在 -70°C 下向2, 4, 6-三氯-5-硝基嘧啶 (9.0g, 39.4mmol) 的THF (540mL) 溶液中逐滴加入氨溶液 (10.8mL, 在EtOH中10N, 78.8mmol)。在 -70°C 下搅拌反应30min后, 将其用AcOH酸化 (pH 4~5) 并浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并将所得混合物搅拌30min并过滤。固体用EtOAc洗涤, 合并有机物并浓缩, 得到标题化合物 (58f) (8.0g, 97%), 其直接用于下一步而无需进一步纯化。

步骤G. 2, 6-二氯嘧啶-4, 5-二胺 (58g)



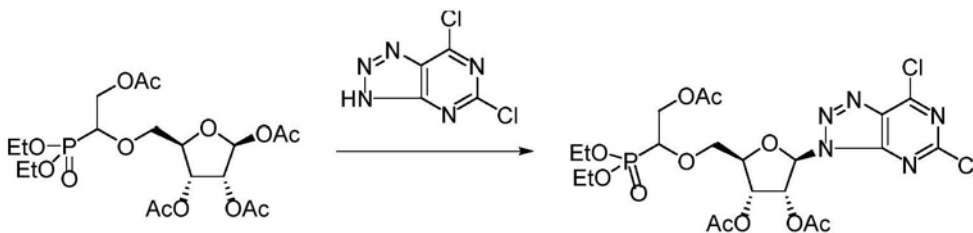
[0396] 将铁粉(10.7g, 191mmol)、乙酸(24ml)和乙醇(30ml)的混合物在55℃下加热0.5h。逐滴加入58f(8.0g, 38.3mmol)的乙醇(50ml)溶液。将混合物在55℃下搅拌20min后,将其冷却至室温并过滤。浓缩滤液,用水稀释残余物,用EtOAc萃取溶液。合并的有机物用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯:5:1至3:1),得到呈白色固体的标题化合物(58g)(4.4g, 60.4%)。

步骤H. 5,7-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶(58h)



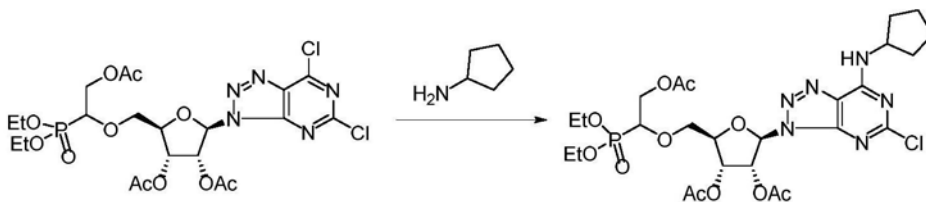
[0397] 加热2,6-二氯嘧啶-4,5-二胺(58g)(4.4g, 24.58mmol)在水(47ml)中的悬浮液,并溶解固体。将溶液冷却至0℃,并添加乙酸(94ml),然后在15min的时间内添加亚硝酸钠(3.05g, 44.3mmol)的水(47ml)溶液。将反应混合物在0℃下再搅拌20min,然后用EtOAc萃取。将有机物中和,干燥并浓缩,粗产物通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯:3:1至2:1),得到呈黄色固体的标题化合物(58h)(3.4g, 72.8%)。

步骤I. (2R,3R,4R,5R)-2-((2-乙酰氧基-1-(二乙氧基磷酰基)乙氧基)甲基)-5-(5,7-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3,4-二基二乙酸酯(58i)



[0398] 将装有58e(4.0g, 0.8mmol)的烧瓶在90℃下加热10min,依次添加56h(1.52g, 0.8mmol)和SnCl₄(40mg, 1%)。在减压蒸馏下将混合物在130℃下加热15min后,将其冷却至室温,用水猝灭,用EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化(石油醚/EtOAc=10:1至5:1),得到呈黄色固体的粗产物(58i)(3.1g, 62%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 628.0 [M+H]⁺。

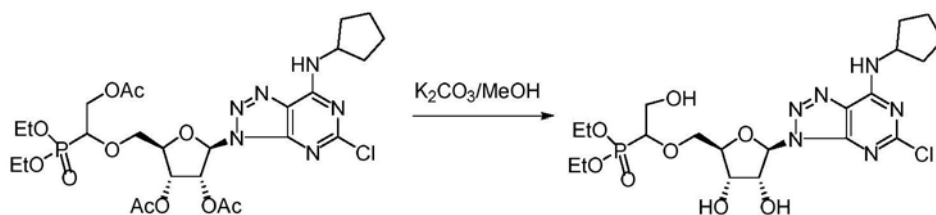
步骤J. (2R,3R,4R,5R)-2-((2-乙酰氧基-1-(二乙氧基磷酰基)乙氧基)甲基)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3,4-二基二乙酸酯(58j)



[0399] 将58i(2.2g, 3.5mmol)、环戊胺(446mg, 5.25mmol)和三乙胺(530mg, 5.25mmol)在乙醇(40ml)中的混合物在室温下搅拌1h。将混合物真空浓缩,并且残余物通过急骤色谱法

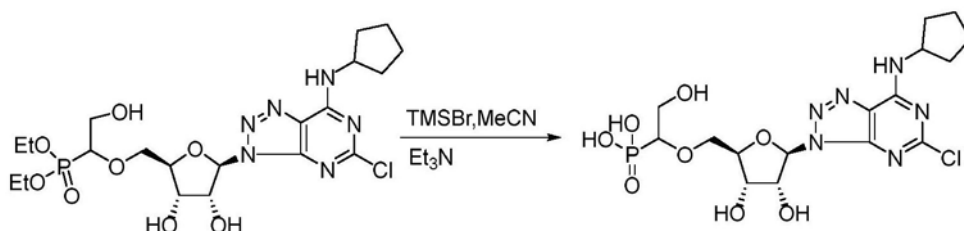
纯化(石油醚/EtOAc=8:1至3:1,梯度洗脱),得到呈黄色固体的标题化合物(58j)(2.2g, 93%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 677.1 [M+H]⁺。

步骤K. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸二乙酯(58k)



[0400] 将58j(1.1g, 1.62mmol)、K₂CO₃(673mg, 4.88mmol)在MeOH(11mL)中的混合物在0℃下搅拌15min,然后添加乙酸(585mg)。将混合物浓缩并将残余物用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤并浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(58k)(450mg, 两步产率47.4%)。m/z (ESI, +ve ion) = 551.0 [M+H]⁺。

步骤L. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-氯-7-(环戊基氨基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基乙基)膦酸(58)



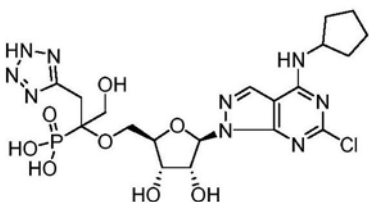
[0401] 将三乙胺(3.23g, 31.9mmol)逐滴加入到58k(440mg, 0.789mmol)在无水乙腈(20mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌5min后,逐滴加入TMSBr(3.66g, 23.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后浓缩。残余物直接通过反相制备型HPLC纯化(30-90%ACN/H₂O, 含有0.1%TFA),得到呈淡黄色固体的标题化合物(58)(150mg, TFA盐, 31%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 495.0 [M+H]⁺。

实施例59-83:如实施例1-8、15-17和55-58所述合成实施例59-83。

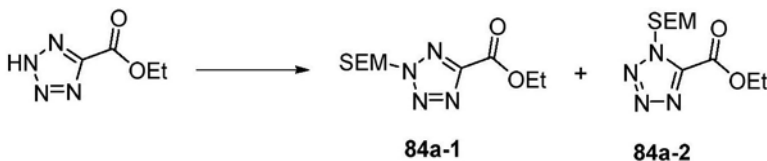
实施例	MS数据	实施例	MS数据
59	425.8 [M+H] ⁺	72	538.1 [M+H] ⁺
60	493.8 [M+H] ⁺	73	570.1 [M+H] ⁺
61	556.4 [M+H] ⁺	74	570.1 [M+H] ⁺
62	508.0 [M+H] ⁺	75	494.1 [M+H] ⁺
63	508.0 [M+H] ⁺	76	508.1 [M+H] ⁺
64	508.0 [M+H] ⁺	77	570.0 [M+H] ⁺
65	522.1 [M+H] ⁺	78	556.8 [M+H] ⁺
66	508.0 [M+H] ⁺	79	508.0 [M+H] ⁺
67	509.1 [M+H] ⁺	80	532.1 [M+H] ⁺
68	531.9 [M-H] ⁻	81	535.2 [M+H] ⁺
69	522.04 [M+H] ⁺	82	523.1 [M+H] ⁺
70	506.09 [M+H] ⁺	83	560.1 [M+H] ⁺

71	577.3[M+H] ⁺		
----	-------------------------	--	--

实施例84. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)磷酸(84)

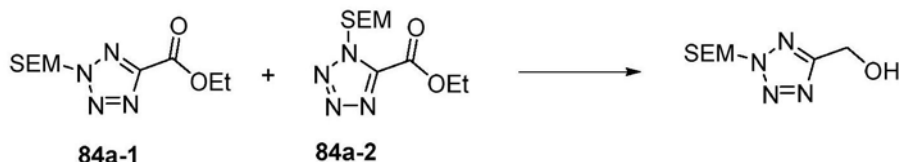


步骤A. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-甲酸乙酯(84a-1)和1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-甲酸乙酯(84a-2)



[0402] 在0℃下,向四唑-5-甲酸乙酯(2.0g,14.1mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中一次性加入氢化钠(在矿物油中60%,647mg,16.2mmol)。使混合物升温至室温,并搅拌15min。然后将混合物冷却至0℃,并逐滴加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.84mL,16.2mmol)。使所得混合物升温至室温,并搅拌3h。向反应混合物中加水,并将溶液萃取(3×EtOAc)。洗涤(盐水)合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(87g SiO₂,5%至40%EtOAc/己烷,梯度洗脱)得到呈无色油状物的84a-1和84a-2的混合物(通过¹H NMR测量为60:40,2.88g,73%)。

步骤B. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲醇(84b)



[0403] 在室温下,向2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-甲酸乙酯(84a-1)和1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-甲酸乙酯(84a-2)(1.5g,5.51mmol)在MeOH(15mL)中的搅拌溶液中加入NaBH₄(417mg,11.0mmol)。将反应混合物在60℃下加热1h。将反应混合物冷却至室温后,将其用水猝灭并萃取(3×EtOAc),并将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(120g SiO₂,5%至60%EtOAc/己烷,梯度洗脱)纯化残余物得到呈无色油状物的标题化合物(84b)(1.06g,84%)。用NaBH₄还原84a-1和84a-2的混合物,仅产生一种区域异构体,并且任意指定84b的结构。

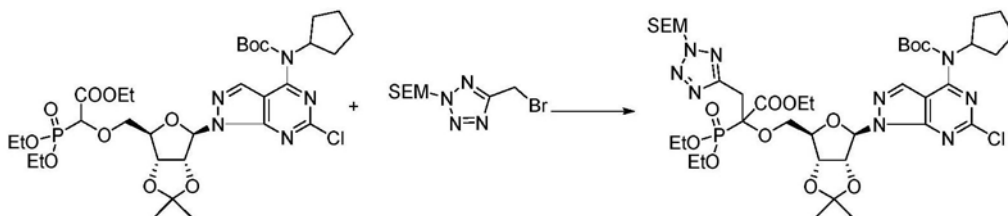
步骤C. 5-(溴甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑(84c)



[0404] 向84b(1.06g,4.60mmol)和三苯基膦(2.41g,9.20mmol)在DCM中的-40℃搅拌溶液中一次性加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.64g,9.20mmol)。将混合物在相同温度下搅拌2h后,用饱和NaHCO₃猝灭,并使所得混合物升温至室温。萃取溶液(3×DCM),并将合并的有机层洗涤

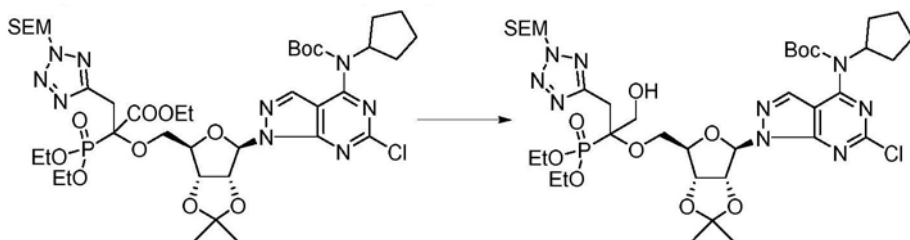
(盐水),干燥(Na_2SO_4),并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(87g SiO_2 ,0%至20% EtOAc /己烷,梯度洗脱)纯化残余物得到呈无色油状物的标题化合物(84c)(1.22g,90%)。

步骤D.2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)-3-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙酸乙酯(84d)



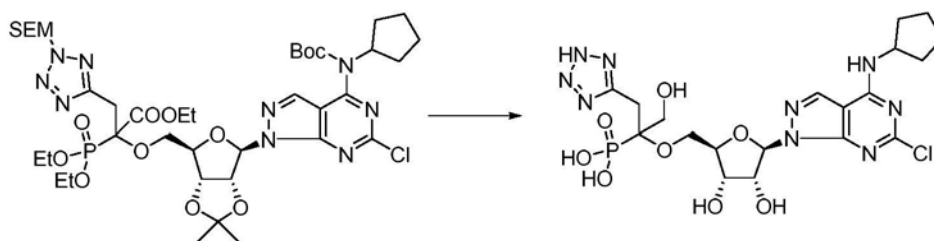
[0405] 向2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1f)(1.16g,1.58mmol)在THF(27mL)中的-15℃搅拌溶液中逐滴加入双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(在THF中1.0M,2.06mL,2.06mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌25min后,加入四丁基碘化铵(293mg,0.86mmol),随后逐滴加入5-(溴甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑(84c)(1.16g,3.96mmol)在THF(3mL)中的-15℃溶液。将混合物在相同温度下再搅拌3h,然后用饱和 NH_4Cl 猝灭。将该溶液用 EtOAc 和水稀释,用 EtOAc 萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(120g SiO_2 ,5%至40%丙酮/己烷,梯度洗脱)纯化残余物得到呈无色胶状物的标题化合物(84d)(1.07g,72%)。m/z (ESI,+ve ion)=944.2[M+H]⁺。

步骤E.(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(84e)



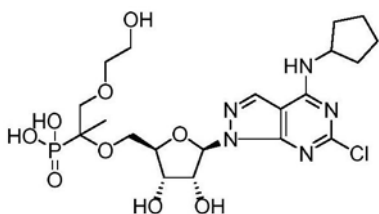
[0406] 向84d(960mg,1.02mmol)在 EtOH (15mL)中的搅拌溶液中加入二氯化钙(395mg,3.56mmol),随后在0℃下一性添加 NaBH_4 (135mg,3.56mmol)。在室温下搅拌反应3h后,将混合物用1H HCl 猝灭,用 EtOAc 和水稀释。萃取溶液(3× EtOAc),并将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(120g SiO_2 ,1%至5% MeOH/DCM ,梯度洗脱)纯化残余物得到呈白色泡沫状固体的标题化合物(84e)(658mg,72%)。m/z (ESI,+ve ion)=902.2[M+H]⁺。

步骤F.(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸(84)

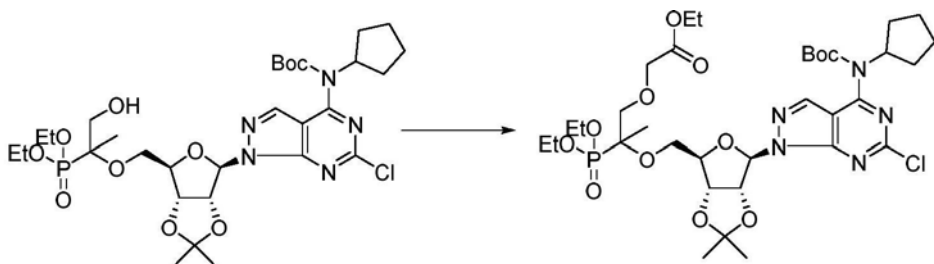


[0407] 向84e (49mg, 0.054mmol) 的MeCN (1.0mL) 溶液中加入溴三甲基硅烷 (0.071mL, 0.54mmol)。将混合物在室温下搅拌3h, 然后加水 (0.2mL)。将混合物在室温下搅拌过夜后, 通过反相制备型HPLC纯化溶液, 得到呈白色固体的、作为两种非对映体的混合物的标题化合物 (84) 的TFA盐 (通过¹H NMR测量为60:40, 4.2mg, 11%产率)。主要非对映体的¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.10 (1H, d, J=0.8Hz), 6.31 (1H, d, J=4.0Hz), 4.75 (1H, t, J=4.6Hz), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.35-4.31 (1H, m), 4.13-4.03 (3H, m), 3.89 (1H, dd, J=6.2, 12.6Hz), 3.62-3.53 (1H, dd, J=15.8, 17.6Hz), 3.42 (1H, dd, J=7.2, 15.6Hz), 2.13-2.06 (2H, m), 1.89-1.56 (6H, m); 次要非对映体的¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.12 (1H, d, J=0.8Hz), 6.28 (1H, d, J=4.0Hz), 4.70 (1H, t, J=6.0Hz), 4.59 (1H, t, J=5.2Hz), 4.57-4.45 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J=5.2, 9.6Hz), 4.17 (1H, dd, J=5.2, 9.6Hz), 4.06 (1H, dd, J=4.2, 9.8Hz), 3.96 (1H, dd, J=7.6, 12.4Hz), 3.84 (1H, dd, J=6.6, 12.6Hz), 3.57 (1H, dd, J=12.8, 15.6Hz), 3.47 (1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 2.11-2.06 (2H, m), 1.89-1.57 (6H, m)。m/z (ESI, +ve ion) = 576.1 [M+H]⁺。

实施例85. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2-羟基乙氧基)丙烷-2-基)磷酸 (85)



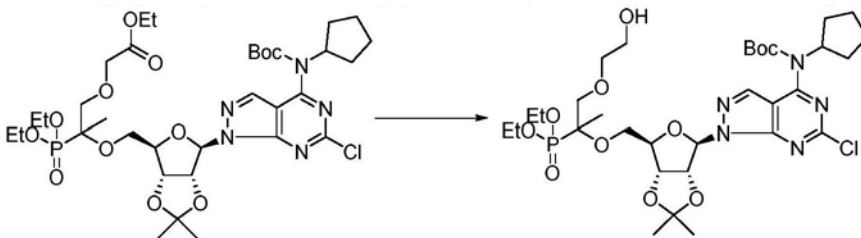
步骤A. 2-((2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)丙氧基)乙酸乙酯 (85a)



[0408] 在0℃下, 向(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (8d) 的醚类似物 (500mg, 0.71mmol) 的DMF (15mL) 溶液中加入溴乙酸乙酯 (0.39mL, 3.6mmol)。向该溶液中一次性加入NaH (60%矿物油, 85.2mg, 2.13mmol)。将混合物在0℃下搅拌4h后, 用饱和NH₄Cl猝灭。用EtOAc萃取溶液,

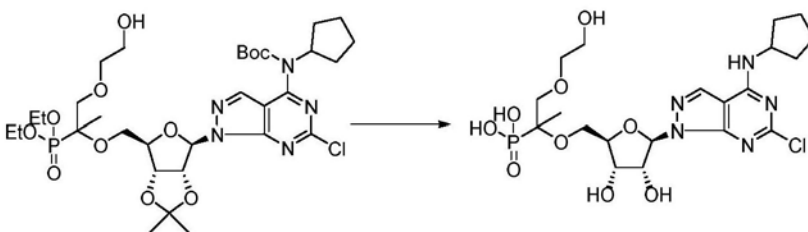
合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥。过滤浆液并浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化(0-100%EtOAc/己烷,梯度洗脱),得到呈泡沫状固体的标题化合物(85a)(337mg, 0.43mmol, 60%产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 860.3[M+H]⁺。

步骤B. (6-氯-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-羟基乙氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(85b)



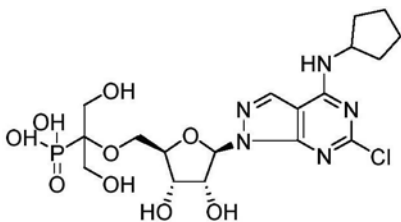
[0409] 向含有85a(337mg, 0.43mmol)的烘干的烧瓶中加入乙醇(6.5mL)。在0℃下,向混合物中加入二氯化钙(146mg, 1.28mmol),随后加入硼氢化钠(48.4mg, 1.28mmol)。使混合物升温至室温并搅拌1.5h后,将其冷却至0℃并用饱和 NH_4Cl 猝灭。所得溶液用EtOAc萃取,合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过急骤色谱法纯化(60-100%EtOAc/己烷,梯度洗脱),得到呈白色泡沫状固体的标题化合物(85b)(230mg, 0.31mmol, 72%产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 748.2[M+H]⁺。

步骤C. (2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-[6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2-羟基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸(85)

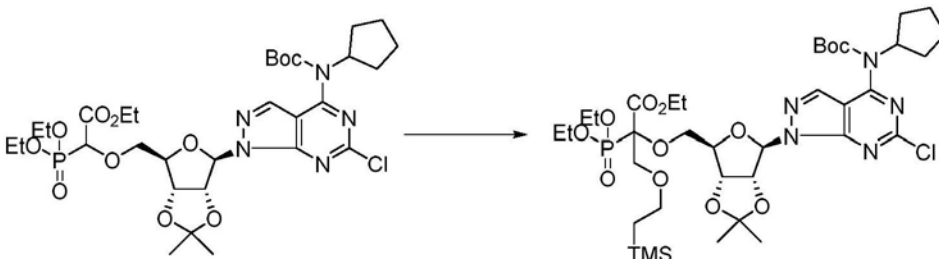


[0410] 向小瓶中加入85b(130.mg, 0.17mmol),随后加入MeCN(2.7mL)。向该溶液中加入溴(三甲基)硅烷(0.16mL, 1.2mmol),并将混合物搅拌4h。然后加水(0.54mL),并将混合物搅拌过夜。浓缩混合物以除去MeCN,并用MeOH(1.5mL)稀释。将该溶液通过制备型HPLC纯化(20-40%ACN/ H_2O ,含有0.1%TFA,梯度洗脱),得到作为非对映体的混合物的标题化合物(85)的TFA盐(24mg, 0.036mmol, 21%产率)。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.19-1.32(m, 3H) 1.48-1.86(m, 6H) 1.94-2.09(m, 2H) 3.38-3.47(m, 4H) 3.49-3.56(m, 1H) 3.57-3.71(m, 2H) 3.73-3.90(m, 1H) 3.90-3.98(m, 1H) 4.15-4.22(m, 1H) 4.38-4.48(m, 1H) 4.52-4.61(m, 1H) 5.93-6.19(m, 1H), 8.19-8.31(m, 1H) 8.65-8.85(m, 1H)。 m/z (ESI, +ve ion) = 552.2[M+H]⁺。

实施例86. [1-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[6-氯-4-(环戊基氨基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,4-二羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]膦酸(86)

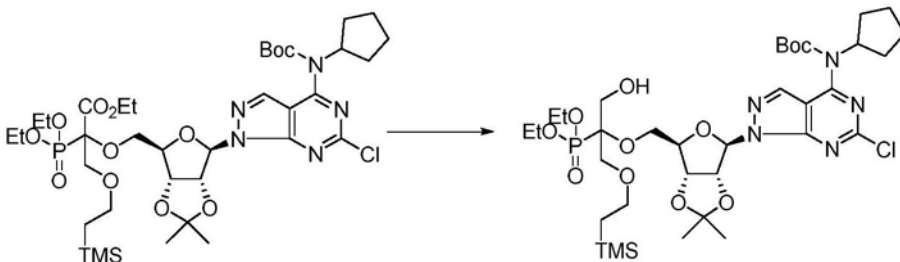


步骤A. 2-[[(3aR, 4R, 6R, 6aR) -4-[4-[叔丁氧羰基(环戊基)氨基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-6-基]甲氧基]-2-二乙氧基磷酰基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基)丙酸乙酯 (86a)



[0411] 在 -15°C 下,向2-[[(3aR, 4R, 6R, 6aR) -4-[4-[叔丁氧羰基(环戊基)氨基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-6-基]甲氧基]-2-二乙氧基磷酰基-乙酸乙酯 (1f) (1.6g, 2.19mmol) 的THF (44mL) 溶液中逐滴加入双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠 (2.84mL, 2.84mmol)。在 -15°C 下搅拌25min后,添加四正丁基碘化铵 (403.6mg, 1.09mmol), 随后立即逐滴加入2-(氯甲氧基)乙基(三甲基)硅烷 (1.18mL, 6.56mmol)。在该温度下将该溶液搅拌75min后,用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭,随后用EtOAc稀释。将混合物在室温下搅拌5min。向混合物中加入去离子水以溶解一些盐,并分离各层。用另外的饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤有机层,然后用EtOAc萃取 (3X) 合并的水层。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。粗残余物通过急骤柱色谱法纯化 (0-75% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (86a) (1.454g, 84%)。

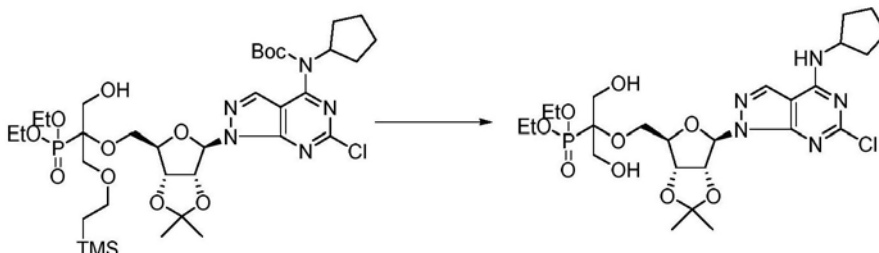
步骤B. N-[1-[(3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-[1-二乙氧基磷酰基-1-(羟基甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基)乙氧基]甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-环戊基-氨基甲酸叔丁酯 (86b)



[0412] 在 0°C 下,向86a (1.45g, 1.68mmol) 的乙醇 (30mL) 溶液中加入二氯化钙 (769.45mg, 6.73mmol), 随后加入硼氢化钠 (254.42mg, 6.73mmol)。使混合物升温至室温并搅拌4.5h, 然后再放回冰浴中。冷却后,将反应用1N HCl (35mL) 猝灭,然后用EtOAc (30mL) 稀释。将烧瓶在室温下搅拌5min,并将有机层用另外的1N HCl洗涤。将合并的水层用EtOAc萃取 (2X), 然后将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。所得粗残余物通过急骤柱色谱法纯化 (0-100% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (86b) (1.11g, 88%)。m/z (ESI,

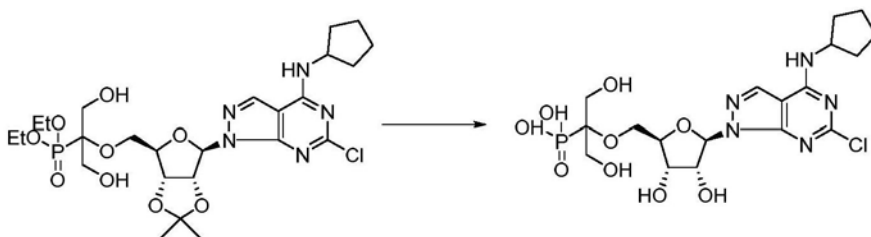
+ve ion) = 890.3 [M+H]⁺。

步骤C.2-[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[6-氯-4-(环戊基氨基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-6-基]甲氧基]-2-二乙氧基磷酸基-丙烷-1,3-二醇 (86c)



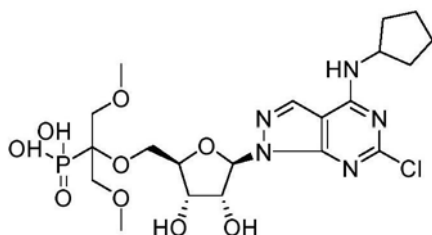
[0413] 在0℃下,向86b (920mg, 1.12mmol) 的DCM (56mL) 溶液中逐滴加入三氟化硼二乙基醚合物 (0.74mL, 2.8mmol)。使反应升温至室温。搅拌75min后,将反应用三乙胺 (20mL) 猝灭。将溶液用EtOAc (100mL) 稀释,并添加饱和NaHCO₃水溶液 (100mL)。分离各层后,将水层用EtOAc萃取 (3X)。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。所得粗残余物通过急骤柱色谱法纯化 (0-75% EtOAc/己烷,梯度洗脱,然后0-10% MeOH/DCM),得到呈磷白色泡沫的标题化合物 (86c) (469mg, 67%)。m/z (ESI, +ve ion) = 620.2 [M+H]⁺。

步骤D. [1-[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-氯-4-(环戊基氨基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,4-二羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]磷酸 (86)

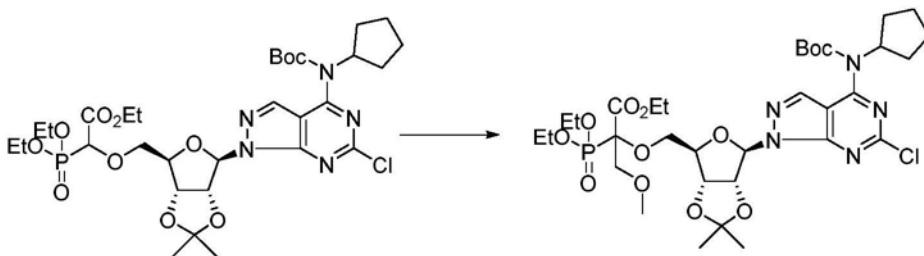


[0414] 向86c (460mg, 0.74mmol) 的MeCN (37mL) 溶液中加入三乙胺 (2.07mL, 14.84mmol)。然后在室温下向该混合物中逐滴加入溴(三甲基)硅烷 (1.51mL, 11.13mmol)。搅拌5h后,将混合物减压浓缩。将所得残余物悬浮在去离子水 (12mL) 中,向其中加入三氟乙酸 (4mL)。在室温下搅拌75min后,将溶液减压浓缩以除去所有挥发性有机物。剩余的水溶液用MeOH稀释,然后将所得溶液通过反相HPLC纯化 (15-40% ACN/H₂O, 含有0.1% TFA, 梯度洗脱),得到呈灰白色粉末的标题化合物 (86) 的TFA盐 (229.5mg, 48%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 6.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.86 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.61-4.45 (m, 2H), 4.22 (q, J=4.0Hz, 1H), 4.05 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 3.99 (dd, J=10.0, 4.8Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 4H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 4H)。m/z (ESI, +ve ion) = 524.1 [M+H]⁺。

实施例87.1-[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-氯-4-(环戊基氨基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,4-二羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]磷酸 (87)

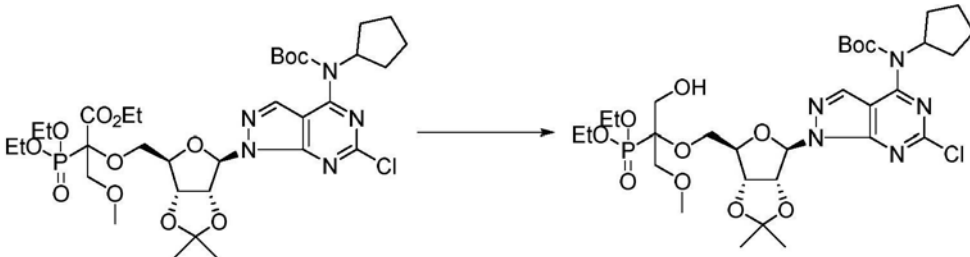


步骤A. 2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)-3-甲氧基丙酸乙酯 (87a)



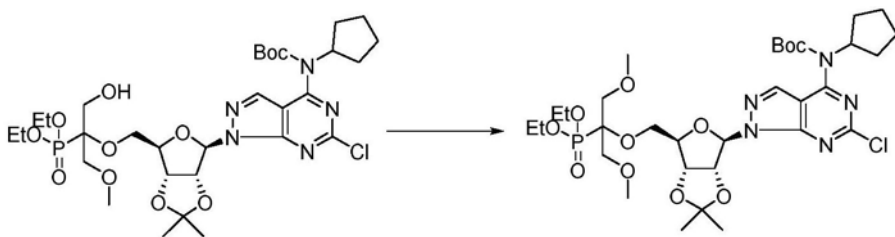
[0415] 在-15℃下,向2-[[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-4-[4-[叔丁氧羰基(环戊基)氨基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-6-基]甲氧基]-2-二乙氧基磷酰基-乙酸乙酯 (1f) (2.9g, 3.96mmol) 的THF (75mL) 溶液中逐滴加入双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠 (5.15mL, 5.15mmol)。在-15℃下搅拌25min后,加入四正丁基碘化铵 (731.52mg, 1.98mmol), 随后立即逐滴加入氯甲基甲基醚 (1.12mL, 13.86mmol)。将溶液在该温度下搅拌65min。然后将反应用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,然后用EtOAc稀释。将混合物在室温下搅拌5min。向混合物中加入去离子水以溶解一些盐,然后分离各层。有机层用另外的饱和NH₄Cl水溶液洗涤,合并的水层用EtOAc萃取 (3X)。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。粗残余物通过急骤柱色谱法纯化 (0-75% EtOAc/己烷, 梯度洗脱), 得到呈黄色浆液的标题化合物 (87a) (2.8558g, 91%)。m/z (ESI, +ve ion) = 846.3 [M+H]⁺。

步骤B. N-[1-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[[1-二乙氧基磷酰基-1-(羟基甲基)-2-甲氧基-乙氧基]甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-环戊基-氨基甲酸叔丁酯 (87b)



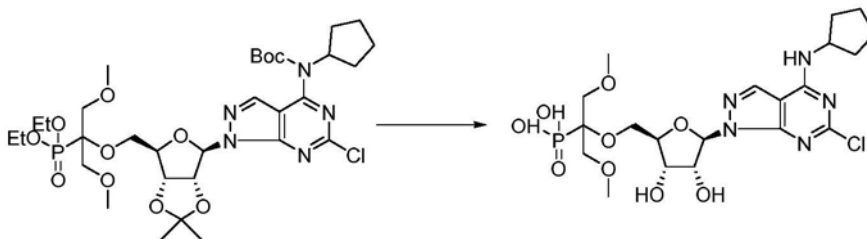
[0416] 向已用冰浴冷却至0℃的87a (1.61g, 2.07mmol) 的乙醇 (34mL) 溶液中加入二氯化钙 (0.71g, 6.22mmol), 随后加入硼氢化钠 (235.4mg, 6.22mmol)。使混合物升温至室温, 将其搅拌5h后再放回冰浴中。一旦冷却, 将反应用1N HCl (30mL) 猝灭, 然后用EtOAc (30mL) 稀释。从浴中移出烧瓶, 并在室温下搅拌20min。有机层用另外的1N HCl洗涤, 合并的水层用EtOAc萃取 (2X)。然后将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。所得粗残余物通过急骤柱色谱法纯化 (0-100% EtOAc/己烷, 然后0-10% MeOH/DCM, 梯度洗脱), 得到呈白色泡沫的标题化合物 (87b) (1.23g, 87%)。m/z (ESI, +ve ion) = 734.2 [M+H]⁺。

步骤C. N-[1-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[[1-二乙氧基磷酰基-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-环戊基-氨基甲酸丁酯 (87c)



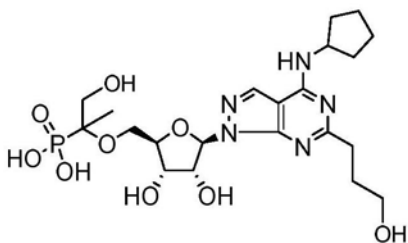
[0417] 向含有活化的4 Å MS的圆底烧瓶中,加入87b (1.1g, 1.5mmol) 的DCM (40mL) 溶液。向该搅拌溶液中加入1,8-双(二甲基氨基) 萘 (2.01g, 9.36mmol), 随后加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐 (1.22g, 7.84mmol)。在室温下搅拌7h后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 猝灭。过滤双相溶液以除去MS,并用去离子水和DCM洗涤MS。分离两层后,有机层用另外的饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 洗涤。将合并的水层用DCM萃取 (2X),然后将合并的有机层用1N HCl洗涤 (2X)。合并水层,并再次用DCM萃取 (2X),并将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。所得粗残余物通过急骤柱色谱法(硅胶,0-100% EtOAc/己烷,梯度洗脱)纯化,得到呈澄清无色油状物的标题化合物 (87c) (588.4mg, 52%)。m/z (ESI, +ve ion) = 748.3 [M+H]⁺。

步骤D. [1-[[(2R,3S,4R,5R) -5-[6-氯-4-(环戊基氨基) 吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基]-3,4-二羟基-四氢呋喃-2-基] 甲氧基]-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基) 乙基] 膦酸 (87)

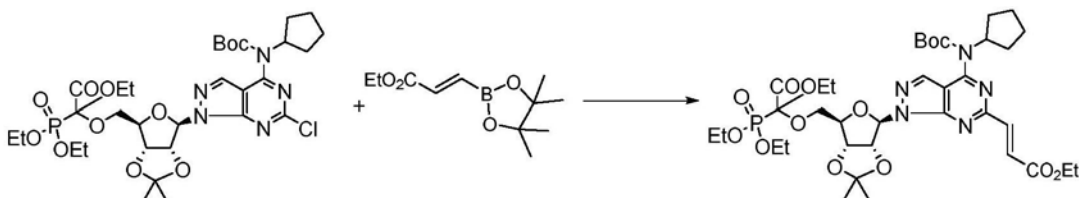


通过与实施例86的步骤D中所述类似的程序,由87c制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 6.20 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.86 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.54 (p, J=6.9Hz, 1H), 4.47 (t, J=4.6Hz, 1H), 4.16 (q, J=4.9Hz, 1H), 3.99 (dd, J=10.0, 4.8Hz, 1H), 3.87 (dd, J=10.2, 5.8Hz, 1H), 3.86-3.64 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H)。m/z (ESI, +ve ion) = 552.1 [M+H]⁺。

实施例88. (2-(((2R,3S,4R,5R) -5-(4-(环戊基氨基) -6-(3-羟基丙基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基) -3,4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -1-羟基丙烷-2-基) 膦酸 (88)

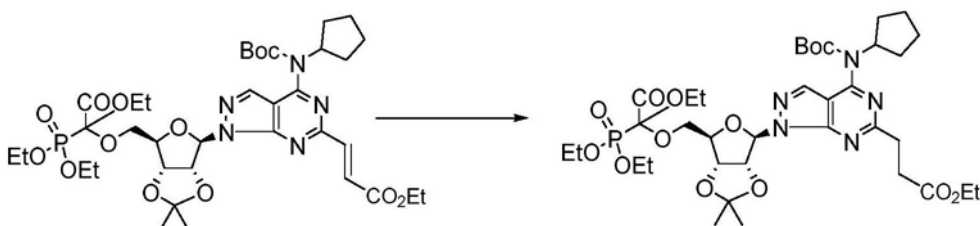


步骤A. (E) -3-(4-((叔丁氧羰基) (环戊基) 氨基) -1-((3aR,4R,6R,6aR) -6-(((2-(二乙氧基磷酰基) -1-乙氧基-1-氧代丙烷-2-基) 氧基) 甲基) -2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d] [1,3] 二氧戊环-4-基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-6-基) 丙烯酸乙酯 (88a)



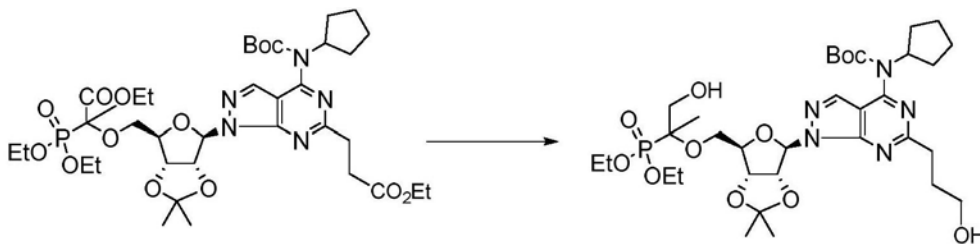
[0418] 向2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯(α -甲基取代的1f)(930mg,1.25mmol)的二氧杂环己烷(50mL)溶液中加入(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(565mg,2.5mmol)、 Na_2CO_3 (400mg,3.75mmol)和水(15mL)。将混合物用 N_2 脱气三次后,添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200mg),然后将所得混合物再脱气5min。将混合物在 90°C 下搅拌6h,冷却至室温,用水猝灭,并用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物(88a)(600mg,59%产率)。m/z (ESI,+ve ion)=879.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤B.2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯(88b)



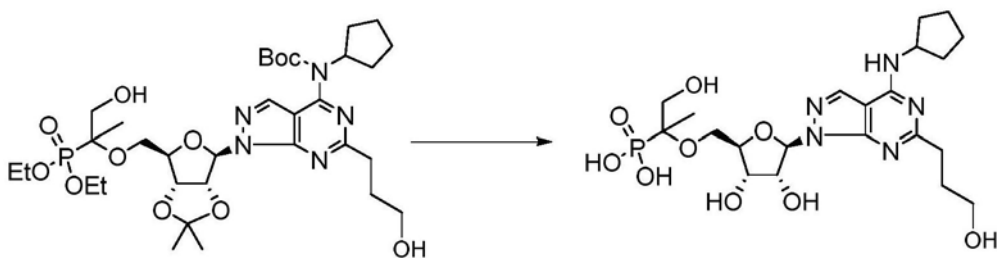
[0419] 向88a(500mg,0.62mmol)的 MeOH (70mL)溶液中加入10% Pd-C (0.1g)。将混合物在1atm的 H_2 下室温搅拌3h后,将其过滤并将滤液减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物(88b)(360mg,0.44mmol,72%产率)。

步骤C.环戊基(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-6-(3-羟基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(88c)



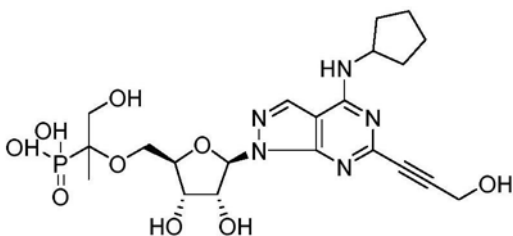
[0420] 在 0°C 下,向88b(360mg,0.44mmol)的 THF (10mL)溶液中加入 LiBH_4 (1.8mL,在 THF 中2.0M)。将混合物在室温下搅拌2h,然后用饱和 NH_4Cl (5mL)猝灭。用 EtOAc 萃取溶液,合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。粗油通过柱色谱法纯化,得到黄色油状物的。标题化合物(88c)(110mg,34%产率)呈m/z (ESI,+ve ion)=727.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤D.2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基磷酸(88)

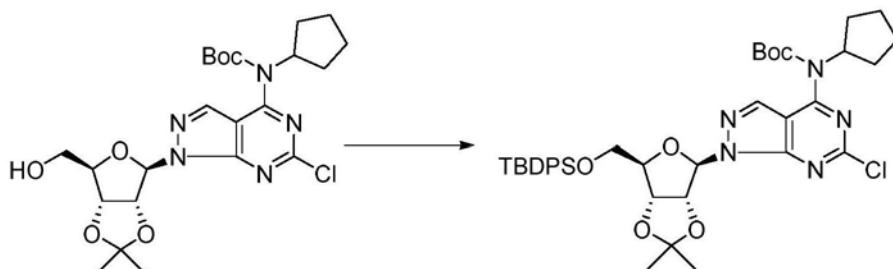


[0421] 通过与实施例86的步骤D中所述类似的程序,由88c制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 8.34–8.26 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.74–3.70 (m, 3H), 3.63–3.51 (m, 3H), 2.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.84 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.04–1.92 (m, 4H), 1.65–1.56 (m, 6H), 1.20 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 3H)。m/z (ESI, +ve ion) = 531.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例89. (2-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)磷酸(89)

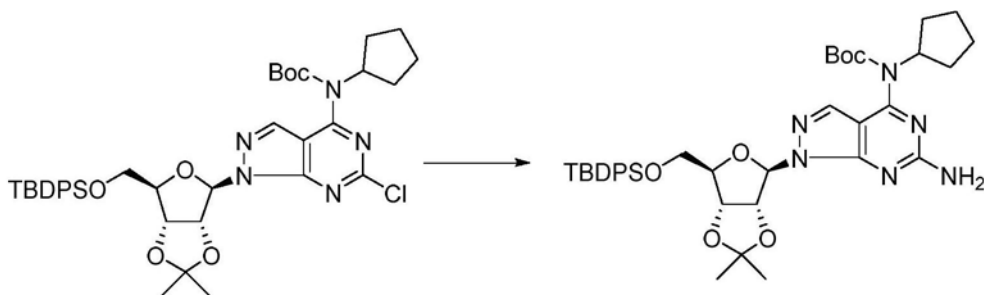


步骤A. (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(89a)



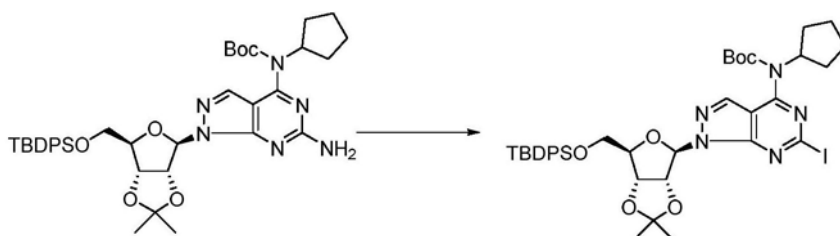
[0422] 向1e (2.25g, 4.42mmol) 的DCM (25mL) 溶液中加入TBDPSCl (2.06g, 7.5mmol)、 Et_3N (1.01g, 10mmol) 和DMAP (53.7mg, 0.44mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜后,将其用水 (15mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到呈白色固体的标题化合物(89a) (3.0g, 89%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 748.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤B. (6-氨基-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(89b)



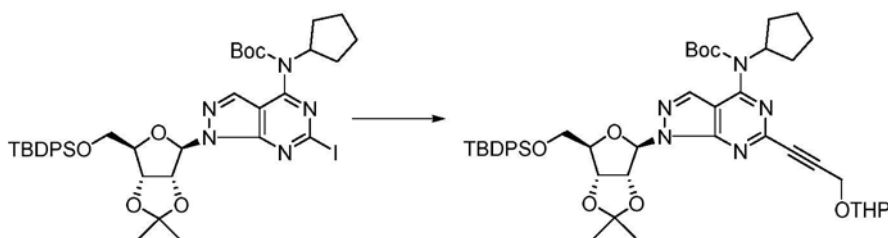
[0423] 向高压反应器中加入89a (3.0g, 40.1mmol)、二氧杂环己烷 (90mL) 和 NH_3 (300mL, 在甲醇中5.0N)。将反应混合物在87℃下搅拌过夜并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (89b) (1.6g, 55%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 729.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤C. (1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-6-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (89c)



[0424] 向89b (5.9g, 8.1mmol) 的THF (70mL) 溶液中加入CuI (2.0g, 10.5mmol)、 I_2 (2.67g, 10.5mmol) 和 CH_2Cl_2 (2.89g, 10.5mmol)。将混合物用 N_2 脱气三次, 随后加入亚硝酸叔丁酯 (3.34g, 32.4mmol), 并将所得混合物再脱气5min。将混合物在回流下搅拌2h, 然后冷却至室温。将混合物过滤并将滤液用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物 (89c) (2.3g, 34%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 909.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

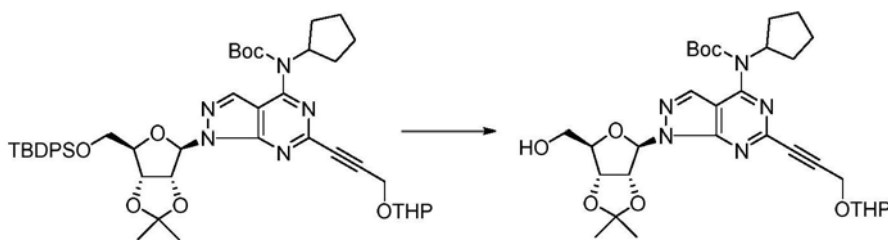
步骤D. (1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (89d)



[0425] 向89c (1.5g, 1.8mmol) 的二氧杂环己烷 (20mL) 溶液中添加CuI (20mg)、2-(丙-2-炔氧基)四氢-2H-吡喃 (0.326g, 2.5mmol) 和TEA (10mL)。将混合物用 N_2 脱气三次后, 加入Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (38mg, 0.03eq), 并将所得混合物脱气5min。将混合物在40℃下搅拌1h, 然后冷却至室温。向混合物中加水, 并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物 (89d) (1.3g, 85%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 851.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

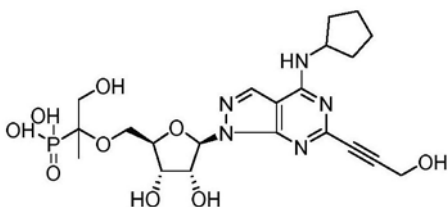
步骤E. 环戊基(1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d]

[1,3]二氧戊环-4-基)-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(89e)



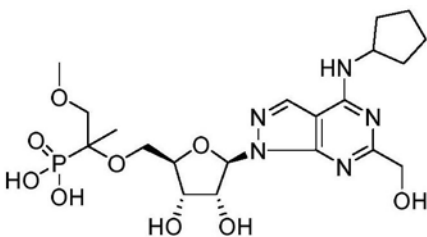
[0426] 向89d (1.3g, 1.5mmol) 在THF (20mL) 中的0℃溶液中加入TBAF (0.75g, 2.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌1h后, 将其用饱和NaHCO₃猝灭, 并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化, 得到呈紫色固体的标题化合物(89e) (0.69g, 73%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 613.31 [M+H]⁺。

步骤F. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)磷酸(89)

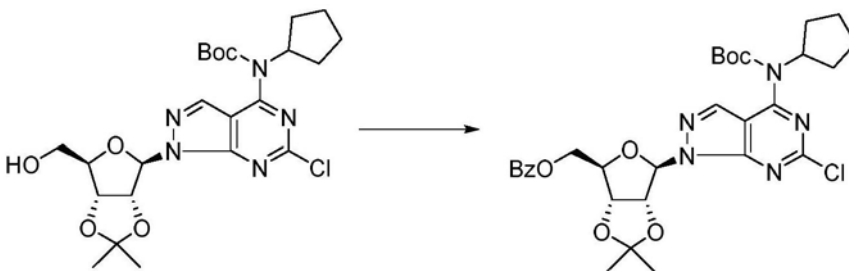


[0427] 通过与实施例8的步骤C、D和F中所述类似的程序, 由89e制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.31-8.19 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 3H), 4.34-4.17 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.18 (d, J=14Hz, 3H)。m/z (ESI, +ve ion) = 527.18 [M+H]⁺。

实施例90. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基丙烷-2-基)磷酸(90)

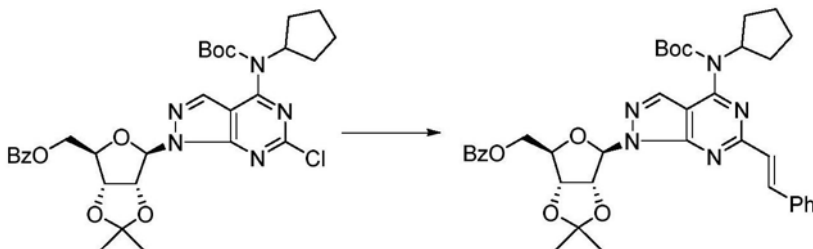


步骤A. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基苯甲酸酯(90a)



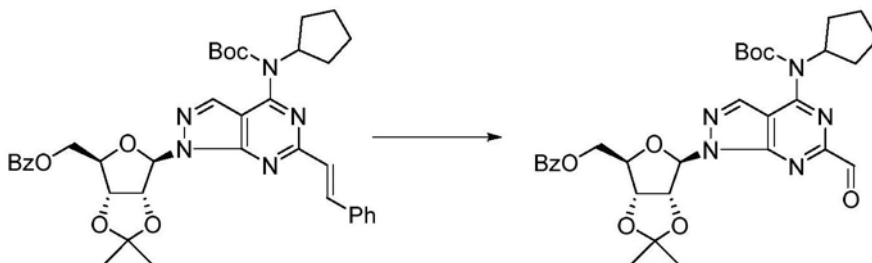
[0428] 在0℃下,经10min,向1e (5.0g,9.8mmol)、三乙胺 (2.98g,29.5mmol) 和DMAP (300mg,2.5mmol) 在DCM(100mL) 中的溶液中逐滴加入BzCl (2.07g,14.7mmol)。使混合物升温至室温,并搅拌过夜。将混合物用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层干燥并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (90a) (5.2g,87%产率)。

步骤B. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-(E)-苯乙烯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基苯甲酸酯 (90b)



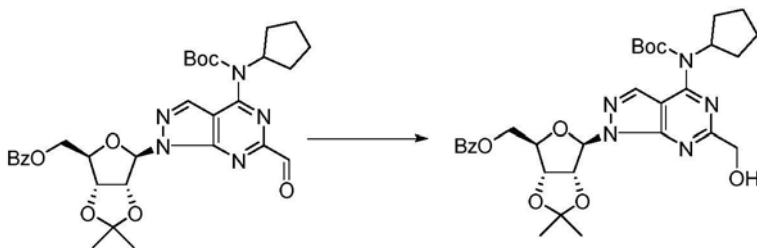
[0429] 将Pd(PPh₃)₄ (987mg,0.85mmol) 添加到90a (5.2g,8.48mmol)、(E)-苯乙烯基硼酸 (1.88g,12.7mmol) 和Na₂CO₃ (2.7g,25.4mmol) 在THF (120mL) 和水 (40mL) 中的混合物中。将反应混合物在氮气下回流过夜。将混合物冷却至室温后,将其用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (90b) (5g,86%产率)。m/z (ESI,+ve ion) = 688.8[M+H]⁺。

步骤C. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基苯甲酸酯 (90c)



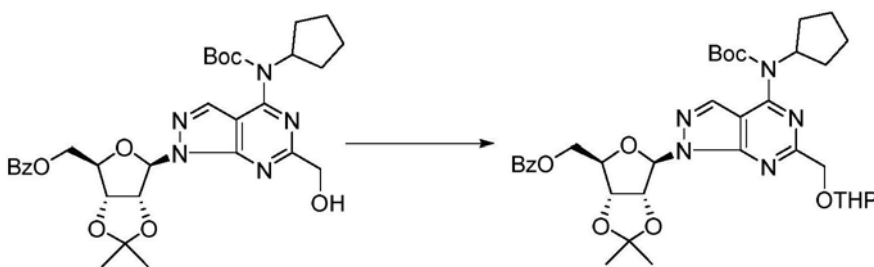
[0430] 向90b (5g,7.34mmol) 和2,6-二甲基吡啶 (1.57g,14.7mmol) 在THF (200mL) 和水 (100mL) 中的溶液中加入NaIO₄ (9.43g,44.1mmol), 随后加入K₂O₄·2H₂O (67mg,0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用水稀释并用EtOAc萃取。有机层用饱和Na₂S₂O₃、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (90c) (4g,90%产率)。m/z (ESI,+ve ion) = 629.9[M+Na]⁺。

步骤D. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧羰基)(环戊基)氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基苯甲酸酯 (90d)



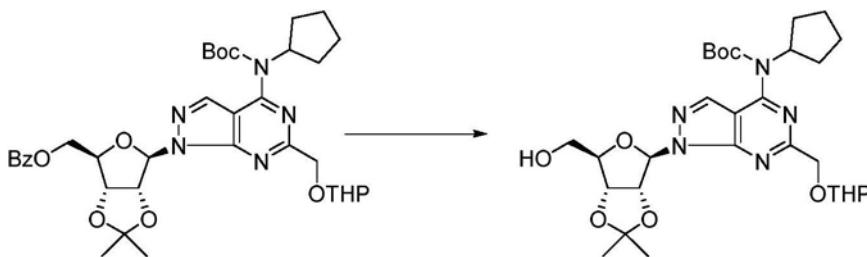
[0431] 将 NaBH_4 (375mg, 9.88mmol) 添加到90c (4g, 6.59mmol) 的甲醇 (100mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌1h后, 将其真空浓缩, 并通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (90d) (3.8g, 95% 产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 610.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤E. ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6- (4- ((叔丁氧羰基) (环戊基) 氨基) -6- (((四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) 甲基) -1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-1-基) -2, 2-二甲基四氢呋喃并[3, 4-d] [1, 3] 二氧戊环-4-基) 甲基苯甲酸酯 (90e)



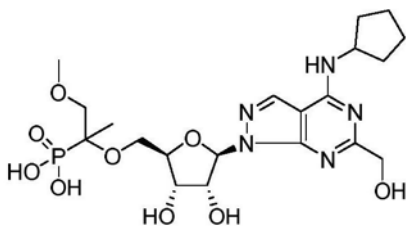
[0432] 将PPTS (470mg, 1.87mmol) 添加到90d (3.8g, 6.2mmol) 和3, 4-二氢-2H-吡喃 (5.2g, 62mmol) 在DCM (120mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜后, 将其用饱和 NaHCO_3 洗涤。将有机层用盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (90e) (4g, 92% 产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 694.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤F. 环戊基 (1- ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6- (羟基甲基) -2, 2-二甲基四氢呋喃并[3, 4-d] [1, 3] 二氧戊环-4-基) -6- (((四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) 甲基) -1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (90f)



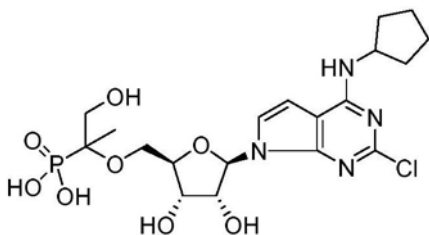
[0433] 将 K_2CO_3 (1.19g, 8.66mmol) 添加到90e (4g, 5.84mmol) 的甲醇 (150mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌1h后, 将其倒入盐水中并用 EtOAc 萃取。将有机层干燥, 浓缩并通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物90f (3g, 88% 产率)。 m/z (ESI, +ve ion) = 590.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤G. (2- (((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (4- (环戊基氨基) -6- (羟基甲基) -1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-1-基) -3, 4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -1-甲氧基丙烷-2-基) 膦酸 (90)

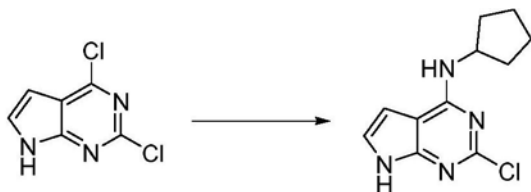


[0434] 通过与实施例8的步骤C和D以及随后实施例87的步骤C和D中所述类似的程序,由90f制备标题化合物。¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 8.24-8.48 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 3H), 4.43 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 1.22-1.16 (dd, J=14.8Hz, 6.4Hz, 3H)。m/z (ESI, +ve ion) = 517.8.0 [M+H]⁺。

实施例91. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-4-(环戊基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)磷酸(91)



步骤A. 2-氯-N-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(91a)



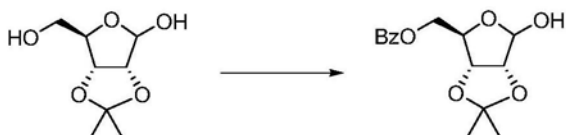
[0435] 将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5g, 26.74mmol)、环戊胺(3.41g, 40.11mmol)和三乙胺(5.4g, 53.48mmol)在乙醇(50mL)中的混合物回流过夜。将混合物浓缩至干,将残余物用水(50mL)处理,并将混合物搅拌1h。过滤固体并真空干燥,得到标题化合物(91a)(6g, 95%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 237.0 [M+H]⁺。

步骤B. (3aR,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-醇(91b)



[0436] 将浓硫酸(0.3mL)加入到D-核糖(12.5g, 90mmol)在丙酮(125mL)中的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌90min,得到澄清溶液,然后将其用饱和碳酸钠水溶液中和。将混合物经celite过滤,并将滤液真空浓缩,得到标题化合物(91b)(16g),其用于下一步而无需进一步纯化。

步骤C. ((3aR,4R,6aR)-6-羟基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)甲基苯甲酸酯(84c)



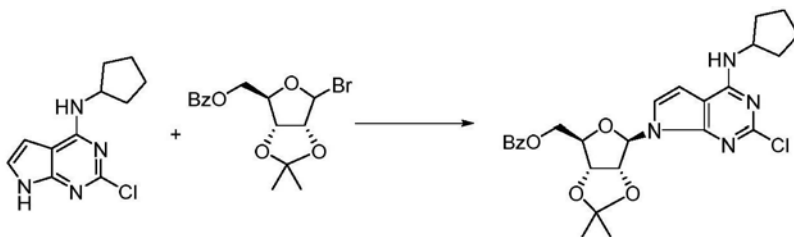
[0437] 在0℃下,向91b (16g, 90mmol) 的吡啶 (60mL) 溶液中逐滴加入BzCl (12.9g, 91mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜后,将其真空浓缩。用EtOAc处理残余物,用5%柠檬酸水溶液洗涤溶液。将有机层干燥并真空浓缩,并将残余物通过柱色谱法纯化(20%EtOAc/石油醚),得到标题化合物(91c) (12g, 两步产率49%)。m/z (ESI, +ve ion) = 316.4 [M+Na]⁺

步骤D. ((3aR, 4R, 6aR) -6-溴-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基) 甲基苯甲酸酯(91d)



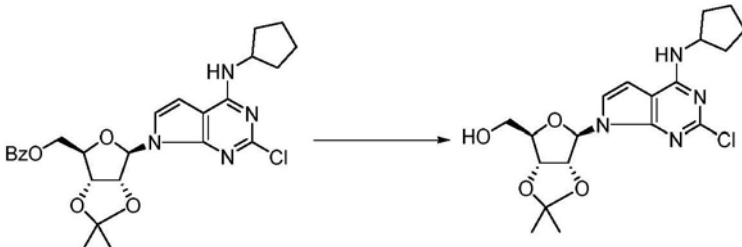
[0438] 在0℃下,向91c (3.3g, 11.22mmol) 在无水DCM (60mL) 中的溶液中逐滴加入TMSBr (5.15g, 33.66mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h后,将其在室温下真空浓缩。残余物立即用于下一步。

步骤E. ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(2-氯-4-(环戊基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基) 甲基苯甲酸酯(91e)



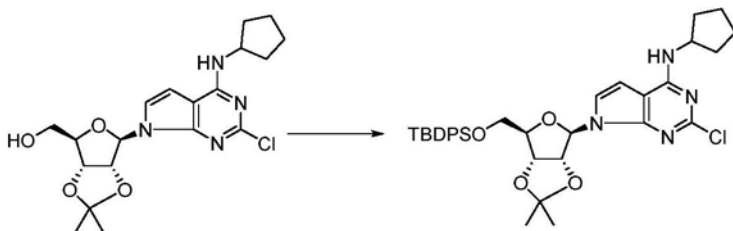
[0439] 向91a (608mg, 2.58mmol) 在无水MeCN (20mL) 中的悬浮液中加入NaH(在矿物油中60%, 155mg, 3.86mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5h后,将91d (1.1g, 3.09mmol) 在无水MeCN (10mL) 中的溶液加入上述溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后倒入饱和NH₄Cl中。用EtOAc萃取该溶液,并将有机层用盐水洗涤,干燥并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物(91e) (1g, 76%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 535.1 [M+Na]⁺。

步骤F. ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(2-氯-4-(环戊基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基) 甲醇(91f)



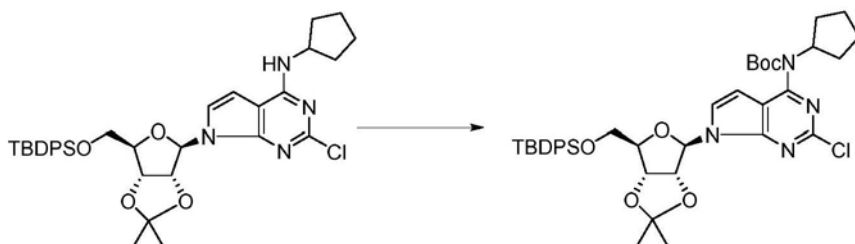
[0440] 将K₂CO₃ (248mg, 1.85mmol) 添加到91e (460mg, 0.90mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌0.5h后,将其用乙酸猝灭并浓缩至干。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物(91f) (350mg, 95%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 430.7 [M+Na]⁺。

步骤G. 7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-2-氯-N-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(91g)



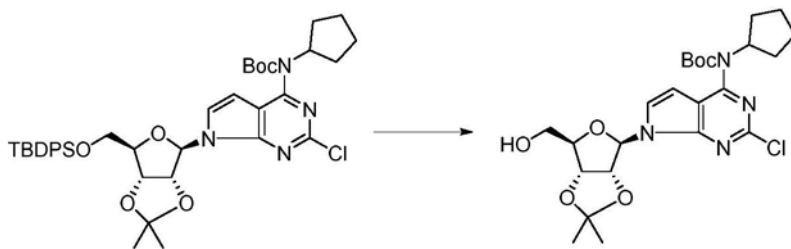
[0441] 在0℃下,将TBDPSCl (405mg, 1.47mmol) 逐滴加入91f (400mg, 0.98mmol) 和咪唑 (200mg, 2.94mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。使混合物升温至室温,并搅拌过夜。将反应混合物倒入水中,用EtOAc萃取该溶液。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物(91g) (500mg, 86%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 646.54 [M+H]⁺。

步骤H. (7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(91h)



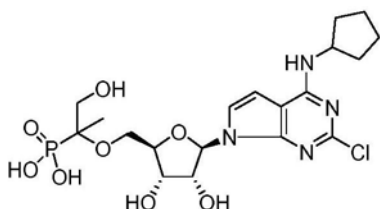
[0442] 将BocN-cyclopentyl (506.2mg, 2.32mmol) 添加到91g (500mg, 0.84mmol)、三乙胺 (258mg, 2.55mmol) 和DMAP (19mg, 0.15mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌2天后,将其倒入水中,并用EtOAc萃取该溶液。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物(91h) (140mg, 24%产率)。

步骤I. (2-氯-7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧戊环-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(91i)



[0443] 将TBAF (98mg, 0.38mmol) 添加到91h (140mg, 0.19mmol) 的THF (10mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜后,将其倒入水中,并用EtOAc萃取该溶液。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物(91i) (90mg, 95%产率)。m/z (ESI, +ve ion) = 508.7 [M+H]⁺。

步骤J. (2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-氯-4-(环戊基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基丙烷-2-基)膦酸(91)



[0444] 通过与实施例8的步骤C、D和F中所述的类似的程序,由91 i 制备标题化合物。¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.31-7.30 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.27 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.88-3.58 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.30-1.26 (d, J=14.4Hz, 3H)。m/z (ESI, +ve ion) = 506.91 [M+H]⁺。

实施例92-248:如实施例1-8、15-17、55-58和84-91所述合成实施例92-248。

实施例	MS 数据	实施例	MS 数据	实施例	MS 数据
92	575.0 [M+H] ⁺	144	493.94 [M+H] ⁺	196	562.2 [M+H] ⁺
93	585.3 [M+H] ⁺	145	547.9 [M+H] ⁺	197	562.2 [M+H] ⁺
94	588.1 [M+H] ⁺	146	562.2 [M+H] ⁺	198	582.1 [M+H] ⁺
95	606.1 [M+H] ⁺	147	534.3 [M+H] ⁺	199	528.0 [M+H] ⁺
96	590.2 [M+H] ⁺	148	521.97 [M+H] ⁺	200	523.2 [M+H] ⁺
97	546.2 [M+H] ⁺	149	494.2 [M+H] ⁺	201	580.0 [M+H] ⁺
98	546.1 [M+H] ⁺	150	538.1 [M+H] ⁺	202	506.2 [M+H] ⁺
99	574.0 [M+H] ⁺	151	538.1 [M+H] ⁺	203	580.0 [M+H] ⁺

实施例	MS 数据	实施例	MS 数据	实施例	MS 数据
100	598.2 [M+H] ⁺	152	507.2 [M+H] ⁺	204	550.2 [M+H] ⁺
101	494.3 [M+H] ⁺	153	561.9 [M+H] ⁺	205	528.0 [M+H] ⁺
102	494.3 [M+H] ⁺	154	571.1 [M+H] ⁺	206	592.2 [M+H] ⁺
103	576.1 [M+H] ⁺	155	571.1 [M+H] ⁺	207	606.1 [M+H] ⁺
104	576.2 [M+H] ⁺	156	535.9 [M+H] ⁺	208	606.1 [M+H] ⁺
105	522.1 [M+H] ⁺	157	507.9 [M+H] ⁺	209	590.2 [M+H] ⁺
106	522.1 [M+H] ⁺	158	522.1 [M+H] ⁺	210	566.2 [M+H] ⁺
107	586.1 [M+H] ⁺	159	507.9 [M+H] ⁺	211	537.9 [M+H] ⁺
108	574.2 [M+H] ⁺	160	508.1 [M+H] ⁺	212	590.2 [M+H] ⁺
109	523.0 [M+H] ⁺	161	507.9 [M+H] ⁺	213	562.2 [M+H] ⁺
110	523.2 [M+H] ⁺	162	511.0 [M+H] ⁺	214	562.2 [M+H] ⁺
111	521.1 [M+H] ⁺	163	578.2 [M+H] ⁺	215	567.1 [M+H] ⁺
112	552.1 [M+H] ⁺	164	564.0 [M+H] ⁺	216	567.1 [M+H] ⁺
113	572.0 [M+H] ⁺	165	547.8 [M+H] ⁺	217	572.2 [M+H] ⁺
114	566.2 [M+H] ⁺	166	538.1 [M+H] ⁺	218	572.2 [M+H] ⁺
115	566.2 [M+H] ⁺	167	564.1 [M+H] ⁺	219	575.2 [M+H] ⁺
116	510.1 [M+H] ⁺	168	586.1 [M+H] ⁺	220	552.1 [M+H] ⁺
117	493.0 [M+H] ⁺	169	552.1 [M+H] ⁺	221	552.1 [M+H] ⁺
118	566.2 [M+H] ⁺	170	578.2 [M+H] ⁺	222	578.1 [M+H] ⁺
119	560.0 [M+H] ⁺	171	578.2 [M+H] ⁺	223	576.3 [M+H] ⁺
120	560.0 [M+H] ⁺	172	568.2 [M+H] ⁺	224	572.0 [M+H] ⁺
121	574.2 [M+H] ⁺	173	547.9 [M+H] ⁺	225	576.2 [M+H] ⁺
122	574.2 [M+H] ⁺	174	537.8 [M+H] ⁺	226	606.1 [M+H] ⁺
123	534.1 [M+H] ⁺	175	578.2 [M+H] ⁺	227	657.9 [M+H] ⁺
124	552.1 [M+H] ⁺	176	590.0 [M+H] ⁺	228	537.8 [M+H] ⁺
125	538.3 [M+H] ⁺	177	626.1 [M+H] ⁺	229	629.2 [M+H] ⁺
126	534.1 [M+H] ⁺	178	567.1 [M+H] ⁺	230	615.3 [M+H] ⁺
127	503.9 [M+H] ⁺	179	614.2 [M+H] ⁺	231	643.2 [M+H] ⁺
128	503.9 [M+H] ⁺	180	614.1 [M+H] ⁺	232	566.2 [M+H] ⁺
129	505.9 [M-H] ⁻	181	564.0 [M+H] ⁺	233	566.2 [M+H] ⁺
130	494.3 [M+H] ⁺	182	547.9 [M+H] ⁺	234	590.2 [M+H] ⁺
131	507.9 [M+H] ⁺	183	561.7 [M+H] ⁺	235	586.2 [M+H] ⁺
132	509.8 [M+H] ⁺	184	562.0 [M+H] ⁺	236	580.2 [M+H] ⁺
133	548.1 [M+H] ⁺	185	580.2 [M+H] ⁺	237	524.1 [M+H] ⁺
134	534.1 [M+H] ⁺	186	534.1 [M+H] ⁺	238	524.2 [M+H] ⁺
135	534.1 [M+H] ⁺	187	628.0 [M+H] ⁺	239	550.1 [M+H] ⁺
136	534.1 [M+H] ⁺	188	628.2 [M+H] ⁺	240	562.2 [M+H] ⁺
137	584.1 [M+H] ⁺	189	586.2 [M+H] ⁺	241	562.2 [M+H] ⁺
138	584.1 [M+H] ⁺	190	628.2 [M+H] ⁺	242	538.1 [M+H] ⁺
139	507.9 [M+H] ⁺	191	564.0 [M+H] ⁺	243	610.2 [M+H] ⁺
140	507.8 [M+H] ⁺	192	556.1 [M+H] ⁺	244	610.2 [M+H] ⁺
141	548.1 [M+H] ⁺	193	506.9 [M+H] ⁺	245	582.3 [M+H] ⁺
142	509.1 [M+H] ⁺	194	506.8 [M+H] ⁺	246	582.1 [M+H] ⁺
143	521.92 [M+H] ⁺	195	591.1 [M+H] ⁺	247	538.2 [M+H] ⁺
				248	566.2 [M+H] ⁺

II. 生物学评价

实施例A1: 生物化学测定

测定反应条件

- 测定体积70 μ l
- 反应体积:50 μ l
- CD73:0.3208nM
- AMP:15 μ M
- 测定缓冲液:2 5mM Tris-HCL,pH 7.4,0.01%Brij-35,0.01%BSA,5mM MgCl₂

测定程序:

- [0445] 使用384透明板。
- [0446] 在测定缓冲液中进行测试化合物的剂量滴定,从100 μ M开始,一式两份进行10点1/2log滴定。
- [0447] 向每孔中加入25 μ l CD73至终浓度为320pM。
- [0448] 在室温下孵育15min。
- [0449] 向每孔中加入25 μ l AMP至终浓度为15 μ M。
- [0450] 在室温下孵育10min。
- [0451] 添加10 μ l孔雀石绿试剂A(Malachite Green Reagent A),在室温下孵育10min。
- [0452] 添加10 μ l孔雀石绿试剂B(Malachite Green Reagent B),在室温下孵育45min。
- [0453] 在使用激发滤光器的Envision酶标仪上读取吸光度: Cy5 620nm。
- [0454] 对本文公开的化合物抑制CD73活性的能力进行定量,并确定其各自的IC₅₀值。表2提供了本文公开的化合物的生物化学IC₅₀值。

表2

实施例	生物化学 IC ₅₀	实施例	生物化学 IC ₅₀	实施例	生物化学 IC ₅₀
1	A	84	A	154	A
2	B	85	A	155	A
3	A	86	A	156	A
4	A	87	A	157	A

实施例	生物化学 IC ₅₀	实施例	生物化学 IC ₅₀	实施例	生物化学 IC ₅₀
5	A	88	A	158	A
6	A	89	A	159	A
7	A	90	A	160	A
8	A	91	A	161	A
9	B	92	A	162	A
10	A	93	A	163	A
11	A	94	B	164	A
12	A	95	A	165	A
13	A	96	A	166	A
14	A	97	A	167	A
15	A	98	A	168	A
16	A	99	A	169	A
17	B	100	A	170	A
20	B	101	A	171	A
21	A	102	A	172	A
22	A	103	A	173	A
23	A	104	A	174	A
24	A	105	A	175	A
25	A	106	A	176	A
26	A	107	A	177	A
27	A	108	A	178	A
28	A	109	A	179	A
29	A	110	A	180	A
30	A	111	A	181	A
31	A	112	B	182	A
32	A	113	A	183	A
33	A	114	A	184	A
34	B	115	A	185	A
35	A	116	A	186	A
36	A	117	A	187	B
37	A	118	A	188	B
38	B	119	A	189	A
39	A	120	A	190	A
40	A	121	A	191	A
41	B	122	A	192	A
42	A	123	A	193	A
53	A	124	A	194	A
54	A	125	A	195	A
55	A	126	A	196	A
56	A	127	A	197	A
57	A	128	A	198	A
58	A	129	A	199	A
59	B	130	A	200	A
60	A	131	A	201	A
61	A	132	A	202	A
62	A	133	A	203	A
63	A	134	A	204	A
64	A	135	A	205	A

实施例	生物化学 IC ₅₀	实施例	生物化学 IC ₅₀	实施例	生物化学 IC ₅₀
65	A	136	A	206	A
66	A	137	A	207	A
67	A	138	A	208	A
68	A	139	A	209	A
69	A	140	A	210	A
70	B	141	A	211	A
71	C	142	A	212	A
72	A	143	A	213	A
73	A	144	A	214	A
74	A	145	A	215	A
75	A	146	A	216	A
76	A	147	A	217	A
77	A	148	A	218	A
78	A	149	A	219	A
79	A	150	A	220	B
80	B	151	A	221	A
81	C	152	A	222	A
82	A	153	A	224	A
83	A			227	A
				228	A

A: IC₅₀ ≤ 100nM;

B: 100nM < IC₅₀ ≤ 1μM

C: 1μM < IC₅₀

NT: 未测试

[0455] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且在一些实施方案中,本公开的范围和所附权利要求书的范围内将包括多种修改或改变。