(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119968359 A
(43)申请公布日 2025.05.09

(21)申请号 202380069458.X

(22)申请日 2023.09.28

(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/122654 2022.09.29 CN
PCT/CN2023/078150 2023.02.24 CN
PCT/CN2023/112540 2023.08.11 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/122446 2023.09.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/067773 EN 2024.04.04

(71)申请人 英矽智能科技知识产权有限公司
地址 中国香港中环康乐广场8号交易广场三座26楼

(72)发明人 丁晓 刘金鑫 任峰 万剑飞 朱未

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 贾士聪 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 231/56(2006.01)
C07D 403/08(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 277/62(2006.01)
C07D 209/46(2006.01)
C07D 215/12(2006.01)
C07D 215/20(2006.01)
C07D 413/08(2006.01)
C07C 43/21(2006.01)
A61K 31/416(2006.01)
A61K 31/4035(2006.01)
A61K 31/428(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61K 31/085(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书9页 说明书143页

(54)发明名称

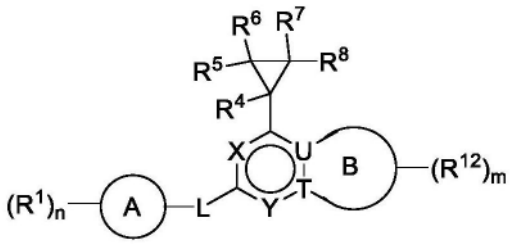
TEAD抑制剂及其使用方法

(57)摘要

本文提供了调节或抑制TEAD的化合物和方法。本文进一步提供了包含TEAD抑制剂的药物组合物以及使用TEAD抑制剂或药物组合物的治疗方法。

CN 119968359 A

1.式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体：



式(I)，

其中：

X是-N-或-CR^X-；

R^X是氢、卤素、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

Y是-N-、-CR^Y-或-C(=O)-；

R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

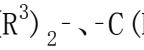
每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代；

或者同一原子上的两个R^1一起形成氧代；

每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代；

n是0、1、2、3或4；

L是不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-C$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$-C$(R^3)_2$-、-C(R^3)=C(R^3)-、、-C$(R^3)_2$O-、-OC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$S-、-SC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2NR^2$-或-NR^2C$(R^3)_2$-；

R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代；

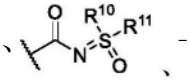
每个R^3独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

或者同一个碳上的两个R^3一起形成氧代;

或者同一个碳上的两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

或者不同碳上的两个R^3一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地是氢、卤素或C_1-C_6烷基;

R^8是-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$、-C(=O)R^9、-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$、、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)R^9、-P(=O)(OR^{10})(OR^{11})或-B(OR^{10})(OR^{11});

R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代;

每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)(R^b)$_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)(R^b)$_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

或者同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代;

R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、-CN、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代;

或者R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基;

每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)(R^b)$_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)(R^b)$_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代;

每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)(R^b)$_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)(R^b)$_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每

个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代；

U是-C-或-N-；

T是-C-或-N-；

条件是U和T不都是-N-；并且条件是当环B是苯基或6元杂芳基时，U和T都是-C-；

环B是苯基、5元或6元杂芳基、5元或6元杂环烷基或C_5-C_7环烷基；

每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

或者同一原子上的两个R^{12}一起形成氧代；

或者同一个碳上的两个R^{12}一起形成环烷基或杂环烷基；每个任选被一个或多个R取代；

或者不同原子上的两个R^{12}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；每个任选被一个或多个R取代；

m是0、1、2、3、4、5或6；

或者一个R^{12}和R^Y一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；每个任选被一个或多个R取代；

每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

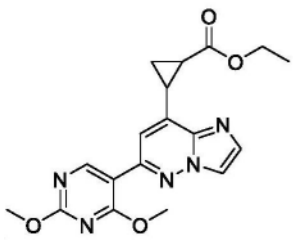
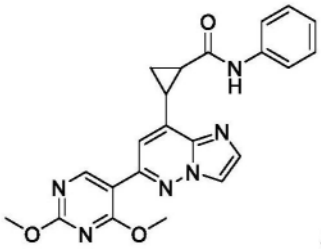
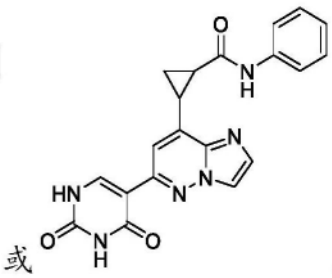
R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

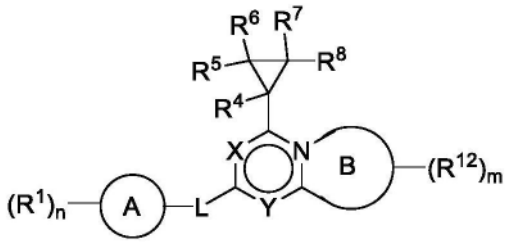
每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_3烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

或者同一原子上的两个R形成氧代；

条件是化合物不是


、

或

。

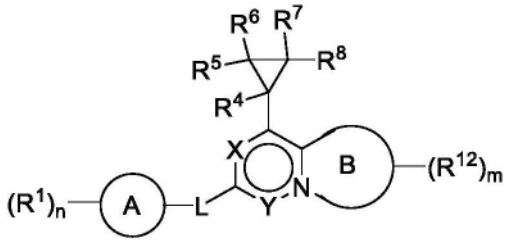
2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中化合物是式(Ia)化合物:



式(Ia),

其中环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。

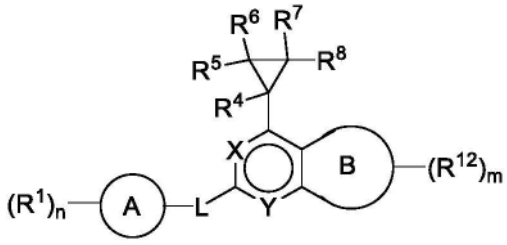
3.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中化合物是式(Ib)化合物:



式(Ib),

其中环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。

4.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中化合物是式(Ic)化合物:



式(Ic),

其中环B是苯基、5元或6元杂芳基或5元杂环烷基。

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

6.根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其

中X是-CR^X-。

7.根据权利要求1-4或6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^X是氢、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。

8.根据权利要求1-4或6或7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^X是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

9.根据权利要求1-4或6-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^X是氢。

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或立体异构体，其中Y是-N-。

11.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或立体异构体，其中Y是-CR^Y-。

12.根据权利要求1-9或11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^Y是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

13.根据权利要求1-9或11或12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^Y是氢。

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或立体异构体，其中L是不存在、-O-、-$C(R^3)_2$或-$C(R^3)_2O$-。

15.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或立体异构体，其中L是不存在、-O-或-$C(R^3)_2$。

16.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或立体异构体，其中L是不存在。

17.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或立体异构体，其中L是-O-。

18.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或立体异构体，其中L是-$C(R^3)_2$。

19.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或立体异构体，其中每个R^3独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

20.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或立体异构体，其中每个R^3是氢。

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或立体异构体，其中环A是环烷基或杂环烷基。

22.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或立体异构体，其中环A是环烷基。

23.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或立体异构体，其中环A是杂环烷基。

24.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或立体异构体，其中环A是芳基或杂芳基。

25.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或立体异构体，

其中环A是苯基。

26.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或立体异构体，其中环A是杂芳基。

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或立体异构体，其中每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代。

28.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或立体异构体，其中每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。

29.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或立体异构体，其中每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

30.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或立体异构体，其中每个R^1独立地是C_1-C_6卤代烷基。

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或立体异构体，其中n是0、1或2。

32.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或立体异构体，其中n是0或1。

33.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或立体异构体，其中n是1或2。

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或立体异构体，其中R^4是氢。

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或立体异构体，其中R^5是氢。

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或立体异构体，其中R^6是氢。

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或立体异构体，其中R^7是氢。

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或立体异构体，其中R^8是$-C(=O)OR^9$、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$或$-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。

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或立体异构体，其中R^8是$-C(=O)OR^9$。

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或立体异构体，其中R^9是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

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或立体异构体，其中R^9是氢或C_1-C_6烷基。

42.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或立体异构体，

其中R^8是-C(=O)$NR^{10}R^{11}$。

43.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或立体异构体，其中R^8是-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$。

44.根据权利要求1-38或42或43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。

45.根据权利要求1-38或42-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。

46.根据权利要求1-38或42-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

47.根据权利要求1-38或42-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6杂烷基。

48.根据权利要求1-38或42-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。

49.根据权利要求1-38或42或43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}各自独立地是氢或任选被一个或多个R^{10a}取代的杂环烷基。

50.根据权利要求1-38或42或43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基。

51.根据权利要求1-38或42或43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的单环杂环烷基。

52.根据权利要求1-38或42或43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的双环杂环烷基。

53.根据权利要求1-38或42或43或51或52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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。

54.根据权利要求1-38或42或43或51-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{10b}独立地是-OH、-OR^a或-NR^cR^d。

55.根据权利要求1-38或42或43或51-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{10b}独立地是-OH。

56.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是苯基。

57.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是5元或6元杂芳基。

58.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是5元杂芳基。

59.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。

60.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。

61.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是吡唑基。

62.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是6元杂芳基。

63.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

64.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是吡啶基。

65.根据权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中环B是5元杂环烷基。

66.根据权利要求1-65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。

67.根据权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。

68.根据权利要求1-67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基或杂环烷基。

69.根据权利要求1-68中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{12}独立地是-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

70.根据权利要求1-69中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中每个R^{12}独立地是C_1-C_6烷基。

71.根据权利要求1-70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中m是0或1。

72.根据权利要求1-71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中m是1或2。

73.根据权利要求1-72中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中m是0。

74.根据权利要求1-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中m是1。

75.化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其选自表1或表2中的化合物。

76.药物组合物,其包含权利要求1-75中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

77.治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包括向有需要的个体施用有效量的权利要求1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

78.根据权利要求77所述的方法,其中癌症是间皮瘤。

79.根据权利要求78所述的方法,其中癌症是NF2缺陷间皮瘤。

80.根据权利要求77所述的方法,其中癌症是上皮样血管内皮瘤。

81.根据权利要求77所述的方法,其中癌症是实体瘤。

82.根据权利要求81所述的方法,其中实体瘤具有NF2突变、LATS1突变、LATS2突变或其任意组合。

83.根据权利要求82所述的方法,其中实体瘤具有NF2突变。

84.根据权利要求82所述的方法,其中实体瘤具有LATS1突变。

85.根据权利要求82所述的方法,其中实体瘤具有LATS2突变。

86.根据权利要求81所述的方法,其中实体瘤具有YAP1/TAZ基因融合。

TEAD抑制剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求了2022年9月29日提交的国际申请号PCT/CN2022/122654、2023年2月24日提交的国际申请号PCT/CN2023/078150和2023年8月11日提交的国际申请号PCT/CN2023/112540的权益,将这些申请通过引用整体并入本文。

[0003] 背景

[0004] Hippo通路是调节细胞增殖和细胞死亡并且决定器官尺寸的信号通路。该通路被认为作为肿瘤抑制物在哺乳动物中发挥作用,并且在人癌症中经常检测到该通路的障碍。该通路参与和/或可以调节干细胞和祖细胞的自我更新和分化。此外,Hippo通路可能参与伤口愈合和组织再生。此外,认为由于Hippo通路与其他信号通路例如Wnt、Notch、Hedgehog和MAPK/ERK交叉作用,它可能会影响多种生物学事件,并且其功能障碍可能涉及癌症以外的许多人疾病。

[0005] Hippo信号通路从果蝇到哺乳动物都是保守的。该通路的核心由激酶级联组成(Hippo-MST1-2位于Lats 1-2和NDRI-2的上游),导致两种转录共活化物YAP(Yes-相关蛋白)和TAZ的磷酸化。

[0006] 由于Hippo信号通路是动物发育、器官尺寸控制和干细胞调节的调节物,因此它与癌症发展有关。在体外,YAP或TAZ在乳腺上皮细胞中的过表达通过两种蛋白与转录因子的TEAD家族相互作用诱导细胞转化。YAP/TAZ转录活性增加诱导癌特性,例如上皮-间充质转化,并且还被显示赋予乳腺癌细胞干细胞的特性。在体内,在小鼠肝脏中,YAP的过表达或其上游调节物MST1-2的基因敲除触发肝细胞癌的发展。此外,当小鼠肝脏中的肿瘤抑制物NF2失活时,YAP的共失活可以完全阻断肝细胞癌的发展。

[0007] 认为Hippo肿瘤抑制通路的失调是多种恶性肿瘤例如肺癌、乳腺癌、头颈癌、结肠癌、卵巢癌、肝癌、脑癌、前列腺癌、间皮瘤、肉瘤和白血病发展中的主要事件。

[0008] 哺乳动物Hippo通路的两个核心组分是Lats1和Lats2,它们是与果蝇疣(Wts)同源的核Dbf2相关的(NDR)家族蛋白激酶。Lats1/2蛋白通过与果蝇Mats同源的支架蛋白Mob1A/B(Mps一结合子激酶活化剂样1A和1B)关联而被激活。Lats1/2蛋白也被与果蝇Hippo同源的STE20家族蛋白激酶Mst1和Mst2的磷酸化活化。Lats1/2激酶使与果蝇Yorkie同源的下游效应子YAP(Yes相关蛋白)和TAZ(具有PDZ结合基序的转录共活化物;WWTR1)磷酸化。Lats1/2对YAP和TAZ的磷酸化是Hippo信号通路中的关键事件。Lats1/2在多个位点磷酸化YAP,但Ser127磷酸化对YAP抑制至关重要。YAP的磷酸化产生14-3-3蛋白家族的蛋白结合基序,该基序与14-3-3蛋白结合后,导致YAP在细胞质中保留和/或隔离。同样,Lats1/2在多个位点磷酸化TAZ,但Ser89的磷酸化对TAZ抑制至关重要。TAZ磷酸化导致TAZ在细胞质中保留和/或隔离。此外,YAP和TAZ的磷酸化被认为通过活化由YAP或TAZ泛素化催化的磷酸化依赖性降解使这些蛋白质去稳定。因此,当Hippo通路“开启”时,YAP和/或TAZ在细胞质中是磷酸化的、失活的,并且通常是隔离的;相反,当Hippo通路“关闭”时,YAP和/或TAZ是非磷酸化的、活化的,并且通常存在于细胞核中。

[0009] 非磷酸化的、活化的YAP易位到细胞核中,其中其主要靶转录因子是包含TEAD结构

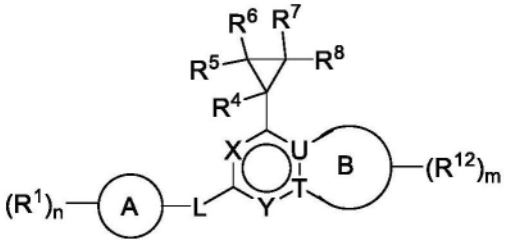
域家族的四种蛋白(TEAD1-TEAD4,统称为“TEAD”)。已显示YAP与TEAD(或其它转录因子,例如Smad1、RUNX、ErbB4和p73)一起诱导多种基因的表达,包括结缔组织生长因子(CTGF)、Gli2、Birc5、Birc2、成纤维细胞生长因子1(FGF1)和双调蛋白(AREG)。与YAP一样,非磷酸化的TAZ易位到细胞核中,其中其与多种DNA结合转录因子例如过氧化物酶体增殖物活化受体γ(PPARγ)、甲状腺转录因子-1(TTF-1)、Pax3、TBX5、RUNX、TEAD1和Smad2/3/4相互作用。由YAP/TAZ-转录因子复合物活化的许多基因介导细胞存活和增殖。因此,在某些情况下,YAP和/或TAZ用作癌基因,并且Hippo通路用作肿瘤抑制物。

[0010] 因此,通过抑制TEAD对Hippo级联进行药理靶向将是治疗具有该通路功能改变的癌症的有价值的方法。

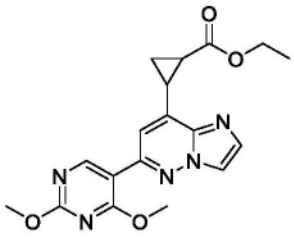
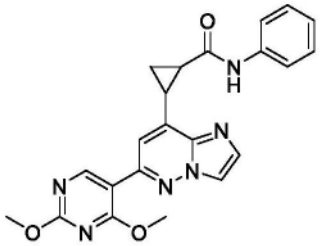
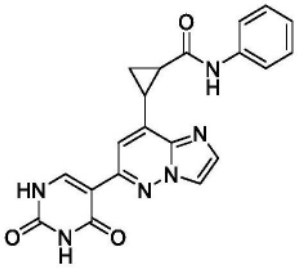
[0011] 概述

[0012] 本文公开了化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,它们是TEAD抑制剂。

[0013] 本文公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:

[0014] 

[0015] 式(I),如本文所述;

[0016] 条件是所述化合物不是  ,  或  。

[0017] 本文还公开了药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0018] 治疗有需要的个体的癌症的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0019] 在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是间皮瘤。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是NF2缺陷间皮瘤。

[0020] 在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是上皮样血管内皮瘤。

[0021] 在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是实体瘤。

[0022] 在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有NF2突变,LATS1突变,LATS2突

变或其任意组合。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有NF2突变。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有LATS1突变。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有LATS2突变。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有YAP1/TAZ基因融合。

[0023] 通过引用并入

[0024] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度与将每个出版物、专利或专利申请各自特别地并单独地指示通过引用并入的程度相同。

[0025] 发明详述

[0026] 定义

[0027] 在下面的描述中,阐述了某些特别细节,以提供对多种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实施本发明。在其它情况下,没有显示或详细描述众所周知的结构,以避免不必要地使对实施方案描述难以理解。除非上下文另有要求,否则在如下说明书和权利要求中,措词“包括”及其变化形式例如“包含”和“含有”应理解为开放的、无排他性的含义,即“包括但不限于”。此外,本文提供的各个标题仅为了方便目的,并且不解释所要求保护的发明的范围或含义。

[0028] 本说明书通篇提及的“一些实施方案”或“实施方案”意指所描述的与该实施方案相关的特别特征、结构或特性包括在至少一个实施方案中。因此,在贯穿于本说明书的多个地方出现的措词“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不一定均指代同一实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,特别特征、结构或特性可适合以以任意的方式组合。此外,如本说明书和所附权利要求中使用的,除非内容另有明确说明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。还应注意,除非内容另有明确说明,否则术语“或”通常的使用含义包括“和/或”。

[0029] 除非另有说明,否则本文所用的下列术语具有如下含义:

[0030] “氧代”是指=O。

[0031] “羧基”是指-COOH。

[0032] “氰基”是指-CN。

[0033] “烷基”是指具有1至约10个碳原子、更优选1至6个碳原子的直链或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,例如庚基、辛基等。无论何时出现在本文中,数值范围例如“C_1-C_6烷基”或“C_{1-6}烷基”意指烷基可以由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,不过,本定义也涵盖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,烷基为C_{1-10}烷基。在一些实施方案中,烷基为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,烷基为C_{1-5}烷基。在一些实施方案中,烷基为C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,烷基为C_{1-3}烷基。除非本说明书中另有具体说明,否则烷基可以任选被例如氧代、卤素、氨基、腈(nitrile)、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基(carboxylate)、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷基任选被氧

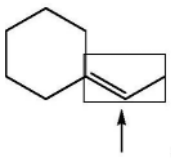
代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烷基任选被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷基任选被卤素取代。

[0034] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键并且具有2至约10个碳原子、更优选2至约6个碳原子的直链或支链的烃单价基团。该基团可以是关于双键的顺式或反式构型,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=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)和异丙烯基(-C(CH_3)=CH_2)、丁烯基和1,3-丁二烯基等。无论何时出现在本文中,数值范围例如“C_2-C_6烯基”或“C_{2-6}烯基”意指烯基可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,不过,本定义也涵盖其中没有指定数值范围的情况下出现的术语“烯基”。除非本说明书中另有明确说明,否则烯基可以任选被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烯基任选被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烯基任选被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选被卤素取代。

[0035] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键并且具有2至约10个碳原子、更优选2至约6个碳原子的直链或支链的烃单价基团。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。无论何时出现在本文中,数值范围例如“C_2-C_6炔基”或“C_{2-6}炔基”意指炔基可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,不过,本定义也涵盖没有指定数值范围的情况下出现的术语“炔基”。除非本说明书中另有明确说明,否则炔基可以任选被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,炔基任选被氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,炔基任选被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选被卤素取代。

[0036] “亚烷基”是指直链或支链的二价烃链。除非本说明书中另有明确说明,否则亚烷基可以任选被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,亚烷基任选被氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,亚烷基任选被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,亚烷基任选被卤素取代。

[0037] “烷亚基(Alkylideny1)”是通过末端二价碳连接的如上文所定义的烯基。例如,在以下的化合物中:

[0038]  烷亚基由箭头所指示的框括起来。

[0039] “烷氧基”是指式-O烷基的基团,其中烷基如上文所定义。除非本说明书中另有明确说明,否则烷氧基可以任选被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选被卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烷氧基任选被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选被卤素取代。

[0040] “芳基”是指衍生自包含6至30个碳原子和至少一个芳族环的烃环系的基团。芳基

可以是单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳族环原子键合)或桥连环系。在一些实施方案中,芳基为6-至10-元芳基。在一些实施方案中,芳基为6-元芳基(苯基)。芳基包括但不限于衍生自亚蒽基、亚萘基、亚菲基、蒽、蒽、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、非那烯(phenalene)、菲、七曜烯(pleiadene)、芘和三亚苯的烃环系的芳基。除非本说明书中另有明确说明,否则芳基可以任选被例如卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,芳基任选被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,芳基任选被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,芳基任选被卤素取代。

[0041] “环烷基”是指部分饱和或完全饱和的、单环或多环的碳环,其可以包括稠合环系(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳族环原子键合)、螺环环系或桥连环系。在一些实施方案中,环烷基是完全饱和的。代表性的环烷基包括但不限于具有3-15个碳原子的环烷基(例如C_3-C_{15}完全饱和的环烷基或C_3-C_{15}环烯基)、3-10个碳原子的环烷基(例如C_3-C_{10}完全饱和的环烷基或C_3-C_{10}环烯基)、3-8个碳原子的环烷基(例如C_3-C_8完全饱和的环烷基或C_3-C_8环烯基)、3-6个碳原子的环烷基(例如C_3-C_6完全饱和的环烷基或C_3-C_6环烯基)、3-5个碳原子的环烷基(例如C_3-C_5完全饱和的环烷基或C_3-C_5环烯基)或3-4个碳原子的环烷基(例如C_3-C_4完全饱和的环烷基或C_3-C_4环烯基)。在一些实施方案中,环烷基为3-至10-元的完全饱和的环烷基或3-至10-元环烯基。在一些实施方案中,环烷基为3-至6-元完全饱和的环烷基或3-至6-元环烯基。在一些实施方案中,环烷基为5-至6-元完全饱和的环烷基或5-至6-元环烯基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、二环[3.3.0]辛烷、二环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢萘、反式-十氢萘、二环[2.1.1]己烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.2.2]壬烷和二环[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-二环[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。除非本说明书中另有明确说明,否则环烷基任选被例如氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,环烷基任选被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,环烷基任选被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,环烷基任选被卤素取代。

[0042] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。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。

[0043] “卤代烷基”是指被一个或多个上文所定义的卤素基团取代的上文所定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0044] “羟基烷基”是指被一个或多个羟基取代的上文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被1个羟基取代。在一些实施方案中,烷基被1、2或3个羟基取代。羟基烷基包括例如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基或羟基戊基。在一些实施方案中,羟基烷基为羟基甲基。

[0045] “氨基烷基”是指被一个或多个胺取代的上文所定义的烷基。在一些实施方案中,

烷基被1个胺取代。在一些实施方案中,烷基被1、2或3个胺取代。氨基烷基包括例如氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基为氨基甲基。

[0046] “杂烷基”是指其中烷基的一个或多个骨架原子选自非碳原子例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合的烷基。杂烷基在该杂烷基的碳原子上连接至分子的其余部分。在一个方面,杂烷基为C_1-C_6杂烷基,其中杂烷基由1-6个碳原子和一个或多个非碳原子例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合构成,其中杂烷基在该杂烷基的碳原子上连接至分子的其余部分。此类杂烷基的实例是例如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH(CH_3)OCH_3$、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2NHCH_3$或-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。除非本说明书中另有明确说明,否则杂烷基任选被例如氧代、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,杂烷基任选被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂烷基任选被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂烷基任选被卤素取代。

[0047] “杂环烷基”是指3-至24-元的部分或完全饱和的环基团,其包含2-23个碳原子和1-8个选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基包含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含1-3个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含1-3个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含1或2个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含1个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含1个氮和1个氧。除非本说明书中另有明确说明,否则杂环烷基可以是单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通过非芳族环原子键合)、螺环或桥连环系;并且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化;氮原子可以任选被季铵化。代表性的杂环烷基包括但不限于具有2-15个碳原子的杂环烷基(例如C_2-C_{15}完全饱和的杂环烷基或C_2-C_{15}杂环烯基)、2-10个碳原子的杂环烷基(例如C_2-C_{10}完全饱和的杂环烷基或C_2-C_{10}杂环烯基)、2-8个碳原子的杂环烷基(例如C_2-C_8完全饱和的杂环烷基或C_2-C_8杂环烯基)、2-7个碳原子的杂环烷基(例如C_2-C_7完全饱和的杂环烷基或C_2-C_7杂环烯基)、2-6个碳原子的杂环烷基(例如C_2-C_6完全饱和的杂环烷基或C_2-C_7杂环烯基)、2-5个碳原子的杂环烷基(例如C_2-C_5完全饱和的杂环烷基或C_2-C_5杂环烯基)或2-4个碳原子的杂环烷基(例如C_2-C_4完全饱和的杂环烷基或C_2-C_4杂环烯基)。此类杂环烷基的实例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二硫杂环己烷基(thienyl[1,3]dithianyl)、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。在一些实施方案中,杂环烷基在环中具有2-10个碳。应当理解,当涉及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基(即杂环烷基环的骨架原子)的原子总数(包括杂原子)不同。在一些实施方案中,杂环烷基为3-至8-元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3-至7-

元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3-至6-元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为4-至6-元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为5-至6-元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3-至8-元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为3-至7-元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为3-至6-元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为4-至6-元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为5-至6-元杂环烯基。除非本说明书中另有明确说明,否则杂环烷基可以任选如下所述被取代,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、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选被卤素取代。

[0048] “杂芳基”是指5-至14-元环系基团,其包含1-13个碳原子、1-6个选自氮、氧、磷和硫的杂原子和至少一个芳族环。在一些实施方案中,杂芳基包含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含1-3个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含1-3个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含1或2个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含1个氮。杂芳基可以为单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳族环原子键合)或桥连环系;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化;氮原子可以任选被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基为5-至10-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为6-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为5-元杂芳基。实例包括但不限于氮杂䓬基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂䓬基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二噁烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂䓬基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非本说明书中另有明确说明,否则杂芳基可以任选被例如卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂芳基任选被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂芳基任选被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂芳基任选被卤素取代。

[0049] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生,也可以不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情形以及所述事件或情况不发生的情形。例如,“任选取代的烷基”意指上文所定义的“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-CH_2CH_3)、完全取代的(例如-CF_2CF_3)、单取代的(例如-CH_2CH_2F)或在完全取代与单取代之间的任何水平上被取代的(例如-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CFHCHF_2$等)。本领

域技术人员会理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,此类基团并不旨在引入任何在空间上不切实际和/或合成上不可行的取代或取代模式。因此,所述的任何取代基通常应理解为最大分子量为约1,000道尔顿,更通常至多约500道尔顿。

[0050] 当提及任选的取代基时,术语"一个或多个"意指主体基团任选被1、2、3或4个取代基或更多个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选被1、2、3或4个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选被1、2或3个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选被1或2个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选被1个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选被2个取代基取代。

[0051] "有效量"或"治疗有效量"是指对哺乳动物个体施用的化合物的量,无论是单剂量还是一系列剂量的部分,所述量均有效产生所需的治疗效果。

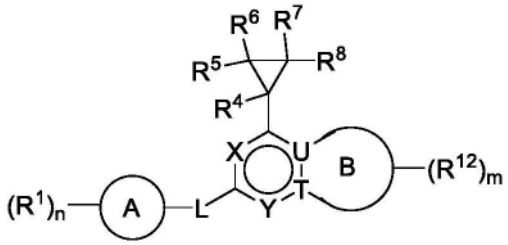
[0052] 本文使用的术语"治疗"包括缓解、减轻或改善疾病或病症的至少一种症状,预防另外的症状,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症发展,缓和疾病或病症,引起疾病或病症消退,缓和疾病或病症引起的病况或者停止疾病或病症的症状。

[0053] 本文使用的"与TEAD相关的疾病或障碍"或者"TEAD介导的疾病或障碍"是指已知或怀疑TEAD或其突变体起作用的任何疾病或其它有害病症。

[0054] 化合物

[0055] 本文描述了化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其可用于治疗与TEAD相关的疾病或障碍。

[0056] 本文公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:

[0057] 

式(I),

[0058] 其中:

[0059] X是-N-或-CR^X-;

[0060] R^X是氢、卤素、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0061] Y是-N-、-CR^Y-或-C(=O)-;

[0062] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0063] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0064] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)

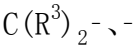
R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代;

[0065] 或者同一原子上的两个R^1一起形成氧代;

[0066] 每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0067] 或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代;

[0068] n是0、1、2、3或4;

[0069] L是不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-C$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$-C$(R^3)_2$-、-C(R^3)=C(R^3)-、、-C$(R^3)_2$O-、-OC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$S-、-SC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2NR^2$-或-$NR^2C(R^3)_2$-;

[0070] R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

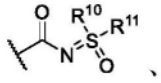
[0071] 每个R^3独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

[0072] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成氧代;

[0073] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0074] 或者不同碳上的两个R^3一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0075] R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地是氢、卤素或C_1-C_6烷基;

[0076] R^8是-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$、-C(=O)R^9、-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$、、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)R^9、-P(=O)$(OR^{10})(OR^{11})$或-B$(OR^{10})(OR^{11})$;

[0077] R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代;

[0078] 每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0079] 或者同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代;

[0080] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、-CN、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代;

[0081] 或者R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基;

[0082] 每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0083] 或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代;

[0084] 每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0085] 或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代;

[0086] U是-C-或-N-;

[0087] T是-C-或-N-;

[0088] 条件是U和T不都是-N-;并且条件是当环B是苯基或6元杂芳基时,U和T都是-C-;

[0089] 环B是苯基、5元或6元杂芳基、5元或6元杂环烷基或C_5-C_7环烷基;

[0090] 每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0091] 或者同一原子上的两个R^{12}一起形成氧代;

[0092] 或者同一个碳上的两个R^{12}一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0093] 或者不同原子上的两个R^{12}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0094] m是0、1、2、3、4、5或6；

[0095] 或者一个R^{12}和R^{Y}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；每个任选被一个或多个R取代；

[0096] 每个R^{a}独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

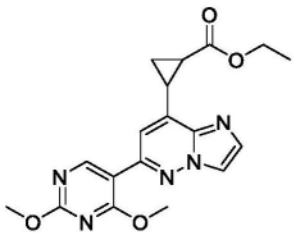
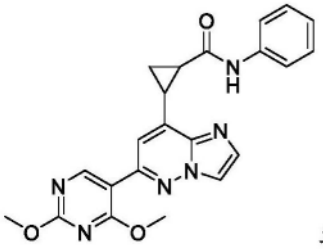
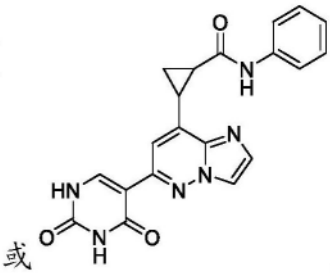
[0097] 每个R^{b}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0098] R^{c}和R^{d}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

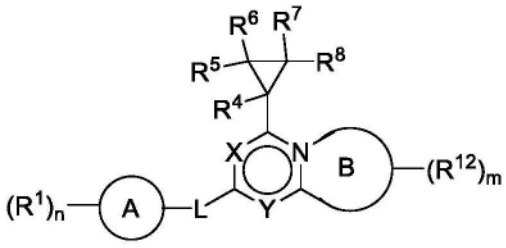
[0099] 或者R^{c}和R^{d}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

[0100] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

[0101] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0102] 在式(I)化合物的一些实施方案中，化合物不是  、 或  。

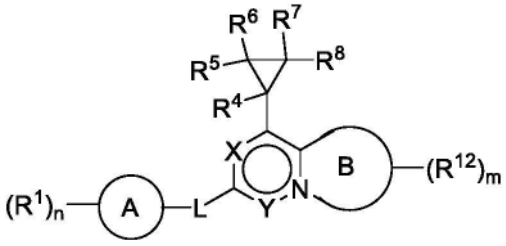
[0103] 在式(I)化合物的一些实施方案中，化合物是式(Ia)化合物：

[0104] 

式(Ia)，

[0105] 其中环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。

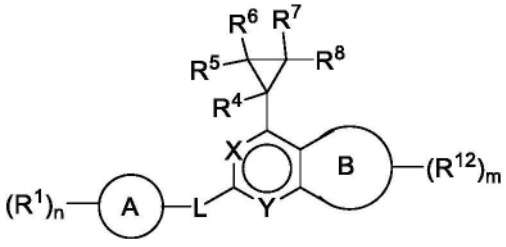
[0106] 在式(I)化合物的一些实施方案中，化合物是式(Ib)化合物：

[0107] 

式(Ib)，

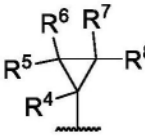
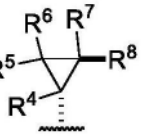
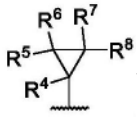
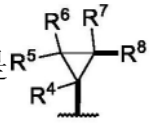
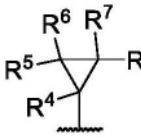
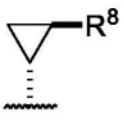
[0108] 其中环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。

[0109] 在式(I)化合物的一些实施方案中，化合物是式(Ic)化合物：

[0110] 

式(Ic)，

[0111] 其中环B是苯基、5元或6元杂芳基或5元杂环烷基。

[0112] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是。

[0113] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，X是-N-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，X是-CR^X-。

[0114] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，R^X是氢、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-

(Ic)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^X是氢或卤素。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^X是氢。

[0115] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,Y是-N-或-CR^Y-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,Y是-N-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,Y是-CR^Y-。

[0116] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢或卤素。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢。

[0117] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,X是-CR^X-并且Y是-CR^Y-。在一些实施方案中,X是-CH-并且Y是-CH-。

[0118] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L是不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2$-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)$=$C(R^3)$-、-$C(R^3)_2$O-、-O$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2$S-、-S$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2NR^2$-或-$NR^2C(R^3)_2$-。

[0119] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L是不存在、-O-、-$C(R^3)_2$-或-$C(R^3)_2$O-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L是不存在、-O-或-$C(R^3)_2$-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L是不存在或-O-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L是-O-或-$C(R^3)_2$O-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L不存在。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L是-O-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L是-$C(R^3)_2$-。

[0120] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^2是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^2是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^2是氢。

[0121] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^3是氢。

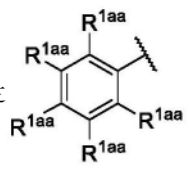
[0122] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是完全饱和的环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是完全饱和的C_5-C_6单环烷基、完全饱和的C_7-C_{10}螺环烷基或完全饱和的C_7-C_{10}桥联环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是部分饱和的环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是部分饱和的C_5-C_6环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是单杂环烷基、稠合杂环烷基、螺杂环烷基或桥联杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是5元或6元单杂环烷基、7至10元螺杂环烷基或7至10元桥联杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是芳基或杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施

方案中,环A是苯基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是5元或6元杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是吡啶基或嘧啶基。

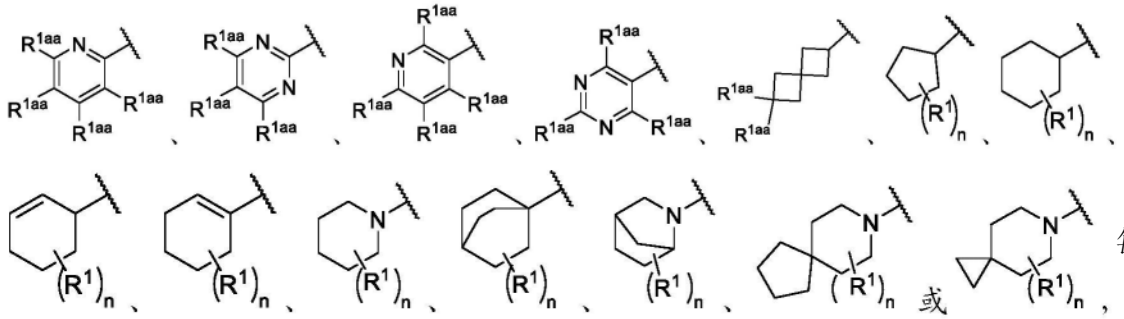
[0123] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是-OCF_3、-CF_3、-CHF_2、-F、-Cl、-SF_5、甲基、乙基、异丙基或正丙基。

[0124] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0125] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是0、1、2或3。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是0、1或2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是1或2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是0。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n是3。

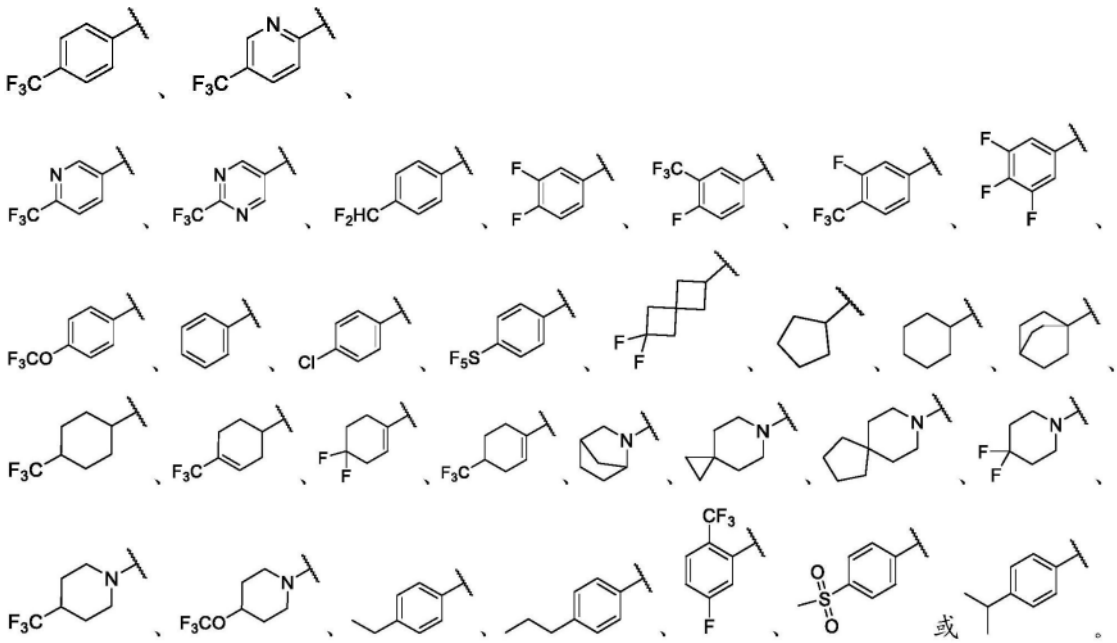
[0126] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,$(R^1)_n$-A-是 

、

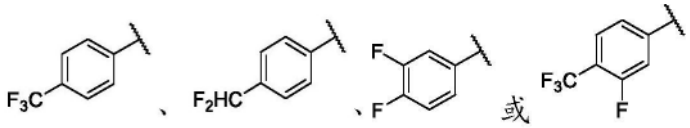


每个R^{1aa}独立地是氢或R^{1}。

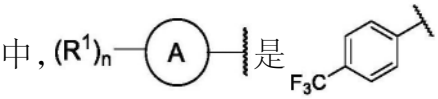
[0128] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$-A-是



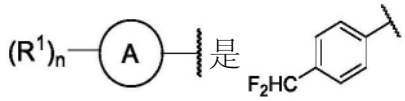
[0129] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$-A-是



在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$-A-是



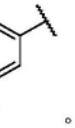
在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$-A-是



在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$-A-是



在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$-A-

是。

[0130] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^4是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^4是氢。

[0131] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^5是氢。

[0132] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是氢。

[0133] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^7是氢。

[0134] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^4、R^5、R^6和R^7中的每一个都是氢。

[0135] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$、$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$、-P(=O)(OR^{10})(OR^{11})或-B(OR^{10})(OR^{11})。

[0136] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$或-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是-C(=O)OR^9。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是-C(=O)$NR^{10}R^{11}$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。

[0137] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、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亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基或杂环烷基,其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、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)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^9是氢。

[0138] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代。在式(I)或(Ia)-

(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0139] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。

[0140] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。

[0141] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢或任选被一个或多个R^{10a}取代的杂环烷基。

[0142] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。

[0143] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。

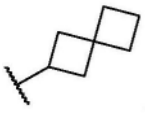
[0144] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基或杂环烷基,其中每个烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。

[0145] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6杂烷基或杂环烷基,其中每个烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。

[0146] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的杂环烷基。

[0147] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的单环杂环烷基。

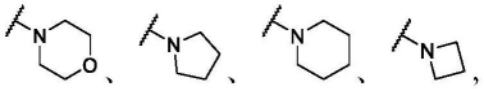
[0148] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的稠合双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的桥联双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的双环螺杂环烷基。

[0149] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢并且R^{11}是或,各自任选被一个或多个R^{10a}取代。

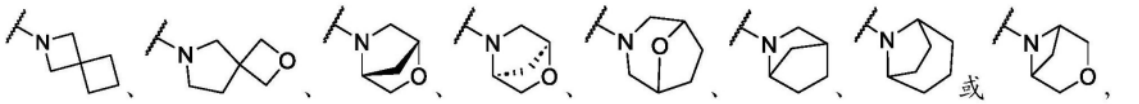
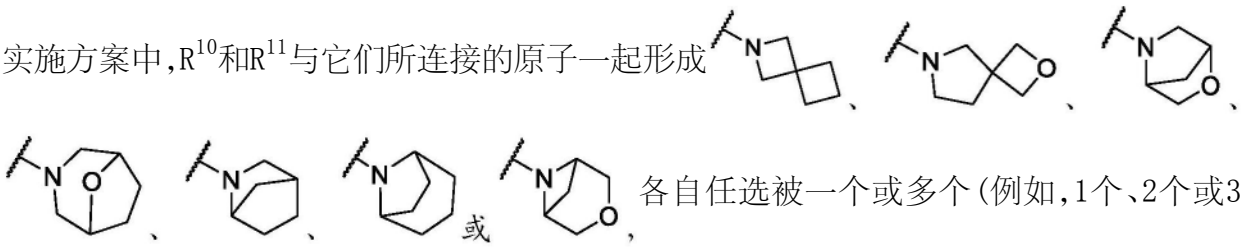
[0150] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是-OH。

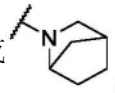
[0151] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的单环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连

接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的4至6元单环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的5至12元双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的稠合双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的5至12元稠合双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的桥联双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的5至12元桥联双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的6至8元桥联双环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的双环螺杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代的5至12元双环螺杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,其中杂环烷基包含1-2个氮和0-1个氧。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,其中杂环烷基包含1个氮。

[0152] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成,各自任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代。

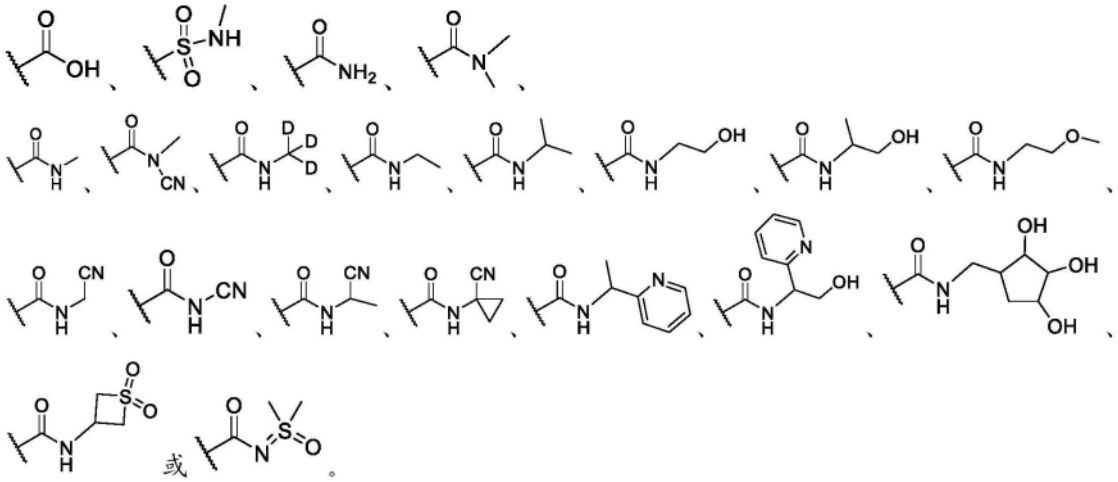
[0153] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成,任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代。

[0154] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成,各自任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成,各自任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子

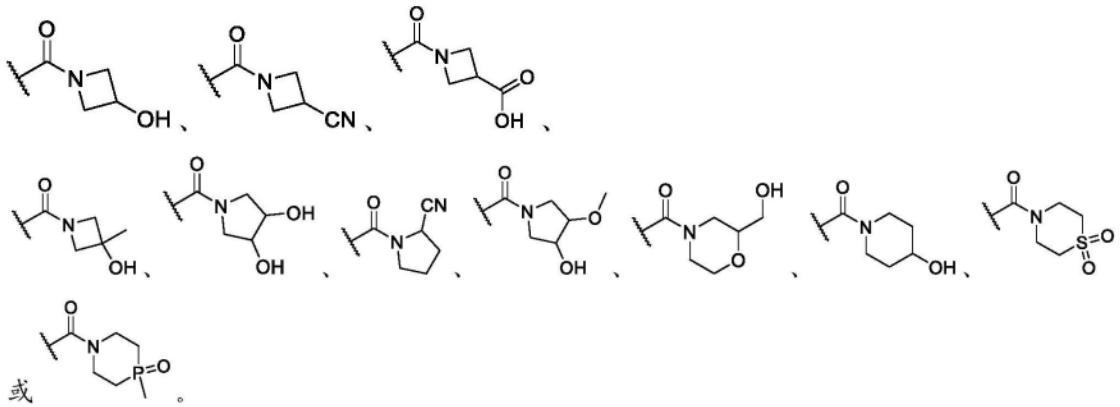
一起形成任选被一个或多个(例如,1个、2个或3个)R^{10b}取代。

[0155] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-CN、-OH、-OR^a或-NR^cR^d。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-CN。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-OH。

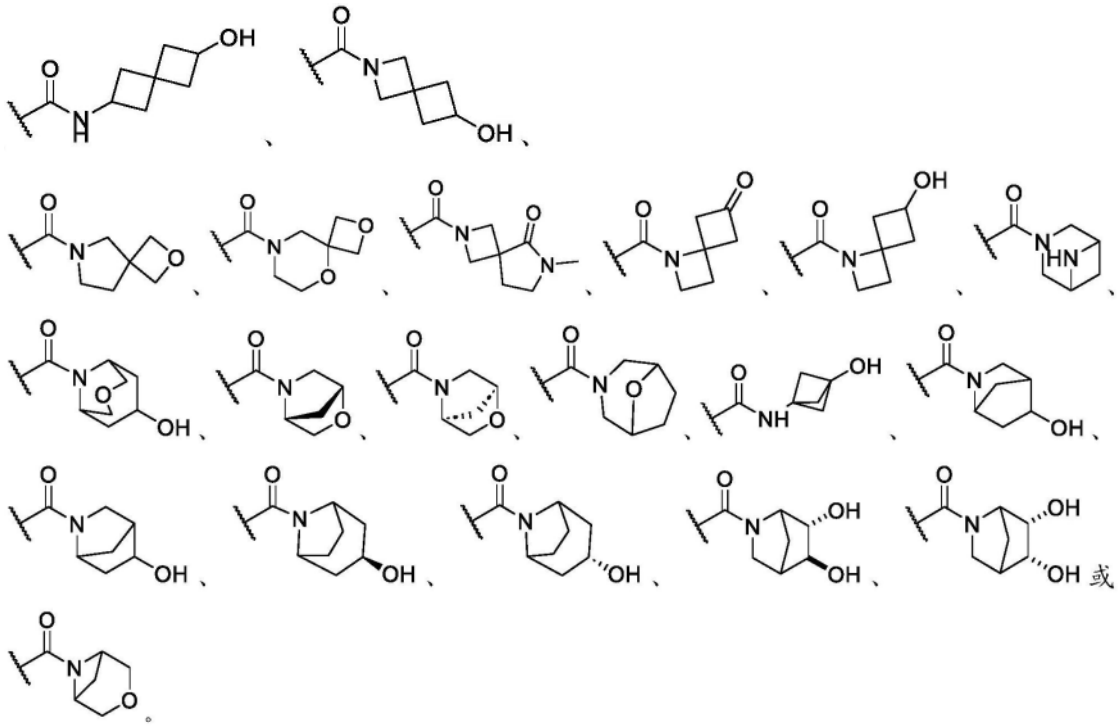
[0156] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是



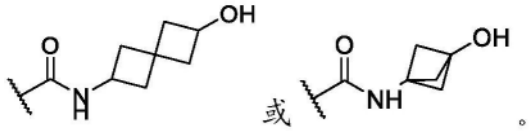
[0157] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是



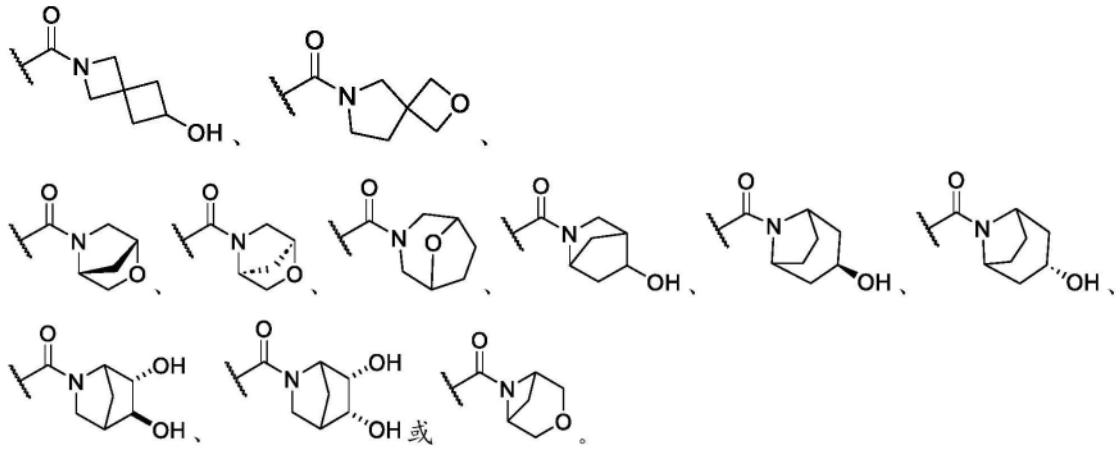
[0158] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是



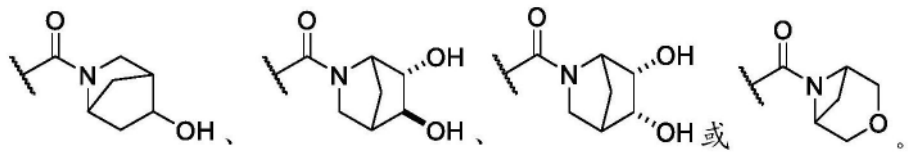
[0159] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是



[0160] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是



[0161] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是



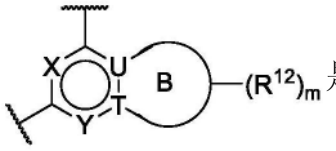
[0162] 在一些实施方案中,环B是苯基,并且U和T都是-C-。在一些实施方案中,环B是6元杂芳基并且U和T都是-C-。

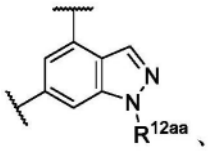
[0163] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是苯基、5元或6元杂芳基或5元杂环烷基。

[0164] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂芳基、6元杂芳基、5元杂环烷基、6元杂环烷基、环戊基或环己基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是苯基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是5元或6元杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是吡唑基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是6元杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是吡啶基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂环烷基。

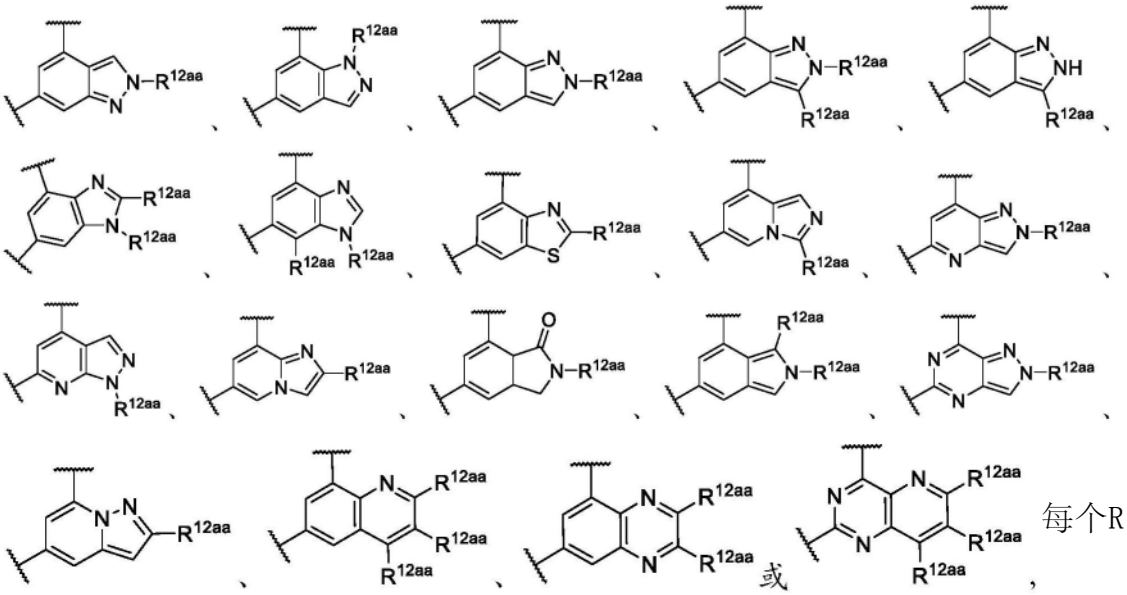
[0165] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、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)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是苯基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是5元或6元杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是C_3-C_6环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是5元或6元杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是-CN、甲基、-CHF_2、环丙基或吡啶基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,甲基是-CD_3。

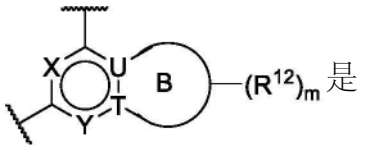
[0166] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m是0或1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m是1或2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m是0。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m是1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m是2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m是3。

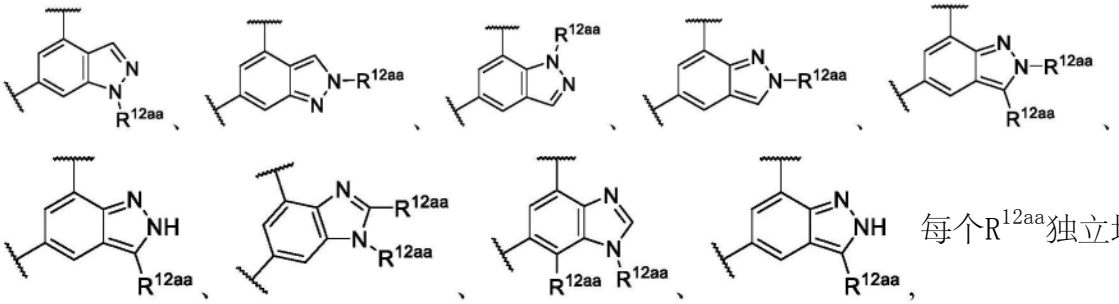
[0167] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中, 

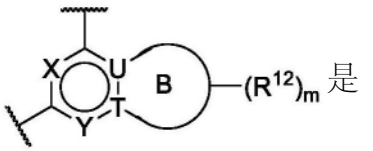
是 

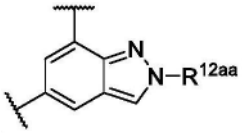
、



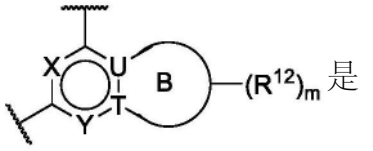
每个R^{12aa}独立地是氢或R^{12}。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是

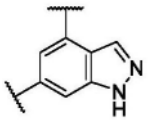


每个R^{12aa}独立地是氢或R^{12}。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是

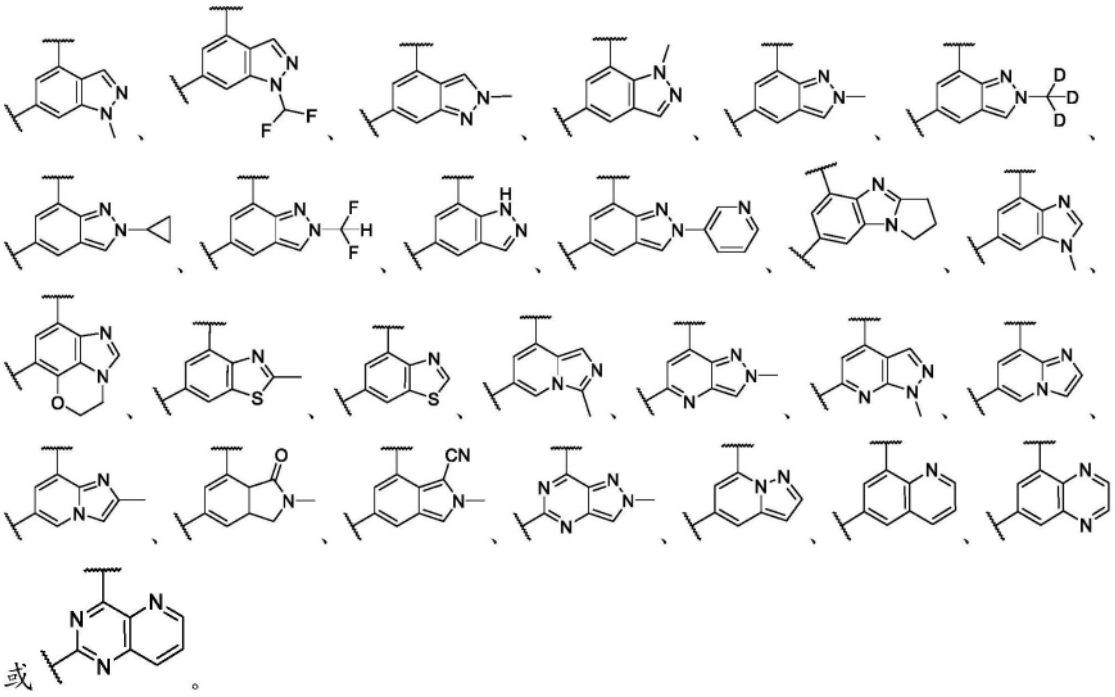


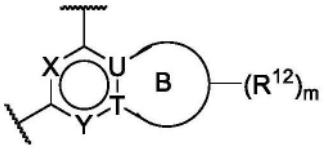
。

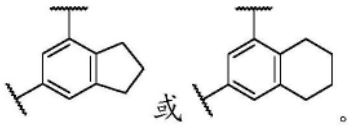
[0168] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是

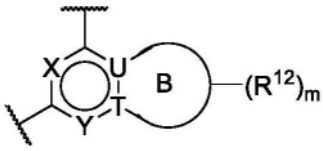


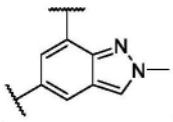
、



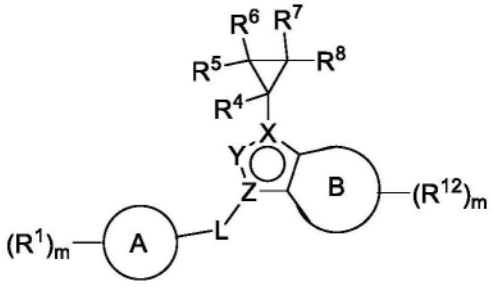
[0169] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是



[0170] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，是



[0171] 本文还公开了式(II)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体：

[0172] 

式(II)，

[0173] 其中：

[0174] X是-N-或-C-；

[0175] Y是-N-或-CR^Y-；

[0176] R^y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、甲基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0177] Z是-N-或-C-；

[0178] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0179] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代；

[0180] 或者同一原子上的两个R^1一起形成氧代；

[0181] 每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0182] 或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代；

[0183] n是0、1、2、3或4；

[0184] L是不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-C$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$-C$(R^3)_2$-、-C(R^3)=C(R^3)-、、-C$(R^3)_2$O-、-OC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$S-、-SC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2NR^2$-或-$NR^2C(R^3)_2$-；

[0185] R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代；

[0186] 每个R^3独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代；

[0187] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成氧代；

[0188] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基；每个任选被一个或多个R取代；

[0189] 或者不同碳上的两个R^3一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；每个任选被一个或多个R取代；

[0190] R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地是氢、卤素或C_1-C_6烷基；

[0191] R^8是-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$、-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$、-P(=O)$(OR^{10})(OR^{11})$或-B$(OR^{10})(OR^{11})$；

[0192] R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基

(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代;

[0193] 每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0194] 或者同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代;

[0195] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代;

[0196] 或者R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基;

[0197] 每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0198] 或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代;

[0199] 每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0200] 或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代;

[0201] 环B是苯基或6元杂芳基;

[0202] 每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0203] 或者同一原子上的两个R^{12}一起形成氧代;

[0204] 或者不同原子上的两个R^{12}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0205] m是0、1、2、3或4；

[0206] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0207] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

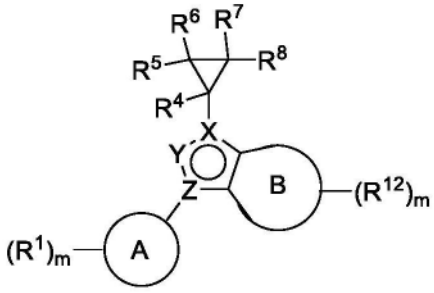
[0208] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0209] 或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

[0210] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

[0211] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

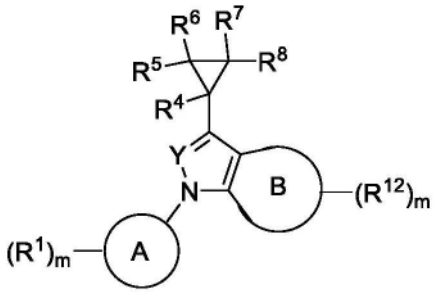
[0212] 在一些实施方案中，所述式(II)化合物是：



。

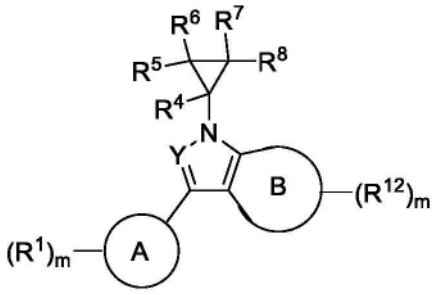
[0213] 在式(II)化合物的一些实施方案中，化合物是式(IIa)化合物：

[0214]



式(IIa)。

[0215] 在式(II)化合物的一些实施方案中，化合物是式(IIb)化合物：

[0216] 

式(IIb)。

[0217] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,Y是-N-。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,Y是-CR^Y-。

[0218] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素、甲基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢。

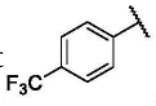
[0219] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基或杂环烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环A是杂环烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环A是芳基或杂芳基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环A是苯基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环A是杂芳基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环A是5元或6元杂芳基。

[0220] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是C_1-C_6卤代烷基。

[0221] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6

杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0222] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是0、1、2或3。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是0、1或2。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是1或2。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是0。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是1。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是2。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,n是3。

[0223] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,$(R^1)_n$—A—是。

[0224] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^4是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^4是氢。

[0225] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^5是氢。

[0226] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^6是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^6是氢。

[0227] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^7是氢。

[0228] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^8是-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$或-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^8是-C(=O)OR^9。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^8是-C(=O)$NR^{10}R^{11}$。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^8是-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$。

[0229] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、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亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基或杂环烷基,其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、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)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^9是氢。

[0230] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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

基独立地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0231] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。

[0232] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0233] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基。

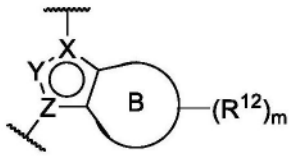
[0234] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、C_1-C_6烷

基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-OH、-OR^a或-NR^cR^d。

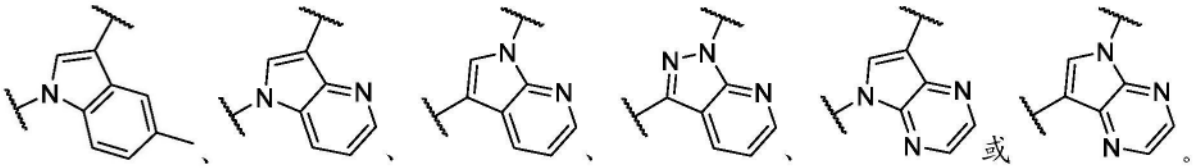
[0235] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环B是苯基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环B是6元杂芳基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环B是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环B是吡啶基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环B是嘧啶基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,环B是吡嗪基。

[0236] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、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)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是C_1-C_6烷基。

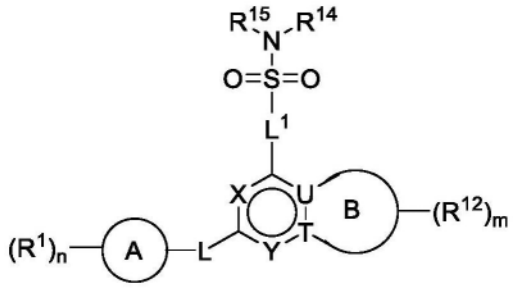
[0237] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,m是0或1。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,m是1或2。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,m是0。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,m是1。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,m是2。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,m是3。

[0238] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中, 

是



[0239] 本文还公开了式(III)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:

[0240] 

式(III)，

[0241] 其中：

[0242] X是-N-或-CR^X-；

[0243] R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0244] Y是-N-或-CR^Y-；

[0245] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0246] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0247] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代；

[0248] 或者同一原子上的两个R^1一起形成氧代；

[0249] 每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0250] 或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代；

[0251] n是0、1、2、3或4；

[0252] L是不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-C$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$-C$(R^3)_2$-、-C(R^3)=C(R^3)-、-C$(R^3)_2$O-、-OC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$S-、-SC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2NR^2$-或-NR^2C$(R^3)_2$-；

[0253] R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代；

[0254] 每个R^3独立地是氢、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

[0255] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成氧代;

[0256] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0257] 或者不同碳上的两个R^3一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0258] L^1是$-[C(R^{13})_2]_p-$;

[0259] 每个R^{13}独立地是氢、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

[0260] 或者同一个碳上的两个R^{13}一起形成氧代;

[0261] 或者同一个碳上的两个R^{13}一起形成任选被一个或多个R取代的C_2-C_6烷亚基;

[0262] 或者相邻的碳上的两个R^{13}一起形成双键;

[0263] 或者同一个碳上的两个R^{13}一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0264] p是2、3或4;

[0265] R^{14}和R^{15}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0266] 或者R^{14}和R^{15}一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基;

[0267] U是-C-或-N-;

[0268] T是-C-或-N-;

[0269] 条件是U和T不都是-N-;

[0270] 环B是5元杂芳基或5元杂环烷基;

[0271] 每个R^{12}独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0272] 或者同一原子上的两个R^{12}一起形成氧代;

[0273] 或者同一个碳上的两个R^{12}一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0274] 或者不同原子上的两个R^{12}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0275] m是0、1、2、3、4、5或6;

[0276] 或者一个R^{12}和R^Y一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多

个R取代；

[0277] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0278] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

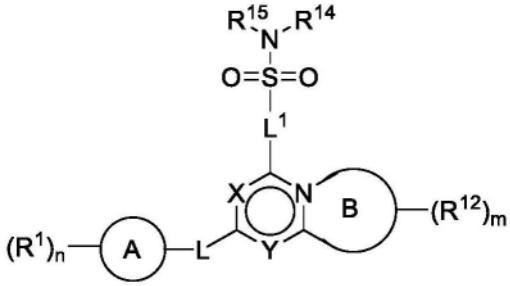
[0279] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代；

[0280] 或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

[0281] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

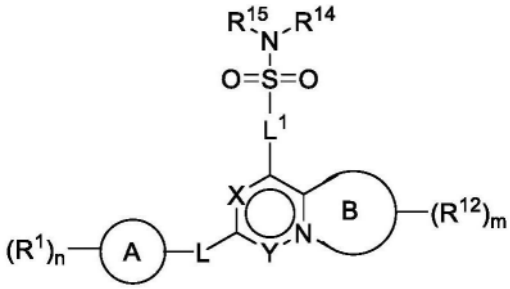
[0282] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0283] 在式(III)化合物的一些实施方案中，化合物是式(IIIa)化合物：

[0284] 

式(IIIa)。

[0285] 在式(III)化合物的一些实施方案中，化合物是式(IIIb)化合物：

[0286] 

式(IIIb)。

[0287] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,X是-N-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,X是-CR^X-。

[0288] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^X是氢或卤素。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^X是氢。

[0289] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,Y是-N-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,Y是-CR^Y-。

[0290] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢或卤素。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢。

[0291] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的一些实施方案中,其中L是不存在、-O-、-$C(R^3)_2$-或-$C(R^3)_2O$-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,L是不存在、-O-或-$C(R^3)_2$-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,L是不存在或-O-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,L是-O-或-$C(R^3)_2O$-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,L是不存在。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,L是-O-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,L是-$C(R^3)_2$-。

[0292] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^2是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^2是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^2是氢。

[0293] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^3是氢。

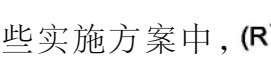
[0294] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基或杂环烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环A是杂环烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环A是芳基或杂芳基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环A是苯基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环A是杂芳基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环A是5元或6元杂芳基。

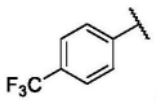
[0295] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷

基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是C_1-C_6卤代烷基。

[0296] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0297] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是0、1、2或3。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是0、1或2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是1或2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是0。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,n是3。

[0298] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,是



。

[0299] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{13}独立地是氢、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氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{13}独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基;其中每个烷基独立地任选被一个或多个R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{13}独立地是氢、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)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,同一个碳上的两个R^{13}一起形成C_2-C_6烷亚基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,相邻的碳上的两个R^{13}一起形成双键。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,同一个碳上的两个R^{13}一起形成环烷基或杂环烷基,各自任选被一个或多个R取代。在式

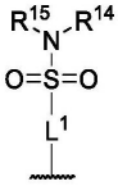
(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,同一个碳上的两个R^{13}一起形成任选被一个或多个R取代的环烷基。

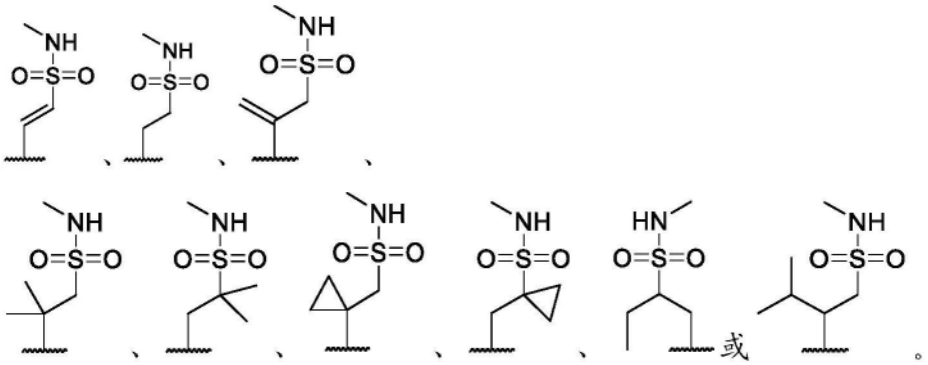
[0300] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,p是2或3。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,p是2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,p是3。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,p是4。

[0301] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{15}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代。

[0302] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{15}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基;其中每个烷基独立地任选被一个或多个R取代。

[0303] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{15}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{15}独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{15}独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{15}一起形成任选被一个或多个取代R的杂环烷基。

[0304] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,  是

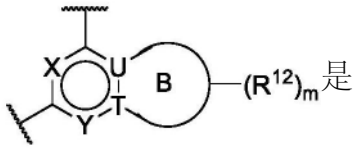


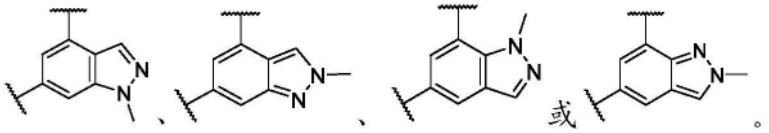
[0305] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂芳基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是吡唑基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是6元杂芳基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是吡啶基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂环烷基。

[0306] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-

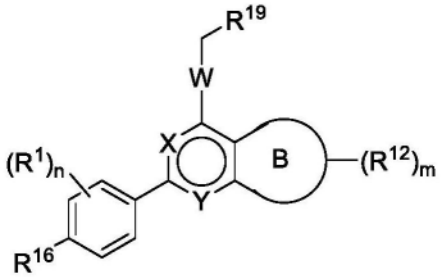
C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是C_1-C_6烷基。

[0307] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,m是0或1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,m是1或2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,m是0。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,m是1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,m是2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,m是3。

[0308] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,  是



[0309] 本文还公开了式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:

[0310] 

式(IV),

[0311] 其中:

[0312] X是-N-或-CR^X-;

[0313] R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0314] Y是-N-或-CR^Y-;

[0315] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0316] W是-$C(R^{17})_2$-、-O-或-NR^{18}-;

[0317] 每个R^{17}独立地是氢、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

[0318] 或者同一个碳上的两个R^{17}一起形成氧代;

[0319] 或者同一个碳上的两个R^{17}一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0320] R^{18}是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

[0321] R^{19}是$-C(=O)OR^9$、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$、$-P(=O)(OR^{10})(OR^{11})$或$-B(OR^{10})(OR^{11})$;

[0322] R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代;

[0323] 每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0324] 或者同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代;

[0325] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代;

[0326] 或者R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基;

[0327] 每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0328] 或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代;

[0329] 每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0330] 或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代;

[0331] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;

[0332] n是0、1、2、3或4;

[0333] R^{16}是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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0334] 环B是5元杂芳基或5元杂环烷基;

[0335] 每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0336] 或者同一原子上的两个R^{12}一起形成氧代;

[0337] 或者同一个碳上的两个R^{12}一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0338] 或者不同原子上的两个R^{12}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0339] m是0、1、2、3、4、5或6;

[0340] 或者一个R^{12}和R^Y一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0341] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0342] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0343] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0344] 或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基;并且

[0345] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_3烷基、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC_1$-C_3烷基、-$S(=O)_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3

烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基$)_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基;

[0346] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0347] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,X是-N-。在式(IV)化合物的一些实施方案中,X是-CR^X-。

[0348] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、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,R^X是氢。

[0349] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,Y是-N-。在式(IV)化合物的一些实施方案中,Y是-CR^Y-。

[0350] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、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,R^Y是氢。

[0351] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,W是-$C(R^{17})_2$-。在式(IV)化合物的一些实施方案中,W是-O-。在式(IV)化合物的一些实施方案中,W是-NR^{18}-。

[0352] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{17}独立地是氢、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^{17}是氢。

[0353] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{18}是氢、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^{18}是氢。

[0354] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{19}是-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$或-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{19}是-C(=O)OR^9。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{19}是-C(=O)$NR^{10}R^{11}$。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{19}是-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。

[0355] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、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亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基或杂环烷基,其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R^{9a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^9是氢、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,R^9是氢、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^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^9是氢。

[0356] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)

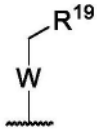
NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

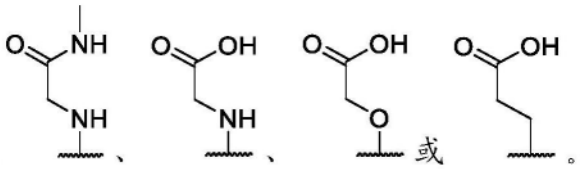
[0357] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{10a}取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。

[0358] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0359] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的杂环烷基。

[0360] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、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^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、-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。

[0361] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，是



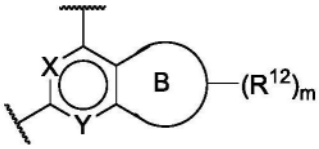
[0362] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-OH、-OR^a或-NR^cR^d。

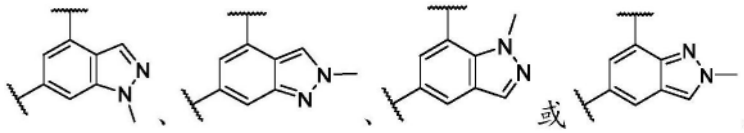
[0363] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6卤代烷基。

[0364] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂芳基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,环B是吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,环B是咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,环B是吡唑基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,环B是5元杂环烷基。

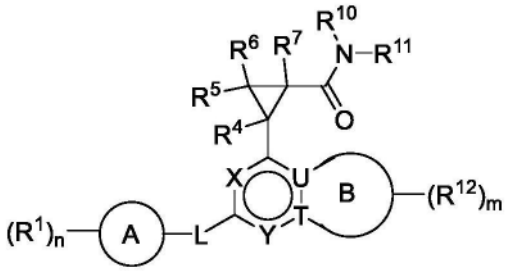
[0365] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、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^{12}独立地是-CN、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^{12}独立地是C_1-C_6烷基。

[0366] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,m是0或1。在式(IV)化合物的一些实施方案中,m是1或2。在式(IV)化合物的一些实施方案中,m是0。在式(IV)化合物的一些实施方案中,m是1。在式(IV)化合物的一些实施方案中,m是2。在式(IV)化合物的一些实施方案中,m是3。

[0367] 在式(IV)化合物的一些实施方案中，是



[0368] 本文公开了式(V)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:

[0369] 

式(V),

[0370] 其中:

[0371] X是-N-或-CR^X-;

[0372] R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0373] Y是-N-或-CR^Y-;

[0374] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0375] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0376] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代;

[0377] 或者同一原子上的两个R^1一起形成氧代;

[0378] 每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0379] 或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代;

[0380] n是0、1、2、3或4;

[0381] L是不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-C$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$-C$(R^3)_2$-、-C(R^3)=C(R^3)-、-C$(R^3)_2$O-、-OC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2$S-、-SC$(R^3)_2$-、-C$(R^3)_2NR^2$-或-NR^2C$(R^3)_2$-;

[0382] R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

[0383] 每个R^3独立地是氢、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选被一个或多个R取代;

[0384] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成氧代;

[0385] 或者同一个碳上的两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0386] 或者不同碳上的两个R^3一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0387] R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地是氢、卤素或C_1-C_6烷基;

[0388] R^{10}是氢或C_1-C_6烷基,并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的双环杂环烷基;

[0389] 或者R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的双环杂环烷基;

[0390] 每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、-S(=O)R^a、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0391] 或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代;

[0392] 每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、-S(=O)R^a、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0393] 或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代;

[0394] U是-C-或-N-;

[0395] T是-C-或-N-;

[0396] 条件是U和T不都是-N-;并且条件是当环B是苯基或6元杂芳基时,U和T都是-C-;

[0397] 环B是苯基、5元或6元杂芳基或5元杂环烷基;

[0398] 每个R^{12}独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、-S(=O)R^a、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0399] 或者同一原子上的两个R^{12}一起形成氧代;

[0400] 或者同一个碳上的两个R^{12}一起形成环烷基或杂环烷基;每个任选被一个或多个R取代;

[0401] 或者不同原子上的两个R^{12}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0402] m是0、1、2、3、4、5或6;

[0403] 或者一个R^{12}和R^{Y}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个任选被一个或多个R取代;

[0404] 每个R^{a}独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0405] 每个R^{b}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

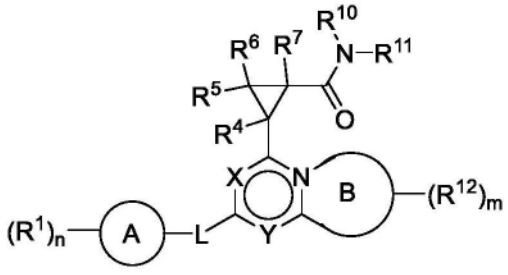
[0406] R^{c}和R^{d}各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代;

[0407] 或者R^{c}和R^{d}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基;并且

[0408] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基;

[0409] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

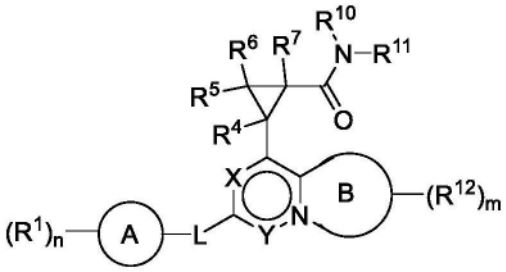
[0410] 在式(V)化合物的一些实施方案中,化合物是式(Va)化合物:

[0411] 

式(Va),

[0412] 其中环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。

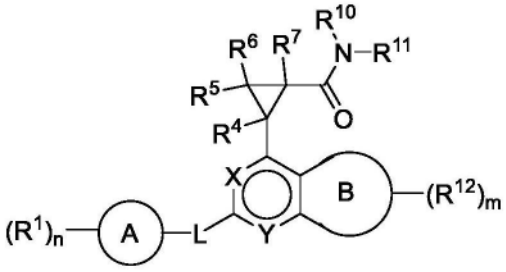
[0413] 在式(V)化合物的一些实施方案中,化合物是式(Vb)化合物:

[0414] 

式(Vb),

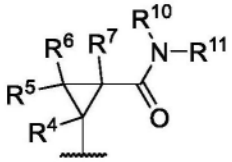
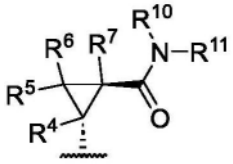
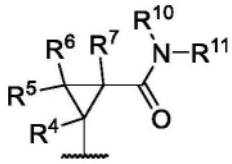
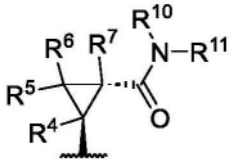
[0415] 其中环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。

[0416] 在式(V)化合物的一些实施方案中,化合物是式(Vc)化合物:

[0417] 

式(Vc),

[0418] 其中环B是苯基、5元或6元杂芳基或5元杂环烷基。

[0419] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是。

[0420] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,X是-N-。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,X是-CR^X-。

[0421] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^X是氢或卤素。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^X是氢。

[0422] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,Y是-N-。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,Y是-CR^Y-。

[0423] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、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氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢或卤素。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^Y是氢。

[0424] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,L是不存在、-O-、-$C(R^3)_2$或-$C(R^3)_2O$-。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,L是不存在、-O-或-$C(R^3)_2$。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,L是不存在或-O-。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,L是-O-或-$C(R^3)_2O$-。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,L是不存在。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,L是-O-。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,L是-$C(R^3)_2$。

[0425] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^2是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^2是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^2是氢。

[0426] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^3是氢。

[0427] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基或杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,环A是杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,环A是芳基或杂芳基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,环A是苯基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,环A是杂芳基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,环A是5元或6元杂芳基。

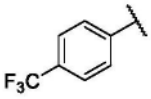
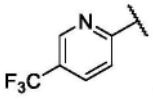
[0428] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R^{1a}取代。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素。

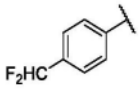
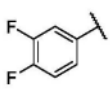
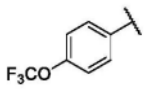
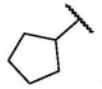
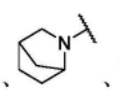
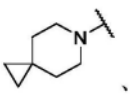
[0429] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独

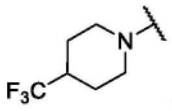
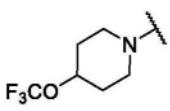
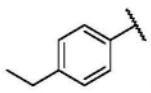
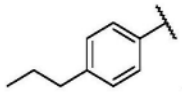
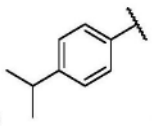
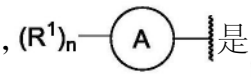
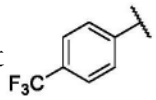
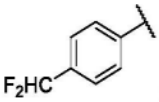
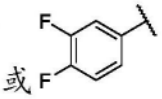
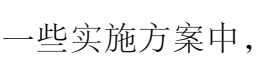
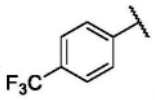
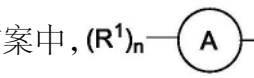
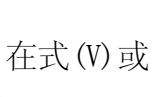
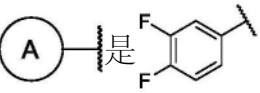
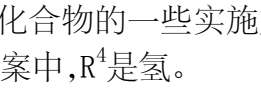
立地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0430] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是0、1、2或3。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是0、1或2。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是1或2。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是0。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是1。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是2。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,n是3。

[0431] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是

、、

、、、、、、、、

、、、或。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是、或。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是。

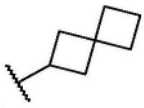
[0432] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^4是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^4是氢。

[0433] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^5是氢。

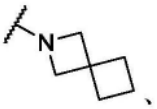
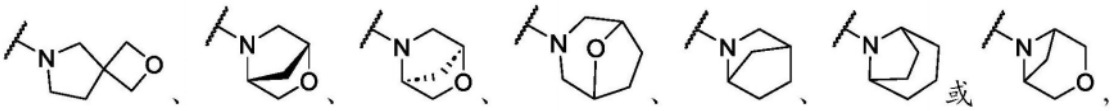
[0434] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢。

[0435] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^7是氢。

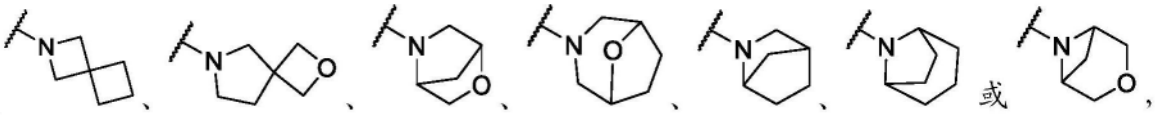
[0436] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢,并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的双环杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢,并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的稠合双环杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢,并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的桥联双环杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢,并且R^{11}是任选被一个或多个R^{10a}取代的双环螺杂环烷基。

[0437] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢,并且R^{11}是或,每个任选被一个或多个R^{10a}取代。

[0438] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10a}一起形成氧代。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10a}独立地是-OH。

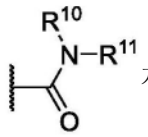
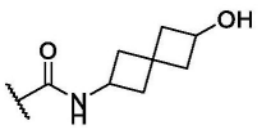
[0439] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的双环杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的稠合双环杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个取代R^{10b}的桥联双环杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R^{10b}取代的双环螺杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成、每个任

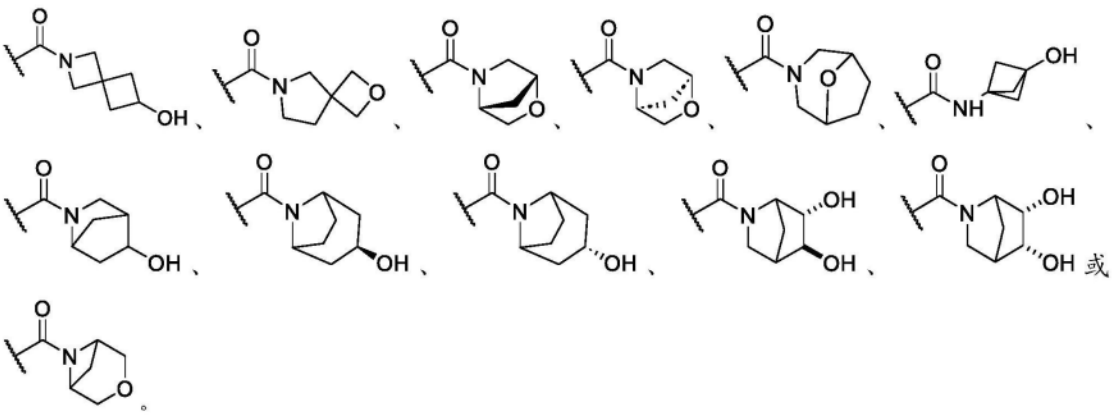
选被一个或多个R^{10b}取代。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成

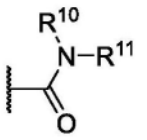


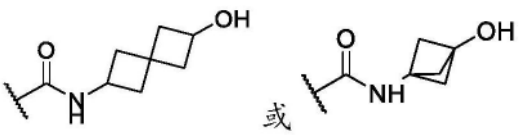
每个任选被一个或多个R^{10b}取代。

[0440] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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地任选被一个或多个R取代;或者同一原子上的两个R^{10b}一起形成氧代。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-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)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-OH、-OR^a或-NR^cR^d。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-OH、C_1-C_6烷氧基或氨基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,每个R^{10b}独立地是-OH。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,至少一个R^{10b}是-OH。

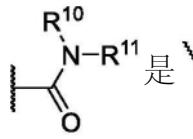
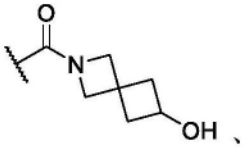
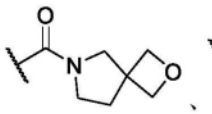
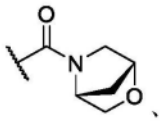
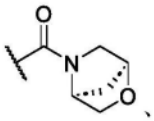
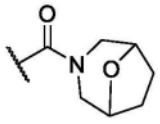
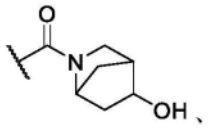
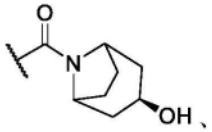
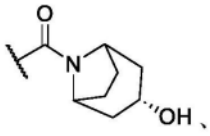
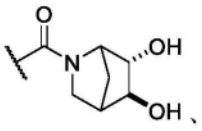
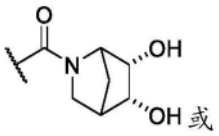
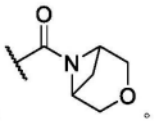
[0441] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是、

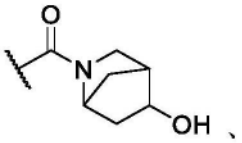
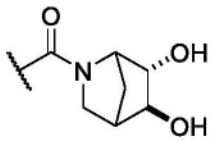
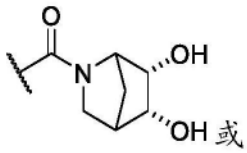
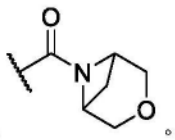


[0442] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,是



。

[0443] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，是、、、、、、、、、或。

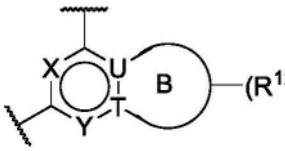
[0444] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，是、、或。

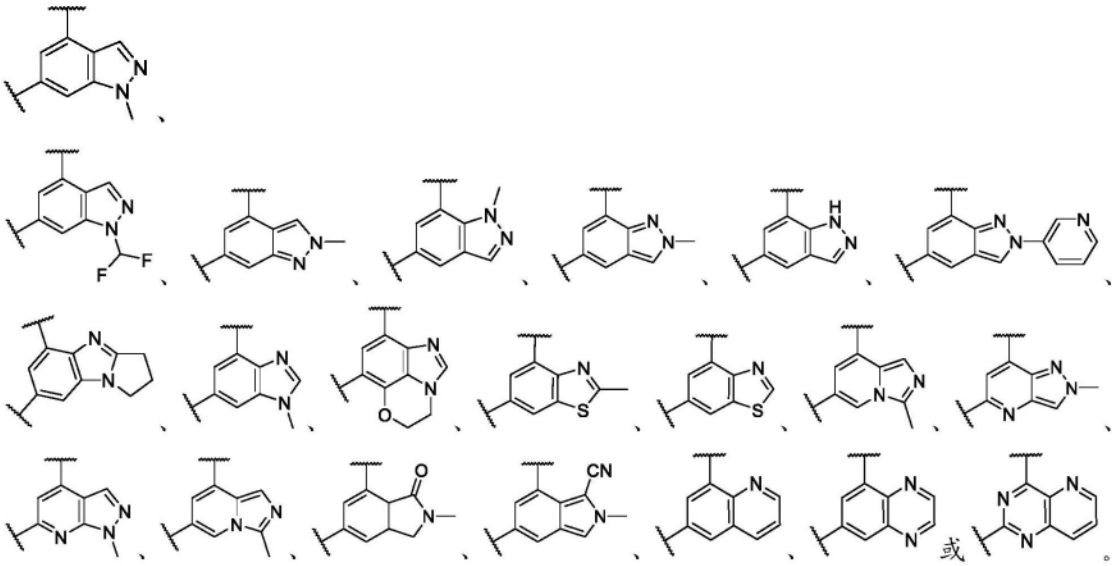
[0445] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是5元杂芳基或5元杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是苯基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是5元或6元杂芳基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是5元杂芳基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是吡唑基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是6元杂芳基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是吡啶基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，环B是5元杂环烷基。

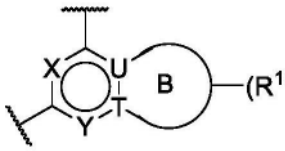
[0446] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，每个R^{12}独立地是卤素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，每个R^{12}独立地是-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，每个R^{12}独立地是C_1-C_6烷基。

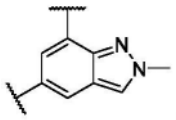
[0447] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，m是0或1。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，m是1或2。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中，m是0。在

式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,m是1。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,m是2。在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,m是3。

[0448] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,  是



[0449] 在式(V)或(Va)-(Vc)化合物的一些实施方案中,  是



[0450] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基。

[0451] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢或C_1-C_6烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b是氢。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是C_1-C_6烷基。

[0452] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、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、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基),其中每个亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自是氢。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是C_1-C_6烷基。

[0453] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R取代的杂环烷基。

[0454] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基

或C_3-C_6环烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-SF_5、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3卤代烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-NH_2、C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤代烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤代烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0455] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{9a}、R^{10}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^X、R^Y、R^a、R^b、R^c和R^d基团中的一个或多个包含高于氘的天然丰度的百分比的氘。

[0456] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,在下列基团的一个或多个中,一个或多个^{1}H被一个或多个氘替代:R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{9a}、R^{10}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^X、R^Y、R^a、R^b、R^c和R^d。

[0457] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{9a}、R^{10}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^X、R^Y、R^a、R^b、R^c和R^d中的每一个的氘的丰度独立地为以摩尔计至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

[0458] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,环A或环B的一个或多个^{1}H被一个或多个氘替代。

[0459] 本文涵盖上文针对多个变量所描述的基团的任意组合。贯穿本说明书,本领域技术人员选择其基团和取代基以提供稳定的部分和化合物。

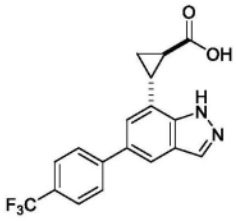
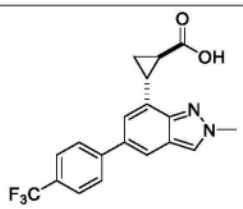
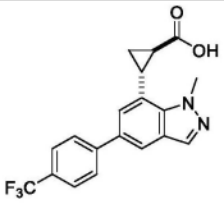
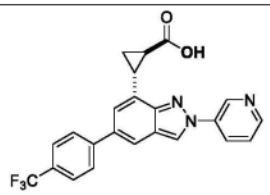
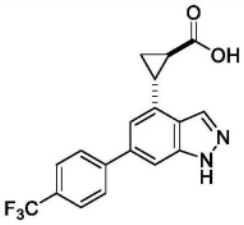
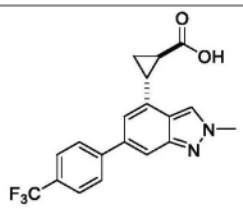
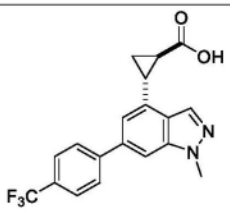
[0460] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体是表1中的化合物之一。

[0461] 表1

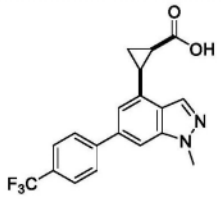
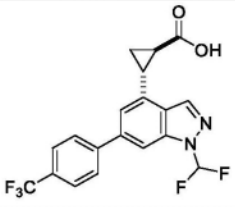
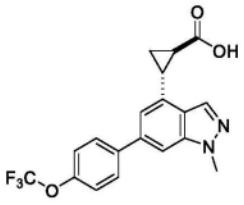
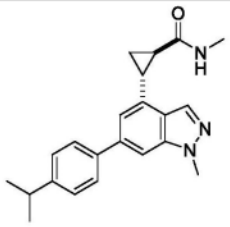
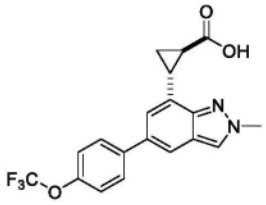
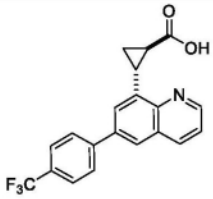
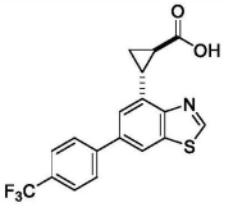
[0462]

实施例	手性说明	结构

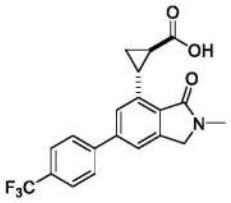
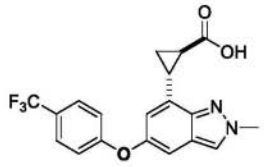
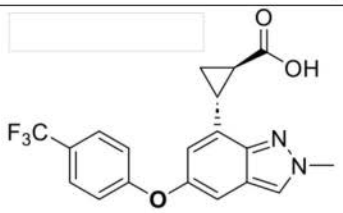
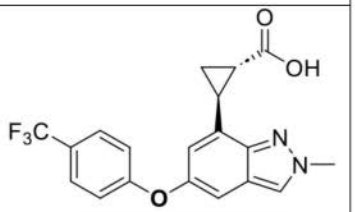
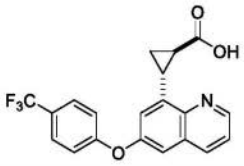
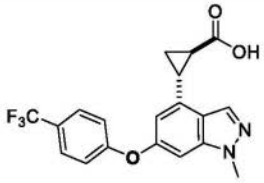
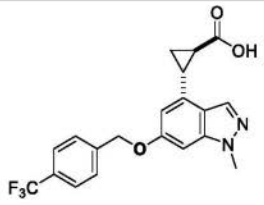
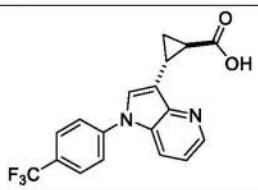
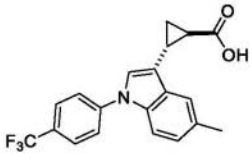
[0463]

1	反式外消旋	
2	反式外消旋	
3	反式外消旋	
4	反式外消旋	
5	反式外消旋	
6	反式外消旋	
7	反式外消旋	

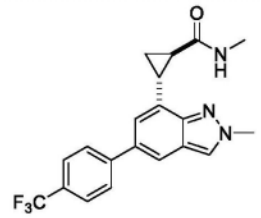
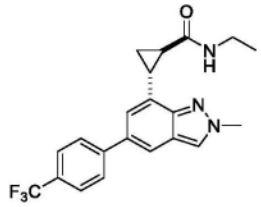
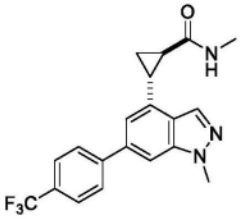
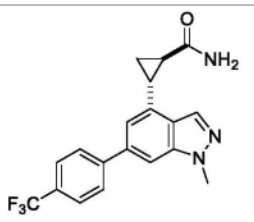
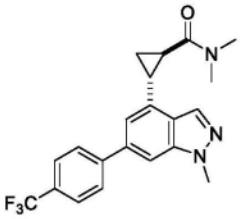
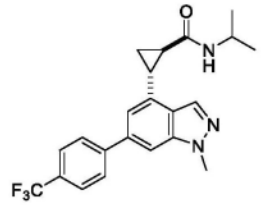
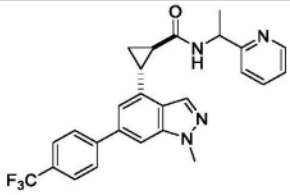
[0464]

8	顺式外消旋	
9	反式外消旋	
10	反式外消旋	
11	反式外消旋	
12	反式外消旋	
13	反式外消旋	
14	反式外消旋	

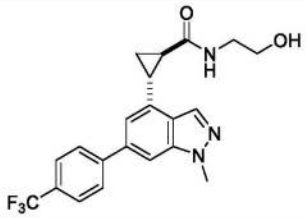
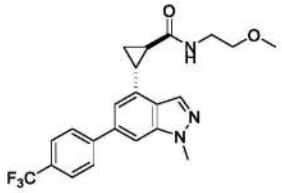
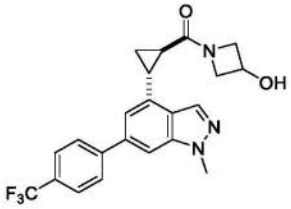
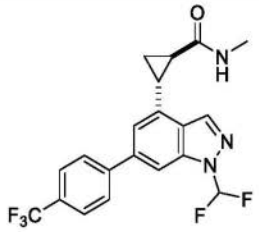
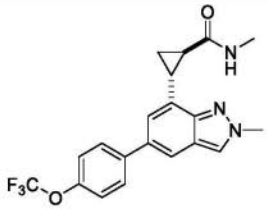
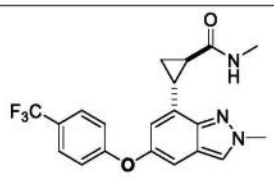
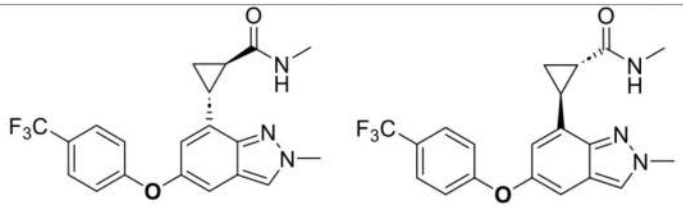
[0465]

15	反式外消旋	
16	反式外消旋	
16a 和 16b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
17	反式外消旋	
18	反式外消旋	
19	反式外消旋	
20	反式外消旋	
21	反式外消旋	

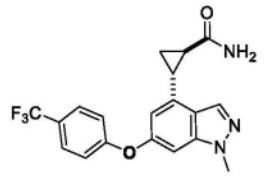
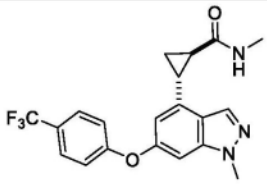
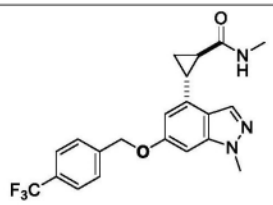
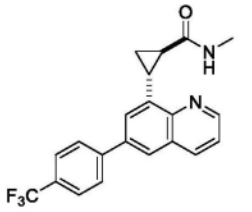
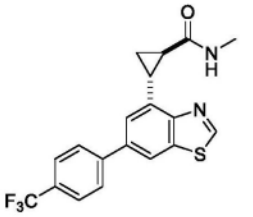
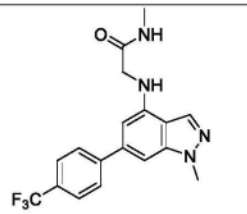
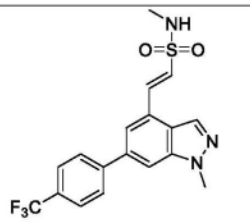
[0466]

22	反式外消旋	
23	反式外消旋	
24	反式外消旋	
25	反式外消旋	
26	反式外消旋	
27	反式外消旋	
28	反式外消旋	

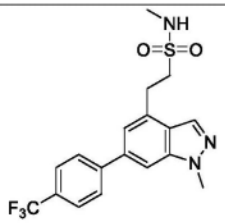
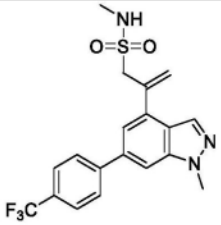
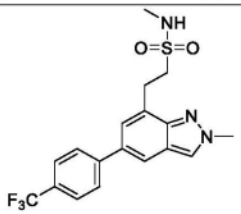
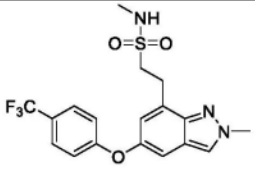
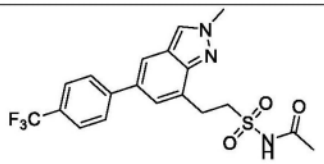
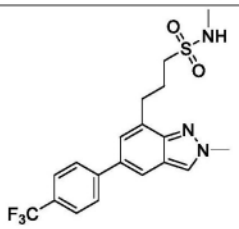
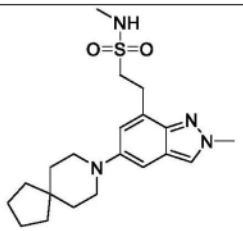
[0467]

29	反式外消旋	
30	反式外消旋	
31	反式外消旋	
32	反式外消旋	
33	反式外消旋	
34	反式外消旋	
34a 和 34b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 & 反式，对映异构体

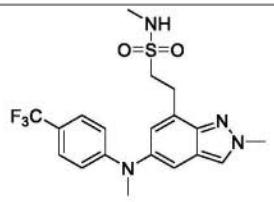
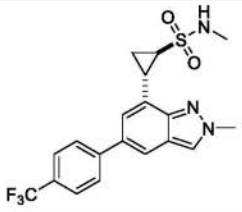
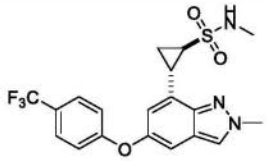
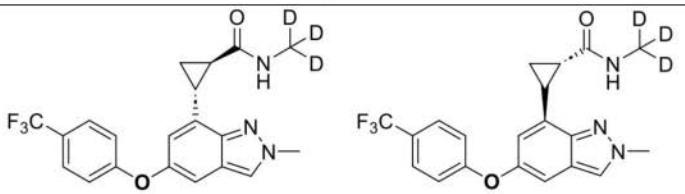
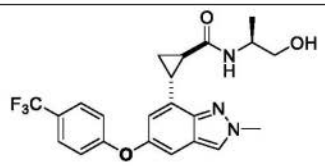
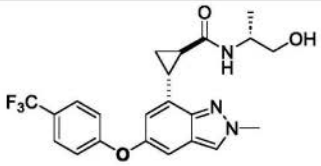
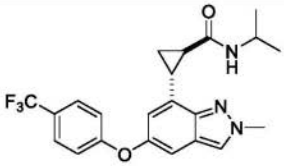
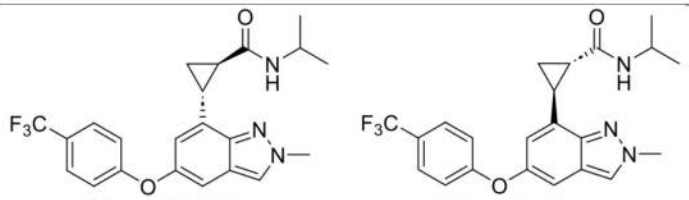
[0468]

35	反式外消旋	
36	反式外消旋	
37	反式外消旋	
38	反式外消旋	
39	反式外消旋	
40	NA	
41	NA	

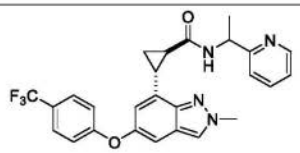
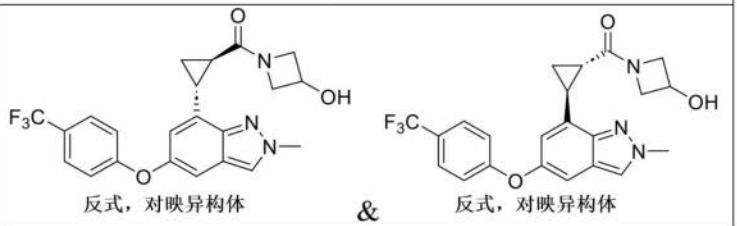
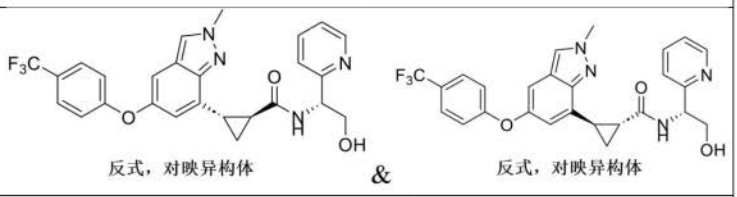
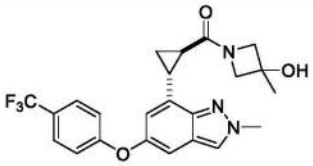
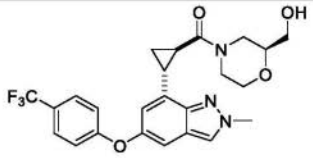
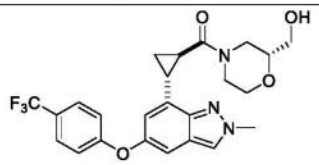
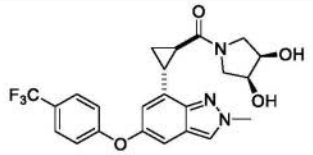
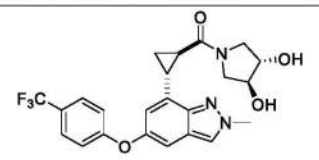
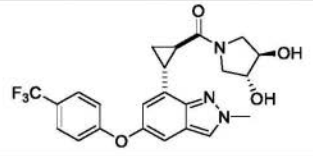
[0469]

42	NA	
43	NA	
44	NA	
45	NA	
46	NA	
47	NA	
48	NA	

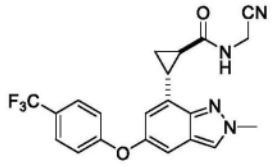
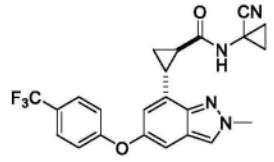
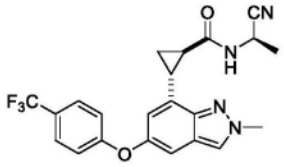
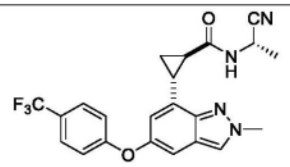
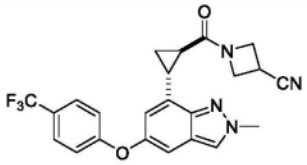
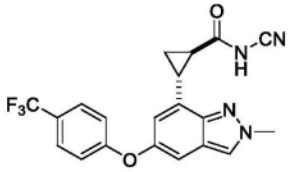
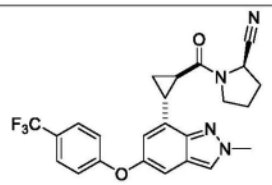
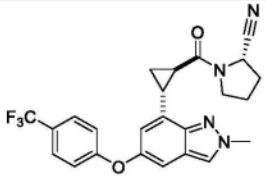
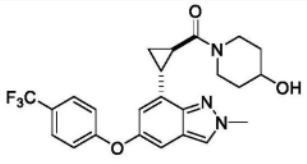
[0470]

49	NA	
50	反式外消旋	
51	反式外消旋	
52 或 53	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 & 反式，对映异构体
54	纯反式对映异构体(未知构型)	
55	纯反式对映异构体(未知构型)	
56	反式外消旋	
56a 和 56b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 & 反式，对映异构体

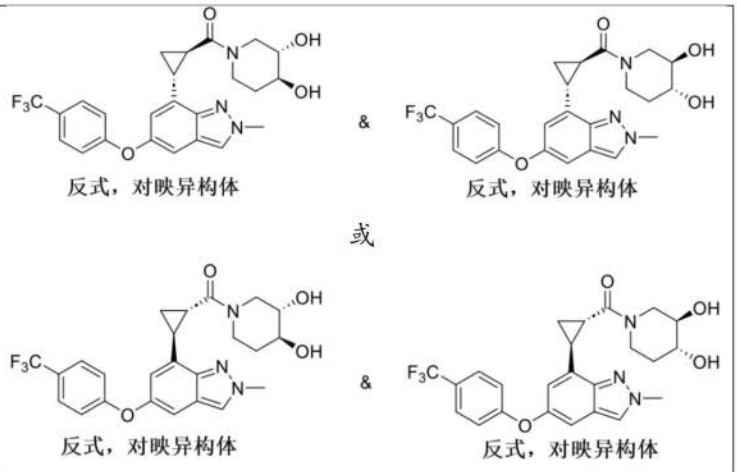
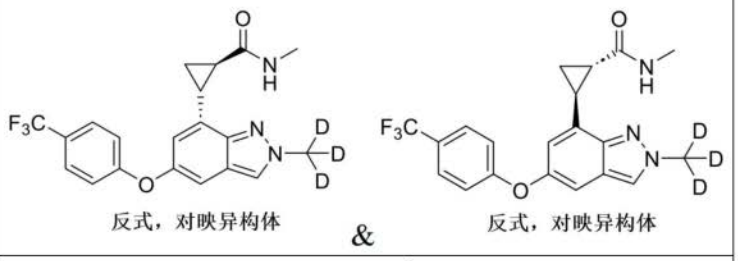
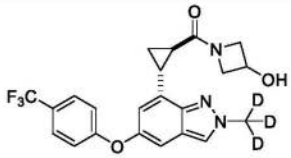
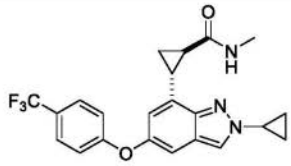
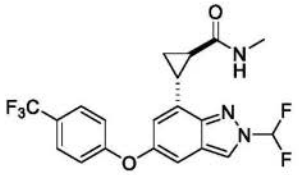
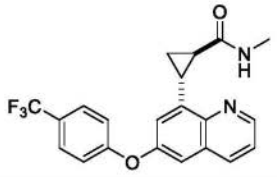
[0471]

57	反式外消旋	
58a 和 58b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 & 反式，对映异构体
59a 和 59b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 & 反式，对映异构体
60	纯反式对映异构体(未知构型)	
61	纯反式对映异构体(未知构型)	
62	纯反式对映异构体(未知构型)	
63	纯反式对映异构体(未知构型)	
64	纯反式对映异构体(未知构型)	
65	纯反式对映异构体(未知构型)	

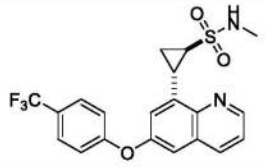
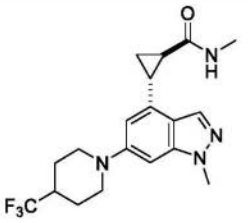
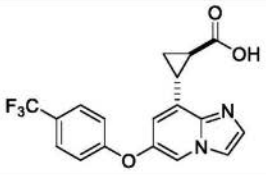
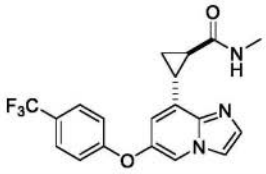
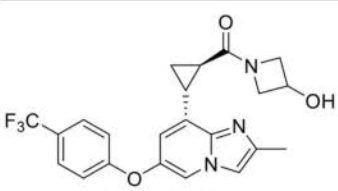
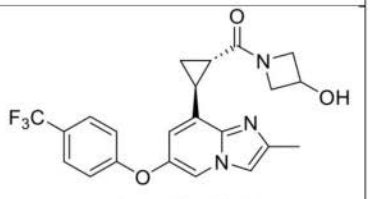
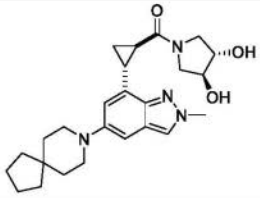
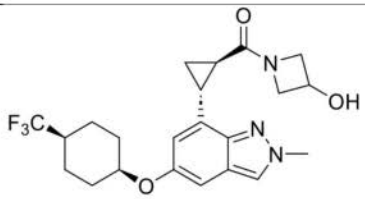
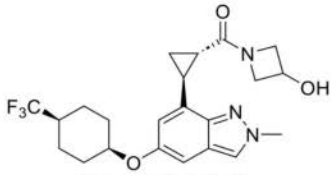
[0472]

66	纯反式对映异构体(未知构型)	
67	纯反式对映异构体(未知构型)	
68	纯反式对映异构体(未知构型)	
69	纯反式对映异构体(未知构型)	
70	纯反式对映异构体(未知构型)	
71	纯反式对映异构体(未知构型)	
72	纯反式对映异构体(未知构型)	
73	纯反式对映异构体(未知构型)	
74	纯反式对映异构体(未知构型)	

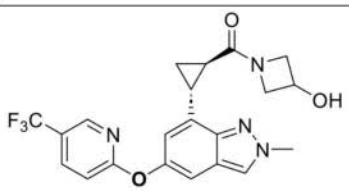
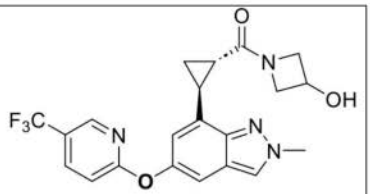
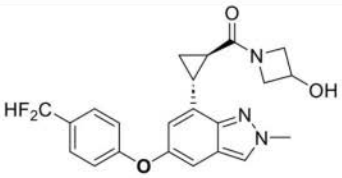
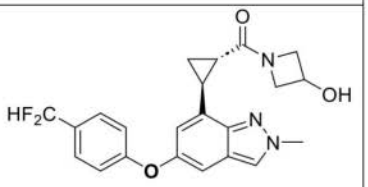
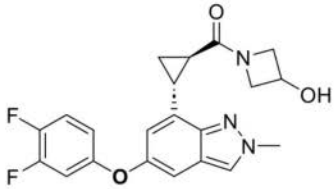
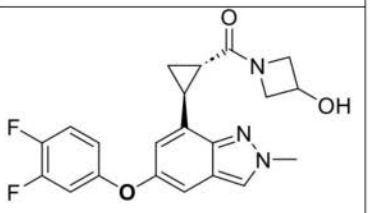
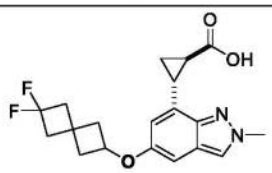
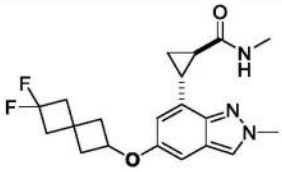
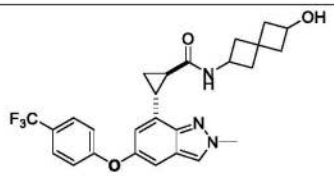
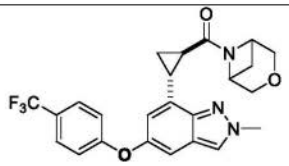
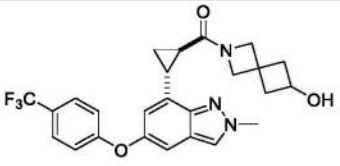
[0473]

75a 和 75b	纯对映异构体(任意指定的构型)	
76a 和 76b	纯对映异构体(任意指定的构型)	
77	纯反式对映异构体(未知构型)	
78	反式外消旋	
79	反式外消旋	
80	反式外消旋	

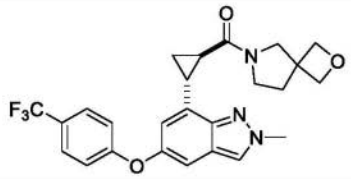
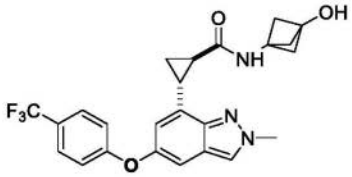
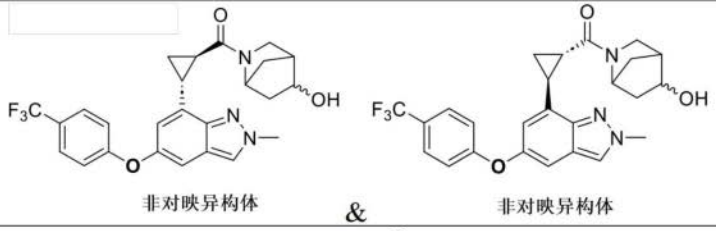
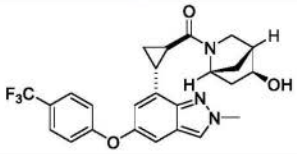
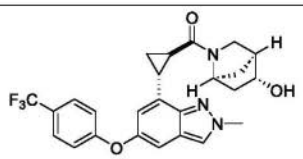
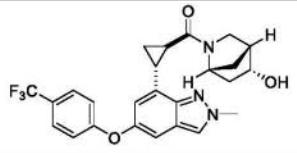
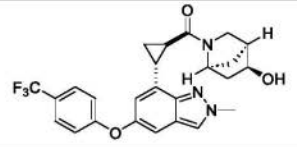
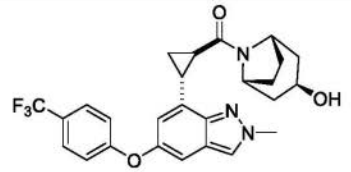
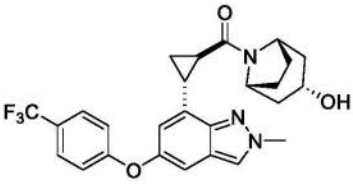
[0474]

81	反式外消旋	
82	反式外消旋	
83	反式外消旋	
84	反式外消旋	
85a 和 85b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
86	纯反式对映异构体(未知构型)	
87a 和 87b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体

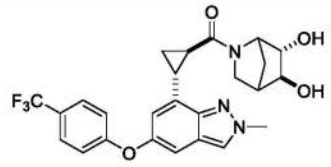
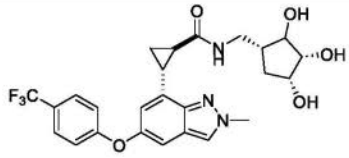
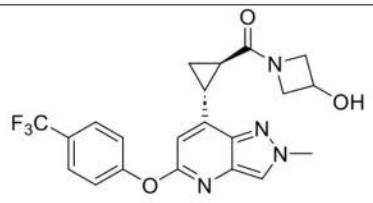
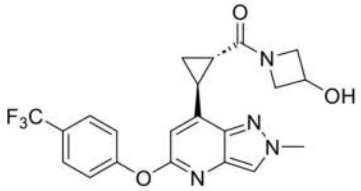
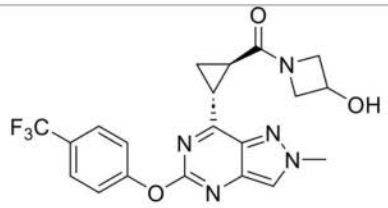
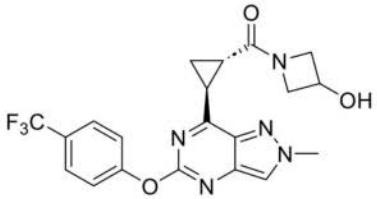
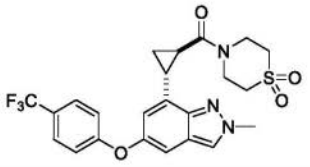
[0475]

88a 和 88b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
89a 和 89b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
90a 和 90b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
93	反式外消旋	
94	反式外消旋	
95	纯反式对映异构体(未知构型)	
96	纯反式对映异构体(未知构型)	
97	纯反式对映异构体(未知构型)	

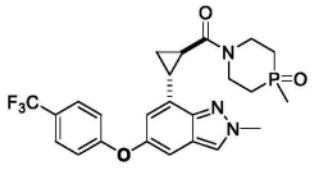
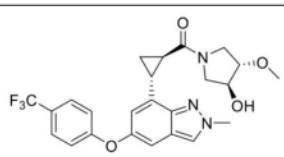
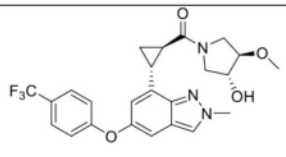
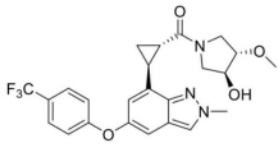
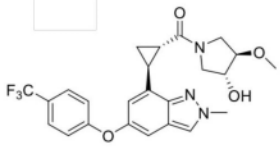
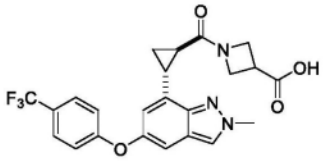
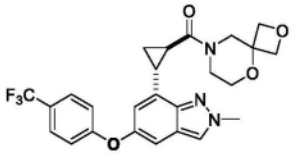
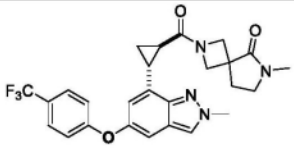
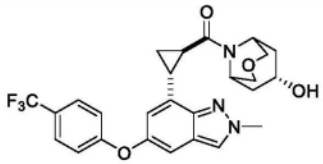
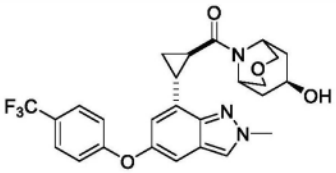
[0476]

98	纯反式对映异构体(未知构型)	
102	纯反式对映异构体(未知构型)	
103a 和 103b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 非对映异构体 & 非对映异构体
103c	纯反式对映异构体(未知构型)	
103d	纯反式对映异构体(未知构型)	
103e	纯反式对映异构体(未知构型)	
103f	纯反式对映异构体(未知构型)	
104	纯反式对映异构体(未知构型)	
105	纯反式对映异构体(未知构型)	

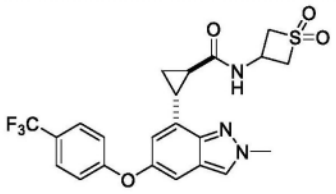
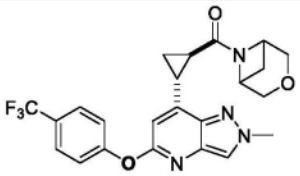
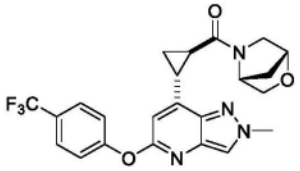
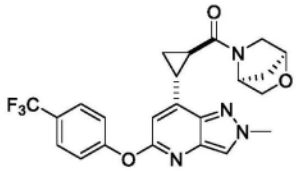
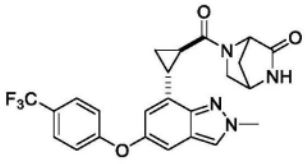
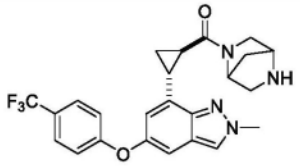
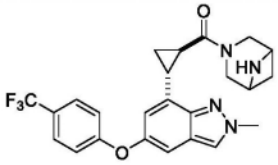
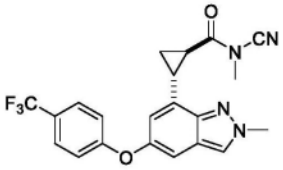
[0477]

106	纯反式对映异构体(未知构型)	
107	纯反式对映异构体(未知构型)	
108a 和 108b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
109a 和 109b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
110	纯反式对映异构体(未知构型)	

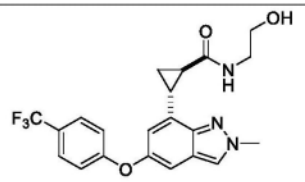
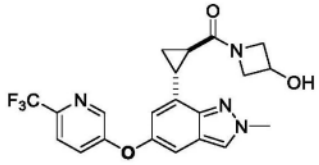
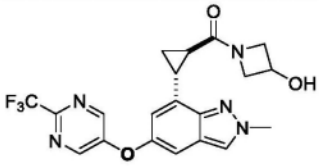
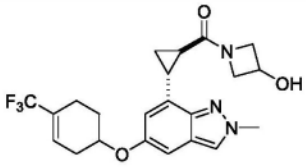
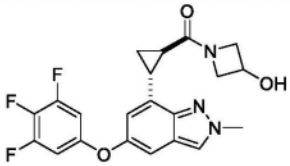
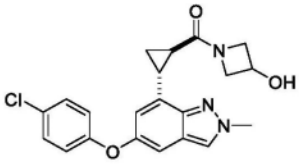
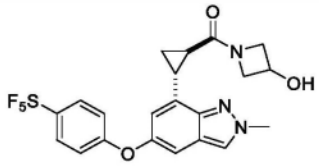
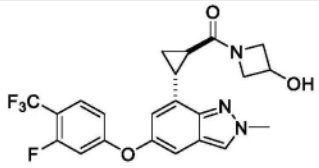
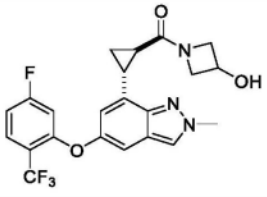
[0478]

111	纯反式对映异构体(未知构型)	
112a 和 112b	纯对映异构体(任意指定的构型)	 反式，对映异构体 &  反式，对映异构体 或  反式，对映异构体 &  反式，对映异构体
113	纯反式对映异构体(未知构型)	
114	纯反式对映异构体(未知构型)	
115	纯反式对映异构体(未知构型)	
116a	纯反式对映异构体(未知构型)	
116b	纯反式对映异构体(未知构型)	

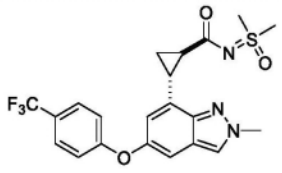
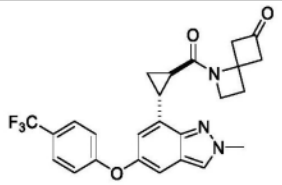
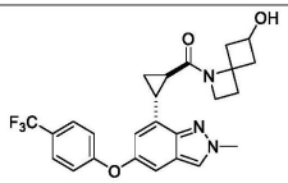
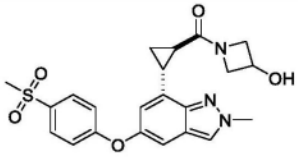
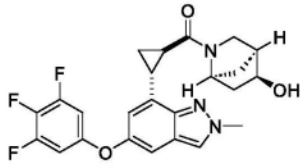
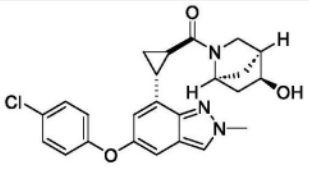
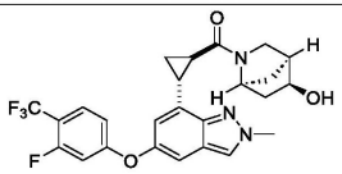
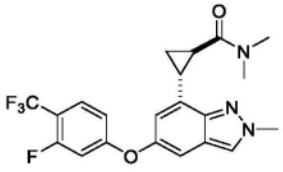
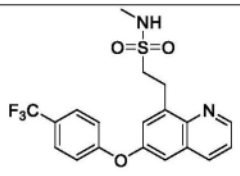
[0479]

117	纯反式对映异构体(未知构型)	
118	纯反式对映异构体(未知构型)	
119	纯反式对映异构体(未知构型)	
120	纯反式对映异构体(未知构型)	
121	纯反式对映异构体(未知构型)	
122	纯反式对映异构体(未知构型)	
123	纯反式对映异构体(未知构型)	
124	纯反式对映异构体(未知构型)	

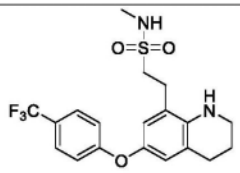
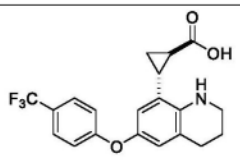
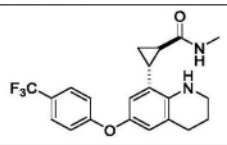
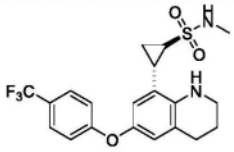
[0480]

125	纯反式对映异构体(未知构型)	
126	纯反式对映异构体(未知构型)	
127	纯反式对映异构体(未知构型)	
128	纯反式对映异构体(未知构型)	
129	纯反式对映异构体(未知构型)	
130	纯反式对映异构体(未知构型)	
131	纯反式对映异构体(未知构型)	
132	纯反式对映异构体(未知构型)	
133	纯反式对映异构体(未知构型)	

[0481]

134	纯反式对映异构体(未知构型)	
135	纯反式对映异构体(未知构型)	
136	纯反式对映异构体(未知构型)	
137	纯反式对映异构体(未知构型)	
138	纯反式对映异构体(未知构型)	
139	纯反式对映异构体(未知构型)	
140	纯反式对映异构体(未知构型)	
141	纯反式对映异构体(未知构型)	
142	NA	

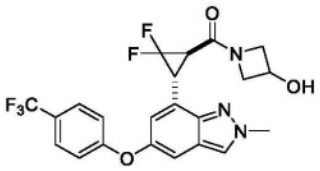
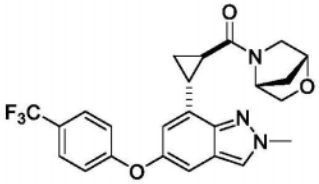
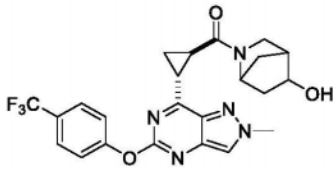
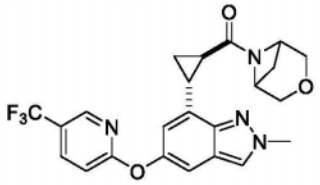
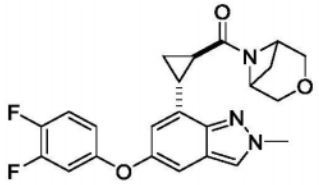
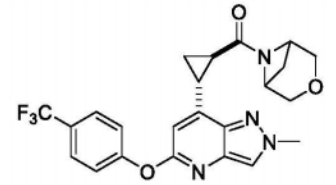
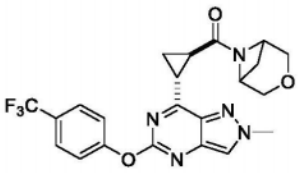
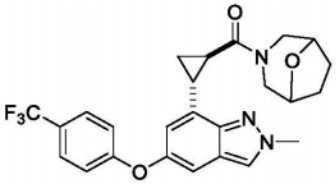
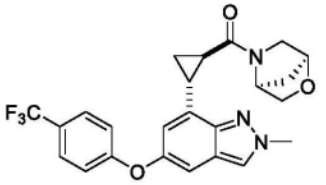
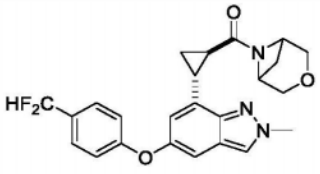
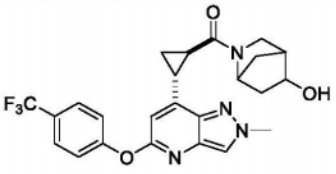
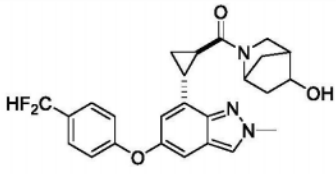
[0482]

143	NA	
144	反式外消旋	
145	反式外消旋	
146	反式外消旋	

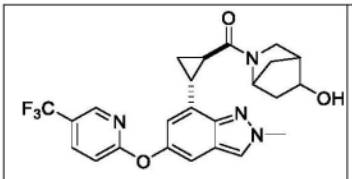
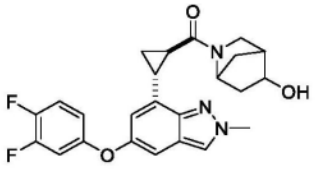
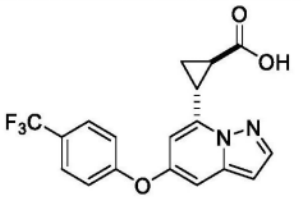
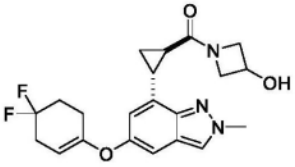
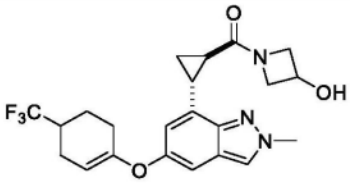
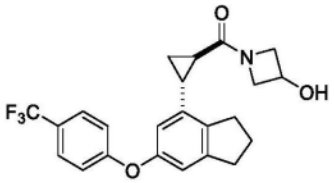
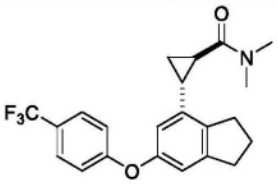
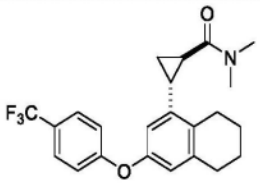
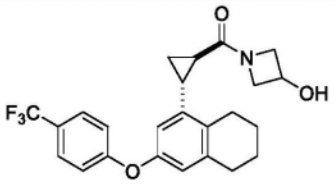
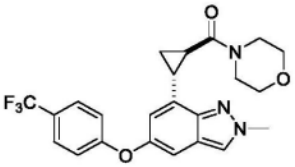
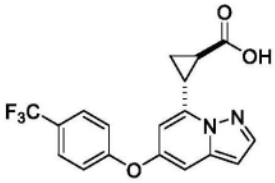
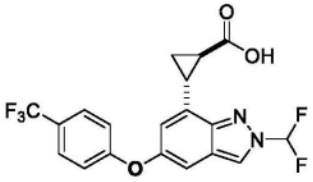
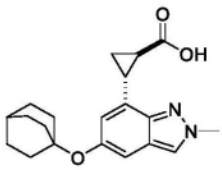
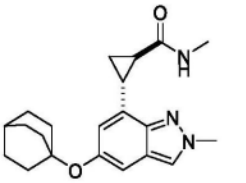
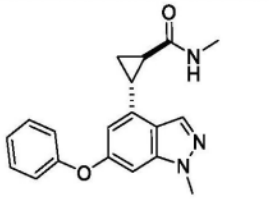
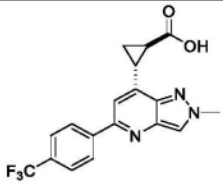
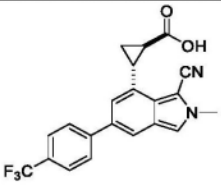
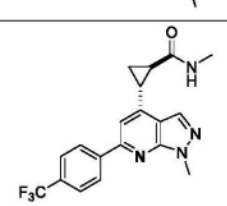
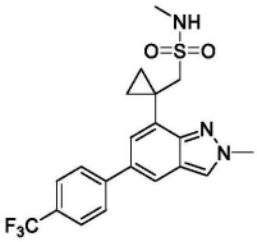
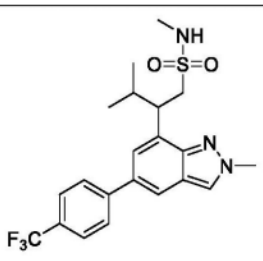
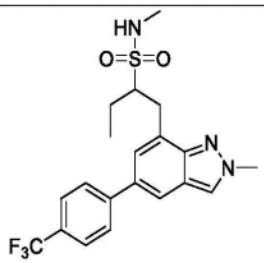
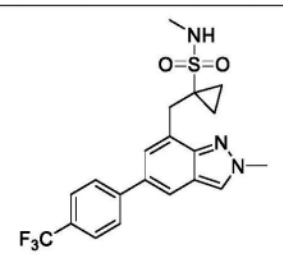
[0483] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体是表2中的化合物之一。

[0484] 表2

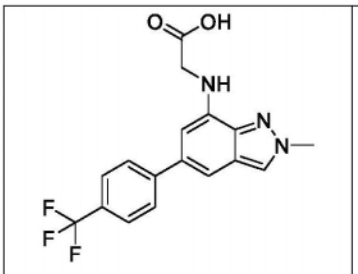
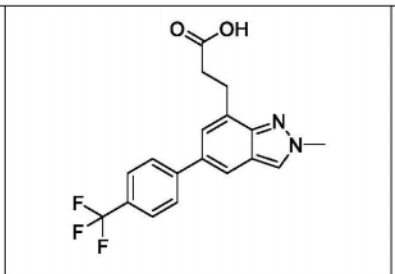
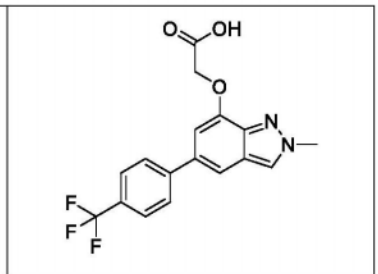
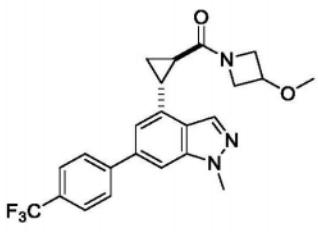
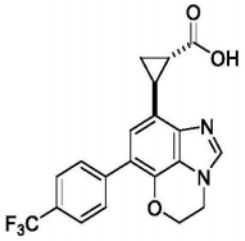
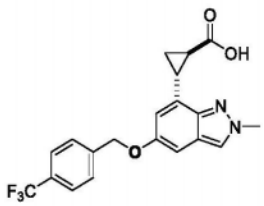
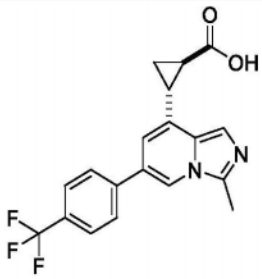
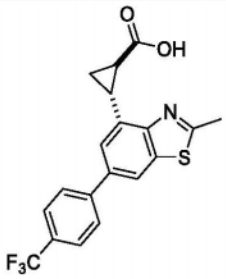
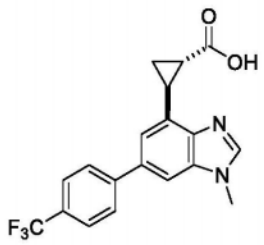
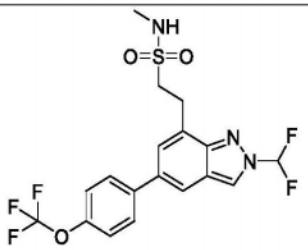
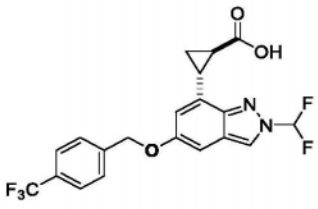
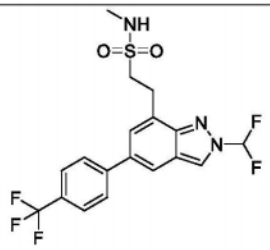
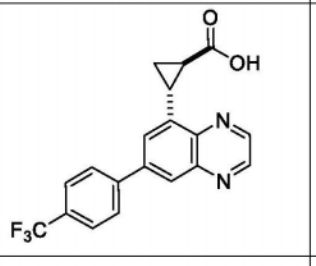
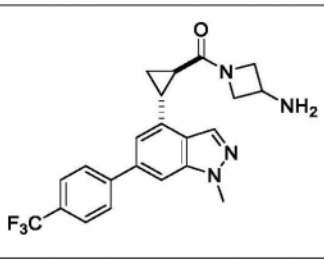
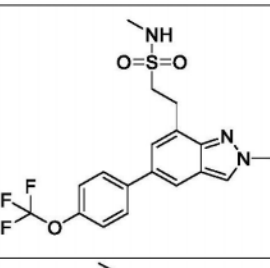
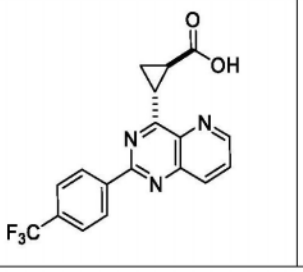
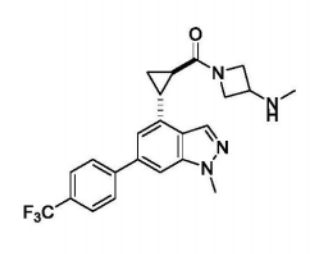
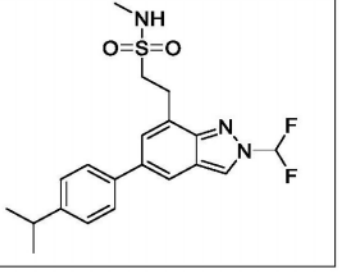
[0485]

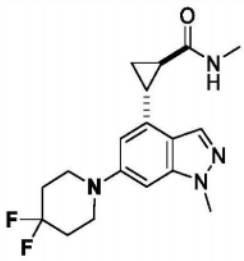
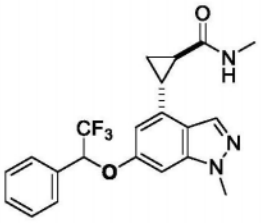
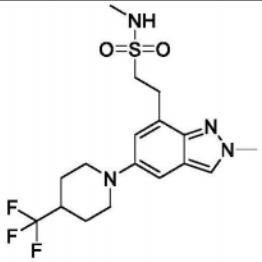
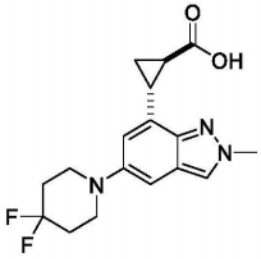
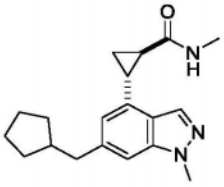
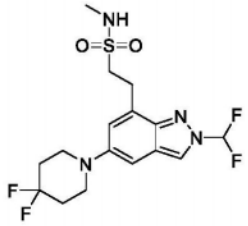
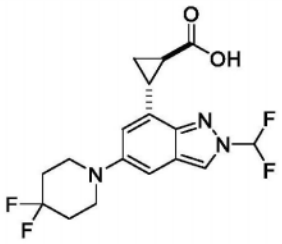
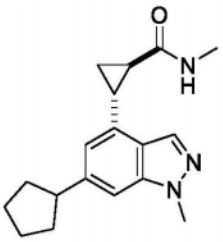
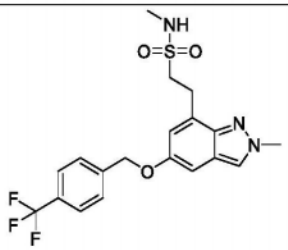
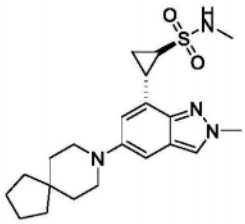
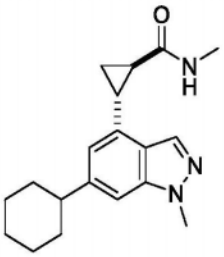
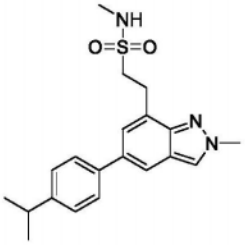
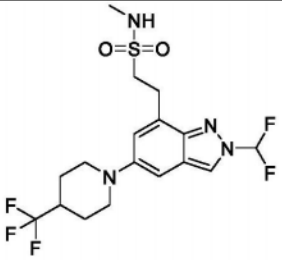
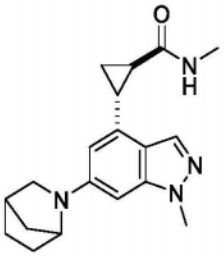
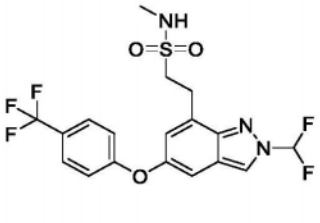
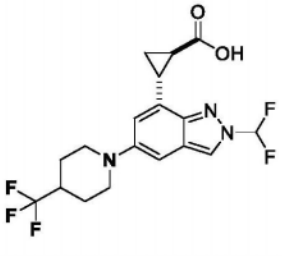
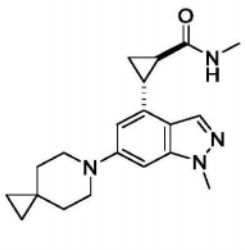
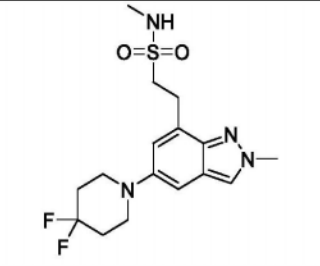
[0486]

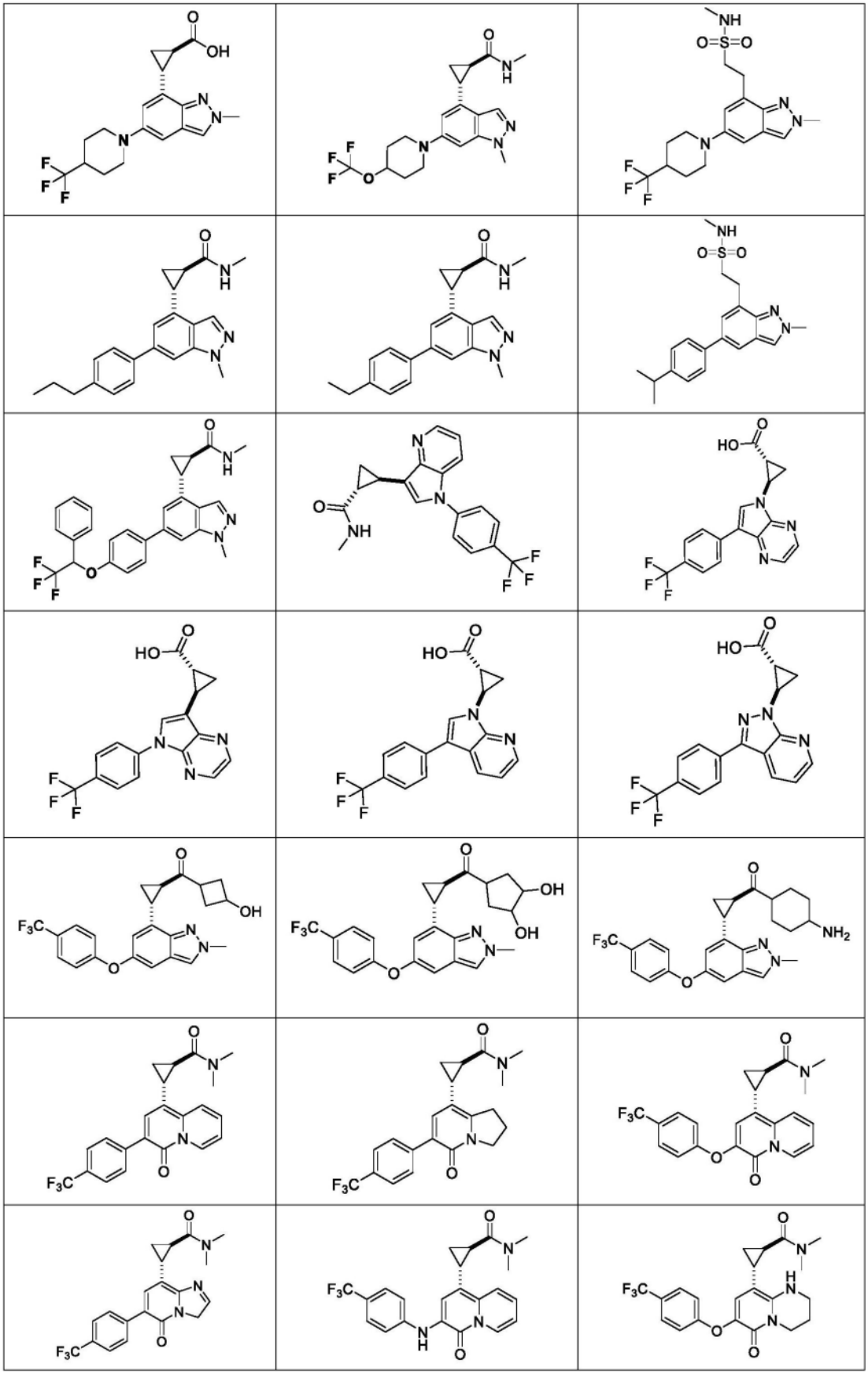
[0487]

[0488]

[0489]



[0490] 本文公开的化合物的其它形式异构体/立体异构体

[0491] 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。本文所提供的化合物包括所有顺式(cis、syn、zusammen(Z))、反式(trans、anti、entgegen(E))异构体以及其相应的混合物。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心都以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的另外一些实施方案中,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可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,通过将化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物、分离非对映异构体并且回收光学纯的对映异构体将本文所述的化合物制备为其各个立体异构体。在一些实施方案中,优选可离解的复合物。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),利用这些差异分离非对映异构体。在一些实施方案中,通过手性色谱法或者优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术分离非对映异构体。在一些实施方案中,通过任何不会导致外消旋化的实用方法将光学纯的对映异构体与拆分剂一起回收。

[0492] 除非另有说明,否则在本公开中由实楔形线( )或虚楔形线( )表示的键用于表示手性中心的绝对构型,由实线( )或虚线( )表示的键用于表示手性中心的相对构型,并且由波浪线( )表示的键用于表示(1)实楔形线( )或虚楔形线( ),或(2)实线( )或虚线( )。

[0493] 同位素富集的化合物

[0494] 除非另有说明,否则本文所述的化合物可以表现出其天然同位素丰度,或者一个或多个原子可以人工富集具有相同原子序数但原子质量或质量数与自然界中主要发现的原子质量或质量数不同的特定同位素。本公开的化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,均被涵盖在本公开的范围内。例如,氢具有三种天然存在的同位素,表示为^{1}H(氕)、^{2}H(氘)和^{3}H(氚)。氕是自然界中最丰富的氢同位素。氘的富集可提供一些治疗优势,例如增加的体内半衰期和/或暴露,或者可提供用于研究体内药物消除和代谢途径的化合物。

[0495] 例如,本文所述的化合物可以人工富集一种或多种特定同位素。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以人工富集一种或多种不是自然界中主要存在的同位素。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以人工富集一种或多种选自氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)的同位素。在一些实施方案中,本文所述化合物人工富集了一种或多种选自以下的同位素:^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{131}I和^{125}I。在一些实施方案中,富集同位素的丰度独立地是按摩尔计至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

[0496] 在一些实施方案中,化合物至少在一个位置上被氘代。在一些实施方案中,本文公开的化合物的部分或全部^{1}H原子被^{2}H原子替代。

[0497] 含氘化合物的合成方法是本领域已知的,非限制性实例包括美国专利号5,846,514和6,334,997中描述的方法以及下面的合成方法。例如,可以使用多种方法、例如在以下文献中描述的方法合成氘取代的化合物:Dean,Dennis C.编辑,Recent Advances in the

Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development.[In:Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)]2000,110pp;George W.;Varma, Rajender S.The synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0498] 氘代起始材料可容易地获得,并且用于本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量含氘试剂和构建单元可从化学供应商、例如Aldrich Chemical Co.处商购获得。

[0499] 药学上可接受的盐

[0500] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以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施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0501] 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,因此与任意数量的无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应,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或其立体异构体的最终分离和纯化中原位制备,或通过单独地使游离形式的纯化的化合物与适合的酸或碱反应并且分离由此形成的盐制备。

[0502] 药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述的化合物与无机、有机酸或无机碱反应制备的那些盐,此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、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、果胶酯酸盐、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。

[0503] 此外,本文所述的化合物可以制备成通过使游离碱形式的化合物与药学上可接受的无机或有机酸反应形成的药学上可接受的盐,所述无机或有机酸包括但不限于:无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;以及有机酸,例如乙酸、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、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。在一些实施方案中,其它酸例如草酸虽然它们本身不是药学上可接受的,但可用于制备可用作在获得本文公开的化合物或其立体异构体及其药学上可接受的酸加成盐中的中间体的盐。

[0504] 在一些实施方案中,本文所述的那些包含游离酸基团的化合物与适合的碱反应,所述适合的碱是例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、仲、叔或季胺。代表性的盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如锂、钠、钾、钙和镁以及铝盐等。碱的示例性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$等。

[0505] 用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解,本文所述的化合物还包括它们含有的任何碱性含氮基团的季铵化物。在一些实施方案中,通过这样的季铵化获得了水或油可溶解或可分散的产物。

[0506] 溶剂化物

[0507] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物存在。本发明提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明还提供了通过以药物组合物施用此类溶剂化物治疗疾病的方法。

[0508] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,并且在一些实施方案中,所述溶剂化物由药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可以方便地在本文所述的方法中制备或形成。仅作为实例,本文所述的化合物的水合物可以方便地由水/有机溶剂混合物制备,使用有机溶剂包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇。此外,本文提供的化合物可以以未溶剂化和溶剂化的形式存在。通常,就本文提供的化合物和方法而言,溶剂化形式被认为等同于未溶剂化形式。

[0509] 互变异构体

[0510] 在一些情况下,化合物以互变异构体存在。本文所述的化合物在本文所述的结构式内包括所有可能的互变异构体。互变异构体是通过氢原子迁移、同时伴随单键和相邻双键的转换而可相互转化的化合物。在可能发生互变异构化的键合排列中,会存在互变异构体的化学平衡。本文公开的化合物的所有互变异构形式均考虑在内。互变异构体的确切比例取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。

[0511] 治疗方法

[0512] 本文公开了治疗有需要的个体的疾病的方法,所述方法包括向个体施用有效量的本文所述的TEAD抑制剂或其药学上可接受的盐或立体异构体或本文所述的组合物。

[0513] 在一些实施方案中,疾病由TEAD活性介导。

[0514] 在一些实施方案中,疾病是晚期实体瘤。在一些实施方案中,疾病是实体瘤。在一些实施方案中,疾病是癌症或增殖性疾病。在一些实施方案中,癌症与增加的TEAD表达相关。在一些实施方案中,癌症与增加的TEAD活性相关。

[0515] 在一些实施方案中,癌症是其中YAP位于癌细胞的细胞核中的癌症。

[0516] 在一些实施方案中,增加的TEAD表达或增加的TEAD活性是增加的TEAD1表达或增加的TEAD1活性。在一些实施方案中,增加的TEAD表达或增加的TEAD活性是增加的TEAD2表达或增加的TEAD2活性。在一些实施方案中,增加的TEAD表达或增加的TEAD活性是增加的TEAD3表达或增加的TEAD3活性。在一些实施方案中,增加的TEAD表达或增加的TEAD活性是增加的TEAD4表达或增加的TEAD4活性。

[0517] 在一些实施方案中,疾病是听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓

细胞性白血病(单核细胞、成髓细胞、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、骨髓单核细胞和早幼粒细胞)、急性T细胞白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、不良增生性改变(dysproliferative changes)(发育不良和化生)、胚胎性癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤文氏瘤、纤维肉瘤、滤泡型淋巴瘤、睾丸生殖细胞癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质肉瘤、重链病、血管母细胞瘤、肝血管内皮瘤、肝瘤、肝细胞癌、非激素敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤(lymphagioendotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤、淋巴母细胞白血病、淋巴瘤(霍奇金和非霍奇金),膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤以及子宫的恶性肿瘤和过度增生性障碍,T细胞或B细胞来源的淋巴样恶性肿瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、神经母细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、睾丸瘤、子宫癌或肾母细胞瘤。

[0518] 本文还公开了治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包括向有需要的个体施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或本文公开的药物组合物。

[0519] 在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是间皮瘤。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是NF2缺陷间皮瘤。

[0520] 在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是上皮样血管内皮瘤。

[0521] 在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是液体瘤。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,癌症是实体瘤。

[0522] 权利要求222的方法,其中实体瘤具有NF2突变、LATS1突变、LATS2突变或其任意组合。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有NF2突变。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有LATS1突变。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有LATS2突变。在一些治疗癌症的方法的实施方案中,实体瘤具有YAP1/TAZ基因融合。

[0523] 本文还公开了治疗有需要的个体的疾病的方法,其中有需要的个体中Hippo通路抑制是有益的,所述方法包括向有需要的个体施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或本文公开的药物组合物。

[0524] 给药

[0525] 在某些实施方案中,施用含有本文所述的化合物的组合物被用于治疗性治疗。在某些治疗应用中,组合物以足以治愈或至少部分缓解疾病或病症的至少一种症状的量施用于已经患有疾病或病症的患者。这种用途的有效量取决于疾病或病症的严重程度和病程、在先的治疗、患者的健康状况、体重和对药物的响应,以及主治医师的判断。治疗有效量任选通过方法包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验来确定。

[0526] 在某些实施方案中,当经过医生的判断患者的病症没有改善时,化合物将被长期

施用,即持续延长的一段时间,包括在患者的整个生命持续时间内,以改善或控制或限制患者疾病或病症的症状。

[0527] 一旦患者的病症出现改善,必要时施用维持剂量。随后,在特别的实施方案中,根据症状的变化而减少剂量或给药频率或其两者。

[0528] 对应于该量的给定活性剂的量取决于多种因素,例如特别的化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的个体或宿主的特征(例如体重、性别),但仍根据与病例相关的具体情况来确定,包括例如被施用的特别活性剂、施用途径、待治疗的病症,以及被治疗的个体或宿主。

[0529] 在一些实施方案中,用于成人治疗的剂量通常是每日0.01mg-5000mg。在一些实施方案中,适合于本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量是约0.01至约50mg/kg体重。在多个实施方案中,每日剂量和单位剂量取决于许多变量而不同,所述变量包括但不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、施用方式、单独个体的要求、被治疗的疾病或病症的严重程度以及从业者的判断。

[0530] 施用途径

[0531] 适合的施用途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、气雾剂、非肠道、眼部、肺部、经粘膜、透皮、阴道、耳部、鼻部和局部施用。此外,仅作为实例,非肠道递送包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射,以及鞘内、直接脑室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0532] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以局部而非全身方式施用,例如,通过将化合物直接注射至器官中,通常是以贮库制剂或缓释制剂局部施用。在特别的实施方案中,长效制剂通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射施用。此外,在其它实施方案中,药物在靶向药物递送系统中递送,例如在包被有器官特异性抗体的脂质体中递送。在此类实施方案中,脂质体靶向器官并且被器官选择性吸收。在另一些实施方案中,本文所述的化合物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中速释放制剂的形式提供。

[0533] 药物组合物/制剂

[0534] 根据标准药学实践,将本文所述的化合物单独或与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂一起以药物组合物施用于有需要的个体。在一些实施方案中,将本文所述的化合物施用于动物。

[0535] 在另一个方面,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体以及至少一种药学上可接受的赋形剂。药物组合物以常规方式使用一种或多种药学上可接受的赋形剂配制,所述赋形剂有助于将活性化合物加工成可药用的制剂。适当的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述的药物组合物的概述可以在例如以下文献中找到:Remington:The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E., Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.and Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh Ed.(Lippincott Williams&Wilkins 1999),在此通过引用将这些文献中的此类公开内容并入本文。

[0536] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂选自载体、粘合剂、填充剂、助悬剂、矫

味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、保湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂及其任何组合。

[0537] 本文所述的药物制剂包括但不限于,水性液体分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、混悬液、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体口服剂型、粉末、速释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、散剂、锭剂、泡腾制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及混合速释和控释制剂。

[0538] 组合

[0539] 本文公开了使用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体与另外的治疗剂组合治疗与TEAD相关的疾病或障碍的方法。

[0540] 在一些实施方案中,另外的治疗剂与本文公开的化合物同时施用。在一些实施方案中,另外的治疗剂和本文公开的化合物依次施用。在一些实施方案中,另外的治疗剂的施用频率低于本文公开的化合物。在一些实施方案中,另外的治疗剂的施用频率高于本文公开的化合物。在一些实施方案中,在施用本文公开的化合物之前施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,在施用本文公开的化合物之后施用另外的治疗剂。

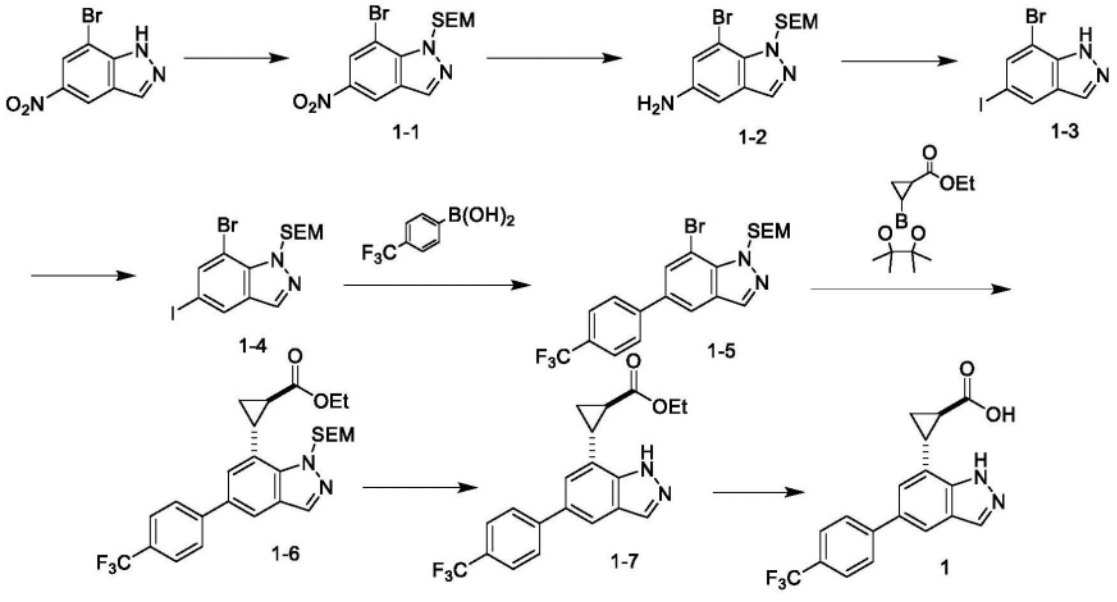
[0541] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗癌剂。

实施例

[0542] 以下实施例用于说明,但不限制要求保护的发明。以下实施例进一步说明了本发明,但当然不应被解释为以任何方式限制其范围。

[0543] 提供以下合成方案仅用于说明目的,但不用于限制。以下实施例说明了制备本文所述的化合物的多种方法。应理解,本领域技术人员能够通过相似的方法或通过结合本领域技术人员已知的其它方法来制备这些化合物。还应理解,本领域技术人员将能够通过使用适当的起始材料并且根据需要修改合成路线,使用与下述的方法相似的方式进行制备。通常,起始材料和试剂可以从商业供应商处获得或根据本领域技术人员已知的来源合成或如本文所述进行制备。

[0544] 实施例1

[0545] 

[0546] 步骤1:化合物1-1的制备

[0547] 在0℃,向7-溴-5-硝基-1H-吲唑(9.80g,40.49mmol)在THF(10.0mL)中的溶液中加入NaH(1.94g,48.5mmol)。将混合物温至25℃并且搅拌30分钟,然后冷却至0℃,并且加入SEM-Cl(8.10g,48.5mmol,8.6mL)。然后将混合物在25℃搅拌3小时并且过滤。将反应混合物倒入H_2O(200mL)中,然后用EtOAc(40mL×5)萃取。有机层用盐水(60mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物1-1(13.0g,34.9mmol,86.2%收率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),9.02(d,J=2.0Hz,1H),8.33(d,J=2.0Hz,1H),5.91(s,2H),3.77-3.68(m,2H),3.37(s,2H),0.98-0.89(m,2H),0.01(s,9H)。

[0548] 步骤2:化合物1-2的制备

[0549] 向化合物1-1(4.00g,10.7mmol)和NH_4Cl(4.02g,75.2mmol)在EtOH(15mL)和H_2O(15mL)中的混合物中分三次加入Fe(4.20g,75.2mmol)。将混合物在80℃搅拌3小时,并且通过过滤除去铁粉。除去乙醇,并且将残留物用EtOAc(50mL×2)和H_2O(100mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥并且浓缩。化合物1-2(3.50g,10.2mmol,76.1%收率)通过柱色谱法纯化。LCMS:342.0$[M+H]^+$。

[0550] 步骤3:化合物1-3的制备

[0551] 将化合物1-2(3.00g,8.76mmol)在HCl(12M,14.6mL)和H_2O(15.0mL)中的混合物冷却至0℃,加入$NaNO_2$(1.81g,26.2mmol)。将反应搅拌30分钟至0℃,滴加NaI(9.20g,61.3mmol)和CuI(834mg,4.38mmol)在H_2O(5.0mL)中的混合物,并且将混合物在25℃搅拌2小时。将混合物用$Na_2S_2O_3$(水溶液,30mL)淬灭,用Na_2CO_3(水溶液,30mL)中和,并且用EtOAc(30mL×2)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。将残留物通过HPLC纯化,得到化合物1-3(700mg,2.16mmol,24.5%产率)。LCMS:322.8$[M+H]^+$。

[0552] 步骤4:化合物1-4的制备

[0553] 在0℃,向化合物1-3(700mg,2.17mmol)在THF(10.0mL)中的溶液中分批加入NaH(173mg,4.34mmol,60.0%纯度)。在25℃搅拌0.5小时后,滴加SEM-Cl(542mg,3.25mmol,575μL),并且将所得的混合物在25℃搅拌1小时。向混合物中加入NH_4Cl(水溶液,30mL),并且用EtOAc(30mL×2)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物1-4(600mg,1.32mmol,60.8%产率)。LCMS:455.0$[M+H]^+$。

[0554] 步骤5:化合物1-5的制备

[0555] 将化合物1-4(600mg,1.32mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(226mg,1.19mmol)、Pd(dppf)Cl_2(96.8mg,1.32mmol)和K_2CO_3(365mg,2.65mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(3mL)中的混合物在80℃、在N_2气氛下搅拌3小时。将反应用EtOAc(10mL×2)和H_2O(10mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并且将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物1-5(500mg,1.06mmol,80.3%产率)。LCMS:473.0$[M+H]^+$。

[0556] 步骤6:化合物1-6的制备

[0557] 将化合物1-5(700mg,1.48mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(356mg,1.48mmol)、Pd(dppf)Cl_2(108mg,1.48mmol)和K_2CO_3(615mg,4.45mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物在90℃、在N_2气氛下搅拌2小时。将反应用EtOAc(50mL×2)和H_2O(50mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并且将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物1-6(250mg,0.49mmol,33.18%产率)。LCMS:505.3$[M+H]^+$。

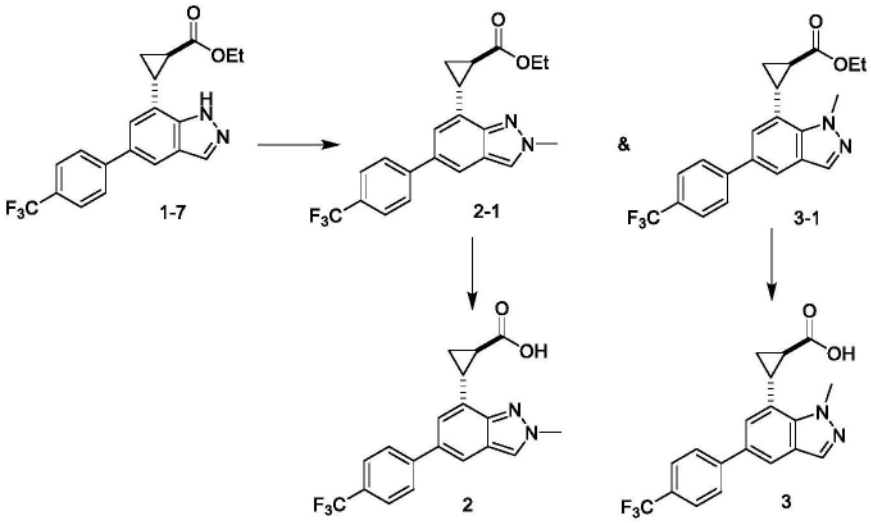
[0558] 步骤7:化合物1-7的制备

[0559] 将化合物1-6(150mg,0.30μmol)在TFA(0.5mL)和DCM(1.5mL)中的溶液在25℃搅拌3小时。将混合物浓缩,并且向残留物中加入EtOH(2.0mL)和$NH_3 \cdot H_2O$(0.5mL)。将混合物在25℃搅拌0.5小时并且浓缩,得到化合物1-7(100mg,粗品)。LCMS:375.2$[M+H]^+$。

[0560] 步骤8:实施例1的制备

[0561] 向化合物1-7(40.0mg,106μmol)在二噁烷(3.0mL)和H_2O(1.0mL)中的溶液中加入$LiOH \cdot H_2O$(13.4mg,320μmol),并且将混合物在25℃搅拌1小时。将反应用HCl(1M)中和至pH约7,倒入H_2O(10mL)中,用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例1(12.5mg,36.1μmol,33.8%产率)。LCMS:347.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.16(s,1H),7.95(d,J=1.5Hz,1H),7.86-7.83(m,2H),7.75-7.72(m,2H),7.36(s,1H),2.92-2.87(m,1H),2.12-2.08(m,1H),1.72-1.68(m,1H),1.58-1.53(m,1H)。

[0562] 实施例2&实施例3

[0563] 

[0564] 步骤1:化合物2-1和化合物3-1的制备

[0565] 在0℃,向化合物1-7(100mg,267μmol)在THF(2mL)中的溶液中分批加入NaH(21.3mg,534μmol,60.0%纯度)。在25℃搅拌1小时后,滴加MeI(75.8mg,534μmol,33.2μL),并且将所得的混合物在25℃搅拌1小时。向混合物中加入NH_4Cl(10mL)水溶液,并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到化合物2-1(40.0mg,102μmol,38.1%产率)和化合物3-1(50mg,126μmol,47.31%产率)的混合物。

[0566] 化合物2-1:LCMS:389.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.92(s,1H),7.68(s,5H),7.21(s,1H),4.21-4.17(m,5H),3.05-2.99(m,1H),2.61-2.49(m,1H),1.92-1.79(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.31-1.27(m,3H)。

[0567] 化合物3-1:LCMS:389.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.01(s,1H),7.78(s,1H),7.68(s,4H),7.30(s,1H),4.37(s,3H),4.30-4.15(m,2H),3.10-3.05(m,1H),2.13-1.97(m,1H),1.75-1.72(m,1H),1.63-1.53(m,1H),1.35-1.31(m,3H)。

[0568] 步骤2:实施例2的制备

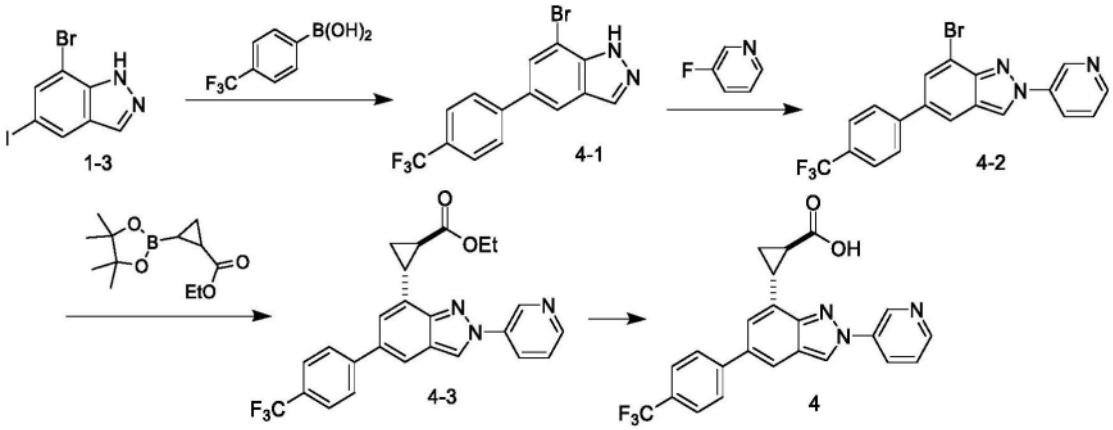
[0569] 向化合物2-1(50.0mg,0.129mmol)在二噁烷(3mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入

LiOH·H_2O(20.0mg,0.386mmol),并且将反应在25℃搅拌2小时。将反应用HCl(1M)中和至pH约7,倒入H_2O(10mL)中,并且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且浓缩,并且将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例2(20.0mg,0.055mmol,53.8%产率)。LCMS:361.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.25(s,1H),7.84-7.80(m,3H),7.73-07.71(m,2H),7.28-7.27(m,1H),4.24(s,3H),3.01-2.96(m,1H),2.30-2.25(m,1H),1.82-1.78(m,1H),1.66-1.61(m,1H)。

[0570] 步骤3:实施例3的制备

[0571] 根据与由化合物3-1(50.0mg,0.129mmol)开始制备实施例2的相似的方法制备实施例3(21.2mg,0.059mmol,45.6%产率)。LCMS:361.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.05(s,1H),7.93-7.92(m,1H),7.84-7.82(m,2H),7.74-7.72(m,2H),7.46-7.45(m,1H),4.38(s,3H),3.12-3.07(m,1H),2.02-1.98(m,1H),1.71-1.67(m,2H)。

[0572] 实施例4

[0573] 

[0574] 步骤1:化合物4-1的制备

[0575] 将化合物1-3(1.20g,8.85mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(2.52g,7.21mmol)、K_2CO_3(3.67g,26.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.65g,0.885mmol)在二噁烷(20.0mL)和H_2O(5.0mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次,然后将混合物在100℃、在N_2气氛下搅拌3小时。将反应混合物用水稀释(20.0mL),并且用EtOAc(30.0mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物4-1(2.70g,9.27mmol,粗品)。LCMS:341.0[M+H]$^+$。

[0576] 步骤2:化合物4-2的制备

[0577] 将化合物4-1(1.20g,3.51mmol)、3-氟吡啶(6.83g,70.3mmol)、K_2CO_3(0.97g,7.035mmol)在DMF(20mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次,然后在120℃、在微波条件下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释,并且用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物4-2(400mg,9.27mmol,粗品)。LCMS:419.2[M+H]$^+$。

[0578] 步骤3:化合物4-3的制备

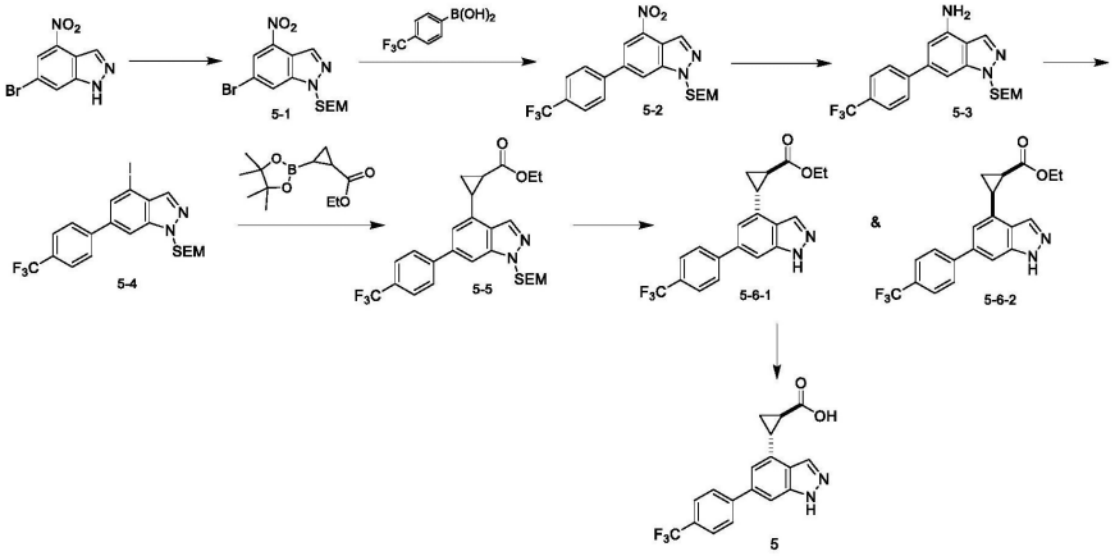
[0579] 将化合物4-2(400mg,9.27mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(0.90g,3.73mmol)、K_2CO_3(1.03g,7.46mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.18g,0.25mmol)在二噁烷(10.0mL)和H_2O(2.00mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次,然后将混合物在100℃、在N_2气氛下搅拌3小时。将反应混合物用水(10.0mL)稀释,并且用

EtOAc(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到化合物4-3(150mg,0.33mmol,粗品)。LCMS:452.1[M+H]$^+$。

[0580] 步骤4:实施例4的制备

[0581] 向化合物4-3(150mg,0.64mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中加入LiOH(54.0mg,1.29mmol)在H_2O(5.0mL)中的溶液。将混合物在65℃搅拌24小时。将反应混合物用水(5.0mL)稀释,并且用EtOAc(10.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化,得到实施例9(30.0mg,0.07mmol,21.2%产率)。LCMS:424.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(d,J=2.5Hz,1H),9.30(s,1H),8.70-8.68(m,1H),8.54-8.51(m,1H),8.02-8.00(m,3H),7.83-7.81(m,2H),7.69-7.66(m,1H),7.48-7.47(m,1H),2.99-2.94(m,1H),2.48-2.44(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.58-1.53(m,1H)。

[0582] 实施例5

[0583] 

[0584] 步骤1:化合物5-1的制备

[0585] 在0~10℃,向6-溴-4-硝基-1H-吲唑(9.00g,37.2mmol)在THF(90.0mL)中的溶液中分批加入NaH(2.97g,74.4mmol,60.0%纯度),并且将混合物在25℃搅拌1小时。滴加SEM-Cl(9.30g,55.8mmol,9.87mL),并且将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入NH_4Cl水溶液(100mL)中,并且用EtOAc(100mL)萃取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物5-1(9.69g,26.0mmol,70.0%产率)。LCMS:374.1[M+H]$^+$。

[0586] 步骤2:化合物5-2的制备

[0587] 将化合物5-1(9.00g,24.2mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.77g,2.42mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(4.59g,24.2mmol)和Na_2CO_3(7.69g,72.5mmol)在二噁烷(50.0mL)和H_2O(20.0mL)中的混合物在80℃、在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物倒入H_2O(100mL)中,并且用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物5-2(9.20g,21.0mmol,87.0%产率)。LCMS:438.3[M+H]$^+$。

[0588] 步骤3:化合物5-3的制备

[0589] 向Pd/C(0.50g,10%纯度)在MeOH(20.0mL)中的溶液中加入化合物5-2(2.00g,

4.57mmol),并且将混合物在25℃、在H_2(15.0psi)气氛下搅拌2小时。将混合物通过硅藻土过滤,并且将溶剂除去,得到化合物5-3粗品(2.10g,粗品)。LCMS:408.2[M+H]$^+$。

[0590] 步骤4:化合物5-4的制备

[0591] 在0℃,向化合物5-3在HCl(10mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加入$NaNO_2$(508mg,7.36mmol)。搅拌0.5小时后,滴加CuI(234mg,1.23mmol)和NaI(1.84g,12.3mmol)在H_2O(1.00mL)中的混合物,并且将混合物在0℃搅拌0.5小时。将混合物用$Na_2S_2O_3$(20.0mL)水溶液淬灭,用Na_2CO_3水溶液(20.0mL)中和,并且用EtOAc(60.0mL)萃取,将有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物5-4。LCMS:518.8[M+H]$^+$。

[0592] 步骤5:化合物5-5的制备

[0593] 将化合物5-4(550mg,1.06mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(382mg,1.59mmol)、Pd(dppf)Cl_2(77.6mg,106μmol)和Na_2CO_3(337mg,3.18mmol)在二噁烷(10.0mL)和H_2O(5.00mL)中的混合物在85℃、在N_2气氛下搅拌10小时。将混合物倒入水(200mL)中,用EtOAc(40mL)萃取,将有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物5-5。LCMS:505.2[M+H]$^+$。

[0594] 步骤6:化合物5-6-1和化合物5-6-2的制备

[0595] 向化合物5-5(750mg,1.49mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(2.31g,20.3mmol,1.50mL)。将混合物在25℃搅拌10小时并且浓缩,得到残留物,将其通过制备型HPLC纯化,得到化合物5-6-1(100mg,267μmol,17.97%产率)和化合物5-6-2(40.0mg,0.11mmol,7.38%产率)。

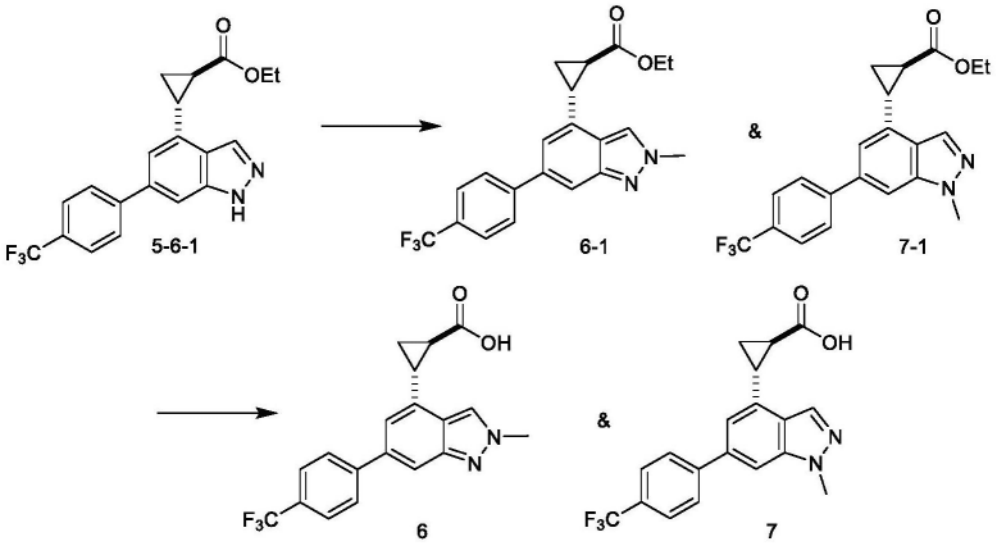
[0596] 化合物5-6-1:LCMS:375.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.23(s,1H),7.75-7.70(m,4H),7.51(s,1H),7.31(s,1H),3.86-3.76(m,2H),2.91-2.87(m,1H),2.34-2.30(m,1H),1.90-1.88(m,1H),0.90-0.87(m,3H)。

[0597] 化合物5-6-2:LCMS:375.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.15(s,1H),7.68-7.60(m,4H),7.44(s,1H),7.23(s,1H),3.83-3.64(m,2H),2.80(q,J=8.4Hz,1H),2.28-2.22(m,1H),1.83-1.78(m,1H),1.48-1.43(m,1H),0.81(t,J=7.1Hz,3H)。

[0598] 步骤7:实施例5的制备

[0599] 向化合物5-6-1(20.0mg,53.4μmol)在EtOH(2.00mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入$LiOH.H_2O$(2.24mg,53.4μmol)。将混合物在25℃搅拌2小时并且浓缩,得到残留物,将其通过制备型HPLC纯化,得到实施例5。LCMS:347.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.19(d,J=1.0Hz,1H),7.88-7.86(m,2H),7.77-7.75(m,2H),7.66(s,1H),7.15(s,1H),2.93-2.87(m,1H),2.14-2.06(m,1H),1.72-1.60(m,2H)。

[0600] 实施例6&实施例7

[0601] 

[0602] 步骤1:化合物6-1和化合物7-1的制备

[0603] 根据与由化合物5-6-1(60.0mg,155μmol)开始制备化合物2-1和3-1的相似的方法制备化合物6-1和化合物7-1的混合物(20.0mg,51.5μmol,32.1%产率)。LCMS:389.2[M+H]$^+$。

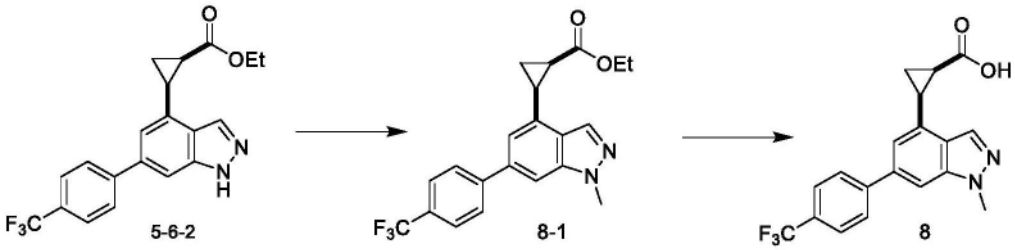
[0604] 步骤2:实施例6和实施例7的制备

[0605] 根据与由化合物6-1和化合物7-1(35.0mg,90μmol)开始制备实施例2和实施例3的相似的方法制备实施例6(15.0mg,41.5μmol,46.1%)和实施例7(10.0mg,27.8μmol,30.8%产率)。

[0606] 实施例6LCMS:361.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.35(s,1H),7.86-7.84(m,2H),7.76-7.74(m,2H),7.71(s,1H),7.10(s,1H),4.24(s,3H),2.81-2.76(m,1H),2.10-2.05(m,1H),1.67-1.57(m,2H)。

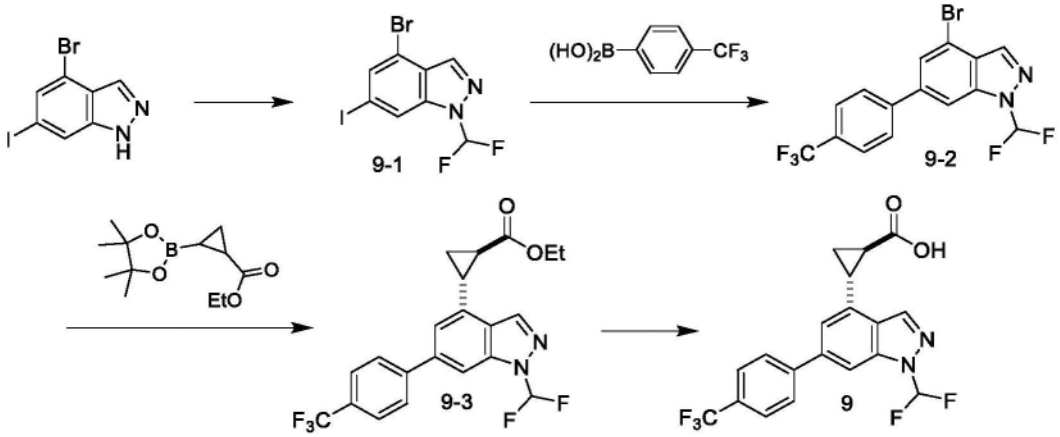
[0607] 实施例7LCMS:361.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.41(s,1H),8.13(s,1H),7.90-7.88(m,2H),7.77-7.75(m,2H),7.67(s,1H),7.13(s,1H),4.11(s,3H),2.89-2.80(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.69-1.63(m,1H),1.59-1.50(m,1H)。

[0608] 实施例8

[0609] 

[0610] 根据与由化合物5-6-2(40.0mg,0.11mmol)开始制备实施例6和实施例7的相似的方法制备实施例8(30.0mg,0.08mmol,80.8%)。LCMS:361.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.19(s,1H),7.94-7.91(m,2H),7.79-7.77(m,2H),7.69(s,1H),7.35(s,1H),2.98-2.92(m,1H),2.35-2.30(m,1H),1.84-1.80(m,1H),1.57-1.52(m,1H)。

[0611] 实施例9

[0612] 

[0613] 步骤1:化合物9-1的制备

[0614] 在25℃,在N_2下,向4-溴-6-碘-1H-吲唑(600mg,1.86mmol)和KF(432mg,7.43mmol)在ACN(10.0mL)中的溶液中加入(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(992mg,3.72mmol)达2小时。将混合物在25℃搅拌5小时。将反应混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物9-1(200mg,0.54mmol,28.9%)。LCMS:374.8$[M+H]^+$。

[0615] 步骤2:化合物9-2的制备

[0616] 向化合物9-1(200mg,0.54mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(91.7mg,0.48mmol)和Pd(dppf)Cl_2(39.2mg,0.05mmol)在二噁烷(6mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(114mg,1.07mmol)。将反应在80℃搅拌2小时。将混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物9-2(140mg,0.36mmol,66.7%)。LCMS:392.8$[M+H]^+$。

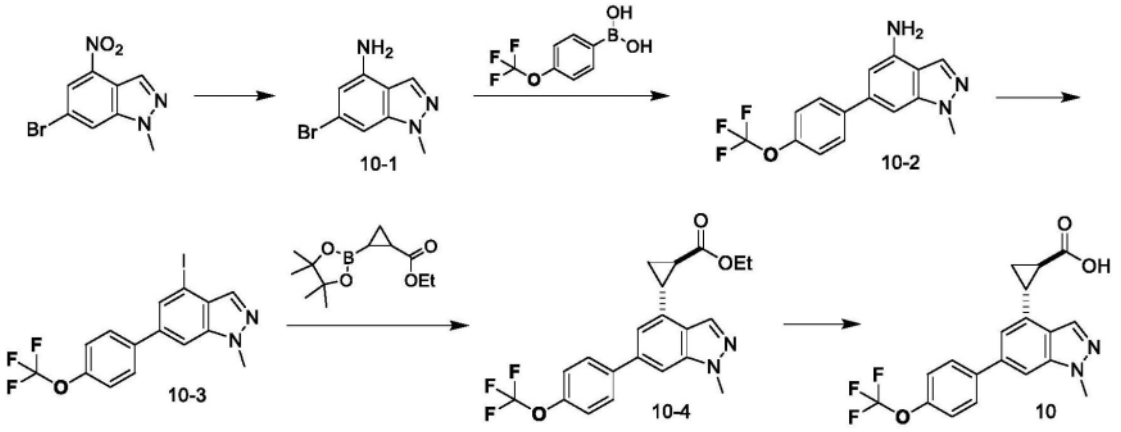
[0617] 步骤3:化合物9-3的制备

[0618] 向化合物9-2(140mg,0.36mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(129mg,0.54mmol)和Pd(dppf)Cl_2(26.2mg,0.04mmol)在二噁烷(3mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入K_2CO_3(98.9mg,0.72mmol),并且将反应在80℃、在N_2下搅拌2小时。将混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到化合物9-3(30.0mg,0.07mmol,19.8%)。LCMS:425.1$[M+H]^+$。

[0619] 步骤4:实施例9的制备

[0620] 向化合物9-3(30.0mg,0.07mmol)在EtOH(4mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入LiOH(5.93mg,0.14mmol)。将混合物在60℃搅拌30分钟并且浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例9(11.8mg,0.03mmol,42.5%)。LCMS:397.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.42-8.41(m,1H),8.00-7.71(m,6H),7.32(s,1H),2.96-2.94(m,1H),2.18-2.14(m,1H),1.75-1.72(m,1H),1.69-1.64(m,1H)。

[0621] 实施例10

[0622] 

[0623] 步骤1:化合物10-1的制备

[0624] 向6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑(10g,39.05mmol)在EtOH(100mL)中的溶液中加入NH_4Cl(10.44g,195.27mmol)在H_2O(50mL)和Fe(10.90g,195.27mmol)中的溶液。将混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水(5mL)稀释,并且用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物10-1(4.2g,18.577mmol,47.57%)。LCMS:226.1$[M+H]^+$。

[0625] 步骤2:化合物10-2的制备

[0626] 向化合物10-1(450mg,1.99mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(615mg,3.00mmol)和Pd(dppf)Cl_2(146mg,0.20mmol)在二噁烷(3mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入K_2CO_3(825mg,5.97mmol),并且将反应在80℃搅拌2小时。将混合物倒入水(50mL)中,并且用EtOAc(20mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物10-2(600mg,1.95mmol,98.1%)。LCMS:308.3$[M+H]^+$。

[0627] 步骤3:化合物10-3的制备

[0628] 在0℃,向化合物10-2(400mg,1.30mmol)在HCl(1mL)和H_2O(1mL)中的溶液中缓慢加入在H_2O(1mL)中的亚硝酸钠(180mg,2.60mmol)。将反应在0℃搅拌30分钟,然后在0℃缓慢加入CuI(18.6mg,0.10mmol)和KI(648mg,3.91mmol)。将反应在0℃搅拌1小时。将反应混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取,将有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物10-3(200mg,0.478mmol,36.74%)。LCMS:419.2$[M+H]^+$。

[0629] 步骤4:化合物10-4的制备

[0630] 向化合物10-3(200mg,0.48mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(172mg,0.72mmol)和Pd(dppf)Cl_2(70.0mg,0.10mmol)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入K_2CO_3(198mg,1.44mmol),并且将反应在80℃、在N_2下搅拌2小时。将混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物10-4(30mg,0.074mmol,15.51%)。LCMS:405.2$[M+H]^+$。

[0631] 步骤5:实施例10的制备

[0632] 向化合物10-4(50.0mg,0.12mmol)在EtOH(4.0mL)和H_2O(2.0mL)中的溶液中加入LiOH(10.4mg,0.25mmol),并且将反应在25℃搅拌2小时。将混合物浓缩,并且将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例10(10.0mg,0.03mmol)。LCMS:377.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲

醇-d_4)δ8.13(s,1H),7.83-7.81(m,2H),7.65(s,1H),7.40-7.38(m,2H),7.13(s,1H),4.13(s,3H),2.91-2.86(m,1H),2.13-2.08(m,1H),1.72-1.61(m,2H)。

[0633] 实施例11

[0634] 根据与制备实施例10的相似的方法,通过使用(4-异丙基苯基)硼酸来替代(4-(三氟甲基)苯基)硼酸,制备实施例11(10.0mg,0.03mmol)。LCMS:335.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.11(s,1H),7.66-7.64(m,2H),7.60(s,1H),7.37-7.35(m,2H),7.13(s,1H),4.12(s,3H),3.01-2.94(m,1H),2.90-2.85(m,1H),2.11-2.06(m,1H),1.71-1.60(m,2H),1.32(d,J=6.9Hz,6H)。

[0635] 实施例12

[0636] 根据与制备实施例10的相似的方法,通过使用5-溴-2-甲基-7-硝基-2H-吲唑来替代6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑,制备实施例12(30mg,0.138mmol)。LCMS:377.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.23(s,1H),7.77-7.71(m,3H),7.34(d,J=8.1Hz,2H),7.24-7.23(m,1H),4.25(s,3H),3.02-2.97(m,1H),2.30-2.25(m,1H),1.82-1.78(m,1H),1.67-1.62(m,1H)。

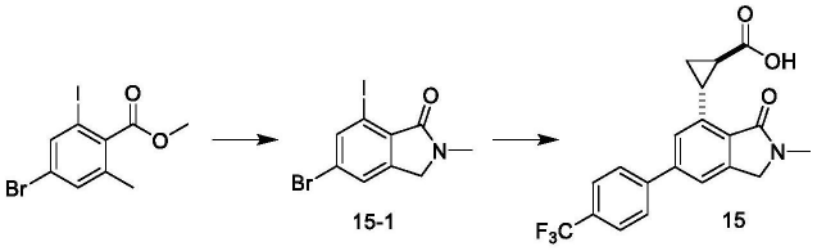
[0637] 实施例13

[0638] 根据与制备实施例10相似的方法,通过使用8-溴-6-硝基喹啉来替代6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑,制备实施例13(10mg,0.028mmol)。LCMS:358.4[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.96-8.95(m,1H),8.43-8.40(m,1H),8.11-8.10(m,1H),7.99-7.97(m,2H),7.82-7.80(m,2H),7.69-7.68(m,1H),7.60-7.57(m,1H),3.68-3.63(m,1H),2.16-2.14(m,1H),1.79-1.75(m,1H),1.71-1.66(m,1H)。

[0639] 实施例14

[0640] 根据与制备实施例10的相似的方法,通过使用4-溴-6-硝基苯并[d]噻唑来替代6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑,制备实施例14(15mg,41.3μmol)。LCMS:364.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.28(s,1H),8.25(s,1H),7.92-7.90(m,2H),7.79-7.77(m,2H),7.70(s,1H),3.27-3.21(m,1H),2.40-2.38(m,1H),1.92-1.87(m,1H),1.64-1.59(m,1H)。

[0641] 实施例15

[0642] 

[0643] 步骤1:化合物15-1的制备

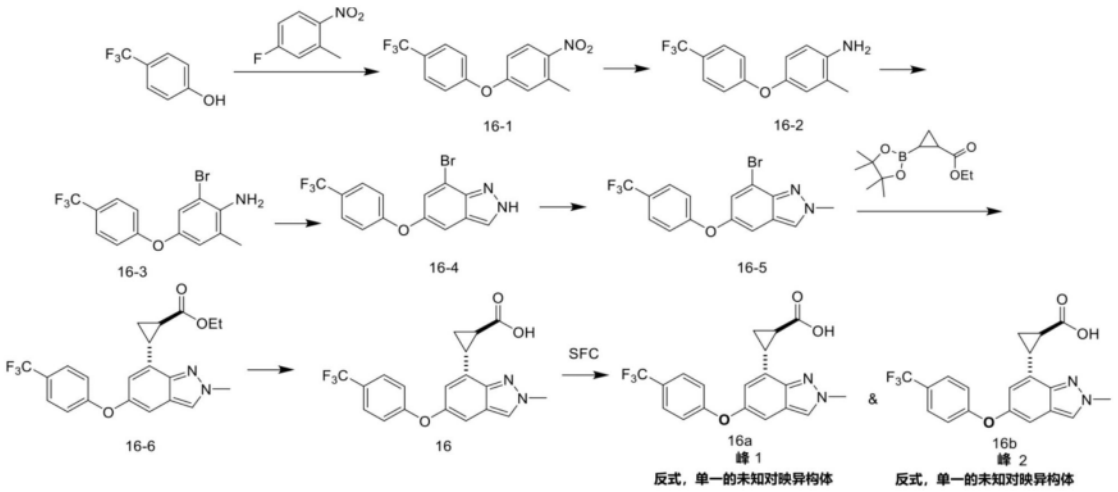
[0644] 向4-溴-2-碘-6-甲基苯甲酸甲酯(3.00g,8.45mmol)在CCl_4(30.0mL)中的溶液中加入NBS(3.31g,18.5mmol)和过氧化苯甲酰(1.02g,4.22mmol)。将混合物在80℃搅拌7小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,并且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到4-溴-2-(溴甲基)-6-碘苯甲酸甲酯(3.20g,7.38mmol,87.3%)。LCMS:433.9[M+H]$^+$。向4-溴-2-(溴甲基)-6-碘苯甲酸甲酯(3.20g,7.37mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入甲胺(0.60g,

18.43mmol)。将混合物搅拌并且在50℃加热8小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并且用EtOAc(80mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物15-1(1.10g,3.12mmol,42.4%)。LCMS:351.8$[M+H]^+$。

[0645] 步骤2:实施例15的制备

[0646] 根据与制备实施例10的相似的方法,通过使用化合物15-1来替代化合物10-3,制备实施例15(15.0mg,0.04mmol)。LCMS:398.2$[M+Na]^+$。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ7.87-7.85(m,2H),7.79-7.77(m,2H),7.68(s,1H),7.26(s,1H),4.52(s,2H),3.90-3.85(m,1H),3.20(s,3H),2.03-1.99(m,1H),1.71-1.66(m,1H),1.61-1.56(m,1H)。

[0647] 实施例16、实施例16a和16b

[0648] 

[0649] 步骤1:化合物16-1的制备

[0650] 向4-(三氟甲基)苯酚(15.7g,96.7mmol)和4-氟-2-甲基-1-硝基苯(10.0g,64.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入K_2CO_3(8.90g,64.5mmol),并且将反应在80℃搅拌5小时。将混合物倒入水(200mL)中,用EtOAc(40mL×3)萃取。有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物16-1(8.00g,26.9mmol,41.7%)。

[0651] 步骤2:化合物16-2的制备

[0652] 向化合物16-1(6000mg,20.2mmol)和NH_4Cl(3240mg,60.6mmol)在EtOH(60mL)和H_2O(30mL)中的溶液中加入Fe(3380mg,60.6mmol),并且将反应在60℃搅拌2小时。将混合物过滤并且浓缩。将残留物倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物16-2(5.20g,19.5mmol,96.4%)。LCMS:268.1$[M+H]^+$。

[0653] 步骤3:化合物16-3的制备

[0654] 向化合物16-2(5.20g,19.5mmol)在ACN(60mL)中的溶液中加入NBS(6.90g,38.9mmol),并且将反应在0℃搅拌1小时。将混合物浓缩,并且将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物16-3(4.60g,13.3mmol,68.3%)。LCMS:347.9$[M+H]^+$。

[0655] 步骤4:化合物16-4的制备

[0656] 在0℃,向化合物16-3(4.60g,13.3mmol)在AcOH(38mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加

入$NaNO_2$(0.90g,13.3mmol)。将混合物在20℃搅拌2小时。将混合物浓缩并且用H_2O(200mL)稀释,用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(120mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物16-4(4.00g,11.2mmol,84.3%)。LCMS:358.9$[M+H]^+$。

[0657] 步骤5:化合物16-5的制备

[0658] 向化合物16-4(3.00g,8.40mmol)在EtOAc(30mL)中的溶液中加入三甲基氧鎓四氟硼酸盐(1.50g,10.1mmol),并且将反应在20℃搅拌2小时。将反应混合物浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物16-5(2.50g,6.74mmol,80.2%)。LCMS:371.1$[M+H]^+$。

[0659] 步骤6:化合物16-6的制备

[0660] 向化合物16-5(250mg,0.67mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(162mg,0.67mmol)和Pd(dppf)Cl_2(493mg,0.67mmol)在二噁烷(6mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入K_2CO_3(93.1mg,0.67mmol),并且将反应在80℃、在N_2下搅拌2小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物16-6(100mg,0.25mmol,36.7%)。LCMS:405.0$[M+H]^+$。

[0661] 步骤7:实施例16的制备

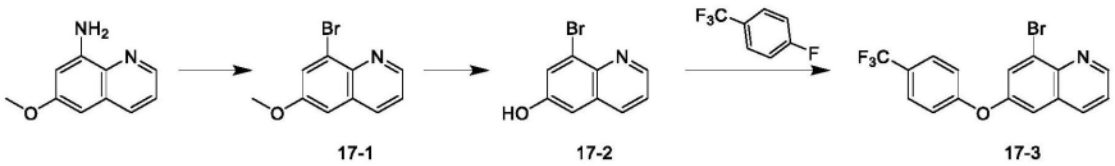
[0662] 向化合物16-6(60.0mg,0.15mmol)在EtOH(3mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入LiOH(12.5mg,0.30mmol),并且将反应在25℃搅拌2小时。将混合物浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例16(20.0mg,0.05mmol,35.8%)。LCMS:377.3$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.14(s,1H),7.61(d,J=8.5Hz,2H),7.17(d,J=2.1Hz,1H),7.06(d,J=8.5Hz,2H),6.75(d,J=1.9Hz,1H),4.22(s,3H),2.94-2.91(m,1H),2.24-2.13(m,1H),1.69-1.67(m,1H),1.62-1.58(m,1H)。

[0663] 步骤8:实施例16a和16b的手性分离

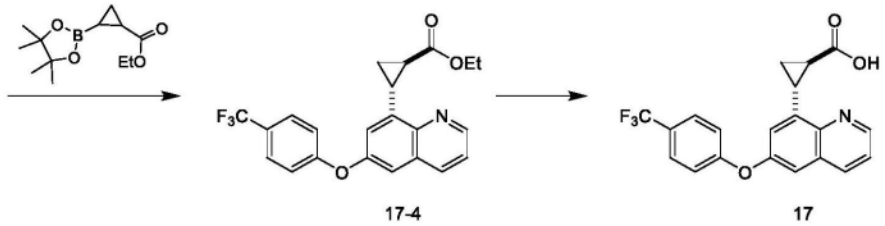
[0664] 将外消旋的实施例16(60mg,0.16mmol)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD 250mm*30mm,10um;流动相:[CO2-EtOH];梯度:20%-20%B,历经2.5分钟)分离,得到实施例16a(24mg,0.07mmol,43.8%),保留时间:1.24分钟。LCMS:377.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.12(s,1H),7.61(d,J=8.6Hz,2H),7.15(d,J=1.9Hz,1H),7.06(d,J=8.6Hz,2H),6.74(d,J=1.8Hz,1H),4.22(s,3H),2.98-2.88(m,1H),2.23-2.15(m,1H),1.68-1.58(m,2H)。

[0665] 以及实施例16b(19mg,0.05mmol,31.6%),保留时间:1.41分钟。LCMS:377.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.11(s,1H),7.62(d,J=8.5Hz,2H),7.15-7.03(m,3H),6.77(s,1H),4.22(s,3H),2.89-2.82(m,1H),2.14-2.05(m,1H),1.54(dt,J=9.0,4.5Hz,1H),1.38(dd,J=16.7,7.8Hz,1H)。

[0666] 实施例17



[0667]



[0668] 步骤1:化合物17-1的制备

[0669] 向6-甲氧基喹啉-8-胺(4.00g,23.0mmol)在ACN(50mL)中的溶液中加入$CuBr_2$(0.10g,18.3mmol)。在室温搅拌30分钟后,缓慢加入2-甲基-2-(亚硝基氧基)丙烷(2.37g,23.0mmol)。然后将混合物在60℃搅拌2小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,并且用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物17-1(500mg,2.10mmol,9.10%)。LCMS:240.1$[M+H]^+$。

[0670] 步骤2:化合物17-2的制备

[0671] 在0℃,向化合物17-1(500mg,2.10mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入三溴硼烷(526mg,2.10mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时,过滤并且浓缩,得到化合物17-2(400mg,1.78mmol,85.0%)。LCMS:224.1$[M+H]^+$。

[0672] 步骤3:化合物17-3的制备

[0673] 向化合物17-2(400mg,1.78mmol)和1-氟-4-(三氟甲基)苯(586mg,3.57mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(1.75g,5.36mmol)。将反应在110℃搅拌10小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,并且用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物17-3(250mg,0.68mmol,38.0%)。LCMS:370.1$[M+H]^+$。

[0674] 步骤4:化合物17-4的制备

[0675] 向化合物17-3(200mg,0.54mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(130mg,0.54mmol)和Pd(dppf)Cl_2(397mg,0.54mmol)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入K_2CO_3(75.1mg,0.54mmol),将反应在80℃搅拌2小时。将混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取,将有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物17-4(60.0mg,0.15mmol,27.5%)。

[0676] 步骤5:实施例17的制备

[0677] 向化合物17-4(100mg,0.25mmol)在EtOH(4mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入LiOH(10.5mg,0.25mmol),将反应在25℃搅拌2小时。将混合物浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例17(20.0mg,0.05mmol,21.5%)。LCMS:374.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)9.03(s,1H),8.16-8.14(m,1H),7.68-7.66(m,2H),7.54-7.53(m,1H),7.24-7.20(m,2H),7.16-7.14(m,2H),3.74-3.69(m,1H),1.98-1.94(m,1H),1.90-1.86(m,1H),1.64-1.59(m,1H)。

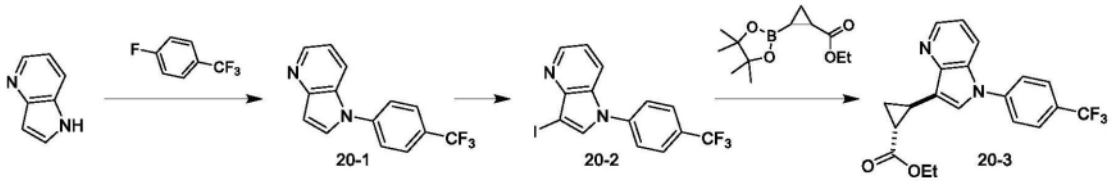
[0678] 实施例18

[0679] 根据与制备实施例17的相似的方法,通过使用4-溴-1-甲基吲唑-6-醇来替代8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉制备实施例18(38.7mg,0.103mmol)。LCMS:377.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.13(s,1H),7.69-7.67(m,2H),7.16-7.09(m,3H),6.65(s,1H),4.02-3.98(m,3H),2.85(s,1H),2.03(brs,1H),1.66(brs,1H),1.54(brs,1H)。

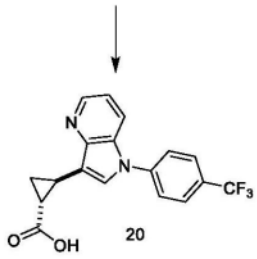
[0680] 实施例19

[0681] 根据与制备实施例17的相似的方法,通过使用4-溴-1-甲基吲唑-6-醇来替代8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉,并且使用1-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯来替代1-氟-4-(三氟甲基)苯,制备实施例19(20.0mg,0.051mmol)。LCMS:391.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(s,1H),7.76(dd,J=26.2,8.2Hz,4H),7.09(s,1H),6.57-6.56(m,1H),5.30(s,2H),3.99(s,3H),2.70-2.66(m,1H),2.02-1.92(m,1H),1.53-1.49(m,2H)。

[0682] 实施例20



[0683]



[0684] 步骤1:化合物20-1的制备

[0685] 在N_2下,向1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(4.00g,33.8mmol)在DMF(40.0mL)中的溶液中加入1-氟-4-(三氟甲基)苯(6.11g,37.2mmol)和Cs_2CO_3(33.0g,101mmol)。将反应在80℃搅拌3小时。将混合物用水(50mL)稀释,并且用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层用盐水(50mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,得到化合物20-1。LCMS:263.1[M+H]$^+$。

[0686] 步骤2:化合物20-2的制备

[0687] 在N_2下,向化合物20-1(1.00g,3.81mmol)在DMF(15mL)和ACN(15mL)中的溶液中加入NIS(1.72g,7.62mmol),并且将反应在25℃搅拌12小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释,并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物20-2。LCMS:389.3[M+H]$^+$。

[0688] 步骤3:化合物20-3的制备

[0689] 向化合物20-2(860mg,2.21mmol)和2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(798mg,3.32mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入K_2CO_3(918mg,6.64mmol)和Pd(dppf)Cl_2(162mg,0.22mmol)。将混合物脱气并且用N_2吹扫3次并且在100℃搅拌12小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释,并且用EtOAc(10mL×4)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化,得到化合物20-3。LCMS:375.1[M+H]$^+$。

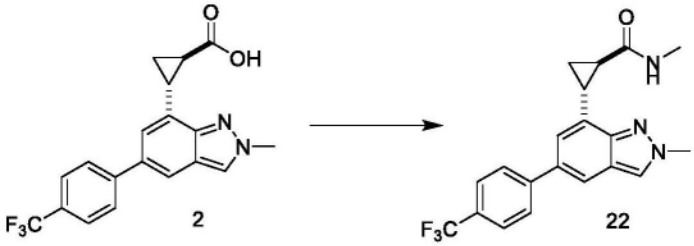
[0690] 步骤4:实施例20的制备

[0691] 在25℃,在N_2下,向化合物20-3(50.0mg,0.13mmol)在THF(0.5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入LiOH.H_2O(16.8mg,0.401mmol)。将反应在40℃搅拌3小时。加入2M HCl以调节pH至约6,然后加入EtOAc(10mL)。收集有机相,将水层用EtOAc(10.0mL×4)萃取。将合并的有机层用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化,得到实施例20。LCMS:347.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(dd,J=4.6,1.1Hz,1H),8.06(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),7.99(s,1H),7.93(d,J=8.6Hz,2H),7.85(d,J=8.5Hz,2H),7.27(dd,J=8.4,4.6Hz,1H),2.67-2.59(m,1H),2.22-2.13(m,1H),1.69(td,J=8.1,3.6Hz,1H),1.46-1.39(m,1H)。

[0692] 实施例21

[0693] 根据与制备实施例20的相似的方法,通过使用5-甲基-1H-吲哚来替代1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,制备实施例21(20.0mg,0.051mmol)。LCMS:358.1[M-H]$^-$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.85-7.83(m,2H),7.74-7.72(m,2H),7.54-7.49(m,2H),7.34(s,1H),7.11(d,J=8.5Hz,1H),2.60-2.55(m,1H),2.48(s,3H),1.89-1.84(m,1H),1.60-1.55(m,1H),1.48-1.43(m,1H)。

[0694] 实施例22

[0695] 

[0696] 向实施例2(20.0mg,55.5μmol)、HATU(158mg,0.42mmol)和TEA(0.06mL,0.42mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入甲胺(17.2mg,0.56mmol)。将混合物在25℃、在N_2下搅拌2小时,然后倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例22(15.96mg,42.7μmol,76.9%产率)。LCMS:374.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.26(s,1H),7.85-7.84(m,3H),7.75-7.73(m,2H),7.29-7.28(m,1H),4.25(s,3H),2.92-2.87(m,1H),2.80(s,3H),2.33-2.29(m,1H),1.71-1.66(m,1H),1.64-1.59(m,1H)。

[0697] 根据实施例22中的合成顺序,使用相应的起始材料,制备下表3中的化合物。

[0698] 表3

[0699]

实施例	起始材料	MW $[M+H]^+$ & ^1H NMR
23	实施例 2 & $EtNH_2$	LCMS: 388.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 3H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
24	实施例 7 & $MeNH_2$	LCMS: 374.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 4H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.51 (m, 1H)。
25	实施例 7 & NH_4OH	LCMS: 360.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.18

[0700]

		(s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H) , 1.59 - 1.54 (m, 1H)
26	实施例 7 & 二甲胺	LCMS: 388.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 - 8.16 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 2H)
27	实施例 7 & 丙-2-胺	LCMS: 402.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 6H)。
28	实施例 7 & 1-(吡啶-2-基)乙-1-胺	LCMS: 465.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58-8.57 (m, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 5H)。
29	实施例 7 & 2-氨基乙-1-醇	LCMS: 404.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.52 (m, 1H)
30	实施例 7 & 2-甲氧基乙-1-胺	LCMS: 418.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H)
31	实施例 7 & 氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 416.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 4H), 7.33 (s, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 4H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 1.81 - 1.77 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H)。
32	实施例 9 & $MeNH_2$	LCMS: 410.2 $[M+H]^+$。 ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.01 - 7.68 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 4H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H)。
33	实施例 12 & $MeNH_2$	LCMS: 390.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 3H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 1H),

[0701]

		1.68 - 1.59 (m, 2H)。
34	实施例 16 & $MeNH_2$	LCMS: 390.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 2H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H)。
34a	实施例 16a & $MeNH_2$	LCMS: 390.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 2H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H)。
34b	实施例 16b & $MeNH_2$	LCMS: 390.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.16 - 7.15 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.73 - 6.72 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 2H)。
35	实施例 18 & NH_4Cl	LCMS: 376.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 1H)。
36	实施例 18 & $MeNH_2$	LCMS: 390.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.63 - 6.62 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 1H)。
37	实施例 19 & $MeNH_2$	LCMS: 404.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 - 8.12 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 29.6, 8.1 Hz, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.68 (m, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 1.29 (s, 2H)。
38	实施例 13 & $MeNH_2$	LCMS: 371.2 $[M+H]^+$。 ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.99 - 8.98 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.16 (m, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H)。
39	实施例 14 & $MeNH_2$	LCMS: 377.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H)
52	实施例 16a & 甲	LCMS: 393.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15

[0702]

	烷-d_3-胺	(s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 2H)
53	实施例 16b & 甲烷-d_3-胺	LCMS: 393.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.74 - 6.73 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 2H)
54	实施例 16b & (S)-2-氨基丙-1-醇	LCMS: 434.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.72 - 6.71 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.98 - 3.96 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
55	实施例 16b & (R)-2-氨基丙-1-醇	LCMS: 434.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
56	实施例 16 & 丙-2-胺	LCMS: 418.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
56a	实施例 16a & 丙-2-胺	LCMS: 418.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 2H), 6.71 - 6.70 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.49 (ddd, J = 4.0, 6.3, 8.3 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
56b	实施例 16b & 丙-2-胺	LCMS: 418.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.73 - 6.72 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
57	实施例 16 & 1-(吡啶-2-基)乙-1-胺	LCMS: 481.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.16 - 8.15 (m, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.23 - 4.22 (m, 3H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.51 (m, 3H)
58a	实施例 16a & 氮	LCMS: 432.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 (s,

[0703]

	杂环丁烷-3-醇	1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H)
58b	实施例 16b & 氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 432.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.55 - 8.46 (m, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.4 (s, 3H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 2H)
59a	实施例 16a & (R)-2-氨基-2-(吡啶-2-基)乙-1-醇	LCMS: 497.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H)
59b	实施例 16b & (R)-2-氨基-2-(吡啶-2-基)乙-1-醇	LCMS: 497.5 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H)
60	实施例 16b & 3-甲基氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 446.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.82 - 6.81 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 3H)
61	实施例 16b & (S)-吗啉-2-基甲醇	LCMS: 476.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.45 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H)
62	实施例 16b & (R)-吗啉-2-基甲醇	LCMS: 476.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.17 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H)

	63	实施例 16b & (3R,4S)-吡咯烷-3,4-二醇	LCMS: 462.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 5H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 1.67 - 1.63 (m, 2H)
	64	实施例 16b & (3S,4S)-吡咯烷-3,4-二醇	LCMS: 462.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.09 -7.04 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)
	65	实施例 16b & (3R,4R)-吡咯烷-3,4-二醇	LCMS: 462.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.09 -7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 2H)
	66	实施例 16b & 氨基乙腈	LCMS: 415.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.09 -7.01 (m, 2H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 5H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 2H)
[0704]	67	实施例 16b & 1-氨基环丙烷-1-甲腈	LCMS: 441.5 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 3H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 2H)
	68	实施例 16b & (R)-2-氨基丙腈	LCMS: 428.9 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 3H)
	69	实施例 16b & (S)-2-氨基丙腈	LCMS: 429.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.49 (m, 3H)
	70	实施例 16b & 氮杂环丁烷-3-甲腈	LCMS: 441.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 2H)

[0705]

71	实施例 16b & 氮烷甲腈 (azanecarbonitrile)	LCMS: 401.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H)
72	实施例 16b & (2R)-四氢吡咯-2-甲腈	LCMS: 455.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 - 8.10 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 2.93 -2.81 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H)
73	实施例16b & (2S)-四氢吡咯-2-甲腈	LCMS: 455.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.47 - 2.13 (m, 5H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)
74	实施例 16b & 六氢吡啶-4-醇	LCMS: 460.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.08 -7.00 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 3H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H)
75a	实施例 16b & 反式-哌啶-3,4-二醇	LCMS: 476.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.82 (br s, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 4.12 - 3.92 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 1H)
75b	实施例 16b & 反式-哌啶-3,4-二醇	LCMS: 476.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 3H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.40 (m, 1H), 2.10 - 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.43 (m, 3H)
77	化合物 76-3b & 氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 435.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 2H)

[0706]

80	实施例 17 & $MeNH_2$	LCMS: 387.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 - 8.81 (m, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H)
84	实施例 83 & $MeNH_2$	LCMS: 376.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H)
94	实施例 93 & $MeNH_2$	LCMS: 376.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 4.71 -4.60 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 6H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 2H)
95	实施例 16b & 6-氨基螺[3.3]庚-2-醇	LCMS: 486.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42-8.32 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 4H), 1.64 - 1.49 (m, 2H)
96	实施例 16b & 3-氧杂 -6- 氮杂双环[3.1.1]庚烷	LCMS: 458.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.10 -7.01 (m, 2H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 5H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.74 - 1.54 (m, 2H)
97	实施例 16b & 2-氮杂螺[3.3]庚-6-醇	LCMS: 472.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 5H), 4.15 - 3.90 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)
98	实施例 16b & 2-氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛烷	LCMS: 472.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 4H), 4.25 - 4.19 (m, 3H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H)
102	实施例 16b & 3-氨基双环[1.1.1]戊-1-醇	LCMS: 458.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.22 -

[0707]

		2.11 (m, 7H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)
103c	实施例 16b & (1R,4R,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 3H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 1H)
103d	实施例 16b & (1S,4S,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 4.04 - 3.80 (m, 1H), 3.45 - 3.21 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 2H)
103e	实施例 16b & (1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 1H)
103f	实施例 16b & (1S,4S,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.84 - 6.70 (m, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 1H), 3.20 - 2.93 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.44 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.45 (m, 3H), 1.61 - 1.21 (m, 1H)
104	实施例 16b & (1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇	LCMS: 486.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 3H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.04 (m, 5H), 1.97 - 1.59 (m, 5H)
105	实施例 16b & (1R,3R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇	LCMS: 486.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 4H), 1.84 - 1.52 (m,

[0708]

		6H)
110	实施例 16b & 硫代吗啉 1,1-二氧化物	LCMS: 494.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H)
111	实施例 16b & 4-甲基-1,4-氮杂膦烷 4-氧化物	LCMS: 492.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.18 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.65 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.15 - 1.84 (m, 4H), 1.71 - 1.60 (m, 5H)
112a	实施例 16b & 反式-4-甲氧基吡咯烷-3-醇	LCMS: 476.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.39 - 3.36 (m, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H)
112b	实施例 16b & 反式-4-甲氧基吡咯烷-3-醇	LCMS: 476.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.87 - 3.66 (m, 3H), 3.65 - 3.47 (m, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H)
114	实施例 16b & 2,5-二氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷	LCMS: 488.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.44 - 8.31 (m, 1 H), 7.68 - 7.58 (m, 2 H), 7.29 - 7.22 (m, 1 H), 7.13 - 7.05 (m, 2 H), 7.05 - 6.92 (m, 1 H), 4.53 - 4.37 (m, 2 H), 4.34 - 4.24 (m, 3 H), 4.09 - 3.39 (m, 8 H), 2.88 - 2.77 (m, 1 H), 2.75 - 2.43 (m, 1 H), 1.73 - 1.53 (m, 2 H)
115	实施例 16b & 6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-5-酮	LCMS: 499.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.12 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2 H), 7.18 - 7.15 (m, 1 H), 7.08 - 7.03 (m, 2 H), 6.82 - 6.78 (m, 1 H), 4.47 - 4.41 (m, 1 H), 4.26 - 4.14 (m, 5 H), 3.98 - 3.88 (m, 1 H), 2.90 - 2.77 (m, 4 H), 2.45 - 2.35 (m, 2 H), 2.25 - 2.12 (m, 1 H), 1.76 - 1.56 (m, 2H)
116a	实施例 16b & (7-内)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-醇	LCMS: 502.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 3H), 3.96 - 3.69 (m, 5H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H)

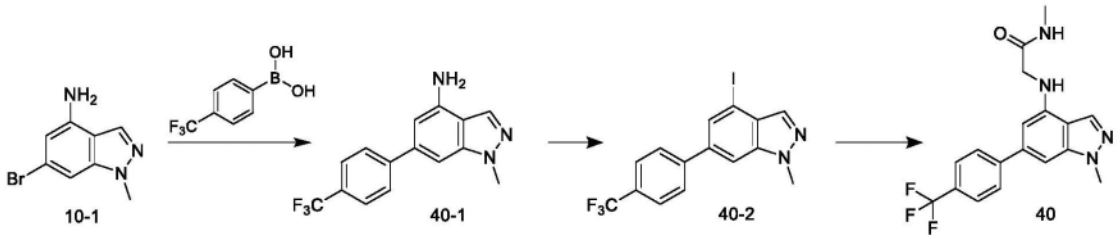
[0709]

116b	实施例 16b & (7-外)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-醇	LCMS: 502.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 4H)
117	实施例 16b & 3-氨基硫杂环丁烷 1,1-二氧化物	LCMS: 480.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H)
118	化合物 108-8b & 3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷	LCMS: 459.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 1H)
119	化合物 108-8b & (1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷	LCMS: 459.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 - 8.02 (m, 1 H), 7.78 - 7.66 (m, 2 H), 7.37 - 7.27 (m, 2 H), 6.91 - 6.81 (m, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 3.93 - 3.78 (m, 2 H), 3.73 - 3.52 (m, 1 H), 3.49 - 3.37 (m, 1 H), 2.92 - 2.75 (m, 2 H), 2.63 - 2.52 (m, 1 H), 2.01 - 1.89 (m, 2 H), 1.89 - 1.81 (m, 1 H), 1.80 - 1.69 (m, 1 H)
120	化合物 108-8b & (1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷	LCMS: 459.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 2.95 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 1H)
121	实施例 16b & 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-3-酮	LCMS: 471.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.94 - 6.76 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 2H)
122	实施例 16b & 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷	LCMS: 457.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.47 (br s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 5H), 4.12 - 3.85 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.91 -

[0710]

		2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 2H)
123	实施例 16b & 3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯 (酰胺偶联后，在 HCl 条件下进行脱 boc 保护)	LCMS: 457.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 3.92 - 3.35 (m, 4H), 2.92 - 2.75 (m, 1H), 2.46 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)
125	实施例 16b & 2-氨基乙-1-醇	LCMS: 420.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (s, 1 H), 7.64 - 7.56 (m, 2 H), 7.17 - 7.13 (m, 1 H), 7.07 - 7.00 (m, 2 H), 6.76 - 6.70 (m, 1 H), 4.20 (s, 3 H), 3.65 - 3.58 (m, 2 H), 3.37 - 3.32 (m, 2 H), 2.90 - 2.81 (m, 1 H), 2.29 - 2.21 (m, 1 H), 1.62 - 1.45 (m, 2 H)
134	实施例 16b & (二甲基亚磺酰亚基)胺	LCMS: 452.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.76 - 6.65 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 6H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 2H)
135	实施例 16b & 1-氮杂螺[3.3]庚-6-酮	LCMS: 470.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 6.68 - 6.75 (m, 1H), 5.92 - 6.04 (m, 1H), 4.18 - 4.23 (m, 3H), 3.50 - 3.59 (m, 2H), 3.16 - 3.24 (m, 2H), 2.79 - 2.90 (m, 3H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 1.49 - 1.60 (m, 2H)
136	实施例 16b & 1-氮杂螺[3.3]庚-6-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11-8.19 (m, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 6.76 - 6.93 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.12 - 4.18 (m, 1H), 3.97 - 4.05 (m, 1H), 3.83 - 3.94 (m, 1H), 2.80 - 2.99 (m, 3H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 2.50 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.48 (m, 3H), 1.57 - 1.73 (m, 1H)

[0711] 实施例40

[0712] 

[0713] 步骤1:化合物40-1的制备

[0714] 将化合物10-1(2.00g,8.846mmol)、(2.52g,13.3mmol)、K_2CO_3(3.67g,26.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.65g,0.885mmol)在二噁烷(20mL)和H_2O(5mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次,然后将混合物在100℃、在N_2气氛下搅拌3小时。将混合物用水(20mL)稀释,并且用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物40-1(2.70g,9.27mmol,粗品)。LCMS:292.2$[M+H]^+$。

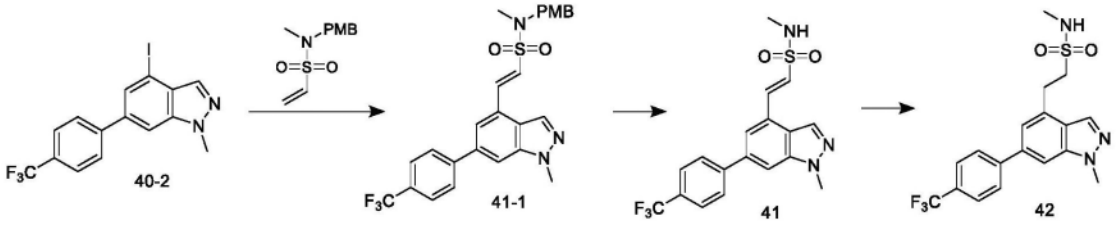
[0715] 步骤2:化合物40-2的制备

[0716] 向化合物40-1(2.70g,9.27mmol)在H_2O(10mL)中的溶液中加入HCl(15.5mL,185mmol)和亚硝酸钠(1.92g,27.8mmol)在H_2O(10mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌0.5小时。向混合物中加入在H_2O(10mL)中的碘化钾(7.69g,46.3mmol)和碘化亚铜(I)(0.88g,4.64mmol),并且将其在25℃搅拌2小时。将混合物用Na_2SO_3(30mL)淬灭,并且用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机层用$NaHCO_3$(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物40-2(2.20g,5.47mmol,59.0%)。

[0717] 步骤3:实施例40的制备

[0718] 向化合物40-2(30.0mg,0.06mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中加入TFA(0.3mL,0.06mmol),并且将混合物在25℃、在N_2气氛下搅拌6小时。将混合物浓缩并且将残留物通过反相HPLC纯化,得到实施例40(6.14mg,0.02mmol,26.4%)。LCMS:410.0[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(s,1H),7.98-7.96(m,2H),7.83-7.79(m,3H),7.63(s,1H),5.93(s,1H),7.85(s,1H),4.45(s,2H),4.16(s,3H),3.51-3.43(m,5H),2.65(s,3H)。

[0719] 实施例41&实施例42

[0720] 

[0721] 步骤1:化合物41-1的制备

[0722] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(1.50g,9.92mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TEA(4.83mL,34.7mmol),然后加入2-氯乙烷-1-磺酰氯(1.78g,10.9mmol)。将混合物搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释,并且用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基乙磺酰胺(2.00g,8.28mmol,83.5%)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.36-7.22(m,2H),6.97-6.90(m,2H),6.73-6.58(m,1H),6.20(d,J=16.5Hz,1H),6.12-6.04(m,1H),4.18(s,2H),3.85-3.76(m,3H),2.65(s,3H)。

[0723] 向化合物40-2(150mg,0.37mmol)、N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基乙磺酰胺(135mg,0.56mmol)和$Pd(OAc)_2$(8.37mg,0.04mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入TEA(0.16mL,1.12mmol)。将反应在80℃搅拌2小时。将反应混合物倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物41-1(80.0mg,0.16mmol,41.6%)。LCMS:516.1[M+H]$^+$。

[0724] 步骤2:实施例41的制备

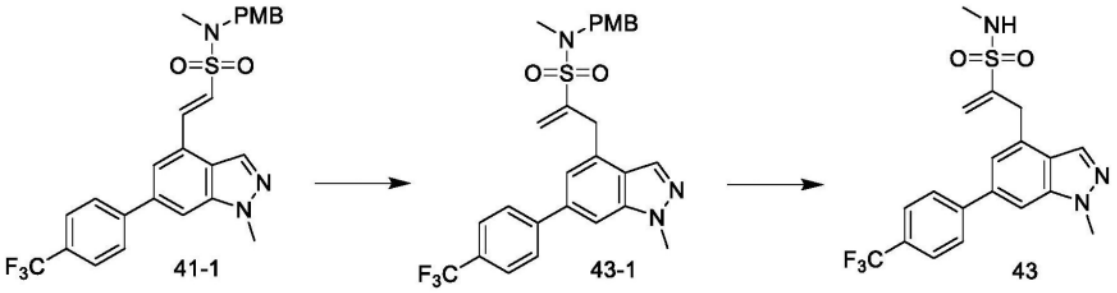
[0725] 向化合物41-1(100mg,0.194mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物在25℃、在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物浓缩。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到实施例41(40.0mg,0.101mmol,52.1%)。LCMS:396.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.37-8.34(m,1H),8.02-7.96(m,3H),7.85-7.77(m,4H),7.30-7.24(m,1H),4.19(s,3H),2.72(s,3H)。

[0726] 步骤3:实施例42的制备

[0727] 在Ar气氛下,向实施例41(15.0mg,0.04mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入Pd/C

(20.0mg,10％纯度)。将混悬液脱气并且用H_2(0.01g,6.01mmol)吹扫3次。将混合物在H_2(30Psi)下、在20℃搅拌10小时。将混合物过滤,并且将滤饼用THF(5mL×3)洗涤,然后将滤液浓缩。将粗品通过反相HPLC纯化,得到实施例42(8.63mg,0.02mmol,57.2％)。LCMS:398.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.15(s,1H),7.94(d,J＝8.3Hz,2H),7.80-7.72(m,3H),7.40(s,1H),4.13(s,3H),3.51-3.43(m,5H),2.74(s,3H)。

[0728] 实施例43

[0729] 

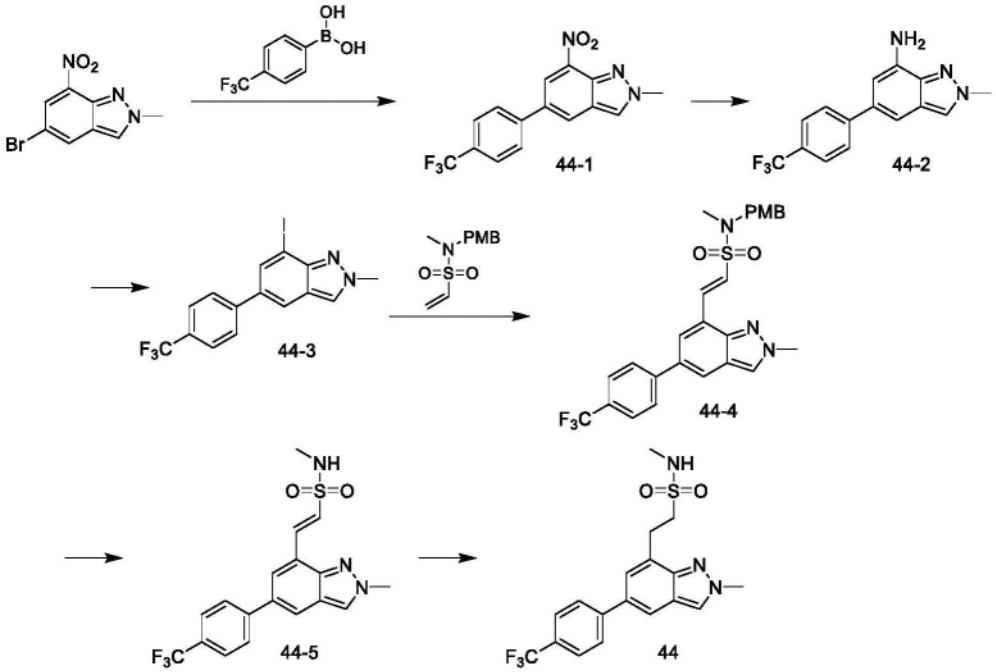
[0730] 步骤1:化合物43-1的制备

[0731] 向三甲基碘化亚砜(128mg,0.58mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入NaH(23.2mg0.58mmol)。在25℃搅拌0.5小时后,在N_2下加入化合物41-1(100mg,0.19mmol)在DMSO(5mL)中的溶液。将反应在25℃搅拌10小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(10mL×5)萃取。有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,得到化合物43-1(30.0mg,粗品)。LCMS:530.1[M+H]$^+$。

[0732] 步骤2:实施例43的制备

[0733] 向化合物43-1(50.0mg,0.12mmol)、2-氨基-N-甲基乙酰胺(16.4mg,0.19mmol)、$Pd_2(dba)_3$(22.8mg,0.03mmol)和Xantphos(36.0mg,0.06mmol)在甲苯(4mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(122mg,0.37mmol),并且将反应在100℃、在N_2下搅拌6小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取,将有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例43(8.19mg,0.03mmol,26.05％)。LCMS:263.4[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(s,1H),7.94-7.88(m,3H),7.85-7.79(m,2H),7.14(s,1H),6.22(s,1H),4.00(s,4H),3.88(s,3H),2.61(d,J＝4.6Hz,3H)。

[0734] 实施例44

[0735] 

[0736] 步骤1:化合物44-1的制备

[0737] 向5-溴-2-甲基-7-硝基-2H-吲唑(1.00g,3.91mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.11g,5.86mmol)和Pd(dppf)Cl_2(285mg,0.39mmol)在二噁烷(20mL)和H_2O(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.62mg,11.7mmol)。将反应在80℃、在N_2下搅拌2小时。将混合物倒入H_2O(100mL)中,用EtOAc(30mL×3)萃取,将有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物44-1(1.00g,3.11mmol,79.7%)。LCMS:322.3$[M+H]^+$。

[0738] 步骤2:化合物44-2的制备

[0739] 向Pd/C(331mg,10%)在MeOH(10mL)中的溶液中加入化合物44-1(1.00mg,3.11mmol),将反应在25℃搅拌3小时。将混合物过滤并且浓缩,得到化合物44-2(650mg,2.23mmol,71.7%)。LCMS:292.1$[M+H]^+$。

[0740] 步骤3:化合物44-3的制备

[0741] 在0℃,向化合物44-2(450mg,1.55mmol)在H_2O(2mL)和浓HCl(2.0mL)中的溶液中缓慢加入在H_2O(2.0mL)中的亚硝酸钠(128mg,1.85mmol),将反应在0℃搅拌30分钟。缓慢加入在H_2O(2mL)中的碘化钾(769mg,4.63mmol),将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,并且用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物44-3(300mg,0.75mmol,48.29%)。LCMS:402.9$[M+H]^+$。

[0742] 步骤4:化合物44-4的制备

[0743] 向化合物44-3(150mg,0.37mmol)、N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基乙磺酰胺(135mg,0.56mmol)和Pd$(OAc)_2$(8.37mg,0.04mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入TEA(0.16mL,1.12mmol),将反应在80℃搅拌2小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取,将有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物44-4(80.0mg,0.16mmol,41.6%)。LCMS:516.1$[M+H]^+$。

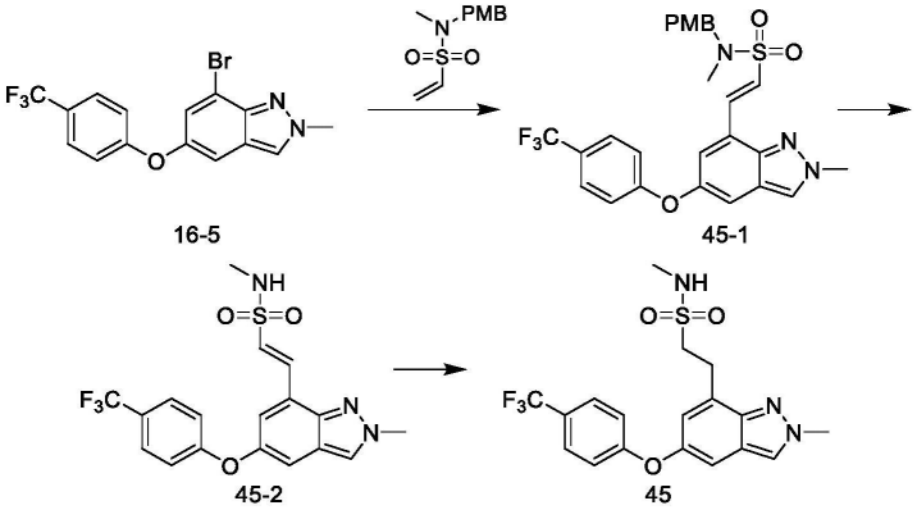
[0744] 步骤5:化合物44-5的制备

[0745] 向化合物44-4(60mg,0.12mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(0.20mL,0.04mmol),将反应在25℃搅拌2小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,用DCM(20mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,得到化合物44-5(50.0mg,0.13mmol,粗品)。LCMS:396.2$[M+H]^+$

[0746] 步骤5:实施例44的制备

[0747] 向Pd/C(13.5mg,10%纯度)在MeOH(2mL)中的溶液中加入化合物44-5(50.0mg,0.13mmol),并且将反应在25℃、在H_2下搅拌2小时。将混合物过滤,将液相浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,得到实施例44(10.0mg,0.03mmol,19.9%)。LCMS:398.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.30(s,1H),7.93-7.91(m,1H),7.87(d,J=8.1Hz,2H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.52(s,1H),4.60(s,1H),4.27(s,3H),3.65-3.58(m,2H),3.53-3.44(m,2H),2.77(s,3H)。

[0748] 实施例45

[0749] 

[0750] 步骤1:化合物45-1的制备

[0751] 向化合物16-5(200mg,0.54mmol)、N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基乙磺酰胺(195mg,0.81mmol)和双[三(2-甲基丙-2-基)磷烷]钯(0)(27.5mg,0.05mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入TEA(0.22mL,1.62mmol),将反应在100℃、在微波条件下搅拌2小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中,用EtOAc(20mL×2)萃取,将有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物45-1(190mg,0.36mmol,66.3%)。LCMS:554.2$[M+Na]^+$。

[0752] 步骤2:化合物45-2的制备

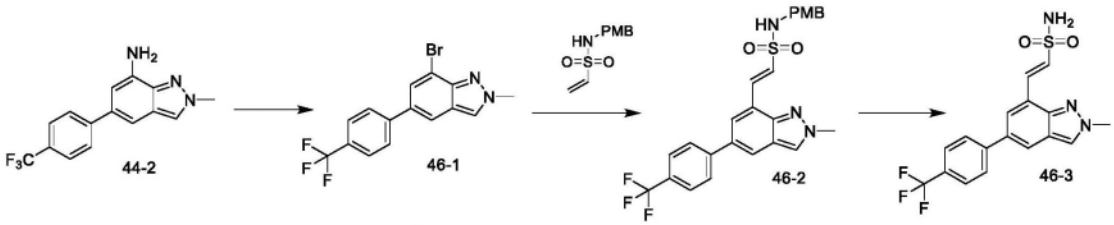
[0753] 向化合物45-1(200mg,0.38mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(0.50mL,0.38mmol)。将混合物搅拌2小时并且浓缩,得到化合物45-2(120mg,0.29mmol,77.5%)。LCMS:412.0$[M+H]^+$。

[0754] 步骤3:实施例45的制备

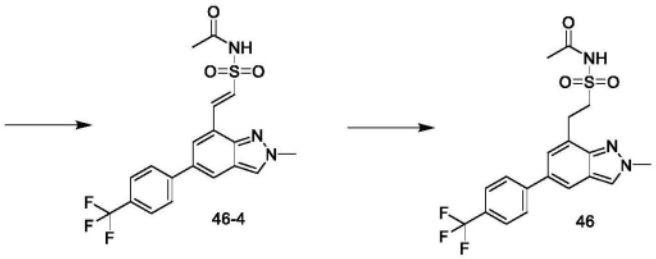
[0755] 将化合物45-2(120mg,0.29mmol)和Pd/C(310mg,10%纯度)在MeOH(10mL)中的混合物脱气并且用H_2吹扫3次,将混合物在25℃、在H_2气氛下搅拌3小时。将混合物过滤并且浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化,得到实施例45(35.3mg,0.08mmol,29.5%),为白色固体。

LCMS:414.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.17(s,1H),7.63(d,J=8.6Hz,2H),7.24(d,J=2.1Hz,1H),7.10(d,J=8.6Hz,2H),6.99-6.98(m,1H),4.24(s,3H),3.59-3.53(m,2H),3.43-3.39(m,2H),2.75(s,3H)。

[0756] 实施例46



[0757]



[0758] 步骤1:化合物46-1的制备

[0759] 将化合物44-2(2g,6.87mmol)和溴(10mL)在H_2O(10mL)中的混合物冷却至0℃,然后加入在H_2O(10mL)中的亚硝酸钠(0.5g,6.87mmol),在0℃搅拌15分钟,然后缓慢加入在HBr(10mL)中的亚硝酸钠(0.5g,6.87mmol)和溴化亚铜(I)(1.1g,7.55mmol)。将混合物在25℃搅拌12小时,并且加入饱和的$NaHCO_3$水溶液以调节pH至约7,然后用EtOAc(5mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物46-1(1g,2.82mmol,41.0%)。LCMS:356.9[M+H]$^+$。

[0760] 步骤2:化合物46-2的制备

[0761] 将化合物46-1(100mg,0.282mmol)、N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙磺酰胺(83.2mg,0.366mmol)、双[三(2-甲基丙-2-基)磷烷]钯(0)(14.4mg,0.028mmol)、TEA(0.120mL,0.845mmol)在DMF(1mL)中的混合物在120℃、在微波条件下搅拌2小时。将反应通过H_2O(1mL)淬灭,用EtOAc(1mL×3)萃取,用盐水(1mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物46-2(70mg,0.140mmol,49.6%)。LCMS:502.0[M+H]$^+$。

[0762] 步骤3:化合物46-3的制备

[0763] 向化合物46-2(70mg,0.140mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TFA(0.5mL),在40℃搅拌2小时。向混合物中加入饱和的$NaHCO_3$水溶液以调节pH至约8,用DCM(1mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,得到化合物46-3粗品(60mg,0.157mmol)。LCMS:763.3[2M+H]$^+$。

[0764] 步骤3:化合物46-4的制备

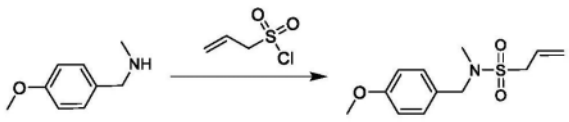
[0765] 在0℃,向化合物46-3(60mg,0.157mmol)在0.25mL DCM中的溶液中加入在1mL DCM中的乙酰氯(38.5mg,0.472mmol)和TEA(0.11mL,0.787mmol),将混合物在25℃搅拌5小时并且通过加入饱和的$NaHCO_3$水溶液(1mL)进行淬灭,然后用DCM(1mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物46-4(20.0mg,0.047mmol,30.0%)。LCMS:424.1[M+H]$^+$。

[0766] 步骤4:实施例46的制备

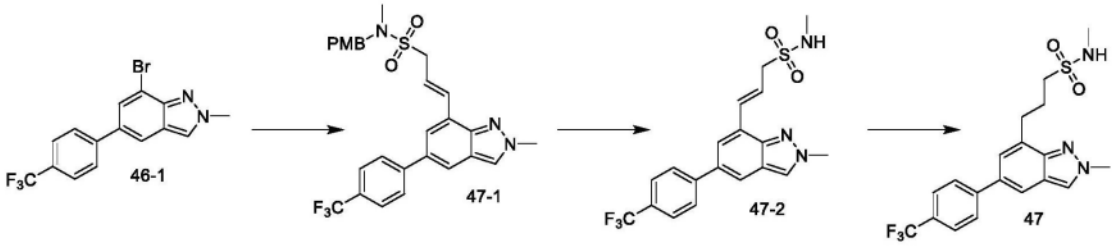
[0767] 将化合物46-4(20.0mg,0.047mmol)和Pd/C(2.00mg,10%纯度)在MeOH(0.20mL)中

的混合物在25℃、在H_2气氛下搅拌。将反应过滤并且浓缩,通过制备型HPLC纯化,得到实施例46(2.26mg,0.005mmol,28.2%)。LCMS:426.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.28(s,1H),7.92-7.89(m,1H),7.89-7.84(m,2H),7.76-7.70(m,2H),7.51-7.48(m,1H),4.25(s,3H),3.95-3.86(m,2H),3.57-3.45(m,2H),2.66(s,3H)。

[0768] 实施例47



[0769]



[0770] 步骤1:化合物47-1的制备

[0771] 向1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(1.00g,6.61mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TEA(1.30g,13.2mmol)和丙-2-烯-1-磺酰氯(0.90g,6.61mmol),将反应在室温搅拌18小时。将反应混合物用EtOAc(10mL×3)萃取,用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,得到粗品N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-烯-1-磺酰胺(71.9mg,0.28mmol),另外将其溶于DMF(1mL),并且加入化合物46-1(100mg,0.282mmol)、TEA(0.12mL,0.85mmol)和双[三(2-甲基丙-2-基)磷烷]钯(0)(14.4mg,0.028mmol)。将混合物脱气并且用N_2吹扫3次,在130℃、在N_2气氛下搅拌2小时。将反应冷却至室温,通过水进行淬灭,用EtOAc(2mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物47-1(88.0mg,0.166mmol,59.0%)。LCMS:530.4[M+H]$^+$。

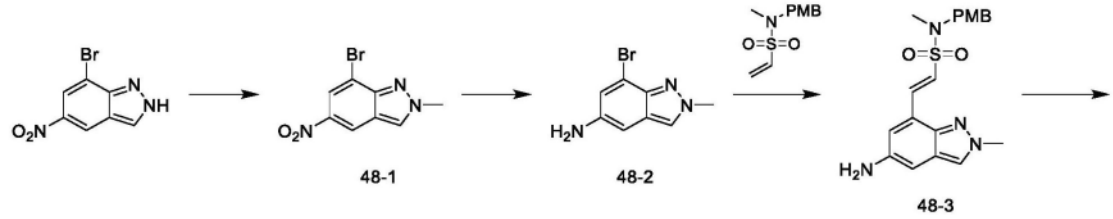
[0772] 步骤2:化合物47-2的制备

[0773] 将化合物47-1(88.0mg,0.166mmol)和TFA(1mL,0.161mmol)在DCM(1mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次,将混合物在25℃、在N_2气氛下搅拌2小时。向混合物中加入饱和的$NaHCO_3$水溶液以调节pH至约7。加入10mL水并且用EtOAc(2mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,得到化合物47-2(63.0mg,0.15mmol,92.6%)。LCMS:410.3[M+H]$^+$;

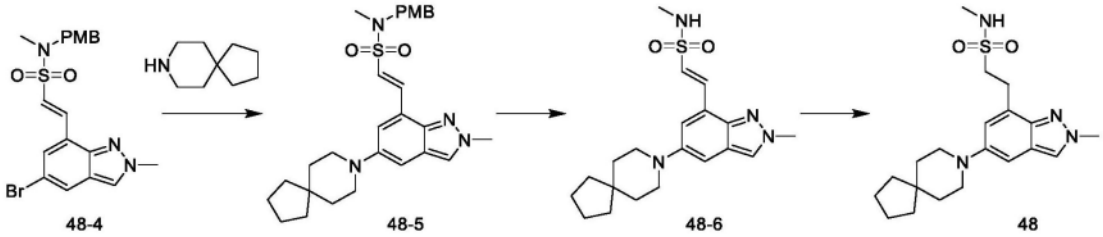
[0774] 步骤3:实施例47的制备

[0775] 在N_2气氛下,向化合物47-2(63.0mg,0.15mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入Pd/C(30mg,10%纯度)。将混悬液脱气并且用H_2吹扫3次,在H_2(15Psi)下、在25℃搅拌12小时。将反应过滤并且浓缩,通过制备型HPLC纯化,得到实施例47(23.8mg,0.06mmol,37.6%)。LCMS:412.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.29(s,1H),7.91-7.84(m,3H),7.78-7.72(m,2H),7.48(s,1H),4.30-4.25(m,3H),3.23-3.17(m,2H),3.16-3.10(m,2H),2.66(s,3H),2.36-2.26(m,2H)。

[0776] 实施例48



[0777]



[0778] 步骤1:化合物48-1的制备

[0779] 向7-溴-5-硝基-2H-吲唑(5.00g,20.6mmol)在EtOAc(50mL)中的溶液中加入三甲基氧鎓四氟硼酸盐(3.1g,20.6mmol),并且将反应在25℃搅拌18小时。减压浓缩以除去EtOAc,将残留物浓缩,并且用$NaHCO_3$溶液将pH调节至约8。过滤后,将固体残留物用水(100mL×3)洗涤,浓缩,得到化合物48-1(5.90g,19.5mmol,粗品)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84-8.81(m,1H),8.15-8.14(m,1H),4.25(s,3H)。

[0780] 步骤2:化合物48-2的制备

[0781] 在N_2下,向化合物48-1(5.90g,19.5mmol,粗品)在EtOH(60mL)和H_2O(60mL)中的溶液中加入Fe(5.10g,92.1mmol)和NH_4Cl(4.90g,92.1mmol),将反应在80℃搅拌2小时。将反应过滤并且浓缩,用DCM(100mL×4)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,得到化合物48-2(3.8g,16.8mmol,73.0%产率)。LCMS:228.3$[M+H]^+$;

[0782] 步骤3:化合物48-3的制备

[0783] 在N_2下,在25℃,向化合物48-2(300mg,1.17mmol)和N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基乙磺酰胺(384mg,1.59mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入TEA(551μL,3.98mmol)和Pd(P(t-Bu)$_3$)$_2$(67.8mg,0.133mmol),将反应在120℃、在微波下搅拌2小时。将反应用EtOAc(20mL×4)和H_2O(10mL)萃取,用盐水(1mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到化合物48-3(265mg,0.686mmol,51.7%产率)。LCMS:387.4$[M+H]^+$;

[0784] 步骤4:化合物48-4的制备

[0785] 在N_2下,在0℃,向化合物48-3(210mg,0.543mmol)在HBr(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入$NaNO_2$(45.0mg,0.652mmol)在H_2O(2mL)中的溶液。将反应在0℃搅拌0.5小时,在N_2下、在0℃加入在HBr(2mL)中的CuBr(233mg,1.63mmol),将反应在25℃搅拌8小时。在N_2下,在0℃,加入CuBr(77.9mg,0.543mmol)在HBr(1mL)中的溶液,将反应在25℃搅拌8小时,使用$NaHCO_3$溶液将pH调节至约6,然后过滤,并且用EtOAc 60mL(20mL×3)萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并且通过制备型TLC纯化,得到化合物48-4(101mg,0.224mmol,41.3%产率)。LCMS:452.3$[M+H]^+$;

[0786] 步骤5:化合物48-5的制备

[0787] 在N_2下,在25℃,向化合物48-4(80mg,0.178mmol)和8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐

(46.8mg,0.266mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入t-BuONa(51.2mg,0.533mmol)、RuPhos(33.2mg,0.071mmol)、三[(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮]双[钯(0)](32.5mg,0.036mmol),将反应在100℃搅拌2小时。将反应混合物通过H_2O(5mL)淬灭,用EtOAC(10mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,通过制备型TLC纯化,得到化合物48-5(51mg,0.100mmol,56.4%)。LCMS:509.5$[M+H]^+$;

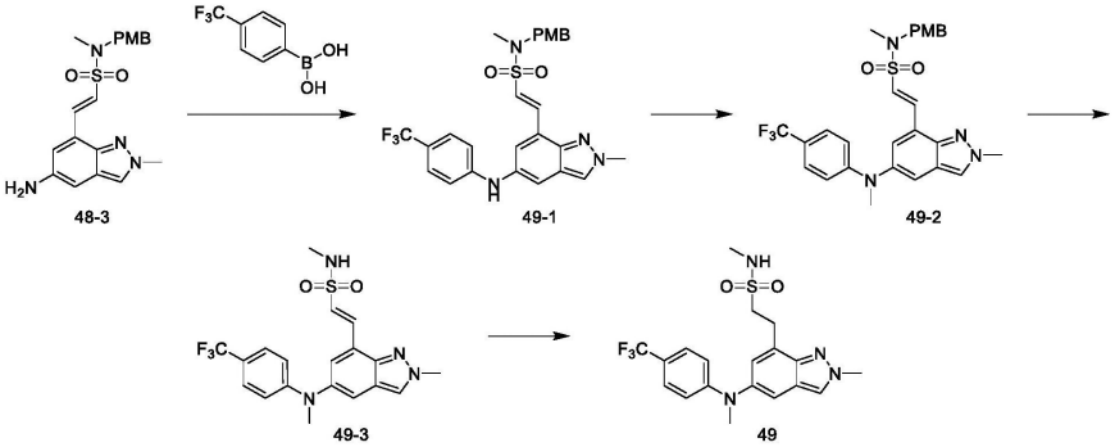
[0788] 步骤6:化合物48-6的制备

[0789] 将化合物48-5(51mg,0.100mmol)在DCM(1mL)和TFA(0.3mL)中的溶液在25℃、在N_2气氛下搅拌2小时,用$NaHCO_3$溶液将pH调节至约7。将反应混合物用EtOAC(5mL×4)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,得到化合物48-6(42.0mg,0.108mmol,粗品)。LCMS:389.4$[M+H]^+$。

[0790] 步骤7:实施例48的制备

[0791] 在Ar气氛下,向化合物48-6(42.0mg,0.108mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入Pd/C10%(20mg,0.188mmol)。将混悬液脱气并且用H_2吹扫3次,在H_2(15Psi)下、在25℃搅拌8小时。将反应过滤,用MeOH(20mL×3)洗涤,浓缩并且通过HPLC纯化,得到实施例48(6.8mg,0.017mmol,16.1%)。LCMS:391.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.02(s,1H),7.09-7.03(m,2H),4.18(s,3H),3.56-3.50(m,2H),3.40-3.34(m,2H),3.14-3.09(m,4H),2.72(s,3H),1.72-1.67(m,8H),1.57-1.51(m,4H)。

[0792] 实施例49

[0793] 

[0794] 步骤1:化合物49-1的制备

[0795] 将在DCM(0.5mL)中的化合物48-3(720mg,1.86mmol)、[(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(389.1mg,2.04mmol)、双(乙酸)铜(507.4mg,2.79mmol)、TEA(1.29mL,9.31mmol)在25℃搅拌2小时。将反应通过H_2O(5mL)淬灭,用DCM(3mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并且通过制备型TLC纯化,得到化合物49-1(70.0mg,0.13mmol)。LCMS:531.1$[M+H]^+$;

[0796] 步骤2:化合物49-2的制备

[0797] 在0℃,向在DMF(0.5mL)中的NaH(15.8mg,0.39mmol)中加入化合物49-1(70.0mg,0.13mmol),搅拌30分钟,加入碘甲烷(20.6mg,0.14mmol)。在25℃搅拌5小时后,将反应通过H_2O(1mL)淬灭,用EtOAc(1mL×3)萃取,用NaCl(1mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,得到化合物49-2(140mg,0.25mmol,粗品)。LCMS:545.4$[M+H]^+$;

[0798] 步骤3:化合物49-3的制备

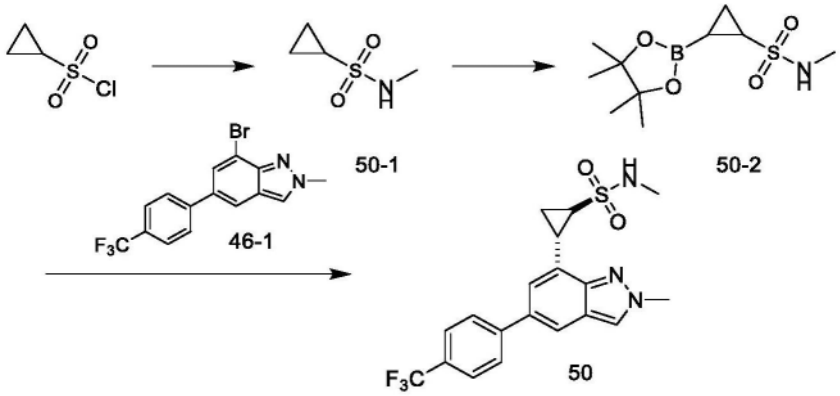
[0799] 向在DCM(0.10mL)中的化合物49-2(130mg,0.23mmol)中加入TFA(1.50mL,

0.03mmol),在45℃搅拌12小时。加入$NaHCO_3$水溶液以调节pH值至约8,将混合物用EtOAc(2mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并且通过制备型TLC纯化,得到化合物49-3(25.0mg,0.05mmol)。LCMS:425.2$[M+H]^+$;

[0800] 步骤4:实施例49的制备

[0801] 将在MeOH(0.5mL)中的化合物49-3(30.0mg,0.07mmol)和Pd/C(7.50mg,0.07mmol)在25℃、在H_2气氛下搅拌2小时。将混合物过滤,浓缩,并且通过制备型HPLC纯化,得到实施例49(5.9mg,0.01mmol,19.5%)。LCMS:427.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.37(s,1H),7.54-7.44(m,1H),7.43-7.38(m,2H),7.19(s,1H),6.89-6.81(m,2H),4.29(s,3H),3.57-3.47(m,2H),3.43-3.33(m,5H),2.74(s,3H)。

[0802] 实施例50

[0803] 

[0804] 步骤1:化合物50-1的制备

[0805] 向在DCM(20mL)中的环丙烷磺酰氯(2.00g,14.2mmol)中加入TEA(3.94mL,28.4mmol)和DMAP(0.30g,2.13mmol),将混合物在25℃搅拌3小时。将反应用水(50mL)稀释,用EtOAc(50mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并且通过柱色谱法纯化,得到化合物50-1(1.20g,8.87mmol)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86-8.85(m,1H),2.62-2.60(m,3H),2.53-2.50(m,1H),0.95-0.91(m,2H),0.89-0.87(m,2H)。

[0806] 步骤2:化合物50-2的制备

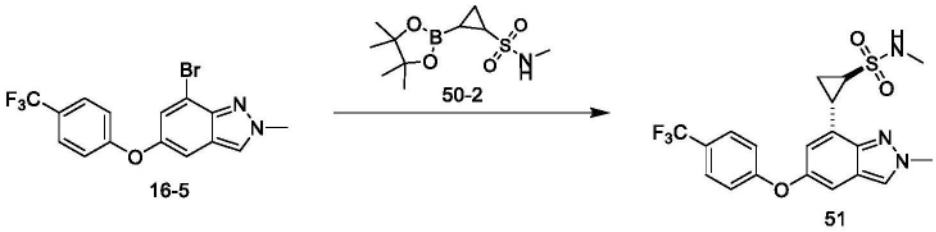
[0807] 向化合物50-1(0.90g,6.65mmol)和B_2pin_2(2.50g,9.99mmol)在THF(5mL)中的混合物中加入2,9-二甲基吡啶并[3,2-H]喹啉(0.10g,0.660mmol)和(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(0.20g,0.333mmol)。将混合物在100℃、在微波条件下搅拌5小时。将反应用水(50mL)稀释,用EtOAc(50mL×3)萃取,用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并且通过柱色谱法纯化,得到化合物50-2(1.60g,6.12mmol)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87-8.86(m,1H),2.65-2.60(m,3H),2.53-2.50(m,1H),1.16(s,12H),0.95-0.92(m,2H),0.89-0.88(m,2H)。

[0808] 步骤3:实施例50的制备

[0809] 向化合物50-2(441mg,1.68mmol)和化合物46-1(150mg,0.422mmol)在二噁烷(5mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(46.3mg,0.063mmol)和K_2CO_3(146mg,1.05mmol)。在N_2气氛下、在95℃搅拌3小时后,将混合物用H_2O(50mL)稀释,用EtOAc(80mL×2)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过HPLC纯化,得到实施例50(26.3mg,0.064mmol,15.2%)。LCMS:410.2$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.28(s,1H),7.89-7.85(m,3H),7.75

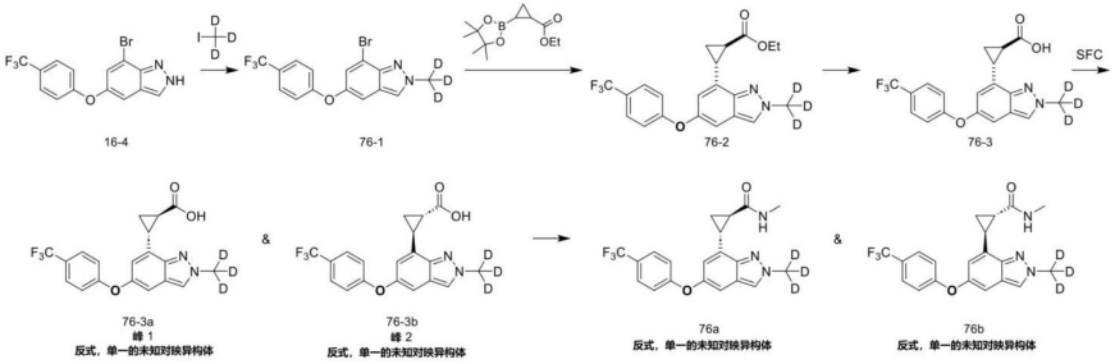
(s,2H),7.40(s,1H),4.26(s,3H),3.44-3.36(m,1H),3.13-3.04(m,1H),2.81(s,3H),2.00-1.93(m,1H),1.81-1.70(m,1H)。

[0810] 实施例51

[0811] 

[0812] 根据与由化合物16-5(150mg,0.422mmol)开始制备实施例50的相似的方法制备实施例51(3mg,0.007mmol,6.4%)。LCMS:426.2[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.15(s,1H),7.62-7.60(m,2H),7.20-7.19(m,1H),7.07-7.05(m,2H),6.87-6.86(m,1H),4.21(s,3H),3.31-3.25(m,1H),3.06-2.97(m,1H),2.76(s,3H),1.86-1.84(m,1H),1.71-1.69(m,1H)。

[0813] 实施例76a&76b

[0814] 

[0815] 步骤1:化合物76-1的制备

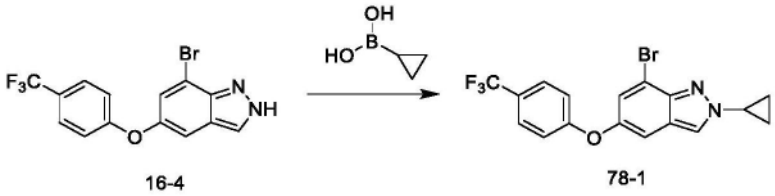
[0816] 将化合物16-4(4.00g,11.2mmol)、三氘代(碘)甲烷(1.95g,13.4mmol)和Cs_2CO_3(7.30g,22.4mmol)在DMF(40mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次,将混合物在25℃、在N_2气氛下搅拌12小时。在25℃,将混合物通过水(10mL)淬灭,用EtOAc(40mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物76-1(1.25g,3.34mmol)。LCMS:376.2[M+H]$^+$。

[0817] 根据与由化合物76-1开始制备实施例16a&16b的相似的方法制备化合物76-3a&76-3b。根据与制备实施例34a&34b的相似的方法制备实施例76a&76b。

[0818] 实施例76a(20.5mg,0.052mmol,39.6%)。LCMS:393.4[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.14(s,1H),7.67-7.60(m,2H),7.20-7.16(m,1H),7.10-7.04(m,2H),6.77-6.72(m,1H),2.89-2.83(m,1H),2.78(s,3H),2.26-2.18(m,1H),1.60-1.51(m,2H)。

[0819] 实施例76b(30.2mg,0.077mmol,58.4%)。LCMS:393.1[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.14(s,1H),8.12-8.03(m,1H),7.67-7.60(m,2H),7.20-7.15(m,1H),7.10-7.03(m,2H),6.76-6.71(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.81-2.74(m,3H),2.26-2.18(m,1H),1.62-1.52(m,2H)。

[0820] 实施例78

[0821] 

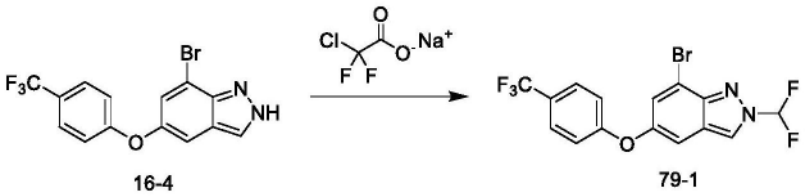
16-4 78-1

[0822] 步骤1:化合物78-1的制备

[0823] 将化合物16-4(1.00g,2.80mmol)、环丙基硼烷二醇(433mg,5.04mmol)、Na_2CO_3(742mg,7.00mmol)、双(乙酸)铜(763mg,4.20mmol)和2-(吡啶-2-基)吡啶(875mg,5.60mmol)在1,2-二氯乙烷(10mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次,将混合物在25℃、在N_2气氛下搅拌12小时。在25℃,将混合物通过水(10mL)淬灭,用盐水(10mL)稀释,用EtOAc(20mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物78-1(128mg,0.322mmol)。LCMS:399.2$[M+H]^+$;

[0824] 根据与由化合物78-1开始制备实施例16和实施例34的相似的方法制备实施例78(21.21mg,0.051mmol,51.4%)。LCMS:416.4$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(s,1H),7.66-7.59(m,2H),7.16-7.12(m,1H),7.09-7.00(m,2H),6.74-6.72(m,1H),4.13-3.97(m,1H),2.88-2.82(m,1H),2.78(s,3H),2.28-2.21(m,1H),1.61-1.55(m,2H),1.41-1.33(m,2H),1.21-1.17(m,2H)。

[0825] 实施例79

[0826] 

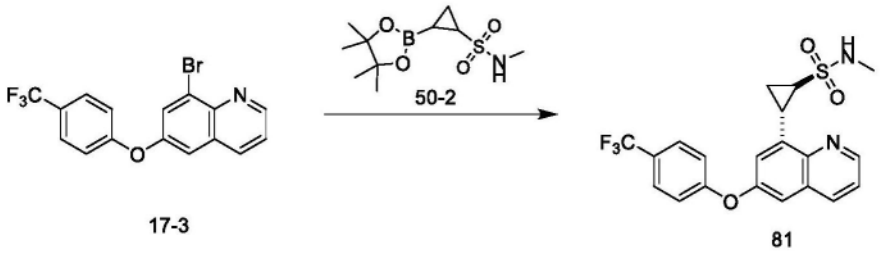
16-4 79-1

[0827] 步骤1:化合物79-1的制备

[0828] 在0℃,向化合物16-4(2.00g,5.60mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(1.71mg,11.2mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入NaH(448mg,11.2mmol)。将混合物在80℃搅拌12小时。在0℃,通过加入NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭混合物,用水(50mL×3)稀释并且洗涤,用EtOAc(20mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物79-1(460mg,1.13mmol)。LCMS:416.4$[M+H]^+$;

[0829] 根据与由化合物79-1开始制备实施例16和实施例34的相似的方法制备实施例79(71.0mg,0.167mmol,55.1%)。LCMS:426.3$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.58(s,1H),7.97-7.76(m,1H),7.70-7.64(m,2H),7.20-7.17(m,1H),7.17-7.06(m,2H),6.93-6.88(m,1H),2.89-2.82(m,1H),2.78(s,3H),2.39-2.27(m,1H),1.72-1.65(m,1H),1.61-1.55(m,1H)。

[0830] 实施例81

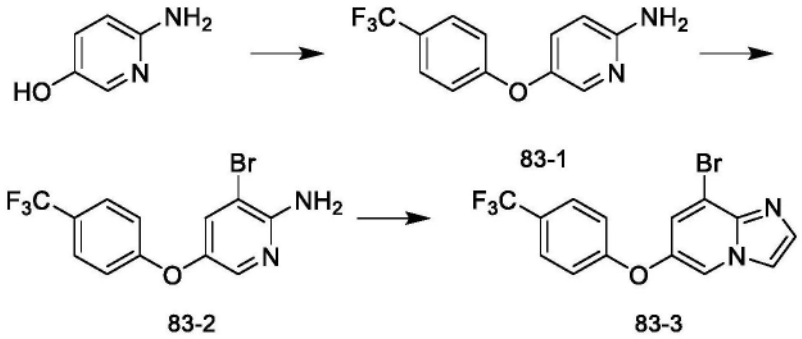
[0831] 

[0832] 根据与由化合物17-3(500mg,1.35mmol)开始制备实施例50的相似的方法制备实施例81(108mg,0.256mmol,18.8%)。LCMS:423.1[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.89-8.85(m,1H),8.26-8.21(m,1H),7.74-7.65(m,2H),7.56-7.45(m,1H),7.37-7.31(m,1H),7.30-7.25(m,1H),7.22-7.16(m,2H),3.71-3.61(m,1H),3.11-3.00(m,1H),2.77(s,3H),1.85-1.76(m,1H),1.73-1.64(m,1H)。

[0833] 实施例82

[0834] 根据与由6-溴-4-硝基-1H-吲唑开始制备实施例7的相似的方法,使用4-(三氟甲基)六氢吡啶来代替(4-(三氟甲基)苯基)硼酸,制备实施例82(1.14mg,0.003mmol,61.3%)。LCMS:368.0[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.46(br s,1H),7.92(s,1H),6.76-6.72(m,1H),6.71-6.60(m,1H),3.97(s,3H),3.90-3.83(m,2H),2.82-2.67(m,3H),2.41-2.30(m,1H),2.05-1.91(m,3H),1.81-1.67(m,2H),1.63-1.54(m,1H),1.50-1.40(m,1H)。

[0835] 实施例83

[0836] 

[0837] 步骤1:化合物83-1的制备

[0838] 向6-氨基吡啶-3-醇(3.00g,27.2mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入4-氟-1-(三氟甲基)苯(4.90g,30.0mmol)、Cs_2CO_3(26.6g,81.7mmol),将反应在100℃搅拌2小时。将反应用水(50mL)稀释,用EtOAc(40mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物83-1(6.00g,23.6mmol,86.6%)。LCMS:255.1[M+H]$^+$;

[0839] 步骤2:化合物83-2的制备

[0840] 向化合物83-1(6.00g,23.6mmol)在ACN(60mL)中的溶液中加入NBS(4.20g,23.6mmol),将反应在25℃搅拌1小时。将混合物用EtOAc和水稀释,用饱和的NaCl水溶液洗涤,浓缩,通过柱色谱法纯化,得到化合物83-2(5g,15.01mmol,63.6%)。LCMS:333.2[M+H]$^+$;

[0841] 步骤3:化合物83-3的制备

[0842] 向化合物83-2(2.00g,6.00mmol)在EtOH(20mL)、H_2O(4mL)中的溶液中加入2-氯乙醛(2.40g,12.0mmol)、$NaHCO_3$(0.6g,7.20mmol),将反应在90℃搅拌3小时。将反应稀释,用EtOAc(40mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物83-3(1.20g,3.36mmol,56.0%)。LCMS:359.1[M+H]$^+$;

[0843] 根据与制备实施例16的相似的方法,通过使用化合物83-3来替代化合物16-5,制备实施例83(4.38mg,0.012mmol,6.70%)。LCMS:363.2[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.25(s,1H),7.84(s,1H),7.69-7.63(m,2H),7.58(s,1H),7.17-7.10(m,2H),6.80-6.74(m,1H),2.98-2.86(m,1H),2.05-1.94(m,1H),1.66-1.54(m,1H),1.35-1.25(m,1H)。

[0844] 实施例85a&85b

[0845] 根据与制备实施例83的相似的方法,通过使用1-氯丙-2-酮来替代2-氯乙醛,以及与实施例58a和实施例58b相似的方法,制备实施例85a(17.63mg,0.041mmol,51.3%)和实施例85b(9.76mg,0.023mmol,28.4%)。

[0846] 实施例85a,LCMS:432.4[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.30-8.19(m,1H),7.72-7.62(m,3H),7.20-7.14(m,2H),6.98-6.92(m,1H),4.64-4.54(m,1H),4.53-4.45(m,1H),4.32-4.20(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.90-3.74(m,1H),2.89-2.77(m,1H),2.50-2.43(m,3H),2.10-1.99(m,1H),1.67-1.60(m,1H),1.53-1.46(m,1H)

[0847] 实施例85b,LCMS:432.3[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.28-8.24(m,1H),7.71-7.64(m,3H),7.20-7.14(m,2H),6.98-6.94(m,1H),4.66-4.56(m,1H),4.54-4.46(m,1H),4.31-4.19(m,1H),4.11-4.04(m,1H),3.90-3.76(m,1H),2.89-2.79(m,1H),2.52-2.43(m,3H),2.11-2.00(m,1H),1.68-1.59(m,1H),1.54-1.46(m,1H)。

[0848] 根据实施例16/16a/16b中的合成顺序,使用相应的起始材料以得到羧酸中间体或最终的化合物,制备表4中的化合物。根据与实施例22相似的方法,将羧酸中间体进一步与胺偶联得到相应的酰胺。

[0849] 表4

[0850]

实施例	羧酸的起始材料	胺	MW $[M+H]^+$ & ^1H NMR
87a & 87b	甲磺酸(1R,4R)-4-(三氟甲基)环己基酯 & 3-甲基-4-硝基苯酚	氮杂环丁烷-3-醇	实施例 87a，LCMS: 438.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 - 8.00 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.70 - 1.57 (m, 4H) 实施例 87b，LCMS: 438.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.55 (m, 4H)
88a & 88b	2-氟-5-(三氟甲基)吡啶 & 3-甲基-4-硝基苯酚	氮杂环丁烷-3-醇	实施例 88a，LCMS: 433.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 4H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 2H) 实施例 88b，LCMS: 433.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H),

[0851]

			1.68 - 1.51 (m, 2H)
89a & 89b	4-(二氟甲基)苯酚 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮杂环丁烷-3-醇	实施例 89a，LCMS: 414.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.90 - 6.58 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 4H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H) 实施例 89b，LCMS: 414.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.89 - 6.59 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H)
90a & 90b	3,4-二氟苯酚 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮杂环丁烷-3-醇	实施例 90a，LCMS: 400.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 4.22 (m, 3H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 2H) 实施例 90b，LCMS: 400.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 3H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H)
93	6,6-二氟螺[3.3]庚-2-醇 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	-	LCMS: 363.4 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 6H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H)

[0852]

126	6-(三氟甲基)吡啶-3-醇 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 433.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 2H)
127	2-(三氟甲基)嘧啶-5-醇 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 434.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 - 8.56 (m, 2H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 4H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H)
129	3,4,5-三氟苯酚 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 418.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H)
130	4-氯苯酚 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 398.0 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 2H)
131	4-(五氟硫)苯酚 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 398.0 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 - 8.21 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 6.95 - 7.08 (m, 2 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 4.42 - 4.61 (m, 2 H), 4.15 - 4.29 (m, 4 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 2.75 - 2.83 (m, 1 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 1.51 - 1.71 (m, 2 H)
132 & 133	2,4-二氟-1-(三氟甲基)苯	氮杂环丁烷-3-	实施例 132，LCMS: 450.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 7.57

[0853]

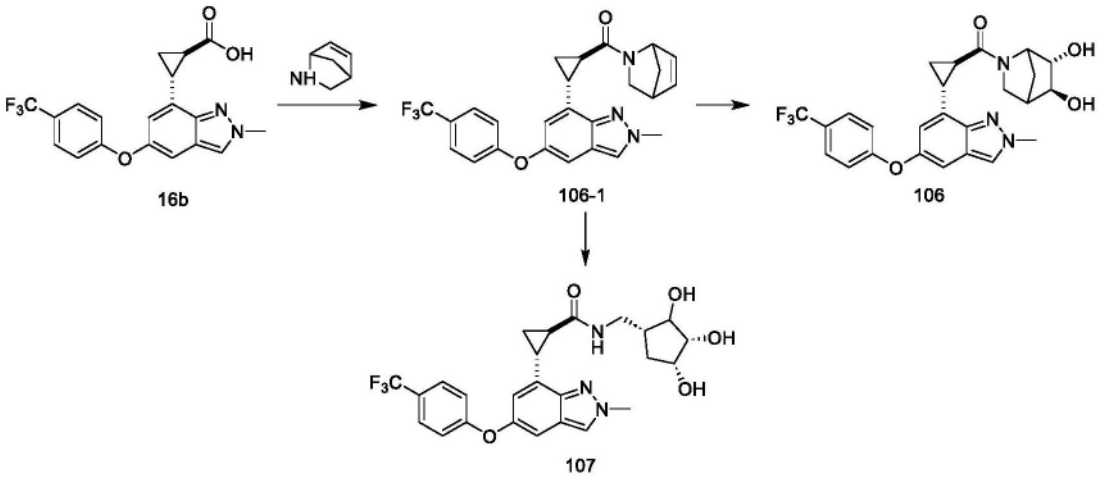
	& 3-甲基-4-硝基苯酚	醇	- 7.64 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 6.73 - 6.92 (m, 3 H), 4.43 - 4.63 (m, 2 H), 4.16 - 4.29 (m, 4 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 1.51 - 1.69 (m, 2 H) 实施例 132a，LCMS: 450.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.21 (m, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 4.44 - 4.55 (m, 1 H), 4.17 - 4.30 (m, 4 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 3.73 - 3.89 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 1.54 - 1.71 (m, 2 H)
137	1-氟-4-(甲基磺酰基)苯 & 3-甲基-4-硝基苯酚	氮杂环丁烷-3-醇	LCMS: 442.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 1H), 4.44 - 4.53 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 4H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 3.75 - 3.86 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 1H), 1.54 - 1.67 (m, 2H)
138	3,4,5-三氟苯酚 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	(1S,4S,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 458.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.21 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 1H)
139	4-氯苯酚 & 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	(1S,4S,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 438.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.40 - 1.25 (m, 1H)
140	2,4-二氟-1-(三氟甲基)	(1S,4S,5S)-2-	LCMS: 490.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲

[0854]

	苯 & 3-甲基-4-硝基苯酚	氮杂双环[2.2.1]庚-5-醇	醇-d_4) δ 8.15 - 8.21 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, 3 H), 4.42 - 4.52 (m, 1 H), 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 4.18 - 4.27 (m, 3 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 3.20 - 3.27 (m, 1 H), 2.80 - 2.93 (m, 1 H), 2.56 - 2.67 (m, 1 H), 2.35 - 2.48 (m, 1 H), 1.93 - 2.12 (m, 1 H), 1.70 - 1.86 (m, 1 H), 1.55 - 1.68 (m, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 1 H)
141	2,4-二氟-1-(三氟甲基)苯 & 3-甲基-4-硝基苯酚	二甲胺	LCMS: 422.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 - 8.20 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 3 H), 4.19 - 4.27 (m, 3 H), 3.14 - 3.21 (m, 3 H), 2.95 - 3.02 (m, 3 H), 2.74 - 2.87 (m, 1 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 1.52 - 1.65 (m, 2 H)

[0855] 实施例106&107

[0856]



[0857] 步骤1:化合物106-1的制备

[0858] 向实施例16b(500mg,1.33mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入HATU(757mg,1.99mmol)和DIEA(2.20mL,13.2mmol),将反应在25℃搅拌10分钟。在25℃加入2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯草酸(446mg,1.59mmol),将反应在25℃搅拌2小时。将混合物用EtOAc(10mL×5)和水(10mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过制备型TLC纯化,得到化合物106-1(200mg,0.44mmol)。LCMS:454.1$[M+H]^+$;

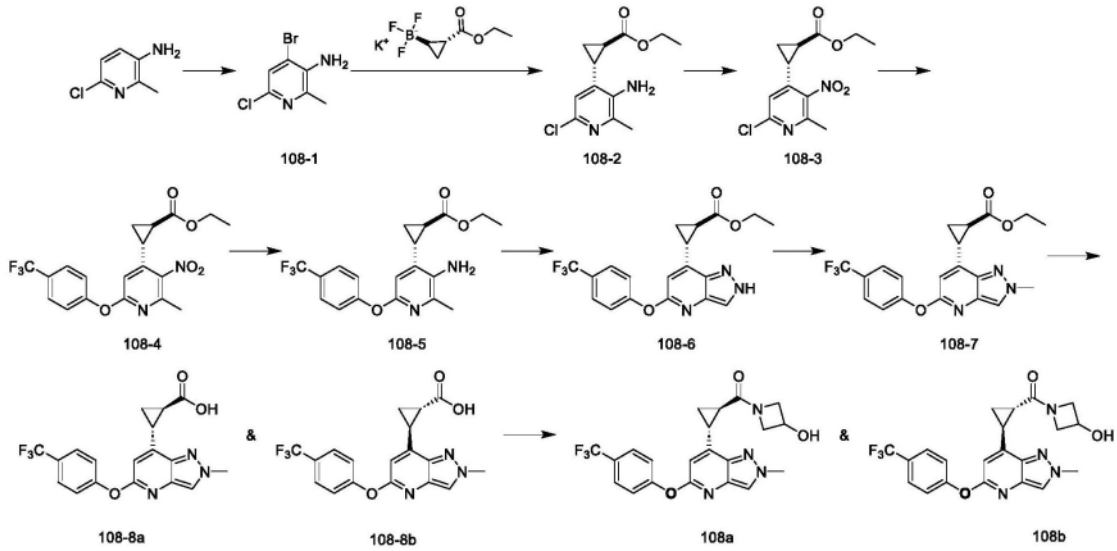
[0859] 实施例106的制备

[0860] 在N_2下,在0℃,向化合物106-1(80mg,0.18mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入M-CPBA(72.5mg,0.35mmol),并且将反应在25℃搅拌2小时。向混合物中加入饱和的Na_2SO_3水溶液,用DCM(3×5mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过HPLC纯化,得到实施例106(11mg,0.02mmol,12.9%产率)。LCMS:488.2$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.12(s,1H),7.64-7.56(m,2H),7.17-7.14(m,1H),7.08-7.02(m,2H),6.74-6.71(m,1H),4.21(s,3H),3.89-3.85(m,1H),3.44-3.39(m,2H),3.39-3.33(m,1H),2.88-2.78(m,1H),2.26-2.15(m,2H),1.80-1.68(m,1H),1.60-1.51(m,2H),1.51-1.43(m,1H)。

[0861] 实施例107的制备

[0862] 在N_2下,在0℃,向化合物106-1(120mg,0.27mmol)在丙酮(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中加入4-甲基-1,4-噁嗪烷4-氧化物(62mg,0.53mmol)和二氧化二氧代-λ6-锇(VI)二钾脱水物(19.5mg,0.053mmol)在1-丙醇(0.4mL)中的溶液,将反应在25℃搅拌8小时。向混合物中加入饱和的Na_2SO_3水溶液,用DCM(3×5mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过HPLC纯化,得到实施例107(32.2mg,0.07mmol,25.0%产率)。LCMS:506.2$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.12(s,1H),7.63-7.58(m,2H),7.17-7.12(m,1H),7.07-7.02(m,2H),6.74-6.70(m,1H),4.21(s,3H),4.13-3.92(m,2H),3.87-3.66(m,2H),3.47-3.33(m,1H),3.26-3.11(m,1H),2.88-2.79(m,1H),2.39-2.14(m,2H),1.99-1.77(m,1H),1.65-1.44(m,3H)。

[0863] 实施例108a&108b

[0864] 

[0865] 步骤1:化合物108-1的制备

[0866] 在0℃,向在MeOH(100mL)和AcOH(8mL)中的6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(10.0g,70.1mmol)中加入Br_2(6.9mL,126.2mmol),在25℃搅拌2小时。通过加入饱和的$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭,用DCM(3×50mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物108-1(6.00g,27.0mmol)。LCMS:223.0$[M+H]^+$;

[0867] 步骤2:化合物108-2的制备

[0868] 将在甲苯(50mL)和H_2O(5mL)中的化合物108-1(5.00g,22.5mmol)、(反式-2-(乙氧基羰基)环丙基)三氟硼酸钾(7.4g,33.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.70g,2.25mmol)、Cs_2CO_3(22.1g,67.7mmol)在80℃搅拌12小时。通过H_2O(100mL)淬灭,用EtOAc(3×20mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物108-2(4.48g,17.59mmol)。LCMS:255.0$[M+H]^+$;

[0869] 步骤3:化合物108-3的制备

[0870] 将$NaBO_3$(7.2g,87.9mmol)加入至AcOH(50mL)和化合物108-2(4.48g,17.5mmol)的混合物中,在55℃搅拌2小时,加入另外的$NaBO_3$(7.2g,87.9mmol)并且在55℃搅拌1小时。通过加入饱和的$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭,将pH值调节至约8,用EtOAc(3×50mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物108-3(2.14g,7.51mmol)。TLC

(PE:EA=3:1,P1:Rf=0.6,R1:Rf=0.3);

[0871] 步骤4:化合物108-4的制备

[0872] 将在DMF(20mL)中的化合物108-3(1.60g,5.62mmol)、4-(三氟甲基)苯酚(1.80g,11.2mmol)、K_2CO_3(2.30g,16.8mmol)在80℃搅拌3小时。将混合物过滤,用EtOAc(3×10mL)萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,得到化合物108-4(3.82g,9.31mmol,粗品)。LCMS:411.1[M+H]$^+$;

[0873] 步骤5:化合物108-5的制备

[0874] 将在EtOH(15mL)和H_2O(15mL)中的化合物108-4(3.30g,8.04mmol)、Fe(1.30g,24.1mmol)、NH_4Cl(1.30g,24.1mmol)在100℃搅拌2小时。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取,用Na_2SO_4干燥,浓缩,通过柱色谱法纯化,得到化合物108-5(2.26g,5.94mmol)。LCMS:381.1[M+H]$^+$;

[0875] 步骤6:化合物108-6的制备

[0876] 向在甲苯(20mL)中的化合物108-5(2.06g,5.41mmol)中加入AcOH(9.3mL,162.4mmol)、亚硝酸异戊酯(1.00g,8.12mmol)、乙酸钾(1.10g,10.8mmol),并且在30℃搅拌3小时。通过加入饱和的$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭,将pH值调节至约8,用EtOAc(3×20mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物108-6(1.78g,4.55mmol)。LCMS:392.0[M+H]$^+$;

[0877] 步骤7:化合物108-7的制备

[0878] 向在EtOAc(20mL)中的化合物108-6(1.58g,4.03mmol)中加入三甲基氧鎓四氟硼酸盐(0.80g,5.24mmol),在25℃搅拌3小时。通过加入饱和的$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭,将pH值调节至约8,用EtOAc(3×10mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物108-7(1.20g,2.96mmol)。LCMS:406.1[M+H]$^+$;

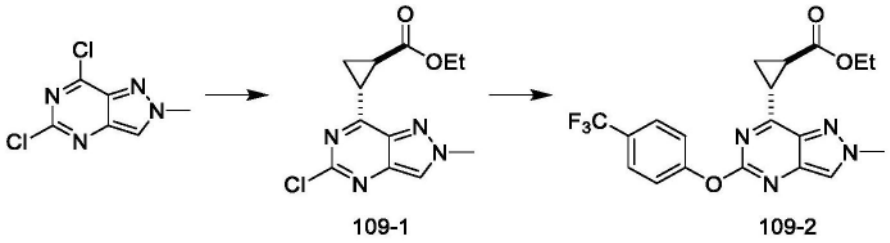
[0879] 步骤8:化合物108-8a&108-8b的制备

[0880] 向在H_2O(2mL)和ACN(10mL)中的化合物108-7(1.10g,2.71mmol)中加入氢氧化锂水合物(0.30g,8.14mmol),在50℃搅拌2小时。向混合物中加入HCl以调节pH至约3,用EtOAc(10mL×3)萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,通过SFC纯化,得到化合物108-8a(335mg,0.88mmol)。SFC保留时间:1.197,LCMS:378.1[M+H]$^+$&化合物108-8b(417mg,1.11mmol)。SFC保留时间:1.345,LCMS:378.1[M+H]$^+$。

[0881] 实施例108a&108b的制备

[0882] 向在DMF(1mL)中的化合物108-8a或108-8b(50mg,0.13mmol)中加入氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(21.8mg,0.19mmol)、DIEA(0.07mL,0.39mmol)、HATU(100mg,0.26mmol),在25℃搅拌2小时。将混合物浓缩并且通过HPLC纯化,得到实施例108a(20.9mg,0.04mmol,36.6%)。LCMS:433.1[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.06-8.04(m,1H),7.89-7.55(m,2H),7.41-7.26(m,2H),6.88-6.69(m,1H),4.66-4.42(m,2H),4.31-4.22(m,1H),4.21-4.16(m,3H),4.15-3.99(m,1H),3.86-3.75(m,1H),2.87-2.77(m,1H),2.61-2.39(m,1H),1.94-1.80(m,1H),1.72-1.59(m,1H);&实施例108b(27.7mg,0.06mmol,48.3%)。LCMS:433.1[M+H]$^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.05(s,1H),7.75-7.70(m,2H),7.36-7.30(m,2H),6.86-6.83(m,1H),4.64-4.44(m,2H),4.29-4.21(m,1H),4.20-4.15(m,3H),4.13-4.00(m,1H),3.85-3.77(m,1H),2.84-2.76(m,1H),2.53-2.44(m,1H),1.91-1.81(m,1H),1.69-1.61(m,1H)。

[0883] 实施例109a&109b

[0884] 

[0885] 步骤1:化合物109-1的制备

[0886] 向5,7-二氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(380mg,1.87mmol)在甲苯(5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入(反式-2-(乙氧基羰基)环丙基)三氟硼酸钾(677mg,3.74mmol)、Pd(dppf)Cl_2(68.5mg,0.094mmol)和Cs_2CO_3(1.83g,5.62mmol)。将混合物在80℃搅拌3小时。在25℃,通过加入水(10mL)将混合物淬灭,用EtOAc(20mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过柱色谱法纯化,得到化合物109-1(177mg,0.631mmol)。LCMS:281.1 $[M+H]^+$;

[0887] 步骤2:化合物109-2的制备

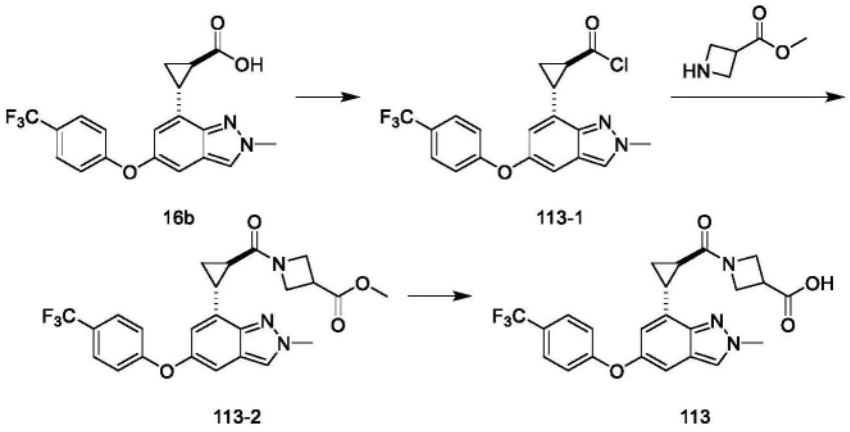
[0888] 向化合物109-1(177mg,0.63mmol)在甲苯(3mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯酚(102mg,0.63mmol)、Cs_2CO_3(616mg,1.89mmol)、$Pd_2(dba)_3$(57.7mg,0.06mmol)和t-BuXPhos(54mg,0.13mmol)。将混合物在120℃搅拌12小时,通过在25℃加入水(2mL)淬灭,用盐水(1mL)稀释,用EtOAc(5mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过制备型TLC纯化,得到化合物109-2(90.0mg,0.221mmol)。LCMS:407.1$[M+H]^+$;

[0889] 根据与制备实施例108a&108b的相似的方法,通过使用化合物109-2来替代化合物108-7,制备实施例109a(10.3mg,0.024mmol,29.9%)和实施例109b(11.6mg,0.027mmol,33.7%)。

[0890] 实施例109a,LCMS:434.1$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.19(s,1H),7.80-7.75(m,2H),7.42-7.36(m,2H),4.66-4.45(m,2H),4.30-4.28(m,3H),4.27-4.20(m,1H),4.13-4.00(m,1H),3.86-3.77(m,1H),3.22-3.14(m,1H),2.55-2.47(m,1H),1.88-1.79(m,1H),1.78-1.69(m,1H)

[0891] 实施例109b,LCMS:434.1$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.19(s,1H),7.80-7.73(m,2H),7.44-7.35(m,2H),4.63-4.45(m,2H),4.31-4.28(m,3H),4.27-4.21(m,1H),4.12-3.99(m,1H),3.85-3.78(m,1H),3.22-3.15(m,1H),2.54-2.48(m,1H),1.85-1.79(m,1H),1.78-1.72(m,1H)。

[0892] 实施例113

[0893] 

[0894] 步骤1:化合物113-1的制备

[0895] 向化合物16b(100mg,0.27mmol)在DCM(5mL)的混合物中加入草酰二氯(0.15g,1.116mmol,0.4mL),将混合物在0℃、在N_2下搅拌1小时。将反应浓缩,得到化合物113-1(56mg,0.14mmol,粗品)。

[0896] 步骤2:化合物113-2的制备

[0897] 在0℃,向化合物113-2(56mg,0.14mmol)和氮杂环丁-3-甲酸甲酯(97mg,0.82mmol)在DCM(5mL)中的混合物中加入TEA(282μL,2.03mmol),并且在25℃搅拌1小时。将反应浓缩,得到化合物113-2(45mg,0.10mmol,粗品)。LCMS:474.1$[M+H]^+$;

[0898] 实施例113的制备

[0899] 向化合物113-2(45.2mg,0.10mmol)在EtOH(8mL)和H_2O(3mL)中的混合物中加入LiOH(121mg,5mmol),将混合物在25℃搅拌5小时。将反应浓缩并且通过HPLC纯化,得到实施例113(18.9mg,0.04mmol,40%)。LCMS:460.1$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.18-8.14(m,1H),7.66-7.61(m,2H),7.19(s,1H),7.10-7.06(m,2H),6.82(s,1H),4.50-4.43(m,2H),4.29-4.09(m,4H),3.55-3.43(m,1H),2.87-2.78(m,1H),2.68(s,1H),2.18-2.08(m,1H),1.67-1.56(m,2H)。

[0900] 实施例142

[0901] 根据与制备实施例45的相似的方法制备实施例142(11.3mg,0.028mmol,22.6%)。LCMS:411.2$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.90-8.85(m,1H),8.25-8.20(m,1H),7.70(d,J=8.6Hz,2H),7.56-7.47(m,2H),7.38(d,J=2.6Hz,1H),7.26-7.18(m,J=8.5Hz,2H),3.71-3.60(m,2H),3.60-3.49(m,2H),2.77(s,3H)。

[0902] 将实施例142加入至Pd/C 10%的溶液中,并且在25℃搅拌2小时,将反应混合物过滤并且浓缩,通过HPLC纯化,得到实施例143(13.0mg,0.03mmol,32.0%)。使用相似的制备方法,使用相似的起始材料,得到实施例144、实施例145、实施例146。

[0903] 实施例143,LCMS:415.2$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.55(d,J=8.8Hz,2H),6.99(d,J=8.8Hz,2H),6.69-6.62(m,1H),6.64-6.58(m,1H),3.36-3.32(m,2H),3.30-3.25(m,2H),2.97-2.82(m,2H),2.77(t,J=6.4Hz,2H),2.69(s,3H),1.97-1.84(m,2H)。

[0904] 实施例144,起始材料:实施例17和PtO_2。LCMS:377.6$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.60-7.50(m,2H),7.02-6.89(m,2H),6.64-6.58(m,1H),6.57-6.51(m,1H),3.43-3.35(m,2H),2.83-2.73(m,2H),2.29-2.15(m,1H),1.99-1.89(m,2H),1.74-1.63(m,1H),1.54-1.42(m,1H),1.24-1.13(m,1H)。

[0905] 实施例145,起始材料:实施例80和PtO_2。LCMS:391.0$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.59-7.51(m,2H),7.02-6.90(m,2H),6.61-6.57(m,1H),6.57-6.53(m,1H),3.41-3.34(m,2H),2.78-2.74(m,5H),2.17-2.07(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.76-1.68(m,1H),1.47-1.38(m,1H),1.04-0.97(m,1H)。

[0906] 实施例146,起始材料:实施例81和PtO_2。LCMS:427.2$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.55(d,J=8.6Hz,2H),7.05-6.89(m,2H),6.70-6.54(m,2H),3.47-3.35(m,2H),2.82-2.70(m,5H),2.68-2.51(m,1H),2.39-2.23(m,1H),2.01-1.81(m,2H),1.68-1.55(m,1H),1.51-1.33(m,1H)。

[0907] 实施例A:细胞生长测定

[0908] 细胞培养

[0909] RPMI 1640培养基(Gibco,31800)+10%FBS(Biosera,FB-1058/500)用于NCI-H226细胞(来自ATCC)。

[0910] 试剂

[0911] CellTiter-Glo试剂(CTG试剂,Promega,G7573)。

[0912] 方法

[0913] 将细胞接种到384孔微孔板(150个细胞/孔,50mL培养基/孔)中。再接种另外的板作为第0天的对照测量。将微孔板在37℃、5%CO_2下温育过夜。

[0914] 将化合物在DMSO中3倍系列稀释,并且最终最高浓度为30mM,10个点。0.3%DMSO作为媒介物对照。此外,将25mL/孔的CTG试剂加入至另外的板中,并且在室温温育30分钟,并且使用EnVision(PerkinElmer,2104多标签读数器)检测发光信号作为第0天的对照。

[0915] 将其它化合物处理过的板在37℃再温育7天,并且将25mL/孔的CTG试剂加入板中,并且在室温温育30分钟,并且检测发光信号。

[0916] 数据分析

[0917] 第0天的发光信号用作阴性对照或基线。

[0918] 信号$_{第0天}$=第0天对照细胞的平均发光信号。

[0919] 信号$_{空白对照}$=空白对照的平均发光信号。

[0920] 信号$_{DMSO媒介物对照}$=第7天DMSO媒介物对照细胞的平均发光信号。

[0921] 信号$_{化合物处理}$=第7天化合物处理的细胞的发光信号。

[0922] 抑制%=1-(信号$_{化合物处理}$-信号$_{空白对照}$)/(信号$_{DMSO媒介物对照}$-信号$_{空白对照}$)*100。

[0923] 使用剂量响应曲线计算(抑制浓度50%(IC_{50})和最大抑制%。

[0924] 表5

[0925]

实施例	H226 CTG IC_{50}
1	D
2	A
3	D
4	D
5	D
6	B
7	B
8	D
9	B
10	B
11	C
12	A
13	A
14	D
15	B
16	B
17	B
18	B
19	D
20	B
21	A
22	A
23	B
24	B
25	A
26	B
27	B
28	B
29	C
30	B
31	B
32	B
33	A
34	A
34a	B
34b	A
35	A
36	A
37	D
38	B
39	D
40	B
41	A
42	A
43	D
44	A
45	B
46	D
47	D
48	D
49	NT
50	NT

[0926]

实施例	H226 CTG IC_{50}
51	D
52	D
53	A
54	A
55	A
56	A
56a	C
56b	A
57	B
58a	D
58b	A
59a	B
59b	B
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	D
72	A
73	A
74	A
75a	A
75b	A
78	B
79	B
80	B
81	C
82	D
85a	D
85b	A
86	D
88b	A
89b	A
90b	A
93	B
94	B
95	A
96	A
97	A
98	B
102	A
103a	A
103b	A
103c	A
103d	A
103e	A

[0927]

实施例	H226 CTG IC_{50}
103f	A
104	A
105	A
108b	A
112b	A
117	A
121	A
123	A
124	D
125	A
126	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
134	A
135	B
139	A
140	A
141	A
142	B
143	A
144	D
145	B
146	B

[0928] H226 CTG IC_{50}:0<A≤100nM;100nM<B≤500nM;500nM<C≤1000nM;1000nM<D≤30000nM

[0929] NT:未测试

[0930] 实施例B:热位移测定

[0931] 试验方案

[0932] 1)通过使用制备蛋白热位移™染料(Applied Biosystems,1000×)的新鲜稀释液至8×。

[0933] 2)为了确保相同的DMSO浓度,按如下方式稀释化合物:制备化合物的10mM储备液;最终DMSO浓度为0.1%

[0934] 10μM:通过使用PBS将储备液稀释至100μM。

[0935] 1μM:通过使用DMSO将储备液稀释至1mM,然后通过使用PBS稀释至10μM。

[0936] 3)制备TEAD蛋白:

[0937] TEAD1:储备浓度为2.9mg/mL;最终浓度为0.2mg/mL。

[0938] TEAD2:储备浓度为1.8mg/mL;最终浓度为0.08mg/mL。

[0939] TEAD3:储备浓度为2.4mg/mL;最终浓度为0.1mg/mL。

[0940] TEAD4:储备浓度为2.3mg/mL;最终浓度为0.1mg/mL。

[0941] 4)将适当的反应板或管置于冰上,然后制备蛋白熔解反应(the protein melt reactions):

[0942]

反应混合物			
化合物(μL)	蛋白质+PBS (μL)	PBS (μL)	8*染料(μL)
1 (最终浓度 10 μM)	5	1.5	2.5

[0943] 5)上下吸取每个反应10次以充分混合。

[0944] 6)使用MicroAmp™光学粘附膜密封板,以1000rpm旋转1分钟。

[0945] 7)设置并且运行qPCR仪器。

[0946] 数据分析

[0947] 使用热位移™软件v1.3进行分析。

[0948] 数据显示在表6中。

[0949] 表6

[0950]

实施例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
2	8.1	7	2.7	11.4
4	5	1.6	1.1	4.2
7	5.7	5.7	2	7.2
9	5.8	4.1	1.2	5.6
10	6	7.7	2	7.3
11	5.5	7.8	2.2	8.2
12	7.7	9.4	2.3	11.5
13	7.7	6.6	1.8	8.3
14	0.4	0.3	0	0.2
15	5	5.1	1.2	3.7
16	11.6	12.7	13.1	11.8
16a	11.3	13.7	2	11.4
16b	12.1	14.9	15	12.5
17	9.2	14.2	11.7	10.1
18	8.8	14	7.4	9.1
19	1.9	3.4	0.9	1.8
20	3.8	6.8	3.2	5.9
21	11	6.7	5.2	9.3
22	4.5	5.5	1.1	5.7
23	4.7	3.5	0.7	6.5
24	2.4	4.5	0.3	2.4
25	5.4	6.9	0.7	6.6
26	1.7	1.9	0.1	1.7
27	0.6	0.5	0.3	0.6
28	3.7	0.5	0.5	2.4
30	1.6	0.8	0.1	0.9
31	3	2.7	0	2.8
32	2.1	0.9	0.2	1.3
33	4	6.7	0.6	6.5
34	8.5	12.7	6.6	10.3
34a	5.2	10.2	1.4	5.2
34b	10.2	14.2	10.9	11.3
35	5.4	11.2	5.4	6.1
36	6.8	12.9	4.6	4.3
37	0.2	0.9	0.1	0.1

[0951]

实施例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
38	1.1	0.8	0.5	0.2
39	0	0	0	0
40	1.9	2.7	0.2	0.7
41	2.1	1.2	0.7	1.4
42	7.3	4.1	3.5	3.8
44	9.1	7.6	3.0	10
45	9.3	10.3	4	10.6
46	10.4	10.9	7.2	11.2
47	4.7	1.9	-0.8	5.7
48	6.3	9.4	1.9	8.4
49	3.2	2.6	0.1	5.1
50	4.2	2.5	0.7	5.7
51	7.5	9.7	10.6	9.1
52	4.7	9.8	-0.5	4.3
53	9.2	13.7	9.8	10.5
54	8.5	9.8	1.2	9.5
55	11.3	11.1	10.2	11.5
56	8.3	9	7.2	8.6
56a	5.4	6.5	-0.3	2.6
56b	9.1	10.0	8.1	12.5
57	7.6	9.4	12.4	14
58b	9.2	12.9	10.9	11.3
59a	6.9	4.7	0.4	7.9
59b	9.4	11.3	13.1	15.6
60	9.5	12.7	11.2	12.3
61	9.3	12.2	0.8	10.4
62	7.4	10.6	1.2	7.7
63	10.2	13.2	9.6	10.8
64	11.0	12.7	11.7	11.9
65	9.8	12.0	11.4	10.9
66	11.1	14.7	10.6	11.7
67	8.8	9.9	1.7	7.9
69	10.9	13.9	11.6	12.9
70	8.4	11.7	7.0	8.6
71	11.2	13.4	12.2	12.2
72	3.5	8.6	1.7	4.7
73	9.5	15.1	13.9	12.1
74	10.7	12.9	11.4	10.2
75a	9.0	12.2	10.0	11.3
75b	9.3	11.9	10.1	11.6
76a	5.4	10.3	0.6	4.7
76b	11.5	15.4	10.9	12.6
78	9.2	11.1	0.4	6.6
79	8.1	12.3	1.0	7.7
80	6.0	10.5	5.1	6.2
81	5.5	9.6	8.9	8.2
83	2.7	8.0	1.4	3.6
84	1.0	6.5	1.2	3.1
85b	7.4	7.1	1.8	4.4
86	2.6	2.7	0.2	2.6
87a	4.9	10.1	1.0	6.8
87b	-0.4	2.6	0.0	0.3

[0952]

实施例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
88a	-0.3	1.5	0.1	0.1
88b	7.6	10.9	2.6	9.7
89a	0.0	3.3	0.2	-0.2
89b	8.6	12.4	8.8	11.4
90a	-0.2	2.6	0.2	0.6
90b	7.7	10.5	2.9	10.3
93	6.7	9.3	1.3	6.4
94	3.3	6.5	0.7	2.6
95	9.4	10.6	6.4	9.4
96	10.5	13.1	12.3	12.6
97	9.9	9.0	7.6	10.2
98	7.3	9.2	0	8.4
102	7.3	9.1	2.1	8.7
103a	6.4	9.9	3.0	9.0
103b	9.2	12.0	10.4	11.8
103c	9.2	11.1	9.4	10.7
103d	9.5	11.6	10.3	11.2
103e	6.9	9.1	1.8	8.7
103f	8.2	9.8	9.2	11.1
104	6.5	9.0	2.0	8.1
105	6.8	8.2	2.2	8.1
106	6.4	9.9	2.2	8.5
107	5.0	4.9	1.1	6.1
108b	7.9	9.1	8.8	8.3
109b	1.8	2.2	0.9	3.4
110	4.1	5.2	1.0	4.1
111	3.0	3.7	0.7	3.2
112a	7.2	9.5	2.0	8.6
112b	8.4	10.2	1.9	10.1
113	4.1	5.7	1.5	4.2
114	4.6	7.1	1.5	7.1
115	4.2	3.5	1.3	3.5
116a	4.6	6.1	1.8	6.1
116b	5.5	5.3	2.2	7.1
117	7.1	9.4	2.3	7.7
118	4.6	6.2	1.6	6.1
119	4.2	6.1	1.6	4.7
120	4.1	6.5	1.2	4.5
121	7.9	10.6	2.0	8.9
122	5.9	6.5	1.8	4.9
123	7.7	9.1	1.8	9.2
124	6.0	9.8	1.0	7.7
125	9.1	11.9	9.3	9.6
126	6.8	9.7	1.9	7.9
127	3.9	6.1	1.5	5.7
128	5.9	10.4	1.9	7.2
129	8.2	10.3	9.5	10.3
130	9.1	12.4	6.4	11.4
131	9.8	12.9	13.1	11.7
132	10.9	15.8	13.9	13.7
133	1.1	8.5	0.3	4.9
134	6.8	6.0	1.5	5.8

[0953]

实施例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
135	25.0	25.0	18.0	6.9
136	7.1	12.4	1.7	10.3
138	4.2	6.8	2.3	6.4
139	5.5	9.2	2.8	7.6
140	7.6	11.1	8.9	10.6
141	9.3	16.2	11.4	12.0
142	8.9	11.4	10.2	9.7
143	9.6	13.2	10.3	8.8
144	10.6	18.2	13.1	9.9
145	4.8	9.9	1.0	2.9
146	5.5	12.0	1.0	6.7

[0954] 实施例C:药代动力学特性评估

[0955] 给3只SPF的CD-1小鼠(Sino-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd,Shanghai.)静脉内施用指定化合物(配制物:5%DMSO+10%Solutol+85%盐水)或口服管饲施用指定化合物(配制物:5%DMSO+10%Solutol+85%盐水)。在静脉内(iv)施用后0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时的时间点或口服管饲施用后0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时和24小时的时间点通过头静脉采集血样,30μL/时间点。将血样放入含有K2-EDTA的试管中,并且在冰上储存,直至离心。采集后1小时内,将血样在2-8℃以6800g离心6分钟,并且在约-80℃冷冻保存。将20μL血浆样品的等分试样用含有100ng/mL维拉帕米(IS)的400μL MeOH进行蛋白质沉淀。将混合物涡旋1分钟,并且以18000g离心10分钟。将400μL上清液转移至96孔板。注入5μL上清液的等分试样,以便通过LC-MS/MS-27(TQ6500+)仪器进行LC-MS/MS分析。使用批内变异的质量控制样品确认分析结果。>66.7%的质量控制样品的准确度应在已知值的80-120%之间。使用FDA认证的药代动力学程序Phoenix WinNonlin 7.0(Pharsight,USA)中的非房室分析模块计算标准参数集,包括曲线下面积($AUC_{(0-t)}$)、最大血浆浓度(C_{max})、消除半衰期($T_{1/2}$)。

[0956] 实施例C的数据显示在表7中。

[0957] 表7.以10mg/kg口服施用后的小鼠PK特性

[0958]

实施例	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)
2	9746	5.4	104258
16	40127	26.4	675700
17	33732	26	496545
18	41168	11.2	616612
24	5532	5.2	70031
34b	3182	2.2	31847
44	2466	2.6	16140
45	3100	2.2	11527
58b	1706	3.6	17180
63	2167	4.1	11518

[0959]

64	1338	3.2	9395
65	1216	3.2	7403
75a	1647	2.3	10707
103f	4123	4.8	51551

[0960] 实施例D:体内药效学和功效研究

[0961] 本研究的目的在于评估实施例58b、64、75a在BALB/c裸鼠的人肺癌NCI-H226异种移植物模型中的体内抗肿瘤功效。(Jiangsu GemPharmatech Co.,Ltd,雌性,6-9周龄)

[0962] 方法:

[0963] 在37℃、含5％CO_2的空气气氛中,将NCI-H226癌细胞在体外维持在补充了10％胎牛血清的RPMI 1640培养基中。收获在指数生长期的细胞并且在肿瘤接种前通过细胞计数器定量。给每只小鼠在右前胁腹区域皮下接种在0.2mL PBS与Matrigel混合物(1:1比例)中的NCI-H226肿瘤细胞(1×10^7),用于肿瘤发生。当平均肿瘤体积达到150-200mm^3时,将动物随机分组。从分组之日起,将测试物每天一次口服施用至小鼠,共21天(QD×21天)。常规监测动物的体重变化作为药物安全性的指标。主要终点是观察是否可以延缓肿瘤生长或是否可以治愈小鼠。每周两次使用卡尺在两个维度上测量肿瘤尺寸,并且使用公式$V=0.5a\times b^2$以mm^3表示体积,其中a和b分别是肿瘤的长径和短径。

[0964] 然后用肿瘤体积计算TGI。使用以下公式计算每个组的TGI:$TGI(\%)=[1-(T_i-T_0)/(C_i-C_0)]\times100$;$T_i$是给定日期治疗组的平均肿瘤体积,$T_0$是治疗第一天治疗组的平均肿瘤体积,$C_i$是与Ti同一日时媒介物对照组的平均肿瘤体积,并且$C_0$是治疗第一天媒介物组的平均肿瘤体积。为了比较不同组在预先指定日期的肿瘤体积,使用Bartlett检验来检查所有组方差同质性的假设。结果显示在表8中。

[0965] 表8.基于与第1天相比,第21天的肿瘤体积和第21天的体重变化的NCI-H226异种移植物模型中的肿瘤生长抑制计算。

[0966]

组	剂量(mg/kg)	TGI (%)	P 值	体重变化(%)
媒介物	-	-	-	+2.7
58b	1 mg/kg，QD	95	<0.05	+8.2
58b	3 mg/kg，QD	103	<0.05	+4.0
58b	10 mg/kg，QD	128	<0.01	+1.6
58b	30 mg/kg，QD	145	<0.01	+2.9
64	3 mg/kg，QD	104	<0.01	-1.1
64	10 mg/kg，QD	116	<0.01	+0.8
64	30 mg/kg，QD	119	<0.01	-1.4
64	60 mg/kg，QD	122	<0.01	+0.4
75a	3 mg/kg，QD	90	<0.05	+6.7
75a	10 mg/kg，QD	119	<0.01	+3.0
75a	30 mg/kg，QD	150	<0.01	+4.0

[0967]

75a	60 mg/kg，QD	149	<0.01	+1.5

[0968] 治疗21天后,与媒介物组相比,本申请所选择的实施例在肿瘤体积方面产生了显著的抗肿瘤活性。

[0969] 应理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且本领域技术人员可据此做出多种修饰或改变,并且这些修饰或改变应包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请均以引用的方式全文并入本文以用于所有目的。