(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117327075 A
(43)申请公布日 2024.01.02

(21)申请号 202311080113.2
(22)申请日 2018.01.09
(30)优先权数据
62/449,530 2017.01.23 US
(62)分案原申请数据
201880018606.4 2018.01.09
(71)申请人 锐新医药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 B·R·布兰克 J·皮岑 G·王
W·S·万 C·奇兹洛尼
J·J·李 E·S·科尔顿 N·艾
A·巴克尔 K·梅勒姆
C·塞姆科 A·乔加莱卡
G·基斯 A·吉尔
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉
(51)Int.Cl.
*C07D 487/04*(2006.01)
*C07D 471/04*(2006.01)
*C07D 491/048*(2006.01)
*C07D 498/04*(2006.01)
*C07D 513/04*(2006.01)
*C07D 519/00*(2006.01)

权利要求书2页 说明书182页

(54)发明名称

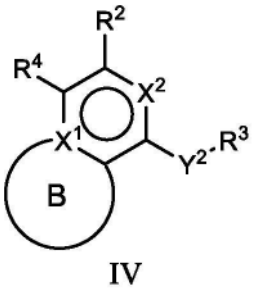
# 作为变构SHP2抑制剂的二环化合物

(57)摘要

本公开文本涉及SHP2的抑制剂及其在治疗疾病中的用途。还公开了包含所述抑制剂的药物组合物。

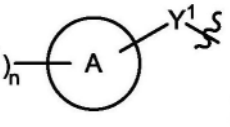
CN 117327075 A

1.一种式IV的化合物：



IV

或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

$R^4$是H或；

A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基，条件是所述杂芳基不是

；

$R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、-$OR^5$、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、

-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、

-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$、或-$CO_2R^5$，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、

-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、

-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、

-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；

$Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-；

$X^1$是N或C；

$X^2$是N或CH；

B，包括在附接点上的原子，是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基，其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、

-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、

-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-$C_3$-$C_8$环烷基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基不经由氮原子附接；

$Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-$C(R^a)_2NH$-、-$(CR^a_2)_mO$-、-C(O)$N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)$N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)O$-、-C(O)$N(R^a)O$-、-$N(R^a)C(S)$-、-C(S)$N(R^a)$-、或-OC(O)O-；其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；$R^a$在每次出现时

独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

$R^b$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

$R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

$R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_n$OH、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基;

$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

$R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

2.权利要求1的化合物,其中$Y^2$是-$NR^a$-。

3.权利要求1的化合物,其中$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。

4.权利要求1的化合物,其中$Y^2$是-C(O)-。

5.权利要求1的化合物,其中$Y^2$是-$C(R^a)_2NH$-或-$(CR^a_2)_mO$-。

6.权利要求1的化合物,其中$Y^2$是-$C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(S)$-、或-$C(S)N(R^a)$-。

7.权利要求1的化合物,其中$Y^2$是-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、-$OC(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)O$-、或-$C(O)N(R^a)O$-。

8.权利要求1的化合物,其中$Y^2$是-C(O)O-、-OC(O)-、或-OC(O)O-。

9.权利要求1-8中任一项的化合物,其中$R^a$是-H。

10.权利要求1-8中任一项的化合物,其中$R^a$是-OH。

# 作为变构SHP2抑制剂的二环化合物

[0001] 本申请是申请日为2018年1月9日、申请号为201880018606.4(国际申请号为PCT/US2018/013023)、名称为“作为变构SHP2抑制剂的二环化合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2017年1月23日提交的美国临时申请号62/449,530的权益,将所述临时申请的内容通过引用以其整体并入本文。

## 技术领域

[0003] 本公开文本涉及蛋白质酪氨酸磷酸酶SHP2的抑制剂,其可用于治疗疾病或障碍。具体地,本公开文本涉及抑制SHP2的化合物和组合物、治疗与SHP2相关的疾病的方法、以及合成这些化合物的方法。

## 背景技术

[0004] 含SH2结构域的蛋白质酪氨酸磷酸酶-2(SHP2)是由PTPN11基因编码的非受体蛋白质酪氨酸磷酸酶,其促成多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2参与通过Ras-丝裂原活化蛋白激酶、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT途径进行的信号传导。

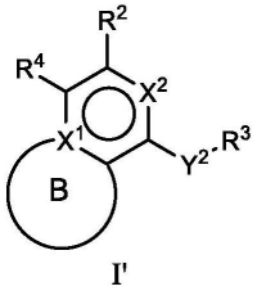
[0005] SHP2具有两个N末端Src同源性2结构域(N-SH2和C-SH2)、催化结构域(PTP)和C末端尾部。这两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调节。所述分子以无活性自身抑制构象存在,所述构象是通过包含来自N-SH2和PTP结构域二者的残基的结合网络来稳定的。由例如细胞因子或生长因子刺激导致催化位点的暴露,从而导致SHP2的酶促活化。

[0006] 已经在若干种人类疾病中鉴定了在PTPN11基因中的和随后在SHP2中的突变,所述人类疾病诸如努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。因此,SHP2代表了开发治疗多种疾病的新型疗法的一种极具吸引力的靶标。本公开文本的化合物满足了抑制SHP2活性的小分子的需要。

## 发明内容

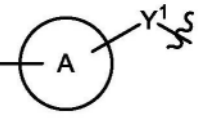
[0007] 本公开文本涉及能够抑制SHP2活性的化合物。本公开文本还提供了一种用于制备本文公开的化合物的方法,包含此类化合物的药物制剂,以及使用此类化合物和组合物管理与SHP2异常活性相关的疾病或障碍的方法。

[0008] 本公开文本的一个方面涉及式I’的化合物:

[0009] 


I'

[0010] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0011] $R^4$是H或；

[0012] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；

[0013] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；

[0014] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-；

[0015] $X^1$是N或C；

[0016] $X^2$是N或CH；

[0017] B，包括在附接点上的原子，是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基；

[0018] $R^2$是-H、-$OR^b$、-$NR^5R^6$、-CN、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-C(O)$OR^b$、-$C_3$-$C_8$环烷基、含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接；

[0019] $Y^2$是-$NR^a$-、-($CR^a_2$)$_m$-、-C(O)-、-C($R^a$)$_2$NH-、-($CR^a_2$)$_m$O-、-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-S(O)$_2$N($R^a$)-、-N($R^a$)S(O)$_2$-、-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、-C(O)N($R^a$)O-、-N($R^a$)C(S)-、-C(S)N($R^a$)-、或-OC(O)O-；其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0020] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代，其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

[0021] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D，-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-($CH_2$)$_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代；

[0022] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-($CH_2$)$_n$-$R^b$，其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-($CH_2$)$_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代；或者

[0023] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-($CH_2$)$_n$$NH_2$、-$COOR^b$、-

$CONHR^b$、$-CONH(CH_2)_nCOOR^b$、$-NHCOOR^b$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代；

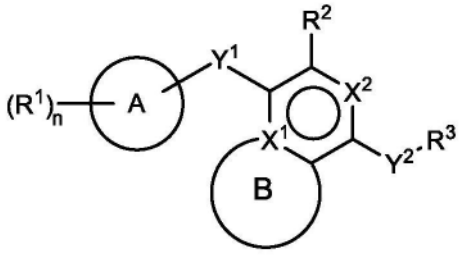
[0024] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$环烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、$-OR^7$、$-SR^7$、卤素、$-NR^7R^8$、$-NO_2$、或-CN；

[0025] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$环烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、或-CN取代；

[0026] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6；并且

[0027] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0028] 本公开文本的另一个方面涉及式I的化合物：

[0029] 


I

[0030] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0031] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；

[0032] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$环烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$环烷基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$、或$-CO_2R^5$，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；

[0033] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-NH-$、$-C(=CH_2)-$、-CH-、或-S(O)-；

[0034] $X^1$是N或C；

[0035] $X^2$是N或CH；

[0036] B，包括在附接点上的原子，是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基；

[0037] $R^2$是-H、$-OR^b$、$-NR^5R^6$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$环烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-NH_2$、卤素、$-C(O)OR^b$、$-C_3-C_8$环烷基、含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、$-NO_2$、氧代基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接；

[0038] $Y^2$是$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、$-C(O)-$、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$、或$-OC(O)O-$；其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0039] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[0040] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0041] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[0042] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_n$$COOR^b$、-$NHCOOR^b$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

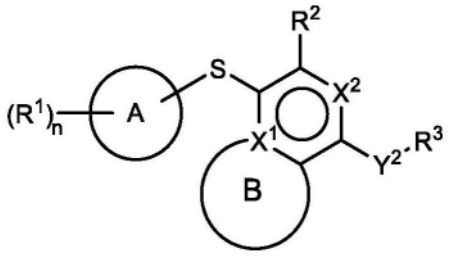
[0043] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

[0044] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[0045] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[0046] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0047] 本公开文本的另一个方面涉及式II的化合物:

[0048] 


II

[0049] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0050] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基;

[0051] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;

[0052] $X^1$是N或C;

[0053] $X^2$是N或CH;

[0054] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基;

[0055] $R^2$是-H、-$OR^b$、-$NR^5R^6$、-CN、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-C(O)$OR^b$、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

[0056] $Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-C($R^a$)$_2$NH-、-$(CR^a_2)_m$O-、-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-S(O)$_2$N($R^a$)-、-N($R^a$)S(O)$_2$-、-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、-C(O)N($R^a$)O-、-N($R^a$)C(S)-、-C(S)N($R^a$)-、或-OC(O)O-;其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0057] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[0058] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[0059] $R^3$在每次出现时选自-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[0060] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_n$$COOR^b$、-$NHCOOR^b$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

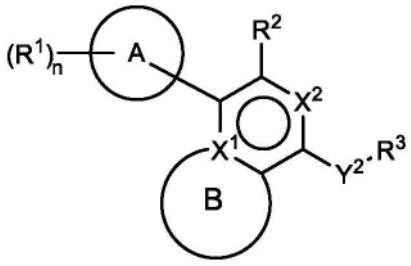
[0061] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

[0062] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[0063] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[0064] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0065] 本公开文本的另一个方面涉及式III的化合物:

[0066] 

III

[0067] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0068] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基;

[0069] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;

[0070] $X^1$是N或C;

[0071] $X^2$是N或CH;

[0072] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基;

[0073] $R^2$是-H、-$OR^b$、-$NR^5R^6$、-CN、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-C(O)$OR^b$、-$C_3$-$C_8$环烷基、含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

[0074] $Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-C$(R^a)_2$NH-、-$(CR^a_2)_m$O-、-C(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(O)-、-S(O)$_2$N$(R^a)$-、-N$(R^a)$S(O)$_2$-、-N$(R^a)$C(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(S)N$(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(O)O-、-C(O)N$(R^a)$O-、-N$(R^a)$C(S)-、-C(S)N$(R^a)$-、或-OC(O)O-;其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0075] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[0076] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[0077] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_n$OH、

杂环基、或螺杂环基取代;或者

[0078] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、-$NHCOOR^b$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

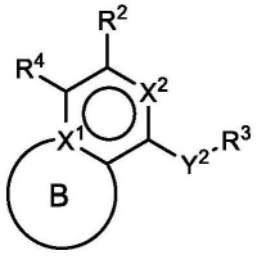
[0079] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

[0080] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[0081] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

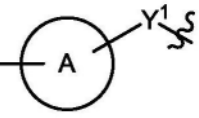
[0082] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0083] 本公开文本的一个方面涉及式IV的化合物:

[0084] 

IV

[0085] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0086] $R^4$是H或

;

[0087] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基,条件是所述杂芳基不是

或

;

[0088] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、-$OR^5$、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$、或-$CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;

[0089] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NH-、-$C(=CH_2)$-、-CH-、或-S(O)-;

[0090] $X^1$是N或C;

[0091] $X^2$是N或CH;

[0092] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基,其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0093] $R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤

素、-$C_3$-$C_8$环烷基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基不经由氮原子附接;

[0094] $Y^2$是-$NR^a$-、-(C$R^a_2$)$_m$-、-C(O)-、-C($R^a$)$_2$NH-、-(C$R^a_2$)$_m$O-、-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-S(O)$_2$N($R^a$)-、-N($R^a$)S(O)$_2$-、-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、-C(O)N($R^a$)O-、-N($R^a$)C(S)-、-C(S)N($R^a$)-、或-OC(O)O-;其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0095] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[0096] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-(C$H_2$)$_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[0097] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-(C$H_2$)$_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-(C$H_2$)$_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[0098] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-(C$H_2$)$_n$$NH_2$、-(C$H_2$)$_n$OH、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基;

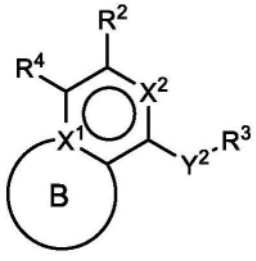
[0099] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

[0100] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[0101] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

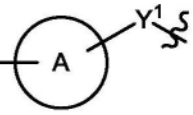
[0102] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0103] 本公开文本的一个方面涉及式IV的化合物,其为式IV-Q的化合物:

[0104] 


IV-Q

[0105] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0106] $R^4$是H或;

[0107] A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基,条件是所述杂芳基不是 ;

[0108] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$;

[0109] $Y^1$是-S-或直接键;

[0110] $X^1$是N或C;

[0111] $X^2$是N或CH;

[0112] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基,其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0113] $R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代;

[0114] $Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0115] $R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基;

[0116] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基;

[0117] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[0118] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0119] 本公开文本的另一个方面涉及治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)。

[0120] 本公开文本的另一个方面涉及抑制SHP2的方法。所述方法包括向有需要的患者给予有效量的一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)。

[0121] 本公开文本的另一个方面涉及药物组合物,其包含一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)以及药学上可接受的载体。所述药学上可接受的载体可进一步包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。所述药物组合物可以有效治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病。

[0122] 本公开文本的另一个方面涉及治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,其包括向所述受试者给予有效量的包含一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)的药物组合物。

[0123] 本公开文本的另一个方面涉及抑制SHP2的方法,其包括向有需要的患者给予有效量的包含一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)的药物组合物。

[0124] 本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体),用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。本公开文本的一个方面涉及包含一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)以及药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

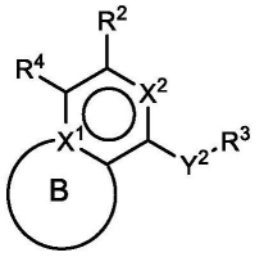
[0125] 本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。本公开文本的另一个方面涉及包含一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)以及药学上可接受的载体的药物组合物在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

[0126] 本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体),用作药剂。本公开文本的另一个方面涉及包含一种或多种本文公开的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)的药物组合物,用作药剂。在一些实施方案中,所述药剂用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[0127] 本公开文本还提供了可用于抑制SHP2的化合物和药物组合物。

## 具体实施方式

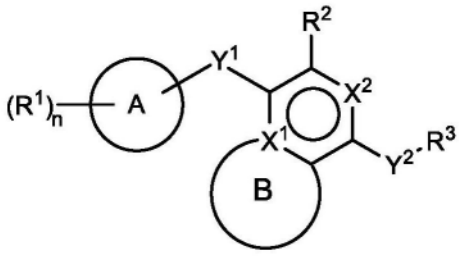
[0128] 在第一方面,描述了式I'的化合物:

[0129] 


I' ,

[0130] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中B、$X^1$、$X^2$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、和$Y^2$如上所述。

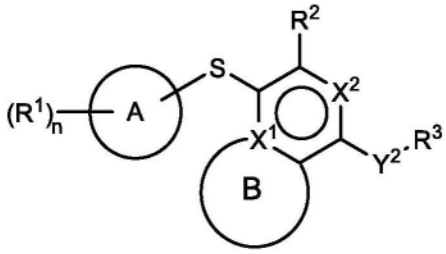
[0131] 在另一个方面,描述了式I的化合物:

[0132] 

I ,

[0133] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中A、B、$X^1$、$X^2$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$Y^1$、$Y^2$、和n如上所述。

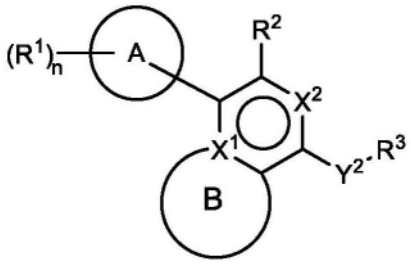
[0134] 在另一个方面,描述了式II的化合物:

[0135] 

II ,

[0136] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中A、B、$X^1$、$X^2$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$Y^2$、和n如上所述。

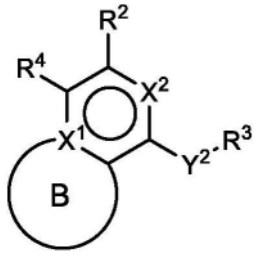
[0137] 在另一个方面,描述了式III的化合物:

[0138] 

III ,

[0139] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中A、B、$X^1$、$X^2$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$Y^2$、和n如上所述。

[0140] 在第一方面,描述了式IV的化合物:

[0141] 

IV ,

[0142] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中B、

$X^1$、$X^2$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、和$Y^2$如上所述。

[0143] 在下面的所附说明书中阐述了本公开文本的细节。尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本公开文本的实践或测试,但现在描述说明性方法和材料。从说明书和权利要求书中,本公开文本的其他特征、目标和优点将清楚。在说明书和所附权利要求书中,除非上下文另有明确规定,否则单数形式还包括复数。除非另外定义,否则在此使用的所有技术和科学术语具有如本公开文本所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。将本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用以其全文并入本文。

[0144] 一般信息

[0145] 本公开文本中使用冠词“一个/一种(a和an)”并且可以指冠词的语法对象的一个/一种或多于一个/一种(即,是指至少一个/一种)。举例来说,“一个要素”可意指一个要素或多于一个要素。

[0146] 除非另有指示,否则术语“和/或”在本公开文本中用于可能意指“和”或“或”。

[0147] 如本文所用,“任选的”或“任选地”可意指,随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,并且所述描述包括发生所述事件或情况的情形和不发生所述事件或情况的情形。例如,“任选经取代的芳基”可以涵盖如本文所定义的“芳基”和“经取代的芳基”二者。本领域普通技术人员将理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,此类基团不旨在引入任何在空间上不实用、合成不可行和/或内在不稳定的取代或取代模式。

[0148] 术语“任选经取代的”应理解为可能意指,给定的化学部分(例如,烷基)可以(但不要求)与其他取代基(例如,杂原子)键合。例如,任选经取代的烷基可以是完全饱和的烷基链(即,纯烃)。可替代地,相同的任选经取代的烷基可以具有不同于氢的取代基。例如,它可以在链的任何位置与卤素原子、羟基或本文所述的任何其他取代基键合。因此,术语“任选经取代的”可意指,给定的化学部分具有包含其他官能团的潜力,但不一定具有任何另外的官能团。

[0149] 术语“芳基”可指具有1至2个芳香族环的环状芳香族烃基团,包括单环或二环基团,诸如苯基、联苯或萘基。在含有两个芳香族环(二环等)的情况下,芳基的芳香族环可以在单个点(例如,联苯)连接,或稠合(例如,萘基)。芳基可以任选地在任何附接点被一个或多个取代基(例如1至5个取代基)取代。示例性取代基包括但不限于-H、-卤素、-O-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_1$-$C_6$烷基、-$OC_2$-$C_6$烯基、-$OC_2$-$C_6$炔基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-OH、-OP(O)(OH)$_2$、-OC(O)$C_1$-$C_6$烷基、-C(O)$C_1$-$C_6$烷基、-OC(O)O$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_6$烷基)、-N($C_1$-$C_6$烷基)$_2$、-S(O)$_2$-$C_1$-$C_6$烷基、-S(O)NH$C_1$-$C_6$烷基、和-S(O)N($C_1$-$C_6$烷基)$_2$。取代基本身可以是任选经取代的。

[0150] 除非另有明确定义,否则“杂芳基”可意指5至24个环原子的单价或多价单环芳香族基团或多环芳香族基团,其含有一个或多个选自N、S、P和O的环杂原子,其余环原子是C。如本文所定义的杂芳基还意指二环杂芳香族基团,其中杂原子选自N、S、P和O。所述术语还可包括具有至少一个这种芳香族环的多稠环体系,下面将进一步描述所述多稠环体系。所述术语还可以包括多稠环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中如上定义的杂芳基可以与一个或多个选自杂芳基(以形成例如萘啶基,诸如1,8-萘啶基)、杂环(以形成例如1,2,3,4-四氢萘啶基,诸如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基)、碳环(以形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(以形成例如吲哚基)的环稠合以形成多稠环体系。当化合价要求允许时,多稠环

体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。应理解,多稠环体系中的独立的环可以按任何顺序相对于彼此连接。还应理解,多稠环体系的附接点(如上文针对杂芳基所定义的)可位于所述多稠环体系的任何位置(包括所述多稠环体系的杂芳基、杂环、芳基或碳环部分)和所述多稠环体系的任何合适原子(包括碳原子和杂原子(例如氮))上。杂芳香族基团可以任选独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。例子包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吲哚基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡唑基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡嗪基、吲唑基、1-甲基-1H-吲唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、二氢吲哚基、二氢吲哚酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、二氢苯并噁烷基、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吲哚基、异吲哚-1-酮、吲哚-2-酮、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1$\lambda^2$-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁唑基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、2-甲基苯并[d]噁唑基、1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、喹喔啉基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑并1-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、以及任何前项的衍生物。

[0151] “烷基”可指直链或支链饱和烃。$C_1$-$C_6$烷基含有1至6碳原子。$C_1$-$C_6$烷基的例子可以包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基、异戊基和新戊基。

[0152] 术语“烯基”可意指含有碳-碳双键的脂肪族烃基,并且其可以为直链或支链的,在链中具有约2至约6个碳原子。某些烯基可在链中具有约2至约4个碳原子。支链可意指,一个或多个低级烷基(诸如甲基、乙基或丙基)与线性烯基链附接。示例性烯基可以包括但不限于乙烯基、丙烯基、正丁烯基、和异丁烯基。$C_2$-$C_6$烯基是含有在2与6之间个碳原子的烯基。

[0153] 术语“炔基”可意指含有碳-碳三键的脂肪族烃基,并且其可以为直链或支链的,在链中具有约2至约6个碳原子。某些炔基可在链中具有约2至约4个碳原子。支链可意指,一个或多个低级烷基(诸如甲基、乙基或丙基)与线性炔基链附接。示例性炔基可以包括但不限于乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基和正戊炔基。$C_2$-$C_6$炔基是含有在2与6之间个碳原子的炔基。

[0154] 术语“环烷基”可意指含有3-18个碳原子的单环或多环饱和碳环。环烷基的例子可以包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基、降冰片烯基、二环[2.2.2]辛基、或二环[2.2.2]辛烯基。$C_3$-$C_8$环烷基是含有在3与8之间个碳原子的环烷基。环烷基可以是稠合的(例如,十氢化萘)或桥接的(例如,降冰片烷)。

[0155] 术语“环烯基”可意指含有4-18个碳原子的单环非芳香族不饱和碳环。环烯基的例子可以包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、和降冰片烯基。$C_4$-$C_8$环烯基是含有在4与8之间个碳原子的环烯基。

[0156] 在一些实施方案中,术语“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”可指含有碳和选自氧、磷、氮和硫的杂原子的单环或多环3至24元环,并且其中不存在于环碳或杂原子之间共享的离域π电子(芳香性)。杂环基环可以包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、噻喃基、四氢吡喃基、二氧戊环基(dioxalinyl)、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂卓基、氧杂卓基、二氮杂卓基、莨菪烷基、和高莨菪烷基(homotropanyl)。杂环基或杂环烷基环也可以是稠合的或桥接的,例如可以是二环的环。

[0157] 在一些实施方案中,“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”可以是含有3-24个原子的饱和、部分饱和或不饱和单环或二环的环,其中至少一个原子选自氮、硫或氧,除非另有说明,否则其可以为碳或氮连接的,其中-$CH_2$-基团可以任选地被-C(O)-替代,或者环硫原子可以任选地氧化形成S-氧化物。“杂环基”可以是含有5或6个原子的饱和、部分饱和或不饱和单环或二环的环,其中至少一个原子选自氮、硫或氧,除非另有说明,否则其可以为碳或氮连接的,其中-$CH_2$-基团可以任选地被-C(O)-替代,或者环硫原子可以任选地氧化形成一种或多种S-氧化物。术语“杂环基”的非限制性例子和合适的值可以包括噻唑烷基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、2-苯并噁唑啉酮基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2,4-二氧代咪唑烷基、2-氧代-1,3,4-(4-三唑啉基)、2-噁唑烷酮基、5,6-二氢尿嘧啶基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,2,4-噁二唑基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、4-噻唑烷酮基、吗啉代、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、1-氧代-1,3-二氢异吲哚基、哌嗪基、硫代吗啉代、1,1-二氧代硫代吗啉代、四氢吡喃基、1,3-二氧戊环基、高哌嗪基、噻吩基、异噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、吡喃基、吲哚基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、4-吡啶酮基、喹啉基和1-异喹啉酮基。

[0158] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”可意指氟、氯、溴或碘基团。

[0159] 术语“羰基”可指包含与氧原子以双键键合的碳原子的官能团。其在本文中可以缩写为“氧代基”、C(O)或C=O。

[0160] “螺环”或“螺环的”可意指具有通过单个原子连接的两个环的生碳二环环体系。环的尺寸和性质可以不同,或者环的尺寸和性质可以相同。例子可以包括但不限于螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷、或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可以与另一个碳环、杂环、芳香族环或杂芳香族环稠合。螺环中的一个或多个碳原子可以被杂原子(例如O、N、S或P)取代。$C_5$-$C_{12}$螺环是含有在5与12之间个碳原子的螺环。一个或多个碳原子可以被杂原子取代。

[0161] 术语“螺环杂环”、“螺杂环基”或“螺杂环”应理解为可能意指其中至少一个环是杂环(例如,至少一个环是呋喃基、吗啉基或哌啶基)的螺环。螺环杂环可含有在5与12之间个

原子,其中至少一个是选自N、O、S和P的杂原子。

[0162] 本公开文本还包括药物组合物,其包含有效量的一种或多种所公开的化合物以及药学上可接受的载体。如本文所用,“药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”可以包括但不限于已经美国食品和药物管理局批准可接受用于人类或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、表面活性剂、或乳化剂。

[0163] 本公开文本可以包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。代表性“药学上可接受的盐”可以包括例如水溶性盐和水不溶性盐,诸如乙酸盐、氨芪磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、fiunarate、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯砷酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐(sethionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐、依伯酸盐(einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉明酸盐(suramate)、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。

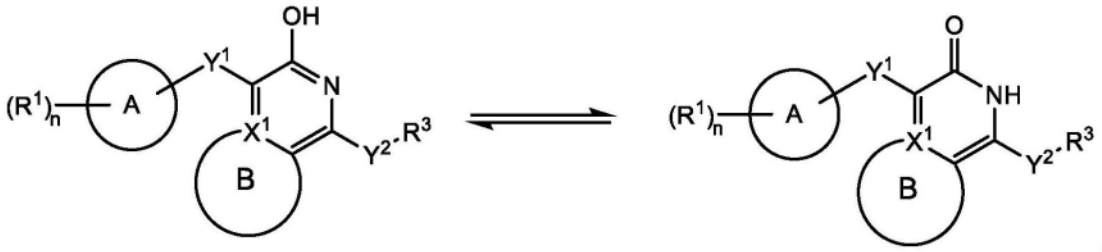
[0164] “药学上可接受的盐”还包括酸加成盐和碱加成盐二者。“药学上可接受的酸加成盐”可以指保留游离碱的生物有效性和特性(其不是生物学上或在其他方面不希望的)的那些盐,并且可以用以下物质来形成:无机酸,诸如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,以及有机酸,诸如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、已二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、已酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环已基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0165] “药学上可接受的碱加成盐”可指保留游离酸的生物有效性和特性(其在生物学上或在其他方面不是不希望的)的那些盐。这些盐可以通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐可以包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。例如,无机盐可以包括但不限于铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐可以包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺,经取代的胺(包括天然存在的经取代的胺),环胺和碱性离子交换树脂,诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、癸醇、2-二甲氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环已胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺(benethamine)、苄星青

霉素(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。

[0166] 术语“互变异构体”可指一组化合物,其具有相同的原子数和原子类型,但键连接性不同并且相互平衡。“互变异构体”是这组化合物的单一成员。典型地,绘制单一互变异构体,但应理解,此单一结构可代表可能存在的所有可能的互变异构体。例子包括烯醇-酮互变异构。在绘制酮时,应理解,烯醇和酮形式都是本公开文本的一部分。

[0167] 例如,本公开文本的化合物可以互变异构形式存在。在式I、II、III、或IV的一些实施方案中,$R^2$可以是-OH,并且化合物的互变异构体可以平衡存在:

[0168] 


[0169] 本公开文本可以包括本文所述化合物的前药。如本公开文本中所用,术语“前药”可意指如下化合物,所述化合物在体内通过代谢方式(例如,通过水解)可转化为所公开的化合物。此外,如本文所用,前药可以是在体内无活性但可以典型地在从胃肠道吸收期间或在吸收之后在体内转化为活性化合物的药物。前药在体内转化为活性化合物可以化学或生物学(即,使用酶)方式完成。

[0170] 本公开文本可以包括本文所述化合物的溶剂化物。术语“溶剂化物”可指由溶质和溶剂形成的化学计量学可变的复合物。出于本公开文本目的的此类溶剂可能不干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的例子可以包括但不限于水、MeOH、EtOH、和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂化物典型地被称为水合物。水合物可以包括含有化学计量学量的水的组合物、以及含有可变量的水的组合物。

[0171] 本公开文本可以包括本文所述化合物的异构体。术语“异构体”可指具有相同组成和分子量但物理和/或化学特性不同的化合物。结构差异可以是构造(几何异构体)上的或旋转偏振光平面的能力(立体异构体)上的。关于立体异构体,本公开文本的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子,并且可以作为外消旋体、外消旋混合物和作为单独的对映异构体或非对映异构体出现。

[0172] 本公开文本可以包括本文所述化合物的立体异构体。术语“立体异构体”可指具有相同数量和类型的原子并且在那些原子之间共用相同的键连接性但在三维结构上不同的一组化合物。术语“立体异构体”可指这组化合物中的任何成员。例如,立体异构体可以是对映异构体或非对映异构体。

[0173] 此外,本公开文本可以包括所有几何异构体和位置异构体。例如,如果本公开文本的化合物包含双键或稠环,顺式和反式两种形式以及混合物都包括在本公开文本的范围内。如果化合物含有双键,则取代基可以处于E或Z构型。如果化合物含有经二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。

[0174] 术语“对映异构体”可指一对立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。术语“对映异构体”可指这对立体异构体中的单一成员。术语“外消旋”可指一对对映异构体的1:1混合

物。本公开文本可以包括本文所述化合物的对映异构体。本文公开的每种化合物包括符合化合物的一般结构的所有对映异构体。化合物可以呈外消旋或对映异构体纯的形式，或者就立体化学而言的任何其他形式。在一些实施方案中，化合物可以是(S)-对映异构体。在其他实施方案中，化合物可以是(R)-对映异构体。在又其他实施方案中，化合物可以是(+)或(-)对映异构体。

[0175] 在一些实施方案中，可以富集本公开文本的化合物和组合物以主要提供本文所述化合物的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可包含，例如，至少60摩尔％，或更优选至少75、80、85、90、95、96、97、98、99、99.5或甚至100摩尔％的一种对映异构体。在一些实施方案中，一种对映异构体富集的本文所述化合物可基本上不含另一种对映异构体，其中基本上不含可意指，所讨论的物质例如在组合物或化合物混合物中的占比为如相比于另一种对映异构体的量小于10％、或小于5％、或小于4％、或小于3％、或小于2％、或小于1％。例如，如果组合物或化合物混合物含有98克第一对映异构体和2克第二对映异构体，则可以说它含有98摩尔％的第一对映异构体和仅2摩尔％的第二对映异构体。

[0176] 术语“非对映异构体”可指通过围绕单键旋转而不能重叠的一组立体异构体。例如，顺式-和反式-双键、二环体系上的内-和外-取代、以及含有具有不同相对构型的多个立体中心的化合物可被认为是非对映异构体。术语“非对映异构体”可指这组化合物中的任何成员。在呈现的一些例子中，合成路线可产生单一非对映异构体或非对映异构体的混合物。本公开文本可以包括本文所述化合物的非对映异构体。

[0177] 在一些实施方案中，可以富集本公开文本的化合物和组合物以主要提供本文公开的化合物的一种对映异构体。非对映异构体富集的混合物可包含，例如，至少60摩尔％，或更优选至少75、99、95、96、97、98、99、或甚至100摩尔％的一种非对映异构体。

[0178] 本文所述化合物还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物。“同位素地”或“放射性标记的”化合物可以是这样的化合物，其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于典型地在自然界中发现的(即，自然存在的)原子质量或质量数的原子替代或取代。例如，在一些实施方案中，在本文所述的化合物中，氢原子被一个或多个氘或氚替代或取代。本公开文本的某些同位素标记的化合物，例如掺入放射性同位素的那些，可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(即，$^{3}H$)和碳14(即，$^{14}C$)鉴于其易于掺入和现成的检测手段，对于此目的可以是特别有用的。用较重的同位素(诸如氘，即，$^{2}H$)进行取代可以得到由更好的代谢稳定性引起的某些治疗优势(例如，增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情况下可能是优选的。可掺入本文所述化合物中的合适同位素包括但不限于$^{2}H$(也称为D，表示氘)、$^{3}H$(也称为T，表示氚)、$^{11}C$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{13}N$、$^{15}N$、$^{15}O$、$^{17}O$、$^{18}O$、$^{18}F$、$^{35}S$、$^{36}Cl$、$^{82}Br$、$^{75}Br$、$^{76}Br$、$^{77}Br$、$^{123}I$、$^{124}I$、$^{125}I$、和$^{131}I$。用正电子发射同位素，诸如$^{11}C$、$^{18}F$、$^{15}O$和$^{13}N$，进行取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究。

[0179] 当与化合物联合使用时，“有效量”可以是治疗或预防如本文所述的受试者的疾病的有效量。

[0180] 如本公开文本中所用，术语“载体”可以涵盖载体、赋形剂和稀释剂，并且可意指材料、组合物或媒剂，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料，其参与将药剂从受试者身体的一个器官或部分携带或输送至身体的另一个器官或部分。

[0181] 关于受试者，术语“治疗”可指改善受试者的障碍的至少一种症状。治疗可以包括

治愈、改善或至少部分地减轻障碍。

[0182] 关于受试者的术语“预防(prevent或preventing)”可指保持疾病或障碍不折磨受试者。预防可包括预防性治疗。例如,预防可以包括在受试者罹患疾病之前给予受试者一种或多种本文公开的化合物,并且所述给予将使受试者保持免受疾病折磨。

[0183] 除非另有指示,否则术语“障碍”在本公开文本中使用并且可与术语疾病、病症或疾患互换使用。

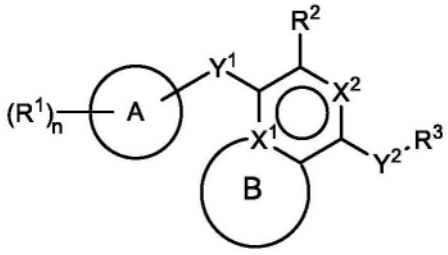
[0184] 如本公开文本中所用的术语“给予(administer、administering或administration)”是指向受试者直接给予一种或多种公开的化合物或所述一种或多种公开的化合物的药学上可接受的盐或者包含一种或多种公开的化合物的组合物,或者向所述受试者给予所述一种或多种公开的化合物或所述一种或多种公开的化合物的前药衍生物或类似物或者组合物,其可以在受试者体内形成等效量的活性化合物。

[0185] “患者”或“受试者”可以是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪、或非人灵长类动物(诸如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴)。

[0186] 本公开文本的化合物

[0187] 本公开文本的化合物包括式I’、I、II、III、IV、或V的化合物,以及任何前述化合物的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0188] 在式I的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式I-A:

[0189] 


I-A

[0190] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0191] A是芳基;

[0192] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$、或-$CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;

[0193] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-;

[0194] $X^1$是N或C;

[0195] $X^2$是N或CH;

[0196] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基;

[0197] $R^2$是-H、-$OR^b$、-$NR^5R^6$、-CN、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-

$NH_2$、卤素、-C(O)$OR^b$、-$C_3$-$C_8$环烷基、含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

[0198] $Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-C$(R^a)_2$NH-、-$(CR^a_2)_m$O-、-C(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(O)-、-S(O)$_2$N$(R^a)$-、-N$(R^a)$S(O)$_2$-、-N$(R^a)$C(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(S)N$(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(O)O-、-C(O)N$(R^a)$O-、-N$(R^a)$C(S)-、-C(S)N$(R^a)$-、或-OC(O)O-;其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0199] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[0200] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[0201] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[0202] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、-$NHCOOR^b$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[0203] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

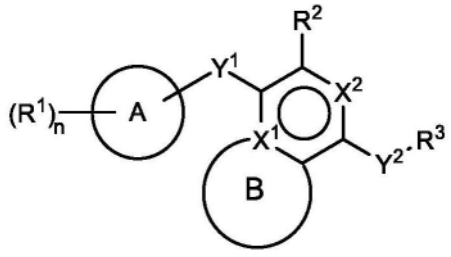
[0204] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[0205] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[0206] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0207] 在式I的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式I-B:

[0208]




I-B

[0209] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0210] A是杂芳基;

[0211] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;

[0212] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-;

[0213] $X^1$是N或C;

[0214] $X^2$是N或CH;

[0215] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基;

[0216] $R^2$是-H、-$OR^b$、-$NR^5R^6$、-CN、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-C(O)$OR^b$、-$C_3$-$C_8$环烷基、含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

[0217] $Y^2$是-$NR^a$-、-($CR^a_2$)$_m$-、-C(O)-、-C($R^a$)$_2$NH-、-($CR^a_2$)$_m$O-、-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-S(O)$_2$N($R^a$)-、-N($R^a$)S(O)$_2$-、-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、-C(O)N($R^a$)O-、-N($R^a$)C(S)-、-C(S)N($R^a$)-、或-OC(O)O-;其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0218] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[0219] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-($CH_2$)$_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[0220] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-($CH_2$)$_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-($CH_2$)$_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[0221] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-($CH_2$)$_n$$NH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-CONH($CH_2$)$_n$$COOR^b$、-$NHCOOR^b$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

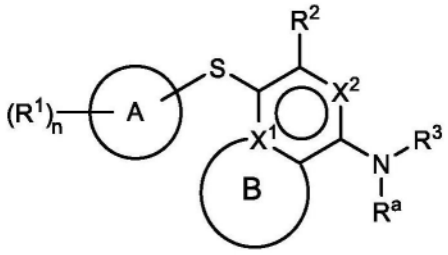
[0222] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

[0223] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[0224] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[0225] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0226] 在式II的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-A:

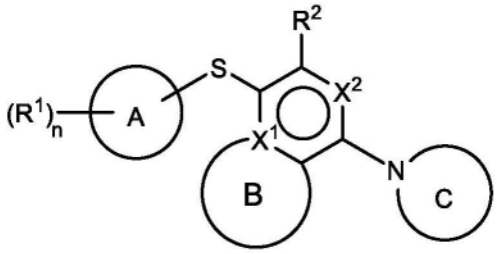
[0227] 

II-A

,

[0228] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0229] 在式II-A的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-A1:

[0230] 

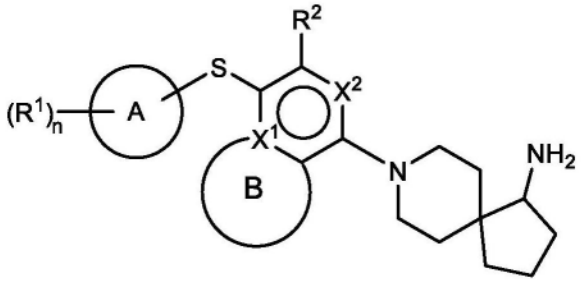
II-A1

,

[0231] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0232] C与其所附接的氮原子一起形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、或-$NH_2$取代。

[0233] 在式II-A的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-A2:

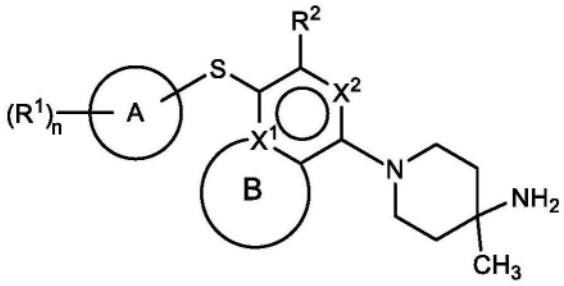
[0234] 

II-A2

,

[0235] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

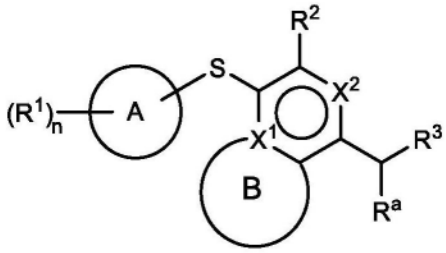
[0236] 在式II-A的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-A3:

[0237] 

II-A3 ,

[0238] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

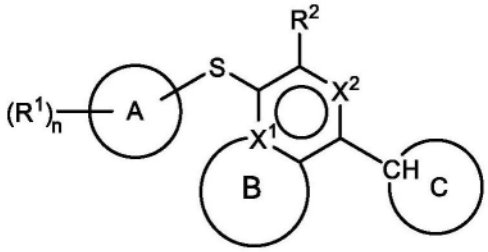
[0239] 在式II的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-B:

[0240] 

II-B ,

[0241] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0242] 在式II-B的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-B1:

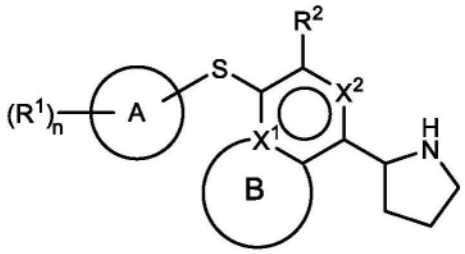
[0243] 

II-B1 ,

[0244] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0245] C与其所附接的碳原子一起形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环,其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、或-$NH_2$取代。

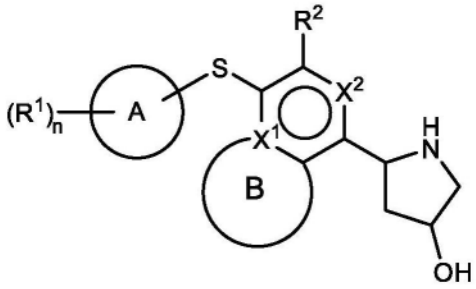
[0246] 在式II-B的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-B2:

[0247] 

II-B2 ,

[0248] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

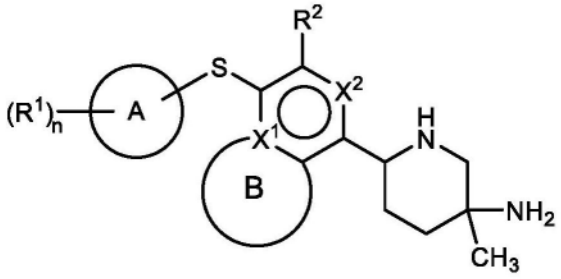
[0249] 在式II-B的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-B3:

[0250] 

II-B3 ,

[0251] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

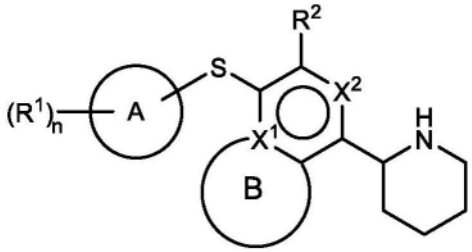
[0252] 在式II-B的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-B4:

[0253] 

II-B4 ,

[0254] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

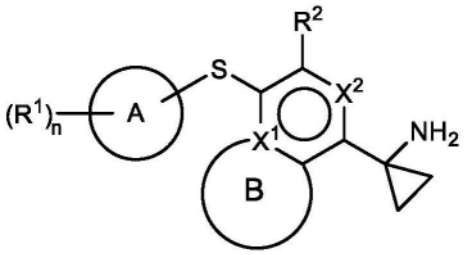
[0255] 在式II-B的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-B5:

[0256] 

II-B5 ,

[0257] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0258] 在式II-B的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-B6:

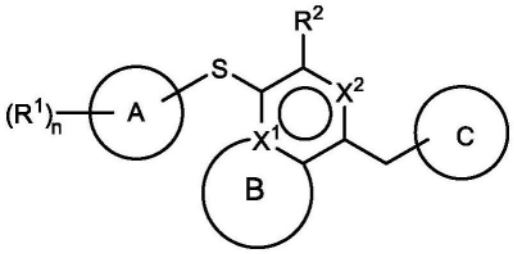
[0259] 

II-B6

,

[0260] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0261] 在式II的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-C:

[0262] 

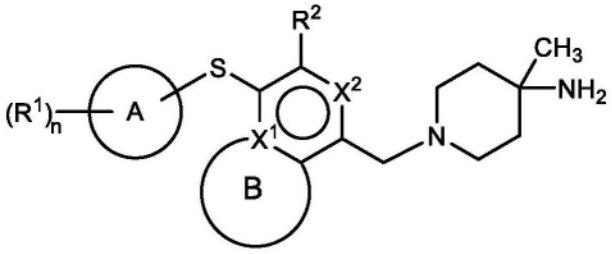
II-C

,

[0263] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0264] C形成3至12元单环或多环杂环,其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、或-$NH_2$取代。

[0265] 在式II-C的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-C1:

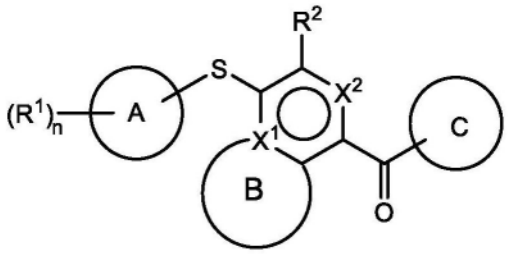
[0266] 

II-C1

,

[0267] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0268] 在式II的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-D:

[0269] 

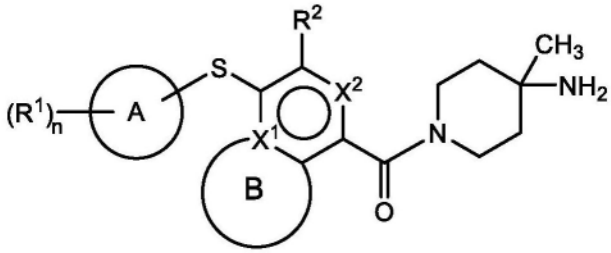
II-D

，

[0270] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0271] C形成3至12元单环或多环杂环，其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、或-$NH_2$取代。

[0272] 在式II-D的化合物的一个或多个实施方案中，所述化合物具有式II-D1：

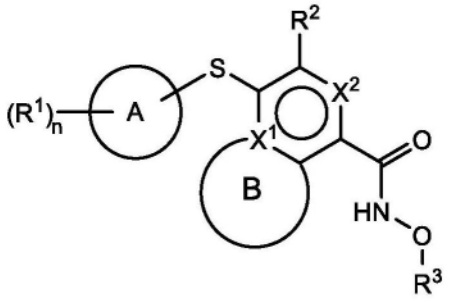
[0273] 

II-D1

，

[0274] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0275] 在式II的化合物的一个或多个实施方案中，所述化合物具有式II-E：

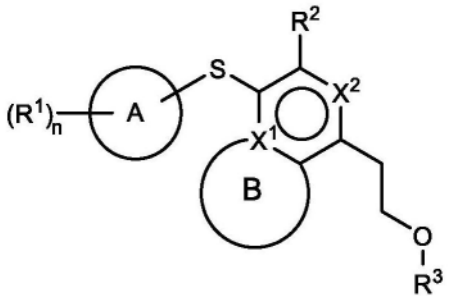
[0276] 

II-E

，

[0277] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

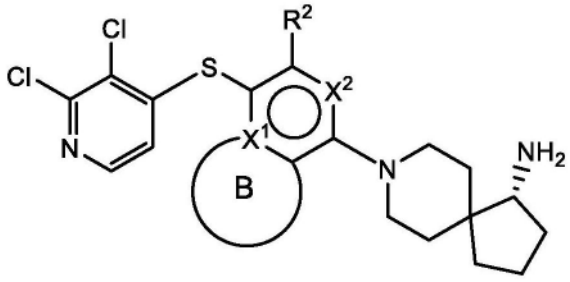
[0278] 在式II的化合物的一个或多个实施方案中，所述化合物具有式II-F：

[0279] 

II-F ,

[0280] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

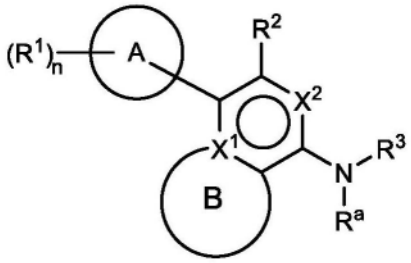
[0281] 在式II的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式II-G:

[0282] 

II-G ,

[0283] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中$R^2$是芳基或杂芳基。

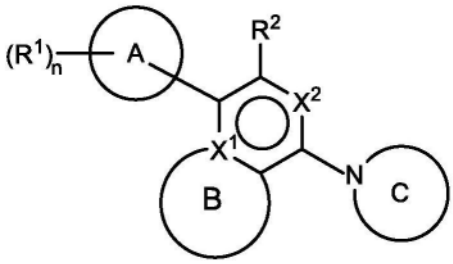
[0284] 在式III的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式III-A:

[0285] 

III-A ,

[0286] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0287] 在式III-A的化合物的一个或多个实施方案中,所述化合物具有式III-A1:

[0288] 

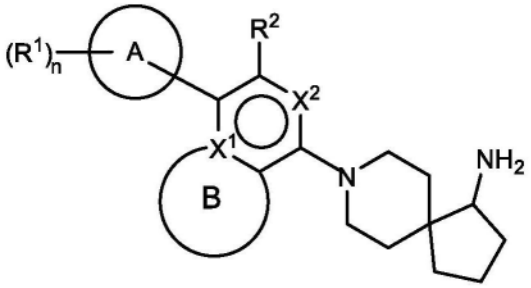
III-A1

，

[0289] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中

[0290] C与其所附接的氮原子一起形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环，其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、或-$NH_2$取代。

[0291] 在式III-A的化合物的一个或多个实施方案中，所述化合物具有式III-A2：

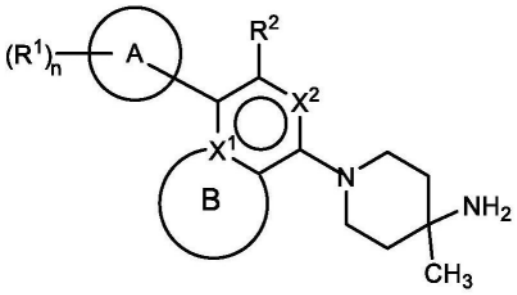
[0292] 

III-A2

，

[0293] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0294] 在式III-A的化合物的一个或多个实施方案中，所述化合物具有式III-A3：

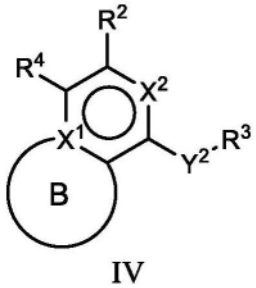
[0295] 

III-A3

，

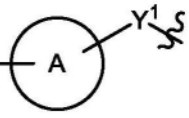
[0296] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

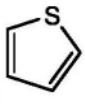
[0297] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物是式IV的化合物：

[0298] 

IV

[0299] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0300] $R^4$是H或；

[0301] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基，条件是所述杂芳基不是 或；

[0302] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、-$OR^5$、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；

[0303] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-；

[0304] $X^1$是N或C；

[0305] $X^2$是N或CH；

[0306] B，包括在附接点上的原子，是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基，其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0307] $R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-$C_3$-$C_8$环烷基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基不经由氮原子附接；

[0308] $Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-C($R^a$)$_2$NH-、-$(CR^a_2)_m$O-、-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-S(O)$_2$N($R^a$)-、-N($R^a$)S(O)$_2$-、-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、-C(O)N($R^a$)O-、-N($R^a$)C(S)-、-C(S)N($R^a$)-、或-OC(O)O-；其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0309] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代，其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

[0310] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D，-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_nOH$、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0311] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$，其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_nOH$、

杂环基、或螺杂环基取代;或者

[0312] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基;

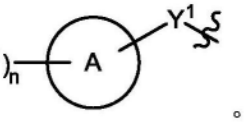
[0313] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

[0314] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[0315] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[0316] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0317] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。

[0318] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^4$是

在某些此类实施方案中,$Y^1$是-S-或直接键。在式IV的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式IV的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[0319] 在式IV的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式IV的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[0320] 在式IV的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0321] 在式IV的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0322] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0323] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0324] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0325] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0326] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0327] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0328] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0329] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0330] 在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0331] 在式IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0332] 在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

[0333] 在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

[0334] 在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0335] 在式IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0336] 在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、-OH、$-NH_2$、氧代基、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-NH_2$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-CF_3$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-CHF_2$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-CH_2F$取代。在式IV的一个或多个实施方案中,B被一个或多个$-(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0337] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0338] a)$R^4$是H;

[0339] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH;

[0340] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、-OH、$-NH_2$、氧代基、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代;

[0341] d)$R^2$是-H、$-C_1$-$C_6$烷基、或$-NH_2$;

[0342] e)$Y^2$是$-NR^a-$,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0343] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、-OH、$-NH_2$、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。

[0344] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的

盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0345] a)$R^4$是H；

[0346] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

[0347] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0348] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0349] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0350] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0351] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0352] a)$R^4$是H；

[0353] b)$X^1$是C并且$X^2$是N；

[0354] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0355] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0356] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0357] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0358] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0359] a)$R^4$是H；

[0360] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH；

[0361] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0362] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0363] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0364] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0365] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0366] a)$R^4$是H；

[0367] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH;

[0368] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0369] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0370] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0371] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0372] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0373] a)$R^4$是H;

[0374] b)$X^1$是N并且$X^2$是N;

[0375] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0376] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0377] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0378] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0379] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0380] a)$R^4$是H;

[0381] b)$X^1$是C并且$X^2$是N;

[0382] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0383] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0384] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0385] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0386] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0387] a)$R^4$是H;

[0388] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH;

[0389] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0390] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0391] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0392] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0393] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0394] a)$R^4$是H；

[0395] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH；

[0396] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0397] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0398] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0399] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0400] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0401] a)$R^4$是H；

[0402] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

[0403] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0404] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0405] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0406] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0407] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0408] a)$R^4$是H；

[0409] b)$X^1$是C并且$X^2$是N；

[0410] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0411] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0412] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0413] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0414] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0415] a)$R^4$是H;

[0416] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH;

[0417] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0418] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0419] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0420] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0421] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0422] a)$R^4$是H;

[0423] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH;

[0424] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0425] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0426] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0427] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0428] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0429] a)$R^4$是H;

[0430] b)$X^1$是N并且$X^2$是N;

[0431] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0432] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0433] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0434] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0435] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的

盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0436] a)$R^4$是H；

[0437] b)$X^1$是C并且$X^2$是N；

[0438] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0439] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0440] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0441] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0442] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0443] a)$R^4$是H；

[0444] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH；

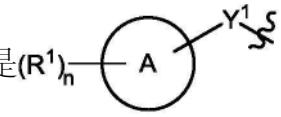
[0445] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0446] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0447] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0448] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0449] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0450] a)$R^4$是

，A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是-S-；

[0451] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH；

[0452] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

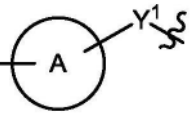
[0453] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0454] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0455] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0456] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更

多个：

[0457] a)$R^4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是-S-；

[0458] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

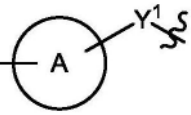
[0459] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0460] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0461] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0462] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0463] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0464] a)$R^4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是-S-；

[0465] b)$X^1$是C并且$X^2$是N；

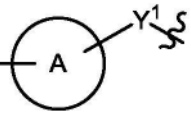
[0466] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0467] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0468] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0469] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0470] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0471] a)$R^4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是-S-；

[0472] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH；

[0473] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

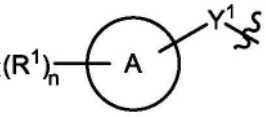
[0474] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0475] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0476] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷

基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0477] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0478] a)$R^4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是-S-;

[0479] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH;

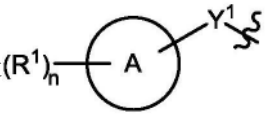
[0480] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0481] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0482] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0483] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0484] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0485] a)$R^4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是-S-;

[0486] b)$X^1$是N并且$X^2$是N;

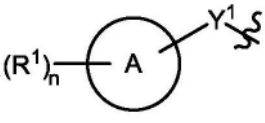
[0487] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0488] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0489] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0490] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0491] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0492] a)$R^4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是-S-;

[0493] b)$X^1$是C并且$X^2$是N;

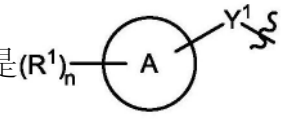
[0494] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0495] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0496] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0497] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0498] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0499] a)$R^4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是-S-;

[0500] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH;

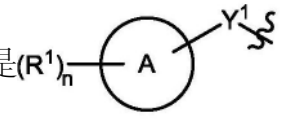
[0501] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0502] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0503] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0504] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0505] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0506] a)$R^4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是-S-;

[0507] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH;

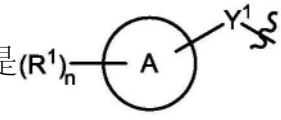
[0508] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0509] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0510] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0511] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0512] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0513] a)$R_4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y_1$是-S-;

[0514] b)$X^1$是N并且$X^2$是N;

[0515] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0516] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0517] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0518] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0519] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0520] a)$R_4$是

A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y_1$是-S-;

,

[0521] b)$X^1$是C并且$X^2$是N;

[0522] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0523] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0524] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0525] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0526] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0527] a)$R_4$是

A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y_1$是-S-;

,

[0528] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH;

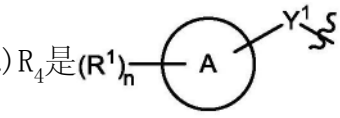
[0529] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0530] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0531] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0532] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0533] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0534] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是-S-；

[0535] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH；

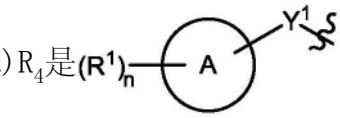
[0536] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0537] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0538] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0539] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0540] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0541] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是-S-；

[0542] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

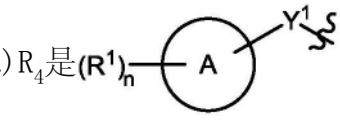
[0543] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0544] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0545] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0546] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0547] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0548] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是-S-；

[0549] b)$X^1$是C并且$X^2$是N；

[0550] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

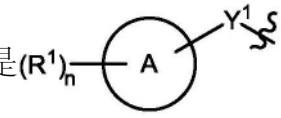
[0551] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0552] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0553] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0554] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的

盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0555] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是-S-；

[0556] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH；

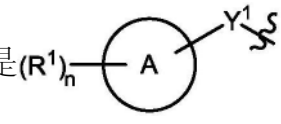
[0557] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0558] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0559] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0560] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0561] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0562] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是直接键；

[0563] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH；

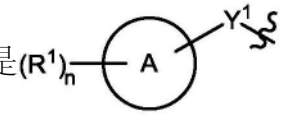
[0564] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0565] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0566] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0567] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0568] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0569] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是直接键；

[0570] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

[0571] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

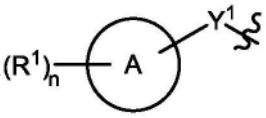
[0572] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0573] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0574] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷

基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0575] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0576] a)$R_4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y_1$是直接键;

[0577] b)$X^1$是C并且$X^2$是N;

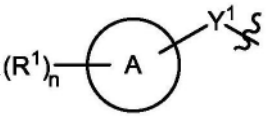
[0578] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0579] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0580] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0581] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0582] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0583] a)$R_4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y_1$是直接键;

[0584] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH;

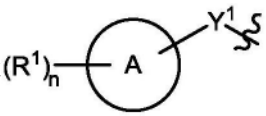
[0585] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0586] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0587] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0588] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0589] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0590] a)$R_4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y_1$是直接键;

[0591] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH;

[0592] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

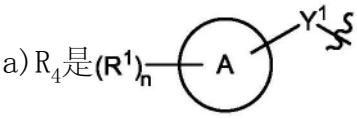
[0593] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0594] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键

如所绘示与$R^3$结合；

[0595] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0596] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0597] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是直接键；

[0598] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

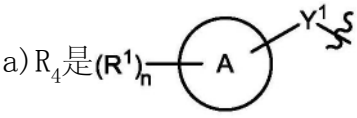
[0599] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0600] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0601] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0602] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0603] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0604] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是直接键；

[0605] b)$X^1$是C并且$X^2$是N；

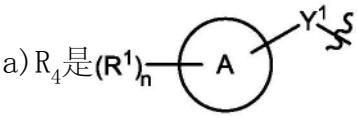
[0606] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0607] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0608] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0609] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0610] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0611] a)$R_4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是直接键；

[0612] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH；

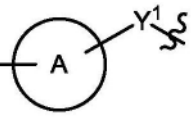
[0613] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0614] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0615] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0616] f)$R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0617] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0618] a)$R_4$是

，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y_1$是直接键；

[0619] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH；

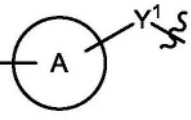
[0620] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0621] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0622] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0623] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0624] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0625] a)$R^4$是

，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是直接键；

[0626] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

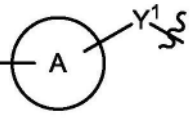
[0627] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0628] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0629] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0630] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0631] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0632] a)$R^4$是

，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是直接键；

[0633] b)$X^1$是C并且$X^2$是N;

[0634] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0635] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0636] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0637] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0638] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0639] a)$R^4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是直接键;

[0640] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH;

[0641] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0642] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0643] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0644] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0645] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0646] a)$R^4$是,A是单环或多环芳基或吡啶基,并且$Y^1$是直接键;

[0647] b)$X^1$是C并且$X^2$是CH;

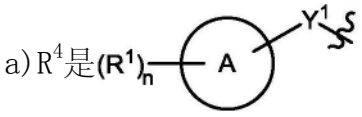
[0648] c)B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0649] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;

[0650] e)$Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0651] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0652] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物,式IV的化合物,以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个:

[0653] a)$R^4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是直接键；

[0654] b)$X^1$是N并且$X^2$是N；

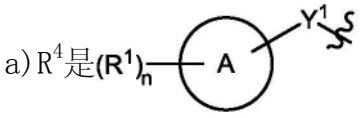
[0655] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0656] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0657] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0658] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0659] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0660] a)$R^4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是直接键；

[0661] b)$X^1$是C并且$X^2$是N；

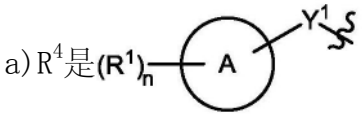
[0662] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0663] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0664] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0665] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0666] 在一些实施方案中，本公开文本的化合物，式IV的化合物，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体具有以下特征中的一个、两个或三个或更多个：

[0667] a)$R^4$是，A是单环或多环芳基或吡啶基，并且$Y^1$是直接键；

[0668] b)$X^1$是N并且$X^2$是CH；

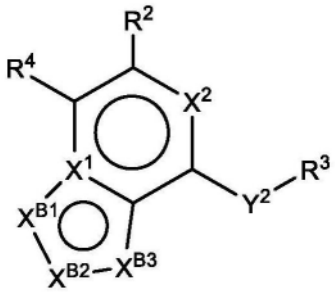
[0669] c)B，包括在附接点上的原子，是单环5至12元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[0670] d)$R^2$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；

[0671] e)$Y^2$是-$NR^a$-，其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合，并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[0672] f)$R^3$与$R^a$组合形成5至12元螺杂环，其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0673] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-A:

[0674] 

IV-A

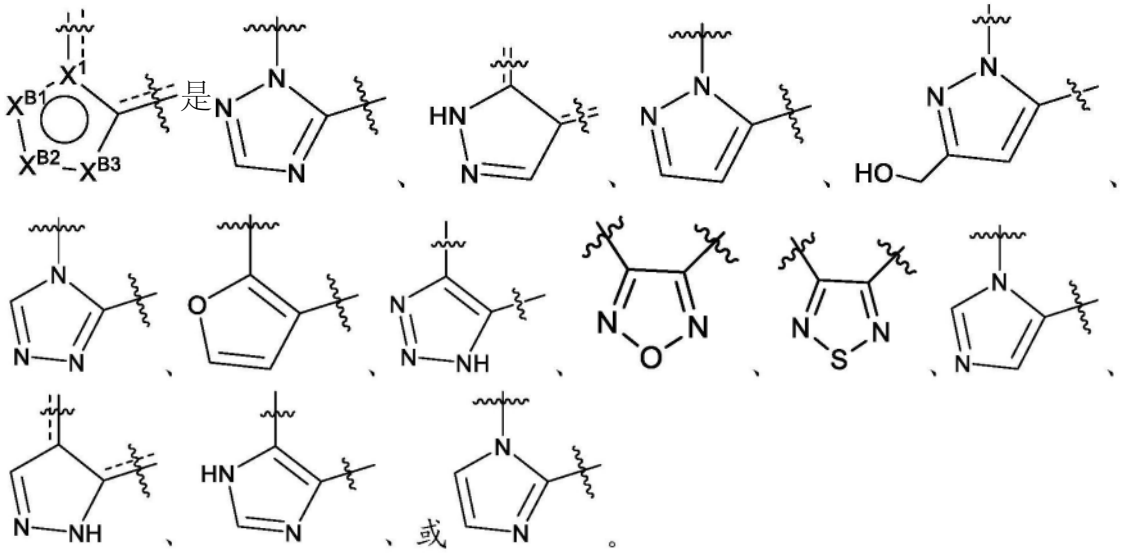
[0675] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B1}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;$X^{B2}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如果$X^1$是C,则$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

[0676] 在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B1}$是S。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B1}$是O。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B2}$是S。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B2}$是O。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B3}$是S。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B3}$是O。

[0677] 在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B1}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;$X^{B2}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、或$CR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-A的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。

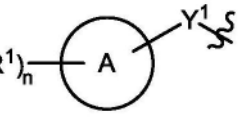
[0678] 在式IV-A的一些实施方案中,$R^9$是-$(CH_2)_nOH$并且n是1。在式IV-A的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0679] 在式IV-A的某些实施方案中,其中 ------ 是单键或双键以满足化合价规则的



是、、、、、、、、、、、、、或。

[0680] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。

[0681] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^4$是在某些此类实施方案中,$Y^1$是-S-或直接键。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[0682] 在式IV-A的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式IV-A的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[0683] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0684] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-A的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0685] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0686] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0687] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0688] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0689] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0690] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

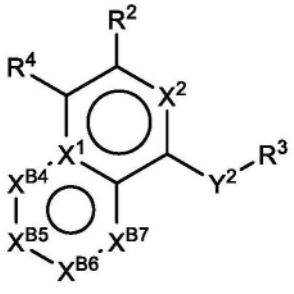
[0691] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0692] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0693] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0694] 在式IV-A的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-A的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0695] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-B:

[0696] 

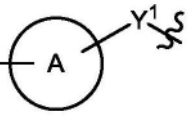

IV-B

[0697] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B4}$是N或$CR^9$;$X^{B5}$是N或$CR^9$;$X^{B6}$是N或$CR^9$;并且$X^{B7}$是N或$CR^9$,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如果$X^1$是C,则$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

[0698] 在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B4}$是N。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B4}$是$CR^9$。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B5}$是N。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B5}$是$CR^9$。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B6}$是N。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B6}$是$CR^9$。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B7}$是N。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B7}$是$CR^9$。在式IV-B的某些实施方案中,$X^{B4}$是N,$X^{B5}$是$CR^9$,$X^{B6}$是N,并且$X^{B7}$是$CR^9$。在某些此类实施方案中,$R^9$在每次出现时独立地是-H。

[0699] 在式IV-B的一些实施方案中,$R^9$是-$(CH_2)_nOH$并且n是1。在式IV-B的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0700] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。

[0701] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^4$是

在某些此类实施方案中,$Y^1$是-S-或直接键。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[0702] 在式IV-B的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式IV-B的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[0703] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0704] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-B的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0705] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0706] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-B的一个

或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0707] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0708] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0709] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0710] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0711] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

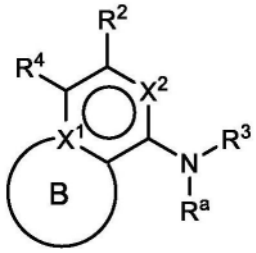
[0712] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0713] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳

基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0714] 在式IV-B的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-B的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

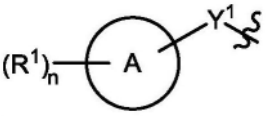
[0715] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-C:

[0716] 


IV-C

[0717] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体。

[0718] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。

[0719] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^4$是

在某些此类实施方案中,$Y^1$是-S-或直接键。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[0720] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0721] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-C的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0722] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0723] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-C的一个

或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0724] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0725] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0726] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0727] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0728] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0729] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-C的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0730] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的

单环或多环5至12元杂环。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

[0731] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-C的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

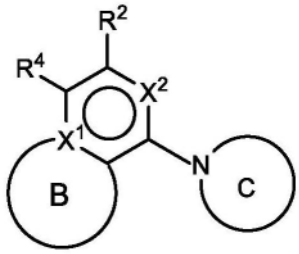
[0732] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0733] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-C的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0734] 在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-C的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0735] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-D:

[0736]



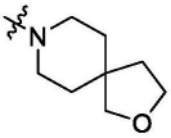
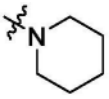
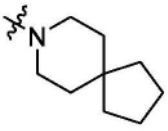

IV-D

[0737] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中:

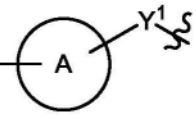
[0738] C与其所附接的氮原子一起形成3至12元单环杂环、3至12元多环杂环、或5至12元螺杂环,其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-D的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-D的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0739] 在式IV-D的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12

元单环杂环。在式IV-D的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12元多环杂环。在式IV-D的某些实施方案中,与其所附接的氮原子一起是任选经取代的5至12元螺杂环。

[0740] 在式IV-D的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的在式IV-D的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的。在式IV-D的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的。

[0741] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。

[0742] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R_4$是在某些此类实施方案中,$Y^1$是-S-或直接键。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[0743] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0744] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-D的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0745] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0746] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0747] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0748] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-D的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0749] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

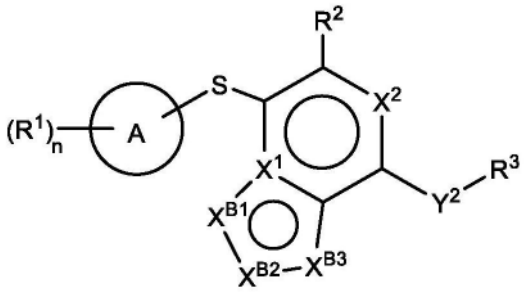
[0750] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-D的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

[0751] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0752] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-D的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0753] 在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_n$OH取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$(CH_2)_n$OH、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-D的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_n$$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0754] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-E:

[0755] 

IV-E

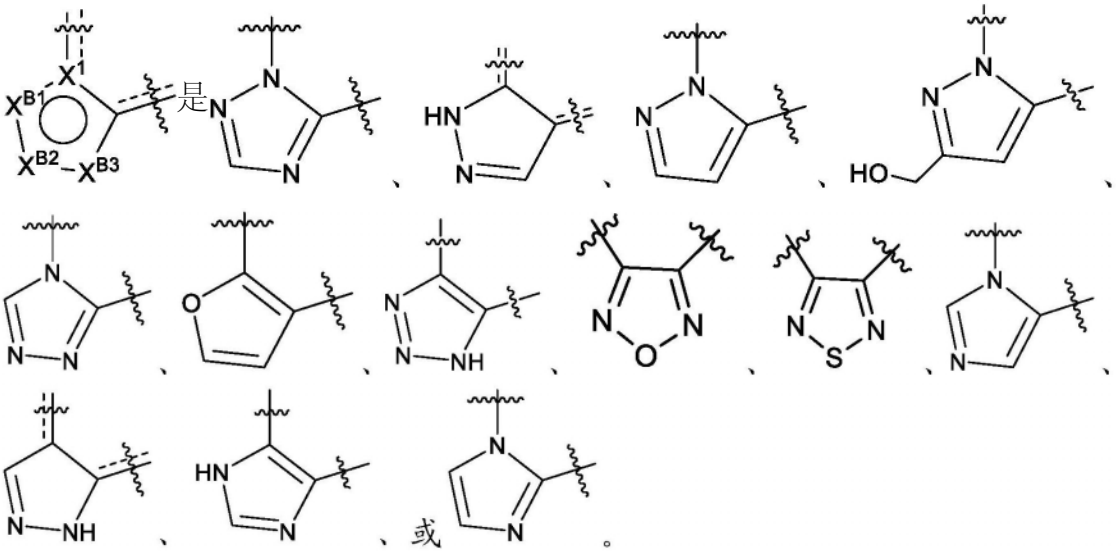
[0756] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B1}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;$X^{B2}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如果$X^1$是C,则$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

[0757] 在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B1}$是S。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B1}$是O。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B2}$是S。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B2}$是O。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B3}$是S。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B3}$是O。

[0758] 在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B1}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;$X^{B2}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、或$CR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-E的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。

[0759] 在式IV-E的一些实施方案中,$R^9$是-$(CH_2)_nOH$并且n是1。在式IV-E的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0760] 在式IV-E的某些实施方案中,其中------是单键或双键以满足化合价规则的



[0761] 在式IV-E的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式IV-E的化合物

的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[0762] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0763] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-E的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0764] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0765] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0766] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0767] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0768] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0769] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

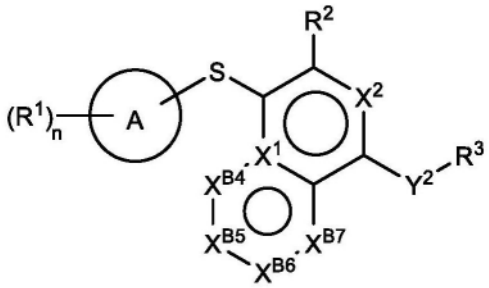
[0770] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0771] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0772] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0773] 在式IV-E的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-E的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0774] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-F:

[0775] 


IV-F

[0776] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B4}$是N或$CR^9$;$X^{B5}$是N或$CR^9$;$X^{B6}$是N或$CR^9$;并且$X^{B7}$是N或$CR^9$,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如果$X^1$是C,则$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

[0777] 在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B4}$是N。在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B4}$是$CR^9$。在式

IV-F的某些实施方案中,$X^{B5}$是N。在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B5}$是$CR^9$。在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B6}$是N。在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B6}$是$CR^9$。在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B7}$是N。在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B7}$是$CR^9$。在式IV-F的某些实施方案中,$X^{B4}$是N,$X^{B5}$是$CR^9$,$X^{B6}$是N,并且$X^{B7}$是$CR^9$。在某些此类实施方案中,$R^9$在每次出现时独立地是-H。

[0778] 在式IV-F的一些实施方案中,$R^9$是$-(CH_2)_nOH$并且n是1。在式IV-F的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0779] 在式IV-F的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是$-(CR^a_2)_m-$。在式IV-F的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是$-NR^a-$。

[0780] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0781] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-F的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0782] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、$-OR^5$、卤素、$-C_1$-$C_6$烷基、-CN、或$-NR^5R^6$。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、$-OR^5$或卤素。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或$-OR^5$。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或$-NR^5R^6$。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、$-OR^5$或$-NR^5R^6$。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或$-NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或$-NH_2$。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0783] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或$-C_1$-$C_6$烷基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是$-C_1$-$C_6$烷基。

[0784] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、$-OR^5$、或$-NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、$-NR^5R^6$、$-C_1$-$C_6$烷基、或$-NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、$-OR^5$、或$-NR^5R^6$取代。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-NR^5R^6$。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-NH_2$。

[0785] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0786] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的$-C_1$-$C_6$烷基。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0787] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0788] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

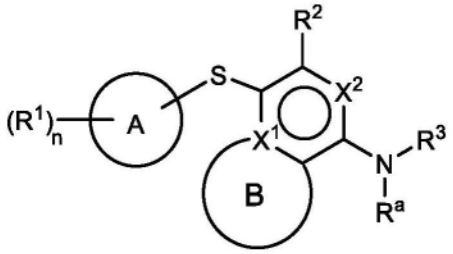
[0789] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0790] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0791] 在式IV-F的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-F的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0792] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-G:

[0793]




IV-G

[0794] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体。

[0795] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0796] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-G的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0797] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0798] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0799] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0800] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0801] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子

一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0802] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0803] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0804] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-G的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0805] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

[0806] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-G的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

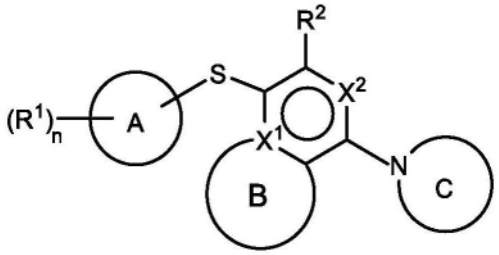
[0807] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0808] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-G的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0809] 在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或

多个-$CF_3$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-G的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0810] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-H:

[0811] 

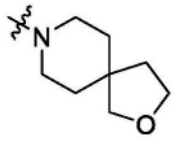

IV-H

[0812] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中:

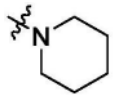
[0813] C与其所附接的氮原子一起形成3至12元单环杂环、3至12元多环杂环、或5至12元螺杂环,其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-H的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-H的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0814] 在式IV-H的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-H的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12元多环杂环。在式IV-H的某些实施方案中,与其所附接的氮原子一起是任选经取代的5至12元螺杂环。

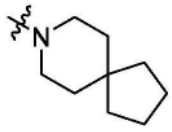
[0815] 在式IV-H的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的




在式IV-H的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的。




在式IV-H的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的。




。

[0816] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0817] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-H的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0818] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0819] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0820] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0821] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-H的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0822] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

[0823] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-H的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

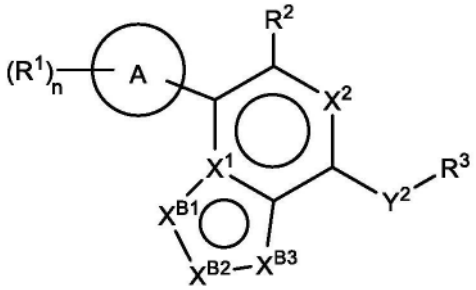
[0824] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0825] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-H的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0826] 在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_n$OH取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、

氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-H的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0827] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-I:

[0828] 

IV-I

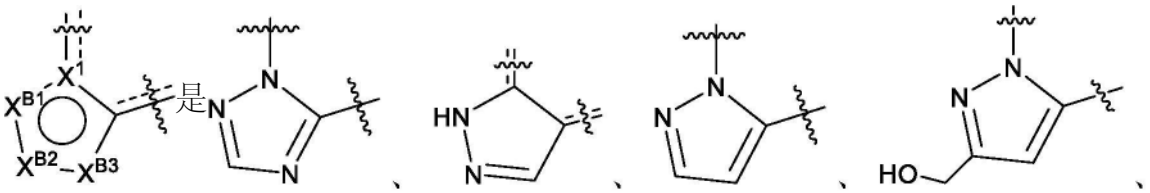
[0829] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B1}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;$X^{B2}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如果$X^1$是C,则$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

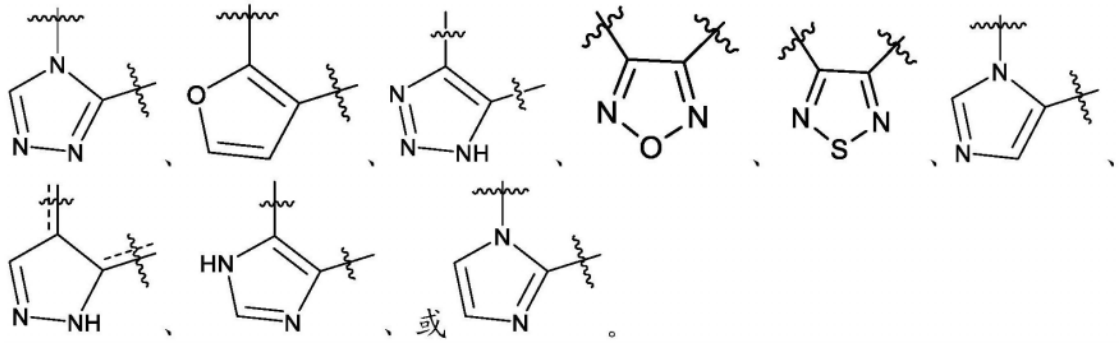
[0830] 在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B1}$是S。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B1}$是O。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B2}$是S。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B2}$是O。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B3}$是S。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B3}$是O。

[0831] 在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B1}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;$X^{B2}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、或$CR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-I的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。

[0832] 在式IV-I的一些实施方案中,$R^9$是-$(CH_2)_nOH$并且n是1。在式IV-I的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0833] 在式IV-I的某些实施方案中,其中 ------ 是单键或双键以满足化合价规则的





[0834] 在式IV-I的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式IV-I的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[0835] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0836] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-I的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0837] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0838] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0839] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0840] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0841] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-I的一个或多个

实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0842] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

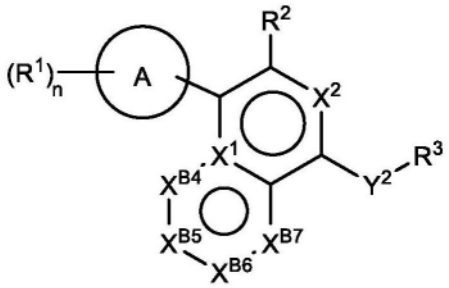
[0843] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0844] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0845] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0846] 在式IV-I的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-I的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0847] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-J:

[0848] 

IV-J

[0849] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B4}$是N或$CR^9$;$X^{B5}$是N或$CR^9$;$X^{B6}$是N或$CR^9$;并且$X^{B7}$是N或$CR^9$,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如果$X^1$是C,则$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

[0850] 在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B4}$是N。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B4}$是$CR^9$。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B5}$是N。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B5}$是$CR^9$。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B6}$是N。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B6}$是$CR^9$。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B7}$是N。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B7}$是$CR^9$。在式IV-J的某些实施方案中,$X^{B4}$是N,$X^{B5}$是$CR^9$,$X^{B6}$是N,并且$X^{B7}$是$CR^9$。在某些此类实施方案中,$R^9$在每次出现时独立地是-H。

[0851] 在式IV-J的一些实施方案中,$R^9$是-$(CH_2)_nOH$并且n是1。在式IV-J的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0852] 在式IV-J的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式IV-J的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[0853] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0854] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-J的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0855] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0856] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0857] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0858] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0859] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0860] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0861] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

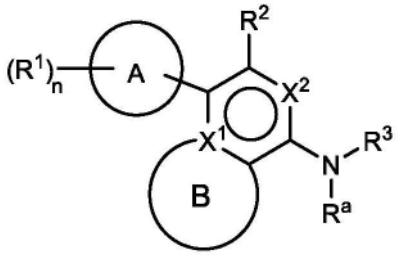
[0862] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0863] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某

些此类实施方案中,n是1。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0864] 在式IV-J的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-J的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0865] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-K:

[0866] 


IV-K

[0867] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体。

[0868] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0869] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-K的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0870] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0871] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0872] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-K

的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0873] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0874] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0875] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0876] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0877] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0878] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

[0879] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-K的一个或多个实施

方案中,杂环基环是桥接的。

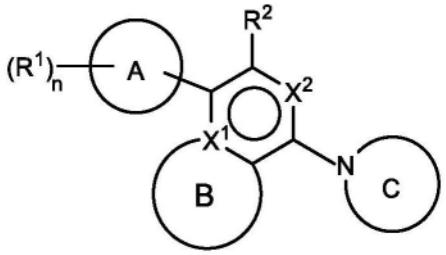
[0880] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0881] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0882] 在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-K的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0883] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-L:

[0884]



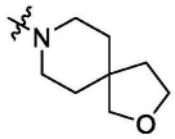

IV-L

[0885] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中:

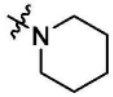
[0886] C与其所附接的氮原子一起形成3至12元单环杂环、3至12元多环杂环、或5至12元螺杂环,其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-L的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-L的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0887] 在式IV-L的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-L的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12元多环杂环。在式IV-L的某些实施方案中,与其所附接的氮原子一起是任选经取代的5至12元螺杂环。

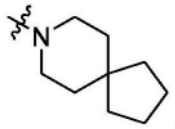
[0888] 在式IV-L的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的



在式IV-L的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的



在式IV-L的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的



[0889] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[0890] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-L的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0891] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0892] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0893] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-K的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0894] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-L的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0895] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的

单环或多环5至12元杂环。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

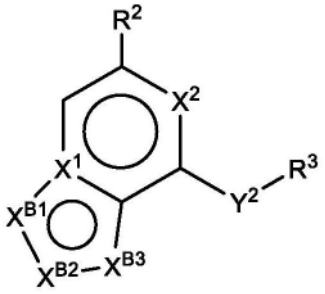
[0896] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-L的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

[0897] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0898] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-L的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0899] 在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-L的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0900] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-M:

[0901] 


IV-M

[0902] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B1}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;$X^{B2}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、$CR^9$、S、或O,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如果$X^1$是C,则$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B1}$、$X^{B2}$、和$X^{B3}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

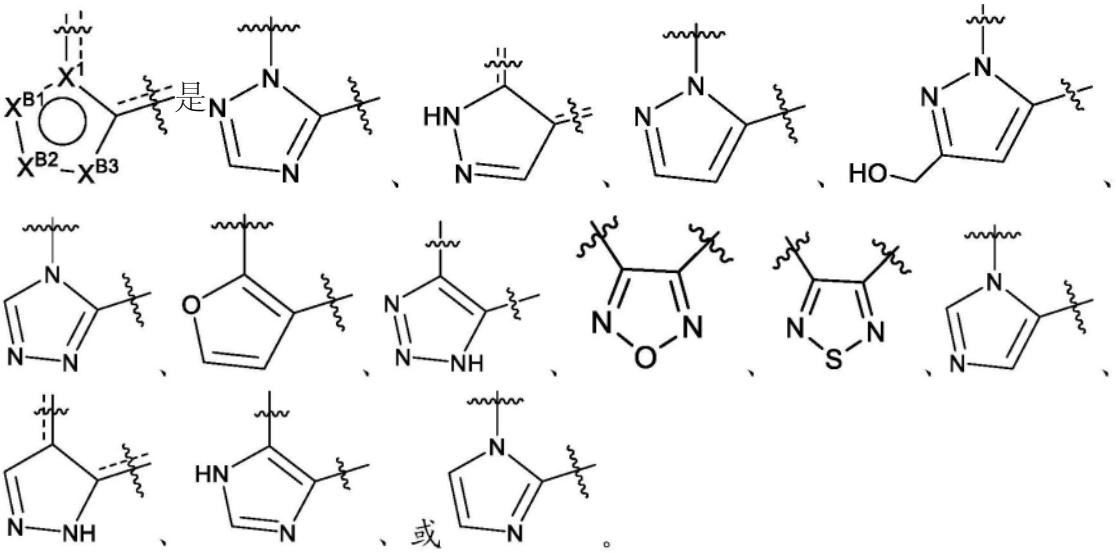
[0903] 在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B1}$是S。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B1}$是O。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-M的某些实施方案

中,$X^{B2}$是S。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B2}$是O。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B3}$是S。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B3}$是O。

[0904] 在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B1}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;$X^{B2}$是N、$NR^9$、或$CR^9$;并且$X^{B3}$是N、$NR^9$、或$CR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B1}$是N或$NR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B1}$是$CR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B2}$是N或$NR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B2}$是$CR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B3}$是N或$NR^9$。在式IV-M的某些实施方案中,$X^{B3}$是$CR^9$。

[0905] 在式IV-M的一些实施方案中,$R^9$是-$(CH_2)_n$OH并且n是1。在式IV-M的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0906] 在式IV-M的某些实施方案中,其中 ------ 是单键或双键以满足化合价规则的



[0907] 在式IV-M的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式IV-M的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[0908] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0909] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0910] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0911] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_n$OH、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某

些此类实施方案中,n是1。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

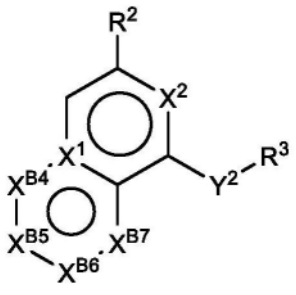
[0912] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0913] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0914] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0915] 在式IV-M的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-M的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0916] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-N:

[0917] 


IV-N

[0918] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B4}$是N或$CR^9$;$X^{B5}$是N或$CR^9$;$X^{B6}$是N或$CR^9$;并且$X^{B7}$是N或$CR^9$,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$,条件是如

果$X^1$是C,则$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的至少一个不是$CR^9$,或条件是如果$X^{B4}$、$X^{B5}$、$X^{B6}$、和$X^{B7}$中的每一个是$CR^9$,则$X^1$必须是N。

[0919] 在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B4}$是N。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B4}$是$CR^9$。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B5}$是N。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B5}$是$CR^9$。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B6}$是N。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B6}$是$CR^9$。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B7}$是N。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B7}$是$CR^9$。在式IV-N的某些实施方案中,$X^{B4}$是N,$X^{B5}$是$CR^9$,$X^{B6}$是N,并且$X^{B7}$是$CR^9$。在某些此类实施方案中,$R^9$在每次出现时独立地是-H。

[0920] 在式IV-N的一些实施方案中,$R^9$是$-(CH_2)_nOH$并且n是1。在式IV-N的一些实施方案中,$R^9$是H。

[0921] 在式IV-N的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是$-(CR^a_2)_m-$。在式IV-N的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是$-NR^a-$。

[0922] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-C_1-C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、$-OR^5$、或$-NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、$-NR^5R^6$、$-C_1-C_6$烷基、或$-NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、$-OR^5$、或$-NR^5R^6$取代。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-NR^5R^6$。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-NH_2$。

[0923] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[0924] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的$-C_1-C_6$烷基。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[0925] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1-C_6$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1-C_6$烷基、$-(CH_2)_nNH_2$、或$-NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1-C_6$烷基、-OH、$-NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。

[0926] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1-C_6$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1-C_6$烷基、$-(CH_2)_nNH_2$、或$-NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1-C_6$烷基、-OH、$-NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。

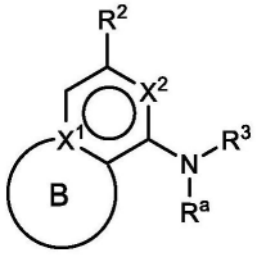
[0927] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个$-C_1-C_6$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组

合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0928] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0929] 在式IV-N的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-N的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0930] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-O:

[0931] 


IV-O

[0932] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体。

[0933] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0934] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0935] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组

合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0936] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0937] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[0938] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-O的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0939] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

[0940] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-O的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

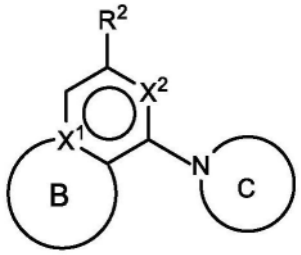
[0941] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0942] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-O的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[0943] 在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$

烷基取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-O的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0944] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-P:

[0945] 

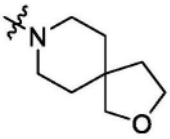

IV-P

[0946] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中:

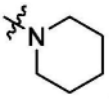
[0947] C与其所附接的氮原子一起形成3至12元单环杂环、3至12元多环杂环、或5至12元螺杂环,其中所述杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-P的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-P的一些实施方案中,C环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0948] 在式IV-P的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12元单环杂环。在式IV-P的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的3至12元多环杂环。在式IV-P的某些实施方案中,与其所附接的氮原子一起是任选经取代的5至12元螺杂环。

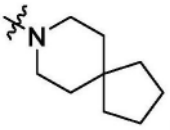
[0949] 在式IV-P的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的




在式IV-P的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的




在式IV-P的某些实施方案中,C环与其所附接的氮原子一起是任选经取代的




[0950] 在式IV-P的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-P的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-P的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-P的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式

IV-P的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[0951] 在式IV-P的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-P的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-P的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-P的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0952] 在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

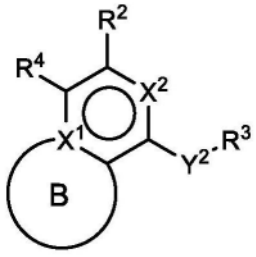
[0953] 在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-P的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

[0954] 在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0955] 在式IV-P的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-P的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

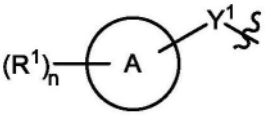
[0956] 在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_n$OH取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$(CH_2)_n$OH、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-P的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_n$$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0957] 在式IV的某些实施方案中,所述化合物具有式IV-Q:

[0958] 


IV-Q

[0959] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0960] $R^4$是H或

;

[0961] A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基,条件是所述杂芳基不是 ;

[0962] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$;

[0963] $Y^1$是-S-或直接键;

[0964] $X^1$是N或C;

[0965] $X^2$是N或CH;

[0966] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基,其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[0967] $R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代;

[0968] $Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[0969] $R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基;

[0970] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基;

[0971] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[0972] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0973] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[0974] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。

[0975] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[0976] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[0977] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[0978] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些

此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-NR^5R^6$。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^2$是$-NH_2$。

[0979] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-(CH_2)_nNH_2$、或$-NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0980] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-(CH_2)_nNH_2$、或$-NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0981] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-(CH_2)_nNH_2$、或$-NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0982] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个$-C_1$-$C_6$烷基、$-(CH_2)_nNH_2$、或$-NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0983] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[0984] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

[0985] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

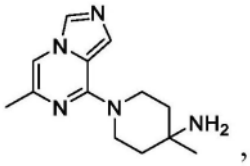
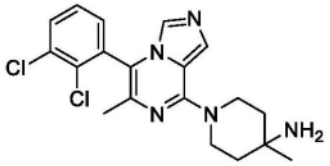
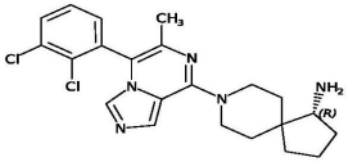
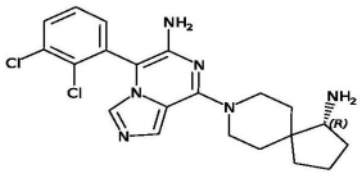
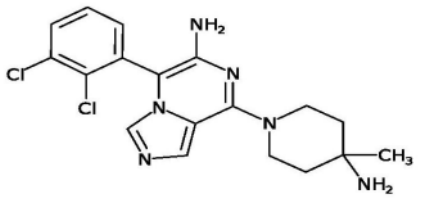
[0986] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[0987] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

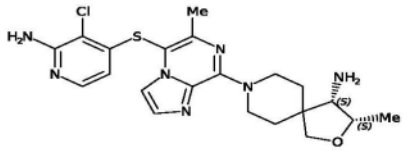
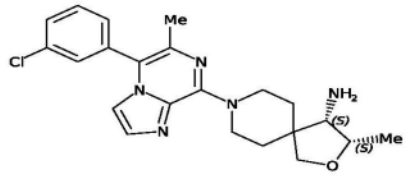
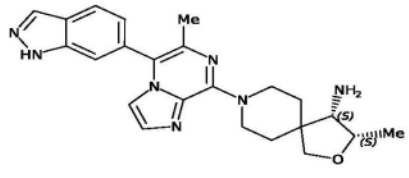
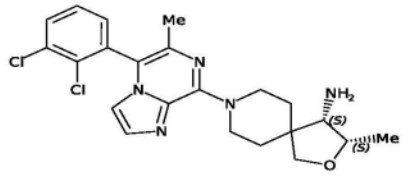
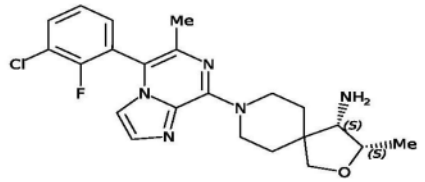
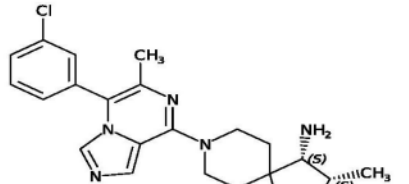
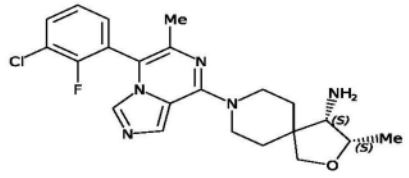
[0988] 在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式IV-Q的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[0989] 在一个或多个实施方案中,本公开文本的化合物(例如,式I'、I、II、III、或IV的化合物)可选自:

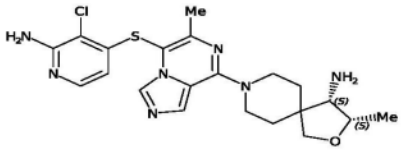
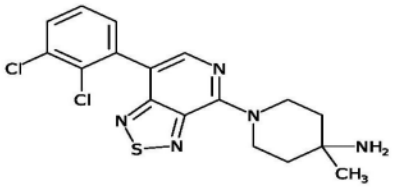
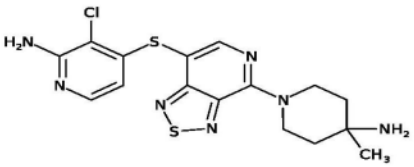
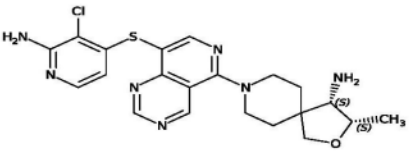
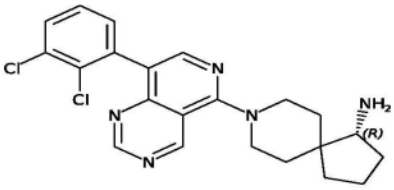
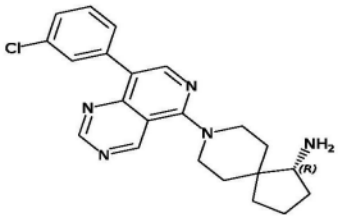
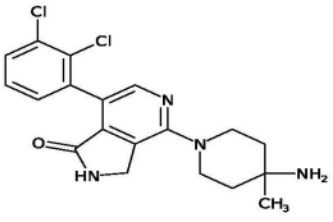
[0990]

| | |
|---|---|
| 1 |  , |
| 2 |  , |
| 3 |  , |
| 4 |  , |
| 5 |  , |

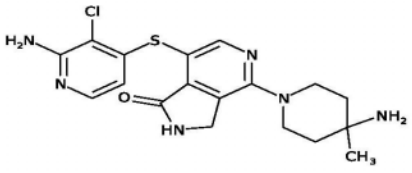
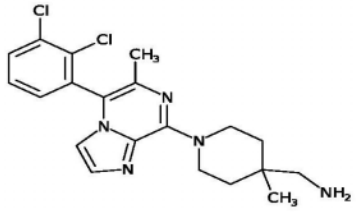
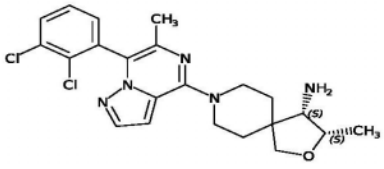
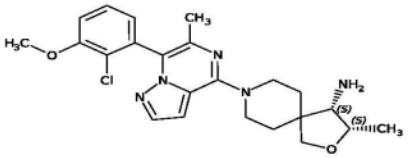
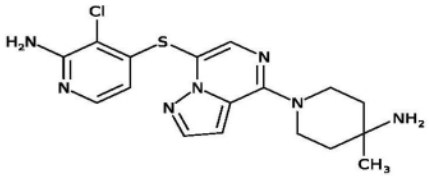
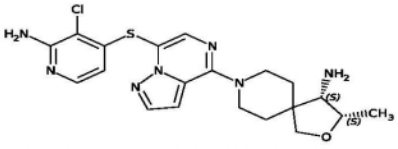
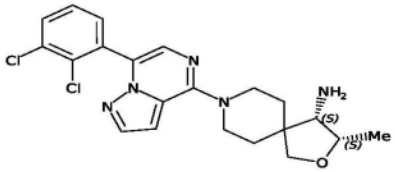
[0991]

| | |
|---|---|
| 6 |  , |
| 7 |  , |
| 8 |  , |
| 9 |  , |
| 10 |  , |
| 11 |  , |
| 12 |  , |

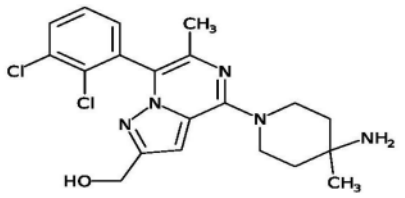
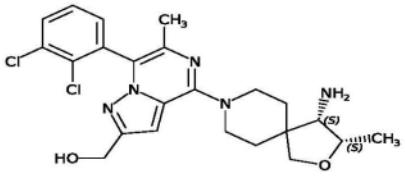
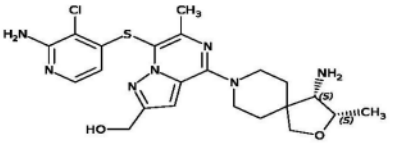
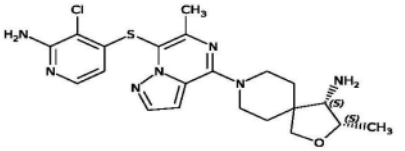
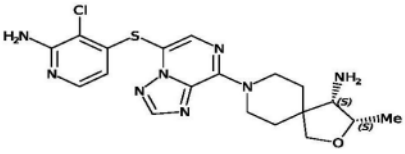
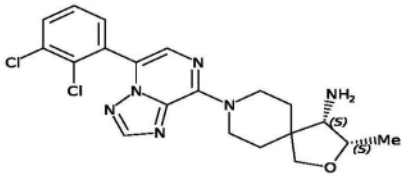
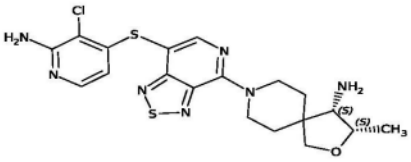
[0992]

| | |
|---|---|
| 13 |  , |
| 14 |  , |
| 15 |  , |
| 16 |  , |
| 17 |  , |
| 18 |  , |
| 19 |  , |

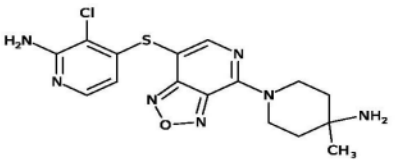
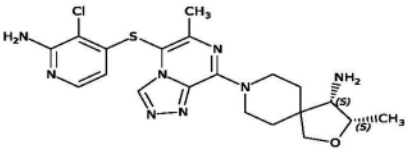
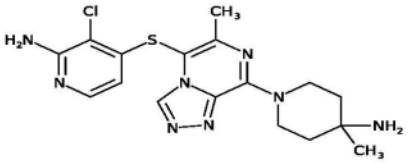
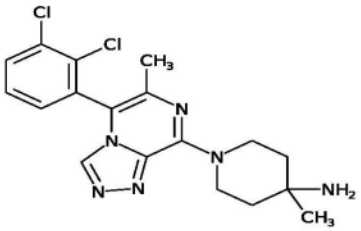
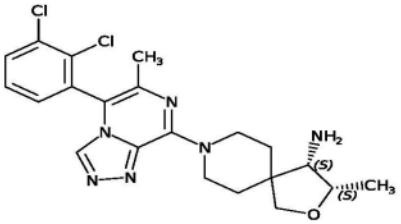
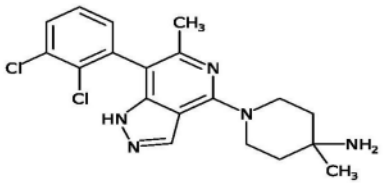
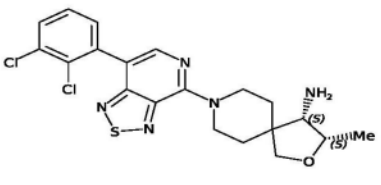
[0993]

| | |
|---|---|
| 20 |  , |
| 21 |  , |
| 22 |  , |
| 23 |  , |
| 24 |  , |
| 25 |  , |
| 26 |  , |

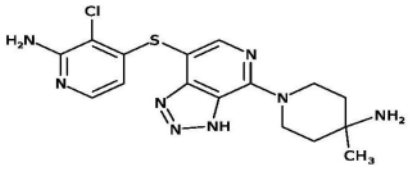
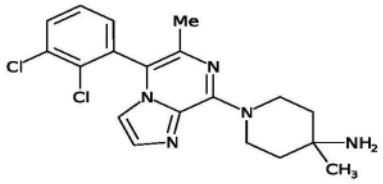
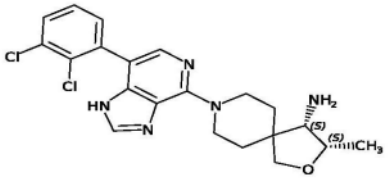
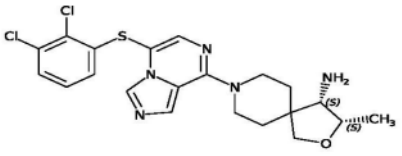
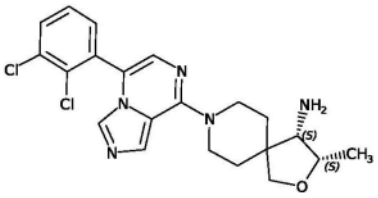
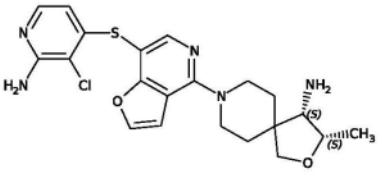
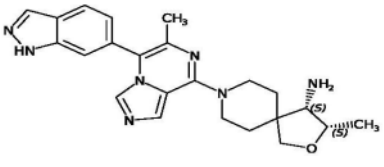
[0994]

| | |
|---|---|
| 27 |  , |
| 28 |  , |
| 29 |  , |
| 30 |  , |
| 31 |  , |
| 32 |  , |
| 33 |  , |

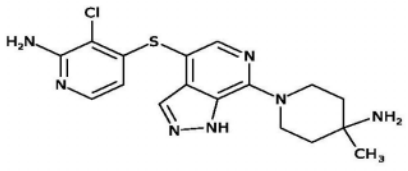
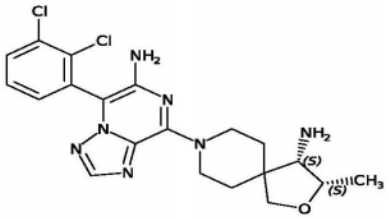
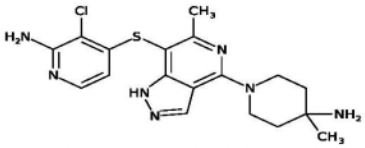
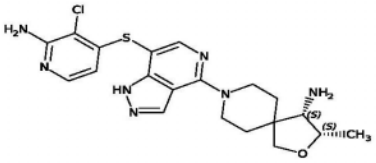
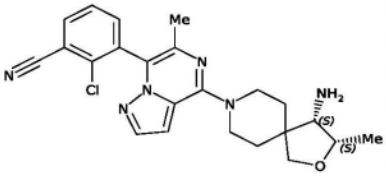
[0995]

| | |
|---|---|
| 34 |  , |
| 35 |  , |
| 36 |  , |
| 37 |  , |
| 38 |  , |
| 39 |  , |
| 40 |  , |

[0996]

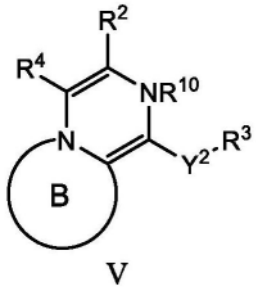
| | |
|---|---|
| 41 |  , |
| 42 |  , |
| 43 |  , |
| 44 |  , |
| 45 |  , |
| 46 |  , |
| 47 |  , |

[0997]

| | |
|---|---|
| 48 |  , |
| 49 |  , |
| 50 |  , |
| 51 |  , 和 |
| 52 |  。 |

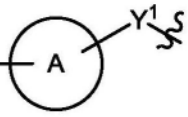
[0998] 以及任何前述化合物的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

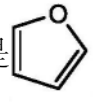
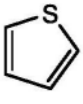
[0999] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物是式V的化合物:

[1000] 

V

[1001] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[1002] $R^4$是H或;

[1003] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基,条件是所述杂芳基不是或;

[1004] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、-$OR^5$、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;

[1005] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-;

[1006] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基,其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_n$OH、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[1007] $R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-$C_3$-$C_8$环烷基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基不经由氮原子附接;

[1008] $Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-C($R^a$)$_2$NH-、-$(CR^a_2)_m$O-、-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-S(O)$_2$N($R^a$)-、-N($R^a$)S(O)$_2$-、-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、-C(O)N($R^a$)O-、-N($R^a$)C(S)-、-C(S)N($R^a$)-、或-OC(O)O-;其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[1009] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[1010] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$F取代;

[1011] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[1012] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-

$(CH_2)_nOH$、$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基;

[1013] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、$-C_1$-$C_6$烷基、$-C_2$-$C_6$烯基、$-C_4$-$C_8$环烯基、$-C_2$-$C_6$炔基、$-C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、$-OR^7$、$-SR^7$、卤素、$-NR^7R^8$、$-NO_2$、或-CN;

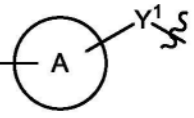
[1014] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、$-C_1$-$C_6$烷基、$-C_2$-$C_6$烯基、$-C_4$-$C_8$环烯基、$-C_2$-$C_6$炔基、$-C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、或-CN取代;

[1015] $R^{10}$是-H或$-C_1$-$C_6$烷基;

[1016] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[1017] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[1018] 在式V的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。

[1019] 在式V的一个或多个实施方案中,$R^4$是

在某些此类实施方案中,$Y^1$是-S-或直接键。在式V的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式V的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[1020] 在式V的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是$-(CR^a_2)_m-$。在式V的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是$-NR^a-$。

[1021] 在式V的化合物的一个或多个实施方案中,$R^{10}$是-H。在式V的化合物的一个或多个实施方案中,$R^{10}$是$-C_1$-$C_6$烷基。

[1022] 在式V的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式V的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式V的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式V的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式V的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式V的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式V的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式V的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[1023] 在式V的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式V的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[1024] 在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、$-OR^5$、卤素、$-C_1$-$C_6$烷基、-CN、或$-NR^5R^6$。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是$-OR^5$或卤素。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或$-OR^5$。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或$-NR^5R^6$。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、$-OR^5$或$-NR^5R^6$。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或$-NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或$-NH_2$。在式V的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[1025] 在式V的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或$-C_1$-$C_6$烷基。在式V的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式V的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是$-C_1$-$C_6$烷基。

[1026] 在式V的一个或多个实施方案中，$R^2$是-H。在式V的一个或多个实施方案中，$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基，其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中，$R^2$是甲基。在式V的一个或多个实施方案中，$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$；其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式V的一个或多个实施方案中，$R^2$是-OH。在式V的一个或多个实施方案中，$R^2$是-$NR^5R^6$。在式V的一个或多个实施方案中，$R^2$是-$NH_2$。

[1027] 在式V的一个或多个实施方案中，$R^a$是-H。

[1028] 在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[1029] 在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中，n是1。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1030] 在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中，n是1。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1031] 在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中，n是1。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1032] 在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中，n是1。在式V的一个或多个实施方案中，$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环，其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1033] 在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂环。在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂环。在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环7至12元杂环。

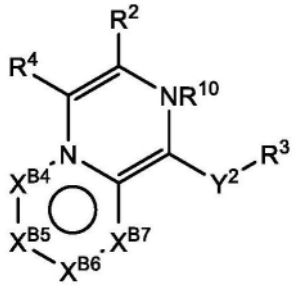
[1034] 在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式V的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

[1035] 在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环或多环5至12元杂芳基。在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[1036] 在式V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的多环5至12元杂芳基。在式V的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[1037] 在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个氧代基取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-OH取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$NH_2$取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CF_3$取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CHF_2$取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$CH_2F$取代。在式V的一个或多个实施方案中,B被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。

[1038] 在式V的某些实施方案中,所述化合物具有式V-A:

[1039] 


V-A

[1040] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中$X^{B4}$是N或$CR^9$;$X^{B5}$是N或$CR^9$;$X^{B6}$是N或$CR^9$;并且$X^{B7}$是N或$CR^9$,其中$R^9$在每次出现时独立地是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$。

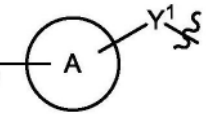
[1041] 在式V-A的某些实施方案中,$X^{B4}$是N。在式V-A的某些实施方案中,$X^{B4}$是$CR^9$。在式V-A的某些实施方案中,$X^{B5}$是N。在式V-A的某些实施方案中,$X^{B5}$是$CR^9$。在式V-A的某些实施方案中,$X^{B6}$是N。在式V-A的某些实施方案中,$X^{B6}$是$CR^9$。在式V-A的某些实施方案中,$X^{B7}$是N。在式V-A的某些实施方案中,$X^{B7}$是$CR^9$。

[1042] 在式V-A的一些实施方案中,$R^9$是-$(CH_2)_nOH$并且n是1。在式V-A的一些实施方案中,

$R^9$是H。

[1043] 在式V-A的化合物的一个或多个实施方案中,$R^{10}$是-H。在式V-A的化合物的一个或多个实施方案中,$R^{10}$是-$C_1$-$C_6$烷基。

[1044] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。

[1045] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^4$是在某些此类实施方案中,$Y^1$是-S-或直接键。在式V-A的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式V-A的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[1046] 在式V-A的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式V-A的化合物的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。

[1047] 在式V-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环环烷基。在式V-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式V-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式V-A的一个或多个实施方案中,A是苯基。在式V-A的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。在式V-A的一个或多个实施方案中,A是吡啶基。在式V-A的一个或多个实施方案中,A是吲唑基。在式V-A的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基。

[1048] 在式V-A的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是0、1、2、或3。在式V-A的一个或多个实施方案中,n在每次出现时独立地是1或2。

[1049] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或卤素。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$OR^5$。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H或-$NR^5R^6$。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$或-$NR^5R^6$。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或-$NR^5R^6$。在某些此类实施方案中,$R^5$和$R^6$都是-H。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或-$NH_2$。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^1$在每次出现时独立地是-H、-CN或卤素。

[1050] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[1051] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在某些此类实施方案中,$R^2$是甲基。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NR^5R^6$。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$NH_2$。

[1052] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。

[1053] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式V-A的一个

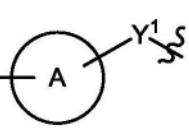
或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[1054] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1055] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1056] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1057] 在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$NH_2$、-OH、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-$(CH_2)_nNH_2$、或-$NH_2$取代。在某些此类实施方案中,n是1。在式V-A的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成10至12元螺杂环,其任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1058] 在式I'、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^4$是H。在式I'、I、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^4$是

。

[1059] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,A是5至12元单环或多环环烷基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂环烷基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,A是单环或多环芳基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,A是单环或多环杂芳基。

[1060] 在式I'、I、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^1$是-S-。在式I'、I、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^1$是直接键。

[1061] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$NR^a$-。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-C(O)-。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$C(R^a)_2NH$-或-$(CR^a_2)_mO$-。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(S)$-、或-$C(S)N(R^a)$-。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、-$OC(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)O$-、或-$C(O)N(R^a)O$-。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$Y^2$是-C(O)O-、-OC(O)-、或-OC(O)O-。

[1062] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^2$是-OH。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^2$是任选经取代的-$C_2$-$C_6$烯基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^2$是任选经取代的-$C_4$-$C_8$环烯基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^2$是任选经取代的-$C_2$-$C_6$炔基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^2$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^2$是含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的任选经取代的单环或多环杂环基。

[1063] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^a$是-H。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^a$是-OH。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^a$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^a$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1064] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^b$是H。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^b$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^b$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^b$是任选经取代的-$C_2$-$C_6$烯基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^b$是含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的任选经取代的单环或多环杂环基。

[1065] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[1066] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成任选经取代的3至12元单环杂环。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成任选经取代的3至12元多环杂环。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成任选经取代的5至12元螺杂环。

[1067] 在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是N。在式I'、I、II、III、或IV

的一个或多个实施方案中,$X^1$是C。

[1068] 在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,$X^2$是N。在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,$X^2$是CH。

[1069] 在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是N。在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是N并且$X^2$是CH。在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是N。在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,$X^1$是C并且$X^2$是CH。

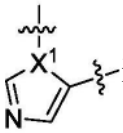
[1070] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环5至6元杂环。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂环。

[1071] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是多环5至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基环是稠合的。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,杂环基环是桥接的。

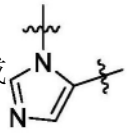
[1072] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂芳基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环5至6元杂芳基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是单环7至12元杂芳基。

[1073] 在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是多环5至12元杂芳基。在式I'、I、II、III、IV、或V的一个或多个实施方案中,多环杂芳基是如上所述的多稠环。当化合价要求允许时,多稠环体系的环可以经由稠合键、螺键和桥接键相互连接。

[1074] 在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是

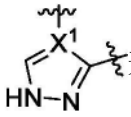



并且$X^1$是N,从而形成

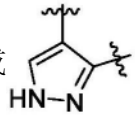



。

[1075] 在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是

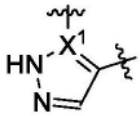



并且$X^1$是C,从而形成

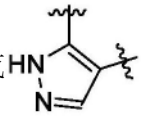



。

[1076] 在式I'、I、II、III、或IV的一个或多个实施方案中,B,包括在附接点上的原子,是




并且$X^1$是C,从而形成




。

[1077] 在式I、II、III、IV、或V的一个变型中,$R^2$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基,并且B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中,$R^2$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基,并且B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环5元杂芳基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中,$R^2$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基,并且B,包括在附接点上的原子,是任选经取代的单环6元杂芳基。

[1078] 在式I、II、III、IV、或V的一个变型中，$R^2$是-OH，并且B，包括在附接点上的原子，是任选经取代的单环5至6元杂芳基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$R^2$是-OH，并且B，包括在附接点上的原子，是任选经取代的单环5元杂芳基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$R^2$是-OH，并且B，包括在附接点上的原子，是任选经取代的单环6元杂芳基。

[1079] 在式I、II、III、IV、或V的一个变型中，$Y^1$是-S-，并且A是任选经取代的5至12元单环或多环环烷基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$Y^1$是-S-，并且A是任选经取代的单环或多环杂环烷基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$Y^1$是-S-，并且A是任选经取代的单环或多环芳基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$Y^1$是S，并且A是任选经取代的单环或多环杂芳基。

[1080] 在式I、II、III、IV、或V的一个变型中，$Y^1$是直接键，并且A是任选经取代的5至12元单环或多环环烷基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$Y^1$是直接键，并且A是任选经取代的单环或多环杂环烷基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$Y^1$是直接键，并且A是任选经取代的单环或多环芳基。在式I、II、III、IV、或V的某些实例中，$Y^1$是直接键，并且A是任选经取代的单环或多环杂芳基。

[1081] 合成公开的化合物的方法

[1082] 本公开文本的化合物可以通过多种方法(包括标准化学)制得。下面给出的方案中描绘了合适的合成路线。

[1083] 本文所述的任何式的化合物可通过有机合成领域中已知的方法制备，如部分地通过以下合成方案和实施例阐述。在下面描述的方案中，很容易理解，根据一般原理或化学在必要时使用敏感性或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法操作保护基团(T.W.Greene和P.G.M.Wuts，“Protective Groups in Organic Synthesis”，第三版，Wiley，New York 1999)。使用对本领域技术人员而言显而易见的方法，在化合物合成的方便阶段除去这些基团。选择过程以及反应条件和它们执行的顺序应与本公开文本的化合物的制备一致。

[1084] 本领域技术人员将认识到本公开文本的任何化合物中是否存在立体中心。因此，本公开文本可以包括两种可能的立体异构体(除非在合成中指定)并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各自的对映异构体和/或非对映异构体。当需要化合物作为单一对映异构体或非对映异构体时，其可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或起始材料的拆分可能受到本领域已知的任何合适方法的影响。参见，例如“Stereochemistry of Organic Compounds”，E.L.Eliel、S.H.Wilen、和L.N.Mander(Wiley-lnterscience，1994)。

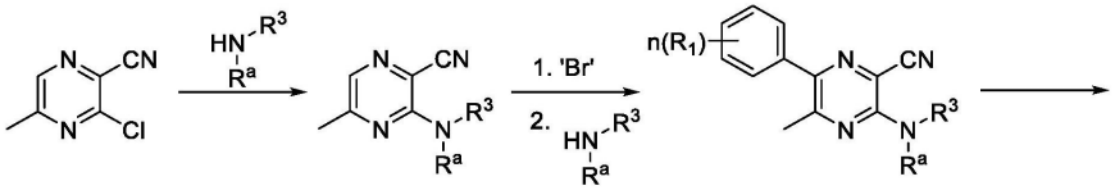
[1085] 化合物的制备

[1086] 本文所述的化合物可以由可商购的起始材料制得或使用已知的有机、无机和/或酶促过程合成。

[1087] 本公开文本的化合物可以通过有机合成领域的技术人员熟知的各种方式制备。通过举例的方式，本公开文本的化合物可以使用下面所述的方法、以及合成有机化学领域中已知的合成方法、或本领域技术人员所理解的其变化来合成。这些方法包括但不限于下面所述的那些方法。

[1088] 方案1.1-(5-芳基(或杂芳基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-胺的通用合

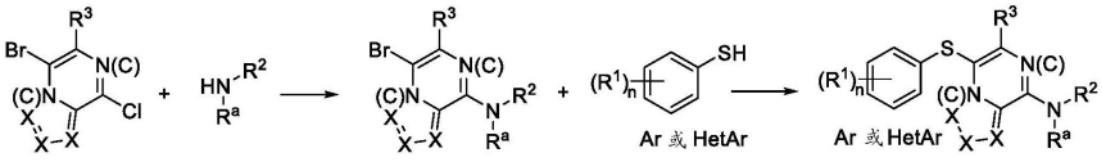
成。



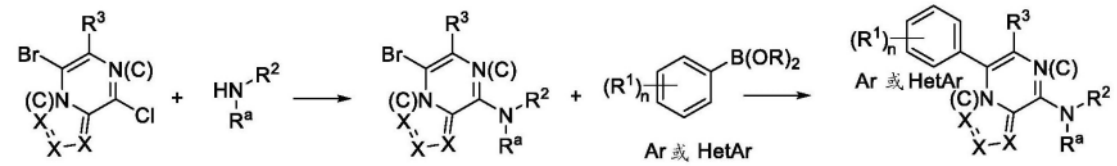

[1089]

[1090] 方案1中是1-(5-芳基(或杂芳基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-胺的通用合成。可以在钯基催化剂的存在下将2-氯-3-氰基-5-甲基吡嗪与经适当取代的胺偶联,溴化并且随后与经适当取代的芳基-或杂芳基硼酸偶联。然后可以将所得二芳基化合物甲酰化并且环化以形成经适当取代的咪唑-吡嗪。可需要另外的去保护和/或官能化步骤以生产最终化合物。

[1091] 方案2.氨基咪唑并[1,5-a]吡嗪(或替代的双环结构)的通用合成。




[1092]




X = C, N, S, CO, O

[1093] 方案2中概述了氨基咪唑并[1,5-a]吡嗪(或替代的双环结构)的通用合成。可以将5-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪(或替代的双环结构)与经取代的伯胺或仲胺偶联以给出5-溴-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺。可以在铜催化剂(例如,CuI)的存在下或在SNAr条件下将所得中间体与经取代的芳基-或杂芳基-硫醇偶联,可替代地,可以在Pd催化剂的存在下将所得中间体与经适当取代的芳基或杂芳基硼酸偶联。可需要另外的去保护和/或官能化步骤以生产最终化合物。

[1094] 使用所公开的化合物和组合物的方法

[1095] 本公开文本的方法和用途

[1096] 本公开文本的另一个方面涉及一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法。所述方法可以包括向需要治疗与SHP2调节相关的疾病或障碍的患者给予有效量的一种或多种本公开文本的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体),或一种或多种本公开文本的药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病可以是但不限于努南综合征、豹皮综合征、幼年型

粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病,以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。SHP2是多种受体酪氨酸激酶的重要下游信号传导分子,所述受体酪氨酸激酶包括血小板源生长因子受体(PDGF-R)、成纤维细胞生长因子受体(FGF-R)和表皮生长因子受体(EGF-R)。SHP2也是重要的下游信号传导分子,其用于激活丝裂原活化蛋白(MAP)激酶途径,所述途径可导致细胞转化,这是癌症发展的先决条件。敲低SHP2显著抑制具有SHP2突变或EML4/ALK易位的肺癌细胞系以及EGFR扩增的乳腺癌和食道癌的细胞生长。SHP2也在胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和胶质母细胞瘤中的癌基因下游被激活。

[1097] 另外,SHP2在转导源自免疫检查点分子的信号中起作用,所述免疫检查点分子包括但不限于程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)。在这种背景下,SHP2功能的调节可以导致免疫激活,特别是抗癌免疫应答。

[1098] 本公开文本的另一个方面涉及抑制SHP2的方法。所述方法包括向有需要的患者给予有效量的一种或多种本公开文本的化合物(例如,式I’、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体),或一种或多种本公开文本的药物组合物。

[1099] 本公开文本涉及能够调节(例如,抑制)SHP2的活性的本文公开的化合物或组合物。本公开文本还涉及此类化合物和组合物的治疗用途。

[1100] 一种或多种公开的化合物或组合物可以有效量给予以治疗或预防障碍和/或预防其在受试者中的发展。在一些实施方案中,在用小于1000nM本文公开的化合物治疗后,SHP2被抑制。在一些实施方案中,在用约1nM至约10nM本文公开的化合物治疗后,SHP2被抑制。在一些实施方案中,在用小于约1nM本文公开的化合物治疗后,SHP2被抑制。在一些实施方案中,在用约10nM至约100nM本文公开的化合物治疗后,SHP2被抑制。在一些实施方案中,在用约100nM至约10μM本文公开的化合物治疗后,SHP2被抑制。

[1101] 本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本公开文本的化合物(例如,式I’、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体),或一种或多种本公开文本的组合物,用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。在一些实施方案中,所述疾病是努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。SHP2是多种受体酪氨酸激酶的重要下游信号传导分子,所述受体酪氨酸激酶包括血小板源生长因子受体(PDGF-R)、成纤维细胞生长因子受体(FGF-R)和表皮生长因子受体(EGF-R)。SHP2也是重要的下游信号传导分子,其用于激活丝裂原活化蛋白(MAP)激酶途径,所述途径可导致细胞转化,这是癌症发展的先决条件。敲低SHP2显著抑制具有SHP2突变或EML4/ALK易位的肺癌细胞系以及EGFR扩增的乳腺癌和食道癌的细胞生长。SHP2也在胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和胶质母细胞瘤中的癌基因下游被激活。

[1102] 在另一个方面,本公开文本涉及一种或多种本公开文本的化合物(例如,式I’、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体)在制造用于治疗或预防疾病的药剂中的用途。在一些实施方案中,所述疾病与SHP2调节相关。

[1103] 在另一个方面,本公开文本涉及一种或多种本公开文本的化合物(例如,式I’、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或

异构体),用作药剂。在一些实施方案中,所述药剂用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[1104] 在一个方面,本公开文本涉及一种或多种组合物,其包含一种或多种本公开文本的化合物(例如,式I'、I、II、III、IV、或V的化合物,及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体),用作药剂。在一些实施方案中,所述药剂用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。本公开文本的药物组合物和给予方式

[1105] 本公开文本的另一个方面涉及药物组合物,其包含一种或多种本公开文本的化合物以及药学上可接受的载体。所述药学上可接受的载体可进一步包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[1106] 本公开文本的组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,并且本发明的药物组合物可以含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的一种或多种公开的化合物。

[1107] 所公开的化合物和组合物的给予可以经由用于治疗剂的任何给予方式完成。这些方式可以包括全身或局部给予,诸如经口、经鼻、肠胃外、静脉内、经皮、皮下、经阴道、经颊、经直肠或局部给予方式。

[1108] 取决于预期的给予方式,所公开化合物或药物组合物可以呈固体、半固体或液体剂型,例如像注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊剂、酏剂、酊剂、乳液、糖浆剂、粉剂、液体剂、悬浮液剂等,有时呈单位剂量并与常规制药实践一致。同样,它们还可以静脉内(推注和输注)、腹膜内、皮下或肌内形式给予,并且都使用制药领域技术人员熟知的形式。

[1109] 说明性药物组合物可以包括包含以下物质的片剂和明胶胶囊:一种或多种本公开文本的化合物以及药学上可接受的载体,诸如但不限于a)稀释剂,例如纯化水、甘油三酯油(诸如氢化或部分氢化的植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油(诸如EPA或DHA,或它们的酯或甘油三酯或其混合物)、ω-3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b)润滑剂,例如二氧化硅,滑石,硬脂酸、其镁盐或钙盐,油酸钠,硬脂酸钠,硬脂酸镁,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠和/或聚乙二醇;对于片剂还有:c)如果希望的话,粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖(诸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂、天然胶和合成胶(诸如阿拉伯树胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮;d)崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;e)吸收剂、着色剂、食用香料和甜味剂;f)乳化剂或分散剂,诸如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、己酰基909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂;和/或g)增强化合物吸收的试剂,诸如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[1110] 液体,特别是可注射组合物,可以例如通过溶解、分散等制备。例如,将一种或多种公开的化合物溶解在药学上可接受的溶剂(例如像水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇等)中或与其混合,从而形成可注射等渗溶液或悬浮液。蛋白质,诸如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白质,可用于溶解所公开的化合物。

[1111] 一种或多种公开的化合物或组合物还可以配制成栓剂,所述栓剂可以由脂肪乳液或混悬液制备;使用诸如丙二醇的聚亚烷基二醇作为载体。

[1112] 一种或多种公开的化合物或组合物还可以脂质体递送系统(诸如小单层囊泡、大

单层囊泡和多层囊泡)的形式给予。脂质体可以由多种磷脂形成,含有胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,脂质组分的膜与药物水溶液水合,以形成囊封药物的脂质层,如例如美国专利号5,262,564中所述,将所述专利的内容通过引用特此并入。

[1113] 一种或多种公开的化合物或组合物还可以通过使用单克隆抗体作为与所公开的化合物偶联的单独载体来递送。所公开的化合物还可以与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。另外,一种或多种公开的化合物可以与一类可用于实现药物受控释放的可生物降解的聚合物偶联,所述聚合物是例如聚乳酸、聚ε己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的经交联或两亲性嵌段共聚物。在一些实施方案中,一种或多种公开的化合物不与聚合物(例如,聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共价结合。

[1114] 一种或多种公开的化合物或组合物可以通过肠胃外给予来递送。肠胃外可注射给予通常用于皮下、肌肉内或静脉内注射和输注。注射剂可以常规形式制备,作为液体溶液或悬浮液或适于在注射前溶解于液体中的固体形式。

[1115] 本公开文本的剂量方案

[1116] 使用一种或多种公开的化合物或组合物的给药方案可根据多种因素进行选择,所述因素包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医疗状况;待治疗病症的严重程度;给予途径;患者的肾功能或肝功能;和所用的具体公开化合物。本领域普通技术医师或兽医可以容易地确定和开出预防、抵抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[1117] 当用于所指示的效果时,所公开的化合物的有效剂量的范围可以是治疗病症所需的从约0.5mg至约5000mg所公开的化合物。用于体内或体外用途的组合物可以含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、或5000mg所公开化合物,或在所述剂量列表中的从一个量至另一个量的范围内。在一些实施方案中,组合物呈可被刻痕的片剂的形式。

[1118] 如果希望,本公开文本的一种或多种化合物或组合物的有效日剂量可以作为一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量给予,所述亚剂量在一整天中以适当的间隔分开给予(任选地,以单位剂型)。在本公开文本的一些实施方案中,本公开文本的一种或多种化合物或组合物或其混合物可以每天两次或三次地给予。在一些实施方案中,本公开文本的一种或多种化合物或组合物将每天一次地给予。

[1119] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种化合物或组合物可以单独或一起使用或联合给予,或与另一种类型的治疗剂组合使用。联合给予或组合使用可指两种或更多种不同治疗化合物或组合物的任何给予形式,使得在先前给予的治疗化合物或组合物在体内仍然有效时给予第二种化合物或组合物。例如,不同的治疗化合物或组合物可以在相同的配制品中或在单独的配制品中给予,同时、顺序地或分开地给予治疗的单独组分。在一些实施方案中,不同的治疗化合物或组合物可以彼此在1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内给予。因此,接受此类治疗的个体可以受益于不同治疗化合物或组合物的组合作用。

[1120] 试剂盒

[1121] 在一些实施方案中,本公开文本还提供了一种药物包或试剂盒,其包含填充有至

少一种本公开文本的化合物或组合物的一个或多个容器。任选地与这样一个或多个容器相关联可以是呈由管理药物或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通告，所述通告反映(a)所述机构的用于人类给予的制造、使用或销售的批准，(b)使用指示，或两者。在一些实施方案中，试剂盒包含至少两个容器，其中至少一个容器含有至少一种本公开文本的化合物或组合物。在一些实施方案中，试剂盒含有至少两个容器，并且所述至少两个容器中的每一个含有至少一种本公开文本的化合物或组合物。

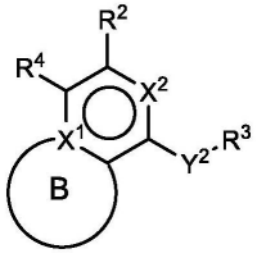
[1122] 在一些实施方案中，试剂盒包括另外的材料以促进主题化合物和组合物的递送。例如，试剂盒可以包括导管、管、输液袋、注射器等中的一种或多种。在一些实施方案中，化合物和组合物可以冻干的形式包装，并且试剂盒包括至少两个容器：包含冻干化合物或组合物的容器和包含适量的水、缓冲液或适合于重构冻干材料的其他液体的容器。

[1123] 前述内容适用于本文所述的任何化合物、组合物、方法和用途。本公开文本特别考虑了此类化合物、组合物、方法和用途(单独或组合)的特征与针对本节所述的各种试剂盒所描述的特征的任何组合。

[1124] 示例性实施方案

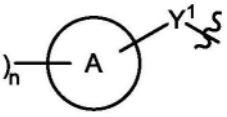
[1125] 本公开文本的一些实施方案是实施方案I，如下：

[1126] 实施方案I-1.一种式I'的化合物：

[1127] 


I'

[1128] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[1129] $R^4$是H或

；

[1130] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；

[1131] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；

[1132] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-；

[1133] $X^1$是N或C；

[1134] $X^2$是N或CH；

[1135] B，包括在附接点上的原子，是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基；

[1136] $R^2$是-H、-$OR^b$、-$NR^5R^6$、-CN、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-

$NH_2$、卤素、-C(O)$OR^b$、-$C_3$-$C_8$环烷基、含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

[1137] $Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-C$(R^a)_2$NH-、-$(CR^a_2)_m$O-、-C(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(O)-、-S(O)$_2$N$(R^a)$-、-N$(R^a)$S(O)$_2$-、-N$(R^a)$C(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(S)N$(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N$(R^a)$-、-N$(R^a)$C(O)O-、-C(O)N$(R^a)$O-、-N$(R^a)$C(S)-、-C(S)N$(R^a)$-、或-OC(O)O-;其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[1138] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

[1139] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2NR^5R^6$、-S(O)$_2R^5$、-$NR^5$S(O)$_2NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_n$OH、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[1140] $R^3$在每次出现时选自-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_n$OH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[1141] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、-$NHCOOR^b$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

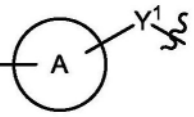
[1142] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN;

[1143] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代;

[1144] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[1145] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[1146] 实施方案I-2.实施方案I-1的化合物,其中$R^4$是-H。

[1147] 实施方案I-3.实施方案I-1的化合物,其中$R^4$是

。

[1148] 实施方案I-4.实施方案I-1或I-3的化合物,其中A是5至12元单环或多环环烷基。

[1149] 实施方案I-5.实施方案I-1或I-3的化合物,其中A是单环或多环杂环烷基。

[1150] 实施方案I-6.实施方案I-1或I-3的化合物,其中A是单环或多环芳基。

[1151] 实施方案I-7.实施方案I-1或I-3的化合物,其中A是单环或多环杂芳基。

[1152] 实施方案I-8.实施方案I-1或I-3至I-7中任一项的化合物,其中$Y^1$是-S-。

[1153] 实施方案I-9.实施方案I-1或I-3至I-7中任一项的化合物,其中$Y^1$是直接键。

[1154] 实施方案I-10.实施方案I-1至I-9中任一项的化合物,其中$Y^2$是-$NR^a$-。

[1155] 实施方案I-11.实施方案I-1至I-9中任一项的化合物,其中$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。

[1156] 实施方案I-12.实施方案I-1至I-9中任一项的化合物,其中$Y^2$是-C(O)-。

[1157] 实施方案I-13.实施方案I-1至I-9中任一项的化合物,其中$Y^2$是-$C(R^a)_2NH$-或-$(CR^a_2)_mO$-。

[1158] 实施方案I-14.实施方案I-1至I-9中任一项的化合物,其中$Y^2$是-C(O)$N(R^a)$-、-$N(R^a)$C(O)-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)$C(S)-、或-C(S)$N(R^a)$-。

[1159] 实施方案I-15.实施方案I-1至I-9中任一项的化合物,其中$Y^2$是-$N(R^a)$C(O)$N(R^a)$-、-$N(R^a)$C(S)$N(R^a)$-、-OC(O)$N(R^a)$-、-$N(R^a)$C(O)O-、或-C(O)$N(R^a)$O-。

[1160] 实施方案I-16.实施方案I-1至I-9中任一项的化合物,其中$Y^2$是-C(O)O-、-OC(O)-、或-OC(O)O-。

[1161] 实施方案I-17.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是-$OR^b$。

[1162] 实施方案I-18.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1163] 实施方案I-19.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是-CN。

[1164] 实施方案I-20.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是任选经取代的-$C_2$-$C_6$烯基。

[1165] 实施方案I-21.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是任选经取代的-$C_4$-$C_8$环烯基。

[1166] 实施方案I-22.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是任选经取代的-$C_2$-$C_6$炔基。

[1167] 实施方案I-23.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。

[1168] 实施方案I-24.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的任选经取代的杂环基。

[1169] 实施方案I-25.实施方案I-1至I-16中任一项的化合物,其中$R^2$是含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的任选经取代的杂芳基。

[1170] 实施方案I-26.实施方案I-1至I-25中任一项的化合物,其中$R^a$是-H。

[1171] 实施方案I-27.实施方案I-1至I-25中任一项的化合物,其中$R^a$是-OH。

[1172] 实施方案I-28.实施方案I-1至I-25中任一项的化合物,其中$R^a$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。

[1173] 实施方案I-29.实施方案I-1至I-25中任一项的化合物,其中$R^a$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1174] 实施方案I-30.实施方案I-1至I-29中任一项的化合物,其中$R^b$是-H。

[1175] 实施方案I-31.实施方案I-1至I-29中任一项的化合物,其中$R^b$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1176] 实施方案I-32.实施方案I-1至I-29中任一项的化合物,其中$R^b$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。

[1177] 实施方案I-33.实施方案I-1至I-29中任一项的化合物,其中$R^b$是任选经取代的-$C_2$-$C_6$烯基。

[1178] 实施方案I-34.实施方案I-1至I-29中任一项的化合物,其中$R^b$是含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的任选经取代的杂环基。

[1179] 实施方案I-35.实施方案I-1至I-34中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1180] 实施方案I-36.实施方案I-1至I-34中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。

[1181] 实施方案I-37.实施方案I-1至I-34中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。

[1182] 实施方案I-38.实施方案I-1至I-34中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[1183] 实施方案I-39.实施方案I-1至I-25或I-30至I-34中任一项的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成任选经取代的3至12元单环杂环。

[1184] 实施方案I-40.实施方案I-1至I-25或I-30至I-34中任一项的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成任选经取代的3至12元多环杂环。

[1185] 实施方案I-41.实施方案I-1至I-25或I-30至I-34中任一项的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成任选经取代的5至12元螺杂环。

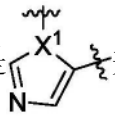
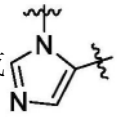
[1186] 实施方案I-42.实施方案I-1至I-41中任一项的化合物,其中$X^1$是N并且$X^2$是N。

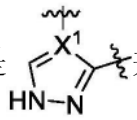
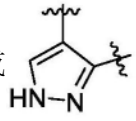
[1187] 实施方案I-43.实施方案I-1至I-41中任一项的化合物,其中$X^1$是N并且$X^2$是CH。

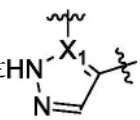
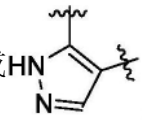
[1188] 实施方案I-44.实施方案I-1至I-41中任一项的化合物,其中$X^1$是C并且$X^2$是N。

[1189] 实施方案I-45.实施方案I-1至I-41中任一项的化合物,其中$X^1$是C并且$X^2$是CH。

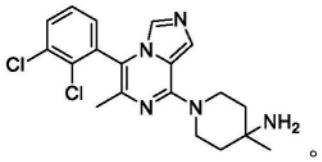
[1190] 实施方案I-46.前述实施方案中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是单环3至12元杂芳基。

[1191] 实施方案I-47.实施方案I-1至I-41中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是并且$X^1$是N,从而形成。

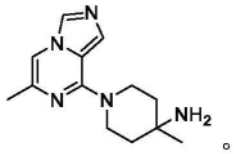
[1192] 实施方案I-48.实施方案I-1至I-41中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是并且$X^1$是C,从而形成。

[1193] 实施方案I-49.实施方案I-1至I-41中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是并且$X^1$是C,从而形成。

[1194] 实施方案I-50.一种化合物,其为

[1195] 。

[1196] 实施方案I-51.一种化合物,其为

[1197] 。

[1198] 实施方案I-52.一种药物组合物,其包含实施方案I-1至I-51中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

[1199] 实施方案I-53.一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,其包括向所述受试者给予有效量的实施方案I-1至I-51中任一项的化合物。

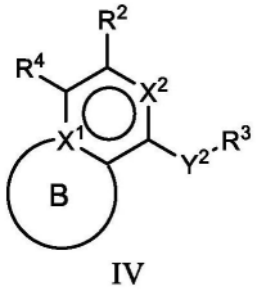
[1200] 实施方案I-54.实施方案I-53的方法,其中所述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

[1201] 实施方案I-55.实施方案I-1至I-51中任一项的化合物,用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[1202] 实施方案I-56.实施方案I-1至I-51中任一项的化合物在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

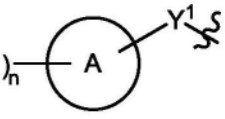
[1203] 本公开文本的一些实施方案是实施方案II,如下:

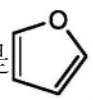
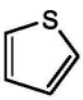
[1204] 实施方案II-1.一种式IV的化合物:

[1205] 

IV

[1206] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[1207] $R^4$是H或;

[1208] A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基,条件是所述杂芳基不是或;

[1209] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-OH、-$OR^5$、卤素、-$NO_2$、-CN、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-S(O)$_2$$NR^5R^6$、-S(O)$_2$$R^5$、-$NR^5$S(O)$_2$$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$_2$$R^6$、-S(O)$NR^5R^6$、-S(O)$R^5$、-$NR^5$S(O)$NR^5R^6$、-$NR^5$S(O)$R^6$、-C(O)$R^5$、或-$CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-

CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代；

[1210] $Y^1$是-S-、直接键、-NH-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NH-、-C(=$CH_2$)-、-CH-、或-S(O)-；

[1211] $X^1$是N或C；

[1212] $X^2$是N或CH；

[1213] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基,其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[1214] $R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$NH_2$、卤素、-$C_3$-$C_8$环烷基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基不经由氮原子附接；

[1215] $Y^2$是-$NR^a$-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-$C(R^a)_2NH$-、-$(CR^a_2)_mO$-、-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-N($R^a$)S$(O)_2$-、-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、-C(O)N($R^a$)O-、-N($R^a$)C(S)-、-C(S)N($R^a$)-、或-OC(O)O-；其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合；

[1216] $R^a$在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$C_1$-$C_6$烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-$NH_2$取代,其中2个$R^a$与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

[1217] $R^b$在每次出现时独立地是-H、-D,-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、或含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-$NO_2$、氧代基、-CN、-$R^5$、-$OR^5$、-$NR^5R^6$、-$SR^5$、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、杂环、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_nOH$、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代；

[1218] $R^3$是-H、-$C_1$-$C_6$烷基、3至12元单环或多环杂环、-$C_3$-$C_8$环烷基、或-$(CH_2)_n$-$R^b$,其中每个烷基、杂环、或环烷基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$OR^b$、-$NHR^b$、-$(CH_2)_nOH$、杂环基、或螺杂环基取代;或者

[1219] $R^3$可以与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或者5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、杂芳基、杂环基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基；

[1220] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、单环或多环3至12元杂环、-$OR^7$、-$SR^7$、卤素、-$NR^7R^8$、-$NO_2$、或-CN；

[1221] $R^7$和$R^8$在每次出现时独立地是-H、-D、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_4$-$C_8$环烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、-$C_3$-$C_8$环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-$NH_2$、-$NO_2$、或-CN取代；

[1222] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[1223] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[1224] 实施方案II-2.实施方案II-1的化合物,其中$Y^2$是-$NR^a$-。

[1225] 实施方案II-3.实施方案II-1的化合物,其中$Y^2$是-$(CR^a_2)_m$-。

[1226] 实施方案II-4.实施方案II-1的化合物,其中$Y^2$是-C(O)-。

[1227] 实施方案II-5.实施方案II-1的化合物,其中$Y^2$是-$C(R^a)_2NH$-或-$(CR^a_2)_mO$-。

[1228] 实施方案II-6.实施方案II-1的化合物,其中$Y^2$是-C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)-、-S$(O)_2$N($R^a$)-、-N($R^a$)S$(O)_2$-、-N($R^a$)C(S)-、或-C(S)N($R^a$)-。

[1229] 实施方案II-7.实施方案II-1的化合物,其中$Y^2$是-N($R^a$)C(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(S)N($R^a$)-、-OC(O)N($R^a$)-、-N($R^a$)C(O)O-、或-C(O)N($R^a$)O-。

[1230] 实施方案II-8.实施方案II-1的化合物,其中$Y^2$是-C(O)O-、-OC(O)-、或-OC(O)O-。

[1231] 实施方案II-9.实施方案II-1至II-8中任一项的化合物,其中$R^a$是-H。

[1232] 实施方案II-10.实施方案II-1至II-8中任一项的化合物,其中$R^a$是-OH。

[1233] 实施方案II-11.实施方案II-1至II-8中任一项的化合物,其中$R^a$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。

[1234] 实施方案II-12.实施方案II-1至II-8中任一项的化合物,其中$R^a$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1235] 实施方案II-13.实施方案II-1至II-12中任一项的化合物,其中$R^b$是-H。

[1236] 实施方案II-14.实施方案II-1至II-12中任一项的化合物,其中$R^b$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1237] 实施方案II-15.实施方案II-1至II-12中任一项的化合物,其中$R^b$是任选经取代的-$C_3$-$C_8$环烷基。

[1238] 实施方案II-16.实施方案II-1至II-12中任一项的化合物,其中$R^b$是任选经取代的-$C_2$-$C_6$烯基。

[1239] 实施方案II-17.实施方案II-1至II-12中任一项的化合物,其中$R^b$是含有1-5个选自N、S、P、和O的杂原子的任选经取代的杂环基。

[1240] 实施方案II-18.实施方案II-1至II-17中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的-$C_1$-$C_6$烷基。

[1241] 实施方案II-19.实施方案II-1至II-17中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的3至12元单环或多环杂环。

[1242] 实施方案II-20.实施方案II-1至II-17中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的3至12元单环杂环。

[1243] 实施方案II-21.实施方案II-1至II-17中任一项的化合物,其中$R^3$是任选经取代的5至12元多环杂环。

[1244] 实施方案II-22.实施方案II-1至II-8中任一项的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1245] 实施方案II-23.实施方案II-1至II-8中任一项的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1246] 实施方案II-24.实施方案II-1至II-8中任一项的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附

接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1247] 实施方案II-25.实施方案II-22或II-23的化合物,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。

[1248] 实施方案II-26.实施方案II-22、II-23、或II-25中任一项的化合物,其中所述杂环任选地被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代,其中n是1。

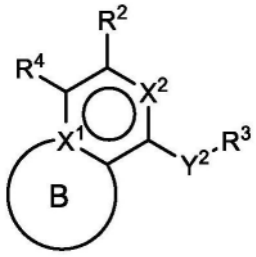
[1249] 实施方案II-27.实施方案II-22、II-23、II-25、或II-26中任一项的化合物,其中所述杂环任选地被一个或多个-$NH_2$取代。

[1250] 实施方案II-28.实施方案II-24的化合物,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。

[1251] 实施方案II-29.实施方案II-24或II-28的化合物,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代,其中n是1。

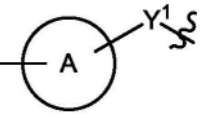
[1252] 实施方案II-30.实施方案II-24、II-28、或II-29中任一项的化合物,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$NH_2$取代。

[1253] 实施方案II-31.实施方案II-1的化合物,其中所述式IV的化合物是式IV-Q的化合物:

[1254] 


IV-Q

[1255] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[1256] $R^4$是H或

;

[1257] A是5至12元单环或多环芳基或杂芳基,条件是所述杂芳基不是

或

;

[1258] $R^1$在每次出现时独立地是-H、-$OR^5$、卤素、-$C_1$-$C_6$烷基、-CN、或-$NR^5R^6$;

[1259] $Y^1$是-S-或直接键;

[1260] $X^1$是N或C;

[1261] $X^2$是N或CH;

[1262] B,包括在附接点上的原子,是单环或多环5至12元杂环或者单环或多环5至12元杂芳基,其中每个杂环或杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代;

[1263] $R^2$是-H、-OH、-$NR^5R^6$、-$C_1$-$C_6$烷基、或-$NH_2$;其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-$OR^5$、或-$NR^5R^6$取代;

[1264] $Y^2$是-$NR^a$-,其中在$Y^2$左侧上的键如所绘示与环结合,并且在$Y^2$部分右侧上的键如所绘示与$R^3$结合;

[1265] $R^3$与$R^a$组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代,条件是通过$R^3$和$R^a$的组合形成的杂环不是任选经取代的哌嗪基;

[1266] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基;

[1267] m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

[1268] n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[1269] 实施方案II-32.实施方案II-31的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元单环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2$取代。

[1270] 实施方案II-33.实施方案II-31的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成3至12元多环杂环,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1271] 实施方案II-34.实施方案II-31的化合物,其中$R^3$和$R^a$与它们所附接的原子一起组合形成5至12元螺杂环,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1272] 实施方案II-35.实施方案II-32或II-33的化合物,其中所述杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。

[1273] 实施方案II-36.实施方案II-32、II-33、或II-35中任一项的化合物,其中所述杂环任选地被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代,其中n是1。

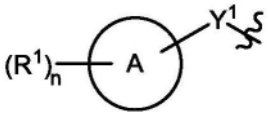
[1274] 实施方案II-37.实施方案II-32、II-33、II-35、或II-36中任一项的化合物,其中所述杂环任选地被一个或多个-$NH_2$取代。

[1275] 实施方案II-38.实施方案II-34的化合物,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。

[1276] 实施方案II-39.实施方案II-34或II-38的化合物,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代,其中n是1。

[1277] 实施方案II-40.实施方案II-34、II-38、或II-39中任一项的化合物,其中所述螺杂环任选地被一个或多个-$NH_2$取代。

[1278] 实施方案II-41.实施方案II-1至II-40中任一项的化合物,其中$R^4$是




。

[1279] 实施方案II-42.实施方案II-1至II-41中任一项的化合物,其中A是单环或多环芳基。

[1280] 实施方案II-43.实施方案II-42的化合物,其中A是苯基。

[1281] 实施方案II-44.实施方案II-1至II-41中任一项的化合物,其中A是单环或多环杂芳基。

[1282] 实施方案II-45.实施方案II-44的化合物,其中A是吡啶基。

[1283] 实施方案II-46.实施方案II-1至II-45中任一项的化合物,其中$Y^1$是-S-。

[1284] 实施方案II-47.实施方案II-1至II-45中任一项的化合物,其中$Y^1$是直接键。

[1285] 实施方案II-48.实施方案II-1至II-47中任一项的化合物,其中$R^1$在每次出现时独立地是-H、$-OR^5$或卤素。

[1286] 实施方案II-49.实施方案II-1至II-47中任一项的化合物,其中$R^1$在每次出现时独立地是-H、$-OR^5$或$-NR^5R^6$。

[1287] 实施方案II-50.实施方案II-1至II-47中任一项的化合物,其中$R^1$在每次出现时独立地是-H、卤素或$-NR^5R^6$。

[1288] 实施方案II-51.实施方案II-1至II-47中任一项的化合物,其中$R^1$在每次出现时独立地是-H或$-OR^5$。

[1289] 实施方案II-52.实施方案II-48或II-51的化合物,其中$R^5$是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。

[1290] 实施方案II-53.实施方案II-1至II-47中任一项的化合物,其中$R^1$在每次出现时独立地是-H或卤素。

[1291] 实施方案II-54.实施方案II-1至II-47中任一项的化合物,其中$R^1$在每次出现时独立地是-H或$-NR^5R^6$。

[1292] 实施方案II-55.实施方案II-1至II-47中任一项的化合物,其中$R^1$在每次出现时独立地是-H、甲基、氟、氯、或$-NH_2$。

[1293] 实施方案II-56.实施方案II-49、II-50、或II-54中任一项的化合物,其中$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H或-$C_1$-$C_6$烷基。

[1294] 实施方案II-57.实施方案II-56的化合物,其中$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。

[1295] 实施方案II-58.实施方案II-56的化合物,其中$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[1296] 实施方案II-59.实施方案II-1至II-40中任一项的化合物,其中$R^4$是-H。

[1297] 实施方案II-60.实施方案II-1至II-59中任一项的化合物,其中$R^2$是-OH。

[1298] 实施方案II-61.实施方案II-1至II-59中任一项的化合物,其中$R^2$是-$C_1$-$C_6$烷基,其中所述烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、$-OR^5$、或$-NR^5R^6$取代。

[1299] 实施方案II-62.实施方案II-1至II-59中任一项的化合物,其中$R^2$是甲基。

[1300] 实施方案II-63.实施方案II-1至II-59中任一项的化合物,其中$R^2$是$-NR^5R^6$。

[1301] 实施方案II-64.实施方案II-63的化合物,其中$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-H。

[1302] 实施方案II-65.实施方案II-63的化合物,其中$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地是-$C_1$-$C_6$烷基。

[1303] 实施方案II-66.实施方案II-1至II-59中任一项的化合物,其中$R^2$是-H。

[1304] 实施方案II-67.实施方案II-1至II-59中任一项的化合物,其中$R^2$是$-NH_2$。

[1305] 实施方案II-68.实施方案II-1至II-67中任一项的化合物,其中$X^1$是N并且$X^2$是N。

[1306] 实施方案II-69.实施方案II-1至II-67中任一项的化合物,其中$X^1$是N并且$X^2$是CH。

[1307] 实施方案II-70.实施方案II-1至II-67中任一项的化合物,其中$X^1$是C并且$X^2$是N。

[1308] 实施方案II-71.实施方案II-1至II-67中任一项的化合物,其中$X^1$是C并且$X^2$是CH。

[1309] 实施方案II-72.实施方案II-1至II-71中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂环,其中每个杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、$-NH_2$、

氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1310] 实施方案II-73.实施方案II-1至II-71中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是多环5至12元杂环,其中每个杂环任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1311] 实施方案II-74.实施方案II-72或II-73的化合物,其中所述B杂环被一个或多个氧代基取代。

[1312] 实施方案II-75.实施方案II-1至II-71中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是单环5至12元杂芳基,其中每个杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1313] 实施方案II-76.实施方案II-1至II-71中任一项的化合物,其中B,包括在附接点上的原子,是多环5至12元杂芳基,其中每个杂芳基任选地被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基、-OH、-$NH_2$、氧代基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$CF_3$、-$CHF_2$、或-$CH_2F$取代。

[1314] 实施方案II-77.实施方案II-75或II-76的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-$C_1$-$C_6$烷基取代。

[1315] 实施方案II-78.实施方案II-75至II-77中任一项的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-OH取代。

[1316] 实施方案II-79.实施方案II-75至II-78中任一项的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-$NH_2$取代。

[1317] 实施方案II-80.实施方案II-75至II-79中任一项的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-$(CH_2)_nNH_2$取代。

[1318] 实施方案II-81.实施方案II-75至II-80中任一项的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-$(CH_2)_nOH$取代。

[1319] 实施方案II-82.实施方案II-80或II-81的化合物,其中n是1。

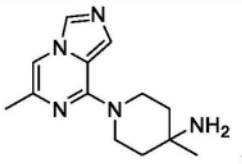
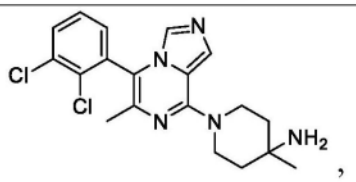
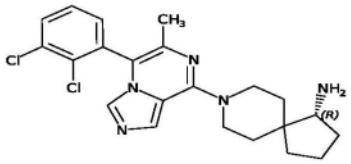
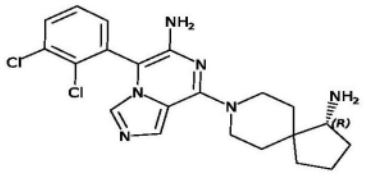
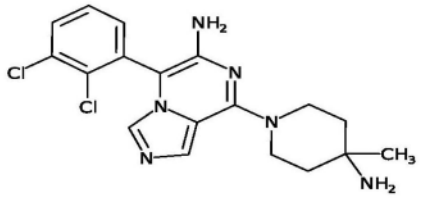
[1320] 实施方案II-83.实施方案II-75至II-82中任一项的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-$CF_3$取代。

[1321] 实施方案II-84.实施方案II-75至II-83中任一项的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-$CHF_2$取代。

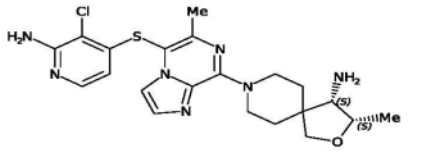
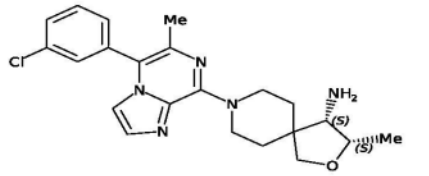
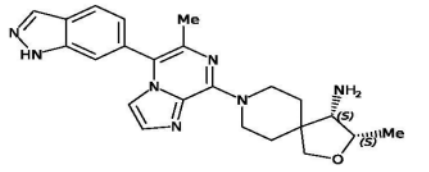
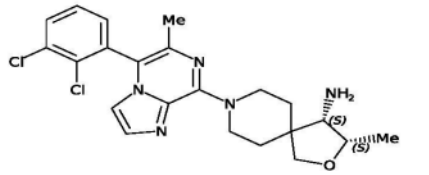
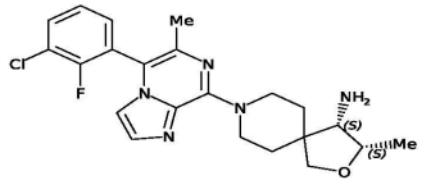
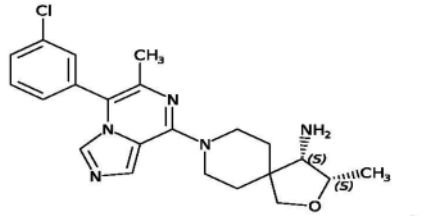
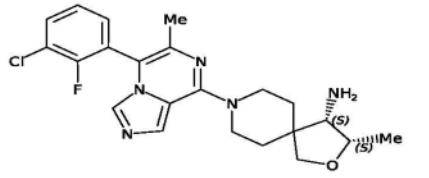
[1322] 实施方案II-85.实施方案II-75至II-84中任一项的化合物,其中所述B杂芳基被一个或多个-$CH_2F$取代。

[1323] 实施方案II-86.一种化合物,其选自:

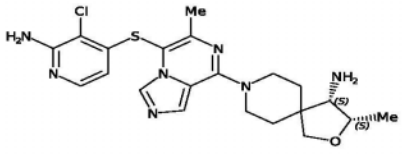
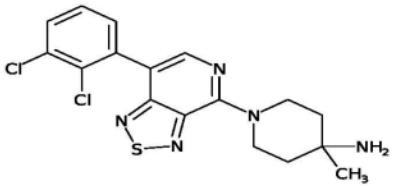
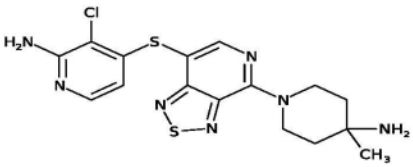
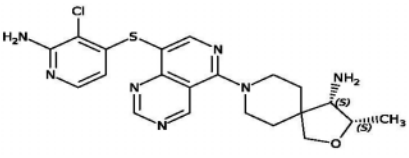
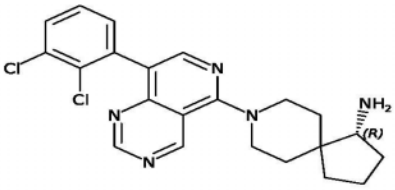
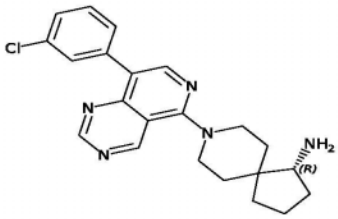
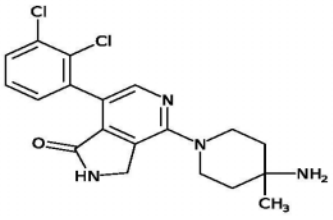
[1324]

| | |
|---|---|
| 1 |  , |
| 2 |  , |
| 3 |  , |
| 4 |  , |
| 5 |  , |

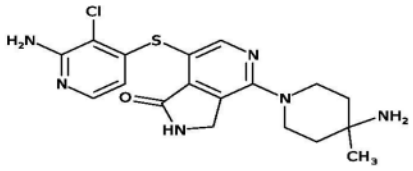
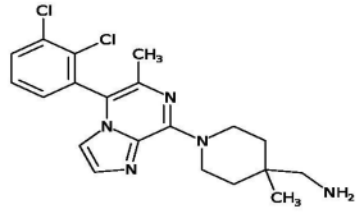
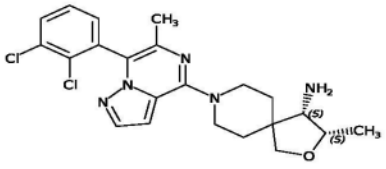
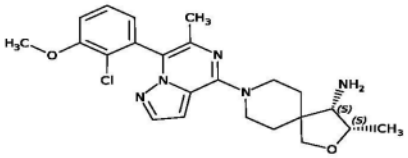
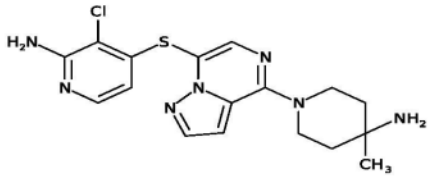
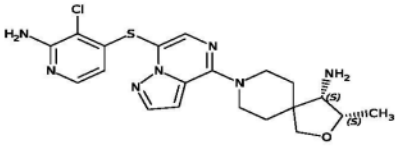
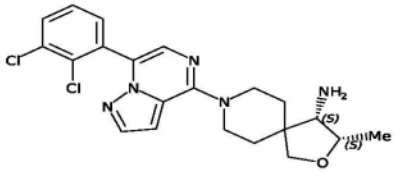
[1325]

| | |
|---|---|
| 6 |  , |
| 7 |  , |
| 8 |  , |
| 9 |  , |
| 10 |  , |
| 11 |  , |
| 12 |  , |

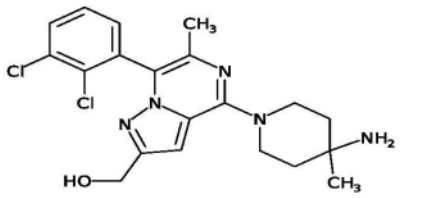
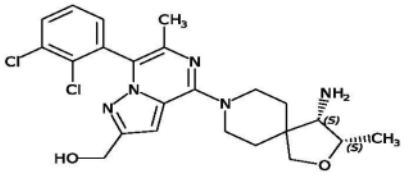
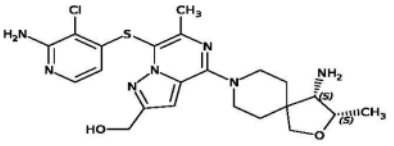
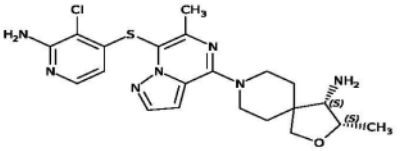
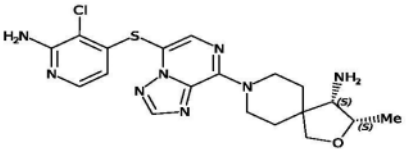
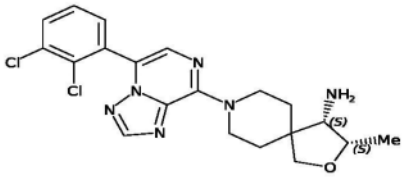
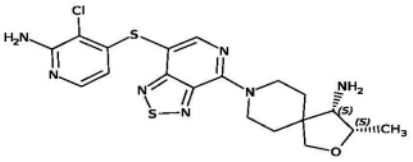
[1326]

| | |
|---|---|
| 13 |  , |
| 14 |  , |
| 15 |  , |
| 16 |  , |
| 17 |  , |
| 18 |  , |
| 19 |  , |

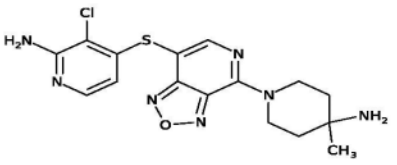
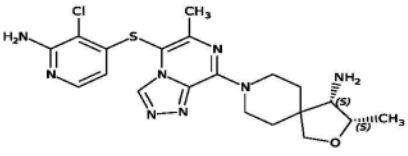
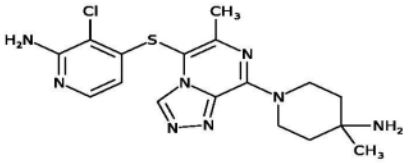
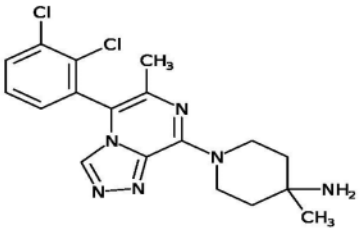
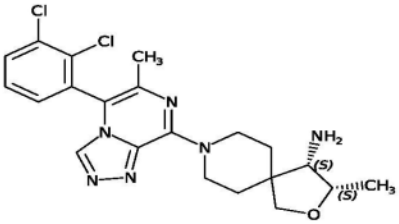
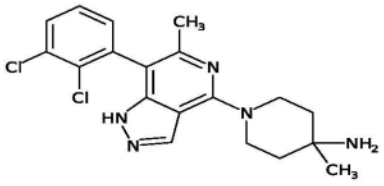
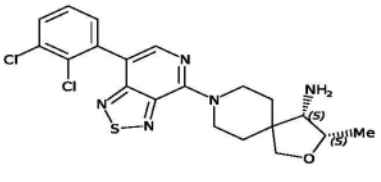
[1327]

| | |
|---|---|
| 20 |  , |
| 21 |  , |
| 22 |  , |
| 23 |  , |
| 24 |  , |
| 25 |  , |
| 26 |  , |

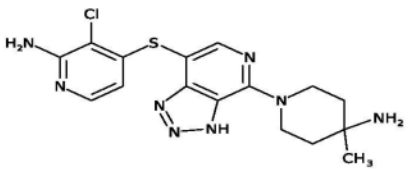
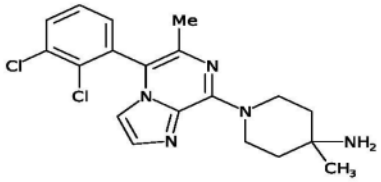
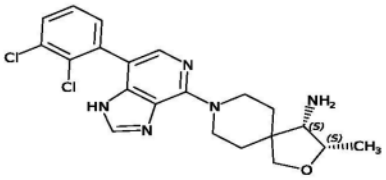
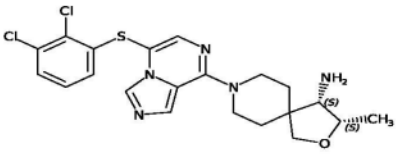
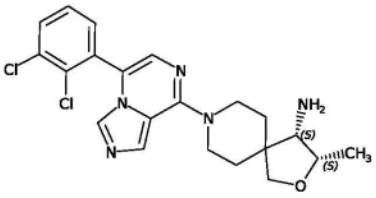
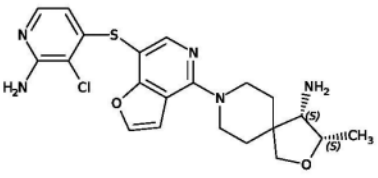
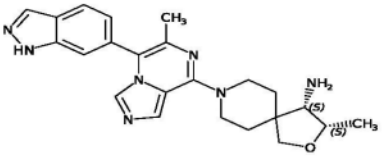
[1328]

| | |
|---|---|
| 27 |  , |
| 28 |  , |
| 29 |  , |
| 30 |  , |
| 31 |  , |
| 32 |  , |
| 33 |  , |

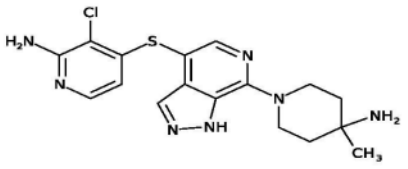
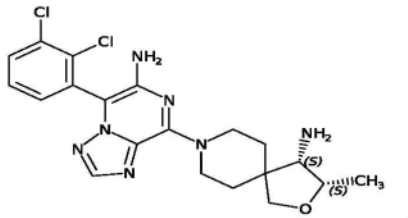
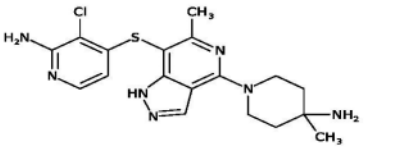
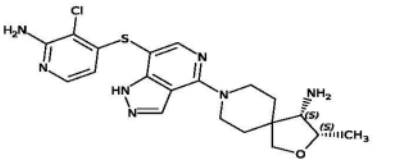
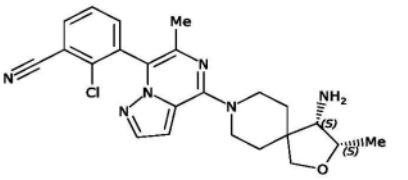
[1329]

| | |
|---|---|
| 34 |  , |
| 35 |  , |
| 36 |  , |
| 37 |  , |
| 38 |  , |
| 39 |  , |
| 40 |  , |

[1330]

| | |
|---|---|
| 41 |  , |
| 42 |  , |
| 43 |  , |
| 44 |  , |
| 45 |  , |
| 46 |  , |
| 47 |  , |

[1331]

| | |
|---|---|
| 48 |  , |
| 49 |  , |
| 50 |  , |
| 51 |  , 和 |
| 52 |  , |

[1332] 或任何前述化合物的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[1333] 实施方案II-87.一种药物组合物,其包含实施方案II-1至II-86中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,以及药学上可接受的载体。

[1334] 实施方案II-88.一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,其包括向所述受试者给予有效量的实施方案II-1至II-86中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[1335] 实施方案II-89.实施方案II-88的方法,其中所述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

[1336] 实施方案II-90.实施方案II-1至II-86中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,用作药剂。

[1337] 实施方案II-91.实施方案II-1至II-86中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[1338] 实施方案II-92.实施方案II-1至II-86中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

[1339] 实施方案II-93.一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,其包括向所述受试者给予有效量的实施方案II-87的药物组合物。

[1340] 实施方案II-94.实施方案II-93的方法,其中所述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

[1341] 实施方案II-95.实施方案II-87的药物组合物,用作药剂。

[1342] 实施方案II-96.实施方案II-87的药物组合物,用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[1343] 实施方案II-97.实施方案II-87的药物组合物在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

[1344] 实施例

[1345] 本公开文本通过以下实施例和合成实施例进一步阐明,所述实施例和合成实施例不应解释为将本公开文本限制在本文所述的具体程序的范围或精神内。应当理解,提供实施例是为了说明某些实施方案,并且因此不旨在限制本公开文本的范围。应当进一步理解,在不背离本公开文本的精神和/或所附权利要求书的范围的情况下,可能不得不诉诸本领域技术人员可能提出的各种其他实施方案、修改及其等同物。

[1346] 在以下实施例和本文别处使用的定义是:

[1347]

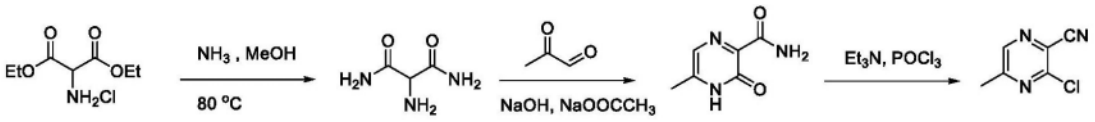
| | |
|---|---|
| $CH_2Cl_2$，DCM | 亚甲基氯，二氯甲烷 |
| $CH_3CN$，MeCN | 乙腈 |

| | |
|---|---|
| CuI | 碘化铜(I) |
| DIPEA | 二异丙基乙胺 |
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| hr或h | 小时 |
| $H_2O$ | 水 |
| HCl | 盐酸 |
| $K_3PO_4$ | 磷酸三钾 |
| MeOH | 甲醇 |
| min | 分钟 |
| $Na_2SO_4$ | 硫酸钠 |
| NBS | N-溴代琥珀酰亚胺 |
| NMP | N-甲基吡咯烷酮 |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) |
| $POCl_3$ | 三氯氧磷 |

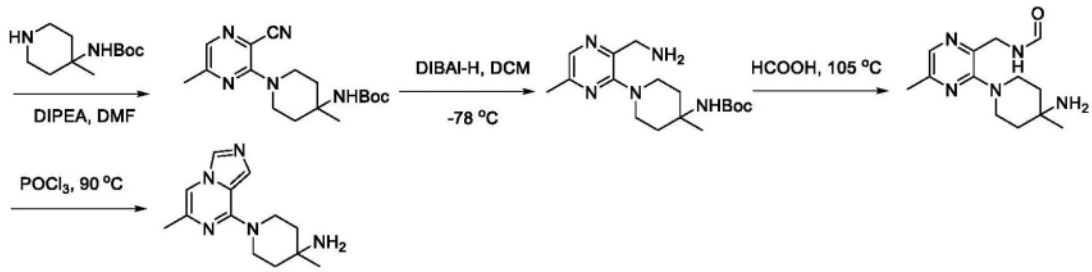
[1348]

[1349] 实施例1.

[1350] 4-甲基-1-(6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-胺的合成。




[1351]




[1352] 步骤1.

[1353] 向氨基丙二酸二乙酯盐酸盐(25g,0.12mol)在水(20mL)中的溶液中添加固体碳酸氢钠直至pH>7。用乙酸乙酯萃取后,分离有机相并且在减压下蒸发。将残余物加入甲醇氨溶液(6M,300mL)中并且将反应混合物在高压反应器中在80℃下加热过夜。将所得混合物在减压下浓缩,将残余物依次用甲醇和乙醚洗涤以得到氨基丙二酰胺(10g,73%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.41(s,3H),7.25(s,3H),3.76(s,1H)。

[1354] 步骤2.

[1355] 将亚硫酸氢钠(24g,0.23mol)添加到25mL的40%甲基乙二醛溶液中,接着逐渐添加86mL含氢氧化钠(0.86g,0.021mol)的水。将溶液加热至80℃持续1h,添加氨基丙二酰胺

(18g,0.15mol)并且在搅拌下将溶液温度维持在80℃持续另外2h。添加乙酸钠(32.78g,0.4mol),将溶液冷却至20℃并且在搅拌下在60℃-65℃下逐渐添加25mL的30%过氧化氢。冷却至室温后,取出产物,用冷水洗涤以给出5-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-甲酰胺(8.5g,36%),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.21(s,1H),8.75(s,1H),8.03(s,1H),7.83(s,1H),2.37(s,3H)。

[1356] 步骤3.

[1357] 将5-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-甲酰胺(2.0g,0.013mol)悬浮在$Et_3N$(3.63mL,0.026mol)中,冷却至0℃并且与36.5mL $POCl_3$反应。将混合物加热至回流持续2h并且在减压下浓缩。将所得黑色油状物用醚(5×50mL)萃取,并且将合并的萃取物用10%$Na_2CO_3$(150mL)处理。分离有机层,用水和盐水洗涤,干燥($Na_2SO_4$),并且在减压下浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法纯化以得到作为蓬松固体的3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲腈(1.5g,75%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.77(s,1H),2.63(s,3H)。

[1358] 步骤4.

[1359] 将3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲腈(1.1g,0.007mol)溶解在无水DMF(11mL)中并且添加DIPEA(3.74mL,0.021mol)。在室温下搅拌30min后,一次性添加(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.84g,0.008mol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用EtOAc稀释并且用2% NaCl(水溶液)萃取。将有机层经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩。将希望的产物经由柱色谱法(DCM/丙酮97:3)纯化以产生作为淡黄色固体的N-[1-(3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(2.14g,90%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.97(s,1H),6.67(bs,1H),3.96(dt,J=13.7,4.3Hz,2H),3.39(dd,J=13.4,10.3Hz,2H),2.42(s,3H),2.15(d,J=13.4Hz,2H),1.51(ddd,J=14.1,10.6,3.9Hz,2H),1.40(s,9H),1.27(s,3H)。

[1360] 步骤5.

[1361] 将N-[1-(3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(1g,0.003mol)溶解在无水DCM(20mL)中并且冷却至-78℃并且以多个小部分添加在己烷中的DIBAL-H 1M(9mL,0.009mol)。1h后,允许将反应混合物温热至室温并且添加饱和$NH_4Cl$溶液(4mL)和饱和酒石酸钾钠溶液(30mL)。搅拌此溶液直至有机层和水层分离。除去水层并且将有机层经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩以给出粗N-{1-[3-(氨基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(1g,100%),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.01(s,1H),6.53(s,2H),3.72(s,2H),3.19-3.08(m,3H),3.04-2.95(m,2H),2.35(s,3H),2.18-2.10(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.39(s,9H),1.27(s,3H)。

[1362] 步骤6.

[1363] 将N-{1-[3-(氨基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(0.88g,0.002mol)溶解在甲酸(17.6mL)中并且在105℃下搅拌2h。在减压下除去甲酸并且将获得的红色油状物在水和DCM之间分配。除去有机层并且将水相用$NaHCO_3$(水溶液)碱化至pH 11,然后用异丙醇和氯仿1:3的混合物(4×50mL)萃取。将有机层合并,经$MgSO_4$干燥并且在减压下浓缩。将希望的产物经由柱色谱法(含$NH_3$ 3M的MeOH/DCM,从0:100至3:97)纯化以给出作为黄色油状物的4-甲基-1-{6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}哌啶-4-胺(0.224g,25%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.38(s,1H),8.10(s,1H),8.01(s,1H),4.37(d,J=5.5Hz,2H),3.19(ddd,J=12.7,9.0,3.5Hz,2H),3.13-3.04(m,3H),2.36(s,3H),1.57

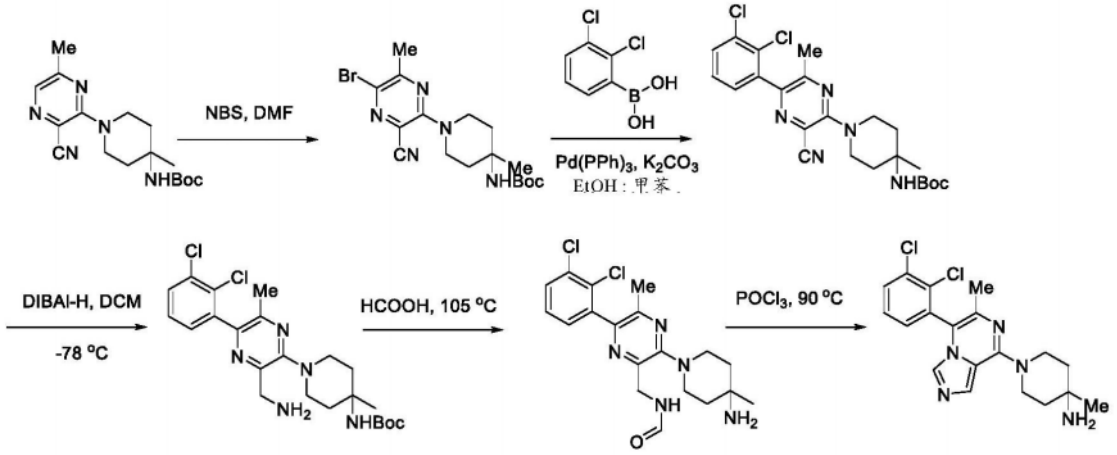
(ddd,J＝12.9,9.1,3.8Hz,2H),1.52-1.42(m,2H),1.24(s,1H),1.10(s,3H)。

[1364] 步骤7.

[1365] 将4-甲基-1-{6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}哌啶-4-胺(0.2g,0.55mmol)悬浮在$POCl_3$(10mL)中并且在90℃下搅拌2h。在减压下除去$POCl_3$并且将获得的固体分配在水和DCM之间。分离各层,将水层用$NaHCO_3$(水溶液)洗涤,并且用异丙醇和氯仿1:3的混合物萃取。将有机层合并,经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩。通过制备型TLC色谱法(1000微米)(含$NH_3$ 3M的MeOH/DCM 8:92;展开×2)的纯化产生作为黄色油状物的4-甲基-1-(6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-胺(16.6mg,9%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.26(s,1H),7.70(s,1H),7.50(t,J＝1.1Hz,1H),3.98-3.87(m,2H),3.75-3.63(m,2H),2.12(d,J＝1.1Hz,3H),1.54-1.41(m,4H),1.09(s,3H);LC-MS(ESI)m/z:[M+H],针对$C_{13}H_{20}N_5$的计算值:246.2;实测值246.3。

[1366] 实施例2.1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成。

[1367]




[1368] 步骤1.

[1369] 将N-[1-(3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(1g,0.003mol)溶解在无水DMF(15mL)中并且用铝箔保护反应烧瓶不被光照。将反应混合物冷却至0℃并且添加NBS(0.8g,0.004mol)。将反应混合物在室温下搅拌72h并且然后用水和EtOAc洗涤。将有机相用10% NaCl(水溶液)(3×100mL)萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并且在减压下浓缩以给出作为淡黄色固体的N-[1-(5-溴-3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(1g,81%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-d6)δ6.69(s,1H),4.00(dt,J＝14.1,4.2Hz,2H),3.46-3.35(m,2H),2.15(d,J＝13.5Hz,2H),1.50(ddd,J＝14.0,10.7,3.9Hz,2H),1.40(s,9H),1.26(s,3H)。UPLC[M+1]＝409.9。

[1370] 步骤2.

[1371] 将N-[1-(5-溴-3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(0.2g,49mmol)悬浮在EtOH(6.6mL)和甲苯(5mL)中并且将接收的溶液用氩气脱气15min。然后添加$K_2CO_3$(0.34g,0.002mol),接着添加2,3-二氯苯基硼酸(0.1g,53mmol)。将反应混合物脱气另外15min并且添加四(三苯基膦)钯(0)(0.03g,2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。在减压下浓缩溶剂,并且将所得固体在水和DCM之间分配。将水层用DCM(2×100mL)萃取。用柱色谱法(己烷/乙酸乙酯4:1)纯化产生作为淡黄色固体的N-{1-[3-氰基-5-(2,3-二

氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(0.35g,10%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.78(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.51(t,J=7.7Hz,1H),7.46(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),6.71(s,1H),4.14-4.05(m,2H),3.48(t,J=11.9Hz,2H),2.24(s,3H),2.20(d,J=14.0Hz,2H),1.61-1.50(m,2H),1.41(s,3H),1.29(s,3H);UPLC[M+1]=475.55。

[1372] 步骤3.

[1373] 在Ar下将N-{1-[3-氰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(0.04g,8.4mmol)溶解在无水DCM(2mL)中,冷却至-78℃并且以多个小部分添加在己烷中的DIBAL-H 1M(0.3mL,25.1mmol)。1h后,允许将反应混合物温热至室温并且添加饱和$NH_4Cl$溶液(1mL)和饱和酒石酸钾钠溶液(7mL)。搅拌所得溶液直至有机层和水层分离。分离各层并且将有机层经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩以给出粗N-{1-[3-(氨基甲基)-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(0.03g,75%),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.73(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.48(t,J=7.8Hz,1H),7.43(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),6.57(s,1H),3.77(s,2H),3.27(m,3H),3.19-3.05(m,2H),2.19(d,J=1.9Hz,2H),2.17-2.12(m,2H),1.65-1.53(m,3H),1.40(s,9H),1.29(d,J=3.9Hz,3H);UPLC[M+1]=480.15。

[1374] 步骤4.

[1375] 将N-{1-[3-(氨基甲基)-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(0.08g,16.6mmol)溶解在甲酸(1.6mL)中并且在105℃下搅拌2h。在减压下除去甲酸并且将所得红色油状物在水和DCM之间分配。将水相用$NaHCO_3$(水溶液)碱化至pH 11,然后用异丙醇和氯仿1:3的混合物(4×50mL)萃取。将有机层合并,经$MgSO_4$干燥,并且在减压下浓缩。通过制备型TLC(含$NH_3$ 3M的MeOH/DCM 4:96)纯化产生作为黄色油状物的N-{[3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基]甲基}甲酰胺(0.017g,25%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.74(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.48(t,J=7.8Hz,1H),7.43(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),4.42(d,J=5.6Hz,2H),3.31-3.14(m,3H),2.20(s,3H),1.66-1.47(m,4H),1.13(s,3H)。UPLC[M+1]=409.5。

[1376] 步骤5.

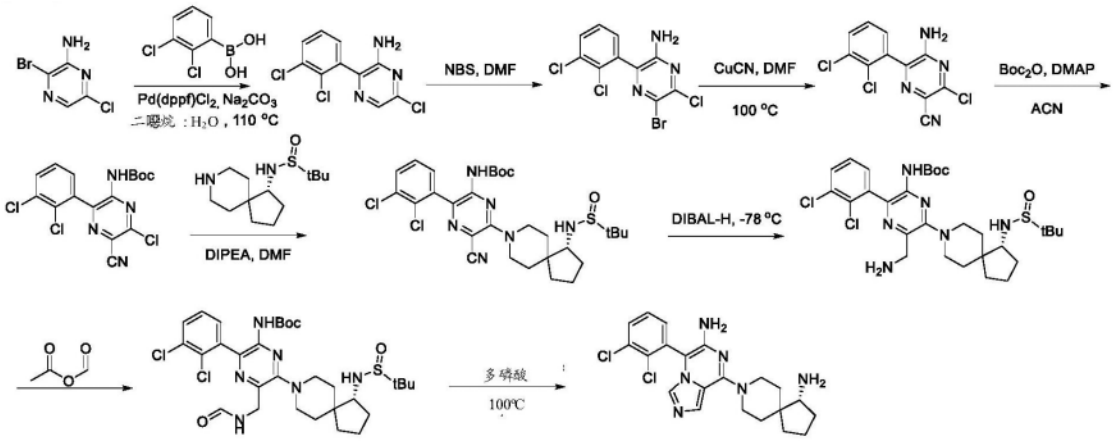
[1377] 将N-{[3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基]甲基}甲酰胺(0.017g,4.2mmol)悬浮在$POCl_3$(1mL)中并且在90℃下搅拌2h,然后在室温下搅拌过夜。在减压下除去$POCl_3$。通过制备型HPLC纯化产生3.4mg(21%)1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.28(s,1H),7.93-7.83(m,2H),7.64-7.50(m,3H),4.07-3.97(m,2H),3.82-3.72(m,2H),1.95(s,3H),1.76-1.61(m,4H),1.34-1.19(m,3H);LC-MS(ESI)m/z:[M+H],针对$C_{19}H_{22}Cl_2N_5$的计算值:390.1;实测值390.3。

[1378] 实施例3.(1R)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成。

[1379] 与实施例2类似的方式合成(1R)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺,不同之处在于将N-[1-(3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯用(R)-(8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯替换。$^1$H NMR 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.89-7.80(m,2H),7.61-7.52(m,3H),4.48-4.33(m,2H),

2.73(t,J＝7.4Hz,1H),1.94(s,3H),1.92-1.79(m,2H),1.78-1.16(m,8H)。LC-MS(ESI)m/z:[M+H],针对$C_{22}H_{26}Cl_2N_5$的计算值:431.3;实测值431.5。

[1380] 实施例4.(1R)-8-[6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成。

[1381] 


[1382] 步骤1.

[1383] 将3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(5.00g,24.0mmol)和$Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$(20.6g,72.0mmol)悬浮在二噁烷:水4:1的混合物中。通过使氩气通过溶剂来将其脱气,并且添加Pd(dppf)$Cl_2$(0.88g,1.20mmol)。在110℃下进行反应6h。将反应混合物通过硅藻土垫(AcOEt)过滤。将残余物通过柱色谱法(己烷:AcOEt,9:1->4:1)纯化以给出4.63g(70%)6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.85(s,1H),7.74(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),7.47(t,J＝7.8Hz,1H),7.39(dd,J＝7.6,1.6Hz,1H),6.70(s,2H)。LC-MS(ESI)m/z:[M+H],实测值275.7。

[1384] 步骤2.

[1385] 将6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(1.8g,6.56mmol)溶解在DMF中,然后冷却至0℃。在此温度下,一次性添加NBS(1.75g,9.83mmol)。在室温下进行反应过夜。将反应混合物在DCM和水之间分配并且将有机相用水和盐水洗涤。接下来,将合并的水相用DCM萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以给出2.14g(92%)5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.76(dd,J＝7.8,1.8Hz,1H),7.52-7.43(m,2H),6.92(s,2H)。

[1386] 步骤3.

[1387] 将5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(2.14g,6.05mmol)溶解在无水DMF中,然后添加CuCN(1.09g,12.1mmol)。在100℃下进行反应过夜。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物(3.2g,176%)不经纯化而用于下一步骤。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.97(s,2H),7.78(d,J＝7.6Hz,1H),7.56-7.39(m,2H)。LC-MS(ESI)m/z:[M-H],实测值498.6(负离子化)。

[1388] 步骤4.

[1389] 将5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(1.81g,6.04mmol)悬浮在ACN中,然后添加$Boc_2O$(4.62g,21.2mmol),接着添加DMAP(0.04g,0.30mmol)。在室温下进行反应过夜,然后添加下一部分DMAP(0.22g,1.81mmol)。在室温下继续反应4h。在减压下除去溶剂,

并且将残余物吸附在硅胶上进行纯化。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出1.09g(45%)N-[6-氯-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.65(s,1H),7.76(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.54-7.42(m,2H),1.30(s,9H)。LC-MS(ESI)m/z:[M-H],实测值398.5(负离子化)。

[1390] 步骤5.

[1391] 将N-[6-氯-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.09g,2.73mmol)和DIPEA(1.43mL,8.18mmol)溶解在无水DMF中。15分钟后,添加N-{8-氮杂螺[4.5]癸-1-基}-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.78g,3.00mmol),并且在室温下进行反应过夜。将反应混合物在AcOEt和水之间分配。将分离的水层用AcOEt萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以给出N-[5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1R)-1-[(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基)氨基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.18g,70%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.80(s,1H),7.66(dd,J=6.9,2.7Hz,1H),7.46-7.39(m,2H),5.05(d,J=8.1Hz,1H),4.55-4.40(m,2H),3.28-3.12(m,3H),2.01-1.82(m,4H),1.76-1.61(m,3H),1.53-1.45(m,1H),1.42-1.32(m,2H),1.28(s,9H),1.12(s,9H)。LC-MS(ESI)m/z:[M+H],实测值622.9。

[1392] 步骤6.

[1393] 将N-[5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1R)-1-[(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基)氨基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.50g,0.80mmol)溶解在无水DCM中并且冷却至-78℃。逐滴添加DIBAL-H在己烷中的1M溶液(2.41mL,2.41mmol),并且在-78℃下进行反应2h,并且允许将混合物温热至0℃。然后通过添加$NaHCO_3$饱和水溶液将反应淬灭,接着添加Rochelle盐饱和水溶液。搅拌所得混合物直至有机层和水层分离。将水层用DCM萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩以给出粗N-[5-(氨基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1R)-1-[(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基)氨基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.48g,95%产率),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.27(s,1H),7.65-7.57(m,1H),7.46-7.34(m,2H),5.06-4.88(m,1H),3.95-3.83(m,1H),3.80(s,2H),3.62-3.51(m,1H),3.20(q,J=7.7Hz,1H),3.08-3.00(m,1H),2.91(q,J=12.7Hz,2H),2.14-1.98(m,1H),1.97-1.88(m,1H),1.87-1.72(m,2H),1.69-1.50(m,4H),1.48-1.41(m,1H),1.40-1.30(m,2H),1.21(s,9H),1.14(s,9H)。LC-MS(ESI)m/z:[M+H],实测值626.6。

[1394] 步骤7.

[1395] 将N-[5-(氨基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1R)-1-[(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基)氨基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.48g,0.77mmol)溶解在无水DCM中并且冷却至0℃。逐滴添加乙酸甲酸酐(0.39mL,5.37mmol)并且允许将反应在4℃下搅拌过夜。添加水(5mL),分离各层,并且将水层用DCM萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以给出0.27g(54%)作为淡黄色固体的N-[3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲酰胺基甲基)-6-[(1R)-1-[(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基)氨基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.33(s,1H),8.38-8.28(m,1H),8.10(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.59(m,1H),7.43-7.38(m,2H),4.98(d,J=7.8Hz,1H),4.43(d,J=5.6Hz,2H),3.51(s,2H),3.20(q,J=7.8Hz,1H),2.94(q,J=

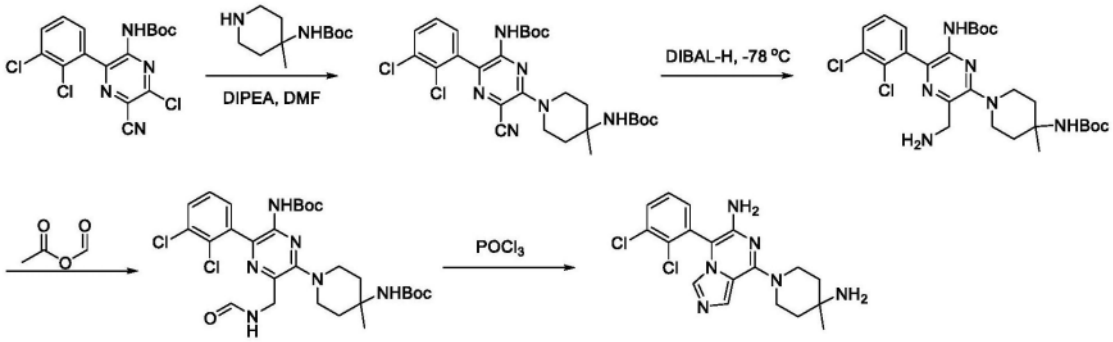
12.1Hz,2H),2.04-1.90(m,2H),1.83-1.73(m,2H),1.68-1.61(m,2H),1.58-1.52(m,1H),1.49-1.42(m,1H),1.40-1.34(m,1H),1.35-1.27(m,2H),1.21(s,9H),1.14(s,9H)。LC-MS(ESI)m/z:[M+H],实测值654.8。

[1396] 步骤8.

[1397] 将N-[3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲酰胺基甲基)-6-[(1R)-1-[(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基)氨基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.10g,0.15mmol)与多磷酸(1.00g,10.2mmol)混合。将反应混合物加热至100℃并且在此温度下进行反应1h。将所得混合物在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化产生作为甲酸盐的(1R)-8-[6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺。$^{1}$H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.49(s,3H),7.81-7.67(m,2H),7.55-7.46(m,2H),7.41(s,1H),4.45-4.25(m,2H),3.66-3.54(m,2H),2.35(t,J=7.4Hz,2H),2.14-1.96(m,5H),1.89-1.78(m,2H),1.65-1.55(m,2H),1.39-1.27(m,2H)。LC-MS(ESI)m/z:$[M+1]^{+}$,针对$C_{21}H_{25}N_6Cl_2$的计算值:431.1;实测值431.2。

[1398] 实施例5.1-[6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺的合成。

[1399]




[1400] 步骤1.

[1401] 将N-[6-氯-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.7g,1.75mmol)和DIPEA(0.92mL,5.25mmol)溶解在无水DMF中。15分钟后,添加(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.45g,0.21mmol)并且允许将反应在室温下搅拌72h。将反应混合物用EtOAc稀释并且用5% NaCl溶液洗涤。将有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩以给出N-[6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.99g,99%)。$^{1}$H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.66(dd,J=7.4,2.2Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),6.70(s,1H),4.13(d,J=13.8Hz,2H),3.45(t,J=11.9Hz,2H),2.18(d,J=13.6Hz,2H),1.63-1.47(m,2H),1.41(s,9H),1.28(s,12H)。

[1402] 步骤2.

[1403] 将N-[6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.83g,1.44mmol)在真空泵上干燥过夜并且溶解在无水DCM中。将溶液冷却至-60℃并且逐滴添加在己烷中的1M DIBAL-H(10mL,10.1mmol)。在-30℃下进行反应4h。在此时间后,允许将反应混合物温热至0℃。然后通过添加$NH_4Cl$饱和水溶液将反应淬灭,接着添加酒石酸钾钠饱和水溶液。搅拌所得混合物直至有机层和水层分离。将水层用DCM萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩以给出粗N-[6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-

5-(氨基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.6g,71%产率),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.68-7.55(m,1H),7.46-7.35(m,2H),6.56(s,1H),3.77(s,2H),3.62-3.47(m,2H),3.09(m,2H),2.16(m,2H),1.58(m,2H),1.39(s,9H),1.28(s,3H)。LC-MS(ESI)m/z:[M+H],实测值582.4。

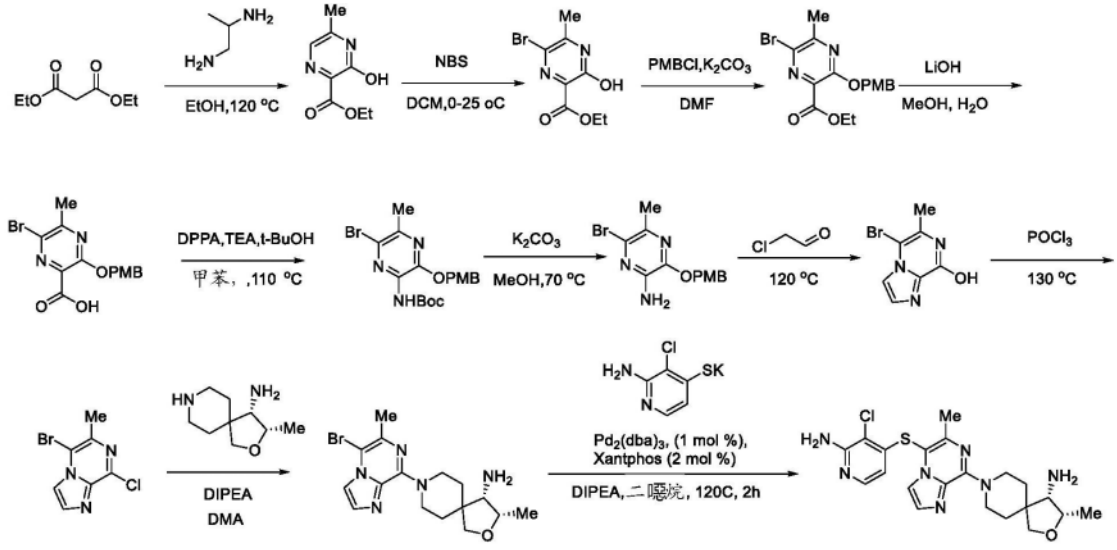
[1404] 步骤3.

[1405] 将N-[6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(氨基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.6g,1.38mmol)溶解在无水DCM中并且在冰浴中冷却至0℃。逐滴添加乙酸甲酸酐(0.70mL,9.63mmol)并且在4℃下继续反应过夜。通过添加水将反应淬灭。分离各层并且将下一个水相用DCM萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以给出0.30g(36%)作为淡黄色固体的N-[6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲酰胺基甲基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.35(s,1H),8.34(d,J=6.1Hz,1H),8.09(d,J=1.7Hz,1H),7.62(dt,J=7.6,3.7Hz,1H),7.47-7.34(m,2H),6.59(s,1H),4.43(d,J=5.6Hz,2H),3.30-3.21(m,3H),3.10(t,J=11.7Hz,2H),2.17(d,J=13.2Hz,2H),1.70-1.54(m,3H),1.41(s,9H),1.30(s,3H)。LC-MS(ESI)m/z:[M+H],实测值610.2。

[1406] 步骤4.

[1407] 将N-[6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲酰胺基甲基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.25mmol)与$POCl_3$(1.5mL,16.1mmol)混合。将反应混合物加热至90℃并且允许搅拌3h。在减压下除去$POCl_3$。通过制备型HPLC纯化产生4.5mg的1-[6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.36(s,1H),7.82-7.72(m,2H),7.56-7.46(m,2H),7.36(s,1H),4.64(s,2H),4.06(s,2H),3.71(s,2H),1.72(s,4H),1.32(s,3H)。LC-MS(ESI)m/z:$[M+1]^+$,针对$C_{18}H_{21}N_6Cl_2$的计算值:391.1;实测值391.2。

[1408] 实施例6.(3S,4S)-8-{5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。




[1409]

[1410] 步骤1.

[1411] 在0℃下向丙烷-1,2-二胺(46.28g,624.34mmol,53.32mL)在EtOH(2000mL)中的溶

液中添加丙二酸二乙酯(100g,624.34mmol,94.34mL)。将混合物在25℃下搅拌1.5h,然后加热至120℃并且在$O_2$下搅拌20h。将所得混合物在减压下浓缩并且将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到作为白色固体的3-羟基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(24g,658.70mmol,21.10%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_8H_{11}N_2O_3$的计算值:183.07;实测值183.1。

[1412] 步骤2.

[1413] 在0℃下在$N_2$下向3-羟基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(166g,911.21mmol)在DCM(1500mL)中的溶液中一次性添加NBS(178.40g,1.00mol)。将混合物在25℃下搅拌10min。将所得混合物用饱和$Na_2SO_3$水溶液(1000mL)稀释并且将水相用DCM萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,并且在减压下浓缩以得到作为深棕色固体的6-溴-3-羟基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(230g,粗品)。$^1$H NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 4.54(q,J=7.13Hz,2H)2.77(s,1H)2.68(s,3H)1.46(t,J=7.09Hz,3H)

[1414] 步骤3.

[1415] 在20℃下在$N_2$下向6-溴-3-羟基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(115g,440.49mmol)和$K_2CO_3$(182.64g,1.32mol)在DMF(2.1L)中的溶液中一次性添加PMB-Cl(103.48g,660.74mmol,89.98mL)。将混合物在50℃下搅拌2h。将所得混合物用水稀释,并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水$Na_2SO_4$干燥,并且在减压下浓缩。将剩余的残余物通过柱色谱法纯化以得到作为白色固体的6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(60g,35.73%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+Na],针对$C_{16}H_{17}BrN_2O_4Na$的计算值:403.04;实测值403.1。

[1416] 步骤4.

[1417] 在25℃下向6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(150g,393.47mmol)在MeOH(1300mL)中的溶液中添加LiOH(47.12g,1.97mol)在$H_2O$(400mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌15h。向所得混合物中添加HCl水溶液(1M),逐滴至反应混合物中,直至达到pH=6。将所得混合物用$H_2O$(2000mL)稀释,并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,并且在减压下浓缩以得到作为浅黄色固体的6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸(138g,粗品)。LCMS(ESI):m/z[M+Na],针对$C_{14}H_{13}BrN_2O_4Na$的计算值:375.01;实测值375.1。

[1418] 步骤5.

[1419] 在$N_2$下向6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸(100g,283.15mmol)和DPPA(116.89g,424.73mmol,92.04mL)在甲苯(1800mL)中的溶液中一次性添加TEA(57.30g,566.30mmol,78.82mL)和t-BuOH(209.87g,2.83mol,270.80mL)。将所得混合物在110℃下搅拌1h。将混合物用$H_2O$(1000mL)稀释,并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机级分用盐水(10mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,并且在减压下浓缩。将剩余的残余物通过柱色谱法($SiO_2$,石油醚/乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化以给出作为白色固体的6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-胺(5g,15.42mmol,5.45%产率)和N-[6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(90g,212.12mmol,74.91%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{18}H_{23}BrN_3O_4$的计算值:424.08;实测值424.2。

[1420] 步骤6.

[1421] 在70℃下向$K_2CO_3$(87.95g,636.36mmol)在MeOH(1000mL)中的溶液中一次性添加N-

[6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(90g,212.12mmol)。将反应在70℃下搅拌15h。将所得反应混合物过滤并且在减压下浓缩以得到作为白色固体的6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-胺(90g,粗品)。$^1$H NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 7.38(d,J=8.68Hz,2H)6.99-6.86(m,2H)5.30(s,2H)4.87(br s,2H)3.87-3.77(m,3H)2.49-2.38(m,3H)。

[1422] 步骤7.

[1423] 在25℃下向2-氯乙醛(272.42g,1.39mol,223.29mL)在$H_2O$中的40%溶液中添加6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-胺(50g,154.24mmol)。将反应在120℃下搅拌1h。将所得残余物通过反相柱色谱法纯化以得到作为白色固体的5-溴-6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇(7g,30.70mmol,19.90%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_7H_7BrN_3O$的计算值:227.97;实测值228.1。

[1424] 步骤8.

[1425] 将5-溴-6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇(5g,21.93mmol)和TEA(2.22g,21.93mmol,3.05mL)在$POCl_3$(100.86g,657.76mmol,61.12mL)中的溶液加热至120℃持续0.5h。将所得反应混合物在减压下浓缩。将所得残余物用乙酸乙酯(200mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(400mL)稀释。除去有机层,用水洗涤,经$Na_2SO_4$干燥并且在减压下浓缩。将剩余的残余物通过柱色谱法($SiO_2$,石油醚/乙酸乙酯=15:1)纯化以得到作为白色固体的5-溴-8-氯-6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪(3.83g,10.78mmol,49.19%产率,69.41%纯度)。$^1$H NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 7.93(d,J=0.88Hz,1H)7.87(d,J=1.10Hz,1H)2.66(s,3H)LCMS:m/z:[M+H],针对$C_7H_5BrClN_3$的计算值:245.94;实测值245.9。

[1426] 步骤9.

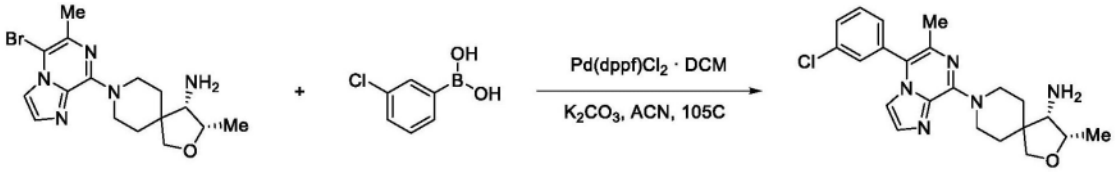
[1427] 向5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(135mg,547μmol)在DMA(5.46mL)中的溶液中添加(3S,4S)-4-铵-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-鎓氯化物(159mg,656μmol)和DIPEA(474μL,2.73mmol)。将反应混合物在100℃搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩并且将剩余的残余物通过柱色谱法(0-10% MeOH/$CH_2Cl_2$)纯化以得到(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{16}H_{23}BrN_5O$的计算值:380.1;实测值380.4。

[1428] 步骤10.

[1429] 向小瓶中装入(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(162mg,425μmol)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钾(126mg,637μmol)、$Pd_2(dba)_3$(23.2mg,25.4μmol)、Xantphos(24.5mg,42.5μmol)。将反应小瓶抽空并且用$N_2$吹扫三次。添加二噁烷和DIPEA(221μL,1.27mmol)并且将反应混合物在140℃下搅拌2h。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将剩余的残余物通过制备型相HPLC纯化以得到作为甲酸盐的(3S,4S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(60.0mg,130μmol,30.7%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.53(s,1H),7.73(d,J=1.2Hz,1H),7.55(d,J=5.5Hz,1H),7.51(d,J=1.2Hz,1H),5.74(d,J=5.6Hz,1H),5.23(dd,J=31.5,13.9Hz,3H),4.38-4.24(m,1H),4.02(d,J=9.0Hz,1H),3.90(d,J=9.1Hz,1H),3.69-3.51(m,2H),2.50(s,3H),1.97-1.86(m,3H),1.75(d,J=13.3Hz,1H),1.31(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对

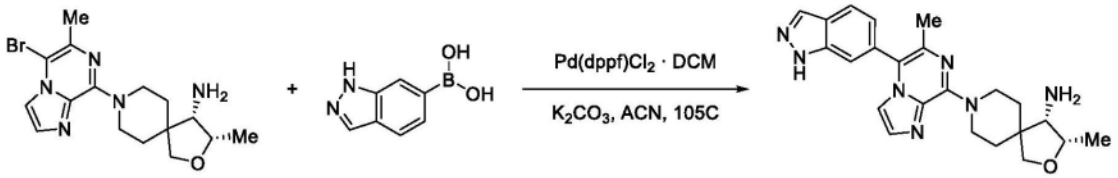
$C_{21}H_{27}ClN_7OS$的计算值:460.2;实测值460.5。

[1430] 实施例7.(3S,4S)-8-(5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1431] 

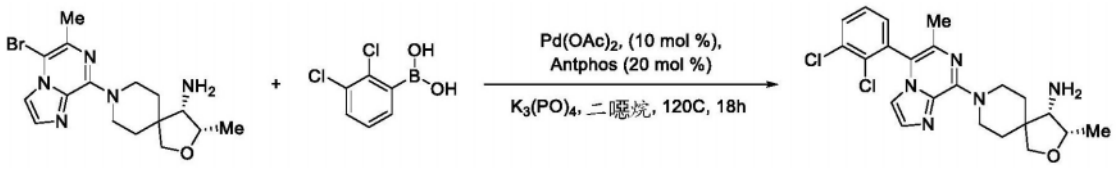

[1432] 向小瓶中装入(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(125mg,328μmol)、(3-氯苯基)硼酸(61.4mg,393μmol)、Pd(dppf)$Cl_2$·DCM(53.5mg,65.6μmol)、和$K_2CO_3$(181mg,1.31mmol)。然后将小瓶抽空并且用$N_2$吹扫三次。添加经脱气的ACN(3.28mL)并且将反应混合物在105℃下搅拌2h。将所得反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将剩余的残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为甲酸盐的(3S,4S)-8-(5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(48.0mg,116μmol,35.5%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.53(s,1H),7.61-7.53(m,2H),7.48(dd,J=4.8,1.6Hz,2H),7.39(dt,J=7.0,1.8Hz,1H),7.20(d,J=1.2Hz,1H),5.06-4.89(m,3H),4.31(qd,J=6.6,4.4Hz,1H),4.00(d,J=9.0Hz,1H),3.89(d,J=9.0Hz,1H),3.45(dddd,J=35.4,13.9,10.8,3.1Hz,2H),2.17(s,3H),2.00-1.81(m,3H),1.77-1.69(m,1H),1.31(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{22}H_{27}ClN_5O$的计算值:412.2;实测值412.4。

[1433] 实施例8.(3S,4S)-8-(5-(1H-吲唑-6-基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1434] 


[1435] 与实施例7类似的方式合成(3S,4S)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺,不同之处在于将(3-氯苯基)硼酸用(1H-吲唑-6-基)硼酸替代。将产物作为甲酸盐分离。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.54(s,1H),8.19(d,J=1.0Hz,1H),8.01(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),7.64(q,J=1.1Hz,1H),7.47(d,J=1.2Hz,1H),7.23-7.13(m,2H),4.37-4.26(m,1H),4.00(d,J=8.9Hz,1H),3.89(d,J=8.9Hz,1H),3.58-3.39(m,3H),2.67(s,2H),2.21(s,3H),2.02-1.82(m,3H),1.75(d,J=13.2Hz,1H),1.31(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{23}H_{28}N_7O$的计算值:418.2;实测值418.5。

[1436] 实施例9.(3S,4S)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

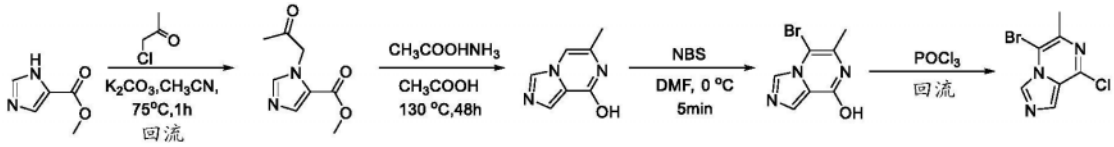
[1437] 

[1438] 向小瓶中添加(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(100mg,262μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(59.9mg,314μmol)、Antphos(19.4mg,52.4μmol)、$Pd(OAc)_2$(5.88mg,26.2μmol)、和$K_3(PO)_4$(166mg,786μmol)。将混合物在减压下抽空10min,然后添加在经脱气的二噁烷(2.61mL)中。将所得混合物脱气并且允许在加帽的小瓶中在125℃下搅拌过夜。将所得反应混合物通过用DCM和MeOH洗涤的硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为甲酸盐的(3S,4S)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(17.0mg,38.0μmol,14.6%)。$^1$HNMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,1H),7.78(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),7.60-7.51(m,1H),7.51-7.39(m,2H),7.01(d,J=1.2Hz,1H),4.91(d,J=2.1Hz,1H),4.84-4.79(m,1H),4.35-4.24(m,1H),3.96(d,J=8.8Hz,1H),3.83(d,J=8.7Hz,1H),3.73-3.51(m,2H),3.17(d,J=4.7Hz,1H),2.10(s,3H),2.04-1.85(m,3H),1.77(dd,J=33.3,13.4Hz,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{26}Cl_2N_5O$的计算值:446.1;实测值446.3。

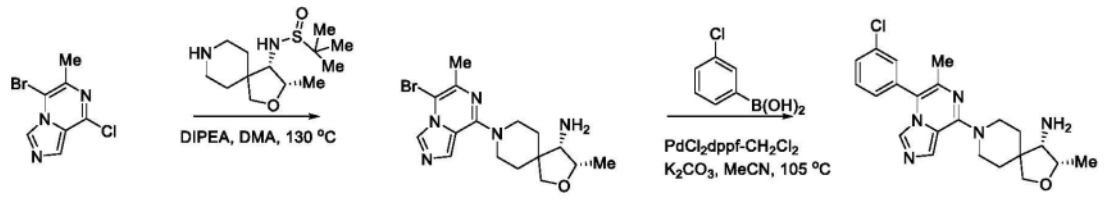
[1439] 实施例10.(3S,4S)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1440] 与实施例9类似的方式合成(3S,4S)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺,不同之处在于将(2,3-二氯苯基)硼酸用(3-氯-2-氟苯基)硼酸替换。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d6)δ7.72(ddd,J=7.8,7.1,1.9Hz,1H),7.53-7.35(m,3H),7.17(q,J=1.5Hz,1H),4.99-4.88(m,2H),4.37-4.23(m,1H),3.97(d,J=8.8Hz,1H),3.84(d,J=8.7Hz,1H),3.73-3.44(m,2H),3.18(d,J=5.0Hz,1H),2.16(d,J=1.6Hz,3H),2.00-1.85(m,3H),1.84-1.69(m,1H),1.28(dd,J=6.5,1.6Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{26}ClFN_5O$的计算值:430.2;实测值430.4。

[1441] 实施例11.(3S,4S)-8-[5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。




[1442]




[1443] 步骤1.

[1444] 在75℃下向1H-咪唑-5-甲酸甲酯(96g,761.22mmol)和1-氯丙-2-酮(105.65g,1.14mol)在ACN(2L)中的溶液中一次性添加$K_2CO_3$(210.41g,1.52mol)。将混合物在75℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物过滤并且将滤液在减压下蒸发。将剩余的残余物与EtOAc(500mL)一起研磨并且过滤。将所得滤液在减压下浓缩以得到作为黄色固体的3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(144g,41.54%产率)。LCMS:m/z[M+H],针对$C_8H_{11}N_2O_3$的计算值:183.07;实测值183.3。

[1445] 步骤2.

[1446] 在130℃下向3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(130g,713.59mmol)在$CH_3COOH$(700mL)中的溶液中一次性添加$CH_3COONH_4$(275.03g,3.57mol)。将反应混合物在130℃下搅拌48h。完成后,将混合物在减压下浓缩,并且将所得残余物通过反相柱色谱法纯化以得到作为黄色固体的6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(40g,230.64mmol,32.32%产率)。LCMS:m/z[M+H],针对$C_8H_{11}N_2O_3$的计算值:150.06;实测值150.02。

[1447] 步骤3.

[1448] 在0℃下向6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(10g,67.05mmol)在DMF(300mL)中的溶液中一次性添加NBS(12.17g,68.39mmol)。将混合物在0℃下搅拌5min。完成后,将反应混合物通过添加$Na_2SO_3$水溶液(60mL)淬灭,这使产品作为白色固体崩出。将固体过滤并且将滤饼在减压下干燥以得到作为白色固体的5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(11.1g,72.6%产率)。$^1$HNMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 11.13(br s,1H)8.28(s,1H)7.88(s,1H)2.18(s,3H)。

[1449] 步骤4.

[1450] 在25℃下在正压的氮气下向5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(8.9g,39.03mmol)的溶液中一次性添加$POCl_3$(146.85g,957.73mmol,89mL)。将混合物加热至120℃并且在120℃下搅拌45分钟。完成后,在减压下除去过量$POCl_3$。然后将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭以除去任何剩余的$POCl_3$。将所得混合物倒入水(300mL)中并且搅拌2min。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水洗涤并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到作为黄色固体的5-溴-8-氯-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪(7.8g,78.24%产率)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.63(s,1H)7.97(s,1H)2.53(s,3H)LCMS:m/z:[M+H],针对$C_7H_6BrClN_3$的计算值:245.94;实测值245.90。

[1451] 步骤5.

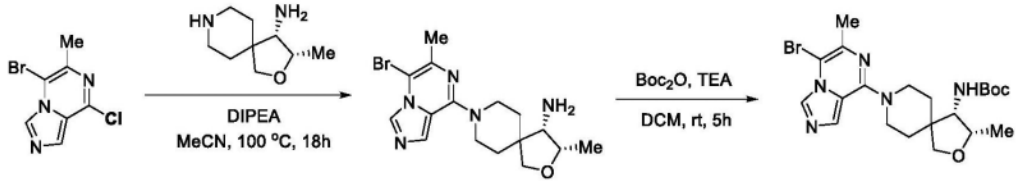
[1452] 将5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(450mg,1.82mmol)添加到含有2-甲基-N-((3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺(842mg,2.18mmol)和DMA(9.09mL)的烧瓶中,接着添加DIEA(1.58mL,9.10mmol)。将混合物在130℃下搅拌20min,此时LCMS指示几乎完全转化为产物。在减压下除去溶剂并且将残余物在水/$NH_4OH$和EtOAc之间分配。分离各相并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并且在减压下除去溶剂。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出作为黄色油状物的N-[(3S,4S)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(364mg,41.3%)。LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{16}H_{22}BrN_5O$的计算值:380.1;实测值380.1。

[1453] 步骤6.

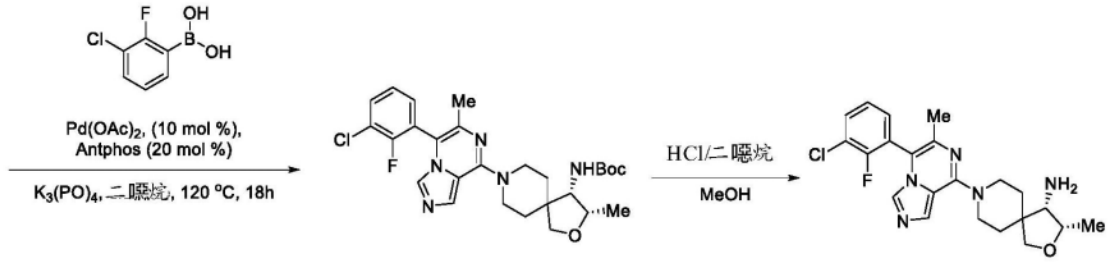
[1454] 将N-[(3S,4S)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(90mg,185μmol)、与DCM的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)络合物(30.2mg,37.0μmol)、$K_2CO_3$(102mg,740μmol)和(3-氯苯基)硼酸(37mg,240μmol)称入配备有螺帽隔垫和搅拌棒的2打兰小瓶中。将反应容器用$N_2$冲洗3次。对着$N_2$添加ACN(1.84mL,通过用$N_2$吹扫1h脱气)并且将反应容器的顶空用$N_2$冲洗3次。将混合物置于105℃预热的加热块中并且剧烈搅拌1.5h。将混合物经硅藻土过滤,蒸发至干并

且再溶解在MeOH(4mL)中。添加HCl(在二噁烷中4N,2mL)并且将混合物在室温下搅拌10min。在减压下除去溶剂并且将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出作为白色固体的(3S,4S)-8-[5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(22.1mg,53.6μmol,29%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,1H),7.81(s,1H),7.69(s,1H),7.65-7.56(m,2H),7.52(td,J=1.7,0.6Hz,1H),7.42(dt,J=7.0,1.7Hz,1H),4.45-4.35(m,2H),4.35-4.30(m,1H),4.00(d,J=9.0Hz,1H),3.89(d,J=9.0Hz,1H),3.48(ddd,J=13.8,10.4,3.5Hz,1H),3.40(ddd,J=13.8,10.9,2.9Hz,1H),3.35-3.33(m,1H),2.12(s,3H),2.00-1.86(m,3H),1.77(d,J=13.2Hz,1H),1.32(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{26}ClN_5O$的计算值:412.2;实测值412.3。

[1455] 实施例12.(3S,4S)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。




[1456]




[1457] 步骤1.

[1458] 将5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(850mg,3.44mmol)和N-[(3S,4S)-8-氯-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氯胺(903mg,3.78mmol)悬浮在ACN(17.2mL)中并且添加DIPEA(2.97mL,17.2mmol)。将混合物在密封的40mL小瓶中加热至100℃。在减压下除去溶剂并且将粗残余物通过柱色谱法纯化以给出(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(1.20g,92.3%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{16}H_{22}BrN_5O$的计算值:380.1;实测值380.1。

[1459] 步骤2.

[1460] 将(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(465mg,1.21mmol)溶解在DCM(3.10mL)中并且添加$Boc_2O$(414μL,1.81mmol),接着添加TEA(250μL,1.81mmol)。将反应在室温下搅拌5h,并且然后在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化以给出244mg(42%)((3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{30}BrN_5O_3$的计算值:480.1;实测值480.2。

[1461] 步骤3.

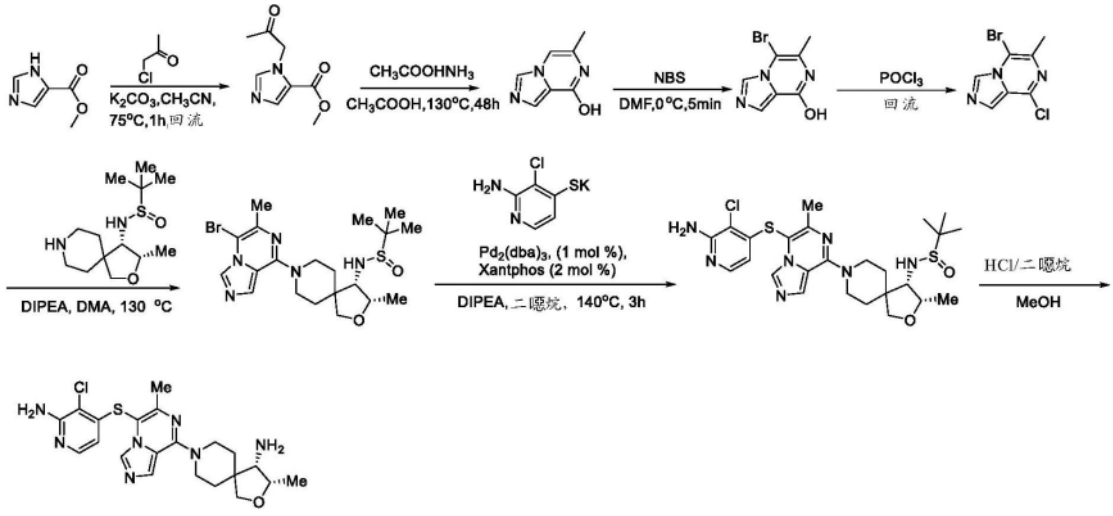
[1462] 向小瓶中添加((3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,124μmol)、(3-氯-2-氟苯基)硼酸

(25.8mg,148μmol)、Antphos(9.18mg,24.8μmol)、$Pd(OAc)_2$(2.78mg,12.4μmol)和$K_3(PO)_4$(78.9mg,372μmol)。将混合物在室真空下抽空10min,然后添加在经脱气的二噁烷(1.24mL)中。将所得混合物用$N_2$填充并且抽空三次,然后在加帽的小瓶中在125℃下搅拌过夜。将所得反应混合物通过用DCM和MeOH洗涤的硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法使用10% MeOH/DCM纯化以产生((3S,4S)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{27}H_{34}ClFN_5O_3$的计算值:530.2;实测值530.2。

[1463] 步骤4.

[1464] 向((3S,4S)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(28mg,52.8μmol)在MeOH(264μL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(132μL,528μmol)。将反应混合物在40℃下搅拌2h。将所得反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为甲酸盐的(3S,4S)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(3.0mg,13.2%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,3H),7.83(s,1H),7.76-7.66(m,2H),7.50-7.38(m,2H),4.91(s,1H),4.83(d,J=1.8Hz,1H),4.44-4.24(m,1H),3.96(d,J=8.9Hz,1H),3.82(d,J=8.8Hz,1H),3.63-3.43(m,2H),3.17(d,J=4.7Hz,1H),2.10(s,3H),2.01-1.87(m,1H),1.79(dd,J=36.5,14.2Hz,3H),1.28(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{26}ClFN_5O$的计算值:430.2;实测值430.1。

[1465] 实施例13.(3S,4S)-8-{5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1466] 


[1467] 步骤1.

[1468] 在75℃下向1H-咪唑-5-甲酸甲酯(96g,761.22mmol)和1-氯丙-2-酮(105.65g,1.14mol)在ACN(2L)中的溶液中一次性添加$K_2CO_3$(210.41g,1.52mol)。将混合物在75℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物过滤并且将滤液在减压下蒸发。将剩余的残余物与EtOAc(500mL)一起研磨并且过滤。将所得滤液在减压下浓缩以得到作为黄色固体的3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(144g,41.54%产率)。LCMS:m/z[M+H],针对$C_8H_{11}N_2O_3$的计算值:183.07;实测值183.3。

[1469] 步骤2.

[1470] 在130℃下向3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(130g,713.59mmol)在$CH_3COOH$(700mL)中的溶液中一次性添加$CH_3COOHNH_3$(275.03g,3.57mol)。将反应混合物在130℃下搅拌48h。完成后,将混合物在减压下浓缩,并且将所得残余物通过反相柱色谱法纯化以得到作为黄色固体的6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(40g,32.3%产率)。LCMS:m/z:[M+H],针对$C_8H_{11}N_2O_3$的计算值:150.06;实测值150.02。

[1471] 步骤3.

[1472] 在0℃下向6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(10g,67.05mmol)在DMF(300mL)中的溶液中一次性添加NBS(12.17g,68.39mmol)。将混合物在0℃下搅拌5min。完成后,将反应混合物通过添加$Na_2SO_3$水溶液(60mL)淬灭,这使产品作为白色固体崩出。将固体过滤并且将滤饼在减压下干燥以得到作为白色固体的5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(11.1g,72.6%产率)。$^1$HNMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 11.13(br s,1H)8.28(s,1H)7.88(s,1H)2.18(s,3H)。

[1473] 步骤4.

[1474] 在25℃下在正压的氮气下向5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(8.9g,39.03mmol)的溶液中一次性添加$POCl_3$(146.85g,957.73mmol,89mL)。将混合物加热至120℃并且在120℃下搅拌45分钟。完成后,在减压下除去过量$POCl_3$。然后将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭以除去任何剩余的$POCl_3$。将所得混合物倒入水(300mL)中并且搅拌2min。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水洗涤并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到作为黄色固体的5-溴-8-氯-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪(7.8g,78.24%产率)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.63(s,1H)7.97(s,1H)2.53(s,3H)LCMS:m/z:[M+H],针对$C_7H_6BrClN_3$的计算值:245.94;实测值245.90。

[1475] 步骤5.

[1476] 向5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(450mg,1.82mmol)和2-甲基-N-((3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺(842mg,2.18mmol)在DMA(9.09mL)中的溶液中添加DIEA(1.58mL,9.10mmol)。将所得反应混合物在130℃下搅拌20min。将反应混合物在减压下浓缩并且将剩余的残余物在水/$NH_4OH$和EtOAc之间分配。分离各相并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并且在减压下除去溶剂。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以得到作为黄色油状物的N-[(3S,4S)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(364mg,41.3%)。LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{16}H_{22}BrN_5O$的计算值:380.1;实测值380.1。

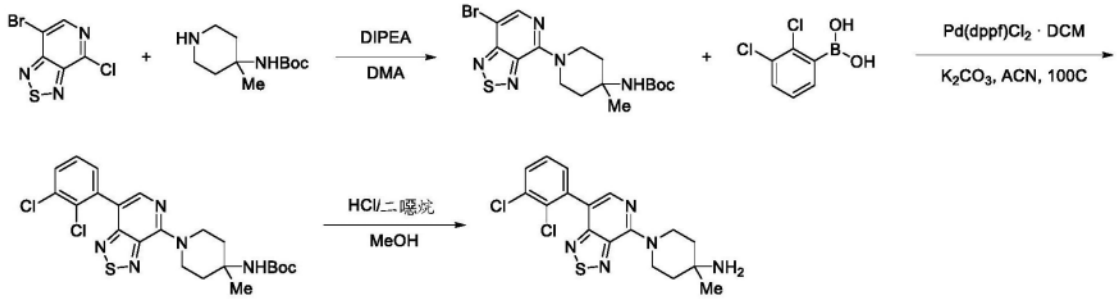
[1477] 步骤6.

[1478] 向小瓶中装入N-((3S,4S)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,123μmol)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钾(36.5mg,184μmol)Pd2(dba)3(6.74mg,7.37μmol)、Xantphos(7.05mg,12.2μmol)、和DIPEA(64.1μL,369μmol)。将反应小瓶抽空并且用$N_2$吹扫三次。添加二噁烷并且将溶液在140℃下搅拌3h。将所得混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化以得到N-((3S,4S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{25}H_{35}ClN_7O_2S_2$的计算值:564.2;实测值564.5。

[1479] 步骤7.

[1480] 向N-((3S,4S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,177μmol)在MeOH(1.76mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(440μL,1.76mmol)。将反应混合物在35℃下搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩并且将所得残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为甲酸盐的(3S,4S)-8-{5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(20.0mg,24.5%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.53(s,1H),8.21(s,1H),7.91(s,1H),7.57(d,J=5.6Hz,1H),5.82(d,J=5.5Hz,1H),4.61-4.44(m,3H),4.36-4.25(m,1H),3.99(d,J=9.0Hz,1H),3.87(d,J=9.0Hz,1H),3.55(dddd,J=38.4,13.8,10.1,3.8Hz,2H),2.44(d,J=1.9Hz,3H),2.01-1.84(m,3H),1.77(d,J=13.8Hz,1H),1.30(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{21}H_{27}ClN_7OS$的计算值:460.2;实测值460.5。

[1481] 实施例14.1-[7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-胺的合成。

[1482] 


[1483] 步骤1.

[1484] 向7-溴-4-氯-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶(160mg,638μmol)在DMA(3.18mL)中的溶液中添加(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(409mg,1.91mmol)和DIPEA(555μL,3.19mmol)。将反应混合物在加帽的小瓶中在100℃下搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩,除去尽可能多的DMA。将残余物通过柱色谱法使用0-10% MeOH/DCM纯化以产生希望的产物(1-(7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{16}H_{22}BrN_5O_2S$的计算值:427.07;实测值427.9。

[1485] 步骤2.

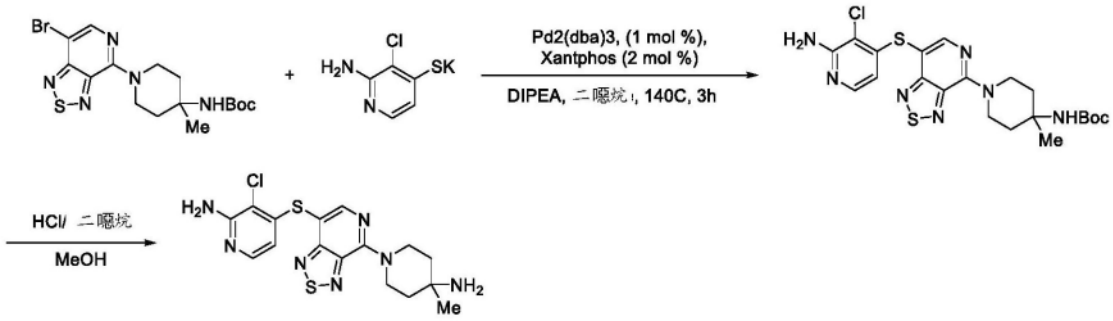
[1486] 向小瓶中添加(1-(7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,140μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(40.0mg,210μmol)、Pd(dppf)$Cl_2$·DCM(22.8mg,28.0μmol)、和$K_2CO_3$(77.3mg,560μmol)。将小瓶在室真空下抽空15min,然后添加在经脱气的ACN(1.39mL)中。将所得混合物用$N_2$填充并且抽空三次,然后在加帽的小瓶中在100℃下搅拌过夜。将所得反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法使用0-10% MeOH/DCM纯化以产生希望的产物(1-(7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_2S$的计算值:493.11;实测值493.9。

[1487] 步骤3.

[1488] 向(1-(7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-

基)氨基甲酸叔丁酯(69mg,139μmol)在甲醇(1.38mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(347μL,1.39mmol)。将反应在加帽的小瓶中在35℃下搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC使用5-35% ACN+0.1%甲酸/$H_2O$+0.1%甲酸纯化以产生希望的产物,作为甲酸盐的1-(7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-胺(30.0mg,54.7%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.54(s,2H),8.00(s,1H),7.63(dd,J=7.3,2.2Hz,1H),7.48-7.31(m,2H),4.01-3.83(m,4H),1.97(t,J=4.9Hz,4H),1.57(s,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{17}H_{18}Cl_2N_5S$的计算值:394.1;实测值394.1。

[1489] 实施例15.4-((4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-7-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺的合成。

[1490] 

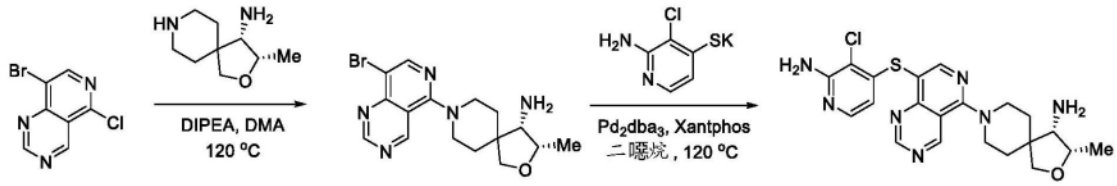

[1491] 步骤1.

[1492] 向微波小瓶中添加(1-(7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,140μmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(36.5mg,184μmol)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钾(41.7mg,210μmol)、$Pd_2(dba)_3$(12.8mg,14.0μmol)、Xantphos(16.2mg,28.0μmol)、和DIPEA(73.0μL,420μmol)。将混合物脱气并且添加经脱气的二噁烷(1.39mL)。将反应小瓶抽空并且用$N_2$吹扫三次,然后在微波条件下在140℃下搅拌3h。将混合物通过用DCM和MeOH洗涤的硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法纯化以产生希望的产物(1-(7-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{21}H_{26}ClN_7O_2S_2$的计算值:507.13;实测值508.1。

[1493] 步骤2.

[1494] 向(1-(7-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(61mg,120μmol)在甲醇(1.20mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(300μL,1.20mmol)。将反应在加帽的小瓶中在35℃下搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为甲酸盐的4-((4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-7-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺(40.0mg,98.0μmol,81.7%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.50(d,J=37.7Hz,1H),8.28(s,1H),7.45(d,J=5.6Hz,1H),5.80(d,J=5.5Hz,1H),4.03-3.90(m,4H),2.07-1.87(m,4H),1.57(d,J=0.9Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{16}H_{19}ClN_7S_2$的计算值:408.1;实测值408.2。

[1495] 实施例16.(3S,4S)-8-{8-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1496] 

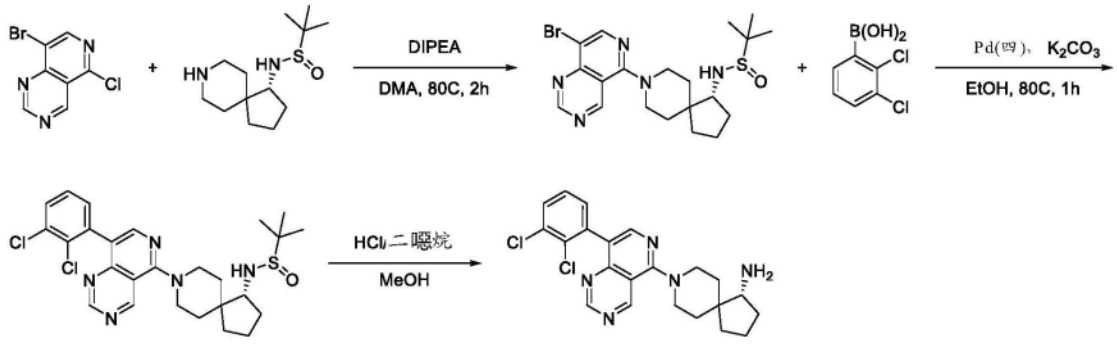

[1497] 步骤1.

[1498] 将8-溴-5-氯吡啶并[4,3-d]嘧啶(179mg,732μmol)和(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(175mg,732μmol)溶解在DMA(3.66mL)中并且在室温下添加DIPEA(1.27mL,7.32mmol)。将混合物加热至120℃持续3h。在减压下除去溶剂并且将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出作为黄色固体的(3S,4S)-8-{8-溴吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(182mg,65.9%)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{16}H_{20}BrN_5O$的计算值:379.3;实测值379.9。

[1499] 步骤2.

[1500] 将3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(78.6mg,396μmol)、(3S,4S)-8-{8-溴吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(100mg,264μmol)、Xantphos(30.5mg,52.8μmol)、$Pd_2dba_3$(24.1mg,26.4μmol)和DIEA(91.7μL,528μmol)称入配备有搅拌棒的微波炉小瓶中。将反应容器用$N_2$吹扫,并且添加二噁烷(2.63mL),接着添加DIEA(91.7μL,528μmol)。将反应容器的顶空用$N_2$回填3次,并且将混合物在微波照射下在120℃下加热2h。将所得混合物经硅藻土过滤并且在减压下除去溶剂。将粗残余物通过制备型HPLC直接纯化以给出作为黄色固体的(3S,4S)-8-{8-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(5.70mg,4.75%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ9.57(s,1H),9.25(s,1H),8.65(s,1H),8.42(s,1H),7.46(d,J=5.6Hz,1H),5.72(d,J=5.6Hz,1H),4.38-4.30(m,2H),4.27(d,J=13.7Hz,1H),4.05(d,J=9.1Hz,1H),3.94(d,J=9.1Hz,1H),3.62(ddd,J=14.0,11.1,3.0Hz,1H),3.52(ddd,J=14.0,11.3,2.9Hz,1H),3.49-3.47(m,1H),2.13-2.04(m,2H),1.98(d,J=13.4Hz,1H),1.83(d,J=13.3Hz,1H),1.35(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{21}H_{25}ClN_7OS$的计算值:458.1;实测值458.5。

[1501] 实施例17.(1R)-8-[8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成。

[1502] 


[1503] 步骤1.

[1504] 向8-溴-5-氯吡啶并[4,3-d]嘧啶(25mg,102μmol)在DMA(1mL)中的溶液中添加2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(28.9mg,112μmol)和DIPEA(88.8μ

L,510μmol)。将混合物加帽并且在80℃下搅拌2h。根据LCMS,反应完成。将所得反应混合物用EtOAc和$H_2O$稀释。分离有机层并且然后用$H_2O$再洗涤三次。分离所得有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法使用0-100% EtOAc/庚烷纯化以产生希望的产物N-((R)-8-(8-溴吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(40.0mg,84.2%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{29}BrN_5OS$的计算值:466.12;实测值466.3。

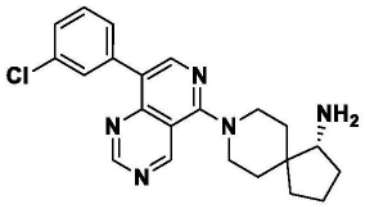
[1505] 步骤2.

[1506] 向反应小瓶中添加N-((R)-8-(8-溴吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20mg,42.8μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(12.2mg,64.1μmol)、碳酸钾(17.6mg,128μmol)、和四(2.95mg,2.56μmol)。将小瓶在高真空下抽空10min,然后添加在经脱气的乙醇(548μL)中。将所得混合物用$N_2$吹扫并且抽空三次并且然后在80℃下搅拌1h。将所得反应混合物通过用DCM和MeOH洗涤的硅藻土垫过滤。将所得滤液通过柱色谱法纯化以产生N-((R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(11mg,48.4%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{27}H_{32}Cl_2N_5OS$的计算值:533.5;实测值533.3。

[1507] 步骤3.

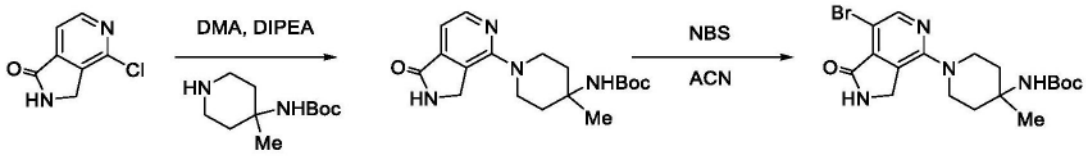
[1508] 将N-((R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25mg,46.9μmol)溶解在MeOH(2mL)中并且然后添加在二噁烷中的4M HCl(1mL,4.00mmol)。将混合物在加帽的小瓶中搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化以产生作为甲酸盐的(1R)-8-[8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(8.79mg,43.9%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ9.59(s,1H),9.19(s,1H),8.57(s,1H),8.34(s,1H),7.65(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.42(t,J=7.8Hz,1H),7.36(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),4.17(dd,J=25.8,13.6Hz,3H),3.51(d,J=12.9Hz,2H),3.19(d,J=14.3Hz,1H),2.30-2.12(m,1H),2.10-1.76(m,5H),1.76-1.53(m,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{24}Cl_2N_5$的计算值:428.1;实测值428.4。

[1509] 实施例18.(1R)-8-[8-(3-氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成。

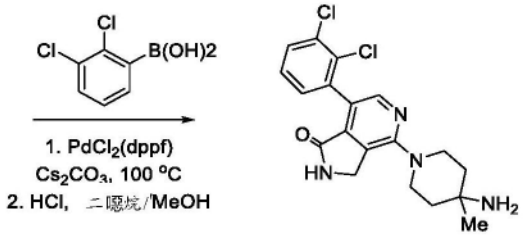
[1510] 


[1511] 与实施例17类似的方式合成(1R)-8-[8-(3-氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺,不同之处在于将(2,3-二氯苯基)硼酸用(3-氯苯基)硼酸替换。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ9.58(s,1H),9.29(s,1H),8.56(s,1H),8.49(s,1H),7.73(t,J=1.9Hz,1H),7.59(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.48(t,J=7.8Hz,1H),7.43(ddd,J=8.0,2.1,1.2Hz,1H),4.18-4.01(m,3H),3.52-3.41(m,2H),3.23(t,J=7.0Hz,1H),2.29-2.17(m,1H),2.07-1.78(m,5H),1.78-1.53(m,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{25}ClN_5$的计算值:394.2;实测值394.3。

[1512] 实施例19.4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮的合成。




[1513]




[1514] 步骤1.

[1515] 将4-氯-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(50mg,296μmol)和N-(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(317mg,1.48mmol)溶解在DMA(1.47mL)中并且添加DIPEA(514μL,2.96mmol)。将混合物加热至110℃持续4h,在减压下除去溶剂并且将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出作为棕色固体的N-(4-甲基-1-{1-氧代-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(72.0mg,70.5%)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{18}H_{26}N_4O_3$的计算值:347.2;实测值347.5。

[1516] 步骤2.

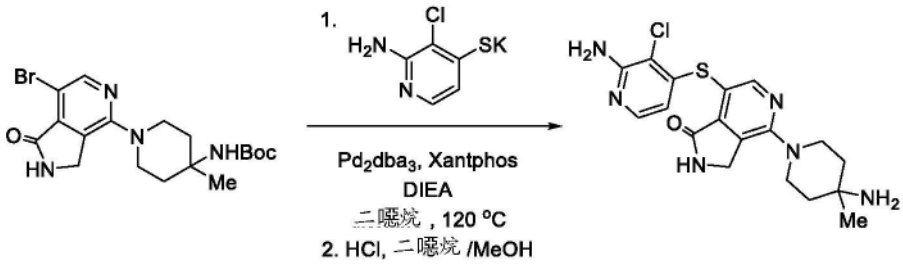
[1517] 将叔丁基-N-(4-甲基-1-{1-氧代-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}哌啶-4-基)氨基甲酸酯(100mg,288μmol)溶解在MeCN(1.44mL)中并且添加NBS(56.2mg,316μmol)。在室温下搅拌30min后,在减压下除去溶剂并且将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出作为米色固体的叔丁基-N-(1-{7-溴-1-氧代-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸酯(98.0mg,80.3%)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{18}H_{25}BrN_4O_3$的计算值:424.1;实测值423.7。

[1518] 步骤3.

[1519] 向叔丁基-N-(1-{7-溴-1-氧代-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸酯(80mg,0.19mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(72mg,0.38mmol)和$PdCl_2$(dppf)(15mg,0.019mmol)。添加$Cs_2CO_3$(72mg,0.38mmol)在1mL水中的水溶液。将反应密封并且在100℃下微波处理2h。然后将其冷却至室温,用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层合并,用盐水(5mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并且在减压下浓缩以提供作为白色固体的希望的产物。将固体加入到二噁烷(2mL)中并且添加HCl在二噁烷(1M,1mL,过量)中的溶液。将反应在室温下搅拌2h以给出黄色沉淀物,将其过滤并且风干以得到4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮的HCl盐(20mg,27%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.00(s,1H),7.65(t,J=6.3Hz,1H),7.44-7.34(m,2H),4.16(s,1H),3.79(s,1H),3.37(s,2H),3.32(s,3H),2.18(s,1H),2.12(d,J=13.2Hz,2H),1.60(s,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{21}Cl_2N_4O$的计算值:391.1;实测值391.3。

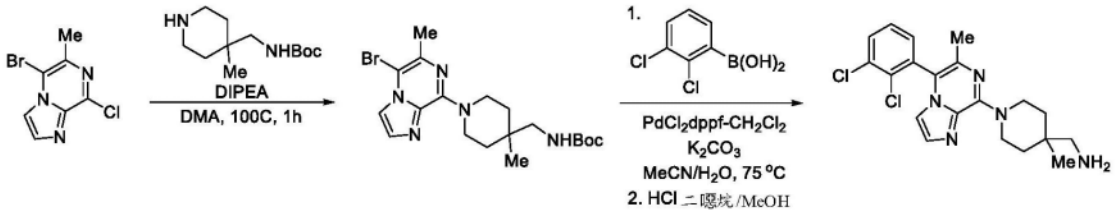
[1520] 实施例20.7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-

1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮的合成。

[1521] 


[1522] 将3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(52.4mg,264μmol)、N-(1-{7-溴-1-氧代-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,176μmol)、Xantphos(20.3mg,35.2μmol)和$Pd_2dba_3$(16.1mg,17.6μmol)添加到微波小瓶中。将反应容器用$N_2$吹扫并且添加二噁烷(1.75mL),接着添加DIEA(61.1μL,352μmol)。将反应容器的顶空用$N_2$回填3次,并且将混合物在微波照射下在120℃下加热2h。将粗混合物冷却至室温并且经硅藻土过滤。在减压下除去溶剂并且将残余物加入到MeOH(1mL)中。添加在二噁烷中的HCl(4M,0.5mL)并且将混合物在室温下搅拌2h。在减压下除去溶剂并且将产物通过制备型HPLC纯化以给出4.6mg(6%)7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.30(d,J=0.7Hz,1H),7.54(d,J=6.4Hz,1H),5.83(d,J=5.6Hz,1H),4.64(s,2H),4.18(dt,J=14.2,4.6Hz,2H),3.58-3.45(m,2H),1.97-1.90(m,4H),1.54(s,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{18}H_{22}ClN_6OS$的计算值:405.1;实测值405.3。

[1523] 实施例21.1-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}甲胺的合成。

[1524] 


[1525] 步骤1.

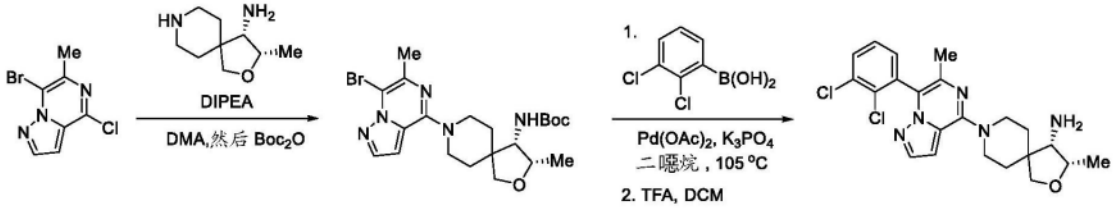
[1526] 向5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(500mg,2.02mmol)在DMA(10.1mL)中的溶液中添加N-[(1-氯-4-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(583mg,2.21mmol)和DIPEA(1.75mL,10.1mmol)。将反应混合物在加帽的小瓶中在100℃下搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以产生N-[(1-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}-4-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(580mg,65%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{29}BrN_5O_2$的计算值:438.1;实测值438.4。

[1527] 步骤2.

[1528] 向小瓶中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(121mg,638μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(121mg,638μmol)、Antphos(34mg,91.2μmol)、$K_3PO_4$(288mg,1.36mmol)和$Pd(OAc)_2$(10mg,45.6μmol)。将混合物在室真空下抽空10min,然后添加在经脱气的二噁烷(4.56mL)中。将所得混合物用$N_2$填充并且脱气三次,然后在110℃下搅拌2h。将所得反应混合物通过用DCM和MeOH洗涤的硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物加入到MeOH(2mL)中。添加

HCl(在二噁烷中4M,1mL)并且将混合物在室温下搅拌2h。在减压下除去溶剂并且将粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出作为无色固体的1-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}甲胺(4.40mg,2.39%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ 8.57(s,1H),7.79(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),7.58-7.52(m,1H),7.49(d,J=1.3Hz,1H),7.45(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.03(d,J=1.2Hz,1H),4.85-4.76(m,2H),3.80(dtd,J=13.6,10.3,3.2Hz,2H),2.92(s,2H),2.11(s,3H),1.72(ddt,J=13.4,10.1,3.7Hz,2H),1.67-1.55(m,2H),1.24(s,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{24}Cl_2N_5$的计算值:404.1;实测值404.1。

[1529] 实施例22.(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1530] 


[1531] 步骤1.

[1532] 向20mL小瓶中顺序地装入7-溴-4-氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪(300mg,1.21mmol)、N-[(3S,4S)-8-氯-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基(352mg,1.45mmol),DMA(6mL)、和N,N-二异丙基乙胺(1.05mL,6.04mmol)。然后将烧瓶密封并且温热至85℃。搅拌16h后,将反应冷却至室温并且一次性添加二碳酸二叔丁酯(1.05g,4.84mmol)。搅拌1h后,将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)和水(10mL)稀释,并且分离各层。然后将有机溶液顺序地用水(10mL)、半饱和氯化钠水溶液(10mL)、和饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤。然后将有机溶液经硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤,并且将滤液浓缩以给出橙色油状物。将此粗油状物通过柱色谱法纯化以给出作为淡粉色泡沫的N-[(3S,4S)-8-{7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(475.7mg,82%产率)。LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{21}H_{31}BrN_5O_3$的计算值:480.1;实测值480.0。

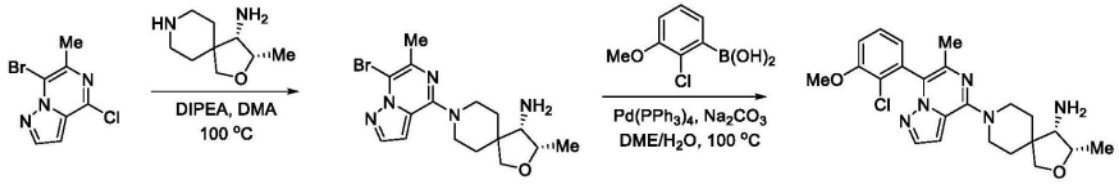
[1533] 步骤2.

[1534] 向20mL小瓶中装入N-[(3S,4S)-8-{7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.4mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(95.3mg,0.5mmol)、磷酸三钾(263mg,1.24mmol)、4-(蒽-9-基)-3-叔丁基-2,3-二氢-1,3-苯并氧磷杂环戊二烯(30.8mg,0.08mmol)、和经脱气的二噁烷(4mL)。然后将所得浆料脱气10min,然后添加乙酸钯(II)(9.34mg,0.04mmol),并且将橙色混合物脱气另外5min。在此时间后,将小瓶密封并且温热至105℃。搅拌2h后,将反应通过短硅藻土垫过滤,并且然后将滤液在减压下浓缩。将获得的粗残余物通过柱色谱法纯化以给出作为不纯的橙色油状物的N-[(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯。将此油状物不经进一步操作而带入下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{27}H_{34}Cl_2N_5O_3$的计算值:546.2;实测值546.1。

[1535] 步骤3.

[1536] 在室温下向20mL小瓶中顺序地装入N-[(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(227mg,0.4mmol)、DCM(2mL)、和TFA(0.5mL)。将所得黄色溶液搅拌1h,然后将反应混合物在减压下浓缩以给出橙色残余物。将此粗材料通过制备型HPLC纯化以给出作为蓬松白色固体的(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(6.9mg,3.7%产率)。作为甲酸盐的(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.53(s,1H),7.80(d,J=2.5Hz,1H),7.70(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.46(t,J=8.1,7.6Hz,1H),7.36(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.92(d,J=2.5Hz,1H),4.41-4.26(m,3H),3.99(d,J=8.9Hz,1H),3.87(d,J=9.0Hz,1H),3.48-3.34(m,2H),2.13(s,3H),2.02-1.91(m,2H),1.91-1.84(m,1H),1.79-1.73(m,1H),1.30(d,J=6.5Hz,3H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{26}Cl_2N_5O$的计算值:446.1;实测值446.4。

[1537] 实施例23.(3S,4S)-8-[7-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1538] 

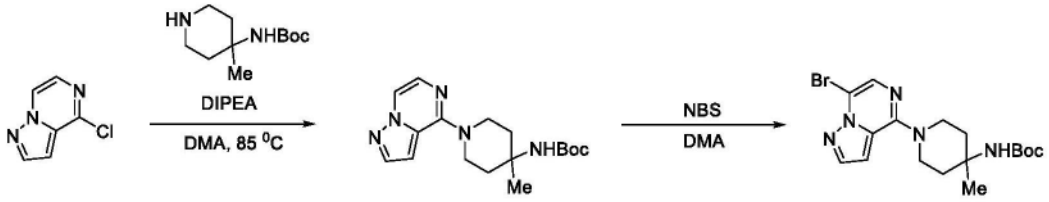

[1539] 步骤1.

[1540] 向20mL小瓶中顺序地装入7-溴-4-氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪(300mg,1.2mmol)、N-[(3S,4S)-8-氯-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氯胺(352mg,1.5mmol)、DMA(6mL)、和N,N-二异丙基乙胺(1.05mL,6.04mmol)。然后将烧瓶密封并且温热至85℃。搅拌16h后,将反应冷却至室温,在减压下浓缩并且将所得残余物通过柱色谱法纯化以给出(3S,4S)-8-{8-溴-7-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(360mg,78%)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{16}H_{23}BrN_5O$的计算值:380.1;实测值380.1。

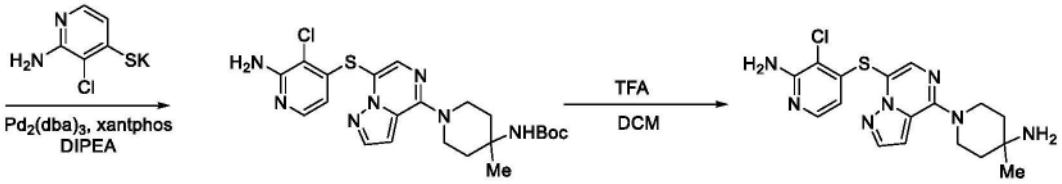
[1541] 步骤2.

[1542] 向(3S,4S)-8-{8-溴-7-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(75mg,0.2mmol)和(2,3-二氯苯基)硼酸(56mg,0.29mmol)在DME(990μL)和$H_2O$(197μL)中的溶液中添加碳酸钠(42mg,0.3944mmol),然后将四(三苯基膦)钯(0)(23mg,0.02mmol)添加到反应混合物中。将混合物在100℃下搅拌1h。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土垫过滤并且在减压下除去溶剂。将粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出10mg(17%)(3S,4S)-8-[7-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.76(d,J=2.5Hz,1H),7.43(dd,J=8.3,7.6Hz,1H),7.23(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),6.97(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),6.90(d,J=2.5Hz,1H),4.30-4.17(m,2H),3.96(s,3H),3.92(d,J=8.7Hz,1H),3.79(d,J=8.7Hz,1H),3.49(ddt,J=13.8,10.3,3.5Hz,1H),3.46-3.37(m,1H),3.11(d,J=4.9Hz,1H),2.11(s,3H),1.94(dddt,J=27.6,14.1,10.3,3.9Hz,2H),1.84-1.69(m,2H),1.25(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{23}H_{29}ClN_5O_2$的计算值:442.2;实测值442.4。实施例24.4-

{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺的合成。




[1543]




[1544] 步骤1.

[1545] 向4mL小瓶中顺序地装入4-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪(50mg,0.3mmol)、N-(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(83mg,0.39mmol)、DMA(2mL)、和N,N-二异丙基乙胺(281μL,1.6mmol)。然后将烧瓶密封并且温热至120℃。16h后,将反应用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释。分离各层,并且将有机层顺序地用水(5mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤。然后将洗涤的有机溶液经硫酸钠干燥。然后将干燥的溶液过滤,并且将滤液浓缩以给出橙色油状物。将粗材料通过柱色谱法纯化以给出作为淡黄色油状物的N-(4-甲基-1-{吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(101mg,94.3%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{17}H_{26}N_5O_2$的计算值:332.2;实测值332.0。

[1546] 步骤2.

[1547] 向20mL小瓶中装入N-(4-甲基-1-{吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(101mg,0.3mmol)和DMA(2.54mL),然后将其冷却至0℃。一旦冷却,将N-溴琥珀酰亚胺(57mg,0.3mmol)在DMA(0.5mL)中的溶液经10min逐滴添加到混合物中以给出梅红色溶液。0.5h后,将反应用水(5mL)和乙酸乙酯(10mL)稀释。将两相混合物分离,并且将有机溶液顺序地用水(5mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤。然后将合并的水性洗涤液用乙酸乙酯(10mL)萃取,并且将合并有机溶液经硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤,并且将滤液浓缩为橙色油状物,将其通过柱色谱法纯化以给出作为白色固体的N-(1-{7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(37.3mg,30%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{17}H_{25}BrN_5O_2$的计算值:410.1;实测值409.9。

[1548] 步骤3.

[1549] 向2mL微波小瓶中顺序地装入N-(1-{7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(37mg,0.09mmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(22mg,0.11mmol)、xantphos(10mg,0.02mmol)、经脱气的二噁烷(910μL)、和N,N-二异丙基乙胺(47.4μL,0.27mmol)。通过将氮气鼓泡通过溶液10min将所得混合物脱气,并且然后将三(二亚苄基丙酮)二钯(8mg,0.01mmol)一次性添加到小瓶中。然后将混合物脱气另外5min,然后将其密封。然后将混合物经由微波辐射温热至120℃并且搅拌1.5h。在此时间后,然后将混合物通过硅藻土垫过滤并且浓缩为橙色油状物。将此油状物通过柱色谱法纯化以给出作为

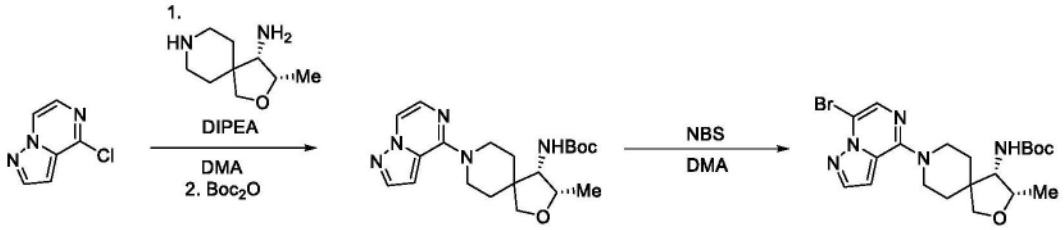
不纯的橙色油状物的(1-(7-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯,将其不经进一步纯化而转送至下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{29}ClN_7O_2S$的计算值:490.2;实测值490.5。

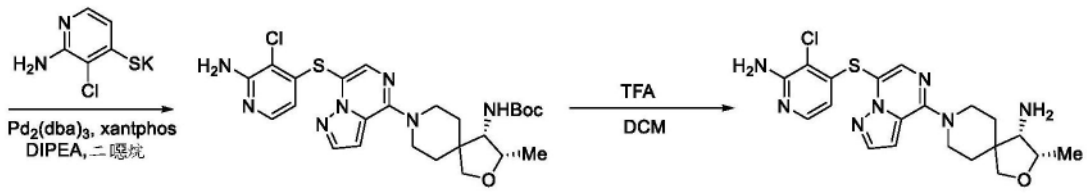
[1550] 步骤4.

[1551] 向20mL小瓶中顺序地装入N-(1-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.09mmol)、DCM(2mL)、和TFA(0.5mL)以给出亮红橙色溶液。将此溶液在23℃下搅拌1h。在此时间后,将反应混合物浓缩为红橙色油状物将其通过制备型HPLC纯化以给出作为白色固体的4-{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺(17mg,0.04mmol,46%)。作为甲酸盐的4-{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.13(s,1H),7.96(d,J=2.5Hz,1H),7.82(s,1H),7.47(d,J=5.6Hz,1H),7.14(d,J=2.5Hz,1H),5.67(d,J=5.6Hz,1H),4.43(dt,J=13.9,4.6Hz,2H),3.67(dt,J=14.0,6.9Hz,2H),1.96(dd,J=6.8,4.6Hz,4H),1.55(s,3H);LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{17}H_{21}ClN_7S$的计算值:390.1;实测值390.4。

[1552] 实施例25.(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1553]




[1554] 步骤1.

[1555] 向20mL小瓶中顺序地装入4-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪(200mg,1.30mmol)、(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(379mg,1.5mmol)、DMA(7mL)、和N,N-二异丙基乙胺(1mL,6.5mmol)。然后将烧瓶密封并且温热至120℃。搅拌60h后,将反应冷却至室温,并且一次性添加二碳酸二叔丁酯(1.41g,6.5mmol)。搅拌1h后,将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)和水(5mL)稀释,并且分离各层。然后将有机溶液顺序地用水(5mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤。然后将合并的水性洗涤液用乙酸乙酯(20mL)萃取,并且将合并有机溶液经硫酸钠干燥。然后将干燥的溶液过滤,并且将滤液浓缩以给出橙色油状物。将此粗油状物通过柱色谱法纯化以给出作为绿色油状物的N-[(3S,4S)-3-甲基-8-{吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(503mg,100%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{30}N_5O_3$的计算值:388.2;实测值388.1。

[1556] 步骤2.

[1557] 向20mL小瓶中装入N-[(3S,4S)-3-甲基-8-{吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(555mg,1.4mmol)和DMA(11mL)。然后将所得淡褐色溶液冷却至0℃。一旦冷却,将N-溴琥珀酰亚胺(227mg,1.28mmol)在DMA(3mL)中的溶液以缓慢逐滴的方式添加到反应中。将所得溶液在0℃下搅拌1h。在此时间后,将反应混合物用水(15mL)和乙酸乙酯(15mL)稀释,并且分离各层。将水相用乙酸乙酯(10mL)萃取,并且将合并的有机溶液顺序地用水(2×10mL)和饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤。然后将洗涤的有机溶液经硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤,并且将滤液浓缩以给出橙色油状物,将其通过柱色谱法纯化以给出作为白色泡沫的N-[(3S,4S)-8-{7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(92mg,14%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{29}BrN_5O_3$的计算值:466.1;实测值466.2。

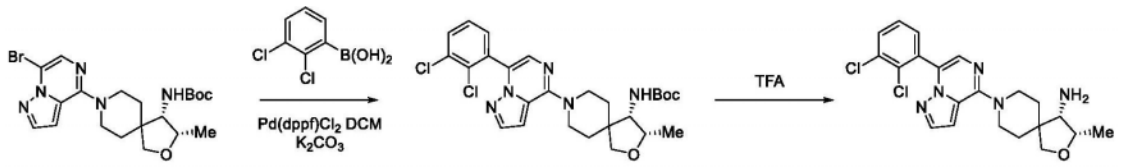
[1558] 步骤3.

[1559] 向2mL微波小瓶中顺序地装入N-[(3S,4S)-8-{7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(53mg,0.1mmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(27mg,0.1mmol)、xantphos(13.1mg,0.02mmol)、经脱气的二噁烷(1mL)、和N,N-二异丙基乙胺(59.2μL,0.3mmol)。通过将氮气鼓泡通过溶液10min将所得混合物脱气,并且然后将三(二亚苄基丙酮)二钯(10mg,0.01mmol)一次性添加到小瓶中。然后将混合物脱气另外5min,然后将其密封。然后将混合物经由微波辐射温热至120℃并且搅拌1.5h。在此时间后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤并且浓缩为橙色油状物。将此油状物通过柱色谱法纯化以给出作为不纯的橙色油状物的叔丁基-N-[(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸酯,将其不经进一步纯化而转送至下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{25}H_{33}ClN_7O_3S$的计算值:546.2;实测值546.5。

[1560] 步骤4.

[1561] 向20mL小瓶中装入N-[(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(62mg,0.1mmol)和DCM(2mL),给出橙色溶液。将TFA(0.5mL)添加到溶液中,并且将所得混合物搅拌1h。在此时间后,将反应混合物浓缩为橙红色残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出作为甲酸盐的(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(23.4mg,46.2%产率)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ 8.16(s,1H),7.95(d,J=2.5Hz,1H),7.80(s,1H),7.47(d,J=5.6Hz,1H),7.11(d,J=2.5Hz,1H),5.67(d,J=5.5Hz,1H),4.58-4.47(m,2H),4.37-4.28(m,1H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.93(d,J=9.3Hz,1H),3.52-3.44(m,2H),3.40(ddd,J=14.0,11.3,2.9Hz,1H),2.00-1.90(m,3H),1.78(d,J=13.3Hz,1H),1.33(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{25}ClN_7OS$的计算值:446.1;实测值446.2。

[1562] 实施例26.(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1563] 

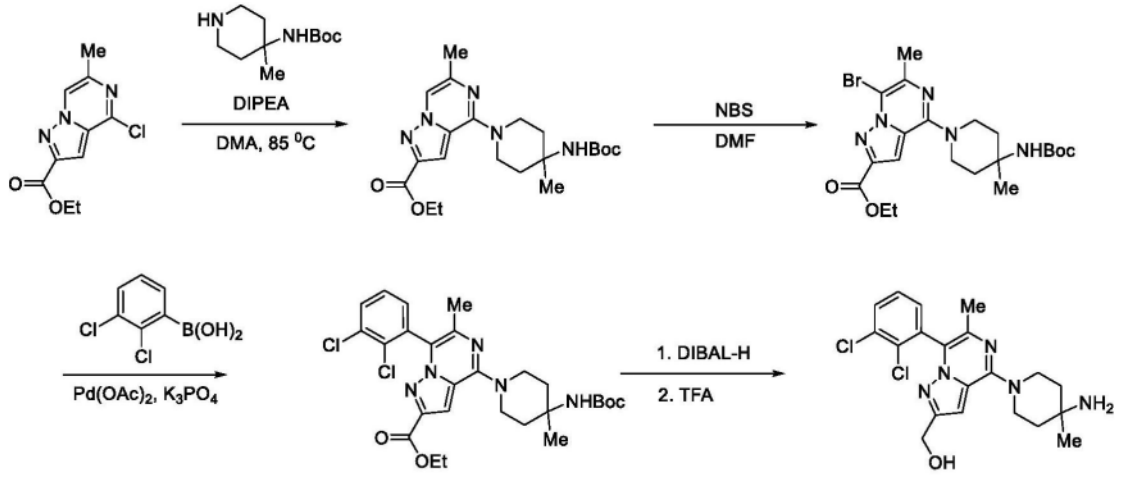

[1564] 步骤1.

[1565] 向2mL小瓶中装入N-[(3S,4S)-8-{7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(32mg,0.07mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(16mg,0.08mmol)、碳酸钾(37mg,0.27mmol)、和经脱气的乙腈(677μL)。将所得混合物通过将氮气鼓泡通过溶液10min脱气,并且然后将Pd(dppf)$Cl_2$(11mg,0.014mmol)添加到小瓶中。然后将混合物脱气另外5min并且温热至105℃持续2h。将所得混合物冷却并且通过硅藻土垫过滤。然后将滤液在减压下浓缩并且通过柱色谱法纯化以给出作为橙色泡沫的N-[(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(36mg,100%产率),将其不经进一步纯化而转送至下一步骤。LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$的计算值:532.2;实测值532.1。

[1566] 步骤2.

[1567] 向20mL小瓶中顺序地装入N-[(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(36mg,0.06mmol)、DCM(2mL)、和TFA(0.5mL)。搅拌1h后,将反应混合物在减压下浓缩以给出浓稠的红橙色油状物,将其通过制备型HPLC纯化以给出(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(5.54mg,18.9%产率)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.94(d,J=2.4Hz,1H),7.74-7.69(m,1H),7.47-7.44(m,2H),7.38(s,1H),7.04(d,J=2.5Hz,1H),4.46-4.29(m,3H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.93(d,J=9.1Hz,1H),3.48(d,J=4.1Hz,1H),3.46-3.32(m,2H),2.05-1.92(m,3H),1.79(d,J=13.1Hz,1H),1.34(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{24}Cl_2N_5O$的计算值:432.1;实测值432.3。

[1568] 实施例27.[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲醇的合成。

[1569] 


[1570] 步骤1.

[1571] 向40mL小瓶中顺序地装入4-氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(500mg,2.08mmol)、N-(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(533mg,2.4mmol)、DMA(10mL)、和N,N-二

异丙基乙胺(2mL,10.4mmol)。然后将烧瓶密封并且温热至120℃。搅拌16h后,将反应冷却并且用乙酸乙酯(40mL)和水(10mL)稀释。分离各层,并且将有机层顺序地用水(10mL)和饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤。然后将洗涤的有机溶液经硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤并且将滤液浓缩为橙色油状物。将此粗材料通过柱色谱法纯化以给出作为淡黄色油状物的4-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(836mg,96.3%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{32}N_5O_4$的计算值:418.2;实测值418.1。

[1572] 步骤2.

[1573] 向8mL小瓶中装入4-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(200mg,0.4mmol)和DMF(3mL)。将所得淡褐色溶液冷却至0℃。一旦冷却,将N-溴琥珀酰亚胺(76mg,0.43mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液以缓慢逐滴的方式添加到反应中。将所得溶液在0℃下搅拌1h。在此时间后,将反应混合物用水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)稀释,并且分离各层。将水相用乙酸乙酯(10mL)萃取,并且将合并的有机萃取物顺序地用水(2×5mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤。然后将洗涤的有机溶液经硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤,并且将滤液浓缩为粉色油状物,将其通过柱色谱法纯化以给出作为白色泡沫的7-溴-4-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(165.7mg,69.6%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{31}BrCl_2N_5O_4$的计算值:496.11;实测值496.0。

[1574] 步骤3.

[1575] 向20mL小瓶中装入7-溴-4-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(100mg,0.2mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(46mg,0.24mmol)、磷酸三钾(128mg,0.6mmol)、4-(蒽-9-基)-3-叔丁基-2,3-二氢-1,3-苯并氧磷杂环戊二烯(15mg,0.04mmol)、和经脱气的二噁烷(2mL)。然后将所得浆料脱气10min,然后添加乙酸钯(II)(4.51mg,0.02mmol),并且将橙色混合物脱气另外5min。在此时间后,将小瓶密封并且温热至105℃。2h后,将反应混合物冷却并且通过硅藻土垫过滤。然后将滤液浓缩并且通过柱色谱法纯化以给出4-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(75.8mg,67%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{27}H_{34}Cl_2N_5O_4$的计算值:562.2;实测值562.2。

[1576] 步骤4.

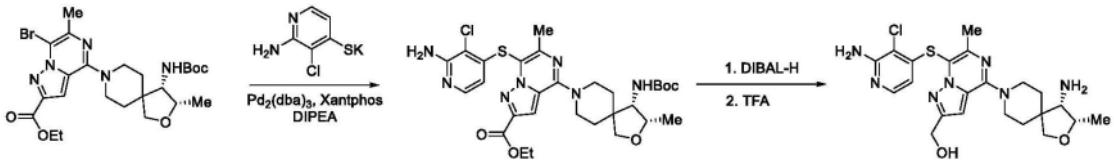
[1577] 向20mL小瓶中装入4-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(76mg,0.13mmol)和DCM(1.3mL),然后将其冷却至-78℃。一旦冷却,以逐滴的方式添加DIBAL-H(在DCM中1M,538μL,0.53mmol)。完全添加后,将反应在-78℃下搅拌30min,然后将其温热至0℃并且搅拌另外30min。在此时间后,将反应再一次冷却至-78℃。此时,将反应溶液倒入预先冷却至0℃的饱和Rochelle盐水溶液(10mL)中,并且允许将反应混合物温热至室温并且剧烈搅拌过夜。然后分离各层,并且将水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤,并且将滤液在减压下浓缩。然后将粗残余物通过柱色谱法纯化以给出作为透明无色釉状物的N-{1-[7-(2,3-二氯苯基)-2-(羟甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯,使其不经进一步纯化而经受下一步反应。

[1578] 步骤5.

[1579] 向20mL小瓶中顺序地装入N-{1-[7-(2,3-二氯苯基)-2-(羟甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(46mg,0.09mmol)、DCM(2mL)、和TFA(0.5mL)。将所得淡黄色溶液搅拌1h。在此时间后,将反应混合物在减压下浓缩,并且将粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出作为蓬松白色固体的[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲醇(20.6mg,56%产率)。将[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲醇作为其甲酸盐分离。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.50(s,1H),7.70(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.46(t,1H),7.35(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.90(s,1H),4.67(s,2H),4.37-4.27(m,2H),3.63-3.51(m,2H),2.12(s,3H),2.05-1.90(m,4H),1.54(s,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{24}Cl_2N_5O$的计算值:420.13;实测值420.1。实施例28.{4-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}甲醇的合成。

[1580] 与实施例27类似的方式合成{4-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}甲醇,不同之处在于将(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换为(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.53(s,1H),7.70(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),7.48-7.43(m,1H),7.35(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.88(s,1H),4.66(s,2H),4.37-4.25(m,3H),3.97(d,J=9.0Hz,1H),3.85(d,J=9.0Hz,1H),3.49-3.34(m,2H),3.27(d,J=4.5Hz,1H),2.11(s,3H),2.02-1.90(m,2H),1.90-1.82(m,1H),1.79-1.72(m,1H),1.29(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{23}H_{28}Cl_2N_5O_2$的计算值:476.2;实测值476.4。

[1581] 实施例29.{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-4-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}甲醇的合成。

[1582] 


[1583] 步骤1.

[1584] 向5mL微波小瓶中顺序地装入7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-4-[(3S,4S)-4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(200mg,0.36mmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(86mg,0.4mmol)、Xantphos(42mg,0.07mmol)、经脱气的二噁烷(3.6mL)、和N,N-二异丙基乙胺(187μL,1.08mmol)。通过将氮气鼓泡通过溶液10min将所得混合物脱气,并且然后将三(二亚苄基丙酮)二钯(33.1mg,0.0362mmol)一次性添加到小瓶中。然后将混合物脱气另外5min,然后将其密封。然后将混合物经由微波辐射温热至120℃并且搅拌1.5h。在此时间后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在减压下浓缩为橙色油状物。将此油状物通过柱色谱法纯化以给出作为橙色泡沫的7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-4-[(3S,4S)-4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(197mg,86%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{29}H_{39}ClN_7O_5S$的计算值:632.2;

实测值632.5。

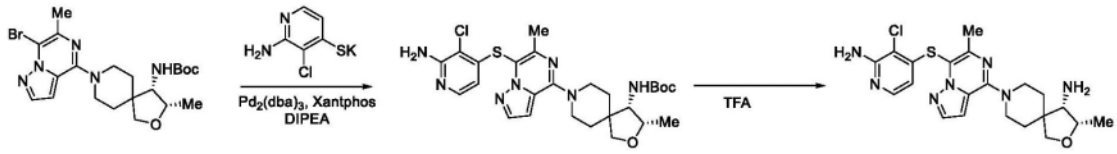
[1585] 步骤2.

[1586] 向20mL小瓶中装入7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-4-[(3S,4S)-4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(197mg,0.31mmol)和DCM(3mL)。然后将所得橙色溶液冷却至-78℃。一旦冷却,将DIBAL-H(在DCM中1M,1.2mL,1.2mmol)以逐滴的方式添加到溶液中,并且将所得混合物在-78℃下搅拌30min。在此时间后,将反应混合物温热至0℃并且搅拌另外30min。然后将反应混合物再一次冷却至-78℃。然后将反应混合物倒入预先冷却至0℃的饱和Rochelle盐水溶液(10mL)中,并且将两相混合物剧烈搅拌过夜,同时让混合物温热至室温。在此时间后,将两相混合物转移至分液漏斗,并且分离各层。然后将水相用DCM萃取,并且将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤,并且将滤液在减压下浓缩。然后将如此获得的粗残余物柱色谱法纯化以给出作为褐色固体的N-[(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-2-(羟甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(93mg,51%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{27}H_{37}ClN_7O_4S$的计算值:590.2;实测值590.6。

[1587] 步骤3.

[1588] 向在室温下的20mL小瓶中顺序地装入N-[(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-2-(羟甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(93mg,0.158mmol)、DCM(2mL)、和TFA(0.5mL)。将所得黄色溶液搅拌1,然后将反应混合物在减压下浓缩以给出浓稠的金色油状物,将其通过制备型HPLC纯化以给出作为其甲酸盐的{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-4-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}甲醇(40.2mg,52%产率)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.11(s,1H),7.47(d,J=5.6Hz,1H),6.99(s,1H),5.65(d,J=5.6Hz,1H),4.70(s,2H),4.58(ddt,J=13.5,5.4,2.6Hz,1H),4.55-4.48(m,1H),4.33(qd,J=6.5,4.1Hz,1H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.93(d,J=9.2,0.8Hz,1H),3.48-3.42(m,2H),3.37(ddd,J=14.0,11.3,2.9Hz,1H),2.51(s,3H),1.99-1.89(m,J=4.2Hz,3H),1.82-1.74(m,1H),1.33(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{29}ClN_7O_2S$的计算值:490.2;实测值490.4。

[1589] 实施例30.(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1590] 


[1591] 步骤1.

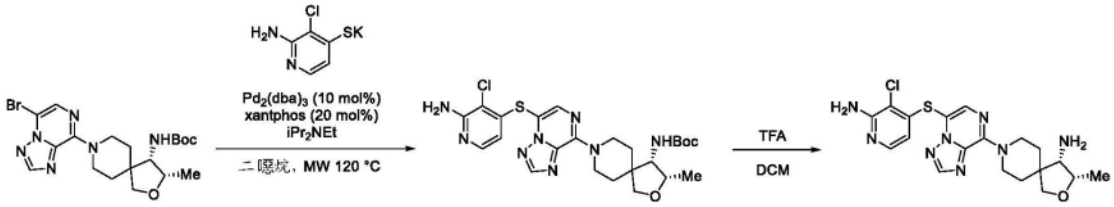
[1592] 向8mL微波小瓶中顺序地装入N-[(3S,4S)-8-{7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.4163mmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(99.2mg,0.49mmol)、Xantphos(48mg,0.08mmol)、经脱气的二噁烷(4.16mL)、和N,N-二异丙基乙胺(215μL,1.24mmol)。通过将氮气鼓泡通过溶液10min将所得混合物脱气,并且然后将三(二亚苄基丙酮)二钯(38.1mg,0.04163mmol)一次性添加到

小瓶中。然后将混合物脱气另外5min,然后将其密封。然后将混合物经由微波辐射温热至120℃并且搅拌1.5h。在此时间后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在减压下浓缩为橙色油状物。柱色谱法纯化产生作为橙色油状物的N-[(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(233mg,100%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{26}H_{34}ClN_7O_3S$的计算值:560.2;实测值560.3。

[1593] 步骤2.

[1594] 向在室温下的20mL小瓶中顺序地装入N-[(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(233mg,0.41mmol)、DCM(2mL)、和TFA(1mL)。将所得红橙色溶液搅拌1h,然后将反应混合物在减压下浓缩以给出浓稠的红色油状物,将其通过制备型HPLC纯化以给出作为甲酸盐的(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(54mg,26%产率)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.21(s,1H),7.86(d,J=2.5Hz,1H),7.46(d,J=5.5Hz,1H),7.03(d,J=2.5Hz,1H),5.61(d,J=5.6Hz,1H),4.62-4.56(m,1H),4.56-4.49(m,1H),4.32(qd,J=6.5,4.2Hz,1H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.93(d,J=9.3,0.9Hz,1H),3.50-3.42(m,2H),3.38(ddd,J=14.0,11.3,2.9Hz,1H),2.53(s,3H),1.99-1.91(m,J=4.2Hz,4H),1.81-1.75(m,1H),1.33(d,J=6.6Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{27}ClN_7OS$的计算值:460.2;实测值460.4。

[1595] 实施例31.(3S,4S)-8-{5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1596] 


[1597] 步骤1.

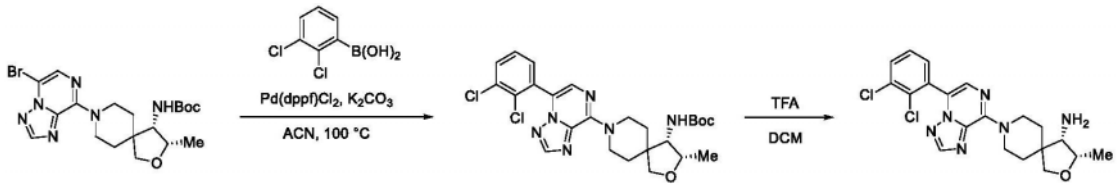
[1598] 将N-[(3S,4S)-8-{5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,106μmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(31.5mg,159μmol)、[5-(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基-9H-呫吨-4-基]二苯基磷烷(称为XantPhos)(12.2mg,21.2μmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(10mg,10.6μmol)、和特氟隆涂覆的磁力搅拌棒顺序地添加到2.5mL微波小瓶中。将小瓶加帽,并且然后用氮气吹扫3min。然后向此小瓶中添加已经氮气吹扫30分钟的二噁烷(1.1mL),接着添加N,N-二异丙基乙胺(36.7μL,212μmol)。然后将此非均相混合物在微波中加热至120℃并持续1.5h。将反应物经硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。将滤液在减压下浓缩并且将所得残余物通过硅胶色谱法过滤。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{24}H_{32}ClN_8O_3S$的计算值:547.2;实测值547.2。

[1599] 步骤2.

[1600] 向N-[(3S,4S)-8-{5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(58mg,106μmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(706μL)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。将所得溶液在减压

下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为甲酸盐的(3S,4S)-8-{5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(20mg,38.6%)。$^1$HNMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.38(s,1H),7.99(s,1H),7.52(d,J=5.5Hz,1H),5.79(d,J=5.5Hz,1H),5.39-5.20(m,2H),4.35(qd,J=6.5,4.2Hz,1H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),3.95(d,J=9.2Hz,1H),3.70-3.51(m,2H),3.46(d,J=4.2Hz,1H),2.00-1.89(m,3H),1.81(dt,J=14.1,3.6Hz,2H),1.35(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{24}ClN_8OS$的计算值:447.1;实测值447.4。

[1601] 实施例32.(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1602] 

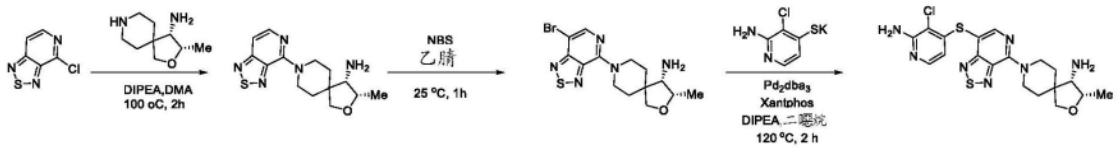

[1603] 步骤1.

[1604] 向反应小瓶中添加N-[(3S,4S)-8-{5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,213μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(60.8mg,319μmol)、Pd(dppf)$Cl_2$·$CH_2Cl_2$(34.7mg,42.6μmol)、和$K_2CO_3$(117mg,852μmol)。将混合物用$N_2$喷射10分钟,然后添加在ACN(2.1mL)中。将反应在100℃下搅拌1h。将所得混合物通过硅藻土垫过滤并且用EtOAc洗涤。将滤液在减压下浓缩并且通过柱色谱法纯化以产生希望的产物。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{25}H_{31}Cl_2N_6O_3$的计算值:533.2;实测值533.5。

[1605] 步骤2.

[1606] 向N-[(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(56mg,104μmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(260μL)。将反应混合物在25℃下搅拌1.5h。将所得溶液在减压下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为甲酸盐的(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(18.5mg,38.5μmol,37%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.36(s,1H),7.74(dd,J=7.7,2.0Hz,1H),7.65(s,1H),7.54-7.44(m,2H),5.15(ddt,J=28.2,13.7,3.2Hz,2H),4.33(qd,J=6.5,4.4Hz,1H),4.04(d,J=9.1Hz,1H),3.92(d,J=9.1Hz,1H),3.62(ddd,J=14.1,9.9,4.3Hz,1H),3.55(ddd,J=13.8,11.0,2.9Hz,1H),3.38(d,J=4.4Hz,1H),2.00-1.89(m,3H),1.83-1.75(m,1H),1.33(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{23}Cl_2N_6O$的计算值:433.1;实测值433.2。

[1607] 实施例33.(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1608] 

[1609] 步骤1.

[1610] 在25℃下向4-氯-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶(230mg,1.34mmol)和N-[(3S,4S)-8-氯-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氯胺(454mg,1.87mmol)在DMA(7mL)中的溶液中添加DIPEA(1mL,6.70mmol)。将混合物加帽并且加热至110℃持续2h。在此时间后,将反应冷却至25℃并且在减压下浓缩。使粗产物不经进一步纯化而经受下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{14}H_{20}N_5OS$的计算值:306.14;实测值306.1。

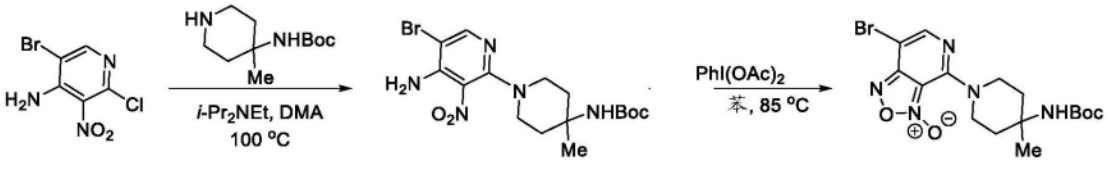
[1611] 步骤2.

[1612] 向(3S,4S)-3-甲基-8-{[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-7-基}-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(409mg,1.34mmol)在ACN(3.94mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(261mg,1.47mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌1h,在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(6mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$(2×3mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。使粗材料不经进一步纯化而经受下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{14}H_{19}BrN_5OS$的计算值:384.04;实测值384.2。

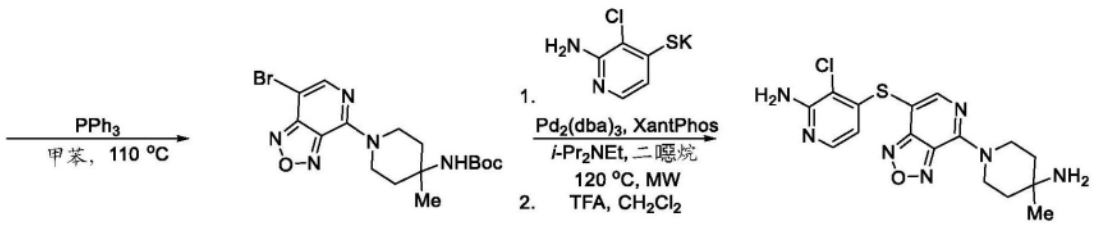
[1613] 步骤3.

[1614] 向微波小瓶中添加(3S,4S)-8-{7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(80mg,208μmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(82.6mg,416μmol)、$Pd_2dba_3$(19.0mg,20.8μmol)、Xantphos(24mg,41.6μmol)、和DIEPA(53mg,416μmol)、和经脱气的二噁烷(1mL)。将混合物用$N_2$吹扫并且抽空三次。将反应混合物在微波条件下在130℃下搅拌2h。将所得混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以给出作为黄色固体的(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(78.0mg,168μmol,80.8%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.41(s,1H),8.22(s,1H),7.42(d,J=5.6Hz,1H),5.78(d,J=5.6Hz,1H),4.33(dd,J=6.6,4.2Hz,1H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),3.94(dd,J=9.2,0.8Hz,1H),δ3.73-3.56(m,2H),3.45(d,J=4.2Hz,1H),2.01-1.91(m,3H),1.85-1.78(m,1H),1.33(d,J=6.5Hz,3H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{23}ClN_7OS_2$的计算值:464.10;实测值464.3。

[1615] 实施例34.4-{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-c]吡啶-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺的合成。




[1616]




[1617] 步骤1.

[1618] 在室温下向5-溴-2-氯-3-硝基吡啶-4-胺(0.50g,1.98mmol)在DMA(9.90mL)中的

溶液中添加N-(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.63g,2.96mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.7mL,9.89mmol)。将反应加热至100℃持续1h,在减压下浓缩并且使所得残余物不经纯化而经受下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H]$^+$,针对$C_{16}H_{25}BrN_5O_4$的计算值:430.1;实测值430.1。

[1619] 步骤2.

[1620] N-[1-(4-氨基-5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(650mg,1.51μmol)在苯(7.55mL,0.2M)中。添加乙酸(乙酰氧基)(苯基)-$\lambda^3$-碘酯(0.53g,1.66mmol)。将所得混合物在85℃下搅拌4h。将混合物在减压下浓缩并且用DCM稀释,用$NaHCO_3$洗涤直至pH 8,并且经$Na_2SO_4$干燥。在减压下除去溶剂,并且使残余物经受下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H]$^+$,针对$C_{16}H_{23}BrN_5O_4$的计算值:428.1;实测值427.9。

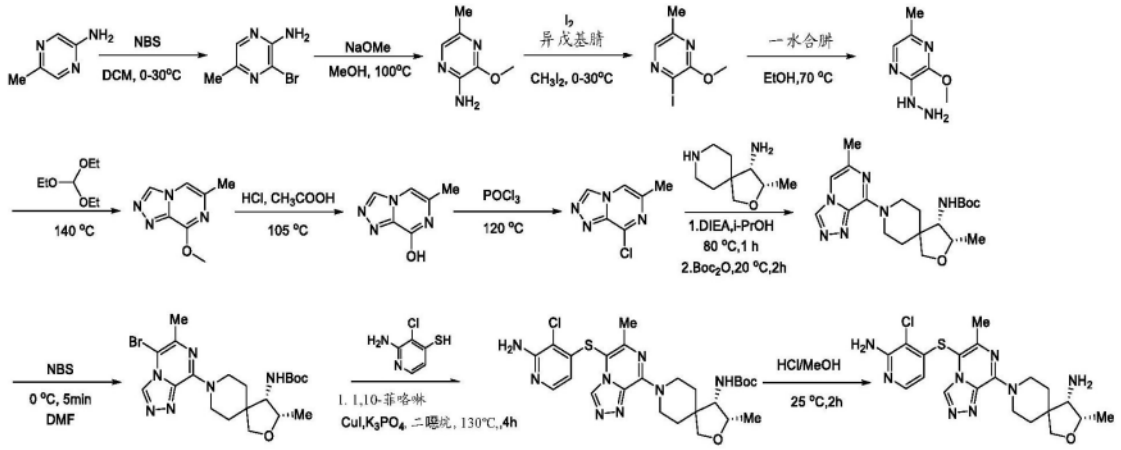
[1621] 步骤3.

[1622] 将三苯基膦(0.12g,0.46mmol)在PhMe(0.5mL)中的溶液添加到叔丁基7-溴-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-c]吡啶3-氧化物(0.15g,0.35mmol)在PhMe(1.24mL)中的溶液。将反应混合物在110℃下搅拌4h,通过硅胶垫过滤,并且将滤液在减压下浓缩。使所得产物不经进一步纯化而经受下一步骤。LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{16}H_{23}BrN_5O_3$的计算值:412.1;实测值412.0。

[1623] 步骤4.

[1624] 向微波小瓶中装入N-(1-{7-溴-[1,2,5]噁二唑并[3,4-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.075g,0.181mmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(0.072g,0.362mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.016g,0.0181mmol)、xantphos(0.02g,0.0362mmol)、和N,N-二异丙基乙胺(0.0944mL,0.543mmol)。将混合物脱气,然后添加在经脱气的二噁烷(1.80mL,0.1M)中。将反应小瓶抽空并且用$N_2$吹扫三次,然后在微波条件下在130℃下搅拌2h。1.5h后,LCMS显示完全转化。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并且然后在减压下浓缩。将残余物溶解在DCM(3mL)中,并且在0℃下添加TFA(1mL)。将反应混合物温热至室温并且在所述温度下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩并且经受柱。通过反相柱色谱法纯化得到4-{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-c]吡啶-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺(52.7mg,61%产率)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ8.11(s,1H),7.59(d,J=5.4Hz,1H),6.37(s,2H),5.97(d,J=5.4Hz,1H),3.33(s,4H),1.89(s,4H),1.42(s,3H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H]+,针对$C_{16}H_{19}ClN_7OS$的计算值:392.1;实测值392.3。

[1625] 实施例35.(3S,4S)-8-{5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1626] 


[1627] 步骤1.

[1628] 在0℃下在$N_2$下向5-甲基吡嗪-2-胺(10g,92mmol)在DCM(300mL)中的混合物中一次性添加NBS(16g,91.63mmol)。将混合物在30℃下搅拌1h。将所得混合物倒入饱和$Na_2SO_3$水溶液(100mL)中并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到作为浅黄色固体的3-溴-5-甲基-吡嗪-2-胺(12g,69%产率)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δppm 7.82(s,1H)4.79-5.03(m,2H)2.39(s,3H)。

[1629] 步骤2.

[1630] 在30℃下在$N_2$下向3-溴-5-甲基-吡嗪-2-胺(31g,164.87mmol)在MeOH(150mL)中的混合物中一次性添加NaOMe(14g,263.79mmol)。将混合物在100℃下搅拌6h。将混合物在减压下浓缩并且将所得残余物溶解在水(100mL)中。将混合物用EtOAc萃取并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到作为白色固体的3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-胺(21g,92%产率)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δppm 7.39(s,1H)4.59(br s,2H)3.97(s,3H)2.29(s,3H)。

[1631] 步骤3.

[1632] 在0℃下向3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-胺(21g,150.91mmol)在$CH_2I_2$(40mL)中的溶液中添加亚硝酸异戊酯(35.36g,301.82mmol,40.64mL)和$I_2$(45.96g,181.09mmol,36.48mL)。将混合物温热至30℃并且在30℃下搅拌3h。将反应混合物倒入300mL饱和$Na_2SO_3$水溶液并且将水层用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到作为黄色固体的2-碘-3-甲氧基-5-甲基-吡嗪(21g,55.65%产率)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δppm 7.81(s,1H)3.99(s,3H)2.40(s,3H)。

[1633] 步骤4.

[1634] 向在70℃下在$N_2$下的2-碘-3-甲氧基-5-甲基-吡嗪(5g,20mmol)在EtOH(50mL)中的混合物中一次性添加一水合肼(5.01g,100mmol,4.9mL)。将混合物在70℃下搅拌48h。将混合物在减压下浓缩并且通过柱色谱法纯化以得到作为浅黄色固体的(3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基)肼(2.16g,14.01mmol,70%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_6H_{11}N_4O$的计算值:155.1;实测值155.2。

[1635] 步骤5.

[1636] 将(3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基)肼(2g,12.97mmol)和原甲酸三乙酯(17.8g,120.24mmol,20mL)的混合物在140℃下在$N_2$下加热1h。将反应溶液过滤并且将滤饼在减压下干燥以给出作为浅黄色固体的8-甲氧基-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(1.5g,70.4%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_7H_9N_4O$的计算值:165.1;实测值165.1。

[1637] 步骤6.

[1638] 向8-甲氧基-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(740mg,4.51mmol)在$CH_3COOH$(18mL)中的混合物中一次性添加HCl(1N,6mL)。将混合物在105℃下搅拌1h。将所得混合物在减压下浓缩以给出作为棕色固体的6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-醇(740mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_6H_7N_4O$的计算值:151.1;实测值151.1。

[1639] 步骤7.

[1640] 将6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-醇(900mg,5.99mmol)在$POCl_3$(29.70g,193.70mmol,18.00mL)中的混合物在120℃下加热1h。在减压下除去过量$POCl_3$。然后将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭以除去任何剩余的$POCl_3$。将所得混合物倒入水(300mL)中并且搅拌2min。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水洗涤并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到作为黑棕色固体的8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(900mg,84.61%产率)。

[1641] 步骤8.

[1642] 向8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(400mg,2.37mmol)和(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(403.49mg,2.37mmol)在i-PrOH(20mL)中的混合物中添加DIEA(1.53g,11.85mmol,2.06mL)。将混合物加热至80℃并且搅拌1h。1h后,添加$Boc_2O$(517.25mg,2.37mmol,544.47μL)并且将反应混合物在20℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩并且通过柱色谱法($SiO_2$,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0:1)纯化以得到作为白色固体的N-[(3S,4S)-3-甲基-8-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.95mmol,82.1%产率)。$^1H$ NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 8.61(s,1H)7.23(s,1H)4.63(br d,J=10.80Hz,2H)4.17-4.24(m,1H)4.01(br dd,J=10.69,4.30Hz,1H)3.68-3.77(m,2H)2.26(s,2H)1.82-1.96(m,2H)1.53-1.59(m,4H)1.52(s,1H)1.49(s,1H)1.45(s,9H)1.18-1.25(m,4H)。

[1643] 步骤9.

[1644] 向N-[(3S,4S)-3-甲基-8-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(700mg,1.74mmol)在DMF(7mL)中的混合物中添加NBS(309mg,1.74mmol)。将混合物在0℃下搅拌5min。将所得混合物通过添加饱和$Na_2SO_3$水溶液(10mL)淬灭并且在减压下浓缩。将剩余的残余物通过柱色谱法纯化以得到作为红色固体的N-[(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,59.7%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{30}BrN_6O_3$的计算值:481.15;实测值481.3。

[1645] 步骤10.

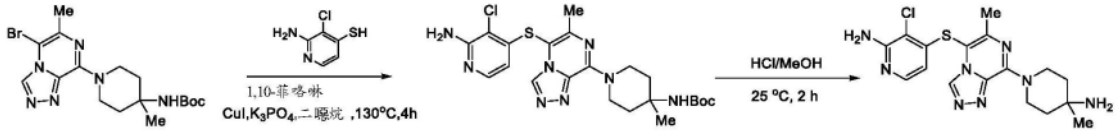
[1646] 向N-[(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,415μmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中添加2-氨基-3-氯-吡啶-4-硫醇(166mg,1.04mmol)、$K_3PO_4$(176mg,830μmol)、1,10-菲咯啉

(14.9mg,83.1μmol)和CuI(7.91mg,41.5μmol)。将反应混合物在130℃下搅拌4h。通过LCMS监测反应。将反应过滤并且浓缩,将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1,0:1)纯化以给出作为白色固体的N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(80mg,32.7%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{25}H_{34}ClN_8O_3S$的计算值:561.2;实测值561.3。

[1647] 步骤11.

[1648] 将N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,35.6μmol)在HCl/MeOH(1mL)中的混合物在25℃下搅拌2h。通过LCMS和HPLC监测反应。将反应混合物浓缩至干,并且在-78℃下用在MeOH中的NaOH调节至pH=7,然后过滤并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以给出作为白色固体的(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(10mg,60%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{26}ClN_8OS$的计算值:461.16;实测值461.2。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.99(s,1H)7.60(d,J=5.50Hz,1H)5.88(d,J=5.50Hz,1H)5.26-4.96(m,1H)4.57(s,1H)4.34-4.21(m,1H)4.05-3.71(m,4H)3.07(d,J=5.01Hz,1H)2.48(s,3H)2.03-1.67(m,4H)1.25(d,J=6.48Hz,3H)。

[1649] 实施例36.4-[[8-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基]磺酰基]-3-氯-吡啶-2-胺的合成。

[1650] 


[1651] 步骤1.

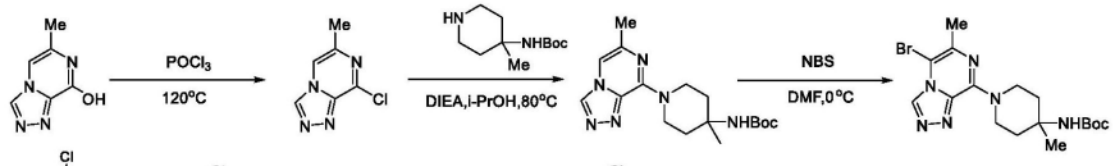
[1652] 向2-氨基-3-氯-吡啶-4-硫醇(122mg,764μmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加N-[1-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(130mg,305μmol)、$K_3PO_4$(129mg,611μmol)、1,10-菲咯啉(11.0mg,61.1μmol)和CuI(6mg,30.5μmol)。将反应混合物在130℃下搅拌4h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将剩余的残余物通过柱色谱法纯化以得到作为白色固体的N-[1-[5-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(60mg,37%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{30}ClN_8O_2S$的计算值:505.18;实测值505.3。

[1653] 步骤2.

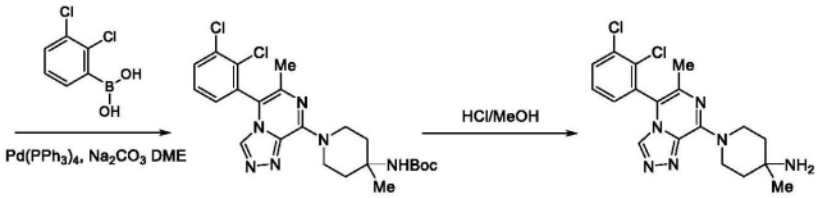
[1654] 将N-[1-[5-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(30mg,59μmol)在HCl/MeOH(2mL)中的混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将剩余的残余物溶解在MeOH(2mL)中,并且在-78℃下通过添加在MeOH中的NaOH将溶液的pH调节至pH 7。将混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩以得到作为白色固体的4-[[8-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基]磺酰基]-3-氯-吡啶-2-胺(10mg,40%产率);实测值405.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.96(s,1H)7.57(d,J=5.50Hz,1H)5.85(d,J=5.50Hz,1H)

4.47(s,2H)3.34(s,2H)2.45(s,3H)1.79-1.59(m,4H)1.25(s,2H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{17}H_{22}ClN_8S$的计算值:405.1;实测值405.1。

[1655] 实施例37.1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-哌啶-4-胺的合成。




[1656]




[1657] 步骤1.

[1658] 将6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-醇(120mg,799.27μmol)和$POCl_3$(3.30g,21.52mmol,2.00mL)的混合物加热至120℃并且搅拌1h。在减压下除去过量$POCl_3$。然后将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭以除去任何剩余的$POCl_3$。将所得混合物倒入水(300mL)中并且搅拌2min。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水洗涤并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到作为黑棕色固体的8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(120mg,80.2%产率)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm9.05(s,1H)7.32(s,1H)2.09(s,3H)。

[1659] 步骤2.

[1660] 向8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(120mg,711.81μmol)和N-(4-甲基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(198mg,925.36μmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物中添加DIEA(460mg,3.56mmol,619.93μL)。将混合物加热至80℃并且搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩并且将剩余的残余物通过柱色谱法纯化以得到作为红色固体的N-[4-甲基-1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(160mg,55%产率)。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.99(s,1H)7.55(d,J=0.98Hz,1H)3.68(br t,J=11.13Hz,2H)2.26(d,J=0.98Hz,3H)2.21(br d,J=13.08Hz,2H)2.02(s,1H)1.58-1.67(m,2H)1.43-1.51(m,9H)1.37(s,3H)。

[1661] 步骤3.

[1662] 在0℃下向N-[4-甲基-1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(160mg,461.86μmol)在DMF(2mL)中的混合物中一次性添加NBS(82.20mg,461.86μmol)。将混合物在0℃下搅拌10min。将混合物通过添加饱和$Na_2SO_3$水溶液(10mL)淬灭并且在减压下浓缩。将剩余的残余物通过柱色谱法纯化以得到作为红色固体的N-[1-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(180mg,91.6%产率)。$^1H$ NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 8.82(s,1H)4.83(br s,2H)4.46(br s,1H)3.82(br s,2H)2.41(s,3H)2.16(br d,J=15.21Hz,2H)2.06(s,1H)1.70(ddd,J=14.22,10.47,3.97Hz,2H)1.46(s,9H)1.42(s,3H)。

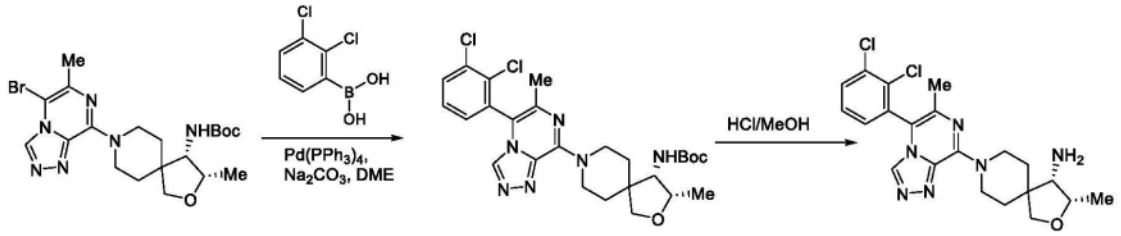
[1663] 步骤4.

[1664] 向N-[1-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(180mg,423.21μmol)和(2,3-二氯苯基)硼酸(121mg,634.81μmol)在DME(2mL)和$H_2O$(1mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(63.58mg,55.02μmol)和$Na_2CO_3$(112mg,1.06mmol)。将反应混合物加热至80℃并且搅拌5h。将反应混合物在减压下浓缩并且将剩余的残余物通过柱色谱法纯化以得到作为浅黄色固体的N-[1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,47.6%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_2$的计算值:491.2;实测值491.2。

[1665] 步骤5.

[1666] 将N-[1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,203.5μmol)在HCl/MeOH(6mL)中的混合物在20℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为浅黄色固体的1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-哌啶-4-胺(66mg,160.24μmol,78%产率)。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.86(s,1H)7.84(dd,J=7.89,1.75Hz,1H)7.55-7.60(m,1H)7.50-7.55(m,1H)5.10(br s,2H)3.99(br s,2H)2.17(s,3H)2.05(br t,J=5.26Hz,5H)1.59(s,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{18}H_{21}Cl_2N_6$的计算值:391.11;实测值391.1。

[1667] 实施例38.(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1668] 


[1669] 步骤1.

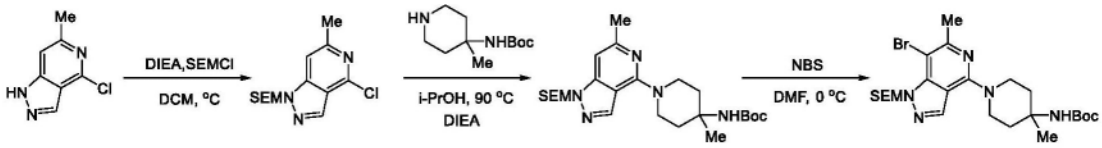
[1670] 向N-[(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,311.60μmol)和(2,3-二氯苯基)硼酸(89.19mg,467.40μmol)在DME(2mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(46.81mg,40.51μmol)和$Na_2CO_3$(82.57mg,779.00μmol)。将混合物加热并且在80℃下搅拌2h。将反应在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法纯化以得到作为白色固体的N-[(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(90mg,51.70%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{26}H_{32}Cl_2N_6O_3$的计算值:547.19;实测值547.3。

[1671] 步骤2.

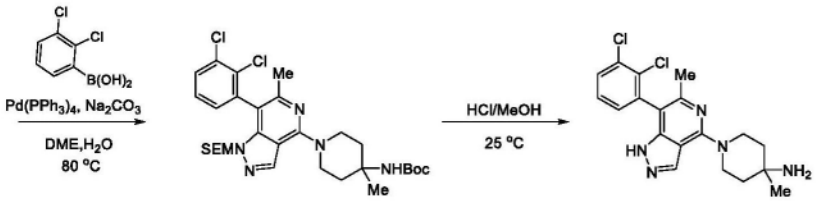
[1672] 将N-[(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,73.06μmol)在HCl/MeOH(3mL)中的溶液在25℃下搅拌1.5h。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为白色固体的(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(29mg,77.94%产率,HCl盐)。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.92(s,1H)7.86(dd,J=7.64,1.65Hz,1H)7.57-7.61(m,1H)7.56(d,J=3.30Hz,1H)5.36(br s,1H)5.17(br s,1H)4.36(dd,J=6.42,4.10Hz,1H)4.08(d,J=9.29Hz,1H)3.96(d,J

=9.17Hz,1H)3.80(br s,2H)3.55(d,J=4.16Hz,1H)2.20(s,3H)2.07-2.17(m,3H)1.91(br d,J=12.47Hz,1H)1.32-1.39(m,3H)。LMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{25}Cl_2N_6O$的计算值:447.1;实测值447.1。

[1673] 实施例39.1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-哌啶-4-胺的合成。




[1674]




[1675] 步骤1.

[1676] 在0℃下向4-氯-6-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(0.5g,2.98mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加SEM-Cl(1.24g,7.46mmol,1.32mL)和DIEA(3.86g,29.8mmol,5.20mL)并且将混合物在0℃下搅拌4h。将反应倒入冰水中并且搅拌5min。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以给出2-[(4-氯-6-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(365mg,41.1%产率)。$^1$H NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 8.22(s,1H),7.24(s,1H),5.69(s,2H)3.66-3.60(m,2H),2.57(s,3H),0.98-0.91(m,2H),0.01 -0.05(m,9H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{13}H_{21}ClN_3OSi$的计算值:298.1;实测值298.3;

[1677] 步骤2.

[1678] 向2-[(4-氯-6-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(350mg,1.18mmol)在i-PrOH(1mL)中的溶液中添加DIEA(911mg,7.05mmol,1.23mL)和N-(4-甲基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(755mg,3.53mmol)并且将混合物在90℃下搅拌24h。将混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化以给出N-[4-甲基-1-[6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(384mg,68.7%产率)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.52(s,1H)6.51(s,1H)5.54-5.49(m,2H)4.01-3.96(m,1H)3.53(t,J=8.11Hz,1H)3.48-3.30(m,3H)2.25(s,2H)2.09(d,J=12.72Hz,2H)1.91(s,1H)1.59-1.49(m,2H)1.34(s,9H)1.26(s,3H)0.85-0.72(m,2H)-0.12(s,9H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{24}H_{42}N_5O_3Si$的计算值:476.3;实测值476.3。

[1679] 步骤3.

[1680] 在0℃下向N-[4-甲基-1-[6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(250mg,525μmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加NBS(112mg,630μmol),并且将混合物在0℃下搅拌0.5h并且然后倒入饱和$Na_2SO_3$水溶液(9mL)中并且过滤。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出N-[1-[7-溴-6-甲基-1-(2-

三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(160mg,54.9%产率)。$^1$H NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 8.19(s,1H)5.68(s,2H)4.43(s,1H)4.04(d,J=12.96Hz,2H)3.71-3.63(m,2H)3.45-3.55(m,2H)2.51(s,3H)2.19-2.07(m,2H)1.78-1.66(m,2H)1.44(s,9H)1.41(s,3H)0.99-0.80(m,2H)0.09-0.01(m,9H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{24}H_{41}BrN_5O_3Si$的计算值:556.2;实测值556.0。

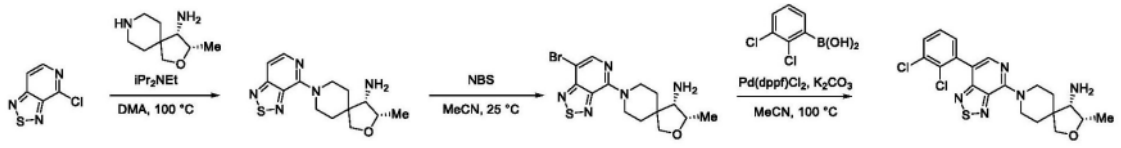
[1681] 步骤4.

[1682] 向N-[1-[7-溴-6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,90.2μmol)在$H_2O$(0.2mL)和DME(1mL)中的溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(18.9mg,99.2μmol)、$Na_2CO_3$(19.1mg,180μmol)和Pd$(PPh_3)_4$(10.4mg,9.02μmol)。将混合物在$N_2$下在80℃下搅拌6h,冷却至室温并且过滤。在减压下除去溶剂并且将粗残余物通过柱色谱法纯化以给出N-[1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(20.0mg,32.2μmol,35.7%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{30}H_{43}Cl_2N_5O_3Si$的计算值:620.3;实测值620.3。

[1683] 步骤5.

[1684] 将叔丁基-N-[1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸酯(40mg,64.5μmol)在HCl/MeOH(各2mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5h。将混合物在减压下浓缩并且将粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-哌啶-4-胺(2.7mg,10.70%产率)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.37(s,1H)8.10(s,1H)7.53(J=8.07,1.34Hz,1H)7.30(t,J=7.89Hz,1H)7.16(J=7.58,1.47Hz,1H)4.31(t,J=14.12Hz,2H)3.58-3.33(m,2H)2.06(s,3H)1.92-1.75(m,4H)1.42(s,3H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{22}Cl_2N_5$的计算值:390.1;实测值390.3。

[1685] 实施例40.(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1686] 


[1687] 步骤1.

[1688] 在25℃下向4-氯-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶(230mg,1.34mmol)和(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(454mg,1.87mmol)在DMA(6.7mL)中的溶液中添加DIPEA(1.19mL,6.70mmol)。将混合物加帽并且加热至110℃持续2h,冷却至25℃,并且在减压下浓缩。使粗产物不经进一步纯化而经受下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{14}H_{20}N_5OS$的计算值:306.14;实测值306.1。

[1689] 步骤2.

[1690] 向(3S,4S)-3-甲基-8-{[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-7-基}-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(409mg,1.34mmol)在乙腈(3.94mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(261mg,1.47mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。在减压下浓缩后,将粗残余物用EtOAc(6mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$(2×3mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将如此获

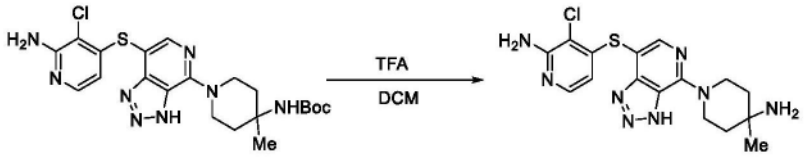
得的粗材料不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{14}H_{19}BrN_5OS$的计算值:384.04;实测值384.2。

[1691] 步骤3.

[1692] 向含有(3S,4S)-8-{7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(166mg,431μmol)的20mL小瓶中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(123mg,646μmol)、双(环戊-1,3-二烯-1-基二苯基磷烷)亚甲基氯铁二氯化钯(2+)(70.3mg,86.2μmol)、和碳酸钾(237mg,1.72mmol)。将小瓶用$N_2$冲洗,添加ACN(4.31mL)并且将小瓶密封并且加热至100℃。1h后,将反应冷却至25℃,通过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出作为白色固体的(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(12.1mg,5.7%产率)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.55(s,1H),7.97(s,1H),7.62(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.51-7.33(m,2H),5.19-5.08(m,2H),4.38-4.25(m,1H),4.03(d,J=8.9Hz,1H),3.90(d,J=9.0Hz,1H),3.77(ddd,J=13.9,10.4,3.4Hz,1H),3.69(ddd,J=13.9,10.5,2.9Hz,1H),3.29(d,J=4.6Hz,1H),2.68(s,3H),2.06-1.86(m,3H),1.80(d,J=13.8Hz,1H),1.31(d,J=6.5Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{22}Cl_2N_5OS$的计算值:450.1;实测值450.3。

[1693] 实施例41.4-{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺的合成。

[1694]




[1695] 步骤1.

[1696] 在0℃下向2,5-二溴吡啶-3,4-二胺(2.5g,9.36mmol)在2N HCl水溶液(12.4mL)中的悬浮液中添加亚硝酸钠水溶液(3.7mL水,965mg)。添加完成后,将溶液剧烈搅拌2h,同时将反应温度维持在0℃。在此时间后,将反应混合物过滤,并且将收集的固体用冰冷水洗涤并且在减压下干燥以得到作为浅褐色固体的4,7-二溴-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(2.38g,91%产率)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_5H_2Br_2N_4$的计算值:276.9;实测值277.0。

[1697] 步骤2.

[1698] 向小瓶中顺序地装入4,7-二溴-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(753mg,2.70mmol)、N-(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(867mg,4.05mmol)、碘化铜(51.4mg,0.27mmol)、磷酸三钾(573mg,2.70mmol)、N,N-双(2,4,6-三甲氧基苯基)草酰胺(BTMPO,113mg,0.27mmol)、和经脱气的DMSO(5mL)。然后将小瓶密封,并且将反应顶空抽空并且用$N_2$填充。将此程序重复两次,并且然后将小瓶置于120℃的预热反应块中。搅拌16h后,将反应

混合物用乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土垫过滤。将滤液用乙酸乙酯进一步稀释并且顺序地用水(4×50ml)和饱和氯化钠水溶液(1×25mL)洗涤。将洗涤的溶液经硫酸镁干燥。将干燥的溶液过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化以给出作为黄色固体的(1-(7-溴-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(213mg,19%产率)。LC-MS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{16}H_{23}BrN_6O_2$的计算值:411.1;实测值410.9。

[1699] 步骤3.

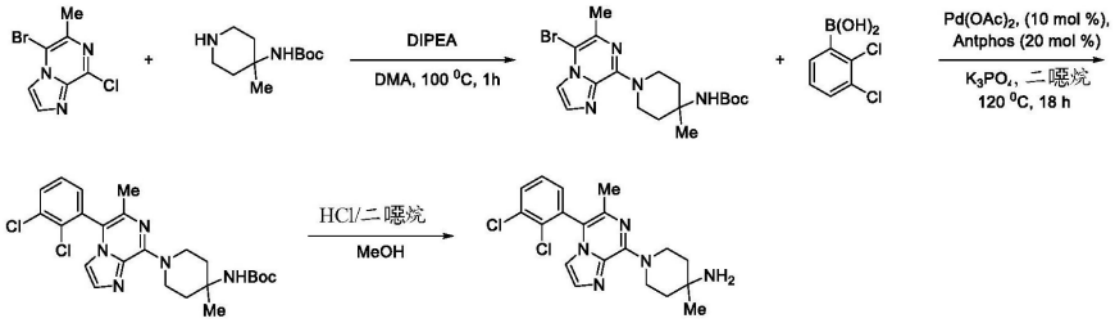
[1700] 向5mL微波小瓶中顺序地装入N-(1-{7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(37.3mg,0.09mmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(21.6mg,0.10mmol)、Xantphos(10.5mg,0.018mmol)、经脱气的二噁烷(909μL)、和N,N-二异丙基乙胺(47.4μL,0.27mmol)。通过将氮气鼓泡通过溶液10min将所得混合物脱气,并且然后将三(二亚苄基丙酮)二钯(8.32mg,0.01mmol)一次性添加到小瓶中。然后将混合物脱气另外5min,然后将其密封,并且将混合物经由微波辐射温热至120℃并且搅拌1.5h。在此时间后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在减压下浓缩为橙色油状物。将此油状物通过柱色谱法纯化以给出作为不纯的橙色油状物的N-(1-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯,使其不经进一步纯化而经受下一步骤。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{27}ClN_8O_2S$的计算值:491.2;实测值491.4。

[1701] 步骤4.

[1702] 在室温下向20mL小瓶中顺序地装入N-(1-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(33mg,0.07mmol)、DCM(2mL)、和TFA(0.5mL)。将所得黄色溶液搅拌1h。在此时间后,将反应混合物在减压下浓缩以给出橙色残余物。将此粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出作为蓬松白色固体的4-{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺(7.7mg,29%产率)。将4-{[4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-7-基]磺酰基}-3-氯吡啶-2-胺作为其甲酸盐分离。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.34(s,1H),8.08(s,1H),7.50(d,J=5.5Hz,1H),5.70(d,J=5.6Hz,1H),5.13(d,J=14.1Hz,2H),3.88(ddd,J=14.0,9.5,4.0Hz,2H),2.01-1.88(m,4H),1.57(s,3H);LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{16}H_{20}ClN_8S$的计算值:391.1;实测值391.2。

[1703] 实施例42.1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺的合成。

[1704]




[1705] 步骤1.

[1706] 向5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(800mg,3.24mmol)在DMA(16.2mL)中的溶液中添加N-(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(762mg,3.56mmol)和DIPEA(16.2mmol)。将反应混合物在加帽的小瓶中在100℃下搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩,除去尽可能多的DMA。将残余物通过柱色谱法纯化以产生N-(1-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g,80%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{18}H_{27}BrN_5O_2$的计算值:424.13;实测值424.4。

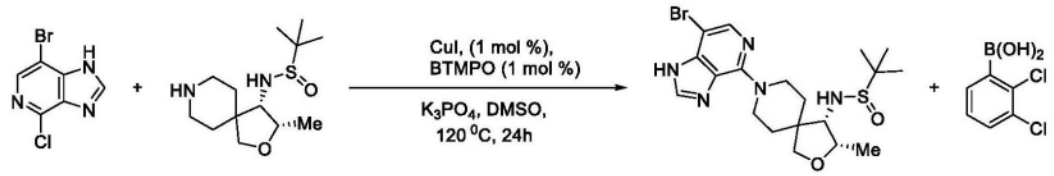
[1707] 步骤2.

[1708] 向小瓶中添加N-(1-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,235μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(53.8mg,282μmol)、Antphos(17.4mg,47.0μmol)、$K_3PO_4$(149mg,705μmol)、和$Pd(OAc)_2$(5.27mg,23.5μmol)。将混合物在室真空下抽空10min,然后添加在经脱气的二噁烷(2.34mL)中。将所得混合物用$N_2$填充并且脱气三次,然后在105℃下搅拌2h。将所得反应混合物通过用DCM和MeOH洗涤的硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法纯化以产生N-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(95.0mg,82.6%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{24}H_{30}Cl_2N_5O_2$的计算值:490.2;实测值490.4。

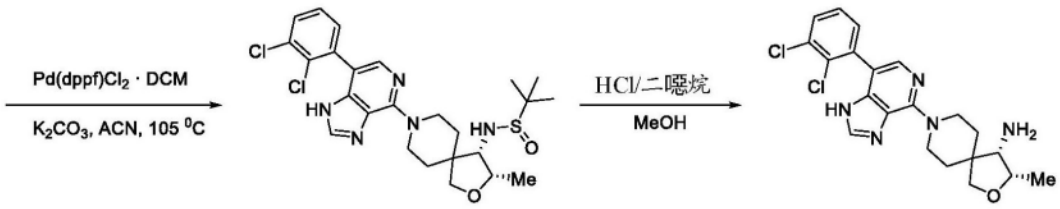
[1709] 步骤3.

[1710] 向N-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(115mg,234μmol)在甲醇(1.9mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M氯化氢(482μL,1.93mmol)。将反应在加帽的小瓶中搅拌4h。将所得反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过反相HPLC(Biotage)纯化以产生希望的产物,作为甲酸盐的1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺(10.0mg,25.6μmol,13.2%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,1H),7.79(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.54(t,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=1.2Hz,1H),7.44(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.04(d,J=1.3Hz,1H),3.92-3.77(m,2H),2.11(s,3H),1.90(dt,J=11.7,4.8Hz,6H),1.49(s,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{22}Cl_2N_5$的计算值:390.1;实测值390.1。

[1711] 实施例43.(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。




[1712]




[1713] 步骤1.

[1714] 向反应小瓶中添加7-溴-4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(130mg,559μmol)、2-甲基-N-[(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]丙烷-2-亚磺酰胺(153mg,559μmol)、

CuI(106mg,559μmol)、$K_3PO_4$(118mg,559μmol)、和BTMPO(235mg,559μmol)。将小瓶抽空并且用$N_2$填充三次,然后添加在二甲基亚砜(1mL)中。将反应在加帽的小瓶中在120℃下搅拌24h。将所得反应混合物用EtOAc和$H_2O$稀释。将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤。将所得有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以产生希望的产物N-[(3S,4S)-8-{7-溴-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,22.9%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{29}BrN_5O_2S$的计算值:470.1;实测值470.2。

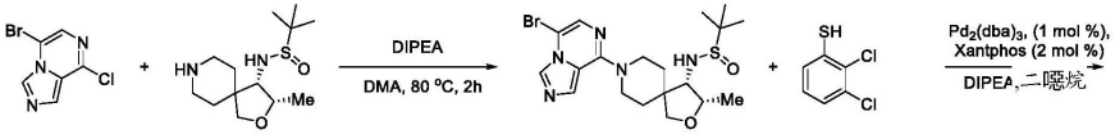
[1715] 步骤2.

[1716] 向反应小瓶中添加N-[(3S,4S)-8-{7-溴-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(50mg,106μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(30.3mg,159μmol)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$(17.3mg,21.2μmol)、和$K_2CO_3$(43.9mg,318μmol)。将混合物抽空并且用$N_2$填充三次,然后添加在乙腈(1.05mL)中。将反应在100℃下搅拌2h。将所得反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法纯化以产生N-[(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25.0mg,44.0%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{25}H_{32}Cl_2N_5O_2S$的计算值:536.1;实测值536.3。

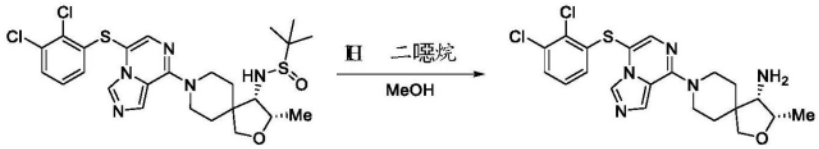
[1717] 步骤3.

[1718] 向N-((3S,4S)-8-(7-(2,3-二氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25mg,46.5μmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加氯化氢(34.7μL,139μmol)在二噁烷中的4M溶液。将反应混合物在加帽的小瓶中在室温下搅拌2h。将所得反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过反相HPLC纯化以产生(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(5.00mg,24.8%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.57(s,1H),8.05(s,1H),7.75(s,1H),7.64(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.50-7.32(m,2H),4.30(dd,J=6.5,4.8Hz,1H),3.96(d,J=8.7Hz,1H),3.83(d,J=8.8Hz,1H),3.54(d,J=41.6Hz,2H),3.16(d,J=4.9Hz,2H),1.96(dd,J=16.0,10.6Hz,2H),1.82(s,1H),1.76(s,1H),1.28(d,J=6.5Hz,4H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{24}Cl_2N_5O$的计算值:432.1;实测值432.2。

[1719] 实施例44.(3S,4S)-8-{5-[(2,3-二氯苯基)磺酰基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。




[1720]




[1721] 步骤1.

[1722] 向5-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪(30mg,129μmol)在DMA(1mL)中的溶液中添加2-

甲基-N-((3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺(38.6mg,141μmol)和DIPEA(112μL,645μmol)。将混合物加帽并且在80℃下搅拌2h。将所得混合物用EtOAc和$H_2O$稀释。分离有机层并且然后用$H_2O$再洗涤3次。将合并的有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以产生N-((3S,4S)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(30.0mg,49.5%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{29}BrN_5O_2S$的计算值:470.1;实测值470.3。

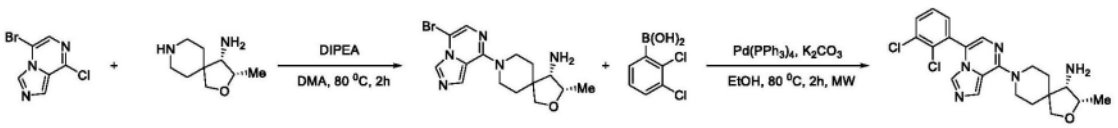
[1723] 步骤2.

[1724] 在微波小瓶中添加N-((3S,4S)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(30mg,63.7μmol)、2,3-二氯苯硫醇(22.7mg,127μmol)、Xantphos(7.34mg,12.7μmol)、$Pd_2(dba)_3$(2.84mg,6.37μmol)和DIPEA(16.4mg,127μmol)。将小瓶抽空10min,然后添加在经脱气的二噁烷(637μL)中。将混合物用$N_2$气体吹扫并且抽空三次。使反应经受在110℃下的微波条件持续2h。将所得反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法纯化以产生N-((3S,4S)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(23.0mg,63.5%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{25}H_{32}Cl_2N_5O_2S_2$的计算值:568.1;实测值568.3。

[1725] 步骤3.

[1726] 向N-((3S,4S)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(23mg,40.4μmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(1mL,4.00mmol)。将反应混合物在加帽的小瓶中在室温下搅拌1h。将所得反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过反相HPLC纯化以产生(3S,4S)-8-{5-[(2,3-二氯苯基)磺酰基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(7.00mg,37.4%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.53(s,1H),8.21(s,1H),7.99(s,1H),7.61(s,1H),7.40(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.11(t,J=8.1Hz,1H),6.69(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),4.53-4.41(m,2H),4.37-4.25(m,1H),3.99(d,J=9.0Hz,1H),3.86(d,J=8.9Hz,1H),3.70-3.50(m,2H),2.04-1.84(m,4H),1.78(d,J=13.2Hz,1H),1.30(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{24}Cl_2N_5OS$的计算值:464.1;实测值464.2。

[1727] 实施例45.(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1728] 


[1729] 步骤1.

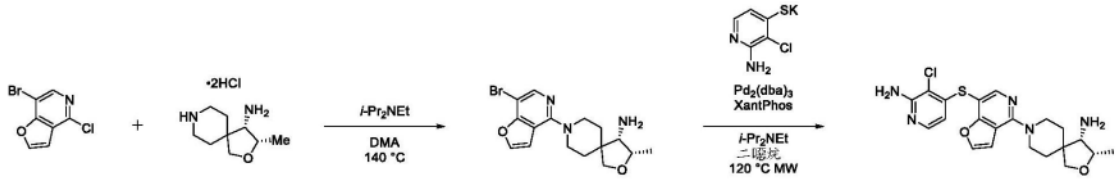
[1730] 向5-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪(120mg,516μmol)在DMA(2mL)中的溶液中添加(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(135mg,567μmol)和DIPEA(447μL,2.57mmol)。将混合物加帽并且在80℃下搅拌2h。将所得反应混合物用EtOAc和$NH_4OH$稀释。分离有机层并且然后用$H_2O$再洗涤三次。分离所得有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以产生(3S,4S)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(113mg,60.1%)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对

$C_{15}H_{21}BrN_5O$的计算值:366.09;实测值366.2。

[1731] 步骤2.

[1732] 将(3S,4S)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(113mg,308μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(88.1mg,462μmol)、四(21.2mg,18.4μmol)、和碳酸钾(127mg,924μmol)添加到微波小瓶中。将小瓶用$N_2$冲洗,然后添加在经脱气的EtOH(3.94mL)中。将混合物用$N_2$吹扫并且抽空三次。将反应在微波照射下在110℃下加热2h。将所得反应混合物通过硅藻土垫过滤,在减压下浓缩并且将残余物通过反相纯化以产生作为甲酸盐的(3S,4S)-8-[5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(35.0mg,26.3%)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.40(s,2H),7.91(s,1H),7.83(s,1H),7.81-7.74(m,1H),7.56-7.49(m,2H),7.12(s,1H),4.58-4.39(m,2H),4.33(qd,J=6.5,4.1Hz,1H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.99-3.87(m,1H),3.49-3.45(m,2H),1.95(s,4H),1.79(d,J=13.5Hz,1H),1.34(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{24}Cl_2N_5O$的计算值:432.1;实测值432.2。

[1733] 实施例46.(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1734] 


[1735] 步骤1.

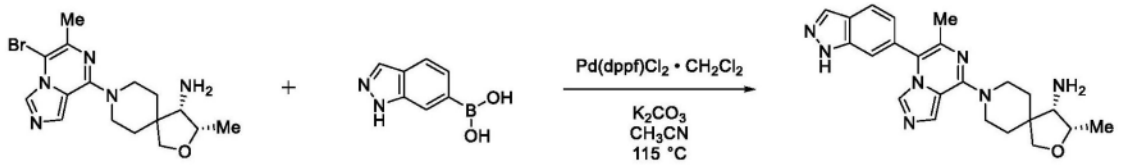
[1736] 在室温下向7-溴-4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶(250mg,1.07mmol)和(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(311mg,1.28mmol,HCl盐)在二甲基乙酰胺(5.35mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(931μL,5.35mmol)。然后将溶液在140℃下加热18h。将所得溶液在减压下浓缩并且通过快速柱色谱法纯化以产生作为粘稠的黄色油状物的(3S,4S)-8-{7-溴呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(390mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z[M+H]+,针对$C_{16}H_{21}BrN_3O_2$的计算值:366.1;实测值366.2。

[1737] 步骤2.

[1738] 向5mL微波小瓶中添加(3S,4S)-8-{7-溴呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(100mg,273μmol)、3-氯-4-(钾硫烷基)吡啶-2-胺(81mg,409μmol)、XantPhos(32mg,54.6μmol)、和三(二亚苄基丙酮)二钯(25mg,27.3μmol)。然后将小瓶加帽并且用$N_2$吹扫,接着添加经脱气的二噁烷(3mL)和DIPEA(95μL,546μmol)。将混合物在微波照射下加热至120℃持续2h。将所得混合物通过硅藻土垫过滤,用20% MeOH/DCM洗涤,并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化,接着通过制备型HPLC纯化产生作为甲酸盐的(3S,4S)-8-{7-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)磺酰基]呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(7.9mg,7%产率)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.49(s,1H),8.08(s,1H),7.77(d,J=2.3Hz,1H),7.49(d,J=5.6Hz,1H),7.13(d,J=2.3Hz,1H),5.71(d,J=5.6Hz,1H),4.39(dt,J=14.2,4.5Hz,1H),4.36-4.26(m,2H),4.00(d,J=9.1Hz,1H),3.88(d,J=9.0Hz,1H),3.44(ddd,J=14.0,10.0,4.1Hz,1H),3.41-3.33(m,2H),2.02-1.87(m,3H),1.75(d,J=13.3Hz,1H),1.31(d,J=6.5Hz,3H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H]+,针对

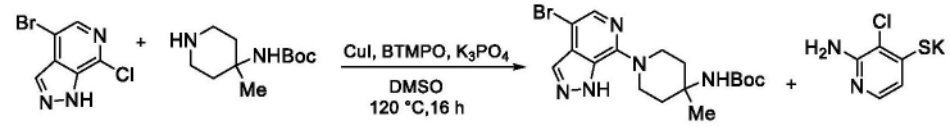
$C_{21}H_{25}ClN_5O_2S$的计算值:446.1;实测值446.3。

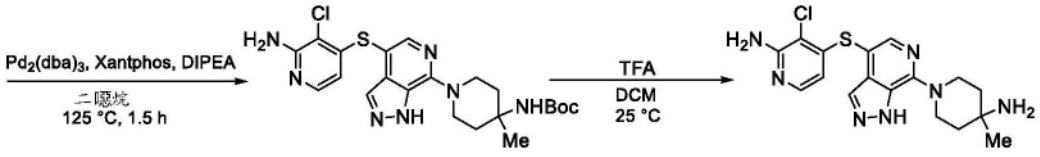
[1739] 实施例47.(3S,4S)-8-[5-(2H-吲唑-6-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1740] 


[1741] 向40mL闪烁小瓶中添加(3S,4S)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(0.1g,262μmol)、(1H-吲唑-6-基)硼酸(50.8mg,314μmol)、Pd(dppf)$Cl_2$•DCM(21.3mg,26.2μmol)和碳酸钾(143mg,1.04mmol)。将小瓶加帽,并且然后将顶空用氮气吹扫3min。然后向固体混合物中添加已经氮气喷射45分钟的ACN(3.61mL)。然后将非均相溶液加热至100℃保持1h。将二甲基乙酰胺(0.5mL)、ACN(0.5mL)、Pd(dppf)$Cl_2$•DCM(21.3mg,26.2μmol)、和(1H-吲唑-6-基)硼酸(20mg,123μmol)添加到溶液中。然后将溶液用氮气喷射10分钟。然后允许将反应在115℃下搅拌另外16h。将所得混合物通过硅藻土垫过滤,将其用20%MeOH/DCM洗涤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为甲酸盐的(3S,4S)-8-[5-(1H-吲唑-6-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(8.0mg,7%产率)。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.55(s,2H),8.17(s,1H),8.00(dt,J=8.3,0.9Hz,1H),7.79(d,J=0.9Hz,1H),7.65(dd,J=2.7,1.0Hz,2H),7.19(dt,J=8.3,1.2Hz,1H),4.43-4.21(m,3H),3.95(d,J=8.7Hz,1H),3.81(d,J=8.8Hz,1H),3.54(dd,J=14.4,9.3Hz,1H),3.50-3.38(m,1H),3.24-3.09(m,1H),2.13(d,J=0.8Hz,3H),2.06-1.87(m,2H),1.86-1.79(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{23}H_{28}N_7O$的计算值:418.2;实测值418.4。

[1742] 实施例48.4-((7-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺的合成。




[1743] 


[1744] 步骤1.

[1745] 向装有4-溴-7-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(200mg,0.860mmol)、N-(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(276mg,1.29mmol)、碘化铜(16.3mg,0.08603mmol)、磷酸三钾(182mg,0.860mmol)、和N,N-双(2,4,6-三甲氧基苯基)草酰胺(BTMPO)(36.1mg,0.08603mmol)的小瓶中添加经脱气的DMSO(860μL)。将小瓶加帽,并且将反应顶空抽空并且用$N_2$填充,并且允许将混合物在120℃下搅拌过夜。将所得混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将粗材料经由柱色谱法纯化以得到(1-(4-溴-1H-

吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{17}H_{24}BrN_5O_2$的计算值:410.1;实测值409.9。

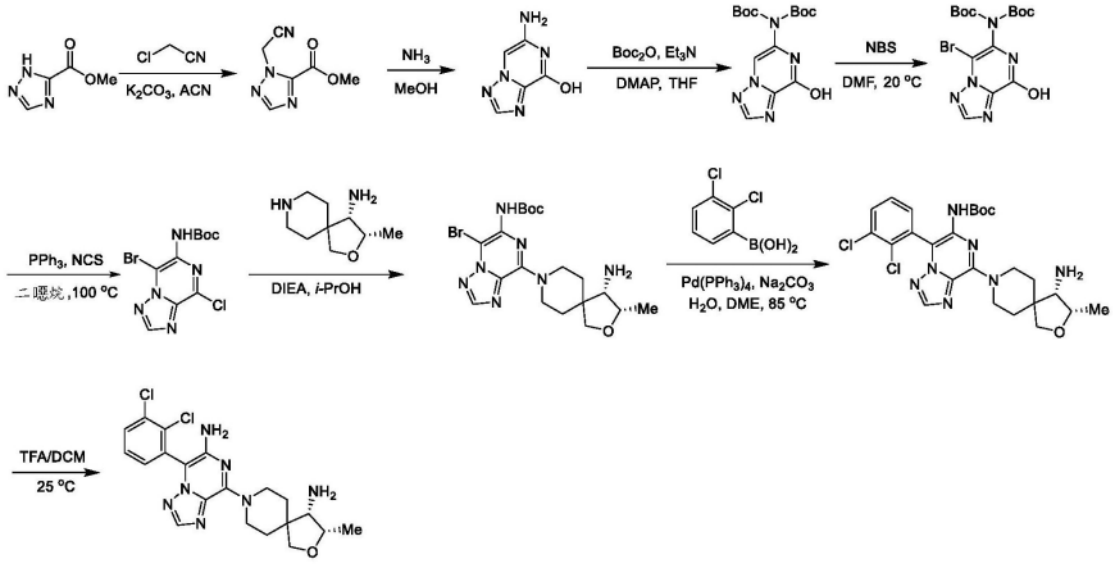
[1746] 步骤2.

[1747] 向装有(1-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(47mg,0.115mmol)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钾(34.1mg,0.1717mmol)、$Pd_2(dba)_3$(6.29mg,0.0069mmol)、和xantphos(6.62mg,0.0115mmol)的微波小瓶中添加经脱气的二噁烷(1.14mL),接着添加DIPEA(60μL,0.343mmol)。将小瓶加帽,并且将反应顶空抽空并且用$N_2$填充。将小瓶加帽,并且将反应顶空抽空并且用$N_2$填充,并且允许将混合物在125℃下搅拌1.5h。然后将所得混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土垫过滤并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到作为浅黄色膜的(1-(4-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯,19mg(33%)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{22}H_{28}ClN_7O_2S$的计算值:490.2;实测值490.5。

[1748] 步骤3.

[1749] 向(1-(4-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(19mg,0.038mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加三氟乙酸(500μL)。将所得均相溶液在室温下搅拌1.5h。将反应混合物浓缩并且将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到作为甲酸盐的4-((7-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺(10.7mg,71%)。$^1H$ NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.26(br s,1H),7.83(br s,1H),7.48(d,J=5.6Hz,1H),5.83(d,J=5.6Hz,1H),5.06(br s,1H),3.77(m,2H),1.96(m,4H),1.58(s,3H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{17}H_{21}ClN_7S$的计算值:390.1;实测值390.4。

[1750] 实施例49.(3S,4S)-8-[6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1751] 


[1752] 步骤1.

[1753] 向4H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(15g,118.02mmol)和2-氯乙腈(13g,177.02mmol,11.23mL)在ACN(200mL)中的混合物中添加$K_2CO_3$(32g,236mmol)。将混合物加热至80℃持续24h。冷却至室温后,将混合物过滤并且在减压下除去溶剂。将粗残余物通过硅胶色谱法纯

化以给出2-(氰基甲基)-1,2,4-triazole-3-甲酸甲酯(5g,25.50％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_6H_7N_4O_2$的计算值:167.1;实测值167.0。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.30(s,1H)5.79(s,2H)3.94(s,3H)。

[1754] 步骤2.

[1755] 将2-(氰基甲基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(5g,30.10mmol)在$NH_3$/MeOH(100mL,30％)中的混合物在25℃下搅拌24h。将MTBE(100mL)逐滴添加到反应混合物中,并且通过过滤分离形成的沉淀物以给出6-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(3.4g,22.5mmol,74％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_5H_6N_5O$的计算值:152.1;实测值152.3。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 11.24(br s,1H)8.17(s,1H)6.94(s,1H)5.35(s,2H)。

[1756] 步骤3.

[1757] 向6-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(3g,19.8mmol)在THF(60mL)中的混合物中添加TEA(6.03g,59.55mmol,8.3mL)、$Boc_2O$(13.00g,59.55mmol,13.68mL)和DMAP(242.52mg,1.99mmol)。将混合物在30℃下搅拌3h并且然后在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出叔丁基-N-叔丁氧基羰基-N-(8-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)氨基甲酸酯(700mg,10.04％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{15}H_{22}N_5O_5$的计算值:352.1;实测值352.2;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 12.51(br s,1H)8.55(s,1H)8.34(s,1H)1.41(s,18H)。

[1758] 步骤4.

[1759] 在0℃下在$N_2$下向N-叔丁氧基羰基-N-(8-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.14mmol)在DMF(4mL)中的混合物中添加NBS(222.88mg,1.25mmol)。将混合物在0℃下搅拌5min,然后用$Na_2SO_3$(饱和水溶液)淬灭。形成黄色沉淀物并且通过过滤分离以给出N-(5-溴-8-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(430mg,83.40％产率)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 13.01(br s,1H)8.64(s,1H)1.41(s,18H)。

[1760] 步骤5.

[1761] 向N-(5-溴-8-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(430mg,999.41μmol)在二噁烷(17mL)中的混合物中添加$PPh_3$(521.65mg,1.99mmol)和NCS(272.25mg,2.04mmol)。将混合物在100℃下搅拌8h并且然后冷却至室温。经15min添加TEA(5mL),接着添加MTBE(10mL)。将形成的沉淀物通过过滤分离并且通过柱色谱法纯化以给出作为黄色固体的N-(5-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,28.70％产率)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.99-9.04(m,1H)1.40(s,9H)。

[1762] 步骤6.

[1763] 向N-(5-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,143.44μmol)和(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺盐酸盐(29mg,143.4μmol,HCl)在i-PrOH(3mL)中的混合物中添加DIEA(92mg,717μmol,124μL)。将混合物在80℃下搅拌2h并且然后在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出N-[8-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,28.91％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{19}H_{29}BrN_7O_3$的计算值:

482.1,实测值482.2。

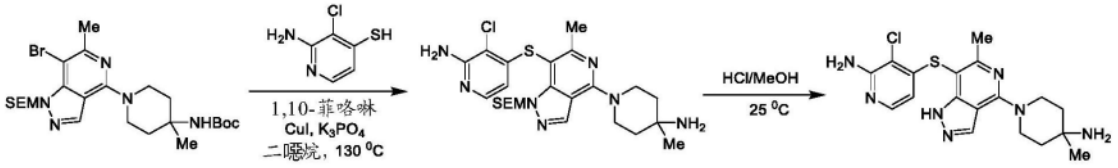
[1764] 步骤7.

[1765] 向N-[8-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]氨基甲酸叔丁酯(22mg,45.6μmol)在DME(1mL)中的溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(13.0mg,68.4μmol)、在$H_2O$(0.2mL)中的$Na_2CO_3$(9.67mg,91.2μmol,3.11μL)和$Pd(PPh_3)_4$(5.27mg,4.56μmol)。将反应混合物在85℃下搅拌0.5h。将反应混合物冷却至室温并且过滤。在减压下除去溶剂并且将残余物通过柱色谱法纯化以给出叔丁基-N-[8-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]氨基甲酸酯(12mg,47.9%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{25}H_{32}Cl_2N_7O_3$的计算值:548.2;实测值548.2。

[1766] 步骤8.

[1767] 向N-[8-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg,18.2μmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在25℃下搅拌48h。然后将反应混合物浓缩至干并且重新溶解在MeOH中。在-78℃下将溶液用NaOH/MeOH(0.5N)调节至pH 7。然后将混合物浓缩并且通过过滤除去任何固体。将最终滤液用MeOH溶解并且用阴离子交换树脂搅拌4h。然后将树脂过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以给出(3S,4S)-8-[6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(1mg,12.2%产率)。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.66-8.36(m,1H)8.07(s,1H)7.68(d,J=7.02Hz,1H)7.51-7.37(m,1H)5.23-5.00(m,1H)4.61(s,1H)4.35-4.24(m,1H)4.04-3.99(m,1H)3.89(d,J=9.65Hz,1H)3.60-3.53(m,2H)1.93-1.88(m,2H)1.74-1.71(m,1H)1.30(d,J=6.14Hz,3H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{24}Cl_2N_7O$的计算值:448.1;实测值448.2。

[1768] 实施例50.4-[[4-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]磺酰基]-3-氯-吡啶-2-胺的合成。

[1769] 

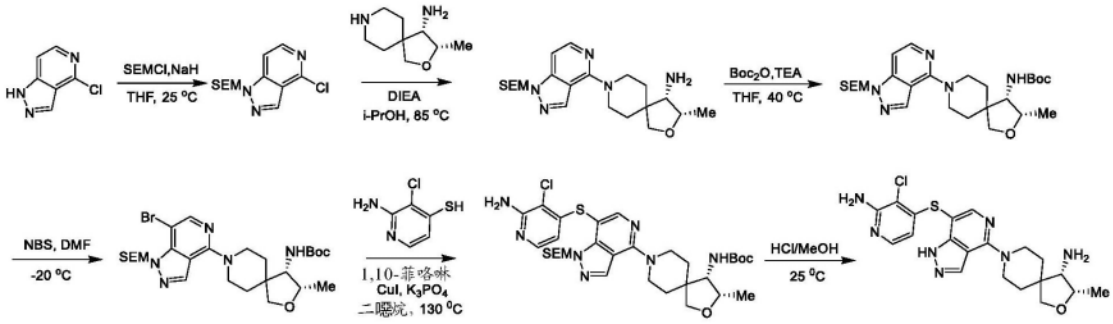

[1770] 步骤1.

[1771] 在$N_2$下将经脱气的二噁烷(4.00mL)添加到N-[1-[7-溴-6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(60mg,108μmol)、2-氨基-3-氯-吡啶-4-硫醇(34.8mg,216μmol)、1,10-菲咯啉(5.85mg,32.5μmol)、$K_3PO_4$(45.9mg,216μmol)和CuI(4.12mg,21.6μmol)的混合物中,并且将混合物在130℃下搅拌12h。在减压下除去溶剂并且将粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出N-[1-[7-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,15.8μmol,21.9%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{29}H_{45}ClN_7O_3SSi$的计算值:634.27;实测值634.4。

[1772] 步骤2.

[1773] 将N-[1-[7-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-6-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(15mg,23.7μmol)在HCl/MeOH(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1h。在减压下除去溶剂,将残余物溶解在MeOH(0.5mL)中。将所得混合物用NaOH/MeOH(0.5M)调节至pH约8。在减压下除去溶剂并且将残余物悬浮在DCM/MeOH(2mL)中。将混合物过滤并且将滤液以给出4-[[4-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]磺酰基]-3-氯-吡啶-2-胺(3.30mg,7.86μmol,33.2%产率)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.25(s,1H)7.49(d,J=5.26Hz,1H)5.68(d,J=5.70Hz,1H)4.40(d,J=13.15Hz,2H)3.75(s,2H)2.51(s,3H)1.87(s,4H)1.46(s,3H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{18}H_{23}ClN_7S$的计算值:404.13;实测值404.3。

[1774] 实施例51.(3S,4S)-8-(7-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成。

[1775] 


[1776] 步骤1.

[1777] 在0℃下向4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(2g,13.02mmol)在无水THF(25mL)中的溶液中添加NaH(625mg,15.6mmol,60%)。在25℃下搅拌20min后,在0℃下逐滴添加SEM-Cl(2.82g,16.93mmol,3mL)。将反应在25℃下搅拌2h并且然后通过缓慢添加$H_2O$淬灭。用EtOAc萃取后,将合并的有机相用盐水洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化以给出4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(1.7g,5.99mmol,46%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{12}H_{19}ClN_3OSi$的计算值:284.1;实测值284.1。

[1778] 步骤2.

[1779] 向4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(400mg,1.41mmol)在i-PrOH(8mL)中的溶液中添加(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺双盐酸盐(377mg,1.55mmol)和DIEA(1.27g,9.87mmol,1.72mL)。将反应混合物在85℃下搅拌16h并且然后浓缩以给出作为黄色固体的(3S,4S)-3-甲基-8-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(600mg,粗品),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{21}H_{36}N_5O_2Si$的计算值:418.3;实测值418.3。

[1780] 步骤3.

[1781] 向(3S,4S)-3-甲基-8-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(600mg,1.44mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(290mg,2.87mmol,399μL)和$Boc_2O$(627mg,2.87mmol,660μL)。将反应混合物在40℃下搅拌1h并且然后在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出((3S,4S)-3-甲基-8-

(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,40%产率)。$^1$H NMR(400MHz,CDCl3-d)δppm8.06(s,1H)8.01(d,J=5.99Hz,1H)6.86(d,J=5.87Hz,1H)5.69(s,2H)4.67(d,J=10.64Hz,1H)4.20-4.04(m,3H)3.81-3.74(m,3H)3.70-3.56(m,3H)2.22(s,1H)2.03-1.82(m,3H)1.77-1.68(m,1H)1.50(s,9H)1.26(d,J=6.36Hz,3H)0.00(s,9H);LCMS(ESI):m/z:[M+H],针对$C_{26}H_{44}N_5O_4Si$的计算值:518.3;实测值518.4。

[1782] 步骤4.

[1783] 在-20℃下向N-[(3S,4S)-3-甲基-8-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,579μmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NBS(123mg,695μmol)。将反应混合物在-20℃下搅拌30min并且然后通过添加$Na_2SO_3$(饱和水溶液)淬灭。将混合物过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化以给出N-[(3S,4S)-8-[7-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(250mg,72%产率)。$^1$HNMR(400MHz,CDCl3-d)δppm 8.06(d,J=1.34Hz,1H)6.05(s,1H)4.66(d,J=10.64Hz,1H)4.27-4.20(m,1H)4.09-3.94(m,3H)3.79-3.71(m,3H)3.69-3.61(m,3H)2.01-1.81(m,3H)1.76-1.67(m,1H)1.50(s,9H)1.26(d,J=6.36Hz,3H)1.02-0.892(m,2H)-0.02-0.05(m,8H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{26}H_{43}BrN_5O_4Si$的计算值:598.2;实测值598.4。

[1784] 步骤5.

[1785] 向N-[(3S,4S)-8-[7-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(250mg,419μmol)在二噁烷(3.5mL)中的溶液中添加2-氨基-3-氯-吡啶-4-硫醇(134mg,838μmol)、$K_3PO_4$(177mg,838μmol)、1,10-菲咯啉(15.1mg,83.8μmol)和CuI(7.98mg,41.9μmol)。将反应混合物在130℃下在$N_2$下搅拌48h。冷却至室温后,将反应混合物过滤并且在真空下浓缩。将粗残余物通过制备型TLC纯化以给出N-[(3S,4S)-8-[7-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,73.9μmol,17%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{31}H_{47}ClN_7O_4SSi$的计算值:676.3;实测值676.1。

[1786] 步骤6.

[1787] 将N-[(3S,4S)-8-[7-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)磺酰基]-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,59.1μmol)在HCl/MeOH(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1h并且然后在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化以给出(3S,4S)-8-(7-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(16mg,60%产率)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.61-8.42(m,1H)8.33(s,1H)7.97(s,1H)7.48(d,J=5.50Hz,1H)5.72(d,J=5.62Hz,1H)4.61-4.42(m,2H)4.36-4.25(m,1H)4.00(d,J=9.05Hz,1H)3.88(d,J=9.05Hz,1H)3.60-3.37(m,2H)3.34(d,J=4.40Hz,1H)1.97-1.84(m,3H)1.76(d,J=13.08Hz,1H)1.30(d,J=6.48Hz,3H);LCMS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{20}H_{25}ClN_7OS$的计算值:446.2;实测值446.0。

[1788] 实施例52:3-{4-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-

甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基}-2-氯苯甲腈的合成。

[1789] 与实施例22类似的方式合成3-{4-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基}-2-氯苯甲腈,不同之处在于使用(2-氯-3-氰基苯基)硼酸代替(2,3-二氯苯基)硼酸。$^1$H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.99(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.82(d,J=2.5Hz,1H),7.76(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.67(t,J=7.7Hz,1H),6.96(d,J=2.5Hz,1H),4.37-4.20(m,1H),3.94(d,J=8.7Hz,1H),3.81(d,J=8.7Hz,1H),3.63-3.42(m,2H),3.12(d,J=4.8Hz,1H),2.14(s,3H),1.95(dtd,J=28.8,9.9,5.0Hz,2H),1.79(dd,J=27.2,13.3Hz,2H),1.27(d,J=6.5Hz,3H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H],针对$C_{23}H_{26}ClN_6O$的计算值:437.2;实测值437.4。

[1790] 生物学实施例-SHP2变构抑制测定

[1791] 不希望受理论束缚,SHP通过双酪氨酰磷酸化肽与其Src同源物2(SH2)结构域的结合而被变构激活。后者的激活步骤导致SHP2的自身抑制界面的释放,这又使SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)具有活性并可用于底物识别和反应催化。以快速荧光测定形式,使用替代底物DiFMUP监测SHP2的催化活性。

[1792] 在室温下在96孔黑色聚苯乙烯板(平底,非结合表面)(Corning,目录号3650)中进行磷酸酶反应,其中使用100μL的最终反应体积和以下测定缓冲液条件:50mM HEPES(pH 7.2)、100mM NaCl、0.5mM EDTA、0.05%P-20、1mM DTT。

[1793] 使用如下测定来监测本公开文本的化合物(浓度范围为0.00005-10μM)对SHP2的抑制,在所述测定中,将0.2nM的SHP2与0.5μM的激活肽1(序列:$H_2$N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-酰胺)或激活肽2(序列:$H_2$N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-酰胺)一起孵育。在25℃孵育30-60分钟后,将替代底物DiFMUP(Invitrogen,目录号D6567)添加至反应中,并且使用酶标仪(Envision,Perkin-Elmer或Spectramax M5,Molecular Devices)通过动力学读数测定活性。激发波长和发射波长分别为340nm和450nm。由数据的线性拟合来确定初始速率,并且使用归一化的$IC_{50}$回归曲线拟合基于对照的归一化来分析抑制剂剂量反应曲线。

[1794] 使用以上方案,测量SHP2抑制,如表1所示。

[1795] 表1:测试化合物对SHP2的抑制

[1796]

| 化合物 | SHP2 $IC_{50}$,nM |
|---|---|
| 化合物2(实施例2) | 190 |
| 化合物3(实施例3) | 34 |
| 化合物6(实施例6) | 1100 |
| 化合物15(实施例15) | 340 |
| 化合物16(实施例16) | 83 |

[1797] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物可具有小于1000nM的活性。在一些实施方案中,本公开文本的化合物可具有约1nM至约10nM的活性。在一些实施方案中,本公开文本的化合物可具有小于约1nM的活性。在一些实施方案中,本公开文本的化合物可具有约10nM至约100nM的活性。在一些实施方案中,本公开文本的化合物可具有约100nM至约10μM的活性。

[1798] 等同物

[1799] 虽然已经结合以上具体实施方案描述了本公开文本,但是其许多替换、修改和其他变型对本领域普通技术人员将是清楚的。所有此类替换、修改和变型旨在落在本公开文本的精神和范围内。