(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119173515 A
(43)申请公布日 2024.12.20

(21)申请号 202280087722.8

(22)申请日 2022.11.11

(66)本国优先权数据
PCT/CN2021/130284 2021.11.12 CN
PCT/CN2022/123821 2022.10.08 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/131290 2022.11.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/083285 EN 2023.05.19

(71)申请人 英矽智能科技知识产权有限公司
地址 中国香港

(72)发明人 吴建平 秦泺恒 刘金鑫

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 473/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/522(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书29页 说明书108页

(54)发明名称

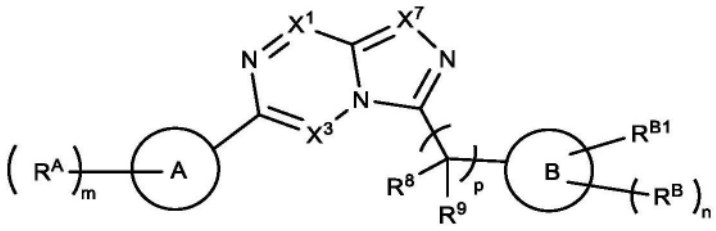
泛素特异性蛋白酶1 (USP1)的小分子抑制剂和其用途

(57)摘要

提供了泛素特异性蛋白酶1(USP1)的小分子抑制性化合物和包含所述化合物的组合物。还提供了用于靶向泛素特异性蛋白酶1(USP1)的方法以及治疗与USP1相关的疾病或病症如癌症的方法。

CN 119173515 A

1.一种具有式(I)的结构的化合物或其盐，



式(I)

其中，

X^1为N或CR^1；

X^3为N或CR^3；

X^7为N或CR^7；

R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；

R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基；

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基；

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$；

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基；

R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体；

R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；

每个R^B独立地为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任

选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;或

同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;

m为1、2、3或4;

n为0、1、2、3或4;且

p为0或1。

2.如权利要求1所述的化合物或其盐,其中

X^1为N或CR^1;

X^3为N或CR^3;

X^7为N或CR^7;

R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基,

其中所述烷基、杂烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、氧代基、-OH、$-NO_2$、-CN和C_{1-3}烷氧基;

R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基,

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、-OH、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、$-NO_2$、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基,

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤烷基;

R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

其中所述环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;或

同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基,

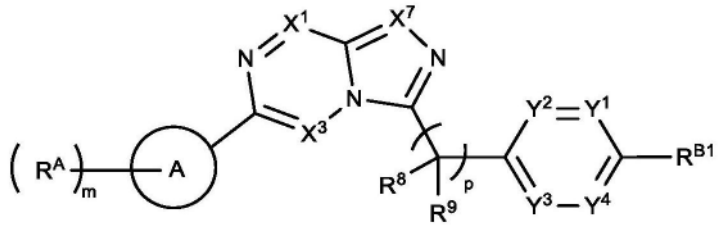
其中所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基;

m为1、2、3或4;

n为0、1、2、3或4;且

p为0或1。

3.如权利要求1或2所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(Ia)的结构,



式(Ia)

其中,

X^1为N或CR^1;

X^3为N或CR^3;

X^7为N或CR^7;

R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

Y^1为N或CR^{Y1};

Y^2为N或CR^{Y2};

Y^3为N或CR^{Y3};

Y^4为N或CR^{Y4};

R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

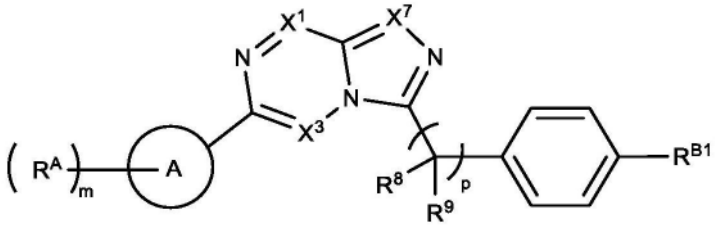
R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

m为1、2、3或4;且

p为0或1。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(Ib)的结构,



式(Ib)。

5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其盐,其中X^1为N。

6.如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其盐,其中X^1为CR^1。

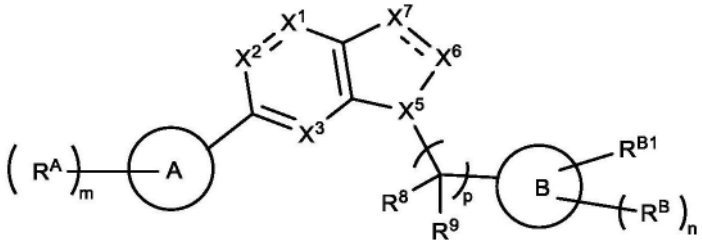
7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其盐,其中X^3为N。

8.如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其盐,其中X^3为CR^3。

9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其盐,其中X^7为N。

10.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其盐,其中X^7为CR^7。

11.一种具有式(II')的结构的化合物或其盐,



式(II')

其中,

X^1为N或CR^1;

X^2为N;

X^3为N或CR^3;

X^5为N;

X^6为N、NR^6、CR^6、$C(R^6)_2$、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

X^7为N、NR^7、O、S、CR^7、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

条件是:(i)当X^2、X^3和X^5为N,且X^6为C(=O)时,则X^7为O、S、CR^7、C(=O)或C(=S),且(ii)当X^2、X^3和X^5为N时,则X^6和X^7中的至少一者选自O、S、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

═══为单键或双键;

R^1、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂

烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

每个R^B独立地为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;或

同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;

m为1、2、3或4;

n为0、1、2、3或4;且

p为0或1。

12.如权利要求11所述的化合物或其盐,

其中,

X^1为N或CR^1;

X^2为N;

X^3为N或CR^3;

X^5为N;

X^6为N、NR^6、CR^6、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

X^7为N、NR^7、O、S、CR^7、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

条件是:(i)当X^2、X^3和X^5为N,且X^6为C(=O)时,则X^7为O、S、CR^7、C(=O)或C(=S),且(ii)

当X^2、X^3和X^5为N时，则X^6和X^7中的至少一者选自O、S、S(=O)$_2$、C(=O)或C(=S)；

$\equiv$为单键或双键；

R^1、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})$_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基，

其中所述烷基、杂烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氧代基、-OH、-NO_2、-CN和C_{1-3}烷氧基；

R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基，

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、氨基、-OH、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基；

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基；

R^A各自独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})$_2$S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})，

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-NO_2、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基，

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基；

R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体；

R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基，

其中所述环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任

选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;或

同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基,

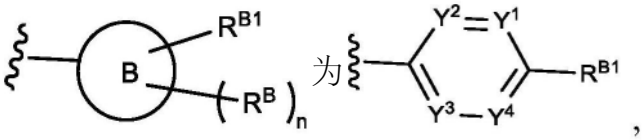
其中所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基;

m为1、2、3或4;

n为0、1、2、3或4;且

p为0或1。

13.如权利要求11或12所述的化合物或其盐,其中



,

Y^1为N或CR^{Y1};

Y^2为N或CR^{Y2};

Y^3为N或CR^{Y3};

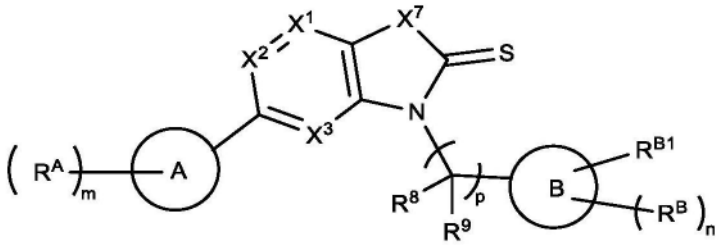
Y^4为N或CR^{Y4};且

R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。

14.如权利要求11至13中任一项所述的化合物或其盐,其中X^1、X^2、X^3中的至少两者为N。

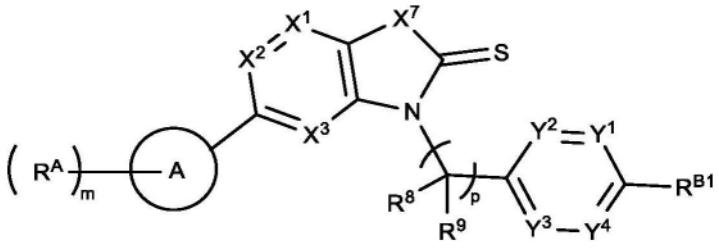
15.如权利要求11至14中任一项所述的化合物或其盐,其中X^6或X^7中至少一者为N。

16.如权利要求11至15中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIa)的结构,



式(IIa)。

17.如权利要求16所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIa-1)的结构,



式(IIa-1),

其中,

X^1为N或CR^1;

X^2为N;

X^3为N或CR^3;

X^7为NR^7、O、S、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

Y^1为N或CR^{Y1};

Y^2为N或CR^{Y2};

Y^3为N或CR^{Y3};

Y^4为N或CR^{Y4};

R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、

任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

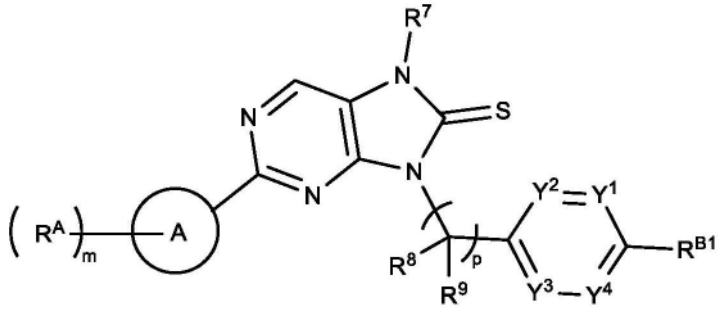
R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

m为1、2、3或4;且

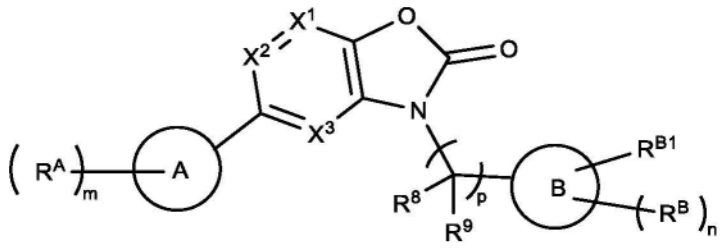
p为0或1。

18.如权利要求17所述的化合物或其盐,其中所述式(IIa-1)化合物具有式(IIa-1a)的结构,



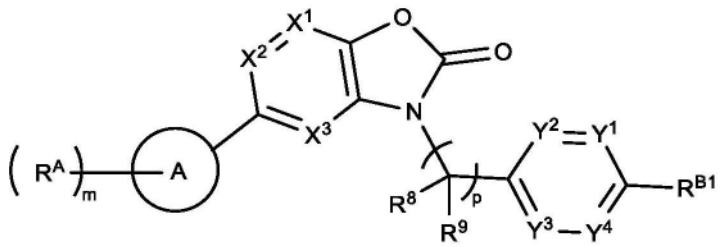
式(IIa-1a)。

19.如权利要求11至14中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIb)的结构,



式(IIb)。

20.如权利要求19所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIb-1)的结构,



式(IIb-1),

其中,

X^1为N或CR^1;

X^2为N;

X^3为N或CR^3;

R^1和R^3各自独立地选自氢、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

Y^1为N或CR^{Y1};

Y^2为N或CR^{Y2};

Y^3为N或CR^{Y3};

Y^4为N或CR^{Y4};

R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

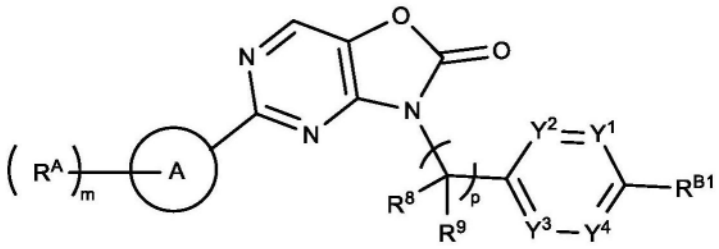
R^{B1}为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、-

OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$、-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

m为1、2、3或4;且

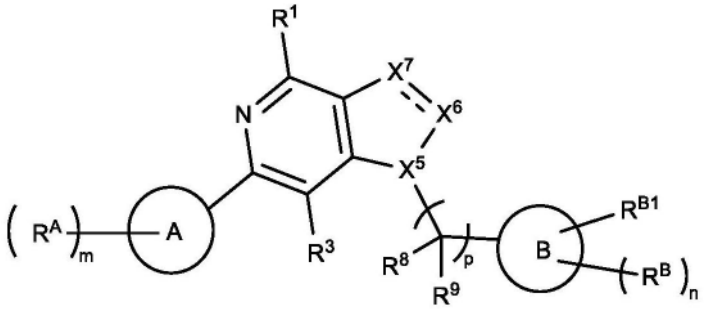
p为0或1。

21.如权利要求20所述的化合物或其盐,其中所述式(IIb-1)化合物具有式(IIb-1a)的结构,



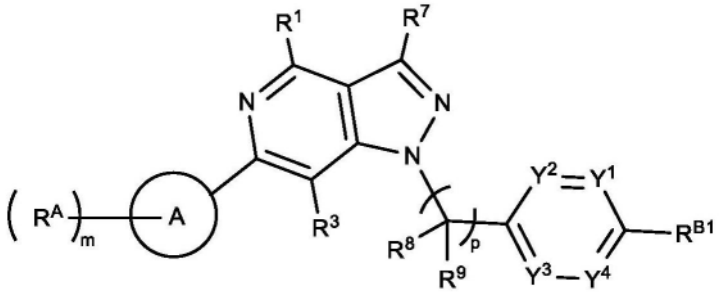
式(IIb-1a)。

22.如权利要求11至13中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIc')的结构,



式(IIc')。

23.如权利要求22所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIc-1)的结构,



式(IIc-1),

其中,

R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})$_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

Y^1为N或CR^{Y1};

Y^2为N或CR^{Y2};

Y^3为N或CR^{Y3};

Y^4为N或CR^{Y4};

R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

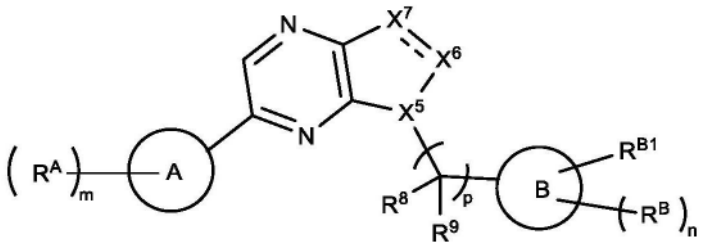
R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

m为1、2、3或4;且

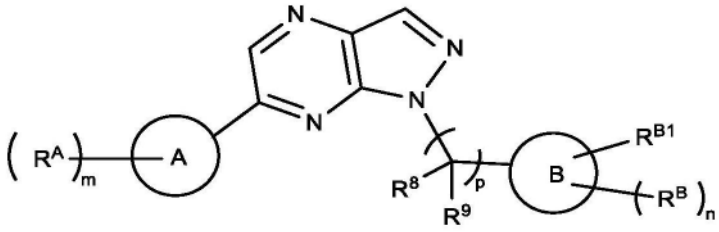
p为0或1。

24.如权利要求11至13中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IId')的结构,



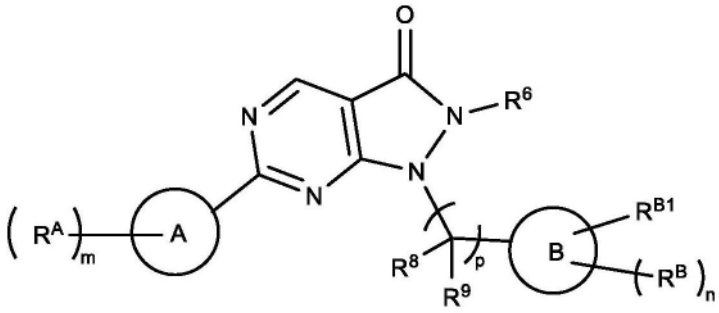
式(IId')。

25.如权利要求24所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IId-1)的结构,



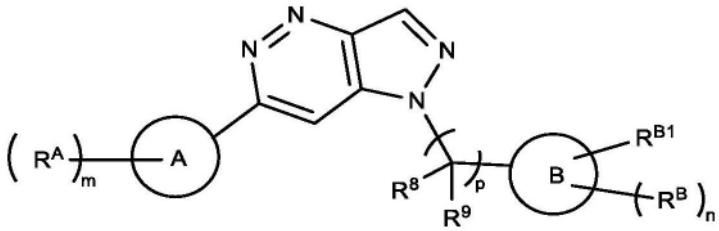
式(IId-1)。

26.如权利要求11至13中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIe)的结构,



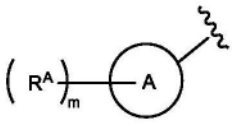
式(IIe)。

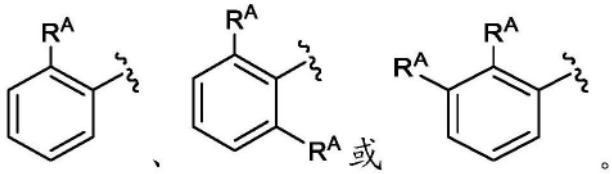
27.如权利要求11至13中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(IIg)的结构,



式(IIg)。

28.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为苯基。

29.如权利要求1至28中任一项所述的化合物或其盐,其中  为



或

。

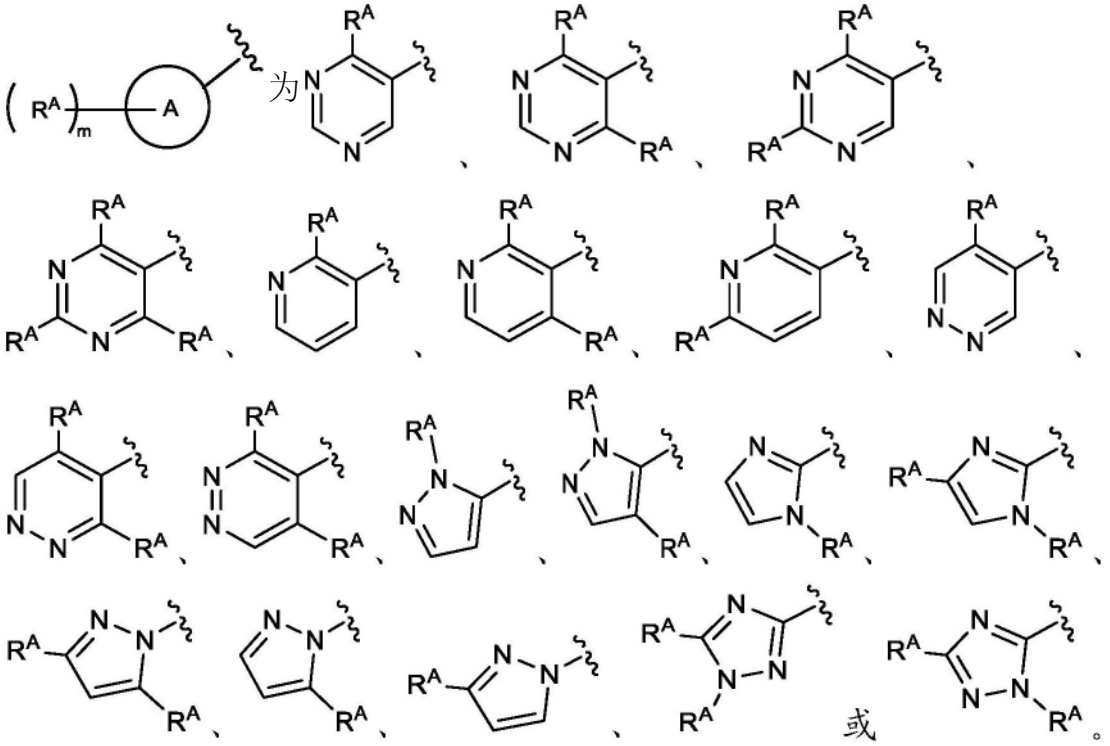
30.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为萘基。

31.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为5元或6元单环杂芳基。

32.如权利要求31所述的化合物或其盐,其中环A为嘧啶。

33.如权利要求31所述的化合物或其盐,其中环A为吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、三嗪、咪唑、吡唑、三唑、噁唑、异噁唑或噻吩。

34.如权利要求33所述的化合物或其盐,其中



35.如权利要求1至28中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为双环杂芳基。

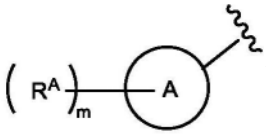
36.如权利要求35所述的化合物或其盐,其中环A为稠合5-6、6-6或6-5双环杂芳基。

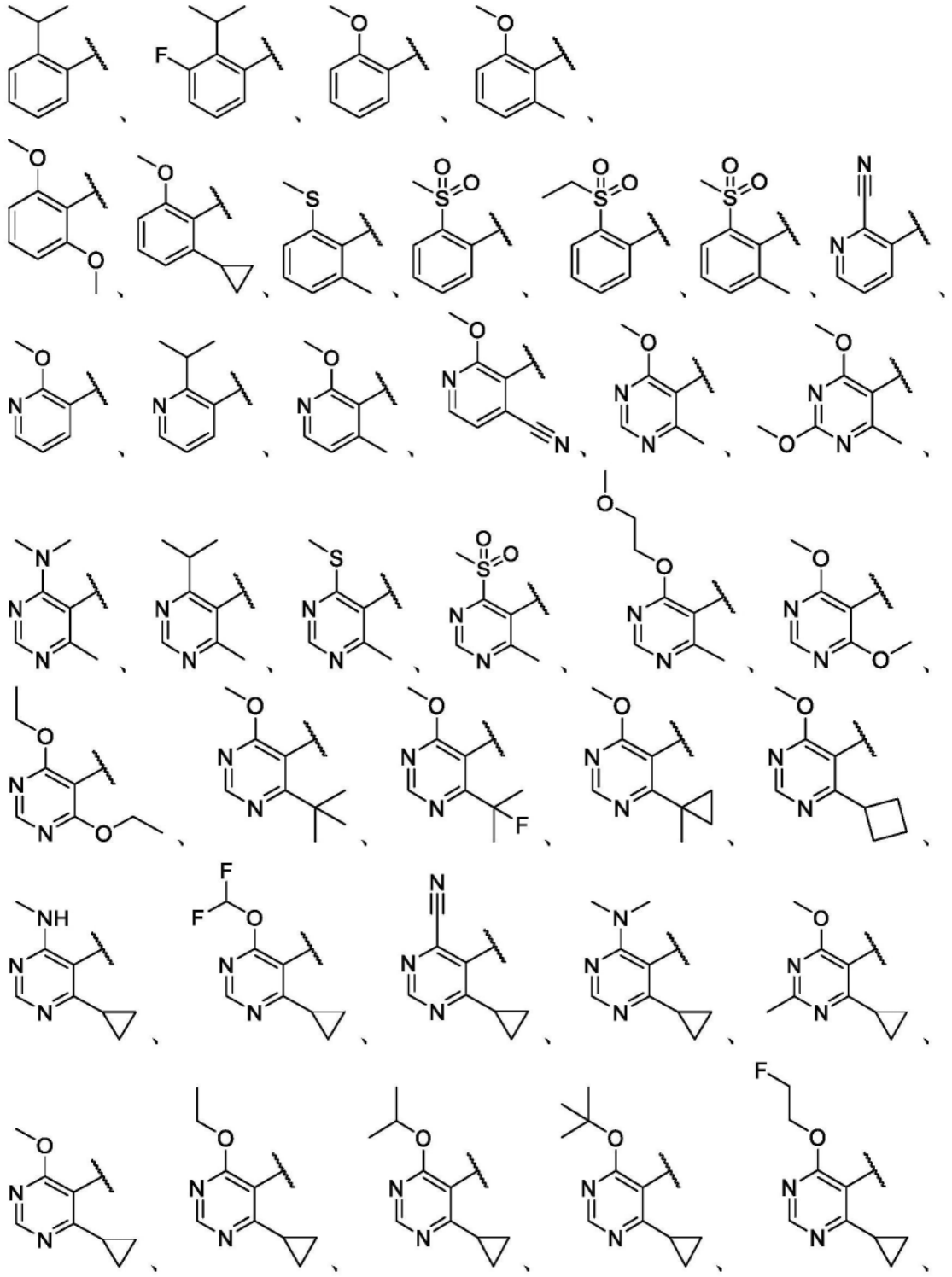
37.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^A各自独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。

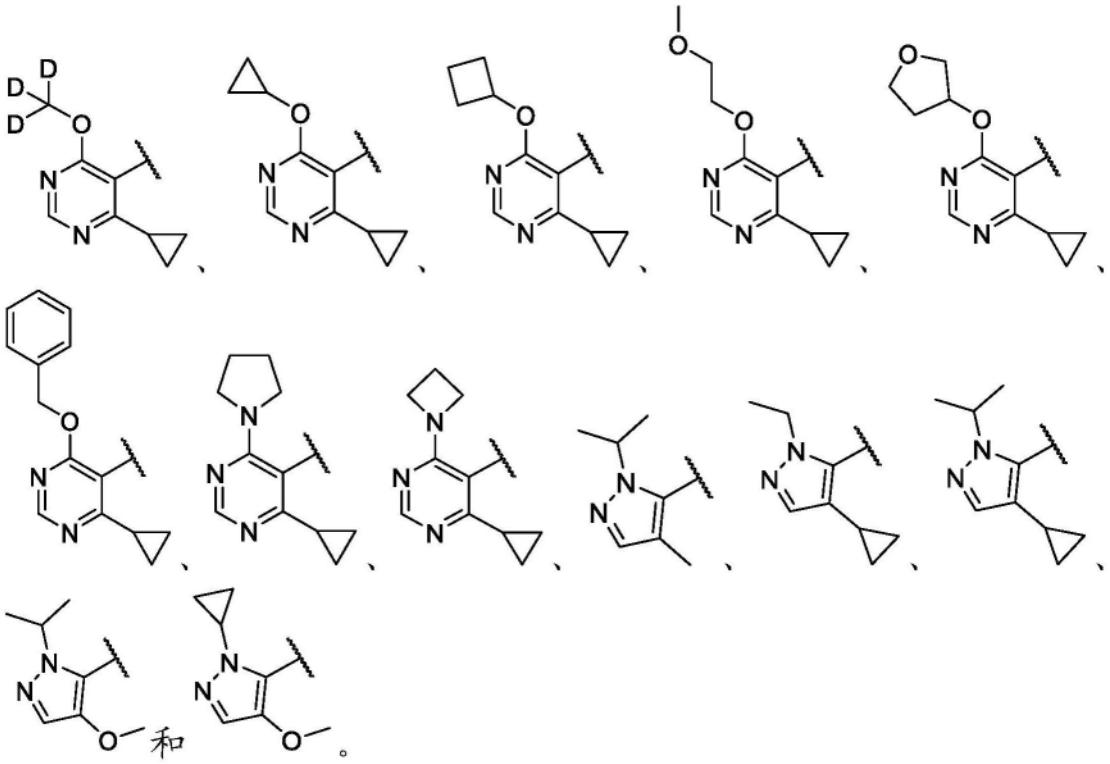
38.如权利要求37所述的化合物,其中至少一个R^A为-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基或-$S(O)_2R^{12}$。

39.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中每个R^A独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。

40.如权利要求39所述的化合物,其中每个R^A独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、氧代基和氨基。

41.如权利要求1至28中任一项所述的化合物或其盐,其中  选自:





42.如权利要求1至41中任一项所述的化合物或其盐,其中p为1。

43.如权利要求1至42中任一项所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。

44.如权利要求43所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9各自为氢。

45.如权利要求1至42中任一项所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9一起形成氧代基。

46.如权利要求1至42中任一项所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

47.如权利要求1至41中任一项所述的化合物或其盐,其中p为0。

48.如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其盐,其中环B为苯基或6元杂芳基。

49.如权利要求48所述的化合物或其盐,其中环B为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪或三嗪。

50.如权利要求1-49中任一项所述的化合物或其盐,其中R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-5}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。

51.如权利要求1至50中任一项所述的化合物或其盐,其中R^{B1}为任选地被取代的单环5-6元杂环烷基或杂芳基。

52.如权利要求51所述的化合物或其盐,其中R^{B1}为任选地被取代的5元单环杂芳基,其具有1至4个选自N、O、S和P的杂原子。

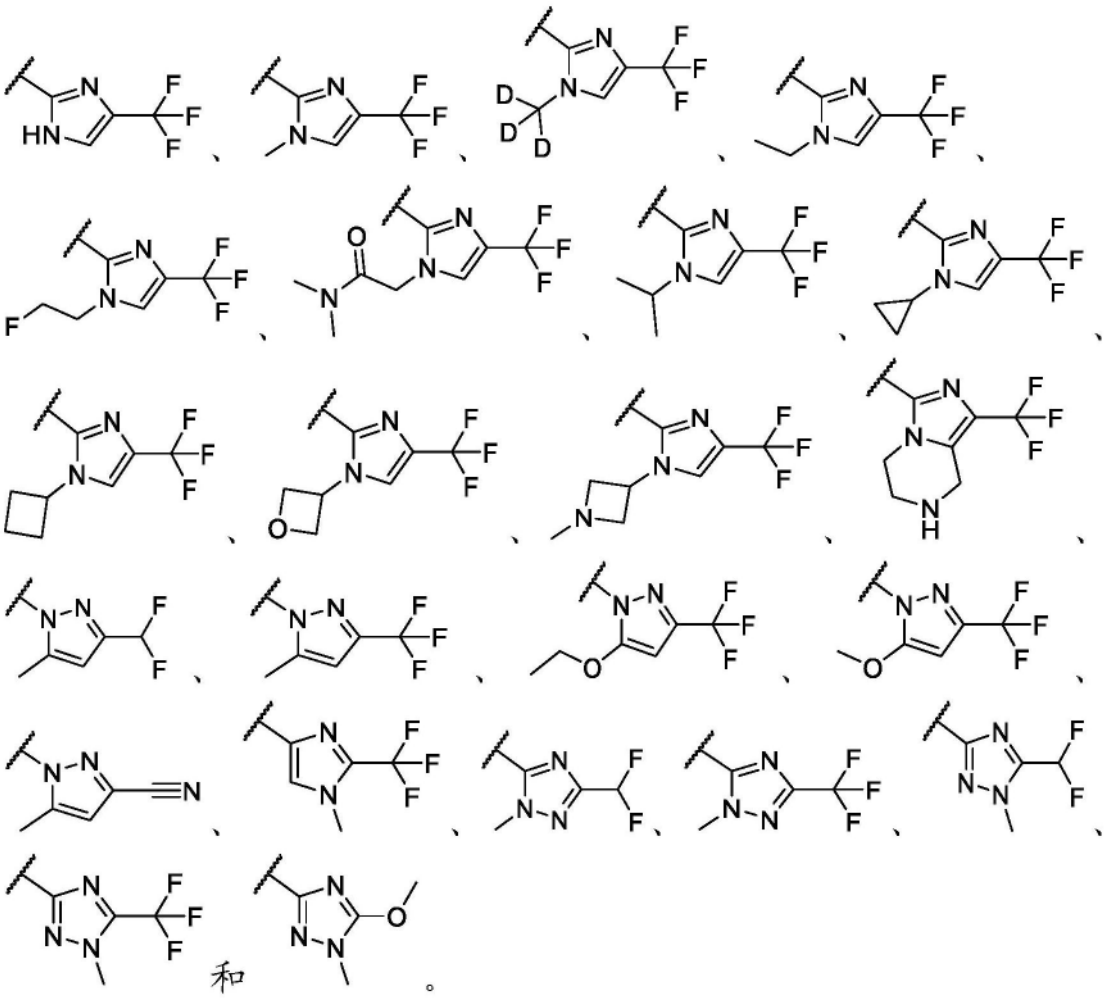
53.如权利要求52所述的化合物或其盐,其中R^{B1}为咪唑、吡唑、三唑或四唑,其各自任选地被取代。

54.如权利要求51所述的化合物或其盐,其中R^{B1}为任选地被取代的稠合5-6、6-6或6-5杂芳基。

55.如权利要求1至54中任一项所述的化合物或其盐,其中R^{B1}任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基。

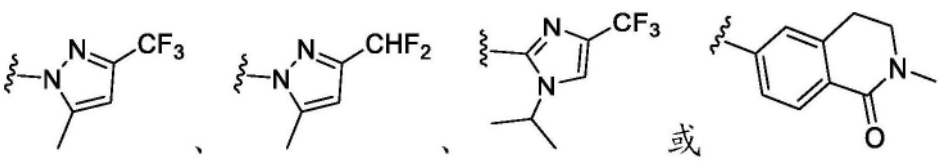
56.如权利要求55所述的化合物或其盐,其中R^{B1}任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基和任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。

57.如权利要求50至52中任一项所述的化合物或其盐,其中R^{B1}选自



和。

58.如权利要求50至52中任一项所述的化合物或其盐,其中R^{B1}为



或。

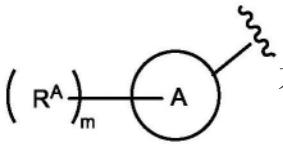
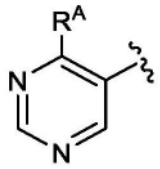
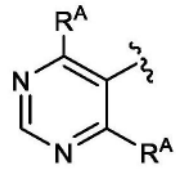
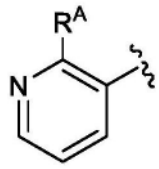
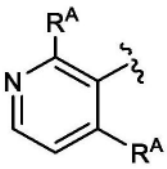
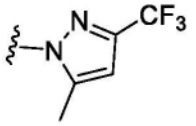
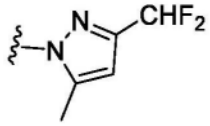
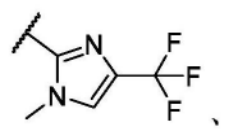
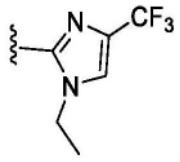
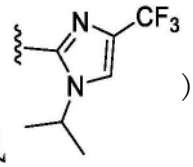
59.如权利要求1至58中任一项的化合物或其盐,其中每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、

任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。

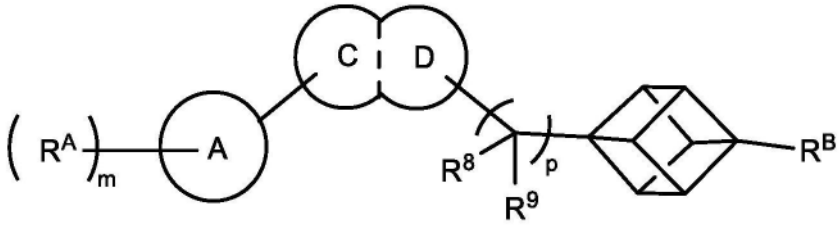
60.如权利要求1至58中任一项所述的化合物或其盐,其中同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-6}环烷基或任选地被取代的C_{2-5}杂环烷基。

61.如权利要求1至58中任一项所述的化合物或其盐,其中n为0。

62.如权利要求1至61中任一项所述的化合物或其盐,其中R^1、R^3、R^6和R^7各自独立地为氢或C_1-C_6烷基。

63.如权利要求1-2或11-12中任一项所述的化合物或其盐,X^1为CR^1;X^3为N或CR^3;X^7为CR^7;R^1和R^3各自为氢;R^8和R^9各自为氢;  为  、  、  或  ,且每个R^A独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基和C_3-C_6环烷基;R^{B1}为任选地被一个或多个选自C_{1-3}卤烷基和C_{1-3}烷基的取代基取代的5元杂芳基(例如  、  、  、  或 )。

64.一种具有式(VI)的结构的化合物或其盐,



式(VI)

其中,

环C为苯基或6元杂芳基,其中所述苯基或杂芳基各自任选地被取代;

环D为芳族、饱和或部分饱和的5元碳环或杂环,其中所述碳环或杂环各自任选地被取代;

R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8

和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

R^B为氢、卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

m为1、2、3或4;且

p为0或1。

65.如权利要求63所述的化合物或其盐,其中

环C为苯基或6元杂芳基,其中所述苯基或杂芳基各自任选地被1、2、3或4个R^{1C}取代,且

每个R^{1C}独立地为卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}烯基、C_2-C_6炔基、C_{3-8}环烷基、C_{2-7}杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{1Ca}取代;

环D为芳族、饱和或部分饱和5元碳环或杂环,其中所述碳环或杂环各自任选地被1、2、3、4、5或6个R^{1D}取代,且

每个R^{1D}独立地为卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}烯基、C_2-C_6炔基、C_{3-8}环烷基、C_{2-7}杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{1Da}取代;

R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基,

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、-OH、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、$-NO_2$、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基,

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基;

R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

R^B为氢、卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})$

(R^{11}),其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基、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地被一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_6烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_6烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基或C_1-C_6杂烷基取代;

每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基、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地被一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_6烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NH C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基或C_1-C_6杂烷基取代;

每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基、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地被一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_6烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_6烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基或C_1-C_6杂烷基取代;

或R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被以下取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_6烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_6烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基或C_1-C_6杂烷基;

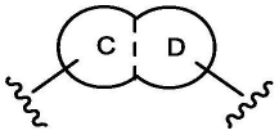
每个R^{1Ca}和R^{1Da}独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2$NR^cR^d、-NR^cC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

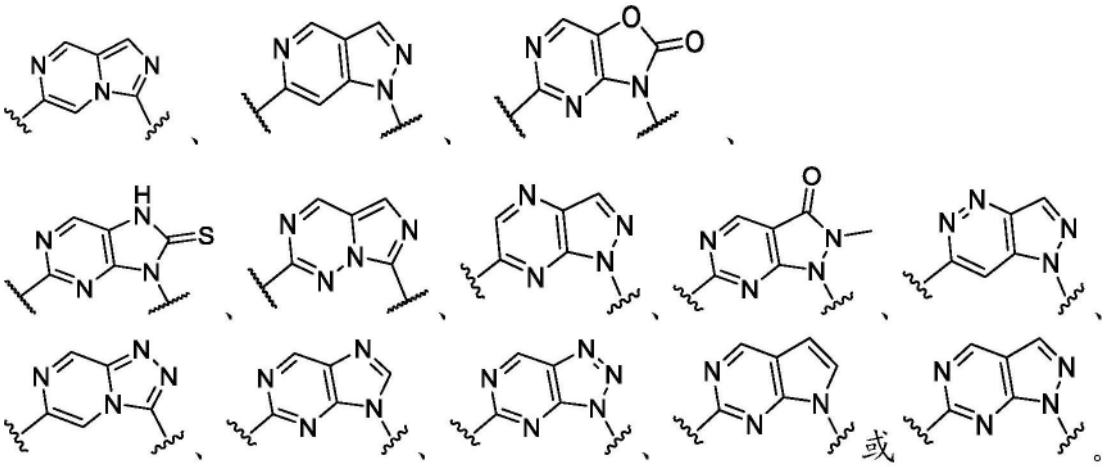
m为1、2、3或4;且

p为0或1。

66.如权利要求64或65所述的化合物,其中环C为6元杂芳基且环D为6元杂芳基。

67.如权利要求64至66中任一项所述的化合物,其中环C和环D各自独立地任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、-CN、-OR^a、-SH、-SR^a、-NR^cR^d、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基,且其中所述烷基、杂烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、氧代基、-OH、-NO_2、-CN和C_{1-3}烷氧基。

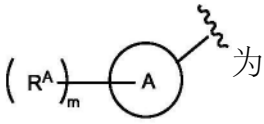
68.如权利要求64至66中任一项所述的化合物,其中  为

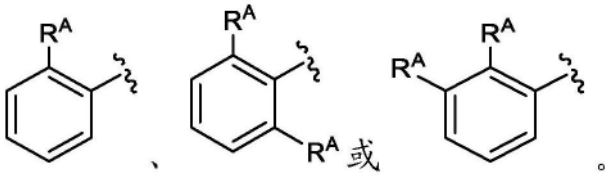


或

。

69.如权利要求64至68中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为苯基。

70.如权利要求69所述的化合物或其盐,其中  为



或

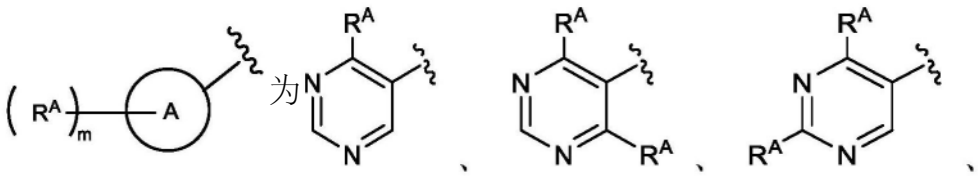
。

71.如权利要求64至68中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为萘基。

72.如权利要求64至68中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为5元或6元单环杂芳基。

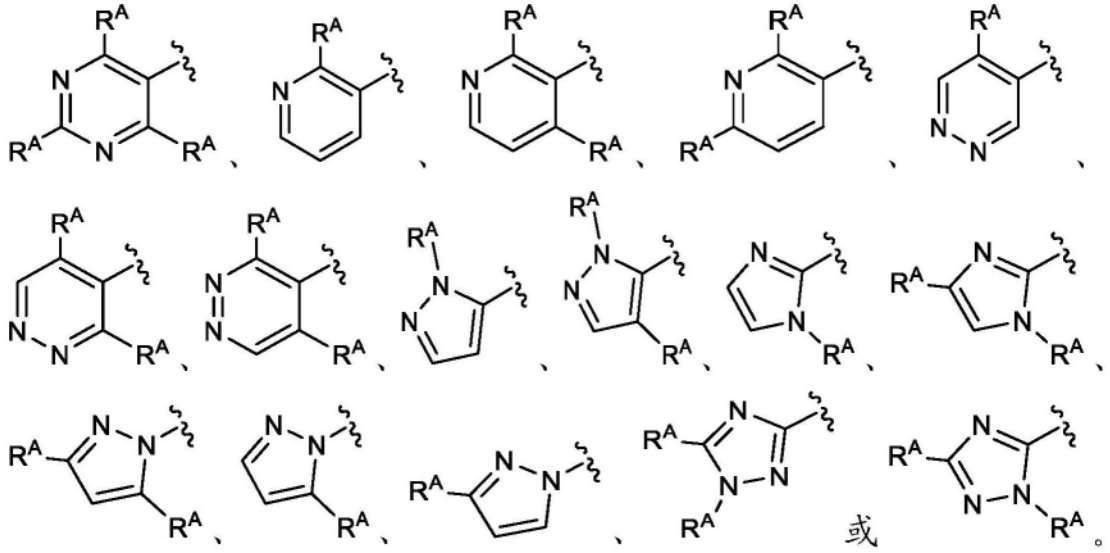
73.如权利要求72所述的化合物或其盐,其中环A为吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、三嗪、咪唑、吡唑、三唑、噁唑、异噁唑或噻吩。

74.如权利要求73所述的化合物或其盐,其中



为

。



75.如权利要求64至68中任一项所述的化合物或其盐,其中环A为双环杂芳基。

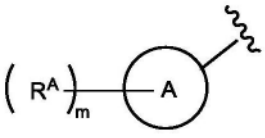
76.如权利要求75所述的化合物或其盐,其中环A为稠合5-6、6-6或6-5双环杂芳基。

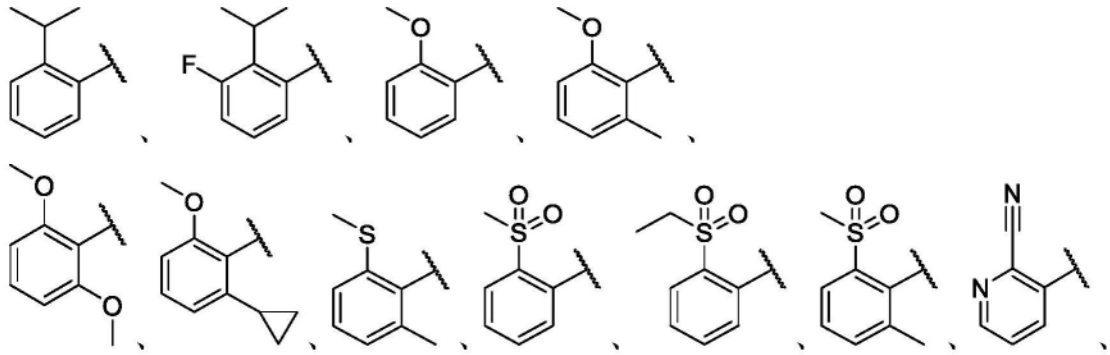
77.如权利要求64至76中任一项所述的化合物或其盐,其中R^A各自独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。

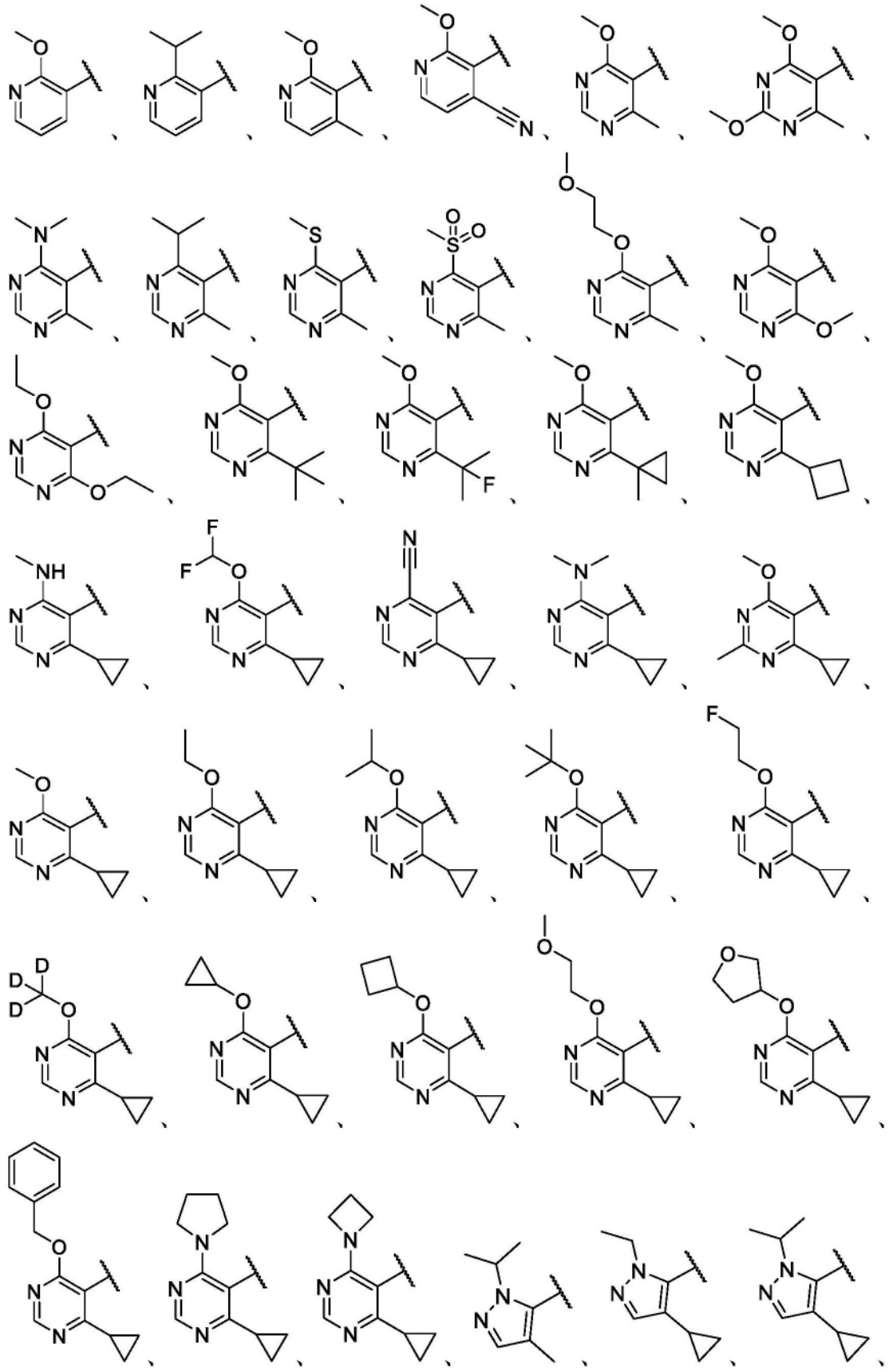
78.如权利要求77所述的化合物或其盐,其中至少一个R^A为-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基或-$S(O)_2R^{12}$。

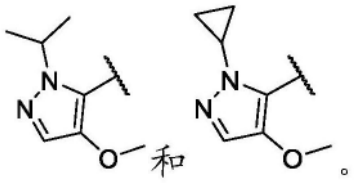
79.如权利要求64至78中任一项所述的化合物或其盐,其中每个R^A独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。

80.如权利要求79所述的化合物或其盐,其中每个R^A独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、氧代基和氨基。

81.如权利要求64至68中任一项所述的化合物或其盐,其中  选自:







82.如权利要求64至81中任一项所述的化合物或其盐,其中p为1。

83.如权利要求64至82中任一项所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。

84.如权利要求83所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9各自为氢。

85.如权利要求64至82中任一项所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9一起形成氧代基。

86.如权利要求64至82中任一项所述的化合物或其盐,其中R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

87.如权利要求64至81中任一项所述的化合物或其盐,其中p为0。

88.如权利要求64至87中任一项所述的化合物或其盐,其中R^B为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。

89.如权利要求88所述的化合物或其盐,其中R^B为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。

90.如权利要求89所述的化合物或其盐,其中R^B为任选地被取代的5元单环杂芳基,其具有1至4个选自N、O、S和P的杂原子。

91.如权利要求90所述的化合物或其盐,其中R^B为咪唑、吡唑、三唑或四唑,其各自任选地被取代。

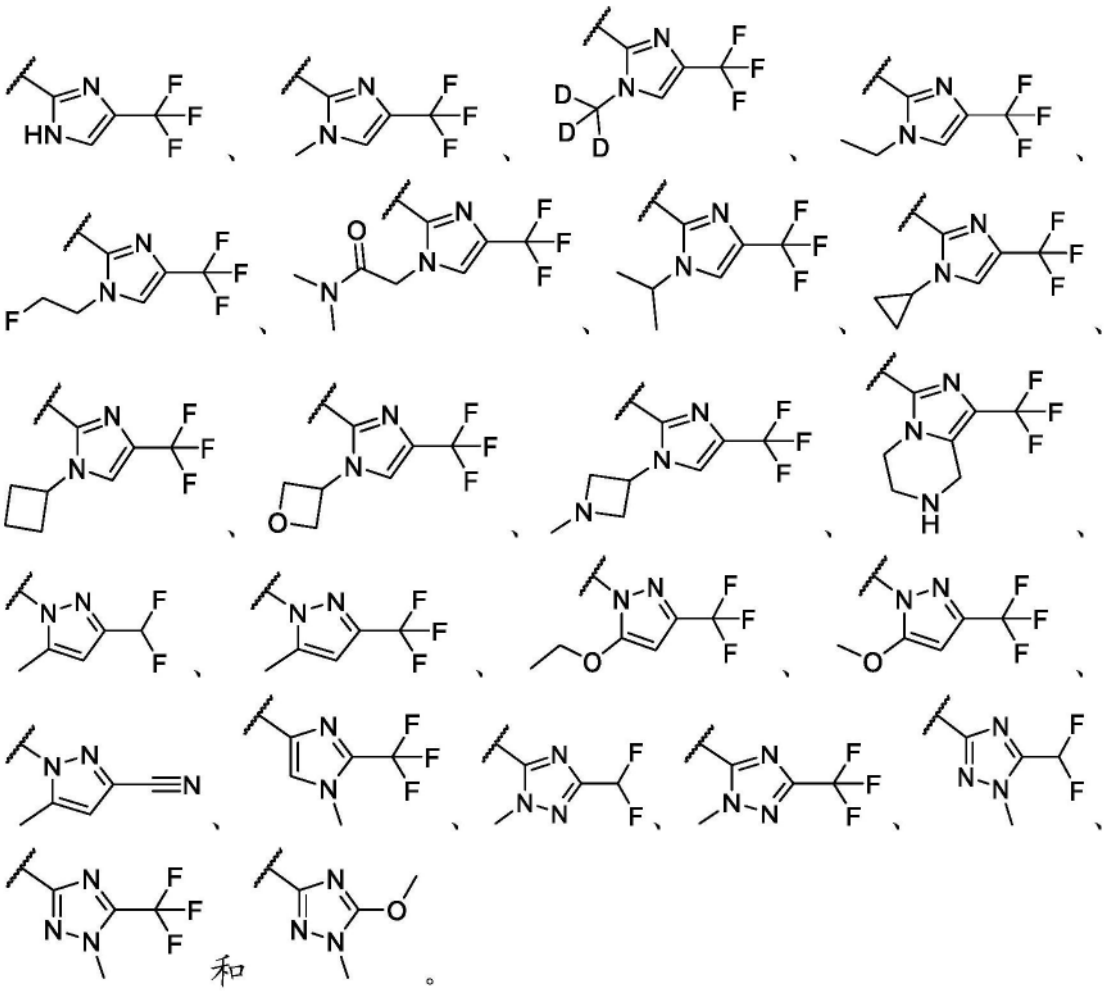
92.如权利要求89所述的化合物或其盐,其中R^B为任选地被取代的稠合5-6、6-6或6-5杂芳基。

93.如权利要求64至92中任一项所述的化合物,其中R^B任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、$-NO_2$、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基。

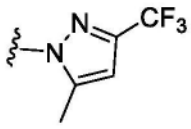
94.如权利要求93所述的化合物或其盐,其中R^B任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、$-OR^{11}$、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}卤烷基、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}氨烷基、任选地被取代的C_{1-6}羟烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷

基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基和任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。

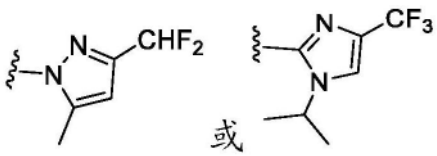
95.如权利要求91所述的化合物或其盐,其中R^B选自:



96.如权利要求91所述的化合物或其盐,其中R^B为



、

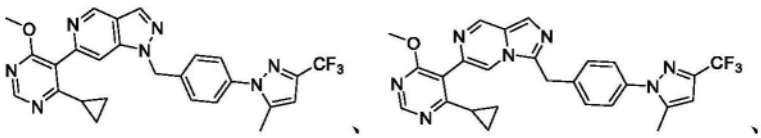


或

。

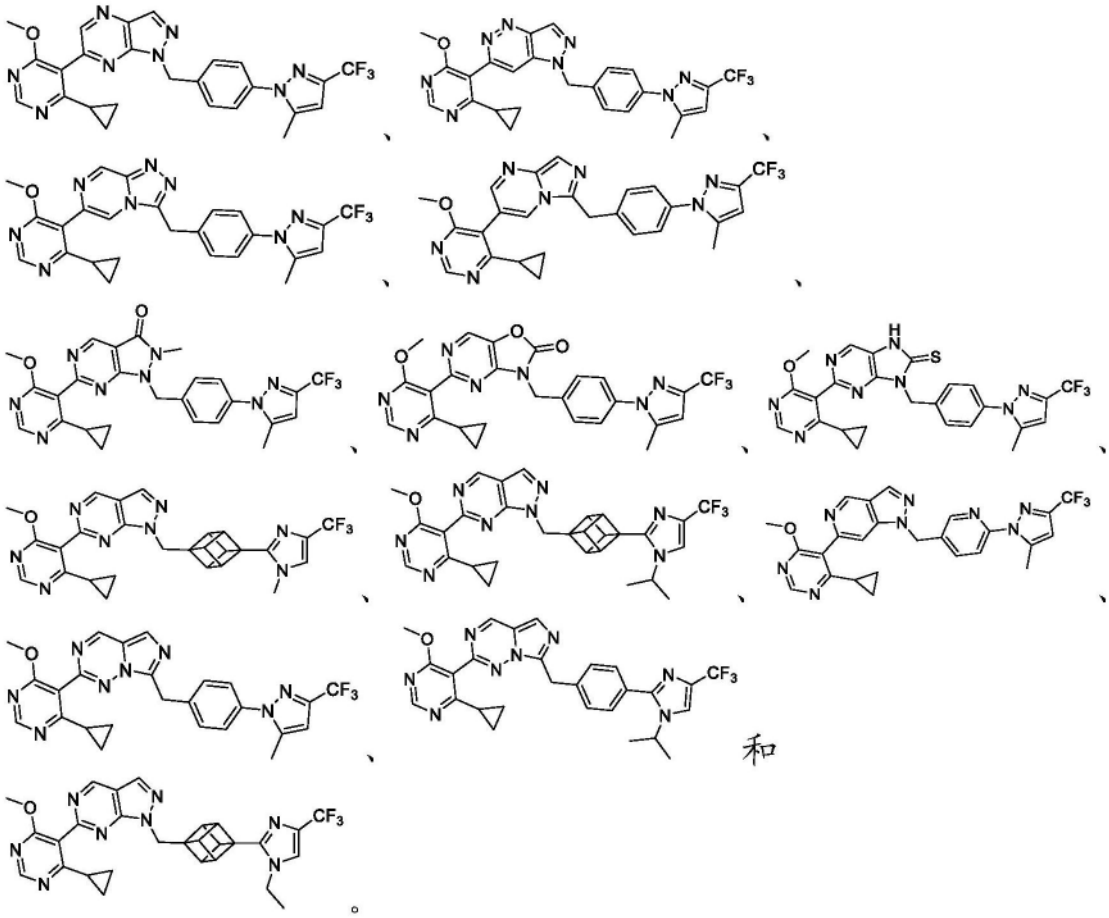
97.如权利要求1、11或64中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物为表1的化合物。

98.一种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自



、

、



99.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

100.一种调节受试者中的泛素特异性蛋白酶1(USP1)的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1至98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求99所述的药物组合物。

101.一种抑制受试者中的泛素特异性蛋白酶1(USP1)的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1至98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求99所述的药物组合物。

102.一种抑制或降低受试者中的由泛素特异性蛋白酶1(USP1)调节的DNA修复活性的方法,所述方法包括向有需要的所述受试者施用有效量的权利要求1至98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求99所述的药物组合物。

103.一种治疗受试者中的与泛素特异性蛋白酶1(USP1)相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1至98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求99所述的药物组合物。

104.一种治疗受试者中的与泛素特异性蛋白酶1(USP1)的调节相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1至98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求99所述的药物组合物。

105.如权利要求103或104所述的方法,其中所述疾病或病症为癌症。

106.一种治疗受试者中的癌症的方法,所述方法包括向有需要的所述受试者施用有效

量的权利要求1至98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求99所述的药物组合物。

107.如权利要求105或106所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。

108.如权利要求105或106所述的方法,其中所述癌症为卵巢癌。

109.如权利要求105或106所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌。

110.如权利要求109所述的方法,其中所述癌症为卵巢癌或乳腺癌。

111.如权利要求105至110中任一项所述的方法,其中所述癌症包含具有升高的RAD 18水平的癌细胞。

112.如权利要求105至111中任一项所述的方法,其中所述癌症为DNA损伤修复途径缺陷型癌症。

113.如权利要求105至112中任一项所述的方法,其中所述癌症为PARP抑制剂抗性或难治性癌症。

114.如权利要求105至113中任一项所述的方法,其中所述癌症为BRCA1突变型癌症和/或BRCA2突变型癌症。

115.如权利要求114所述的方法,其中所述癌症为BRAC1缺陷型癌症。

泛素特异性蛋白酶1(USP1)的小分子抑制剂和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2021年11月12日提交的国际申请第PCT/CN2021/130284号和2022年10月8日提交的国际申请第PCT/CN2022/123821号的权益,所述申请各自通过引用整体并入本文。

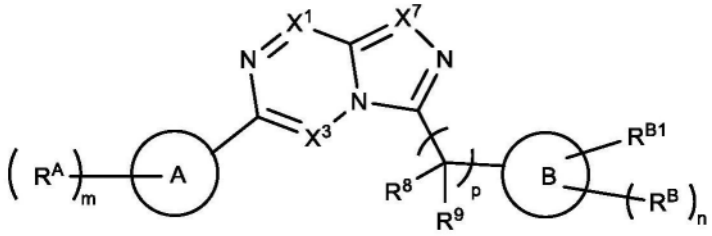
背景技术

[0003] 泛素特异性蛋白酶1(USP1)是在DNA损伤修复中起作用的基因。尚未广泛开发靶向USP1的化合物和药物组合物以及用于USP1相关疾病和病症(如某些癌症)的治疗方法。因此,仍需要寻求治疗USP1相关疾病的方法。

发明内容

[0004] 本公开解决了以上需求并且也提供了额外优点。

[0005] 在一个方面,本文描述了一种具有式(I)的结构的化合物,或其盐或溶剂化物,

[0006] 

式(I)

[0007] 其中,

[0008] X^1为N或CR^1;

[0009] X^3为N或CR^3;

[0010] X^7为N或CR^7;

[0011] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0012] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0013] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0014] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0015] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}

炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

[0016] R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0017] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

[0018] R^{B1}为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0019] 每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;或

[0020] R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;或

[0021] R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;或

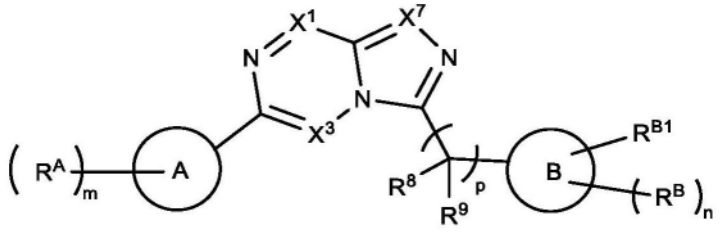
[0022] 同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;

[0023] m为1、2、3或4;

[0024] n为0、1、2、3或4;且

[0025] p为0或1。

[0026] 在一个方面,本文提供具有式(I)结构的化合物或其盐,

[0027] 

式(I)

[0028] 其中,

[0029] X^1为N或CR^1;

[0030] X^3为N或CR^3;

[0031] X^7为N或CR^7;

[0032] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0033] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0034] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0035] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0036] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

[0037] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0038] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

[0039] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0040] 每个R^B独立地为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;或

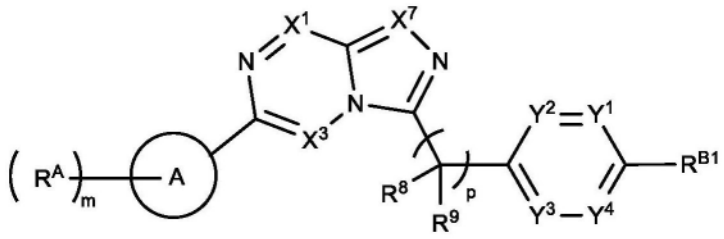
[0041] 同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;

[0042] m为1、2、3或4;

[0043] n为0、1、2、3或4;且

[0044] p为0或1。

[0045] 在一些实施方案中,化合物具有式(Ia)的结构,

[0046] 

式(Ia)

[0047] 其中,

[0048] X^1为N或CR^1;

[0049] X^3为N或CR^3;

[0050] X^7为N或CR^7;

[0051] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0052] Y^1为N或CR^{Y1};

[0053] Y^2为N或CR^{Y2};

[0054] Y^3为N或CR^{Y3};

[0055] Y^4为N或CR^{Y4};

[0056] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0057] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0058] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0059] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0060] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

[0061] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

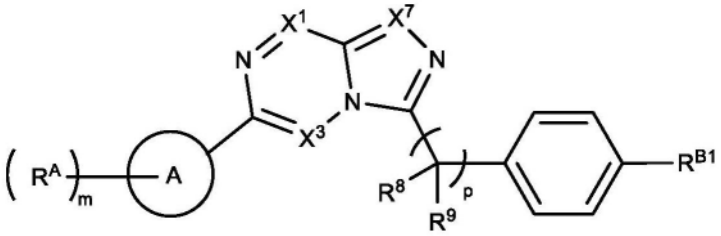
[0062] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的

萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；

[0063] m为1、2、3或4；

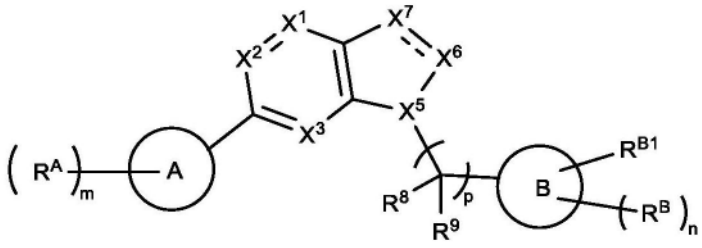
[0064] 且p为0或1。

[0065] 在一些实施方案中，化合物具有式(Ib)的结构，

[0066] 

式(Ib)。

[0067] 在一个方面，本文描述了式(II')的结构，或其盐或溶剂化物，

[0068] 

式(II')

[0069] 其中，

[0070] X^1为N或CR^1；

[0071] X^2为N或CR^2；

[0072] X^3为N或CR^3；

[0073] X^5为N；

[0074] X^6为N、NR^6、CR^6、$C(R^6)_2$、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S)；

[0075] X^7为N、NR^7、O、S、CR^7、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S)；

[0076] 条件是：(i)当X^2、X^3和X^5为N，且X^6为C(=O)时，则X^7为O、S、CR^7、C(=O)或C(=S)，且(ii)当X^2、X^3和X^5为N时，则X^6和X^7中的至少一者选自O、S、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S)；

[0077] ═══为单键或双键；

[0078] R^1、R^2、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；

[0079] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基；

[0080] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基；

[0081] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环

烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$；

[0082] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基；

[0083] R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

[0084] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体；

[0085] R^{B1}为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；

[0086] 每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；或

[0087] R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；或

[0088] R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；或

[0089] 同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；

[0090] m为1、2、3或4；

[0091] n为0、1、2、3或4；且

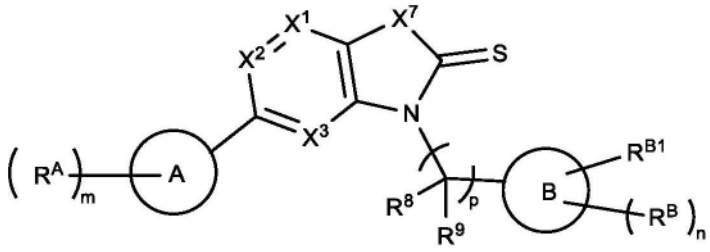
[0092] p为0或1。

[0093] 在一些实施方案中，X^2为N。

[0094] 在一些实施方案中，R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；

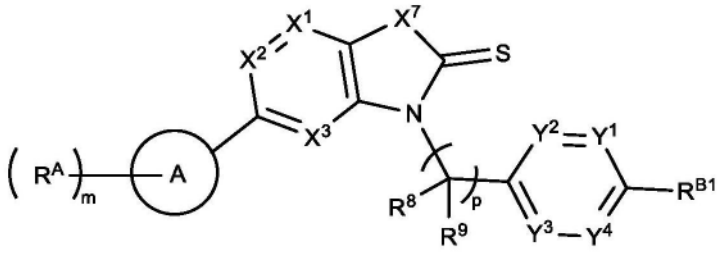
[0095] 每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;或同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;

[0096] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIa)的结构,

[0097] 

式(IIa)。

[0098] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIa-1)的结构,

[0099] 

式(IIa-1),

[0100] 其中,

[0101] X^1为N或CR^1;

[0102] X^2为N或CR^2;

[0103] X^3为N或CR^3;

[0104] X^7为NR^7、O、S、$S(=O)_2$、$C(=O)$或$C(=S)$;

[0105] R^1、R^2、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0106] Y^1为N或CR^{Y1};

[0107] Y^2为N或CR^{Y2};

[0108] Y^3为N或CR^{Y3};

[0109] Y^4为N或CR^{Y4};

[0110] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0111] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0112] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0113] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0114] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{2-7}$杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

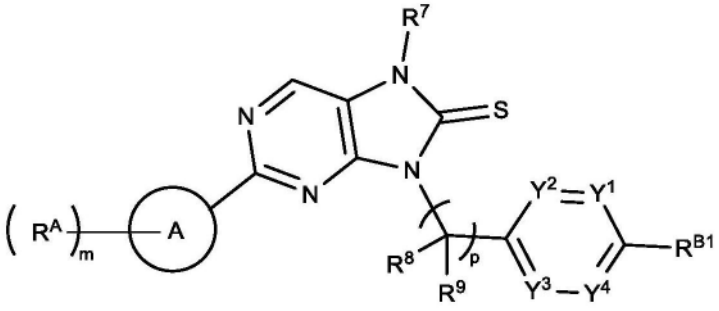
[0115] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0116] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0117] m为1、2、3或4;且

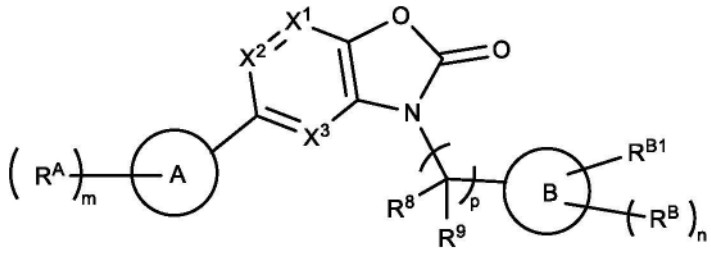
[0118] p为0或1。

[0119] 在一些实施方案中,式(IIa-1)化合物具有式(IIa-1a)的结构,

[0120] 

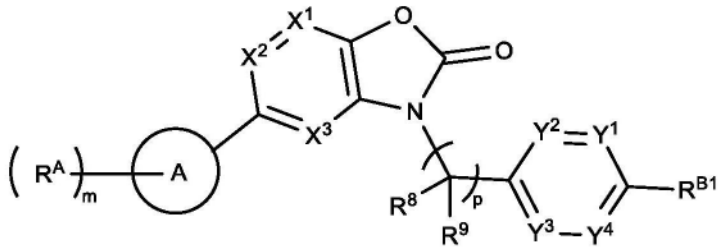
式(IIa-1a)。

[0121] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIb)的结构,

[0122] 

式(IIb)。

[0123] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIb-1)的结构,

[0124] 

式(IIb-1),

[0125] 其中,

[0126] X^1为N或CR^1;

[0127] X^2为N或CR^2;

[0128] X^3为N或CR^3;

[0129] 条件是X^1、X^2、X^3中的至少一者为N;

[0130] R^1、R^2和R^3各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0131] Y^1为N或CR^{Y1};

[0132] Y^2为N或CR^{Y2};

[0133] Y^3为N或CR^{Y3};

[0134] Y^4为N或CR^{Y4};

[0135] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0136] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0137] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0138] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0139] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

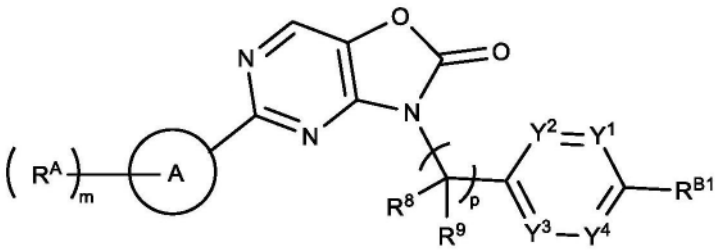
[0140] R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0141] R^{B1}为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0142] m为1、2、3或4;且

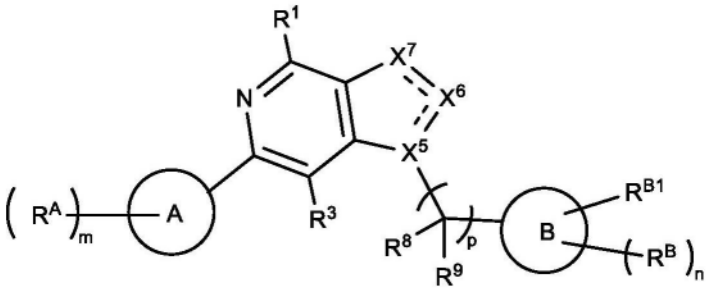
[0143] p为0或1。

[0144] 在一些实施方案中,式(IIb-1)化合物具有式(IIb-1a)的结构,

[0145] 

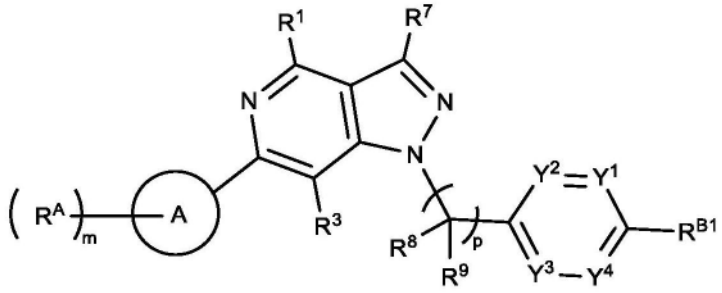
式(IIb-1a)。

[0146] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIc)的结构,

[0147] 

[0148] 式(IIc)。

[0149] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIc-1)的结构,

[0150] 

式(IIc-1),

[0151] 其中,

[0152] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0153] Y^1为N或CR^{Y1};

[0154] Y^2为N或CR^{Y2};

[0155] Y^3为N或CR^{Y3};

[0156] Y^4为N或CR^{Y4};

[0157] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0158] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0159] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0160] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0161] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{2-7}$杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

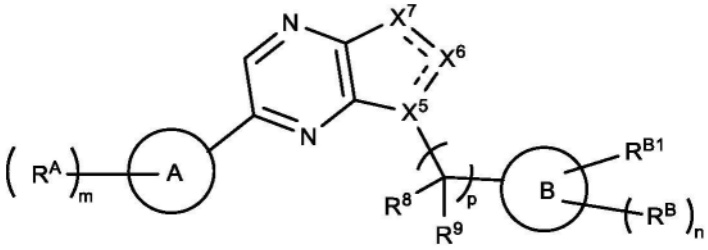
[0162] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0163] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0164] m为1、2、3或4;且

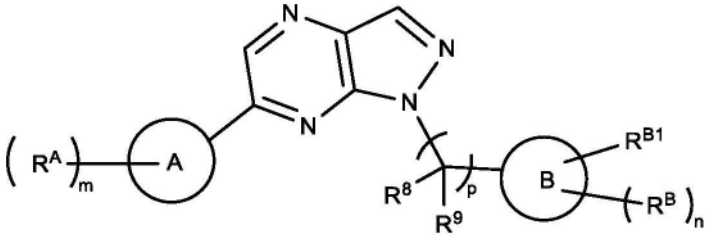
[0165] p为0或1。

[0166] 在一些实施方案中,化合物具有式(IId)的结构,

[0167] 

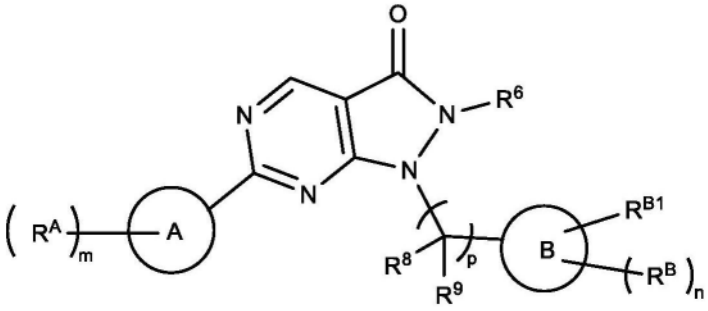
式(IId)。

[0168] 在一些实施方案中,化合物具有式(IId-1)的结构,

[0169] 

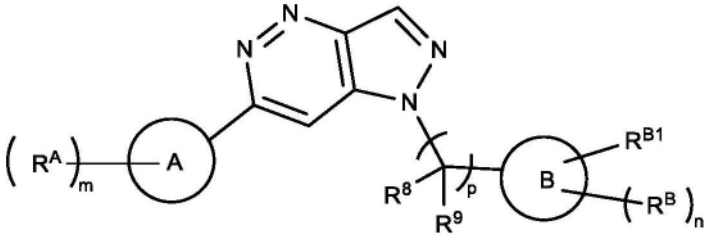
式(IId-1)。

[0170] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIe)的结构,

[0171] 

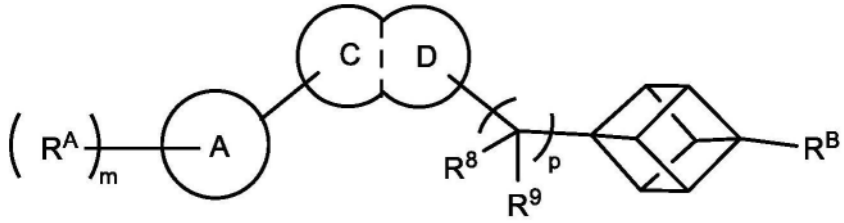
式(IIe)。

[0172] 在一些实施方案中,化合物具有式(IIg)的结构,

[0173] 

[0174] 式(IIg)。

[0175] 在一个方面,本文描述了一种具有式(VI)的结构的化合物,或其盐或溶剂化物,

[0176] 

式(VI)

[0177] 其中,

[0178] 环C为苯基或6元杂芳基,其中所述苯基或杂芳基各自任选地被取代;

[0179] 环D为芳族、饱和或部分饱和的5元碳环或杂环,其中所述碳环或杂环各自任选地被取代;

[0180] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0181] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0182] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0183] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

[0184] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0185] R^B为氢、卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0186] m为1、2、3或4;且

[0187] p为0或1

[0188] 在一个方面,本文描述了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0189] 在一个方面,本文描述了一种调节受试者中的泛素特异性蛋白酶1(USP1)的方法,所述方法包括向受试者施用本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的化合物的药物组合物。

[0190] 在一个方面,本文描述了一种抑制受试者中的泛素特异性蛋白酶1(USP1)的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的化合物的药物组合物。

[0191] 在一个方面,本文描述了一种抑制或降低受试者中的由泛素特异性蛋白酶1(USP1)调节的DNA修复活性的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的化合物的药物组合物。

[0192] 在一个方面,本文描述了一种治疗受试者中的与泛素特异性蛋白酶1(USP1)相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的化合物的药物组合物。

[0193] 在一个方面,本文描述了一种治疗受试者中的与泛素特异性蛋白酶1(USP1)的调节相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的化合物的药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。

[0194] 在一个方面,本文描述了一种治疗受试者中的癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的化合物的药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症选自由以下组成的组:肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。在一些实施方案中,所述癌症为卵巢癌。在一些实施方案中,所述癌症为乳腺癌。在一些实施方案中,所述癌症为卵巢癌或乳腺癌。

[0195] 在一些实施方案中,所述癌症包含具有升高的RAD 18水平的癌细胞。在一些实施方案中,所述癌症为DNA损伤修复途径缺陷型癌症。在一些实施方案中,所述癌症为PARP抑制剂抗性或难治性癌症。在一些实施方案中,所述癌症为BRCA1突变型癌症和/或BRCA2突变型癌症。在一些实施方案中,所述癌症为BRAC1缺陷型癌症。

[0196] 通过引用并入

[0197] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,其引用的程度如同每一个别出版物、专利或专利申请被特定且个别地指示通过引用并入一般。就通过引用并入的出版物和专利或专利申请与本说明书中所含的公开内容相抵触而言,本说明书旨在代替和/或优先于任何此类相抵触的材料。

具体实施方式

[0198] 虽然本文中已展示和描述本公开的各种实施方案,但对于本领域技术人员将显而易见的是,此类实施方案仅作为实例提供。本领域技术人员可在不偏离本公开的情况下想到许多变化、改变和取代。应理解,可使用本文中所描述的本公开的实施方案的多种替代方案。

[0199] A.定义

[0200] 除非另外定义,否则本文中所使用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。本文中所提及的所有专利和公开都通过引用并入。

[0201] “烷基”是指任选地被取代的直链或任选地被取代的支链饱和单价烃基,且其优选具有一个至十五个碳原子(即,C_1-C_{15}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一个至十三个碳原子(即,C_1-C_{13}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一个至八个碳原子(即,C_1-C_8烷基)。在其它实施方案中,烷基包含一个至五个碳原子(即,C_1-C_5烷基)。在其它实施方案中,烷基包含一个至四个碳原子(即,C_1-C_4烷基)。在其它实施方案中,烷基包含一个至三个碳原子(即,C_1-C_3烷基)。在其它实施方案中,烷基包含一个至两个碳原子(即,C_1-C_2烷基)。不论何时出现在本文中,例如“C_1-C_3烷基”的数值范围意指烷基由1个碳原子、2个碳原子或3个碳原子组成。在其它实施方案中,烷基包含一个碳原子(即,C_1烷基)。在其它实施方案中,烷基包含五个至十五个碳原子(即,C_5-C_{15}烷基)。在其它实施方案中,烷基包含五个至八个碳原子(即,C_5-C_8烷基)。在其它实施方案中,烷基包含两个至五个碳原子(即,C_2-C_5烷基)。在其它实施方案中,烷基包含三个至五个碳原子(即,C_3-C_5烷基)。在某些实施方案中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。在其它实施方案中,实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长的烷基如庚基、辛基等。烷基是通过单键连接到分子的其余部分。除非本说明书中另外特定说明,否则烷基任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2、-NO_2或-C≡CH取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素如F取代。

[0202] 如本文所用,C_1-C_x(或C_{1-x})包括C_1-C_2、C_1-C_3……C_1-C_x。仅举例来说,命名为“C_1-C_4”的基团指示部分中存在一个至四个碳原子,即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此,仅举例来说,“C_1-C_4烷基”指示在烷基中存在一个至四个碳原子,即烷基是选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。此外,举例来说,C_0-C_2亚烷基包括直接键、-CH_2-和-CH_2CH_2-键联。

[0203] “烷氧基”是指具有式-O-烷基的经由氧原子键结的基团,其中烷基是如上文所定义的烷基链。除非本说明书中另外特定说明,否则烷氧基可任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0204] “烯基”是指任选地被取代的直链或支链烃链基团,其含有至少一个碳碳双键且优选具有两个至十二个碳原子(即,C_2-C_{12}烯基)。在某些实施方案中,烯基包含两个至八个碳原子(即,C_2-C_8烯基)。在某些实施方案中,烯基包含两个至六个碳原子(即,C_2-C_6烯基)。在

其它实施方案中,烯基包含两个至四个碳原子(即,C_2-C_4烯基)。基团可呈围绕双键的顺式或反式构型,且应理解为包括两种异构体。实例包括(但不限于)乙烯基(-CH=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基[-C(CH_3)=CH_2]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。不论何时出现在本文中,例如"C_2-C_6烯基"的数值范围意指烯基可由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。除非本说明书中另外特定说明,否则烯基任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。烯基是通过单键连接到分子的其余部分,例如乙烯基(etheny1)(即,乙烯基(viny1))、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非本说明书中另外特定说明,否则烯基任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0205] "炔基"是指任选地被取代的直链或支链烃链基团,其含有至少一个碳碳三键且优选具有两个至十二个碳原子(即,C_2-C_{12}炔基)。在某些实施方案中,炔基包含两个至八个碳原子(即,C_2-C_8炔基)。在其它实施方案中,炔基包含两个至六个碳原子(即,C_2-C_6炔基)。在其它实施方案中,炔基包含两个至四个碳原子(即,C_2-C_4炔基)。不论何时出现在本文中,例如"C_2-C_6炔基"的数值范围意指炔基可由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。炔基是通过单键连接到分子的其余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。除非本说明书中另外特别陈述,否则炔基任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0206] "亚烷基"或"亚烷基链"是指将分子的其余部分连接到不含有不饱和度且优选具有一个至十二个碳原子的任选地被取代的直链或支链二价烃链,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链是经由单键连接到分子的其余部分且经由单键连接到基团。亚烷基链与分子的其余部分和与基团的连接点可经由链内的任何两个碳实现。在某些实施方案中,亚烷基包含一个至十个碳原子(即,C_1-C_8亚烷基)。在某些实施方案中,亚烷基包含一个至八个碳原子(即,C_1-C_8亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一个至五个碳原子(即,C_1-C_5亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一个至四个碳原子(即,C_1-C_4亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一个至三个碳原子(即,C_1-C_3亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一个至两个碳原子(即,C_1-C_2亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(即,C_1亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含五个至八个碳原子(即,C_5-C_8亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含两个至五个碳原子(即,C_2-C_5亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含三个至五个碳原子(即,C_3-C_5亚烷基)。除非本说明书中另外特定说明,否则亚烷基可任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-

OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,亚烷基为-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-。在一些实施方案中,亚烷基为-CH_2-。在一些实施方案中,亚烷基为-CH_2CH_2-。在一些实施方案中,亚烷基为-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0207] “芳基”是指衍生自包含至少一个芳环的烃环系统的基团。在一些实施方案中,芳基包含氢和6至30个碳原子。芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基经由芳环原子键结)或桥接环系统。在一些实施方案中,芳基为6元至10元芳基。在一些实施方案中,芳基为6元芳基。芳基包括(但不限于)衍生自以下的烃环系统的芳基:亚蒽基、亚萘基、亚菲基、蒽、甘菊环、苯、䓛、荧蒽、芴、茚满、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、苊和苯并菲。在一些实施方案中,芳基为苯基。除非本说明书中另外特定说明,否则芳基可任选地被例如以下取代:卤素、氨基、烷氨基、氨烷基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、-S(O)$_2$NH-C_1-C_6烷基等。在一些实施方案中,芳基任选地被以下取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2、-NO_2、-S(O)$_2$$NH_2$、-S(O)$_2$NHCH$_3$、-S(O)$_2$NHCH$_2CH_3$、-S(O)$_2$NHCH(CH$_3$)$_2$、-S(O)$_2$N(CH$_3$)$_2$或-S(O)$_2$NHC(CH$_3$)$_3$。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,芳基被烷基、烯基、炔基、卤烷基或杂烷基取代,其中每个烷基、烯基、炔基、卤烷基、杂烷基独立地未被取代,或被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。

[0208] “芳烷基”是指具有式-R^c-芳基的基团,其中R^c是如上文所定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚乙基等。

[0209] “芳烯基”是指具有式-R^d-芳基的基团,其中R^d是如上文所定义的亚烯基链。“芳炔基”是指具有式-R^e-芳基的基团,其中R^e是如上文所定义的亚炔基链。

[0210] “碳环”是指饱和环、不饱和环或芳环,其中环的每个原子为碳。碳环可包括3元至10元单环和6元至12元双环(例如螺接、稠合或桥接环)。双环碳环的每个环可选自饱和环、不饱和环和芳环。芳环(例如,苯基)可稠合至饱和环或不饱和环,例如环已烷、环戊烷或环已烯。饱和、不饱和和芳族双环的任何组合在价数准许的情况下包括在碳环的定义中。在一个示例性实施方案中,芳环(例如,苯基)可稠合至饱和环或不饱和环,例如环已烷、环戊烷或环已烯。在价数准许的情况下,双环碳环包括饱和双环、不饱和双环和芳族双环的任何组合。双环碳环包括环尺寸的任何组合,例如4-5稠环系统、5-5稠环系统、5-6稠环系统、6-6稠环系统、5-7稠环系统、6-5稠环系统、6-7稠环系统、5-8稠环系统和6-8稠环系统。示例性碳环包括环戊基、环已基、环已烯基、金刚烷基、苯基、二氢茚基和萘基。术语“不饱和碳环”是指具有至少一个不饱和度且不包括芳族碳环的碳环。不饱和碳环的实例包括环已二烯、环已烯和环戊烯。如本文所用的术语“饱和环烷基”是指饱和碳环。示例性碳环包括环丙基、环戊基、环已基、环已烯基、金刚烷基、苯基、茚满基、降莰烷(norborane)和萘基。碳环可任选地被一个或多个取代基,例如本文中所描述的那些取代基取代。

[0211] “环烷基”是指稳定、部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基经由非芳环原子键结)、桥接或螺接环系统。代表性环烷基包括(但不限于)具有三个至十五个碳原子(C_3-C_{15}环烷基)、三个至十个碳原子(C_3-C_{10}环烷基)、三个至八个碳原子(C_3-C_8环烷基)、三个至六个碳原子(C_3-C_6环烷基)、三个至五个碳原子

(C_3-C_5环烷基)或三个至四个碳原子(C_3-C_4环烷基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基为3元至6元环烷基。在一些实施方案中,环烷基为5元至6元环烷基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基或碳环包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺十氢萘、反十氢萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基。部分饱和环烷基包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非本说明书中另外特定说明,否则环烷基任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。

[0212] “环烷基烷基”是指具有式-R^c-环烷基的基团,其中R^c是上文所描述的亚烷基链。

[0213] “环烷基烷氧基”是指具有式-O-R^c-环烷基的经由氧原子键合的基团,其中R^c是上文所描述的亚烷基链。

[0214] “卤基”或“卤素”是指卤素取代基,例如溴、氯、氟和碘取代基。

[0215] 如本文所用,术语“卤烷基”或“卤烷烃”是指被一个或多个卤素基团取代的如上文所定义的烷基,所述卤素基团例如三氟甲基、二氯甲基、溴甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中,氟烷基的烷基部分任选地进一步被取代。被卤素取代的烷烃(“卤烷烃”)的实例包括卤甲烷(例如,氯甲烷、溴甲烷、氟甲烷、碘甲烷)、二卤甲烷和三卤甲烷(例如,三氯甲烷、三溴甲烷、三氟甲烷、三碘甲烷)、1-卤乙烷、2-卤乙烷、1,2-二卤乙烷、1-卤丙烷、2-卤丙烷、3-卤丙烷、1,2-二卤丙烷、1,3-二卤丙烷、2,3-二卤丙烷、1,2,3-三卤丙烷,以及烷烃(或被取代的烷烃)与卤素(例如,Cl、Br、F、I等)的任何其它适合的组合。当烷基被多于一个卤素基团取代时,可独立地选择每个卤素,例如1-氯,2-氟乙烷。

[0216] “氟烷基”是指被一个或多个氟基取代的如上文所定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。

[0217] “羟烷基”是指被一个或多个羟基取代的如上文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个羟基取代。在一些实施方案中,烷基被一个、二个或三个羟基取代。羟烷基包括例如羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基或羟戊基。在一些实施方案中,羟烷基为羟甲基。

[0218] “氨烷基”是指被一个或多个胺取代的如上文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,烷基被一个、二个或三个胺取代。氨烷基包括例如氨甲基、氨乙基、氨丙基、氨丁基或氨戊基。在一些实施方案中,氨烷基为氨甲基。

[0219] 术语“杂烷基”是指烷基的一个或多个骨架原子是选自除碳以外的原子(例如氧、氮(例如,-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合)的烷基。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接到分子的其余部分。在一个方面,杂烷基为C_1-C_6杂烷基,其中所述杂烷基包含1至6个碳原子和一个或多个除碳以外的原子,例如氧、氮(例如,-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合,其中杂烷基在杂烷基的碳原子处连接到分子的其余部分。此类杂烷基的实例为例如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$或-$CH(CH_3)OCH_3$。除非本说明书中另外特定说明,否则杂烷基任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-

CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。

[0220] “杂环烷基”是指包含2至23个碳原子和至少一个环杂原子的稳定3元至24元部分或完全饱和环基。在一些实施方案中,杂环烷基含有1个至8个选自由氮、氧、磷和硫组成的组的杂原子。除非本说明书中另外特定说明,否则杂环烷基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基经由非芳环原子键结)或桥接环系统;且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。

[0221] 代表性杂环烷基包括(但不限于)具有两个至十五个碳原子(C_2-C_{15}杂环烷基)、两个至十个碳原子(C_2-C_{10}杂环烷基)、两个至八个碳原子(C_2-C_8杂环烷基)、两个至六个碳原子(C_2-C_6杂环烷基)、两个至五个碳原子(C_2-C_5杂环烷基)或两个至四个碳原子(C_2-C_4杂环烷基)的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为5元至6元杂环烷基。此类杂环烷基的实例包括(但不限于)氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式,包括(但不限于)单糖、双糖和寡糖。应理解,当提及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基的原子(即,杂环烷基环的骨架原子)的总数(包括杂原子)不相同。除非本说明书中另外特定说明,否则杂环烷基任选地被例如以下取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素取代。

[0222] “杂环”或“杂环基”是指包含一个或多个环杂原子的饱和环、不饱和环或芳环。示例性杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子。杂环包括例如3元至10元单环和6元至12元双环(例如螺接、稠合或桥接环)。除非本说明书中另外特定说明,否则杂环基为单环、双环、三环或四环环系统,其任选地包括稠合、桥接或螺环接环系统。杂环基中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,则其任选地被季铵化。杂环基可为部分或完全饱和的。杂环基是经由环的任何原子连接到分子的其余部分。此类杂环基的实例包括(但不限于)二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非本说明书中另外特定说明,否则术语“杂环基”意在包括任选地被一个或多个取代基取代的如上文所定义的杂环基。例如,杂环基可任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤基、氟烷基、氧代基、硫酮基、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、

任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-CN$、$-R^b-O-R^e-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^e为直链或支链亚烷基或亚烯基链,且其中除非另外指示,否则以上取代基中的每一者均未被取代。

[0223] “杂芳基”或“芳族杂环”是指包含碳原子和一个或多个环杂原子(例如,选自由氮、氧、磷、硅和硫组成的组)和至少一个芳环的环系统基团。在一些实施方案中,杂芳基为5元至14元环系统基团,其包含一个至十三个碳原子、一个至六个选自由氮、氧、磷和硫组成的组的杂原子。杂芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基经由芳环原子键结)或桥接环系统;且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基为5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为5元至6元杂芳基。实例包括(但不限于)氮杂卓基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、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]二氧杂卓基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl)(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、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧离子基吡啶基、1-氧离子基嘧啶基、1-氧离子基吡嗪基、1-氧离子基哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、噌呤基、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))。除非本说明书中另外特定说明,否则杂芳基任选地被例如以下取代:卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。

[0224] 术语“被取代”是指具有置换结构的一个或多个碳或可取代杂原子(例如,NH)上的氢的取代基的部分。应理解,“取代”或“被……取代”包括暗示限制条件:此类取代与被取代

的原子和取代基的准许价数一致,且取代产生稳定化合物,即不自发地经历例如通过重排、环化、消除等进行的转化的化合物。在某些实施方案中,被取代是指具有置换同一碳原子上的两个氢原子的取代基的部分,例如用氧代基、亚氨基或硫酮基取代单个碳上的两个氢原子。如本文所用,术语"被取代"涵盖包括有机化合物的所有可准许取代基。在一个宽泛方面,可准许取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和无支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于适当的有机化合物,可准许取代基可为一个或多个且相同或不同。出于本公开的目的,例如氮的杂原子可具有氢取代基和/或本文中所描述的满足杂原子价数的有机化合物的任何可准许取代基。

[0225] 在一些实施方案中,取代基可包括本文中所描述的任何取代基,例如:卤素、羟基、氧代基(=O)、硫酮基(=S)、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、肼基(=$N-NH_2$)、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2);以及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烷基烷基和杂环,其中任一者可任选地被以下取代:烷基、烯基、炔基、卤素、卤烷基、卤烯基、卤炔基、氧代基(=O)、硫酮基(=S)、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、肼(=$N-NH_2$)、SF_5、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2);其中每个R^a独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基和杂环,其中在价数允许的情况下每个R^a可任选地被以下取代:烷基、烯基、炔基、卤素、卤烷基、卤烯基、卤炔基、氧代基(=O)、硫酮基(=S)、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、肼(=$N-NH_2$)、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2);且其中每个R^b独立地选自直接键或直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链,且每个R^c为直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链。

[0226] 如本说明书和权利要求中所使用,除非上下文另外明确指示,否则单数形式"一个"、"一种"和"所述"包括多个所指物。

[0227] 术语"盐"或"药学上可接受的盐"是指衍生自本领域中众所周知的多种有机和无机抗衡离子的盐。药学上可接受的酸加成盐可用无机酸和有机酸形成。可衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可用无机碱和有机碱形成。可衍生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。可衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺(包括天然存在的被取代的胺)、环胺、碱性离子交换树脂等,特定而言例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0228] 如本文所用的短语“胃肠外施用”和“经胃肠外施用”意指除经肠和局部施用之外的施用模式,通常通过注射,且包括(但不限于)静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0229] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范围内,适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0230] 如本文所用的短语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。各载体在与制剂的其它成分相容且对患者无害的意义上必须为“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的物质的一些实例包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉末状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)褐藻酸;(16)无热原质水;(17)等张盐水;(18)林格氏溶液(Ringer’s solution);(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物制剂中所使用的其它无毒相容性物质。

[0231] 在某些实施方案中,如与疾病或病症相关的术语“预防(prevent/preventing)”可指在统计样品中,化合物相对于未经治疗的对照样品降低经治疗的样品中的病症或疾患的发生,或相对于未经治疗的对照样品延迟病症或疾患的一种或多种症状的发作或降低一种或多种症状的严重程度。

[0232] 如本文所用,术语“治疗(treat/treating/treatment)”可包括缓解、缓和或改善疾病或疾患症状;预防额外症状;改善或预防症状的根本病因;抑制疾病或疾患,例如阻止疾病或疾患的发展、减轻疾病或疾患、引起疾病或疾患消退、减轻由疾病或疾患所引起的状况,或预防性和/或治疗性地遏止疾病或疾患的症状。

[0233] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指将足以在一定程度上减轻所治疗的疾病或疾患(例如,癌症或炎症性疾病)的一种或多种症状而施用的本文中所公开的化合物的量。在一些实施方案中,结果为疾病的病征、症状或病因的减少和/或缓解,或生物学系统的任何其它所需的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”为使疾病症状临床上显著减少所必需的包含本文中所公开化合物的组合物的量。在一些实施方案中,使用例如剂量递增研究的技术来确定任何个别情况下的适当“有效”量。

[0234] 术语“任选的”或“任选地”意指随后所描述的事件或情形可发生或可不发生,且所述描述包括其中所述事件或情形发生的情况和其中所述事件或情形不发生的情况。例如,“任选地被取代的烷基”意指如上文所定义的“烷基”或“被取代的烷基”。另外,任选地被取代的基团可未被取代(例如,$-CH_2CH_3$)、被完全取代(例如,$-CF_2CF_3$)、被单取代(例如,$-CH_2CH_2F$)或在介于被完全取代与被单取代之间的任何水平下取代(例如,$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CFHCHF_2$等)。

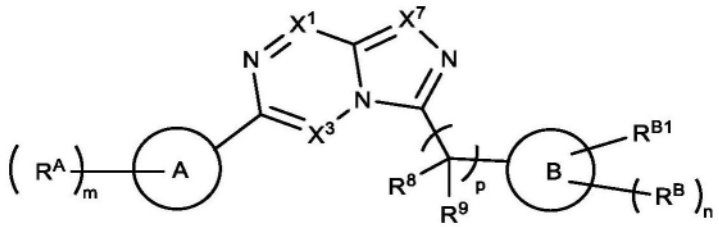
[0235] 如本文所用,术语“受试者”可为脊椎动物,例如哺乳动物、鱼类、鸟类、爬行动物或

两栖动物。因此,本文中所公开的方法的受试者可为人类、非人类灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、天竺鼠或啮齿动物。所述术语不指示特定年龄或性别。因此,成年和新生受试者以及胎儿,无论雄(男)性或雌(女)性,都旨在涵盖在内。在一个方面,受试者为哺乳动物。

[0236] 本文中所提供的范围应理解为范围内的所有值的简写。例如,范围1至50应理解为包括由以下组成的组的任何数目、数目组合或子范围:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50,以及前述整数之间的所有中间十进制值,例如1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8和1.9。就子范围而言,特定地涵盖从范围的任一端点扩展的"嵌套子范围(nested sub-range)"。例如,示例性范围1至50的嵌套子范围可在一个方向上包含1至10、1至20、1至30和1至40,或在另一方向上包含50至40、50至30、50至20和50至10。

[0237] B.本公开的化合物

[0238] 在一个方面,本公开提供了由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0239] 

式(I),

[0240] 其中,

[0241] X^1为N或CR^1;

[0242] X^3为N或CR^3;

[0243] X^7为N或CR^7;

[0244] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0245] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0246] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0247] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0248] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷

基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

[0249] R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0250] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

[0251] R^{B1}为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0252] 每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;或

[0253] R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;或

[0254] R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;或

[0255] 同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基;

[0256] m为0、1、2、3或4;

[0257] n为0、1、2、3或4;且

[0258] p为0或1。

[0259] 在一些实施方案中,式(I)化合物,

[0260] X^1为N或CR^1;

[0261] X^3为N或CR^3;

[0262] X^7为N或CR^7;

[0263] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基,

[0264] 其中所述烷基、杂烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、氧代基、-OH、-NO_2、-CN和C_{1-3}烷氧基;

[0265] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的

C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基,

[0266] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、-OH、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

[0267] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0268] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,

[0269] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、$-NO_2$、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0270] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基,

[0271] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤烷基;

[0272] R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0273] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

[0274] R^{B1}为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

[0275] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})$

C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2$R^{12}和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11}),其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO$_2$、氨基、-NH(C$_{1-6}$烷基)、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、氧代基、-CN、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$烷基和C$_{1-3}$卤烷基;

[0276] 每个R^{B}独立地为卤基、-CN、-NO$_2$、任选地被取代的C$_{1-6}$烷基、任选地被取代的C$_{2-6}$烯基、任选地被取代的C$_{2-6}$炔基、任选地被取代的C$_{1-6}$杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2$R^{12}、-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})、任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基、任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

[0277] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO$_2$、氨基、氧代基、-CN、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$烷基和C$_{1-3}$卤烷基;或

[0278] R^{B1}和相邻原子上的一个R^{B}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基或任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基,

[0279] 其中所述苯基、萘基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO$_2$、氧代基、C$_{1-6}$烷氧基、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤烷基;或

[0280] R^{B1}和同一原子上的一个R^{B}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基或任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基,

[0281] 其中所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO$_2$、氧代基、C$_{1-6}$烷氧基、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤烷基;或

[0282] 同一原子上的两个R^{B}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基或任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基,

[0283] 其中所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO$_2$、氧代基、C$_{1-6}$烷氧基、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤烷基;

[0284] m为0、1、2、3或4;

[0285] n为0、1、2、3或4;且

[0286] p为0或1。

[0287] 在式(I)化合物的一些实施方案中,其中

[0288] X^{1}为N或CR^1;

[0289] X^{3}为N或CR^3;

[0290] X^{7}为N或CR^7;

[0291] R^1、R^{3}和R^{7}各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})$_2$、任选地被取代的C$_{1-6}$烷基、任选地被取代的C$_{1-6}$杂烷基、任选地被取代的C$_{2-6}$烯基和任选地被取代的C$_{2-6}$炔基,

[0292] 其中所述烷基、杂烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、氧代基、-OH、-NO$_2$、-CN和C$_{1-3}$烷氧基;

[0293] R^{8}和R^{9}各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C$_{1-6}$烷基、任选地被取代的C$_{1-6}$杂烷基、任选地被取代的C$_{2-6}$烯基和任选地被取代的C$_{2-6}$炔基;或R^{8}和R^{9}一起形成氧代基;

或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基，

[0294] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、-OH、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

[0295] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0296] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$，

[0297] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、$-NO_2$、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0298] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基，

[0299] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤烷基;

[0300] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0301] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

[0302] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基，

[0303] 其中所述环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、$-NO_2$、氨基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

[0304] 每个R^B独立地为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯

基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基，

[0305] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-NO_2、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基；或

[0306] 同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基，

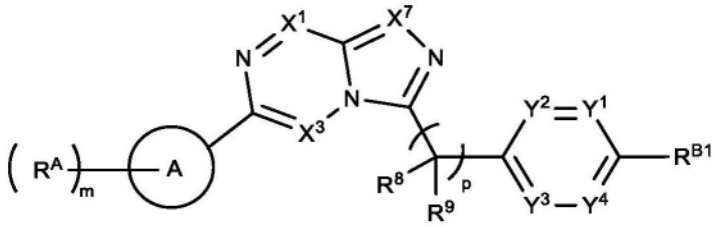
[0307] 其中所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基；

[0308] m为1、2、3或4；

[0309] n为0、1、2、3或4；且

[0310] p为0或1。

[0311] 在一些实施方案中，式(I)化合物由式(Ia)表示：

[0312] 

式(Ia)

[0313] 其中，

[0314] X^1为N或CR^1；

[0315] X^3为N或CR^3；

[0316] X^7为N或CR^7；

[0317] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；

[0318] Y^1为N或CR^{Y1}；

[0319] Y^2为N或CR^{Y2}；

[0320] Y^3为N或CR^{Y3}；

[0321] Y^4为N或CR^{Y4}；

[0322] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；

[0323] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基；

[0324] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0325] R^A各自独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)$N(R^{12})(R^{11})$、-C(O)$N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0326] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基;

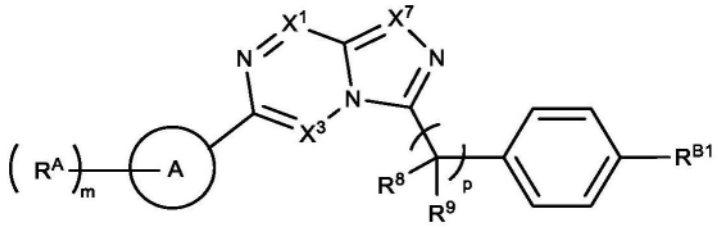
[0327] R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0328] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0329] m为1、2、3或4;且

[0330] p为0或1。

[0331] 在一些实施方案中,式(I)化合物由式(Ib)表示,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0332] 

式(Ib)。

[0333] 在式(I)、(Ia)和(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在式(I)、(Ia)和(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。

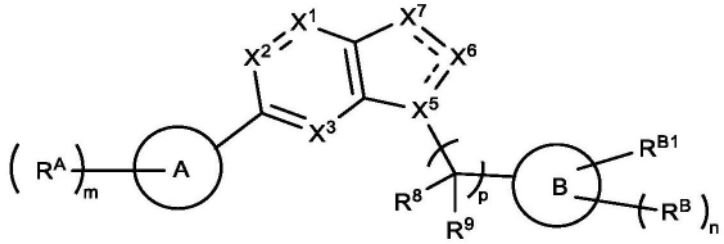
[0334] 在式(I)、(Ia)和(Ib)化合物的一些实施方案中,R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代

的3-6元环烷基或杂环烷基。

[0335] 在式(I)、(Ia)和(Ib)化合物的一些实施方案中,X^1为N。在一些实施方案中,X^1为CR^1。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,X^3为CR^3。在一些实施方案中,X^7为N。在一些实施方案中,X^7为CR^7。

[0336] 在式(I)、(Ia)和(Ib)化合物的一些实施方案中,R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。在式(I)、(Ia)和(Ib)化合物的一些实施方案中,R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢和C_1-C_6烷基。

[0337] 在一个方面,本公开提供了由式(II)表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0338] 

式(II)

[0339] 其中,

[0340] X^1为N或CR^1;

[0341] X^2为N或CR^2;

[0342] X^3为N或CR^3;

[0343] X^5为N或C;

[0344] X^6为N、NR^6、CR^6、$C(R^6)_2$、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

[0345] X^7为N、NR^7、O、S、CR^7、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

[0346] 条件是:(i)当X^2、X^3和X^5为N,且X^6为C(=O)时,则X^7为O、S、CR^7、C(=O)或C(=S),且(ii)当X^2、X^3和X^5为N时,则X^6和X^7中的至少一者选自O、S、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

[0347] ═══为单键或双键;

[0348] R^1、R^2、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0349] R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0350] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0351] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N$

$(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$；

[0352] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{2-7}$杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基；

[0353] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

[0354] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体；

[0355] R^{B1}为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；

[0356] 每个R^B独立地为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；或

[0357] R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；或

[0358] R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；或

[0359] 同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；

[0360] m为0、1、2、3或4；

[0361] n为0、1、2、3或4；且

[0362] p为0或1。

[0363] 在式(II)或(II')化合物的一些实施方案中，R^1、R^2、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。在式(II)或(II')的一些实施方案中，R^1、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢和C_{1-6}烷基。在式(II)或(II')的一些实施方案中，R^1、R^3、R^6和R^7各自为氢。在式(II)或(II')的一些实施方案中，(NR^6的)R^6为氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基或任选地被取代的C_{2-6}炔基。在式(II)或(II')的一些实施方案

中,X^6为N、NR^{N6}、CR^6、$C(R^6)_2$、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S),其中R^{N6}为氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基或任选地被取代的C_{2-6}炔基。在式(II)或(II')的一些实施方案中,X^6为NR^{N6}且R^{N6}为氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基或任选地被取代的C_{2-6}炔基。

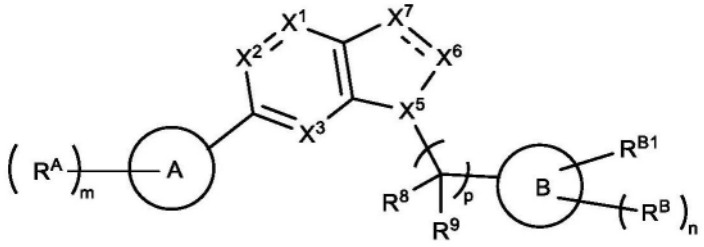
[0364] 在式(II)或(II')的一些实施方案中,(NR^7的)R^7为氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基或任选地被取代的C_{2-6}炔基。在式(II)或(II')的一些实施方案中,X^7为N、NR^{N7}、O、S、CR^7、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S),其中R^{N7}为氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基或任选地被取代的C_{2-6}炔基。在式(II)或(II')的一些实施方案中,X^7为NR^{N7}且R^{N7}为氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基或任选地被取代的C_{2-6}炔基。

[0365] 在式(II)或(II')化合物的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在式(II)或(II')化合物的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、$-NO_2$、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。

[0366] 在式(II)或(II')化合物的一些实施方案中,R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

[0367] 在式(II)或(II')化合物的一些实施方案中,X^2为N。

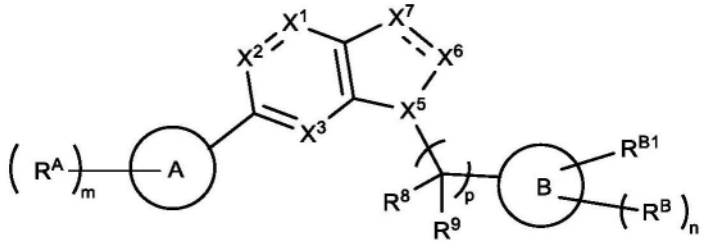
[0368] 在一些实施方案中,式(II)化合物具有式(II')的结构,

[0369] 

式(II')。

[0370] 在式(II')的一些实施方案中,X^5为N。

[0371] 在一个方面,本公开提供了由式(II')表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0372] 

[0373] 式(II')

[0374] 其中,

[0375] X^1为N或CR^1;

[0376] X^2为N或CR^2;

[0377] X^3为N或CR^3;

[0378] X^5为N;

[0379] X^6为N、NR^{N6}、CR^6、$C(R^6)_2$、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

[0380] X^7为N、NR^{N7}、O、S、CR^7、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

[0381] 条件是:(i)当X^2、X^3和X^5为N,且X^6为C(=O)时,则X^7为O、S、CR^7、C(=O)或C(=S),且(ii)当X^2、X^3和X^5为N时,则X^6和X^7中的至少一者选自O、S、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

[0382] ═══为单键或双键;

[0383] R^1、R^2、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0384] R^{N6}和R^{N7}各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0385] R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0386] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0387] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0388] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

[0389] R^{12}各自独立地选自$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0390] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体；

[0391] R^{B1}为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$、-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；

[0392] 每个R^B独立地为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$、-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；或

[0393] R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；或

[0394] R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；或

[0395] 同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基；

[0396] m为1、2、3或4；

[0397] n为0、1、2、3或4；且

[0398] p为0或1。

[0399] 在式(II)和式(II')的一些实施方案中，

[0400] X^1为N或CR^1；

[0401] X^2为N或CR^2；

[0402] X^3为N或CR^3；

[0403] X^5为N；

[0404] X^6为N、NR^6、CR^6、S(=O)$_2$、C(=O)或C(=S)；

[0405] X^7为N、NR^7、O、S、CR^7、S(=O)$_2$、C(=O)或C(=S)；

[0406] 条件是：(i)当X^2、X^3和X^5为N，且X^6为C(=O)时，则X^7为O、S、CR^7、C(=O)或C(=S)，且(ii)当X^2、X^3和X^5为N时，则X^6和X^7中的至少一者选自O、S、S(=O)$_2$、C(=O)或C(=S)；

[0407] ---为单键或双键；

[0408] R^1、R^2、R^3、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})$_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基，

[0409] 其中所述烷基、杂烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氧代基、-OH、-NO_2、-CN和C_{1-3}烷氧基；

[0410] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的

C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基,

[0411] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、-OH、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

[0412] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0413] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,

[0414] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、$-NO_2$、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0415] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基,

[0416] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、$-NO_2$、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基;

[0417] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0418] B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体;

[0419] R^{B1}为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

[0420] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})$

C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2$R^{12}和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11}),其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO$_2$、氨基、氧代基、-CN、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$烷基和C$_{1-3}$卤烷基;

[0421] 每个R^{B}独立地为卤基、-CN、-NO$_2$、任选地被取代的C$_{1-6}$烷基、任选地被取代的C$_{2-6}$烯基、任选地被取代的C$_{2-6}$炔基、任选地被取代的C$_{1-6}$杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2$R^{12}、-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})、任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基、任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,

[0422] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO$_2$、氨基、氧代基、-CN、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$烷基和C$_{1-3}$卤烷基;或

[0423] R^{B1}和相邻原子上的一个R^{B}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基或任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基,

[0424] 其中所述苯基、萘基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO$_2$、氧代基、C$_{1-6}$烷氧基、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤烷基;或

[0425] R^{B1}和同一原子上的一个R^{B}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基或任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基,

[0426] 其中所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO$_2$、氧代基、C$_{1-6}$烷氧基、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤烷基;或

[0427] 同一原子上的两个R^{B}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C$_{3-8}$环烷基或任选地被取代的C$_{2-9}$杂环烷基,

[0428] 其中所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO$_2$、氧代基、C$_{1-6}$烷氧基、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤烷基;

[0429] m为0、1、2、3或4;

[0430] n为0、1、2、3或4;且

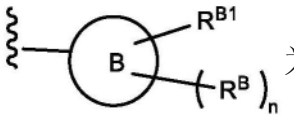
[0431] p为0或1。

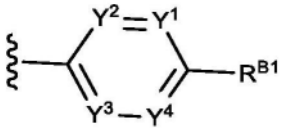
[0432] 在式(II)和(II')的一些实施方案中,X^{6}为NR^{N6}且R^{N6}为氢、-CN、任选地被取代的C$_{1-6}$烷基、任选地被取代的C$_{1-6}$杂烷基、任选地被取代的C$_{2-6}$烯基或任选地被取代的C$_{2-6}$炔基。在式(II)和(II')的一些实施方案中,X^{7}为NR^{N7}且R^{N7}为氢、-CN、任选地被取代的C$_{1-6}$烷基、任选地被取代的C$_{1-6}$杂烷基、任选地被取代的C$_{2-6}$烯基或任选地被取代的C$_{2-6}$炔基。

[0433] 在式(II)和(II')的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、卤素、OH、-NO$_2$、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$氨烷基、C$_{1-6}$羟烷基、C$_{1-6}$卤烷基和C$_{3-6}$碳环、3元至6元杂环,其中所述C$_{3-6}$碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO$_2$、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基和C$_{1-6}$卤烷基。

[0434] 在一些实施方案中,X^1、X^2、X^{3}中的至少两者为N。在一些实施方案中,X^{6}或X^{7}中的至少一者为N。

[0435] 在一些实施方案中,当X^2为N且X^5为N时,R^1、R^3、R^6和R^7各自独立地为氢或C_1-C_6烷基。

[0436] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(II')的一些实施方案中,  为

 ,

[0437] Y^1为N或CR^{Y1};

[0438] Y^2为N或CR^{Y2};

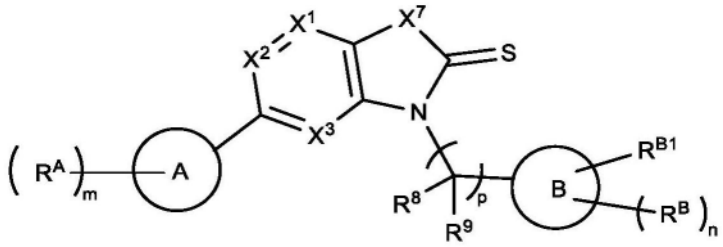
[0439] Y^3为N或CR^{Y3};

[0440] Y^4为N或CR^{Y4};且

[0441] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。

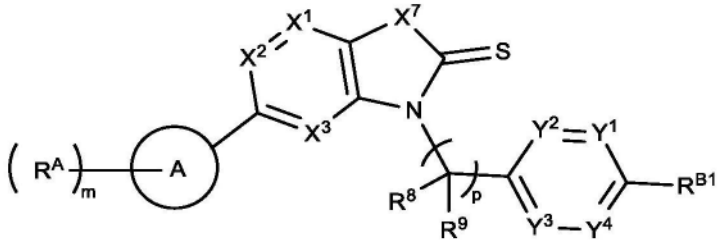
[0442] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(II')的一些实施方案中,X^1为N。在一些实施方案中,X^2为N。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,X^5为N。在一些实施方案中,X^6为N。在一些实施方案中,X^7为N。

[0443] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIa)的结构:

[0444] 

式(IIa)

[0445] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIa-1)的结构:

[0446] 

式(IIa-1)

[0447] 其中,

[0448] X^1为N或CR^1;

[0449] X^2为N或CR^2;

[0450] X^3为N或CR^3;

[0451] X^7为NR^7、O、S、$S(=O)_2$、C(=O)或C(=S);

[0452] R^1、R^2、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；

[0453] Y^1为N或CR^{Y1}；

[0454] Y^2为N或CR^{Y2}；

[0455] Y^3为N或CR^{Y3}；

[0456] Y^4为N或CR^{Y4}；

[0457] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；

[0458] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基；

[0459] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基；

[0460] R^A各自独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$；

[0461] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基；

[0462] R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

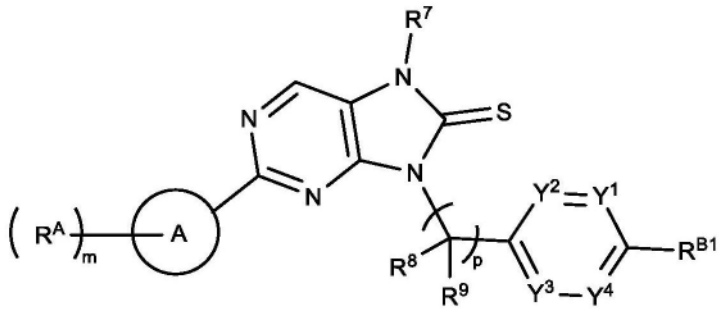
[0463] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基；

[0464] m为1、2、3或4；且

[0465] p为0或1。

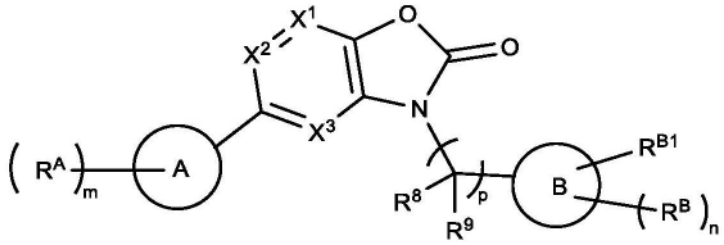
[0466] 在式(IIa-1)和(II')的一些实施方案中，X^7为NR^{N7}且R^{N7}为氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基或任选地被取代的C_{2-6}炔基。

[0467] 在一些实施方案中，式(II)或(II')化合物具有式(IIa-1a)的结构：

[0468] 

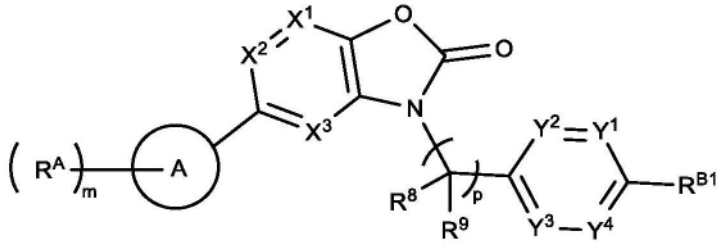
式(IIa-1a)。

[0469] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIb)的结构:

[0470] 

式(IIb)。

[0471] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIb-1)的结构:

[0472] 

式(IIb-1)

[0473] 其中,

[0474] X^1为N或CR^1;

[0475] X^2为N或CR^2;

[0476] X^3为N或CR^3;

[0477] 条件是X^1、X^2、X^3中的至少一者为N;

[0478] R^1、R^2和R^3各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0479] Y^1为N或CR^{Y1};

[0480] Y^2为N或CR^{Y2};

[0481] Y^3为N或CR^{Y3};

[0482] Y^4为N或CR^{Y4};

[0483] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}

炔基;

[0484] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0485] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0486] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0487] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{2-7}$杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

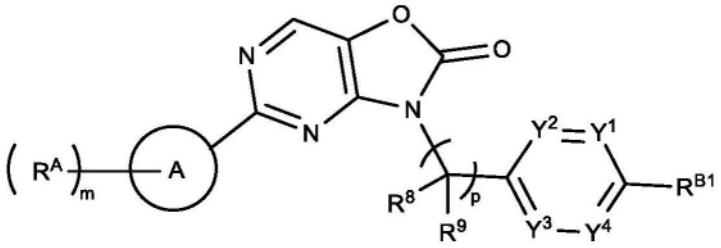
[0488] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0489] R^{B1}为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0490] m为1、2、3或4;且

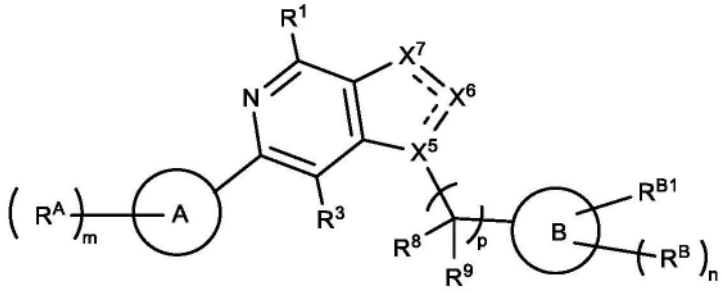
[0491] p为0或1。

[0492] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIb-1a)的结构

[0493] 

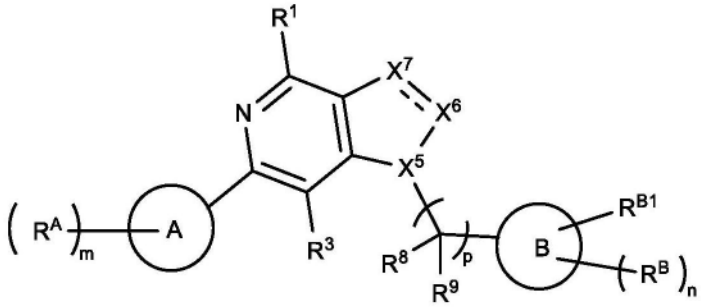
式(IIb-1a)。

[0494] 在一些实施方案中,式(II)化合物具有式(IIc)的结构:

[0495] 

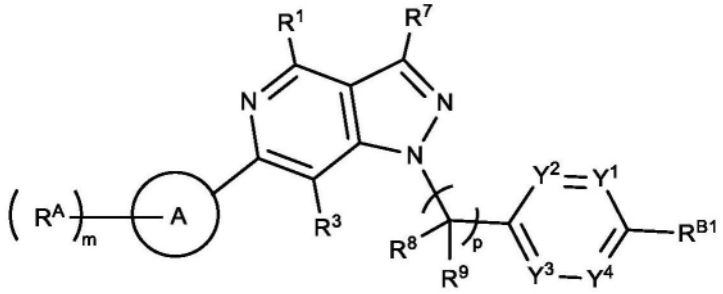
式(IIc)。

[0496] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIc')的结构:

[0497] 

式(IIc')。

[0498] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIc-1)的结构:

[0499] 

式(IIc-1),

[0500] 其中,

[0501] R^1、R^3和R^7各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0502] Y^1为N或CR^{Y1};

[0503] Y^2为N或CR^{Y2};

[0504] Y^3为N或CR^{Y3};

[0505] Y^4为N或CR^{Y4};

[0506] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;

[0507] R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷

基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0508] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0509] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0510] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

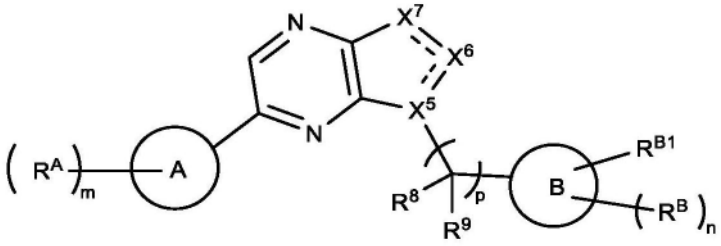
[0511] R^{12}各自独立地选自氢、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0512] R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;

[0513] m为1、2、3或4;且

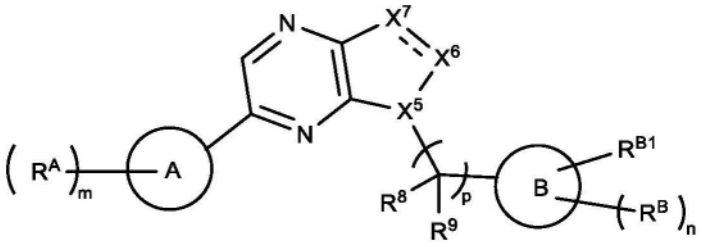
[0514] p为0或1。

[0515] 在一些实施方案中,式(II)化合物具有式(IId)的结构:

[0516] 

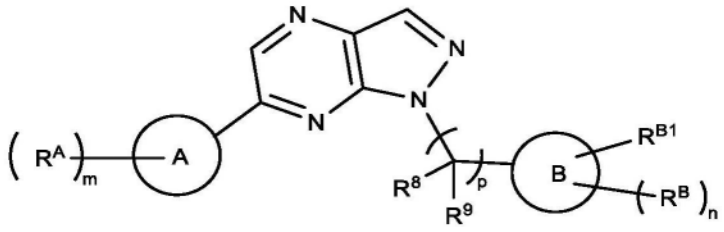
式(IId)。

[0517] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IId')的结构:

[0518] 

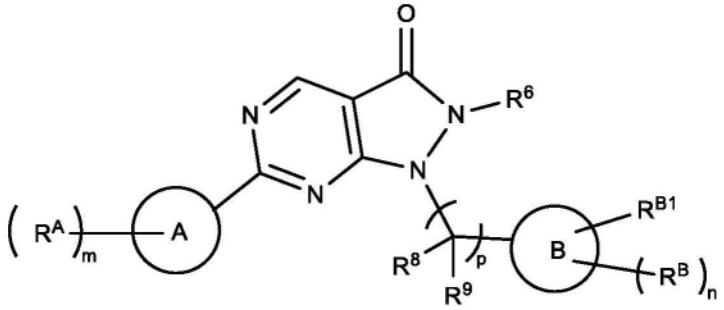
式(IId')。

[0519] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IId-1)的结构:

[0520] 

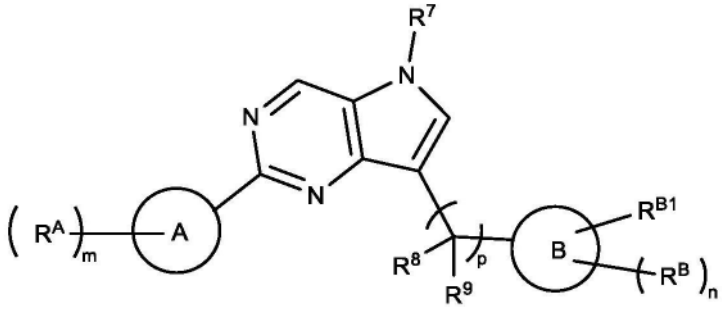
式(IId-1)。

[0521] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIe)的结构:

[0522] 

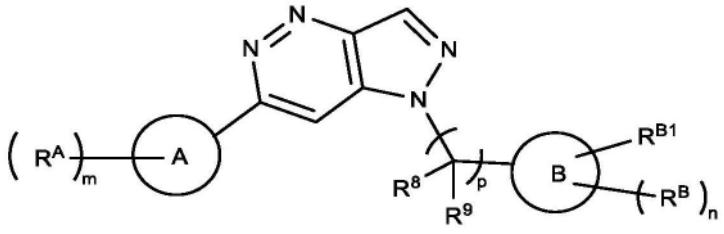
式(IIe)。

[0523] 在一些实施方案中,式(II)化合物具有式(IIf)的结构:

[0524] 

式(IIf)。

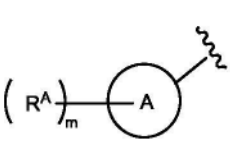
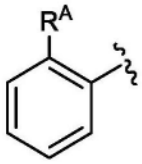
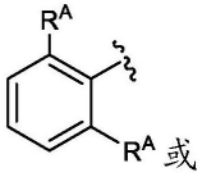
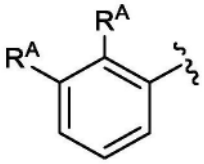
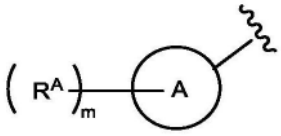
[0525] 在一些实施方案中,式(II)或(II')化合物具有式(IIg)的结构:

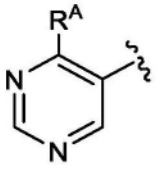
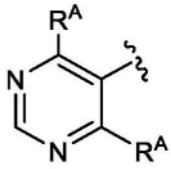
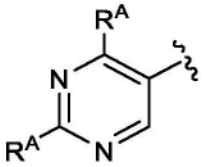
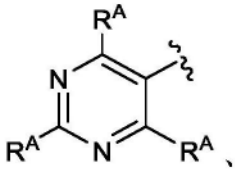
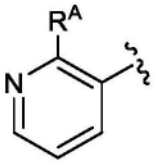
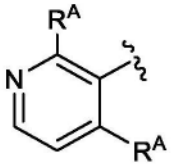
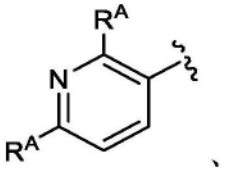
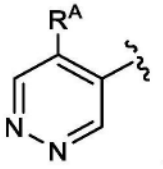
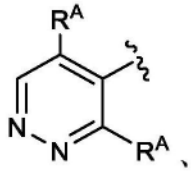
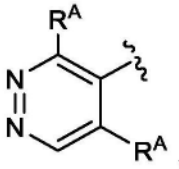
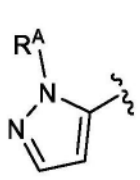
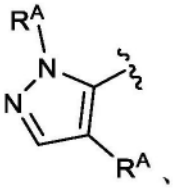
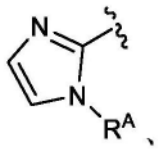
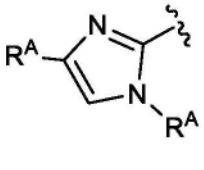
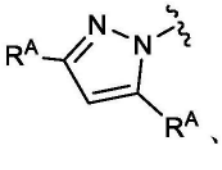
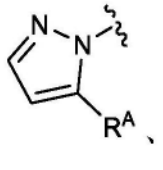
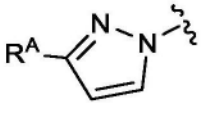
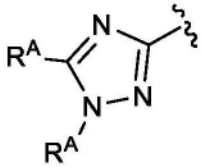
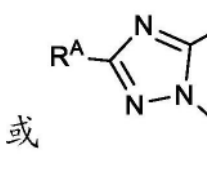
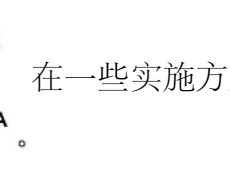
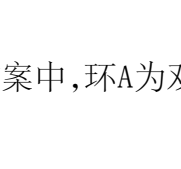
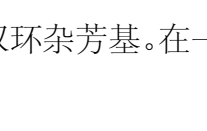
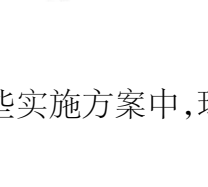
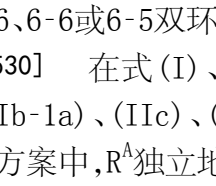
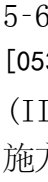
[0526] 

式(IIg)。

[0527] =

[0528] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实

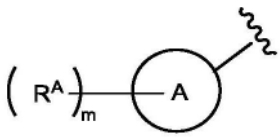
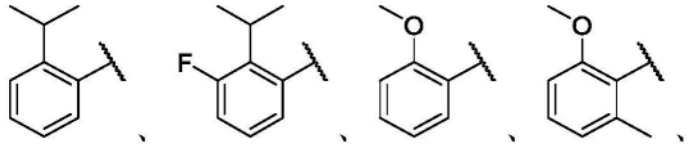
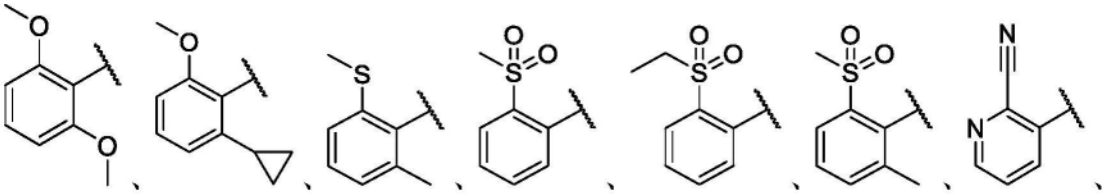
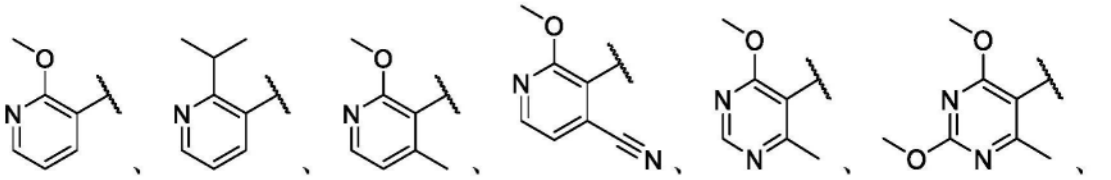
施方案中,环A为苯基。在一些实施方案中,  为  、  或  。在一些实施方案中,环A为萘基。在一些实施方案中,环A为5元或6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环A为吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、三嗪、咪唑、吡唑、三唑、噁唑、异噁唑或噻吩。在一些实施方案中,环A为含有1-3个杂原子的6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环A为吡啶。在一些实施方案中,环A为嘧啶。在一些实施方案中,  为

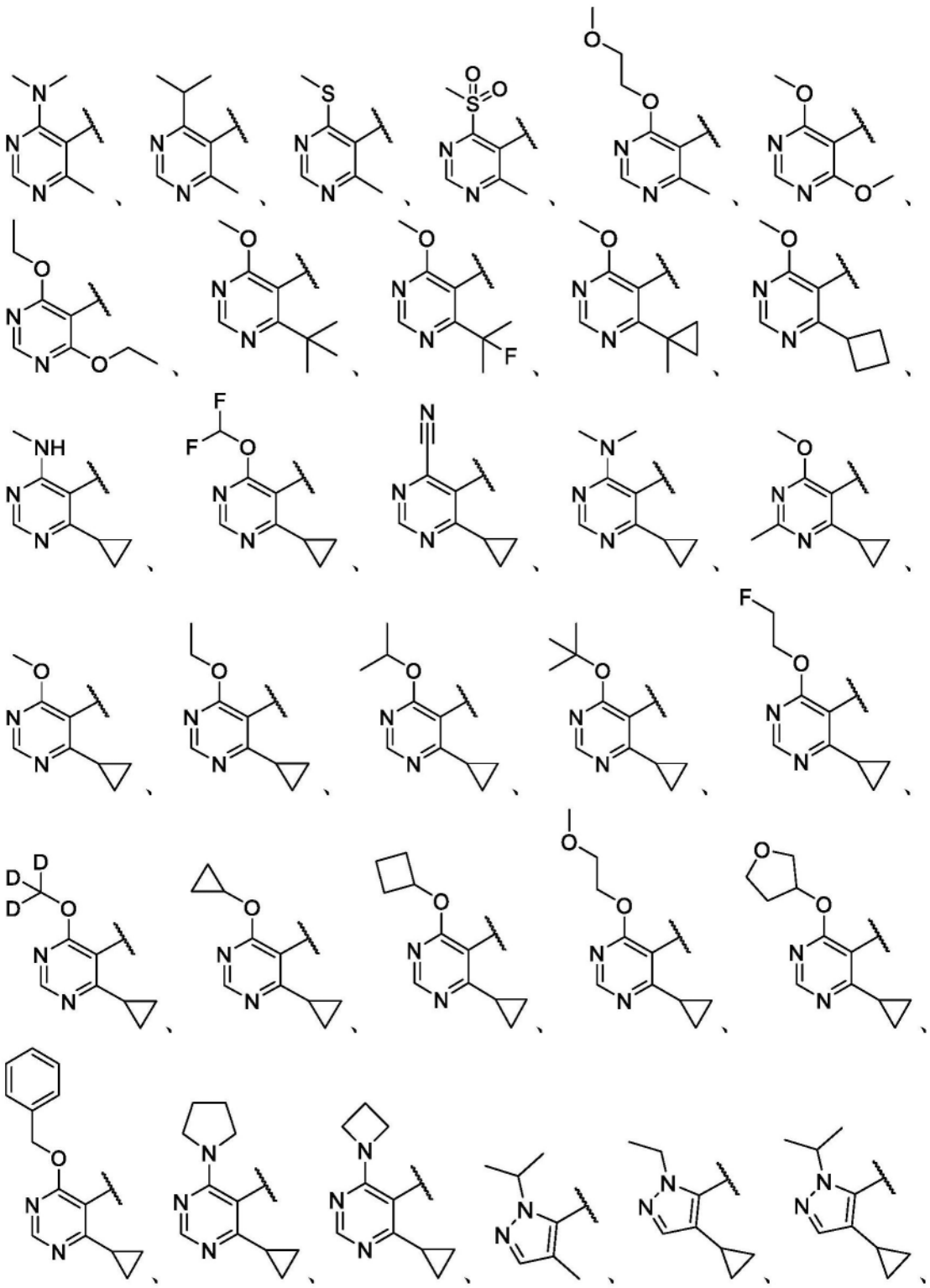
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些实施方案中,环A为双环杂芳基。在一些实施方案中,环A为稠合5-6、6-6或6-5双环杂芳基。

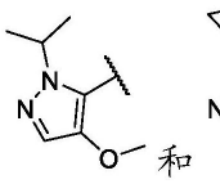
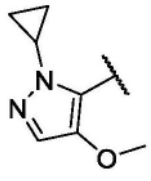
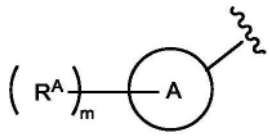
[0530] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IIc')、(IId')、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,R^A独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)$

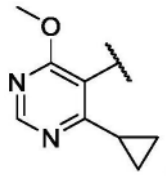
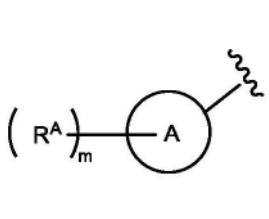
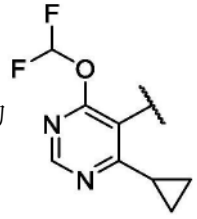
R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})$_2$S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})。在一些实施方案中,R^A独立地选自-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})$_2$S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})。

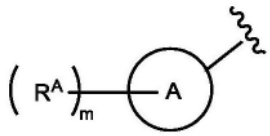
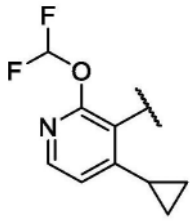
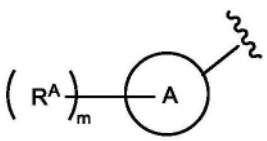
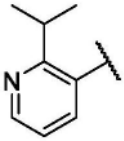
[0531] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IIc')、(IId')、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,R^A独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中,R^A独立地选自-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})$_2$S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})。

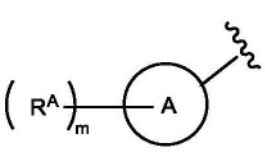
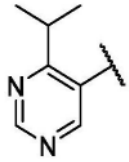
[0532] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,  选自:  、  、  。

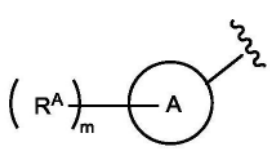
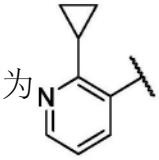
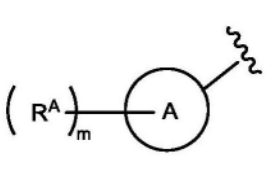
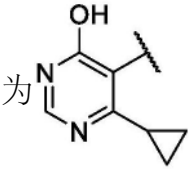
[0533] 

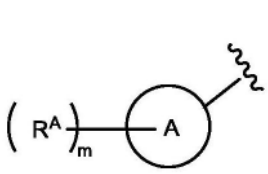
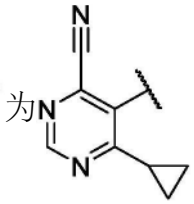
[0534]  和  。在一些实施方案中，  为

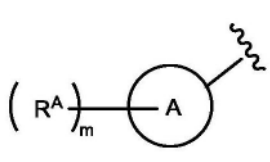
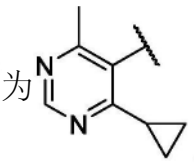

在一些实施方案中，  为  在一些实施方案中，

 为  在一些实施方案中，  为 

在一些实施方案中，  为  在一些实施方案中，

 为  在一些实施方案中，  为  在

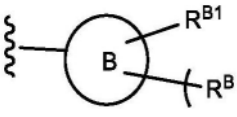
一些实施方案中，  为  在一些实施方案中，

 为 

[0535] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中，p为1。在一些实施方案中，p为0。

[0536] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中，R^8和R^9各自独立地选自氢、卤素、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中，R^8和R^9一起形成氧代基。在一些实施方案中，R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。在一些实施方案中，R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

[0537] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,B为环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,环B为苯基或6元杂芳基。在一些实施方案中,环B为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪或三嗪。

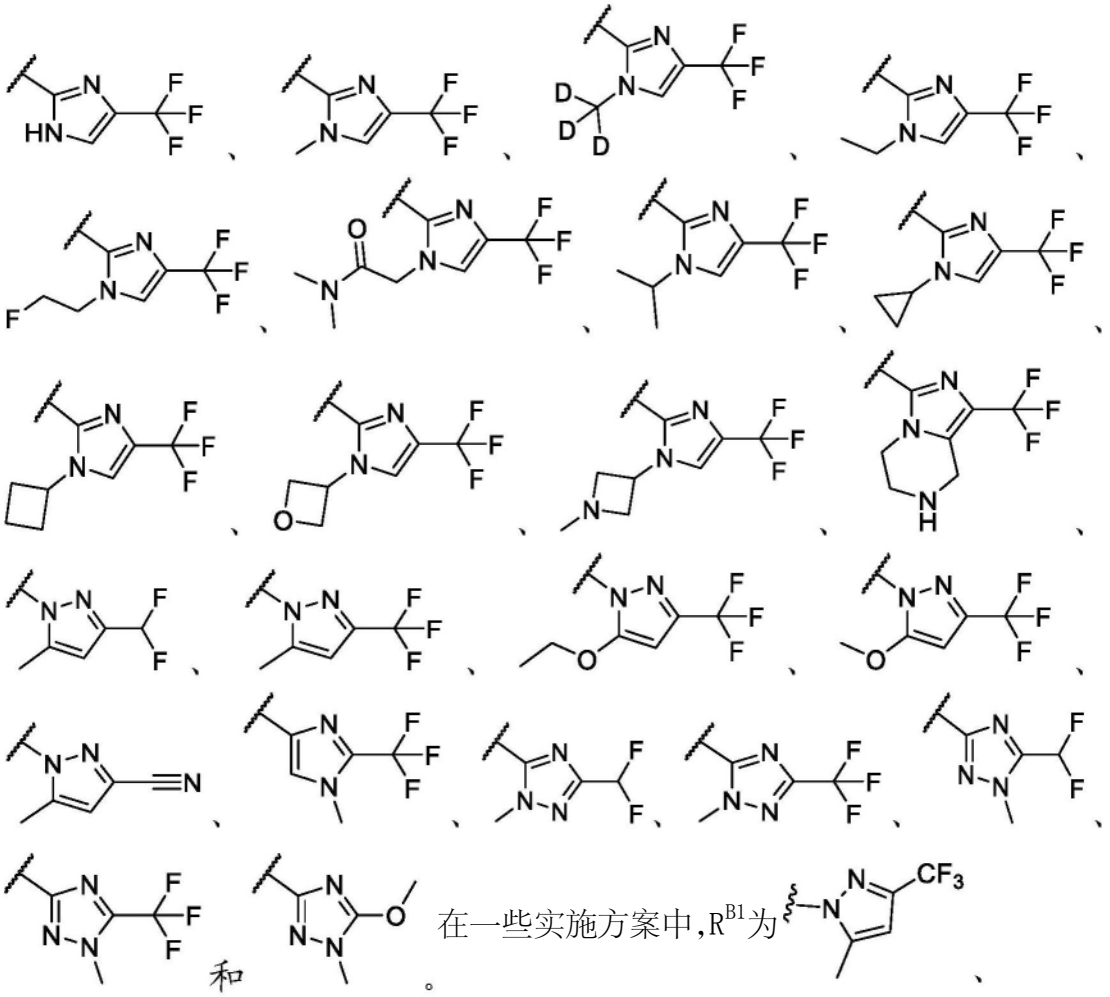
[0538] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,B为苯基电子等排体。在一些实施方案中,B为立方烷。在一些实施方案中,B为且n为0。在一些实施方案中,  为。

[0539] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,R^{B1}为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的单环5-6元杂环烷基或杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为C_3环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为C_5环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为C_6环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为C_3杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为C_5杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为C_6杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的双环杂芳基。

[0540] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的5元单环杂芳基,其具有1至4个选自N、O、S和P的杂原子。在一些实施方案中,R^{B1}为咪唑、吡唑、三唑或四唑,其各自任选地被取代。在一些实施方

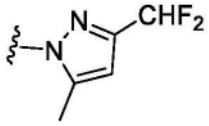
案中,R^{B1}为任选地被取代的稠合5-6、6-6或6-5杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基。在一些实施方案中,R^{B1}任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR^{11}、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}卤烷基、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}氨烷基、任选地被取代的C_{1-6}羟烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基和任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR^{11}、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-3}卤烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氨烷基、C_{1-3}羟烷基、任选地被取代的C_{1-4}杂烷基(例如,-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$)、任选地被取代的C_{3-6}环烷基和任选地被取代的C_{2-5}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氧代基、-CN、C_{1-3}卤烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氨烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基和C_{2-5}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}任选地被一个或多个独立地选自C_{1-3}卤烷基和C_{1-3}烷基的取代基(例如,1个、2个或3个)取代。在一些实施方案中,R^{B1}被卤素取代。在一些实施方案中,R^{B1}被-OR^{11}取代。在一些实施方案中,R^{B1}被-NO_2取代。在一些实施方案中,R^{B1}被氧代基取代。在一些实施方案中,R^{B1}被-CN取代。在一些实施方案中,R^{B1}被任选地被取代的C_{1-6}卤烷基取代。在一些实施方案中,R^{B1}被任选地被取代的C_{1-6}烷基取代。在一些实施方案中,R^{B1}被任选地被取代的C_{1-6}氨烷基取代。

[0541] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,R^{B1}选自:

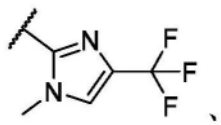


在一些实施方案中,R^{B1}为

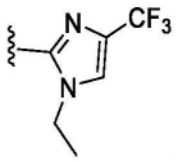
。



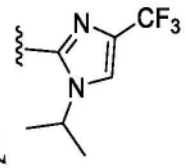
、



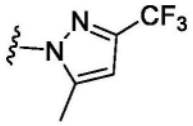
、



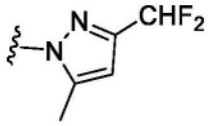
或



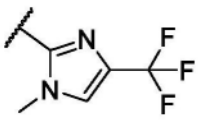
在一些实施方案中,R^{B1}为



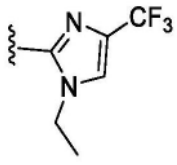
。在一些实施方案中,R^{B1}为



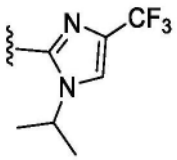
。在一些实施方案中,R^{B1}为



。在一些实施方案中,R^{B1}为

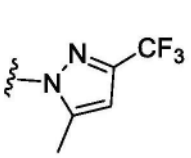
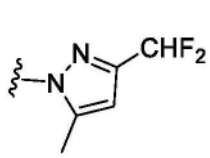
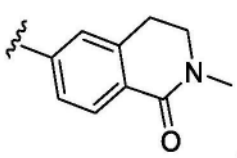
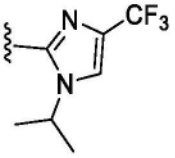


。在一些实施方案中,R^{B1}为



。

[0542] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实

施方案中,R^{B1}为  、  、  或  。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的5元或6元单环杂环烷基。

[0543] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,R^B为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-6}环烷基或任选地被取代的C_{2-5}杂环烷基。

[0544] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,n为0。

[0545] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)化合物的一些实施方案中,X^1为N或CR^1。在一些实施方案中,X^1为N。在一些实施方案中,X^1为CR^1。

[0546] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)化合物的一些实施方案中,X^3为N或CR^3。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,X^3为CR^3。

[0547] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)或(IIg)化合物的一些实施方案中,X^7为N或CR^7。在一些实施方案中,X^7为N。在一些实施方案中,X^7为CR^7。

[0548] 在式(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中, 为单键或双键。在一些实施方案中,为单键。在一些实施方案中,为双键。

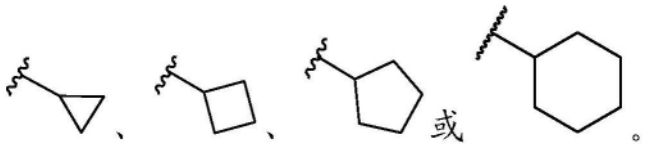
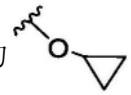
[0549] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^1、R^2和R^7独立地选自氢、卤基、-CN、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^1为氢。在一些实施方案中,R^1为卤基。在一些实施方案中,R^1为-CN。在一些实施方案中,R^1为$-OR^{11}$。在一些实施方案中,R^1为$-SR^{11}$。在一些实施方案中,R^1为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,R^1为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^1为任选地被

取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^1为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^1为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^2为氢。在一些实施方案中,R^2为卤基。在一些实施方案中,R^2为-CN。在一些实施方案中,R^2为$-OR^{11}$。在一些实施方案中,R^2为$-SR^{11}$。在一些实施方案中,R^2为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^7为氢。在一些实施方案中,R^7为卤基。在一些实施方案中,R^7为-CN。在一些实施方案中,R^7为$-OR^{11}$。在一些实施方案中,R^7为$-SR^{11}$。在一些实施方案中,R^7为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,R^7为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^7为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^7为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^7为任选地被取代的C_{2-6}炔基。

[0550] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^8和R^9各自独立地选自氢、卤素、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。在一些实施方案中,R^8为氢。在一些实施方案中,R^8为卤基。在一些实施方案中,R^8为-CN。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^9为氢。在一些实施方案中,R^9为卤基。在一些实施方案中,R^9为-CN。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^8和R^9一起形成氧代基。在一些实施方案中,R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

[0551] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基。在一些实施方案中,环A为苯基。在一些实施方案中,环A为萘基。在一些实施方案中,环A为单环杂芳基。在一些实施方案中,环A为双环杂芳基。

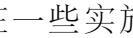
[0552] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^A各自独立地选自$-NO_2$、氧代基、CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$及$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^A$独立地选自$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的$C_{1-6}$烷基、任选地被取代的$C_{2-6}$烯基、任选地被取代的$C_{2-6}$炔基、任选地被取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被

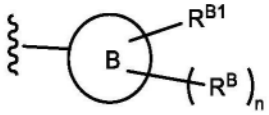
取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,每个$R^A$独立地选自卤素、OH、-$NO_2$、氧代基、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤烷基、$C_{1-6}$杂烷基和$C_{3-6}$环烷基。在一些实施方案中,每个$R^A$独立地选自卤素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤烷基和$C_{3-6}$环烷基。在一些实施方案中,每个$R^A$独立地选自$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤烷氧基、$C_{1-6}$卤烷基和$C_{3-6}$环烷基。在一些实施方案中,每个$R^A$独立地选自卤素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{3-6}$环烷基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基任选地被一个或多个卤素(例如1-3个氟)取代。在一些实施方案中,每个R^A独立地选自甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-丁基、环丙基、CN、OH、-O-CHF_2、-O-CH_2F、CHF_2、CH_2F和CF_3。在一些实施方案中,R^A为卤素。在一些实施方案中,R^A为-NO_2。在一些实施方案中,R^A为氧代基。在一些实施方案中,R^A为CN。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^A为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CF_3、-CH_2CF_3或-CH_2CH_2F。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{3-6}环烷基,例如环丙基。在一些实施方案中,R^A为  。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-5}杂环烷基。在一些实施方案中,R^A为-OR^{11}。在一些实施方案中,R^A为-O-C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^A为-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2OMe、-OCH_2CH_2OH、-$OC(CH_3)_3$或-$OCH_2CH_2OCH_3$。在一些实施方案中,R^A为-OCH_3。在一些实施方案中,R^A为  。在一些实施方案中,R^A为-SR^{11}。在一些实施方案中,R^A为-$N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^A为-$C(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^A为$C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中,R^A为-$OC(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^A为-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^A为-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^A为-$N(R^{12})C(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^A为-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中,R^A为-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^A$为-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$。在一些实施方案中,$R^A$为-$S(O)R^{12}$。在一些实施方案中,$R^A$为-$S(O)_2R^{12}$。在一些实施方案中,$R^A$为-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。

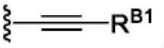
[0553] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基。在一些实施方案中,R^{11}为氢。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方

案中,R^{11}为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CF_3、-CH_2CF_3或-CH_2CH_2F。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的杂烷基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基。在一些实施方案中,R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基。

[0554] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中,R^{12}为氢。在一些实施方案中,R^{12}为卤素。在一些实施方案中,R^{12}为-OH。在一些实施方案中,R^{12}为-NO_2。在一些实施方案中,R^{12}为CN。在一些实施方案中,R^{12}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{12}为C_{1-6}氨烷基。在一些实施方案中,R^{12}为C_{1-6}羟烷基。在一些实施方案中,R^{12}为C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中,R^{12}为C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^{12}为C_{3-6}碳环。在一些实施方案中,R^{12}为和3元至6元杂环,其中C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中,一个或多个取代基为卤素。在一些实施方案中,一个或多个取代基为-OH。在一些实施方案中,一个或多个取代基为氧代基。在一些实施方案中,一个或多个取代基为氨基。在一些实施方案中,一个或多个取代基为-NO_2。在一些实施方案中,一个或多个取代基为CN。在一些实施方案中,一个或多个取代基为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,一个或多个取代基为C_{1-6}烷氧基。在一些实施方案中,一个或多个取代基为C_{1-6}卤烷基。

[0555] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,B为6元杂芳基、苯基或苯基电子等排体。在一些实施方案中,环为6元杂芳基。在一些实施方案中,环B为苯基。在一些实施方案中,环B为苯基电子等排体。在一些实施方案中,B为立方烷。在一些实施方案中,B为  且n为0。在一些实施方案中,



为  。

[0556] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、

(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^{B1}为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}为卤基。在一些实施方案中,R^{B1}为-CN。在一些实施方案中,R^{B1}为-NO_2。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CF_3、-CH_2CF_3或-CH_2CH_2F。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^{B1}为-OR^{11}。在一些实施方案中,R^{B1}为-SR^{11}。在一些实施方案中,R^{B1}为-$N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^{B1}为-$C(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^{B1}为$C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中,R^{B1}为-$OC(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^{B1}为-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^{B1}为-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^{B1}为-$N(R^{12})C(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^{B1}为-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中,R^{B1}为-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^{B1}$为-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$。在一些实施方案中,$R^{B1}$为-$S(O)R^{12}$。在一些实施方案中,$R^{B1}$为-$S(O)_2R^{12}$。在一些实施方案中,$R^{B1}$为-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^{B1}$为任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基。在一些实施方案中,$R^{B1}$为任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基。在一些实施方案中,$R^{B1}$为任选地被取代的萘基。在一些实施方案中,$R^{B1}$为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,$R^{B1}$为任选地被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,任选地被取代的单环杂芳基被以下取代:-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基或-OR^{11}。在一些实施方案中,R^{B1}为任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,任选地被取代的双环杂芳基被以下取代:-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基或-OR^{11}。

[0557] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^{B}为卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-S

(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$、-S(O)$_2N(R^{12})$(R^{11})、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^B为卤基。在一些实施方案中,R^B为-CN。在一些实施方案中,R^B为-NO_2。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^B为-OR^{11}。在一些实施方案中,R^B为-SR^{11}。在一些实施方案中,R^B为-N(R^{12})(R^{11})。在一些实施方案中,R^B为-C(O)R^{12}。在一些实施方案中,R^B为C(O)OR^{12}。在一些实施方案中,R^B为-OC(O)R^{12}。在一些实施方案中,R^B为-OC(O)N(R^{12})(R^{11})。在一些实施方案中,R^B为-C(O)N(R^{12})(R^{11})。在一些实施方案中,R^B为-N(R^{12})C(O)R^{12}。在一些实施方案中,R^B为-N(R^{12})C(O)OR^{12}。在一些实施方案中,R^B为-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})。在一些实施方案中,R^B为-N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12})。在一些实施方案中,R^B为-S(O)R^{12}。在一些实施方案中,R^B为-S(O)$_2R^{12}$。在一些实施方案中,R^B为-S(O)$_2N(R^{12})$(R^{11})。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的萘基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被卤素、-OH、-NO_2、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤烷基取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被卤素取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被-OH取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被-NO_2取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被氨基取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被氧代基取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被-CN取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被C_{1-3}烷氧基取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被C_{1-3}烷基取代。在一些实施方案中,取代的双环杂芳基被或C_{1-3}卤烷基取代。

[0558] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的单环杂芳基、任选地被取代的双环杂芳基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的萘基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}和相邻原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。

[0559] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}和同一原子上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^{B1}和同一原子

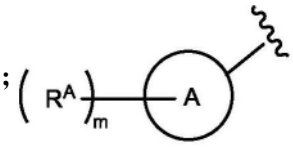
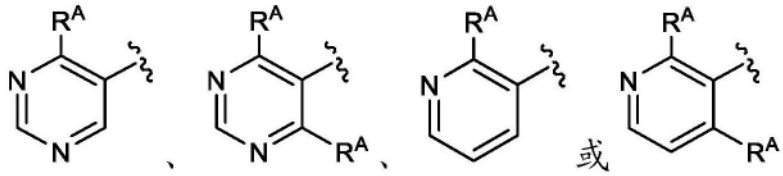
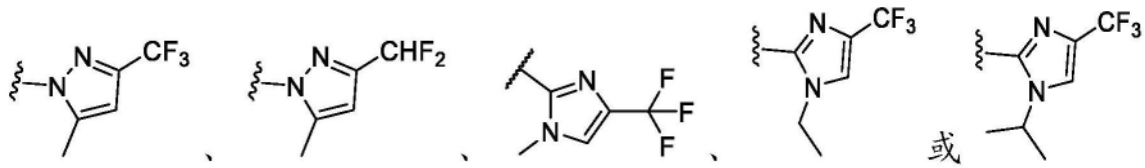
上的一个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。

[0560] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)的一些实施方案中,同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基或任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,同一原子上的两个R^B与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。

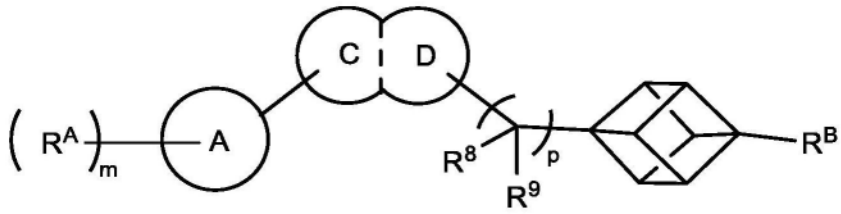
[0561] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,m为1、2、3或4。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。在一些实施方案中,m为3。在一些实施方案中,m为4。

[0562] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,n为0、1、2、3或4。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。

[0563] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIc')、(IId')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)或(IIg)化合物的一些实施方案中,p为0或1。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。

[0564] 在式(Ib)化合物的一些实施方案中,X^1为CR^1;X^3为N或CR^3;X^7为CR^7;R^1和R^3各自为氢;R^8和R^9各自为氢;  为  且每个R^A独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基和C_3-C_6环烷基;R^{B1}为任选地被一个或多个选自C_{1-3}卤烷基和C_{1-3}烷基的取代基取代的5元杂芳基(例如, );且p为1。在一些实施方案中,每个R^A独立地为OH、C_{1-3}烷基、-OCH_3、C_{1-3}卤烷基或C_3-C_6环烷基(例如,环丙基)。在一些实施方案中,每个R^A独立地为OH、-OCH_3、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤烷基或环丙基。在一些实施方案中,每个R^A独立地为C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤烷基或环丙基。在一些实施方案中,-OCH_3为-OCD_3。在一些实施方案中,R^{B1}任选地被1或2个选自C_{1-3}卤烷基和C_{1-3}烷基的取代基取代。

[0565] 在一个方面,本文描述了一种具有式(VI)的结构的化合物或其盐或溶剂化物:

[0566] 

[0567] 式(VI)

[0568] 其中,

[0569] 环C为苯基或6元杂芳基,其中所述苯基或杂芳基各自任选地被取代;

[0570] 环D为芳族、饱和或部分饱和的5元碳环或杂环,其中所述碳环或杂环各自任选地被取代;

[0571] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基;

[0572] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基;

[0573] R^A各自独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$;

[0574] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基$-C_{2-7}$杂环烷基、任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-苯基或任选地被取代的$-C_{1-4}$亚烷基-杂芳基;

[0575] R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0576] R^B为氢、卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基;或

[0577] m为0、1、2、3或4;且

[0578] p为0或1

[0579] 在式(VI)的一些实施方案中,环C为苯基或6元杂芳基,其中

[0580] 苯基或杂芳基各自任选地被1、2、3或4个R^{1C}取代,且每个R^{1C}独立地为卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)$

$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基，C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}烯基、C_2-C_6炔基、C_{3-8}环烷基、C_{2-7}杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{1Ca}取代；

[0581] 环D为芳族、饱和或部分饱和5元碳环或杂环，其中所述碳环或杂环各自任选地被1、2、3、4或5或6个R^{1D}取代，且

[0582] 每个R^{1D}独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}烯基、C_2-C_6炔基、C_{3-8}环烷基、C_{2-7}杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{1Da}取代；

[0583] R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、氨基、-OH、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基；R^A各自独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})$_2$S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})，其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-NO_2、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

[0584] 环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基；

[0585] R^A各自独立地选自卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-N(R^{12})(R^{11})、-C(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-OC(O)R^{12}、-OC(O)N(R^{12})(R^{11})、-C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})、-N(R^{12})$_2$S(O)$_2$(R^{12})、-S(O)R^{12}、-S(O)$_2R^{12}$和-S(O)$_2$N(R^{12})(R^{11})，

[0586] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-NO_2、氧代基、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基；

[0587] R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷

基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、C_{1-6}烷氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基;

[0588] R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基;

[0589] R^B为氢、卤基、-CN、-NO_2、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$、-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、萘基、苯基或杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、-$NH(C_{1-6}$烷基)、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基;

[0590] 每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基、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地被一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_6烷基、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC_1$-C_6烷基、-$S(=O)_2N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基或C_1-C_6杂烷基取代;

[0591] 每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6氨烷基、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地被一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_6烷基、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC_1$-C_6烷基、-$S(=O)_2N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-C(=

O)NHC$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤烷基、C$_1$-C$_6$羟烷基、C$_1$-C$_6$氨烷基或C$_1$-C$_6$杂烷基取代;

[0592] 每个R^{c}和R^{d}独立地为氢、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤烷基、C$_1$-C$_6$羟烷基、C$_1$-C$_6$氨烷基、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地被一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)C$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)$_2$C$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)$_2$NH$_2$、-S(=O)$_2$NHC$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)$_2$N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-NH$_2$、-NHC$_1$-C$_6$烷基、-N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-NHC(=O)OC$_1$-C$_6$烷基、-C(=O)C$_1$-C$_6$烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC$_1$-C$_6$烷基、-C(=O)NH$_2$、-C(=O)N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-C(=O)NHC$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤烷基、C$_1$-C$_6$羟烷基、C$_1$-C$_6$氨烷基或C$_1$-C$_6$杂烷基取代;

[0593] 或R^{c}和R^{d}与其所连接的原子一起形成任选地被以下取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、卤素、-CN、-OH、-OC$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)C$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)$_2$C$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)$_2$NH$_2$、-S(=O)$_2$NHC$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)$_2$N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-NH$_2$、-NHC$_1$-C$_6$烷基、-N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-NHC(=O)OC$_1$-C$_6$烷基、-C(=O)C$_1$-C$_6$烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC$_1$-C$_6$烷基、-C(=O)NH$_2$、-C(=O)N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-C(=O)NHC$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤烷基、C$_1$-C$_6$羟烷基、C$_1$-C$_6$氨烷基或C$_1$-C$_6$杂烷基;

[0594] 每个R^{1Ca}和R^{1Da}独立地为卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)R^a、-NR^{b}C(=O)OR^b、-NR^{b}S(=O)$_2$R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤烷基、C$_1$-C$_6$羟烷基、C$_1$-C$_6$氨烷基、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;

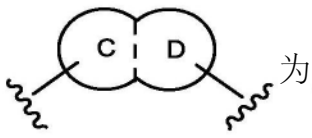
[0595] m为1、2、3或4;且

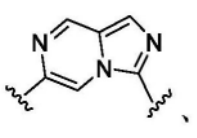
[0596] p为0或1。

[0597] 在式(VI)的一些实施方案中,环C为6元杂芳基且环D为5元杂芳基。在一些实施方案中,环C为6元杂芳基且环D为5元杂环烷基。

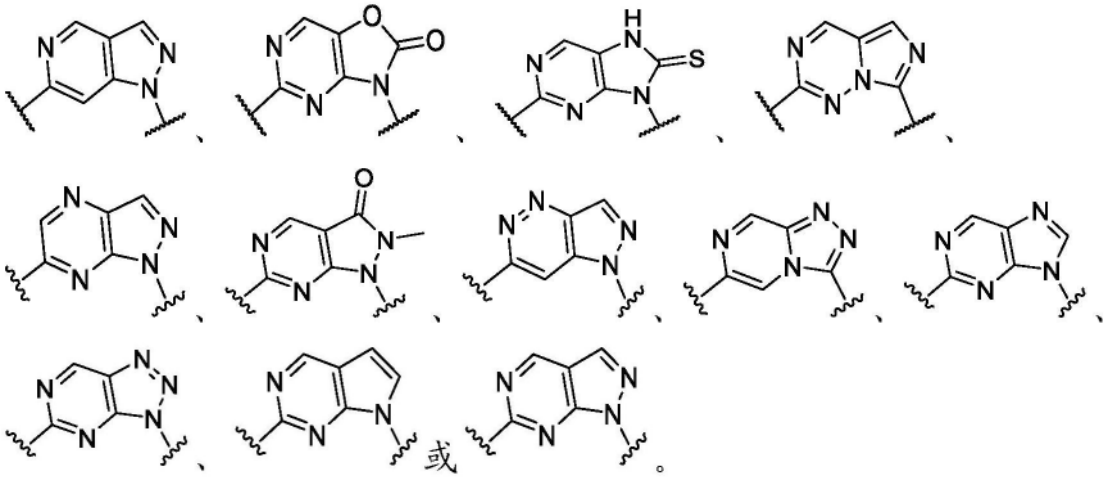
[0598] 在式(VI)的一些实施方案中,R^{12}各自独立地选自氢、-NO$_2$、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$氨烷基、C$_{1-6}$羟烷基、C$_{1-6}$卤烷基和C$_{3-6}$碳环、3元至6元杂环,其中所述C$_{3-6}$碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO$_2$、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基和C$_{1-6}$卤烷基。

[0599] 在式(VI)的一些实施方案中,环C和环D各自独立地任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、-CN、-OR^a、-SH、-SR^a、-NR^{c}R^d、任选地被取代的C$_{1-6}$烷基、任选地被取代的C$_{1-6}$杂烷基、任选地被取代的C$_{2-6}$烯基和任选地被取代的C$_{2-6}$炔基,且其中所述烷基、杂烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氨基、氧代基、-OH、-NO$_2$、-CN和C$_{1-3}$烷氧基。

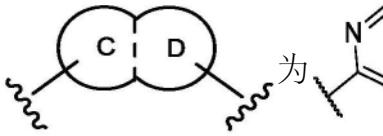
[0600] 在式(VI)的一些实施方案中, 

为 

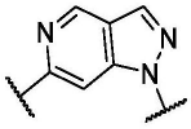
、

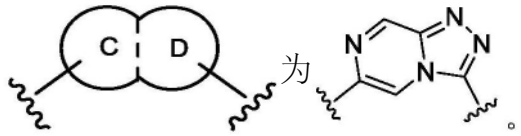


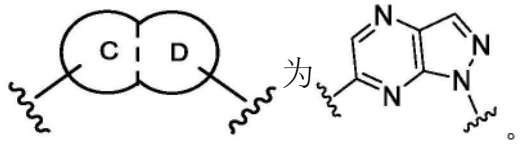
或

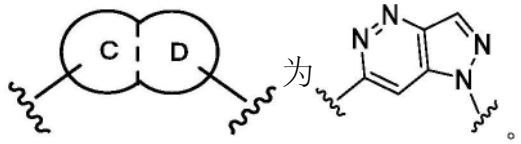


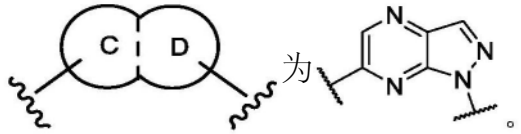
。

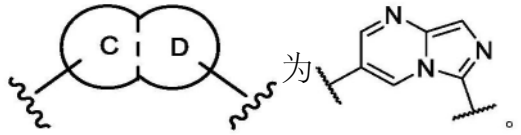
在一些实施方案中，为  。

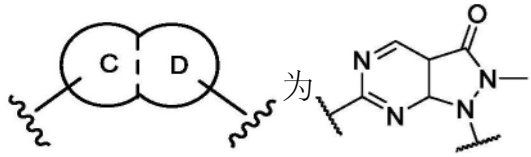
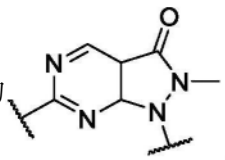
在一些实施方案中，  为。

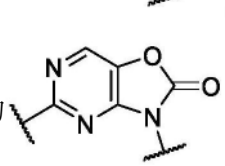
在一些实施方案中，  为。

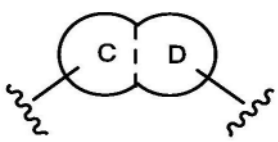
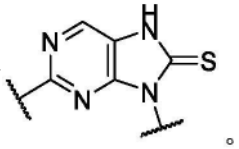
在一些实施方案中，  为。

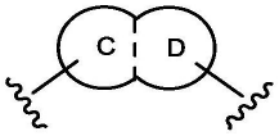
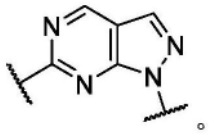
在一些实施方案中，  为。

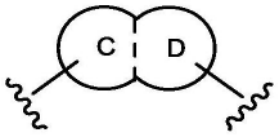
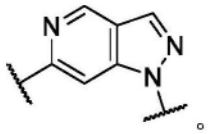
在一些实施方案中，  为。

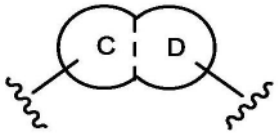
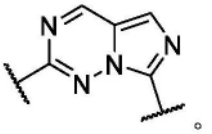
在一些实施方案中，  为  。

在一些实施方案中， 为  。

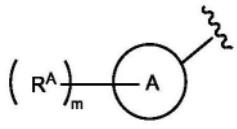
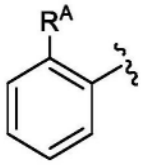
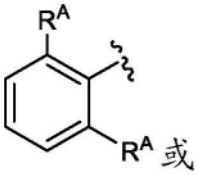
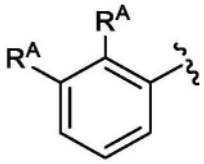
在一些实施方案中，  为  。

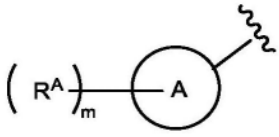
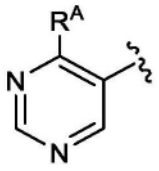
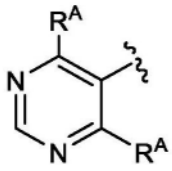
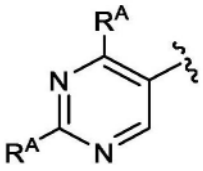
在一些实施方案中，  为  。

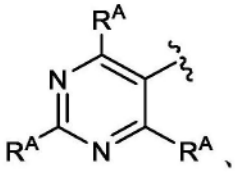
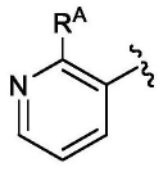
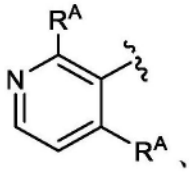
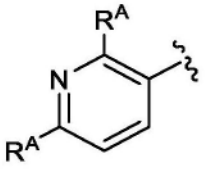
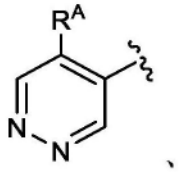
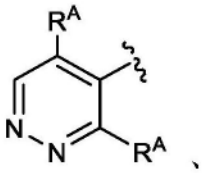
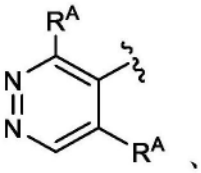
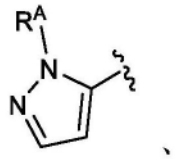
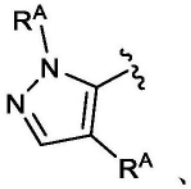
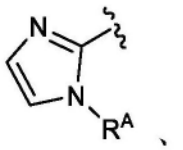
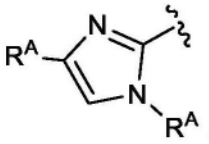
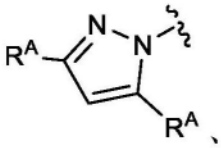
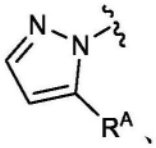
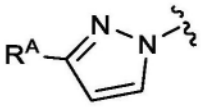
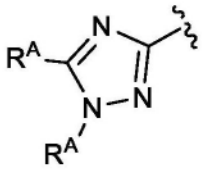
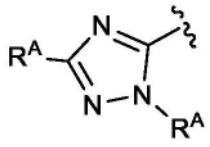
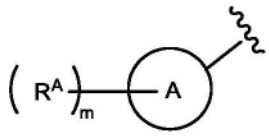
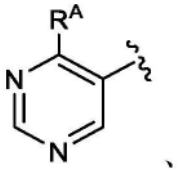
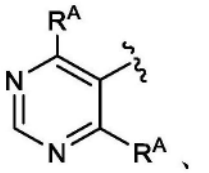
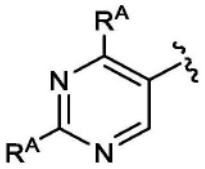
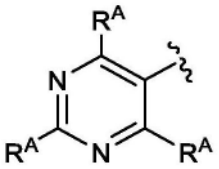
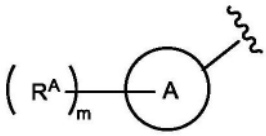
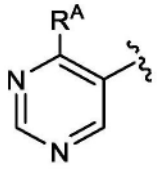
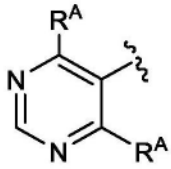
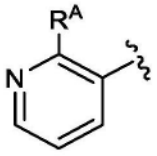
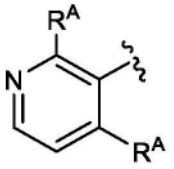
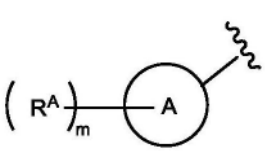
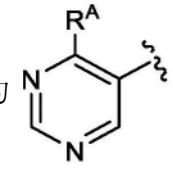
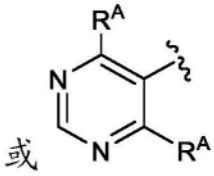
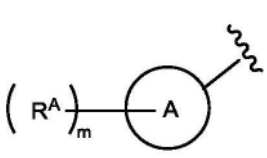
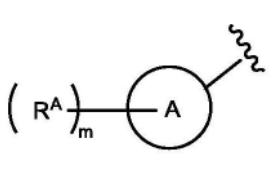
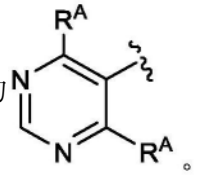
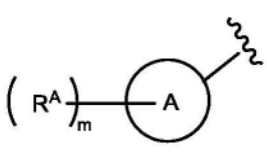
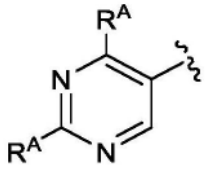
在一些实施方案中，  为  。

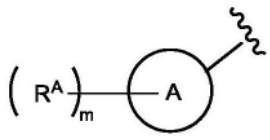
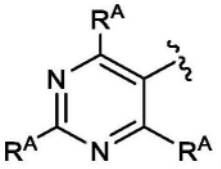
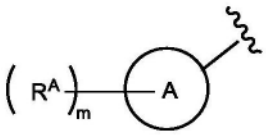
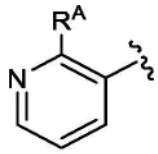
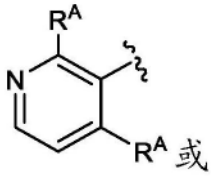
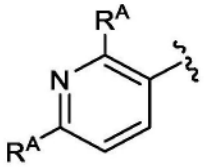
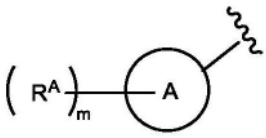
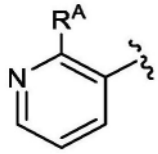
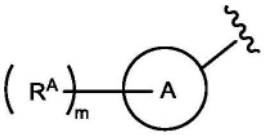
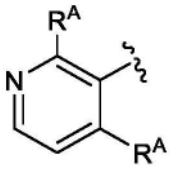
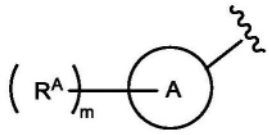
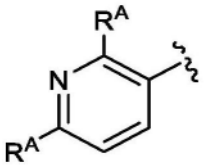
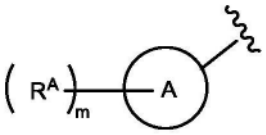
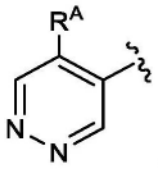
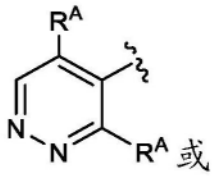
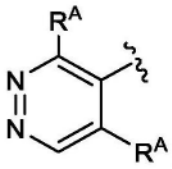
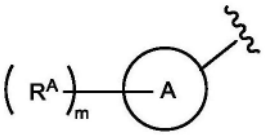
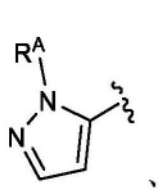
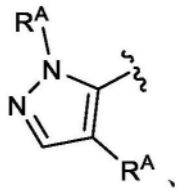
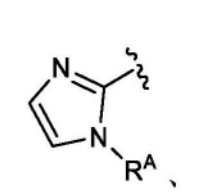
在一些实施方案中，  为  。

[0614] 在式(VI)的一些实施方案中，环A为苯基。在一些实施方案中，环A为萘基。在一些实施方案中，环A为5元或6元单环杂芳基。在一些实施方案中，环A为含有1-3个杂原子的6元单环杂芳基。

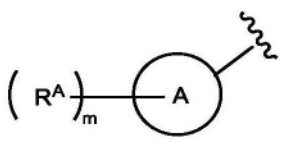
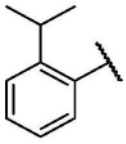
[0615] 在式(VI)的一些实施方案中，  为  、  或  。

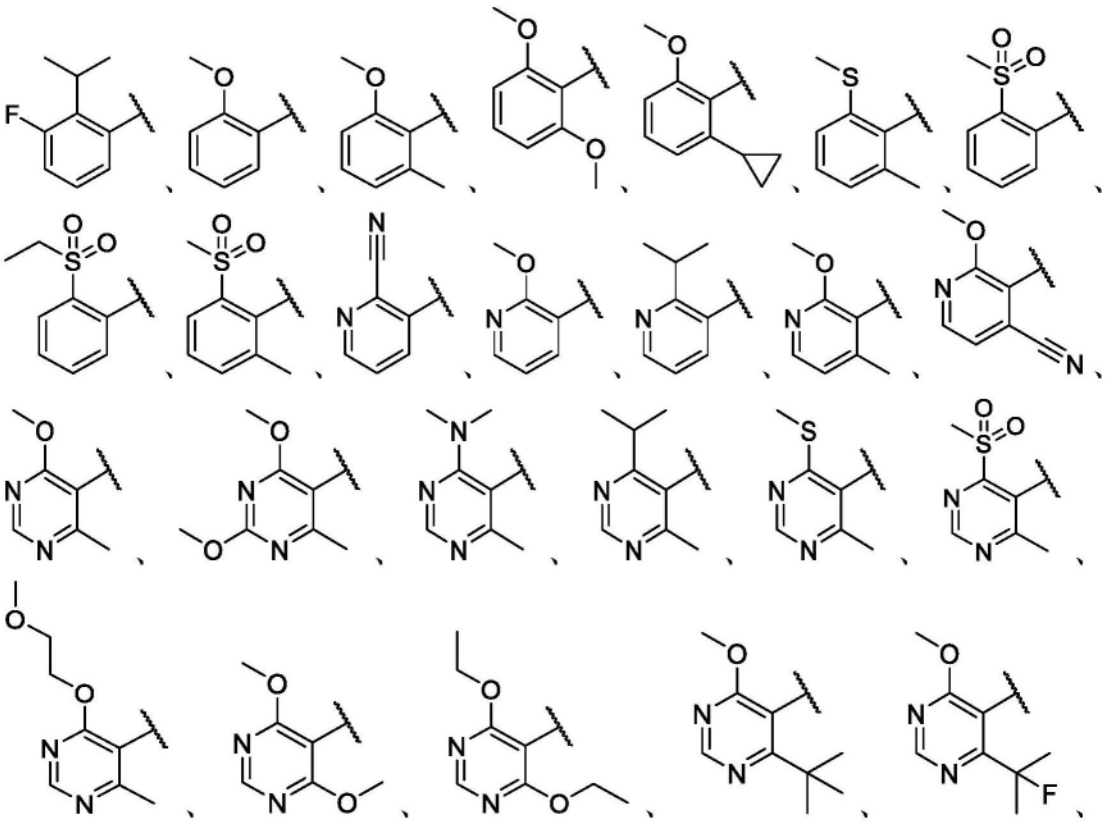
[0616] 在式(VI)的一些实施方案中，环A为吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、三嗪、咪唑、吡唑、三唑、噁唑、异噁唑或噻吩。在一些实施方案中，  为  、  、  、。

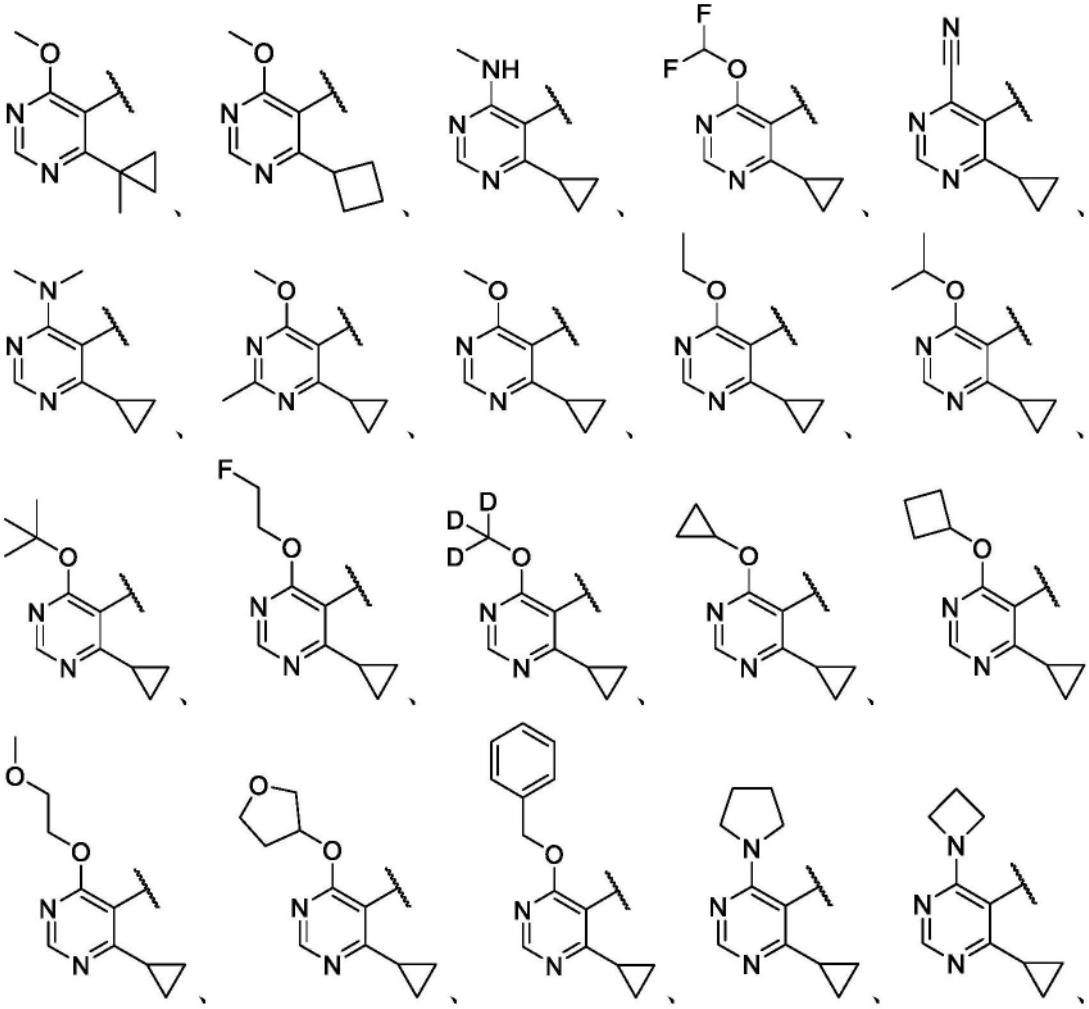
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些实施方案中，  为  、  、  或  。在一些实施方案中，  为  、  、  、或  。在一些实施方案中，  为  。在一些实施方案中，  或  为 。在一些实施方案中，  为  。在一些实施方案中，  为  。在一些实施方案中，

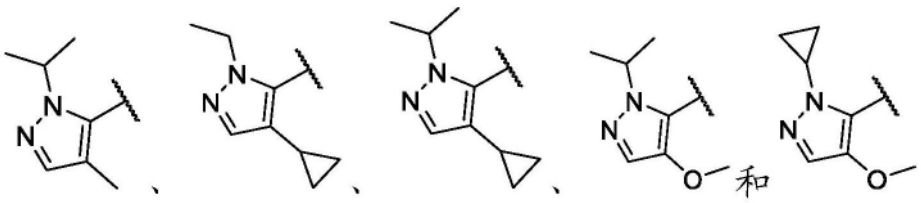

为

。在一些实施方案中，

为

、

或

。在一些实施方案中，

为

。在一些实施方案中，

为

。在一些实施方案中，

为

。在一些实施方案中，

为

、

或

。在一些实施方案中，

为

、

、

、

一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-NO_2、氨基、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-6}碳环和3元至6元杂环,其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氨基、-NO_2、氧代基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中,R^A独立地选自-NO_2、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{12}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、-$S(O)R^{12}$、-$S(O)_2R^{12}$和-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。

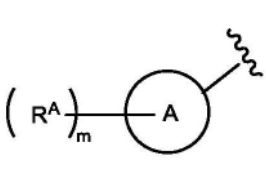
[0619] 在式(VI)的一些实施方案中,  选自:  、



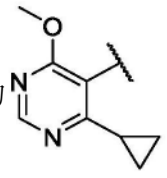




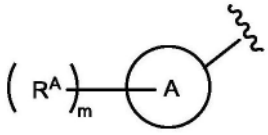
在一些实施方案中，



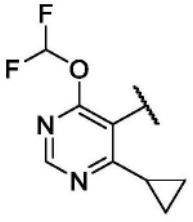
为



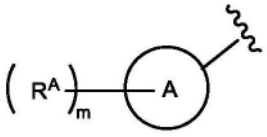
。在一些实施方案中，



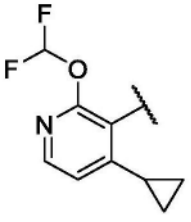
为



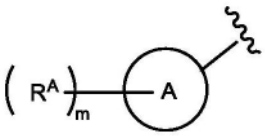
。在一些实施方案中，



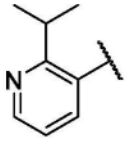
为



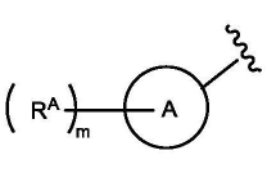
。在一些实施方案中，



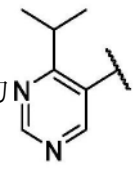
为



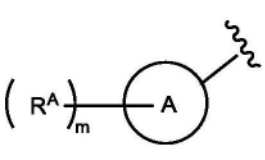
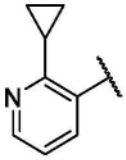
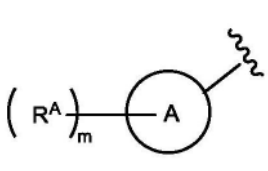
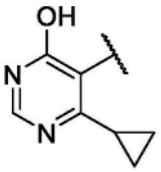
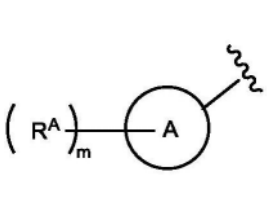
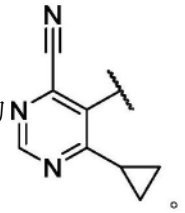
。在一些实施方案中，

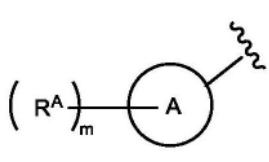
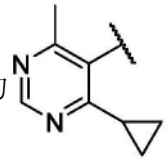


为



。

在一些实施方案中，  为  。在一些实施方案中，  为  。在一些实施方案中，  为  。

在一些实施方案中，  为  。

[0620] 在式(VI)的一些实施方案中，p为0。在一些实施方案中，p为1。

[0621] 在式(VI)的一些实施方案中，R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中，R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基；或R^8和R^9一起形成氧代基；或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

[0622] 在式(VI)的一些实施方案中，R^8和R^9一起形成氧代基。

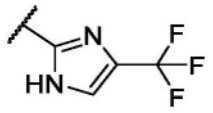
[0623] 在式(VI)的一些实施方案中，R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

[0624] 在式(VI)的一些实施方案中，R^B为卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中，R^B为任选地被取代的5元单环杂芳基，其具有1至4个选自N、O、S和P的杂原子。在一些实施方案中，R^B为咪唑、吡唑、三唑或四唑，其各自任选地被取代。在一些实施方案中，R^B为任选地被取代的稠合5-6、6-6或6-5杂芳基。

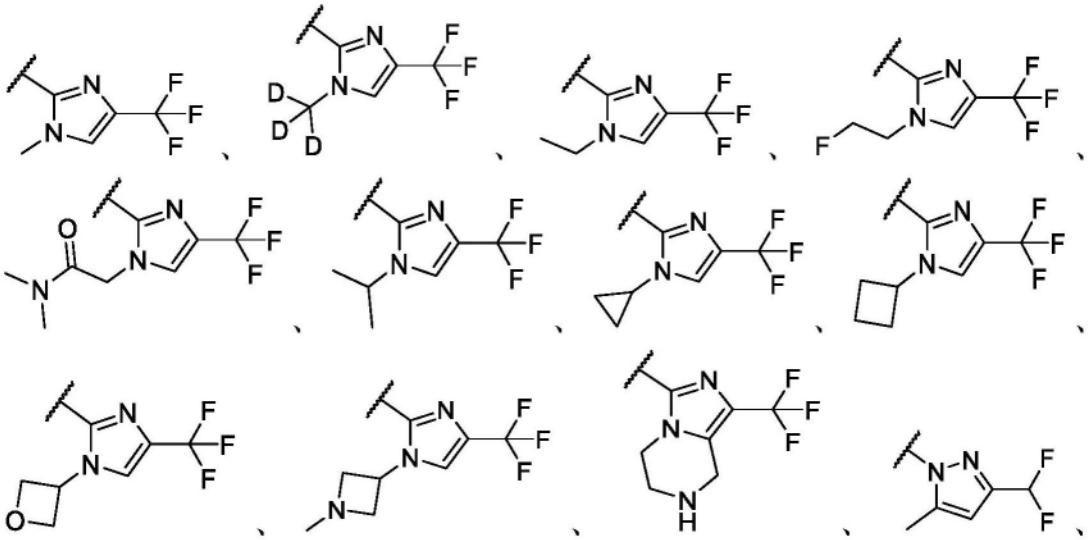
[0625] 在式(VI)的一些实施方案中，R^B任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$，其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、$-NO_2$、氨基、氧代基、-CN、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤烷基。在一些实施方案中，R^B任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、$-OR^{11}$、$-NO_2$、

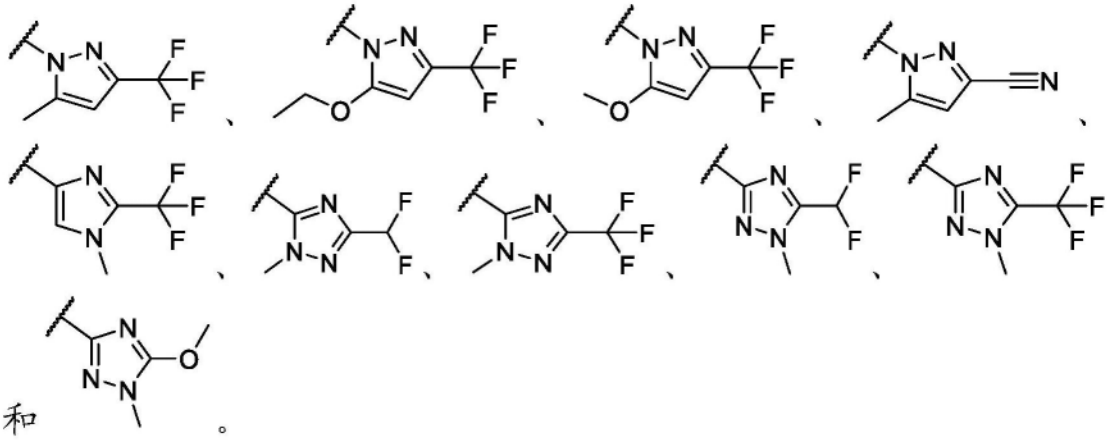
氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}卤烷基、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}氨烷基、任选地被取代的C_{1-6}羟烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基和任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中,R^B任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、$-OR^{11}$、$-NO_2$、氧代基、-CN、C_{1-3}卤烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氨烷基、C_{1-3}羟烷基、任选地被取代的C_{1-4}杂烷基(例如,$-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$)、任选地被取代的C_{3-6}环烷基和任选地被取代的C_{2-5}杂环烷基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的单环5-6元杂环烷基或杂芳基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^B为C_3环烷基。在一些实施方案中,R^B为C_5环烷基。在一些实施方案中,R^B为C_6环烷基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{2-9}杂环烷基。在一些实施方案中,R^B为C_3杂环烷基。在一些实施方案中,R^B为C_5杂环烷基。在一些实施方案中,R^B为C_6杂环烷基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^B为咪唑、吡唑、三唑或四唑,其各自任选地被取代。在一些实施方案中,R^B为咪唑。在一些实施方案中,R^B为吡唑。在一些实施方案中,R^B为三唑。在一些实施方案中,R^B为四唑。

[0626] 在式(VI)的一些实施方案中,R^B选自:

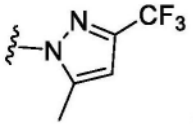
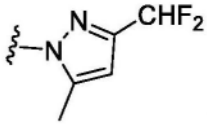
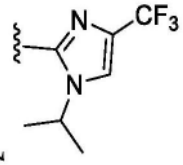
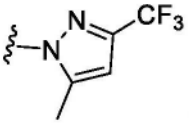
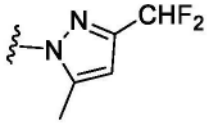
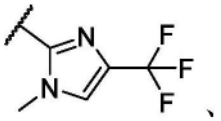
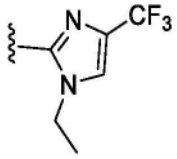
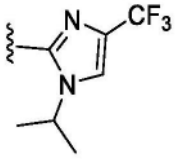
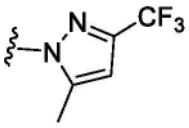
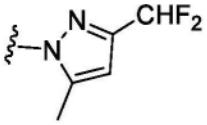
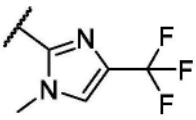
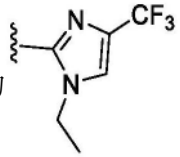
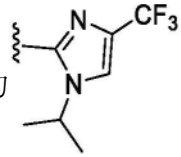


、





和 。

[0627] 在式（VI）的一些实施方案中，R^B为  、  、  。在一些实施方案中，R^B为  、  、  、  或  。在一些实施方案中，R^B为  。在一些实施方案中，R^B为  。在一些实施方案中，R^B为  。在一些实施方案中，R^B为  。在一些实施方案中，R^B为  。

[0628] 在式(VI)的一些实施方案中，环C为苯基或6元杂芳基，其中所述苯基或杂芳基各自任选地被取代。在一些实施方案中，环C为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中，环C为任选地被取代的6元杂芳基。

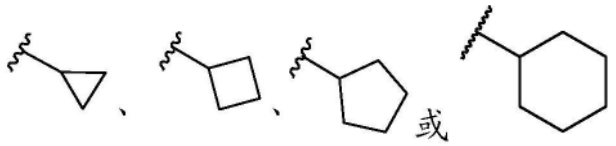
[0629] 在式(VI)的一些实施方案中，环D为芳族、饱和或部分饱和5元碳环或杂环，其中所述碳环或杂环各自任选地被取代。在一些实施方案中，环D为任选地被取代的芳族5元碳环。在一些实施方案中，环D为任选地被取代的芳族5元杂环。在一些实施方案中，环D为任选地被取代的饱和5元碳环。在一些实施方案中，环D为任选地被取代的饱和5元杂环。在一些实施方案中，环D为任选地被取代的部分饱和5元碳环。在一些实施方案中，环D为任选地被取代的部分饱和5元杂环。

[0630] 在式(VI)的一些实施方案中，R^8和R^9各自独立地选自氢、卤基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中，R^8和R^9各自独立地选自氢、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被

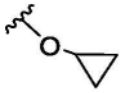
取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基和任选地被取代的C_{2-6}炔基;或R^8和R^9一起形成氧代基;或R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。在一些实施方案中,R^8为氢。在一些实施方案中,R^8为卤基。在一些实施方案中,R^8为-CN。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^9为氢。在一些实施方案中,R^9为卤基。在一些实施方案中,R^9为-CN。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^8和R^9一起形成氧代基。在一些实施方案中,R^8和R^9与其所连接的碳一起形成任选地被取代的3-6元环烷基或杂环烷基。

[0631] 在式(VI)的一些实施方案中,环A为苯基、萘基、单环杂芳基或双环杂芳基。在一些实施方案中,环A为苯基。在一些实施方案中,环A为含有1-3个杂原子的6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环A为吡啶。在一些实施方案中,环A为嘧啶。在一些实施方案中,环A为萘基。在一些实施方案中,环A为单环杂芳基。在一些实施方案中,环A为或双环杂芳基。

[0632] 在式(VI)的一些实施方案中,R^A独立地选自卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^A$独立地选自$-NO_2$、氧代基、-CN、任选地被取代的$C_{1-6}$烷基、任选地被取代的$C_{2-6}$烯基、任选地被取代的$C_{2-6}$炔基、任选地被取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-7}$杂环烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$和$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^A$为卤素。在一些实施方案中,$R^A$为$-NO_2$。在一些实施方案中,$R^A$为氧代基。在一些实施方案中,$R^A$为-CN。在一些实施方案中,$R^A$为任选地被取代的$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中,$R^A$为任选地被取代的$C_{1-3}$烷基。在一些实施方案中,$R^A$为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$或$-CH_2CH_2F$。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{3-6}环烷基,例如环丙基。在一些实施方案中,R^A为



在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中,R^A为任选地被取代的C_{2-5}杂环烷基。在一些实施方案中,R^A为$-OR^{11}$。在一些实施方案中,R^A为$-O-C_{1-3}$烷基。在一些实施方案中,R^A为$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2OMe$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OC(CH_3)_3$或$-OCH_2CH_2OCH_3$。在一些实施方案中,R^A为$-OCH_3$。在一些实施

方案中，R^A为  。在一些实施方案中，R^A为-SR^{11}。在一些实施方案中，R^A为-$N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中，R^A为-$C(O)R^{12}$。在一些实施方案中，R^A为-$C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中，R^A为-$OC(O)R^{12}$。在一些实施方案中，R^A为-$OC(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中，R^A为-$C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中，R^A为-$N(R^{12})C(O)R^{12}$。在一些实施方案中，R^A为-$N(R^{12})C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中，R^A为-$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中，$R^A$为-$N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$。在一些实施方案中，$R^A$为-$S(O)R^{12}$。在一些实施方案中，$R^A$为-$S(O)_2R^{12}$。在一些实施方案中，$R^A$为-$S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。

[0633] 在式(VI)的一些实施方案中，R^{11}为氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基、任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基或任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基。在一些实施方案中，R^{11}为氢。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R^A为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CF_3、-CH_2CF_3或-CH_2CH_2F。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的杂烷基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-C_{2-7}杂环烷基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-苯基。在一些实施方案中，R^{11}为任选地被取代的-C_{1-4}亚烷基-杂芳基。

[0634] 在式(VI)的一些实施方案中，R^{12}各自独立地选自氢、卤素、-OH、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在式(VI)的一些实施方案中，R^{12}各自独立地选自氢、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氨烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤烷基和C_{3-6}碳环、3元至6元杂环，其中所述C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中，R^{12}为氢。在一些实施方案中，R^{12}为卤素。在一些实施方案中，R^{12}为-OH。在一些实施方案中，R^{12}为-NO_2。在一些实施方案中，R^{12}为-CN。在一些实施方案中，R^{12}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{12}为C_{1-6}氨烷基。在一些实施方案中，R^{12}为C_{1-6}羟烷基。在一些实施方案中，R^{12}为C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中，R^{12}为和C_{3-6}碳环。在一些实施方案中，R^{12}为3元至6元杂环，其中C_{3-6}碳环和3元至6元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-OH、氧代基、氨基、-NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤烷基。在一些实施方案中，一个或多个取代基为卤素。在一些实施方案中，一个或多个取代基为-OH。在一些实施方案中，一个或多个取代基为氧代基。在一些实施方案中，一个或多个取代基为氨基。在一些实施方案中，一个或多个取代基为-NO_2。在一些实施方案中，一个或多个取代基为-CN。在一些实施方案中，一个

或多个取代基为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,一个或多个取代基为C_{1-6}烷氧基。在一些实施方案中,一个或多个取代基为C_{1-6}卤烷基。

[0635] 在式(VI)的一些实施方案中,R^B为氢、卤基、-CN、$-NO_2$、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、任选地被取代的C_{1-6}杂烷基、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{12}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$、$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$、$-S(O)R^{12}$、$-S(O)_2R^{12}$、$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$、任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基、任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的单环杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^B为氢。在一些实施方案中,R^B为卤基。在一些实施方案中,R^B为-CN。在一些实施方案中,R^B为$-NO_2$。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{2-6}炔基。在一些实施方案中,R^B为任选地被取代的C_{1-6}杂烷基。在一些实施方案中,R^B为$-OR^{11}$。在一些实施方案中,R^B为$-SR^{11}$。在一些实施方案中,R^B为$-N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^B为$-C(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^B为$-C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中,R^B为$-OC(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^B为$-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^B为$-C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,R^B为$-N(R^{12})C(O)R^{12}$。在一些实施方案中,R^B为$-N(R^{12})C(O)OR^{12}$。在一些实施方案中,R^B为$-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^B$为$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$。在一些实施方案中,$R^B$为$-S(O)R^{12}$。在一些实施方案中,$R^B$为$-S(O)_2R^{12}$。在一些实施方案中,$R^B$为$-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$。在一些实施方案中,$R^B$为任选地被取代的$C_{3-8}$环烷基。在一些实施方案中,$R^B$为任选地被取代的$C_{2-9}$杂环烷基。在一些实施方案中,$R^B$为任选地被取代的萘基。在一些实施方案中,$R^B$为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,$R^B$为任选地被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,$R^B$为任选地被取代的双环杂芳基。

[0636] 在式(VI)的一些实施方案中,m为1、2、3或4。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。在一些实施方案中,m为3。在一些实施方案中,m为4。

[0637] 在式(VI)的一些实施方案中,p为0或1。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。

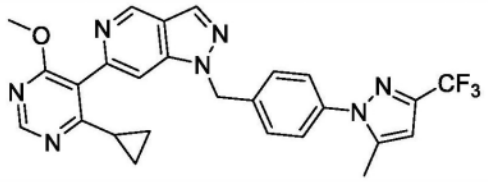
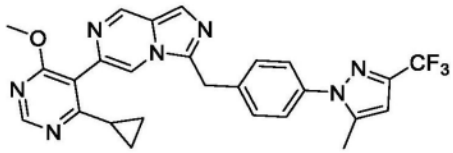
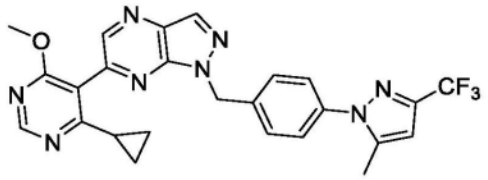
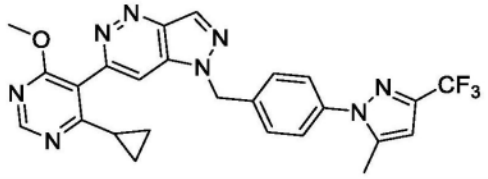
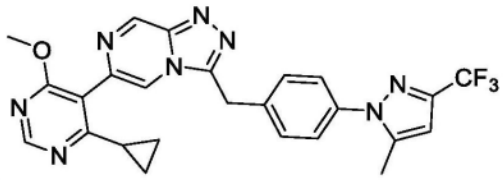
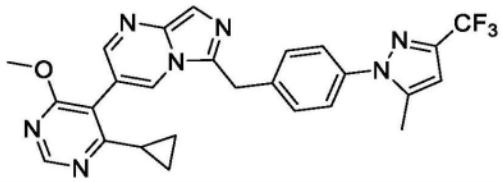
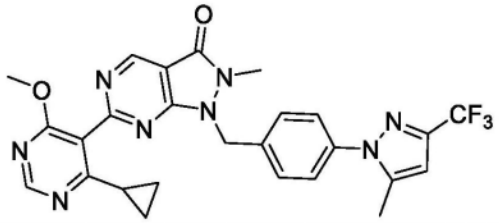
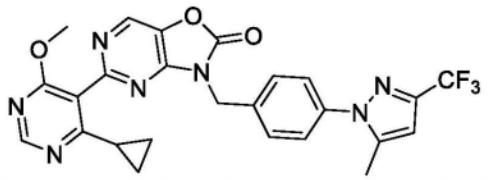
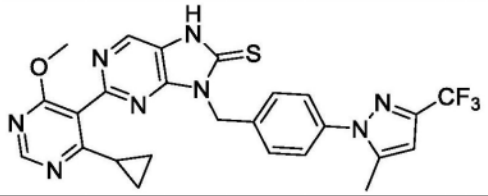
[0638] 本文中所描述的化合物的非限制性实例为表1中所呈现的化合物和其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0639] 表1.本公开的示例性化合物

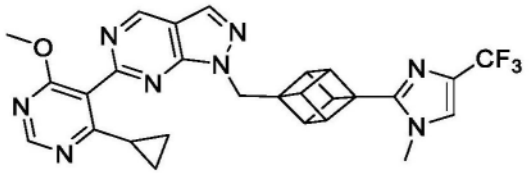
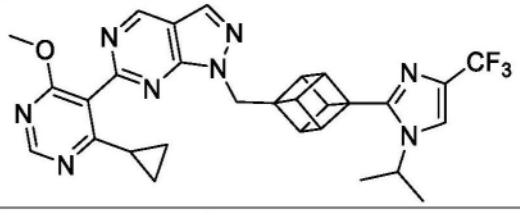
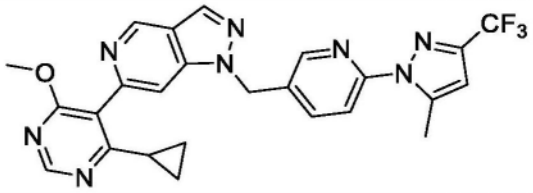
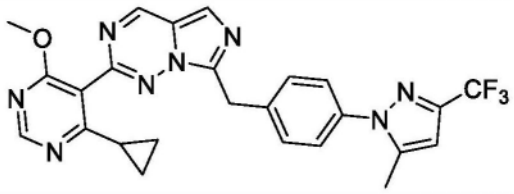
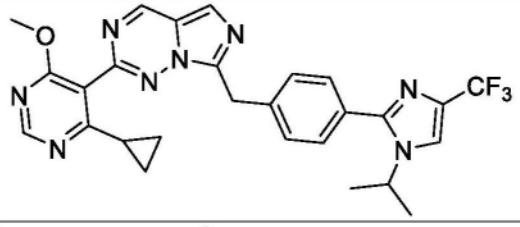
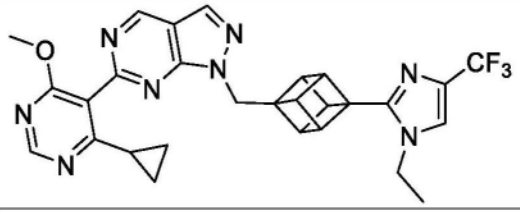
[0640]

化合物编号	结构

[0641]

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

[0642]

10	
11	
12	
13	
14	
15	

[0643] 表2呈现表1中所呈现的化合物的USP1 IC50(nM)和MDA-MB-436IC_{50}(nM)的对应生物数据。

[0644] 表2：

[0645]

实施例编号	USP1 IC_{50} (nM)	MDA-MB-436 IC_{50} (nM)
1	A	B
2	B	B
3	C	C
4	C	

[0646]

5	C	D
6	D	
7	B	B
8	B	B
9	B	B
10	A	A
11	A	A
12	B	

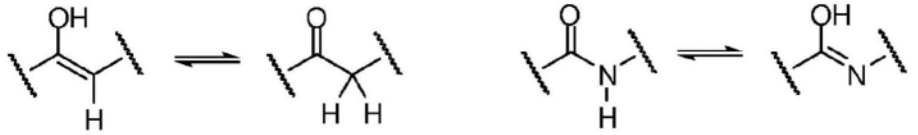
[0647] IC50(nM):0<A≤50;50<B≤1,000;1,000<C≤10,000;10,000<D

[0648] 本公开包括本文中所描述的化合物的盐,特别是药学上可接受的盐。具有足够酸性、足够碱性或两种官能团的本公开的化合物可与多种无机碱以及无机酸和有机酸中的任一种反应以形成盐。或者,本身带电荷的化合物,例如具有季氮的那些化合物,可以与适当的抗衡离子形成盐,所述抗衡离子例如卤离子如溴离子、氯离子或氟离子,特别是溴离子。

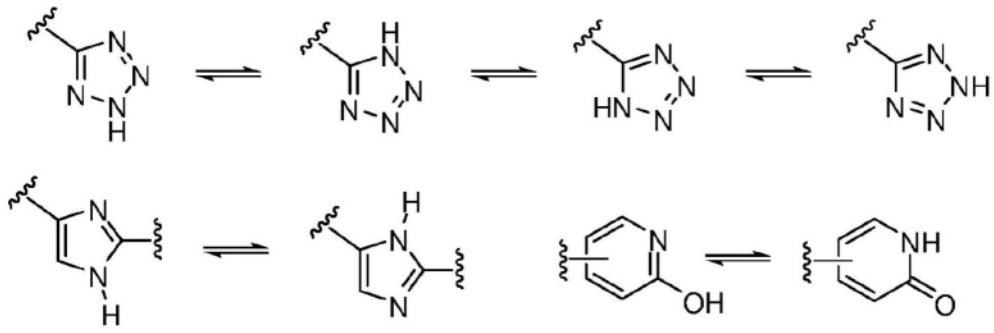
[0649] 具有碳-碳双键或碳-氮双键的化学实体可以Z或E形式(或顺或反形式)存在。此外,一些化学实体可以各种互变异构形式存在。除非另外说明,否则本文中所描述的化合物也旨在包括所有Z形式、E形式和互变异构形式。

[0650] 如本文所用,“苯基电子等排体”是指表现出与苯基类似的物理、生物和/或化学特性的部分或官能团。示例性苯基电子等排体包括(但不限于)立方烷、双环[1.1.1]戊烷(BCP)、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.2]辛烷、金刚烷、降冰片烯、闭式-1,2-碳硼烷、闭式-1,7-碳硼烷、闭式-1,12-碳硼烷和乙炔基。在一些实施方案中,苯基电子等排体为立方烷。在一些实施方案中,苯基电子等排体为乙炔基。

[0651] “互变异构体”是指其中质子有可能从分子的一个原子移位至同一分子的另一原子的分子。在某些实施方案中,本文中所呈现的化合物以互变异构体形式存在。在可能发生互变异构化的情形中,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0652]



[0653] 在一些实施方案中,本文中所公开的化合物是以富含不同同位素(例如,富含^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C和/或^{14}C)的形式使用。在一个特定实施方案中,所述化合物在至少一个位置被氘化。此类氘化形式可通过在美国专利第5,846,514号和第6,334,997号中所描述的程序来制备。如美国专利第5,846,514号和第6,334,997号中所描述,氘化可改进代谢稳定性和或功效,因此增加药物作用的持续时间。

[0654] 除非另外说明,否则本文中所描述的化合物可表现出其天然同位素丰度,或一个或多个原子可人工富集于具有相同原子数但原子质量或质量数与自然界中大量发现的原子质量或质量数不同的特定同位素中。本公开的化合物的所有同位素变体(无论是否具有放射性)都涵盖于本公开的范围内。例如,本文中所描述的化合物可人工富集于一种或多种特定同位素中。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物可人工富集于一种或多种自然界中未大量发现的同位素中。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物可人工富集于一种或多种选自氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)的同位素中。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物人工富集于一种或多种选自以下的同位素中:^{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,经富集的同位素的丰度独立地为至少1摩尔%、至少10摩尔%、至少20摩尔%、至少30摩尔%、至少40摩尔%、至少50摩尔%、至少60摩尔%、至少70摩尔%、至少80摩尔%、至少90摩尔%或100摩尔%。

[0655] 在本文中所公开的化合物的一些实施方案中,一个或多个R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{11}、R^{12}、R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4}、R^{A}、R^{B}、R^{B1}、R^{1Ca}、R^{1Da}、R^{a}、R^{b}、R^{c}和/或R^{d}基团包含百分比高于氘的天然丰度的氘。

[0656] 在本文中所公开的化合物的一些实施方案中,一个或多个^{1}H被一个或多个以下基团中的一个或多个氘代替:R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{11}、R^{12}、R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4}、R^{A}、R^{B}、R^{B1}、R^{1Ca}、R^{1Da}、R^{a}、R^{b}、R^{c}和/或R^{d}。

[0657] 在本文中所公开的化合物的一些实施方案中,R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{11}、

R^{12}、R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4}、R^{A}、R^{B}、R^{B1}、R^{1Ca}、R^{1Da}、R^{a}、R^{b}、R^{c}和/或R^{d}中的每一者中的氘的丰度独立地为至少1摩尔％、至少10摩尔％、至少20摩尔％、至少30摩尔％、至少40摩尔％、至少50摩尔％、至少60摩尔％、至少70摩尔％、至少80摩尔％、至少90摩尔％或100摩尔％。

[0658] 在本文中所公开的化合物的一些实施方案中,环A、环B、环C和/或环D的一个或多个^{1}H被一个或多个氘代替。

[0659] 在某些实施方案中,本文中所公开的化合物的一些或所有^{1}H原子被^{2}H原子代替。合成含氘化合物的方法是本领域中已知的,且包括仅作为非限制性实例的以下合成方法。可使用例如以下中所描述的各种方法来合成被氘取代的化合物:Dean,Dennis C.;编辑.Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development.[Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)]2000,第110页;George W.;Varma,Rajender S.The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;和Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0660] 被氘化的起始材料可容易地获得且经历本文中所描述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量含氘试剂和结构单元可商购自化学供应商,例如Aldrich Chemical Co.。

[0661] 本公开的化合物还包括这些化合物的结晶和无定形形式、药学上可接受的盐、和这些化合物的具有相同类型的活性的活性代谢物,包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和无定形形式以及其混合物。

[0662] 在一些情况下,本文中所描述的化合物可以非对映异构体、对映异构体或其它立体异构形式存在。当未指定绝对立体化学时,本文中所呈现的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式以及其适当混合物。立体异构体的分离可通过色谱法或通过形成非对映异构体以及通过重结晶或色谱法分离或其任何组合来进行。(Jean Jacques,Andre Collet,Samuel H.Wilen,“Enantiomers,Racemates and Resolutions”,John Wiley And Sons,Inc.,1981,此公开内容通过引用并入本文)。立体异构体也可通过立体选择性合成来获得。

[0663] 本文中所描述的方法和组合物包括使用无定形形式以及结晶形式(也称为多晶型物)。本文中所描述的化合物可呈药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中,这些化合物的具有相同类型的活性的活性代谢物也包括在本公开的范围内。此外,本文中所描述的化合物可与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)一起以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。本文中所呈现的化合物的溶剂化形式也视为公开在本文中。

[0664] 在某些实施方案中,化合物或化合物的盐可为前药,例如其中母体化合物中的羟基呈现为酯或碳酸酯,或母体化合物中存在的羧酸呈现为酯。术语“前药”旨在涵盖在生理条件下转化为本公开的医药剂的化合物。一种用于制备前药的方法在于包括一个或多个在生理学条件下水解而产生所需分子的所选部分。在其它实施方案中,前药是通过宿主动物(例如宿主动物中的特异性靶细胞)的酶活性转化。例如,酯或碳酸酯(例如,醇或羧酸的酯或碳酸盐和膦酸的酯)是本公开的优选前药。

[0665] 本文中所描述的化合物的前药形式,其中前药在体内代谢以产生如本文中所阐述

的化合物,包括在权利要求的范围内。在一些情况下,一些本文中所描述的化合物可为另一衍生物或活性化合物的前药。

[0666] 前药通常适用,因为在一些情况下其可比母体药物更易于施用。其可例如通过口服施用而为生物可用的,而母体药物则不行。前药相对于母体药物可帮助增强化合物的细胞渗透性。前药还可具有优于母体药物的改进的在药物组合物中的溶解度。前药可被设计为可逆药物衍生物,适用作增强药物转运至位点特异性组织或增加细胞内部的药物停留的调节剂。

[0667] 在一些实施方案中,前药的设计增加了医药剂的亲脂性。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效水溶性。参见例如Fedorak等人,Am.J.Physiol.,269:G210-218(1995);McLoed等人,Gastroenterol,106:405-413(1994);Hochhaus等人,Biomed.Chrom.,6:283-286(1992);J.Larsen和H.Bundgaard,Int.J.Pharmaceutics,37,87(1987);J.Larsen等人,Int.J.Pharmaceutics,47,103(1988);Sinkula等人,J.Pharm.Sci.,64:181-210(1975);T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,A.C.S.研讨会系列第14卷;和Edward B.Roche,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,此类公开内容全部并入本文)。根据另一个实施方案,本公开提供了产生上文所定义的化合物的方法。化合物可使用常规技术合成。有利的是,这些化合物宜由可容易获得的起始材料合成。

[0668] 用于合成本文中所描述的化合物的合成化学转化和方法是本领域中已知的且包括例如R.Larock,Comprehensive Organic Transformations(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版(1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis(1994);和L.Paquette编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis(1995)中所描述的那些。

[0669] C.药物组合物

[0670] 在某些实施方案中,本文提供了包含治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc-1)、(IId)、(IId-1)、(IIe)、(IIf)、(II')和(VI)中的任一者的任何化合物或盐(在本文中也称为"医药剂")的组合物。

[0671] 可使用一种或多种生理学上可接受的载体,包括有助于将医药剂加工成医药学上所使用的制剂的赋形剂和助剂来配制药物组合物。适当制剂取决于所选择的施用途径。例如,药物组合物的概述见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.,Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins,1999)中。

[0672] 本公开的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,个体为哺乳动物,例如人类或非人类哺乳动物。当向动物(例如人类)施用时,组合物或医药剂优选以包含例如医药剂和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物形式施用。药学上可接受的

载体是本领域中众所周知的,且包括例如水溶液(例如水或缓冲生理食盐水)或其它溶剂或媒介物(例如二醇、甘油、油如橄榄油或可注射有机酯)。在一个优选实施方案中,当此类药物组合物用于人类施用、特别是用于侵入性施用途径(例如避开经由上皮屏障传输或扩散的途径,例如注射或植入)时,水溶液不含热原质或基本上不含热原质。例如,可选择赋形剂以实现试剂的延迟释放或选择性靶向一个或多个细胞、组织或器官。药物组合物可呈单位剂型,例如片剂、胶囊、颗粒、复水用冻干物、散剂、溶液、浆液、栓剂、注射液等。组合物也可存在于透皮递送系统(例如,皮肤贴剂)中。组合物也可存在于适合于局部施用的溶液(例如滴眼剂)中。

[0673] 药学上可接受的赋形剂可含有生理学上可接受的剂,其用于例如稳定化合物(例如医药剂)、增加其溶解度或增加其吸收。此类生理学上可接受的剂包括例如碳水化合物(例如葡萄糖、蔗糖或聚葡萄糖)、抗氧化剂(例如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。包括生理学上可接受的剂的药学上可接受的赋形剂的选择取决于例如组合物的施用途径。制剂或药物组合物可为自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可为脂质体或其它聚合物基质,其中可并入例如本公开的化合物。例如,包含磷脂或其它脂质的脂质体为生理学上可接受且可代谢的无毒载体,其可相对简单地制备和施用。

[0674] 药物组合物(制剂)可通过多种施用途径中的任一者向受试者施用,所述施用途径包括例如经口,例如呈水性或非水性溶液或悬浮液形式的大剂量药液、片剂、包括分散型胶囊和明胶胶囊的胶囊、大丸剂、散剂、颗粒、施用于舌头的糊剂;经由口腔粘膜吸收,例如舌下;经肛门、经直肠或经阴道,例如以子宫托、乳膏或泡沫形式;胃肠外,包括肌内、静脉内、皮下或鞘内,例如以无菌溶液或悬浮液形式;经鼻;腹膜内;皮下;透皮,例如以施用于皮肤的贴剂形式;以及经局部,例如以施用于皮肤的乳膏、软膏或喷雾形式,或滴眼剂形式。化合物也可经配制以供吸入。在某些实施方案中,化合物可简单地溶解或悬浮于无菌水中。

[0675] 药物组合物可为无菌水性或非水性溶液、悬浮液或乳液,例如微乳液。本文中所描述的赋形剂为实例且不以任何方式限制。有效量或治疗有效量是指以单次剂量或以系列剂量的部分的形式向受试者施用的一种或多种医药剂有效产生所需治疗作用的量。

[0676] 受试者通常可使用适合于所治疗的疾患的测定和方法来监测治疗有效性,所述测定对于本领域普通技术人员而言将是熟悉的且在本文中进行描述。向受试者施用的医药剂或其一种或多种代谢物的药物动力学可通过测定生物流体(例如,血液、血液分离物(例如血清)和/或尿液)中的医药剂或代谢物和/或来自受试者的其它生物样品或生物组织的水平来监测。任何本领域中所实施和本文中所描述用以检测试剂的方法可用于在治疗过程期间测量医药剂或代谢物的水平。

[0677] 本文中所描述的用于治疗疾病或病症的医药剂的剂量可取决于受试者的疾患,即疾病的阶段、由疾病引起的症状的严重程度、整体健康状况以及年龄、性别和体重和医学领域的技术人员显而易见的其它因素。药物组合物可以医学领域的技术人员所确定的适合于所治疗的疾病的方式施用。除了本文中所描述和上文关于医药剂用于治疗疾病或病症的用途的因素之外,还可通过例如以下因素来确定或调节医药剂的适合施用持续时间和频率:患者的疾患、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和施用方法。通常可使用实验模型和/或临床试验来确定试剂的最佳剂量。最佳剂量可取决于受试者的身体质量、体重

或血量。通常优选使用足以提供有效疗法的最小剂量。本文中所描述的医药剂的临床前和临床研究的设计和执行(包括为了预防性益处施用时)完全属于相关领域技术人员的技术范围内。当施用两种或更多种医药剂以治疗疾病或病症时,每种医药剂的最佳剂量可不同,例如小于作为单一剂疗法单独施用任一剂时的剂量。在某些特定实施方案中,将两种医药剂组合可协同或相加地起作用,且任一剂可以比单独施用时更少的量使用。例如,每天可施用的医药剂的量可在约0.01mg/kg与100mg/kg之间,例如在约0.1至1mg/kg之间,在约1至10mg/kg之间,在约10-50mg/kg之间,在约50-100mg/kg体重之间。在其它实施方案中,每天可施用的医药剂的量在约0.01mg/kg与1000mg/kg之间,约100-500mg/kg之间或约500-1000mg/kg体重之间。对于所治疗的疾病或病症,每天或每个治疗过程的最佳剂量可为不同的并且也可随施用途径和治疗方案变化。

[0678] 包含医药剂的药物组合物可通过使用本领域中通常实施的技术以适合于递送方法的方式来配制。组合物可呈固体(例如,片剂、胶囊)、半固体(例如,凝胶)、液体或气体(例如,气雾剂)形式。在其它实施方案中,药物组合物是以推注输注形式施用。

[0679] 药学上可接受的赋形剂是医药领域中众所周知的且描述于例如Rowe等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients:AComprehensive Guide to Uses,Properties,and Safety,第5版,2006和Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中。示例性药学上可接受的赋形剂包括无菌盐水和生理pH下的磷酸盐缓冲盐水。防腐剂、稳定剂、染料、缓冲液等可提供于药物组合物中。另外,还可使用抗氧化剂和悬浮剂。一般而言,基于施用模式以及活性成分的化学组成来选择赋形剂的类型。或者,本文中所描述的组合物可配制为冻干物。本文中所描述的组合物可冻干或另外使用一种或多种适当的赋形剂溶液配制为冻干产物以便在施用后溶解和/或稀释组合物的医药剂。在其它实施方案中,可使用本领域中已知并实施的技术将医药剂囊封于脂质体内。在某些特定实施方案中,不将医药剂配制于脂质体内以便施加于血管支架,其用于治疗高度但非完全阻塞的动脉。药物组合物可配制用于本文中所描述和本领域中的任何适当的施用方式。

[0680] 例如用于口服施用或用于注射、输注、皮下递送、肌内递送、腹膜内递送或其它方法的药物组合物可呈液体形式。例如,液体药物组合物可包括以下中的一者或多者:无菌稀释剂,例如水、盐水溶液,优选生理盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等张氯化钠;可充当溶剂或悬浮介质的不挥发性油,聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂;抗细菌剂;抗氧化剂;螯合剂;缓冲剂和用于调节渗性的,例如氯化钠或右旋糖。可将胃肠外组合物封装于由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。优选使用生理盐水,且可注射药物组合物优选是无菌的。在另一个实施方案中,为了治疗眼科疾患或疾病,可将液体药物组合物以滴眼剂形式施用于眼部。液体药物组合物可经口递送。

[0681] 对于口服制剂,本文中所描述的医药剂中的至少一者可单独使用或与适合的添加剂组合使用以制得片剂、散剂、颗粒或胶囊,且在需要时,与稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂、着色剂和调味剂组合使用。医药剂可与缓冲剂一起配制以向化合物提供保护来抵御胃环境的低pH,和/或与肠溶衣一起配制。包括在药物组合物中的医药剂可与调味剂一起配制用于口服递送,例如以液体、固体或半固体制剂形式,和/或与肠溶衣一起配制。

[0682] 包含本文中所描述的医药剂中的任一者的药物组合物可配制用于持续或缓慢释

放,也称为定时释放或受控释放。此类组合物通常可使用众所周知的技术制备且通过例如口服、经直肠、皮内或皮下植入或通过在所需目标位点处植入来施用。持续释放型制剂可含有分散在载体基质中和/或包含在由速率控制膜所包围的储集层内的化合物。此类制剂内所使用的赋形剂为生物相容的并且也可为可生物降解的;优选地,制剂提供相对恒定的活性组分释放水平。持续释放型制剂内所含的医药剂的量取决于植入部位、释放速率和预期持续时间以及待治疗或预防的疾患、疾病或病症的性质。

[0683] 在某些实施方案中,包含医药剂的药物组合物被配制用于透皮、皮内或局部施用。组合物可使用注射器、绷带、透皮贴剂、插入物或注射器样施料器以粉末/滑石或其它固体、液体、喷雾、气雾、软膏、泡沫、乳膏、凝胶、糊剂形式施用。这优选以控制释放型制剂或持续释放型制剂形式局部施用或直接注射至靠近所治疗的区域或所治疗的区域内的皮肤中,例如皮内或皮下。活性组合物还可经由离子电渗法递送。可使用防腐剂以预防真菌和其它微生物的生长。适合的防腐剂包括(但不限于)苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、丙酸钠、苯扎氯铵、苄索氯铵、苄醇、氯化十六烷基吡锭、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硫柳汞和其组合。

[0684] 包含医药剂的药物组合物可配制为用于局部施用的乳液。乳液含有一种分布于第二液体主体中的液体。乳液可为水包油乳液或油包水乳液。油相和水相中任一者或两者可含有一种或多种表面活性剂、乳化剂、乳液稳定剂、缓冲液和其它赋形剂。油相可含有其它油性的医药学上批准的赋形剂。适合的表面活性剂包括(但不限于)阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和两性表面活性剂。用于局部施用的组合物还可包括至少一种适合的悬浮剂、抗氧化剂、螯合剂、软化剂或保湿剂。

[0685] 例如,软膏和乳膏可用水性或油性基质配制,其中添加适合的增稠剂和/或胶凝剂。洗剂可用水性或油性基质配制且通常应还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。液体喷雾剂可从加压包装,例如经由专门成形的封闭件递送。水包油乳液也可用于组合物、贴剂、绷带和制品中。这些系统为半固体乳液、微乳液或泡沫乳液系统。

[0686] 在一些实施方案中,本文中所描述的医药剂可配制为呈吸入剂的形式。吸入法可直接将药物递送至呼吸道。医药剂可配制为气雾剂、微粒、脂质体或纳米粒子。医药剂可与溶剂、气体、硝酸酯或其任何组合一起配制。本文中所描述的组合物任选地配制成液体气雾剂或可吸入干粉形式用于递送。液体气雾剂制剂任选地主要雾化成可递送至终端和呼吸性小支气管的粒度。液体气雾剂和可吸入干粉制剂优选在支气管内树至终端小支气管内递送且最终递送至实质组织。

[0687] 本文中所描述的气雾化制剂任选地使用气雾形成装置,例如喷射器、振动多孔板或超声波喷雾器递送,所述气雾形成装置优选经选择以允许在存在质量介质下形成具有平均直径主要在1至5μ之间的气雾粒子。此外,制剂优选具有平衡的容积渗透浓度离子强度和氯化物浓度,且最小可雾化体积能够递送有效剂量的医药剂。另外,气雾化制剂优选不会不利地减弱呼吸道的功能且不会引起非所需的副作用。

[0688] 适合于施用本文中所描述的气雾剂制剂的气雾化装置包括例如喷射器、振动多孔板、超声波喷雾器和供能干粉吸入器,其能够将制剂雾化成尺寸范围主要为1-5μ的气雾粒度。主要在本申请中意指至少70%但优选超过90%的所有产生的气雾粒子在1-5μ范围内。

喷射式喷雾器通过气压将液体溶液分离成气雾液滴来起作用。振动多孔板喷雾器通过使用快速振动多孔板所产生的声波真空挤压溶剂液滴而使其通过多孔板来起作用。超声波喷雾器通过压电晶体将液体剪切成小气雾液滴来起作用。多种适合的装置是可用的,包括例如AeroNebTM和AeroDoseTM振动多孔板喷雾器(AeroGen,Inc.,Sunnyvale,California)、Sidestream®喷雾器(Medic-Aid Ltd.,West Sussex,England)、PariLC®和Pari LC Star®喷射式喷雾器(Pari Respiratory Equipment,Inc.,Richmond,Virginia)和AerosonicTM(DeVilbiss Medizinische Produkte(Deutschland)GmbH,Heiden,Germany)和UltraAire®(Omron Healthcare,Inc.,Vernon Hills,Illinois)超声波喷雾器。

[0689] 在一些实施方案中,医药剂可与油性基质或软膏一起配制以形成具有所需形状的半固体组合物。除了医药剂之外,这些半固体组合物可含有溶解和/或悬浮的杀菌剂、防腐剂和/或缓冲系统。可包括的石蜡油(petrolatum)成分可为任何石蜡,其粘度范围为合并亚异丁基、胶态二氧化硅或硬脂酸盐的矿物油至石蜡。吸收基质可与油性系统一起使用。添加剂可单独或以组合形式包括胆固醇、羊毛脂(羊毛脂衍生物、蜂蜡、脂肪醇、羊毛蜡醇)、低亲水亲油平衡值(hydrophobellipophobe balance;HLB)的乳化剂以及各种离子和非离子表面活性剂。

[0690] 透皮或局部的控制或持续释放型制剂可通过添加定时释放的添加剂(例如本领域中可获得的聚合物结构、基质)来实现。例如,组合物可经由使用热熔挤出制品,例如生物粘附热熔挤出膜来施用。制剂可包含交联的聚羧酸聚合物制剂。交联剂可以提供足够的粘着力的量存在,从而使系统保持附接于目标上皮或内皮细胞表面持续足以允许化合物实现所需释放的时间。

[0691] 插入物、透皮贴剂、绷带或制品可包含聚合物的混合物或涂层,其在长期时段内以恒定速率提供医药剂的释放。在一些实施方案中,制品、透皮贴剂或插入物包含水溶性造孔剂,例如聚乙二醇(PEG),其可与不可溶于水的聚合物混合以增加插入物的耐久性且延长活性成分的释放。

[0692] 透皮装置(插入物、贴剂、绷带)还可包含不可溶于水的聚合物。速率控制聚合物可适用于施用pH变化可用于影响释放的部位。这些速率控制聚合物可在活性化合物的喷雾和干燥过程期间使用连续涂层膜涂覆。在一个实施方案中,涂层制剂被用于涂布包含活性成分的丸粒,所述丸粒被压缩以形成固体、可生物降解的插入物。

[0693] 还可采用聚合物制剂以提供受控或持续释放。可使用本领域中所描述的生物粘附聚合物。举例来说,持续释放凝胶和化合物可并入聚合物基质,例如疏水性聚合物基质中。聚合物基质的实例包括微粒。微粒可为微球体,且核心可具有与聚合物壳不同的材料。或者,聚合物可浇铸为薄板或膜、由研磨或其它标准技术产生的粉末,或例如水凝胶的凝胶。聚合物还可呈涂层形式或为绷带、血管支架、导管、血管移植物或其它装置的一部分以促进医药剂的递送。基质可通过溶剂蒸发、喷雾干燥、溶剂萃取和本领域技术人员已知的其它方法形成。

[0694] 提供了具有本文中所描述的一种或多种剂的单位剂量,通常呈口服或可注射剂量形式的试剂盒。此类试剂盒可包括含有单位剂量的容器、描述药物在治疗疾病中的用法和伴随益处的信息性包装插页,以及任选地用于递送组合物的器具或装置。

[0695] D.治疗方法

[0696] 泛素特异性蛋白酶1(USP1)是泛素特异性加工蛋白酶家族的成员。USP1为去泛素化酶(“DUB”)且使涉及关键致癌途径的底物去泛素化以调节其功能。在其作用中,USP1可在复制叉处表现出经DNA介导的活化,保护叉且促进BRCA1缺失型细胞中的存活。由于USP1和BRCA1两者的缺失引起复制叉降解,因此USP1的抑制可选择性地降低BRCA缺陷中具有缺陷的肿瘤细胞的存活率,或杀伤BRCA缺陷中具有缺陷的肿瘤细胞,而不影响具有正常BRCA功能的细胞的存活。

[0697] 在美国(US),据估计,在5%至10%的乳腺癌和10%至15%的卵巢癌中存在遗传的BRCA1和BRCA2突变。乳腺癌是世界上最常见的癌症且是女性中最常见的恶性病。可在至少5%未经选择的乳腺癌患者中以及大约30%具有患乳腺癌或卵巢癌的家族病史的患者中检测到BRCA1和BRCA2。目前,包括化学疗法和免疫检查点抑制剂的治疗选项对具有种系BRCA突变、更侵袭性进展和更高复发风险的乳腺癌患者而言是有限的。虽然PARP抑制剂已经美国食品和药物管理局(US Food and Drug Administration;FDA)批准作为单药疗法以用于有害/疑似有害的种系BRCA突变、HER2阴性乳腺癌,但在一些情况下,可在乳腺癌患者中观测到对PARP抑制剂的抗性快速产生。卵巢癌是一种非均质组的实体肿瘤。平均而言,五分之一的卵巢癌可与种系突变相关联。在具有种系突变的这些卵巢癌中,65%至85%可与种系BRCA突变相关联。与乳腺癌设定类似,虽然PARP抑制剂可为针对患有BRCA突变卵巢癌的患者的第一线维持疗法,但这些患者可对PARP抑制剂产生抗性。

[0698] 本文中所描述的化合物可用作USP1的抑制剂。此类化合物可表现出BRCA1和/或BRCA2突变型选择性的抗增殖活性。本文中所描述的化合物可用于治疗BRCA1和/或BRCA2突变型或同源重组(HRD)阳性癌症。本文中所描述的化合物可在具有BRCA1和/或BRCA2突变的癌细胞(特别是MDA-MB-436细胞)中表现出抗增殖活性。本文中所描述的化合物可在具有野生型BRCA的癌细胞(特别是SNG-M细胞)中不表现出类似的抗增殖活性。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物可显示对突变型BRCA1和/或BRCA2的选择性为野生型BRCA的至少50倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、550倍、600倍或更高。

[0699] 本文中所描述的化合物可用于制备用以预防或治疗疾病或疾患的药剂。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物被用于调节受试者中的USP1的方法中。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物被用于抑制受试者中的USP1的方法中。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物被用于抑制或降低受试者中的由USP1调节的DNA修复活性的方法中。在一些实施方案中,本文中的化合物被用于治疗受试者中的与USP1相关的疾病或病症的方法中。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物被用于治疗受试者中的与USP的调节相关的疾病或病症的方法中。另外,一种用于调节、抑制或治疗需要此类治疗的受试者中的本文中所描述的疾病或疾患中的任一者的方法涉及以治疗有效量向所述受试者施用含有至少一种本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0700] 可施用含有本文中所描述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用中,向已患有疾病或疾患的患者施用足以治愈或至少部分遏制疾病或疾患的症状的量的组合物。有效用于此用途的量将取决于所述疾病或疾患的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况、体重、对药物的反应以及主治医师的判断。

[0701] 在预防性应用中,向易患特定疾病、病症或疾患或其它处于特定疾病、病症或疾患

风险下的患者施用含有本文中所描述的化合物的组合物。此量定义为“预防有效量或剂量”。在此用途中,精确量还取决于患者的健康状况、体重等。当在患者中使用时,此用途的有效量将取决于疾病、病症或疾患的严重程度、病程、先前疗法、患者的健康状况和对药物的反应以及主治医师的判断。

[0702] 在患者的疾患并未改善的情况下,根据医生的判断,化合物的施用可为长期施用,即持续延长时段(包括患者寿命的整个持续时间),从而改善或以其它方式控制或限制患者的疾病或疾患的症状。

[0703] 一旦患者的疾患出现改善,则在必要时施用维持剂量。随后,可依据症状将施用剂量或频率或两者降低至经改善的疾病、病症或疾患得以保持的水平。然而,患者可根据症状的任何复发而长期需要间歇性治疗。

[0704] 将对应于此量的给定剂的量将根据例如以下的因素而变化:特定化合物、疾病或疾患和其严重程度、需要治疗的受试者或主体的身分(例如,体重),但尽管如此,仍可根据围绕此病例的特定情况(包括例如所施用的特定剂、施用途径、所治疗的疾患和所治疗的受试者或主体)以本领域中公认的方式来确定。然而,一般而言,用于成人治疗的剂量将通常在每天约0.02至约5000mg范围内,在一些实施方案中,每天约1至约1500mg。所需剂量可适宜地以单次剂量,或以同时(或历经短时段)或以适当间隔(例如以每天两个、三个、四个或更多个子剂量)所施用的分次剂量形式呈现。

[0705] 本文中所描述的药物组合物可呈适合于单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,将制剂划分成含有适当量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可呈含有离散量制剂的包装形式。非限制性实例为经包装的片剂或胶囊和小瓶或安瓿中的粉末。水性悬浮液组合物可包装在不可再封闭的单剂量容器中。或者,可使用可再封闭多剂量容器,在此情况下,组合物中通常包括防腐剂。仅举例来说,用于胃肠外注射的制剂可以单位剂型呈现,其包括(但不限于)安瓿,或以多剂量容器呈现,其中添加有防腐剂。

[0706] 此类治疗方案的毒性和治疗功效可通过细胞培养物或实验动物中的标准医药程序,包括(但不限于)测定LD_{50}(50%群体致死剂量)和ED_{50}(50%群体治疗有效剂量)来测定。毒性与治疗作用之间的剂量比率为治疗指数,且其可表示为LD_{50}与ED_{50}之间的比率。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于配制用于人类的剂量范围。此类化合物的剂量优选处于包括具有最小毒性的ED_{50}的循环浓度的范围内。剂量可根据所使用的剂型和所采用的施用途径而在此范围内变化。

[0707] 在一个方面,本公开提供了一种用于调节受试者中的USP1的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0708] 在一个方面,本公开提供了一种用于抑制受试者中的USP1的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0709] 在一个方面,本公开提供了一种用于抑制或降低有需要的受试者中的由USP1调节的DNA修复活性的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的药物组合物。

[0710] 在一个方面,本公开提供了一种用于治疗有需要的受试者中的与USP1相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的药物组合物。在一些实施方案中,所述

疾病或病症为癌症。

[0711] 在一个方面,本公开提供了一种用于治疗受试者中的与USP1的调节相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。

[0712] 在一个方面,本公开提供了一种治疗受试者中的癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的药物组合物。

[0713] 在一些实施方案中,施用本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物还可包含与其它生物活性成分(例如,第二治疗剂)组合。其它生物活性成分可包括靶向USP1非依赖性DNA修复机制的第二和不同抗赘生剂或第二剂。在一些实施方案中,施用本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物还可包含与非药物疗法组合。非药物疗法可包括手术、放射治疗或任何其它不包括施用药物的治疗类型。本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与其它生物活性成分或非药物疗法的此类组合可增强本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的作用。本文中所描述的化合物可与其它生物活性成分同时或依序施用,但至少两种或更多种化合物或生物活性成分可在疗法的单次周期或病程期间施用。在一些实施方案中,第二治疗剂为聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在一些实施方案中,本文中所描述的USP1抑制剂与两种PARP抑制剂一起施用。在一些实施方案中,所述PARP抑制剂为奥拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)和卢卡帕尼(rucaparib)。

[0714] 在一个方面,本公开提供了一种治疗受试者中的癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用一定量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症为白血病、急性髓系白血病(AML)、慢性髓系白血病、急性淋巴母细胞白血病(ALL)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma;NHL)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma;HL)或多发性骨髓瘤(MM)。

[0715] 在一些实施方案中,所述癌症为癌瘤、鳞状癌、腺癌、肉瘤(sarcomata)、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结直肠癌、肛门生殖器区鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头颈癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤(sarcoma)、血液癌、白血病、淋巴瘤、神经瘤和其组合。在一些实施方案中,通过本公开的方法所治疗的癌症包括例如癌瘤、鳞状细胞癌(例如,宫颈管、眼睑、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌、喉和食道)和腺癌(例如,前列腺、小肠、子宫内膜、宫颈管、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺和卵巢)。在一些实施方案中,通过本公开的方法所治疗的癌症还包括肉瘤(例如,肌原性肉瘤)、白血病、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤。在一些实施方案中,通过本公开的方法所治疗的癌症为乳腺癌。在一些实施方案中,通过本公开的治疗方法所治疗的癌症为三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,通过本公开的治疗方法所治疗的癌症为卵巢癌。在一些实施方案中,通过本公开的治疗方法所治疗的癌症为结直肠癌。在一些实施方案中,癌症为同源重组缺陷型癌症。在一些实施方案中,癌症包含在编码p53的基因中具有突变的癌细胞。

[0716] 在一些实施方案中,用本公开的药物组合物治疗的患者或患者群体患有实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤为黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌或默克细胞癌(Merkel cell carcinoma)。在一些实施方案中,用本公开的药物组合物治疗的患者或患者群体患有血液癌。在一些实施方案中,患者患有血液癌,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓系白血病(“AML”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中,所治疗的患者或患者群体患有选自由卵巢癌、肺癌和黑素瘤组成的组的癌症。

[0717] 可根据本公开预防和/或治疗的癌症的特定实例包括(但不限于)以下癌症:肾癌(renal cancer)、肾脏癌(kidney cancer)、多形性胶质母细胞瘤、转移性乳腺癌;乳腺癌;乳腺肉瘤;神经纤维瘤(neurofibroma);神经纤维瘤病(neurofibromatosis);小儿肿瘤;神经母细胞瘤;恶性黑素瘤;表皮癌瘤;白血病,例如(但不限于)急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓细胞性白血病(例如骨髓母细胞性、前髓细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性、红白血病型白血病和骨髓增生异常综合征)、慢性白血病(例如(但不限于)慢性骨髓细胞性(颗粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病);真性红细胞增多症;淋巴瘤,例如(但不限于)霍奇金病、非霍奇金病;多发性骨髓瘤,例如(但不限于)郁积型多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom'smacroglobulinemia);意义不明单克隆γ球蛋白症;良性单克隆γ球蛋白症;重链疾病;骨癌和结缔组织肉瘤,例如(但不限于)骨骼肉瘤、骨髓瘤骨骼疾病、多发性骨髓瘤、胆脂瘤诱发的骨骼骨肉瘤、骨骼佩吉特病(Paget's disease of bone)、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性巨细胞瘤、骨骼纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(angiosarcoma/hemangiosarcoma)、纤维肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;脑瘤,例如(但不限于)神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、寡树突神经胶质瘤、非神经胶质肿瘤、声神经瘤、颅咽管瘤、神经管母细胞瘤、脊膜瘤、松果体细胞瘤、成松果体细胞瘤和原发性脑淋巴瘤;乳腺癌,包括(但不限于)腺癌、小叶(小细胞)癌瘤、管内癌瘤、髓乳腺癌、粘液性乳腺癌、小管乳腺癌、乳头状乳腺癌、佩吉特病(包括青少年佩吉特病)和炎症性乳腺癌;肾上腺癌,例如(但不限于)嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;甲状腺癌,例如(但不限于)乳头状或滤泡性甲状腺癌、髓甲状腺癌和未分化甲状腺癌;胰腺癌,例如(但不限于)胰岛素瘤、胃泌素瘤、升糖素瘤、血管活性肠肽瘤、生长抑制素分泌肿瘤和类癌或胰岛细胞肿瘤;垂体癌症,例如(但不限于)库欣病(Cushing's disease)、促乳素分泌肿瘤、肢端肥大症和糖尿病尿崩症;眼癌,例如(但不限于)眼部黑素瘤(例如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤)和视网膜母细胞瘤;阴道癌症,例如鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤;外阴癌,例如鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病;宫颈癌,例如(但不限于)鳞状细胞癌和腺癌;子宫癌,例如(但不限于)子宫内膜癌和子宫肉瘤;卵巢癌,例如(但不限于)卵巢上皮癌、边界肿瘤、生殖细胞肿瘤和基质肿瘤;宫颈癌;食管癌,例如(但不限于)鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌瘤、粘液表皮样癌瘤、腺鳞癌瘤、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌瘤;胃癌,例如(但不限于)腺癌、蕈样(息肉样)癌瘤、溃疡性癌瘤、浅表扩散性癌瘤、弥漫扩散性癌瘤、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤

维肉瘤和癌肉瘤;结肠癌;结直肠癌,KRAS突变的结直肠癌;结肠癌;直肠癌;肝癌,例如(但不限于)肝细胞癌和肝母细胞瘤;胆囊癌,例如腺癌;胆管癌,例如(但不限于)乳头状、结节状和弥漫性胆管癌;肺癌,例如KRAS突变的非小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;肺癌瘤;睾丸癌,例如(但不限于)胚胎肿瘤、精原细胞瘤、退行性细胞瘤、经典(典型)细胞瘤、精母细胞瘤、非精原细胞瘤、胚胎性癌瘤、畸胎癌、绒毛膜癌(卵黄囊肿瘤);前列腺癌,例如(但不限于)雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性前列腺癌、腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤;阴茎癌;口腔癌,例如(但不限于)鳞状细胞癌;基底癌;唾液腺癌,例如(但不限于)腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌;咽癌,例如(但不限于)鳞状细胞癌和疣状细胞癌;皮肤癌,例如(但不限于)基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤(浅表扩散性黑素瘤、结节状黑素瘤、雀斑恶性黑素瘤、肢端雀斑痣性黑素瘤);肾脏癌,例如(但不限于)肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤、移行细胞癌(肾盂和/或输尿管);肾癌;威尔姆斯瘤(Wilms'tumor);膀胱癌,例如(但不限于)移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。另外,癌症包括粘液肉瘤、骨原性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌。

[0718] 在一个方面,本公开提供了一种治疗受试者中的癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文中所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文中所描述的药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症可包含具有升高的RAD 18mRNA表达水平的癌细胞。在一些实施方案中,升高的RAD 18水平为升高的RAD 18蛋白质水平。在一些实施方案中,RAD 18水平可使用定量方法(如微阵列、RNA-Seq或逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR))来检测。在一些实施方案中,癌细胞中RAD 18水平可在施用本文中所描述的化合物之前检测。在一些实施方案中,RAD 18水平可在获自受试者的癌症样品中检测到。在一些实施方案中,如果受试者具有升高的RAD 18水平,则受试者可用本文中所描述的化合物治疗。在一些实施方案中,癌细胞中的RAD 18水平升高指示施用本文中所描述的化合物或药物组合物的受试者对使用本文中所描述的化合物或药物组合物进行的治疗起反应。在一些实施方案中,不向具有升高的RAD 18水平的受试者施用本文中所描述的化合物。

[0719] 在一些实施方案中,所述癌症为DNA损伤修复途径缺陷型癌症。在一些实施方案中,所述癌症为PARP抑制剂抗性或难治性的BRCA1或BRCA2突变型癌症。在一些实施方案中,所述癌症包含具有升高的RAD 18水平的细胞,其中所述升高的RAD 18水平至少与ES2细胞或HEP3B217细胞中的RAD 18mRNA和/或蛋白质水平一样高。

[0720] 在一些实施方案中,所述癌症为BRCA1突变型癌症和/或BRCA2突变型癌症。在一些实施方案中,所述癌症为BRCA1或BRCA2野生型癌症。在一些实施方案中,所述癌症为BRCA1缺陷型癌症。在一些实施方案中,所述癌症为BRCA2缺陷型癌症。在一些实施方案中,所述癌症包含在编码BRCA1和/或BRCA2的基因中具有突变的癌细胞。在一些实施方案中,所述癌症为BRCA1突变型癌症和BRCA2缺陷型癌症。在一些实施方案中,所述癌症为BRCA1缺陷型癌症和BRCA2突变型癌症。在一些实施方案中,所述癌症包含具有升高的RAD 18水平的细胞,其中所述升高的RAD 18水平至少与ES2细胞或HEP3B217细胞中的RAD 18mRNA和/或蛋白质水平一样高。

[0721] 实施例

[0722] 提供以下实施例以进行说明,但不限制所要求保护的本公开。以下实施例进一步

说明本公开,但当然不应解释为以任何方式限制其范围。

[0723] 以下合成方案是出于说明而非限制的目的提供。以下实施例说明多种制备本文中所描述的化合物的方法。应理解,本领域技术人员可能够通过类似方法或通过将本领域技术人员已知的其它方法组合来制备这些化合物。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和按需要修改合成途径如下文所描述的类似方式来制备。一般而言,起始材料和试剂可从商业供应商获得或根据本领域技术人员已知的来源合成或如本文中所描述制备。

[0724] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(IIa)、(IIa-1)、(IIa-1a)、(IIb)、(IIb-1)、(IIb-1a)、(IIc)、(IIc')、(IIc-1)、(IId)、(IId')、(IId-1)、(IIe)、(IIf)、(IIg)和(VI)的化合物和盐可根据本文中的一个或多个说明性方案和/或本领域中已知的技术合成。本文中所使用的材料是可商购的或通过本领域中通常已知的合成方法制备。这些方案不限于实施例中所列的化合物或任何特定取代基,其出于说明性目的使用。尽管下文合成方案描述和描绘了各种步骤,但所述步骤在某些情况下可按与下文所示的顺序不同的顺序进行。每个方案中的编号或R基团未必与权利要求或其它方案或本文中的表格相对应。

[0725] 实施例A_生物测定

[0726] 实施例A1:酶测定

[0727] 使用表达于经杆状病毒感染的Sf21细胞的人类重组USP1/UAF1(R&D,E-568-050)。在室温下将测试化合物和/或媒介物与2nM的USP1/UAF1在改性的HEPES缓冲液(pH 8.0)中一起温育15分钟。反应是通过添加500nM的泛素罗丹明110(R&D,U-555-050)开始以进行动力学读数。在485nm/535nm处以光谱荧光测量方式读取荧光强度的斜率变化。通过GraphPad Prism软件的非线性回归分析测试化合物或参考化合物ML-323的剂量反应。测定的结果示于表2中。

[0728] 实施例A2:MDA-MB-436乳腺癌细胞培养

[0729] 用10ug/ml胰岛素、16ug/ml谷胱甘肽、10% FBS使MDA-MB-436细胞在Leibovitz的L-15培养基中生长。细胞在胰蛋白酶消化后以亚汇合传代且在37℃下在具有5%CO_2的加湿气氛中维持在温育箱中。

[0730] 实施例A3:MDA-MB-436乳腺癌细胞增殖测定

[0731] 使用CellTiter-Glo®发光细胞活力测定(Promega,#G7573)测定细胞增殖。将MDA-MB-436细胞接种在384孔板中且使其附着24小时。通过ECHO将化合物添加至384孔板中,且在37℃下在具有5%CO_2的加湿气氛中温育。7天后,将CellTiter-Glo添加至384孔板中,在400g定轨振荡器上混合内含物2分钟,然后在1000rpm下将板离心2分钟。在室温下温育30分钟后,在envision上读取发光。测定的结果示于表2中。

[0732] 实施例B_化学合成

[0733] 实施例B1:LCMS方法

[0734] 以下合成程序中所使用的LCMS方法提供于表3中。

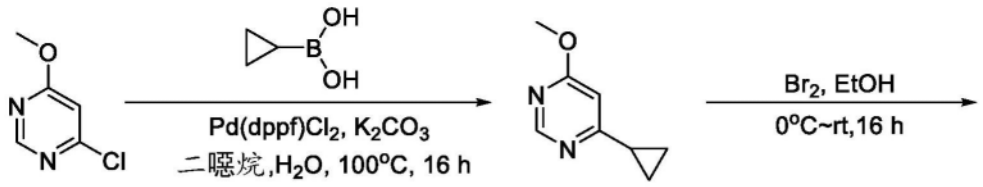
[0735] 表3:LCMS方法代码

[0736] (以mL/min表示流速;以℃表示柱温度(T);以分钟表示操作时间)。

[0737]

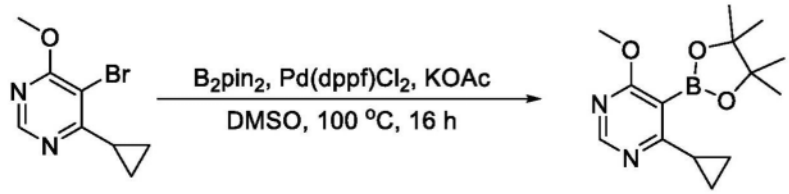
方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流速 ---- 柱T	运行时间
方法A	Shimadzu: LC-MS2020-SPD-M20A和Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5μm 50*4.6 mm	A: FA 0.1%/水, B: FA 0.1%/CH_3CN	0.4分钟70% A至1.6分钟内5% A、0.6分钟5% A	2.0 mL/min ---- 40℃	2.6分钟
方法B	Shimadzu: LC-MS2020-SPD-M20A和Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5μm 50*4.6 mm	A: FA 0.1%/水, B: FA 0.1%/CH_3CN	0.4分钟50% A至1.6分钟内5% A、0.6分钟5% A	2.0 mL/min ---- 40℃	2.6分钟

[0738] 实施例B2:中间体A的合成:



中间体A-1

[0739]



中间体A-2 中间体A

[0740] 4-环丙基-6-甲氧基嘧啶

[0741] 向4-氯-6-甲氧基嘧啶(150.00g,1.04mol)于二噁烷(1500mL)和H_2O(300mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(178.27g,2.08mol)、K_2CO_3(286.82g,2.08mol)和Pd(dppf)Cl_2(75.92g,0.10mol)。将混合物在Ar气氛下在100℃下搅拌16小时。接着将混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(400mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过用PE/EtOAc=20/1洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的所需产物(82.10g,0.55mol,53%)。

[0742] LCMS:保留时间:1.157min,$(M+H)^+$151.1,方法A。

[0743] 5-溴-4-环丙基-6-甲氧基嘧啶

[0744] 在0℃下向4-环丙基-6-甲氧基嘧啶(82.00g,546.01mmol)于EtOH(900mL)中的溶液中添加Br_2(30.85mL,600.61mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。过滤悬浮液并用MeOH(200mL)洗涤。干燥固体,得到呈白色固体状的所需产物(99.70g,435.22mmol,80%)。

[0745] LCMS:保留时间:1.707min,$(M+H)^+$=229.1,方法A。

[0746] 4-环丙基-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)嘧啶

[0747] 向5-溴-4-环丙基-6-甲氧基嘧啶(50.00g,218.26mmol)于DMSO(500mL)中的溶液

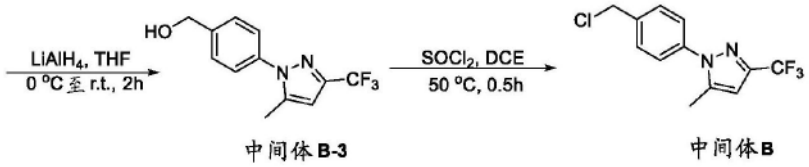
中添加4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(110.88g,436.53mmol)、KOAc(64.26g,654.79mmol)和Pd(dppf)Cl_2(15.97g,21.83mmol)。将混合物在Ar气氛下在100℃下搅拌16小时。接着将混合物用600mL水稀释并用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过用PE/EtOAc=10:1洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的所需产物(28.00g,101.40mmol,46%)。

[0748] LCMS:保留时间:1.627min,$(M+H)^+$=277.2,方法A。

[0749] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.59(s,1H),3.86(s,3H),2.05-2.02(m,1H),1.32(s,12H),1.04-1.00(m,4H)。

[0750] 实施例B3:中间体B的合成:

[0751]



[0752] 4-肼基苯甲酸甲酯盐酸盐

[0753] 在0℃下向4-氨基苯甲酸甲酯(3.00g,19.85mmol)于水(65mL)和浓HCl(25mL)中的悬浮液中滴加亚硝酸钠(1.51g,21.83mmol)于水(15mL)中的溶液。将混合物在0℃下保持45分钟且添加$SnCl_2$(3.76g,19.85mmol)于浓HCl(10mL)中的溶液。一旦完成添加,则使温度缓慢升高直至达到室温。过滤悬浮液且用饱和盐水(50mL)和乙醚(50mL)洗涤固体。干燥固体,得到呈黄色固体状的所需产物(3.02g,18.19mmol,92%)。

[0754] LCMS:保留时间:0.827min,$(M+H)^+$=167.1,方法A。

[0755] 4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯

[0756] 在0℃下向4-肼基苯甲酸甲酯盐酸盐(1.98g,11.92mmol)和1,1,1-三氟戊烷-2,4-二酮(1.84g,11.92mmol)于HFIP(20mL)中的溶液中缓慢添加TEA(2.41g,23.84mmol)。将混合物升温至室温并搅拌1小时。接着将反应混合物用水(40mL)淬灭且用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化粗产物,得到呈白色固体状的所需产物(2.2g,7.75mmol,产率65%)。

[0757] LCMS:保留时间:1.887min,$(M+H)^+$=285.0,方法A。

[0758] (4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)甲醇

[0759] 在0℃下向4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯(1.70g,5.99mmol)于无水THF(20mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(0.45g,11.98mmol)。然后将混合物升温至室温并搅拌2小时。将所得混合物用THF(20mL)稀释并在℃下用水(0.5mL)淬灭。0.5小时后,添加Na_2SO_4。然后搅拌悬浮溶液约15分钟并过滤。浓缩滤液,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,得到呈黄色油状的所需产物(0.75g,

2.93mmol,49%)。

[0760] LCMS:保留时间:1.677min,$(M+H)^+$=257.0,方法A。

[0761] 1-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑

[0762] 向(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)甲醇(0.75g,2.93mmol)于DCE(15mL)的溶液中一次性添加$SOCl_2$(1.04g,8.78mmol)。将反应物在50℃下搅拌0.5小时之后,将混合物冷却至0℃并用水(10mL)淬灭。将所得溶液用饱和$NaHCO_3$溶液中和并用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈棕色油状的所需产物(0.5g,1.82mmol,62%),其直接用于下一步骤。

[0763] LCMS:保留时间:1.917min,$(M+H)^+$=275.0,方法A。

[0764] 实施例B4:中间体C的合成:

[0765]

[0766] 2-(4-肼基苯基)乙酸

[0767] 在0℃下在N_2下将$NaNO_2$(2.28g,33.08mmol)于H_2O(10mL)中的溶液滴加至2-(4-氨基苯基)乙酸(5.00g,33.08mmol)于浓HCl(25mL)和H_2O(65mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌30分钟。接着在0℃下逐滴添加$SnCl_2$(18.75g,99.23mmol)于浓HCl(10mL)中的溶液。搅拌1.5小时后,过滤混合物并用MeCN(15mL×2)洗涤,得到呈白色固体状的所需产物(5.00g,30.09mmol,91%产率)。

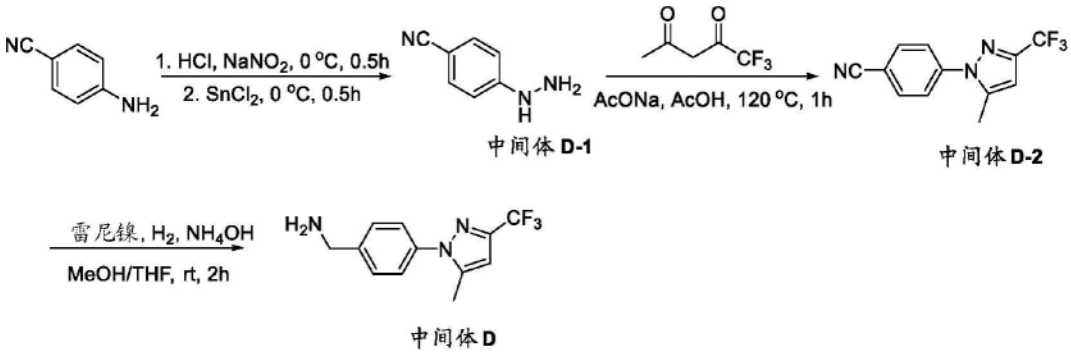
[0768] LCMS:保留时间:0.324min,$(M+H)^+$=167.1,方法A。

[0769] 2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酸

[0770] 在0℃下在N_2气氛下向2-(4-肼基苯基)乙酸(5.00g,30.09mmol)于HFIP(15mL)中的溶液中添加1,1,1-三氟戊烷-2,4-二酮(4.64g,30.09mmol)和TEA(6.09g,60.17mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。接着添加HCl(1mol/L,15mL)以将pH调节至5-6。用EtOAc(15mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的所需产物(5.00g,17.6mmol,59%产率)。

[0771] LCMS:保留时间:1.683min,$(M+H)^+$=285.0,方法A。

[0772] 实施例B5:中间体D的合成:

[0773] 

[0774] 4-肼基苯甲腈盐酸盐

[0775] 向4-氨基苯甲腈(10.00g,84.65mmol)于浓HCl(100mL)中的经冷却(-5至0℃)和搅

拌的悬浮液中滴加亚硝酸钠水溶液(6.42g,93.11mmol)。向此经冷却(0℃)的溶液中添加于浓盐酸中的二水合氯化亚锡(42.086g,186.22mmol),同时搅拌并维持温度低于0℃。将所得溶液再搅拌30分钟。通过过滤收集由此形成的白色沉淀物,并用Et_2O(50mL)洗涤,得到呈淡黄色固体状的所需产物(10.00g,58.96mmol,70%)。

[0776] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.55(s,2H),9.12(s,1H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.04(d,J=8.8Hz,2H)

[0777] 4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈

[0778] 将4-肼基苯甲腈盐酸盐(10.00g,58.96mmol)、1,1,1-三氟戊烷-2,4-二酮(15.035g,97.63mmol)、乙酸钠(12.32g,150.21mmol)和乙酸(100mL)的混合物在120℃下搅拌1小时。在冷却至环境温度后,将反应混合物在真空下浓缩并通过硅胶色谱法(50/1至10/1的PE/EtOAc)纯化,得到呈淡黄色固体状的所需产物(6.90g,27.5mmol,47%)。

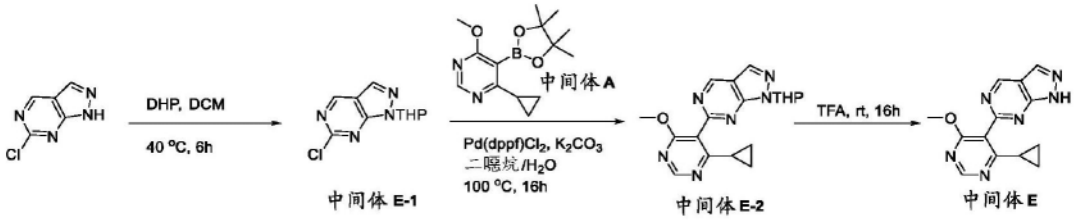
[0779] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.08-8.06(m,2H),7.86-7.84(m,2H),6.84(s,1H),2.44(s,3H)

[0780] (4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)甲胺

[0781] 向4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(500mg,1.99mmol)于MeOH(15mL)和THF(5mL)中的混合物中添加氢氧化铵(1mL),且接着添加过量的湿雷尼镍(Raney Ni)。在氢气压力(0.5Mpa)下,将混合物在室温下搅拌2小时。接着过滤并浓缩混合物,得到呈黄色油状的粗产物,其直接用于下一步骤中。

[0782] LCMS:保留时间:0.813min,$(M+H)^+$=256.0,方法A。

[0783] 实施例B6:中间体E的合成:

[0784] 

[0785] 6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0786] 将6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(500mg,3.23mmol)、吡啶-1-鎓4-甲基苯-1-磺酸盐(81mg,0.32mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(544mg,6.47mmol)于DCM(10mL)中的混合物在40℃下搅拌6小时。接着将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用10/1至3/1的PE/EtOAc洗脱),得到呈黄色固体状的所需产物(720mg,3.02mmol,93%)。

[0787] LCMS:保留时间:1.635min,$(M+H)^+$=239.0,方法A。

[0788] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0789] 将6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(200mg,0.84mmol)、4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(347mg,1.26mmol)、Pd(dppf)Cl_2(123mg,0.17mmol)和K_2CO_3(290mg,2.09mmol)于二噁烷(8mL)/水(1mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用10/1至1/1的PE/EtOAc洗脱),得到呈黄色固体状的所需产物(252mg,

0.72mmol,86%)。

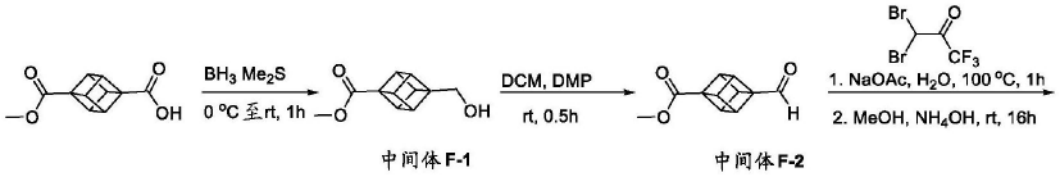
[0790] LCMS:保留时间:1.407min,$(M+H)^+$=353.2,方法A。

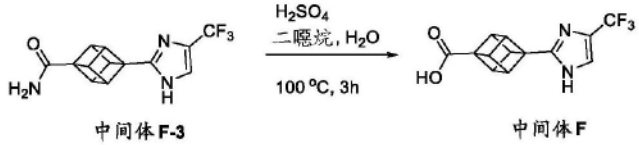
[0791] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0792] 将6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(215mg,0.61mmol)于TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。接着将混合物减压浓缩并溶解于DCM(20mL)中。将溶液用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈棕色油状的粗产物(200mg),其直接用于下一步。

[0793] LCMS:保留时间:0.958min,$(M+H)^+$=269.1,方法A。

[0794] 实施例B7:中间体F的合成:

[0795] 



[0796] 4-(羟甲基)立方烷-1-甲酸甲酯

[0797] 在0℃下在Ar下向4-(甲氧羰基)立方烷-1-甲酸(1.80g,8.73mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加硼烷二甲基硫醚复合物(5.238mL,2mol/L,10.476mmol)。在室温下搅拌混合物1小时。接着在0℃下用水(30mL)淬灭混合物,且减压浓缩以去除THF。用DCM(30mL×3)萃取混合物,且将合并的有机级分用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的所需产物(1.60g,8.32mmol,95%)。

[0798] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.53(t,J=5.4Hz,1H),4.05-4.02(m,3H),3.80-3.77(m,3H),3.61(s,3H),3.51(d,J=5.6Hz,2H)

[0799] 4-甲酰基立方烷-1-甲酸甲酯

[0800] 在室温下向4-(羟甲基)立方烷-1-甲酸甲酯(1.68g,8.74mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)(4.08g,9.61mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时。向混合物中添加饱和$NaHCO_3$(15mL)和Na_2SO_3溶液(15mL)。在搅拌10分钟后,将混合物用DCM(10mL×6)萃取。合并的有机级分经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的所需产物(1.20g,6.31mmol,72%)。

[0801] 4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酰胺

[0802] 将3,3-二溴-1,1,1-三氟丙-2-酮(2.214g,8.20mmol)和乙酸钠(1.04g,12.62mmol)于水(5mL)中的混合物在100℃下搅拌1小时且接着冷却至室温。添加4-甲酰基立方烷-1-甲酸甲酯(1.20g,6.31mmol)、MeOH(20mL)和氢氧化铵(10mL)的混合物,且将所得混合物在室温下搅拌16小时。接着减压浓缩反应混合物,得到呈白色固体状的粗产物(1.77g)。

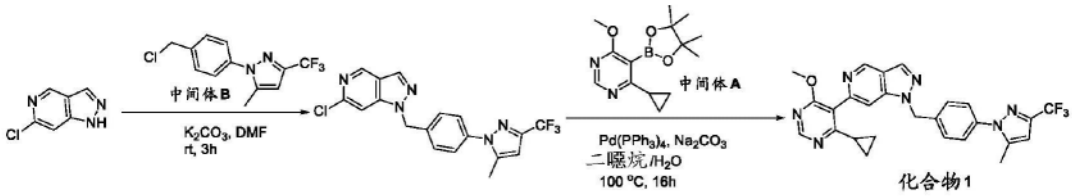
[0803] LCMS:保留时间:0.891min,$(M+H)^+$=282.1,方法A。

[0804] 4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酸

[0805] 将4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酰胺(1.77g,6.30mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液添加至3N H_2SO_4(6mL)中。将混合物在100℃下搅拌3小时。接着将混合物冷却至室温,浓缩并溶解于水(15mL)中。用2N NaOH使溶液碱化直至pH=7。将混合物减压浓缩并溶解于DCM/MeOH(10/1)中。在搅拌0.5小时后,过滤悬浮液。减压浓缩滤液,得到呈白色固体状的所需产物(1.50g,5.32mmol,产率84%)。

[0806] LCMS:保留时间:1.350min,$(M+H)^+$=283.1,方法A。

[0807] 实施例B8:化合物1的合成

[0808] 

[0809] 6-氯-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0810] 向6-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(200mg,1.30mmol)和1-[4-(氯甲基)苯基]-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(0.36g,1.30mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加K_2CO_3(0.36g,2.61mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。接着添加饱和氯化铵溶液(35mL),且将所得溶液用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=3/2)纯化,得到呈无色油状的所需产物(0.17g,0.43mmol,33%)。

[0811] LCMS:保留时间:1.869min,$(M+H)^+$=392.0,方法A。

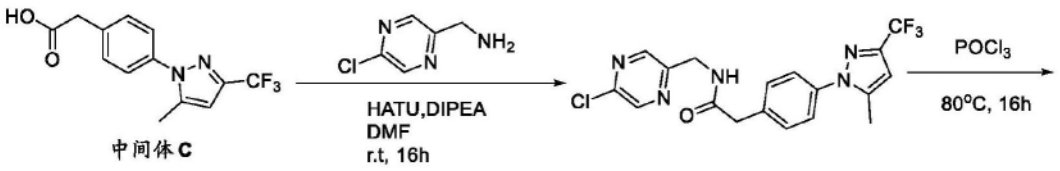
[0812] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0813] 在N_2气氛下向6-氯-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(0.12g,0.31mmol)和4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(0.13g,0.47mmol)于二噁烷/水(6mL/1mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(0.10g,0.93mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.04g,0.03mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。接着将反应混合物冷却至室温且添加水(20mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=3/2)纯化,得到所需产物(0.05g,0.099mmol,32%)。

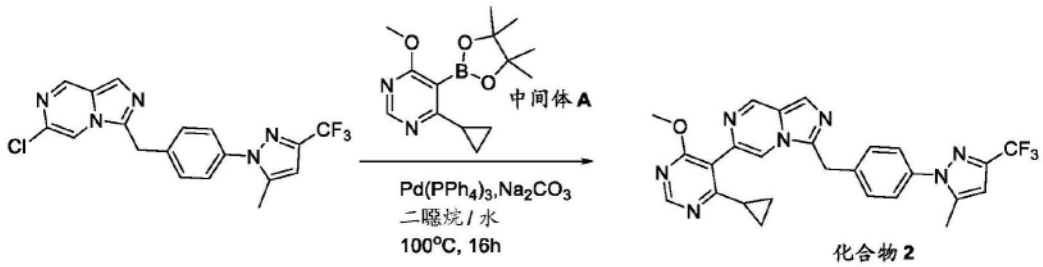
[0814] LCMS:保留时间:1.710min,$(M+H)^+$=506.2,方法A。

[0815] ^1H NMR:(400MHz,MeOD-d_4)δ=9.17(s,1H),8.59(s,1H),8.40(s,1H),7.76(s,1H),7.51-7.44(m,4H),6.56(s,1H),5.81(s,2H),3.87(s,3H),2.31(s,3H),1.64-1.59(m,1H),1.13-1.11(m,2H),0.87-0.85(m,2H)。

[0816] 实施例B9:化合物2的合成



[0817]



[0818] N-((5-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酰胺

[0819] 在N_2下向2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酸(1800mg,6.34mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加(5-氯吡嗪-2-基)甲胺(927mg,6.48mmol)、HATU(3684mg,9.69mmol)和DIPEA(4174mg,32.29mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。接着将混合物用水(15mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用PE/EA=100/0至1/1洗脱),得到呈黄色油状的所需产物(2000mg,4.88mmol,77%产率)。

[0820] LCMS:保留时间:1.540min,$(M+H)^+$=410.1,方法A。

[0821] 6-氯-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

[0822] 将N-((5-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酰胺(800mg,1.95mmol)于$POCl_3$(15mL)中的溶液在80℃下在N_2下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温且真空浓缩。将残余物用DCM(15mL)稀释且用冰水(10mL)淬灭。用DCM(15mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用PE/EtOAc=5/1至1/1洗脱),得到呈黄色油状的所需产物(400mg,1.02mmol,52%产率)。

[0823] LCMS:保留时间:1.718min,$(M+H)^+$=392.0,方法A。

[0824] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

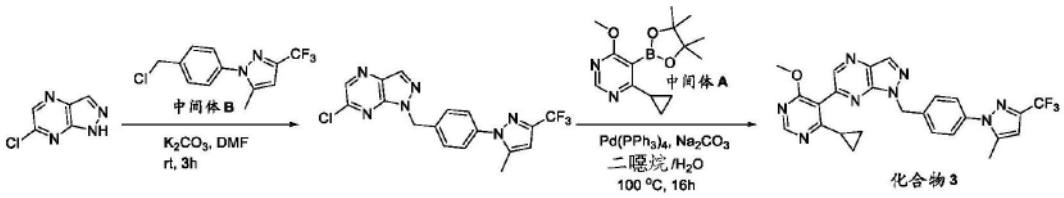
[0825] 在N_2下向6-氯-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(60mg,0.153mmol)于二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(18mg,0.02mmol)、Na_2CO_3(33mg,0.31mmol)和4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(51mg,0.18mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用水(15mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EA=1/1)纯化,得到所需产物(30.00mg,0.059mmol,39%产率)。

[0826] LCMS:保留时间:1.631min,$(M+H)^+$=506.2,方法A。

[0827] ^1H NMR:(400MHz,MeOD-d_4)δ=9.12(d,J=1.6Hz,1H),8.57(s,1H),8.22(s,1H),7.97(d,J=0.8Hz,1H),7.49-7.41(m,4H),6.56(s,1H),4.61(s,2H),3.89(s,3H),2.32(s,

3H),1.88-1.84(m,1H),1.14-1.10(m,2H),0.92-0.88(m,2H)。

[0828] 实施例B10:化合物3的合成

[0829] 

[0830] 6-氯-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[0831] 向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(0.20g,1.29mmol)和1-[4-(氯甲基)苯基]-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(0.36g,1.31mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加K_2CO_3(0.36g,2.59mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。添加饱和氯化铵溶液(20mL),且将所得溶液用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=3/2)纯化,得到呈黄色固体状的所需产物(0.13g,0.33mmol,26%)。

[0832] LCMS:保留时间:1.936min,$(M+H)^+$=393.1,方法A。

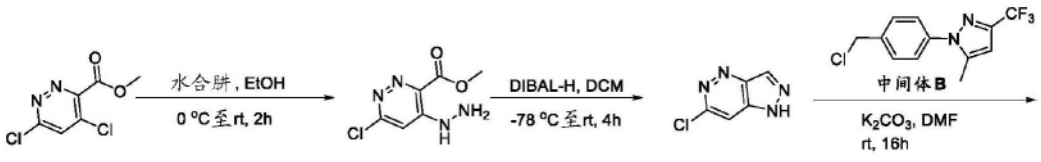
[0833] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪

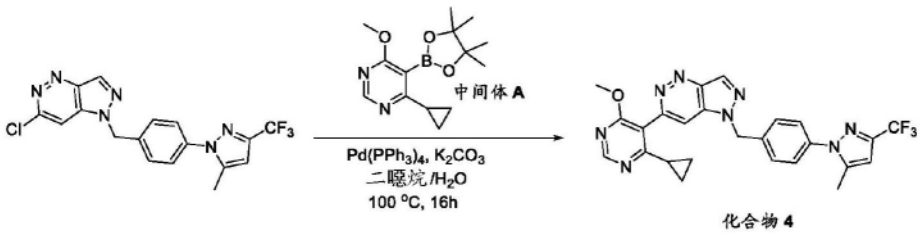
[0834] 在N_2气氛下向6-氯-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(0.13g,0.33mmol)和4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(0.14g,0.50mmol)于二噁烷/水(12mL/1mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(0.05g,0.50mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.04g,0.03mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。接着将反应混合物冷却至室温且添加水(20mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=3/2)纯化,得到所需产物(0.14g,0.27mmol,81%)。

[0835] LCMS:保留时间:1.991min,$(M+H)^+$=507.2,方法A。

[0836] ^1H NMR:(400MHz,MeOD-d_4)δ=8.73(s,1H),8.64(s,1H),8.42(s,1H),7.53(d,J=8.8Hz,2H),7.48-7.43(m,2H),6.55(s,1H),5.84(s,2H),3.95(s,3H),2.31(s,3H),1.84-1.79(m,1H),1.18-1.16(m,2H),0.91-0.88(m,2H)。

[0837] 实施例B11:化合物4的合成



[0838] 

[0839] 6-氯-4-肼基哒嗪-3-甲酸甲酯

[0840] 在0℃下向含4,6-二氯哒嗪-3-甲酸甲酯(3.50g,16.91mmol)的EtOH(50mL)中添加氢氧化肼(2.54g,50.73mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将悬浮液过滤,且用水(30mL)洗涤滤饼。将固体干燥,得到呈黄色固体状的所需产物(900mg,4.44mmol,26%产率)。

[0841] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.95(br.s.,1H),7.35(s,1H),4.75(br.s.,2H),3.91(s,3H)

[0842] 6-氯-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪

[0843] 在-78℃下向6-氯-4-肼基哒嗪-3-甲酸甲酯(600mg,2.96mmol)于DCM(20mL)中的溶液中滴加DIBAL-H(3.26mL,1mol/L,3.26mmol)。搅拌所得混合物,使其升温至室温后维持4小时。反应物用水(1mL)和EtOH(5mL)淬灭,且接着减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用DCM/MeOH=20/1洗脱),得到呈黄色固体状的所需产物(350mg,2.26mmol,76%)。

[0844] LCMS:保留时间:0.770min,$(M+H)^+$=155.1,方法A。

[0845] 6-氯-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪

[0846] 向6-氯-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪(180mg,1.16mmol)和K_2CO_3(481mg,3.48mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加1-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(414mg,1.51mmol)。在室温下搅拌混合物16小时。接着将混合物用水(15mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用10/1至3/1的PE/EtOAc洗脱),得到呈黄色固体状的所需产物(200mg,0.51mmol,44%)。

[0847] LCMS:保留时间:1.777min,$(M+H)^+$=393.2,方法A。

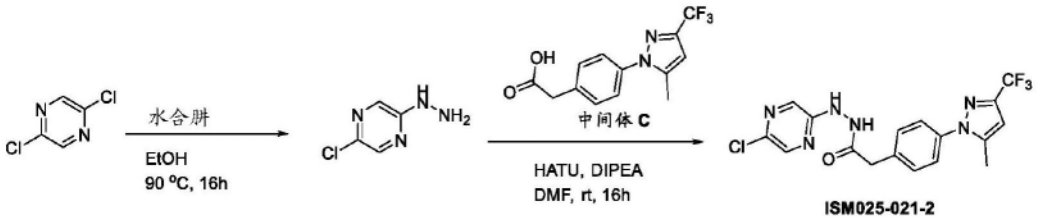
[0848] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪

[0849] 将6-氯-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪(100mg,0.25mmol)、4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷2-基)嘧啶(105mg,0.38mmol)、K_2CO_3(88mg,0.64mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(59mg,0.05mmol)于二噁烷(6mL)/水(1mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用水(15mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=25/1)纯化,得到所需产物(34.53mg,0.068mmol,27%)。

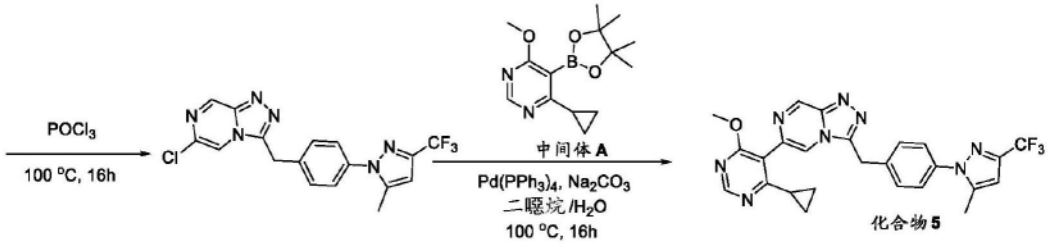
[0850] LCMS:保留时间:1.673min,$(M+H)^+$=507.2,方法A。

[0851] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.98(d,J=0.4Hz,1H),8.75(s,1H),8.41(d,J=1.2Hz,1H),7.58-7.50(m,4H),6.75(s,1H),5.85(s,2H),3.85(s,3H),2.31(s,3H),1.66-1.63(m,1H),1.09-1.07(m,2H),0.89-0.86(m,2H)

[0852] 实施例B12:化合物5的合成



[0853]



[0854] 2-氯-5-肼基吡嗪

[0855] 向2,5-二氯吡嗪(1.00g,6.71mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加水合肼(0.79g,13.42mmol)。将混合物在90℃下搅拌16小时且接着冷却至室温。减压浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物溶解于水(15mL)中且将混合物用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈橙色固体状的所需产物(560mg,3.87mmol,57%)。

[0856] LCMS:保留时间:0.547min,$(M+H)^+$=145.0,方法A。

[0857] N'-(5-氯吡嗪-2-基)-2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酰肼

[0858] 向2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酸(0.98g,3.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.86mL,5.19mmol)和HATU(1.97g,5.19mmol)。接着添加2-氯-5-肼基吡嗪(500mg,3.46mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。接着将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(15mL)淬灭且将所得溶液用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=3/2)纯化,得到呈黄色油状的所需产物(800mg,1.95mmol,56%)。

[0859] LCMS:保留时间:1.697min,$(M+H)^+$=411.0,方法A。

[0860] 6-氯-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

[0861] 将N'-(5-氯吡嗪-2-基)-2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酰肼(200mg,0.49mmol)溶解于$POCl_3$(1.5mL)中。接着将混合物在100℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,且接着缓慢倒入冷水(20mL)中。将所得混合物用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色油状的所需产物(20mg,0.05mmol,10%)。

[0862] LCMS:保留时间:1.737min,$(M+H)^+$=393.0,方法A。

[0863] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

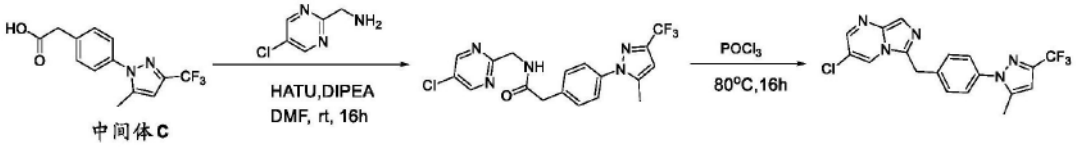
[0864] 向6-氯-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(40mg,0.10mmol)、4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-

基)嘧啶(42mg,0.15mmol)和Na_2CO_3(32mg,0.31mmol)于二噁烷/水(12mL/2mL)中的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(12mg,0.01mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时且接着冷却至室温。将混合物用水(15mL)稀释且用EtOAc(10mL×3)萃取。将有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到所需产物(4.34mg,0.0086mmol,8.6%)。

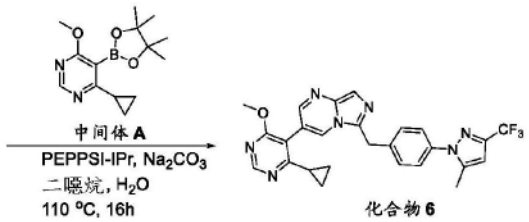
[0865] LCMS:保留时间:1.577min,$(M+H)^+$=507.2,方法A。

[0866] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.51(s,1H),8.81(s,1H),8.69(s,1H),7.60-7.52(m,4H),6.75(s,1H),4.71(s,2H),3.84(s,3H),2.32(s,3H),1.95-1.87(m,1H),1.09-1.03(m,2H),0.91-0.84(m,2H)

[0867] 实施例B13:化合物6的合成



[0868]



[0869] N-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酰胺

[0870] 向(5-氯嘧啶-2-基)甲胺(250mg,1.74mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酸(593mg,2.09mmol)、HATU(992mg,2.61mmol)和DIPEA(1.44mL,8.70mmol)。在室温下搅拌混合物16小时。接着将混合物用水(20mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用PE/EtOAc=100/0至2/1洗脱),得到呈白色油状的所需产物(650mg,1.59mmol,91%产率)。

[0871] LCMS:保留时间:1.617min,$(M+H)^+$=410.2,方法A。

[0872] 3-氯-6-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑并[1,5-a]嘧啶

[0873] 将N-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙酰胺(300mg,0.73mmol)于$POCl_3$(15mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用PE/EtOAc=100/0至5/1洗脱),得到呈无色油状的所需产物(150mg,0.38mmol,52%产率)。

[0874] LCMS:保留时间:1.732min,$(M+H)^+$=392.0,方法A。

[0875] 3-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-6-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑并[1,5-a]嘧啶

[0876] 向3-氯-6-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑并[1,5-a]嘧啶(80mg,0.20mmol)于二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(56mg,0.20mmol)、PEPPSI-IPr(18mg,0.02mmol)

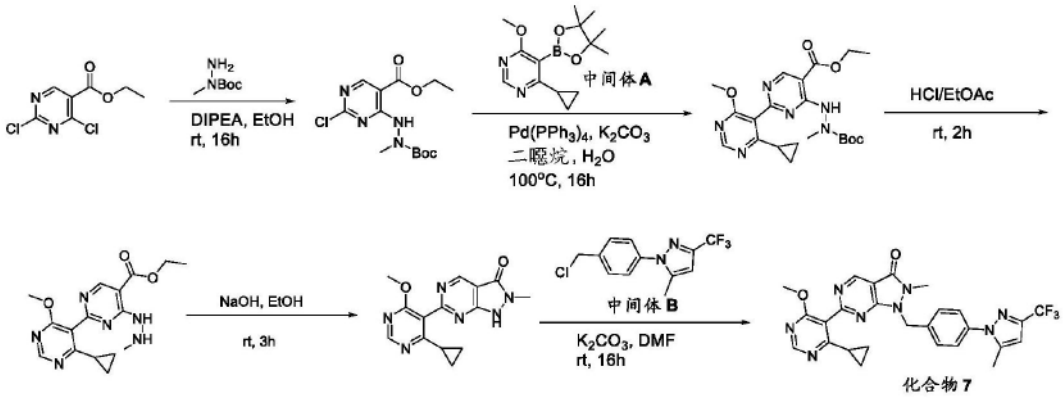
和Na_2CO_3(43mg,0.41mmol)。将混合物在110℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用DCM/MeOH=20/1洗脱),得到所需产物(21.53mg,0.043mmol,22%产率)。

[0877] LCMS:保留时间:1.867min,$(M+H)^+$=506.2,方法A。

[0878] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ=8.82(s,1H),8.67(s,1H),8.16(d,J=2.0Hz,1H),7.56(s,1H),7.52-7.45(m,4H),6.74(s,1H),4.53(s,2H),3.86(s,3H),2.31(s,3H),1.88-1.86(m,1H),1.06-1.04(m,2H),0.91-0.88(m,2H)。

[0879] 实施例B14:化合物7的合成

[0880]



[0881] 4-(2-(叔丁氧羰基)-2-甲基肼基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯

[0882] 向2,4-二氯嘧啶-5-甲酸乙酯(5.00g,22.62mmol)于EtOH(70mL)中的溶液中添加DIPEA(6.23mL,37.70mmol)。将溶液在室温下搅拌30分钟,接着向溶液中添加N-甲基(叔丁氧基)碳酰肼(2.76g,18.85mmol)。在室温下在Ar下搅拌混合物16小时。接着将混合物用H_2O(45mL)淬灭且用EtOAc(25mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc(100/1至5/1)洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物(3.89g,11.76mmol,62%)。

[0883] LCMS:保留时间:1.877min,$(M+H)^+$=331.0,方法B。

[0884] 4-(2-(叔丁氧羰基)-2-甲基肼基)-4'-环丙基-6'-甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸乙酯

[0885] 将4-(2-(叔丁氧羰基)-2-甲基肼基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(100mg,0.3mmol)、4-环丙基-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(125mg,0.45mmol)、K_2CO_3(85mg,0.60mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(35mg,0.03mmol)于二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物在100℃下在Ar下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用H_2O(15mL)淬灭且用EtOAc(15mL×3)萃取。将有机级分合并,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc(100/1至10/1)洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物(40mg,0.09mmol,30%)。

[0886] LCMS:保留时间:1.887min,$(M+H)^+$=445.2,方法A。

[0887] 4'-环丙基-6'-甲氧基-4-(2-甲基肼基)-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸乙酯

[0888] 将4-(2-(叔丁氧羰基)-2-甲基肼基)-4'-环丙基-6'-甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸乙酯(80mg,0.18mmol)于HCl/EtOAc(3ml,3M)中的溶液在室温下在Ar下搅拌2小时。将

混合物用Na_2CO_3水溶液(30mL)淬灭且用EtOAc(15mL×3)萃取。将有机级分合并,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用100/1至3/1的PE/EA洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物(40mg,0.116mmol,64%)。

[0889] LCMS:保留时间:1.560min,$(M+H)^+$=345.1,方法A。

[0890] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0891] 向4'-环丙基-6'-甲氧基-4-(2-甲基肼基)-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸乙酯(60mg,0.174mmol)于EtOH(5mL)中的溶液中添加NaOH(6N,2mL,12.00mmol)。在室温下在Ar下搅拌混合物3小时。接着将混合物用H_2O(8mL)淬灭且用EtOAc(8mL×3)萃取。有机级分经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用PE/EA=100/0至5/1洗脱),得到呈黄色固体状的所需产物(50mg,0.168mmol,96%产率)。

[0892] LCMS:保留时间:0.940min,$(M+H)^+$=299.1,方法A。

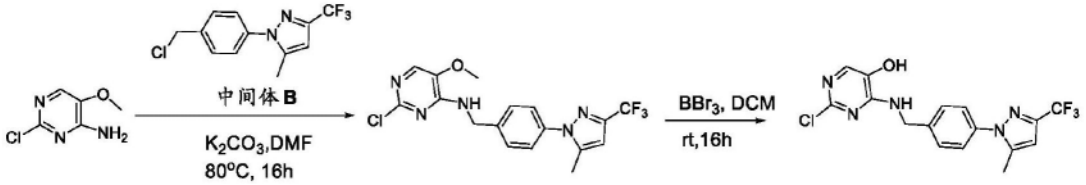
[0893] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0894] 向6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(50mg,0.168mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(28mg,0.20mmol)和1-[4-(氯甲基)苯基]-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(51mg,0.18mmol)。在室温下搅拌混合物16小时。接着将混合物用H_2O(10mL)稀释且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EA=1/3)纯化,得到所需产物(10.00mg,0.0187mmol,11%产率)。

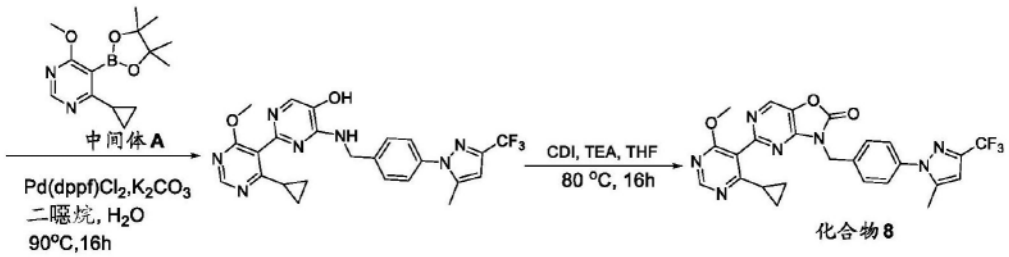
[0895] LCMS:保留时间:1.807min,$(M+H)^+$=537.2,方法A。

[0896] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.24(s,1H),8.72(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.40(d,J=8.4Hz,2H),6.75(s,1H),5.48(s,2H),3.90(s,3H),3.47(s,3H),2.31(s,3H),1.74-1.68(m,1H),1.09-1.07(m,2H),0.93-0.90(m,2H)。

[0897] 实施例B15:化合物8的合成



[0898]



[0899] 2-氯-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺

[0900] 在0℃下向2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺(100mg,0.627mmol)和K_2CO_3(260mg,1.89mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加1-[4-(氯甲基)苯基]-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(172mg,0.63mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用H_2O

(30mL)稀释且用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc=1/1洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物(200mg,0.50mmol,80%)。

[0901] LCMS:保留时间:1.677min,$(M+H)^+$=398.1,方法B。

[0902] 2-氯-4-((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)氨基)嘧啶-5-醇

[0903] 在0℃下向2-氯-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺(200mg,0.50mmol)于DCM(15mL)中的溶液中滴加BBr_3(249mg,1.01mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。接着将混合物用10mL MeOH、20mL水淬灭且用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc=1/2洗脱,得到呈白色固体状的所需产物(150mg,0.39mmol,78%)。

[0904] LCMS:保留时间:1.529min,$(M+H)^+$=384.0,方法B。

[0905] 4'-环丙基-6'-甲氧基-4-((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)氨基)-[2,5'-联嘧啶]-5-醇

[0906] 向2-氯-4-((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)氨基)嘧啶-5-醇(150mg,0.39mmol)于二噁烷(3mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(119mg,0.43mmol)、K_2CO_3(54mg,0.39mmol)和Pd(dppf)Cl_2(286mg,0.39mmol)。将混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌16小时。接着将混合物用H_2O(30mL)稀释且用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH=15/1洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物(130mg,0.26mmol,67%)。

[0907] LCMS:保留时间:1.684min,$(M+H)^+$=498.1,方法A。

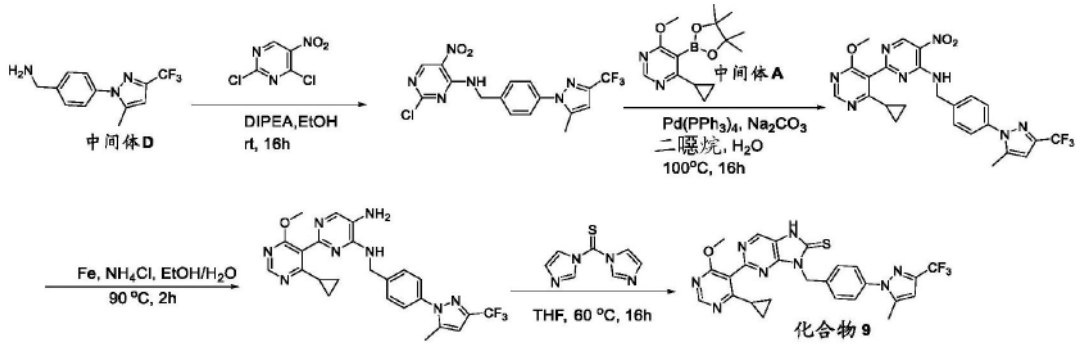
[0908] 5-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)噁唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮

[0909] 在室温下向4'-环丙基-6'-甲氧基-4-((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)氨基)-[2,5'-联嘧啶]-5-醇(80mg,0.16mmol)于THF(1mL)中的溶液中添加CDI(29mg,0.18mmol)和TEA(12mg,0.12mmol)。使用油浴将反应混合物在80℃下搅拌16小时。接着将混合物用H_2O(20mL)稀释且用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc=2/1洗脱,得到所需产物(15.00mg,0.029mmol,18%)。

[0910] LCMS:保留时间:1.755min,$(M+H)^+$=524.2,方法B。

[0911] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.80(s,1H),8.68(s,1H),7.63-7.55(m,4H),6.77(s,1H),5.14(s,2H),3.85(s,3H),2.33(s,3H),1.75-1.69(m,1H),1.08-1.04(m,2H),0.88-0.84(m,2H)。

[0912] 实施例B16:化合物9的合成

[0913] 

[0914] 2-氯-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-5-硝基嘧啶-4-胺

[0915] 在0℃下向(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)甲胺(500mg,1.96mmol)和2,4-二氯-5-硝基嘧啶(495mg,2.55mmol)于EtOH(5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.97mL,5.88mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。接着将混合物用H_2O(20mL)稀释且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EA=2/1)纯化,得到呈黄色固体状的所需产物(500mg,1.21mmol,62%)。

[0916] LCMS:保留时间:1.896min,$(M+H)^+$=413.0,方法A。

[0917] 4'-环丙基-6'-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-5-硝基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺

[0918] 在N_2气氛下向2-氯-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-5-硝基嘧啶-4-胺(0.10g,0.24mmol)和4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(0.10g,0.36mmol)于二噁烷/水(12mL/2mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(0.08g,0.73mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.03g,0.02mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温且用水(15mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物。通过制备型TLC(PE/EA=3/2)纯化粗产物,得到呈黄色油状的所需产物(20mg,0.038mmol,16%)。

[0919] LCMS:保留时间:1.951min,$(M+H)^+$=527.2,方法A。

[0920] 4'-环丙基-6'-甲氧基-N4-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4,5-二胺

[0921] 向4'-环丙基-6'-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-5-硝基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺(0.03g,0.057mmol)于EtOH/H_2O(10mL/2mL)中的溶液中添加Fe(0.02g,0.36mmol)和NH_4Cl(0.03g,0.57mmol)。将混合物在90℃下搅拌2小时且接着冷却至室温。将反应混合物用水(15mL)稀释且用乙酸乙酯(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到粗产物(0.02g,0.04mmol,70%),其未经进一步纯化即用于下一步。

[0922] LCMS:保留时间:1.397min,$(M+H)^+$=497.2,方法A。

[0923] 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-9-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-硫酮

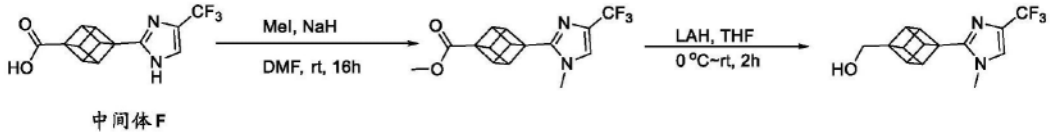
[0924] 向4'-环丙基-6'-甲氧基-N4-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4,5-二胺(0.02g,0.04mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加1-(1H-咪唑-1-硫

代羰基)-1H-咪唑(0.01g,0.056mmol)。将混合物在60℃下搅拌16小时。接着将反应混合物冷却至室温且用水(10mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到所需产物(3.34mg,0.0062mmol,16%)。

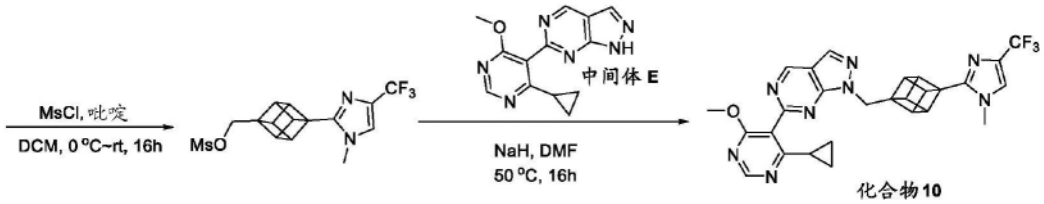
[0925] LCMS:保留时间:1.887min,$(M+H)^+$=539.2,方法A。

[0926] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.61(s,1H),8.71(s,1H),8.68(s,1H),7.59-7.52(m,4H),6.76(s,1H),5.54(s,2H),3.84(s,3H),2.32(s,3H),1.71-1.68(m,1H),1.03-1.00(m,2H),0.83-0.80(m,2H)。

[0927] 实施例B17:化合物10的合成



[0928]



[0929] 4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酸甲酯在0℃下向4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酸(1.50g,5.32mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(0.32g,60%矿物油分散液,7.97mmol)。在0℃下搅拌0.5小时后,添加MeI(0.50mL,7.97mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。接着将混合物用饱和NH_4Cl溶液(20mL)淬灭且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters sunfire C18 10um OBD 19×250mm);流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:5ACN%-95ACN%,14min)纯化,得到呈白色固体状的所需产物(0.50g,1.61mmol,30%)。

[0930] LCMS:保留时间:1.399min,$(M+H)^+$=311.1,方法A。

[0931] (4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲醇

[0932] 在0℃下向4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酸甲酯(500mg,1.61mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(130mg,3.42mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。接着在0℃下用水(1mL)和15wt%NaOH溶液(1mL)淬灭混合物。搅拌15分钟后,添加Na_2SO_4(s)。将悬浮液过滤并用DCM(20mL)洗涤。浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用10/1至0/1的PE/EtOAc洗脱),得到呈黄色油状的所需产物(300mg,1.064mmol,66%产率)。

[0933] LCMS:保留时间:1.167min,$(M+H)^+$=283.1,方法A。

[0934] 甲磺酸(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲酯

[0935] 在0℃下向(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲醇(100mg,0.35mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加吡啶(1.00mL,12.36mmol)和MsCl(0.04mL,0.53mmol)。在0℃下搅拌0.5小时后,将混合物在室温下搅拌16小时。接着将混合物用水(10mL)稀释且用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的粗产物(150mg),其直接用于下一步。

[0936] LCMS:保留时间:1.387min,$(M+H)^+$=361.1,方法A。

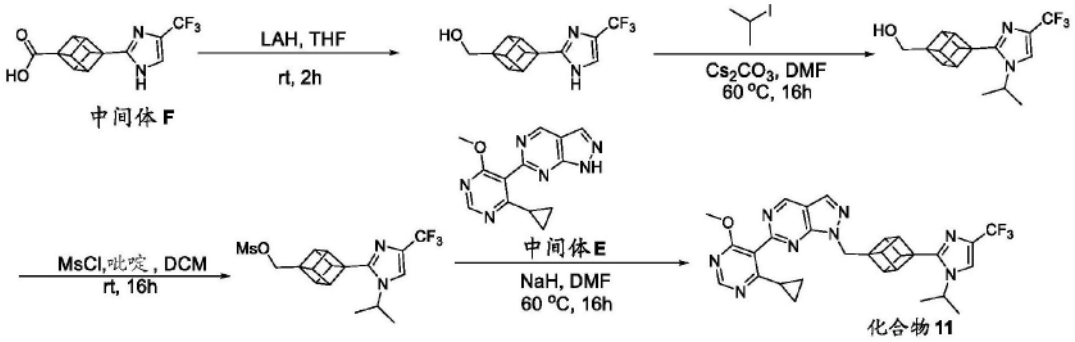
[0937] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0938] 在0℃下向6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(79mg,0.30mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(18mg,60%矿物油分散液,0.44mmol)。在0℃下搅拌20分钟后,添加甲磺酸(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲酯(128mg,0.36mmol)。将混合物在50℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液(20mL)淬灭且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,得到所需产物(10.00mg,0.0188mmol,6%)。

[0939] LCMS:保留时间:1.570$(M+H)^+$=533.3,方法A。

[0940] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.49(s,1H),8.72(s,1H),8.49(s,1H),7.74(s,1H),4.79(s,2H),4.22-4.15(m,3H),3.97-3.90(m,3H),3.84(s,3H),3.53(s,3H),2.01-1.98(m,1H),1.13-1.04(m,2H),0.89-0.83(m,2H)

[0941] 实施例B18:化合物11的合成

[0942] 

[0943] (4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲醇

[0944] 在0℃下向4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酸(8.20g,14.53mmol,50%纯度)于THF(100mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(1.65g,43.58mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。接着在0℃下用水(3.0mL)、15wt%NaOH溶液(3.0mL)和水(3.0mL)淬灭混合物。搅拌15分钟后,添加Na_2SO_4。将悬浮液过滤且用DCM(50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状的粗产物(4.38g,8.16mmol,56%产率,50%纯度),其直接用于下一步。

[0945] LCMS:保留时间:0.987min,$(M+H)^+$=269.2,方法A。

[0946] (4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲醇

[0947] 将(4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲醇(2.20g,4.10mmol,50%纯度)、2-碘丙烷(1.743g,10.25mmol)和Cs_2CO_3(3.34g,10.25mmol)于DMF(20mL)中的混合物在60℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(用10/1至1/1的PE/EA洗脱),得到呈棕色油状的所需产物(350mg,1.13mmol,28%)。

[0948] LCMS:保留时间:1.352min,$(M+H)^+$=311.2,方法A。

[0949] 甲磺酸(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲酯

[0950] 在0℃下向(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲醇(350mg,1.13mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加吡啶(1mL,12.36mmol)和MsCl(0.13mL,1.69mmol)。在0℃下搅拌0.5小时后,将混合物在室温下搅拌16小时。接着将混合物用水(10mL)稀释且用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的粗产物(420mg,1.08mmol,96%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。

[0951] LCMS:保留时间:1.527min,$(M+H)^+$=389.1,方法A。

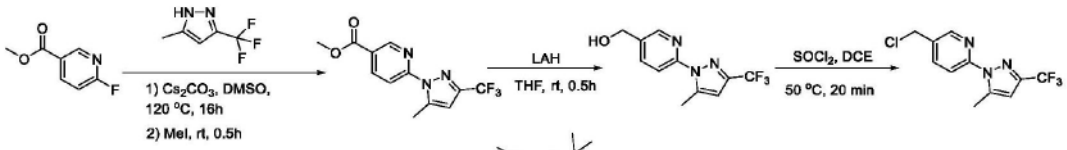
[0952] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-((4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0953] 在0℃下向6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(140mg,0.52mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(73mg,1.83mmol,60%矿物油分散液)。在0℃下搅拌20分钟后,添加甲磺酸(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲酯(203mg,0.52mmol)。将混合物在60℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液(20mL)淬灭且用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,得到所需产物(16.02mg,0.029mmol,6%)。

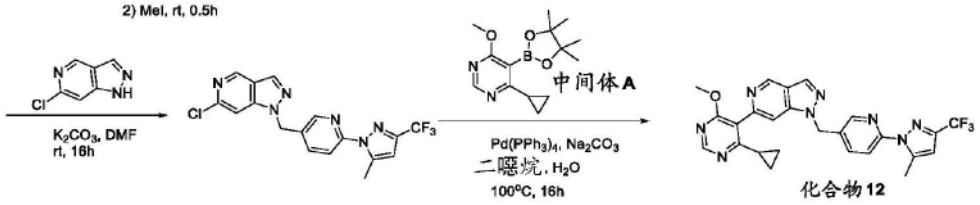
[0954] LCMS:保留时间:1.707min,$(M+H)^+$=561.3,方法A。

[0955] ^1H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.35(s,1H),8.70(s,1H),8.23(s,1H),7.26(s,1H),4.83(s,2H),4.26-4.20(m,3H),4.10-4.01(m,4H),3.93(s,3H),1.64-1.62(m,1H),1.41(d,J=6.8Hz,6H),1.30-1.28(m,2H),0.96-0.86(m,2H)

[0956] 实施例B19:化合物12的合成



[0957]



[0958] 6-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)烟酸甲酯

[0959] 将6-氟吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,3.22mmol)、3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑(968mg,6.45mmol)和Cs_2CO_3(2100mg,6.45mmol)于DMSO(25mL)中的混合物在120℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温,且添加CH_3I(0.40mL,6.44mmol)。将所得混合物再搅拌30分钟。接着将混合物用水(30mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc=10/1洗脱,得到呈白色固体状的所需产物(890mg,3.12mmol,97%)。

[0960] LCMS:保留时间:1.837min,$(M+H)^+$=286.1,方法A。

[0961] (6-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇

[0962] 在0℃下向6-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)烟酸甲酯(760mg,2.66mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(202mg,5.33mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时。

接着在0℃下用水(1mL)淬灭混合物。过滤混合物且真空浓缩,得到呈黄色油状的粗产物,其未经进一步纯化即直接用于下一步。

[0963] LCMS:保留时间:1.487min,$(M+H)^+$=258.1,方法A。

[0964] 5-(氯甲基)-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶

[0965] 向(6-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇(200mg,0.78mmol)于DCE(15mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(0.17mL,2.33mmol)。添加后,将反应混合物在50℃下搅拌20分钟。接着将混合物减压浓缩至干燥,得到呈黄色油状的粗产物,其未经进一步纯化即直接用于下一步。

[0966] LCMS:保留时间:1.887min,$(M+H)^+$=276.0,方法A。

[0967] 6-氯-1-((6-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0968] 在0℃下向6-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(120mg,0.78mmol)和K_2CO_3(322mg,2.33mmol)于DMF(15mL)中的混合物中添加5-(氯甲基)-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶(214mg,0.78mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。接着将混合物用水(30mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc=3/1洗脱,得到呈白色固体状的所需产物(65mg,0.166mmol,21%)。

[0969] LCMS:保留时间:1.907min,$(M+H)^+$=393.1,方法A。

[0970] 6-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-1-((6-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0971] 在Ar气氛下向6-氯-1-((6-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(80mg,0.20mmol)和4-环丙基-6-甲氧基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(84mg,0.31mmol)于二噁烷/水(5mL/1mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(32mg,0.31mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(24mg,0.02mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。接着将混合物冷却至室温并用水(10mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=3/2)纯化,得到所需产物(13.51mg,0.0267mmol,13%)。

[0972] LCMS:保留时间:1.542min,$(M+H)^+$=507.3,方法A。

[0973] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.22(d,J=0.8Hz,1H),8.67(s,1H),8.60(d,J=2Hz,1H),8.45(s,1H),8.07(s,1H),7.97(dd,J_1=2.2Hz,J_2=8.4Hz,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),6.80(s,1H),5.84(s,2H),3.83(s,3H),2.59(s,3H),1.73-1.69(m,1H),1.06-1.02(m,2H),0.87-0.83(m,2H)。

[0974] 应理解,本文中所描述的实施例和实施方案仅出于说明性目的,且根据其的各种修改或变化将由本领域技术人员提出且包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。本文中所引用的所有出版物、专利和专利申请都出于所有目的特此通过引用整体并入。