

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680051085. X

[51] Int. Cl.

*C07D 239/47 (2006.01)*

*A61K 31/513 (2006.01)*

*A61K 31/517 (2006.01)*

*A61P 25/28 (2006.01)*

*C07D 239/22 (2006.01)*

*C07D 239/95 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 2 月 4 日

[11] 公开号 CN 101360720A

[22] 申请日 2006. 11. 13

[21] 申请号 200680051085. X

[30] 优先权

[32] 2005. 11. 15 [33] US [31] 60/737,326

[86] 国际申请 PCT/SE2006/001280 2006. 11. 13

[87] 国际公布 WO2007/058580 英 2007. 5. 24

[85] 进入国家阶段日期 2008. 7. 15

[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司

地址 瑞典南泰利耶

共同申请人 阿斯特克斯医疗公司

[72] 发明人 杰弗里·艾尔伯特

唐纳德·安迪西克 菲尔·爱德华兹

马克·西尔维斯特

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢 封新琴

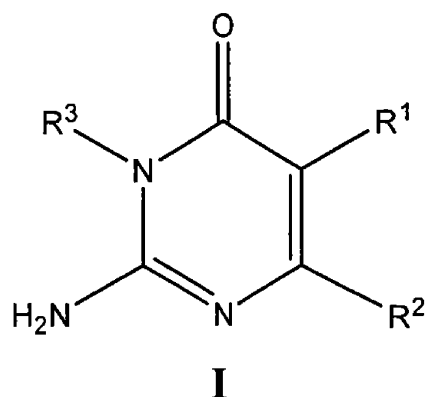
权利要求书 34 页 说明书 112 页

[54] 发明名称

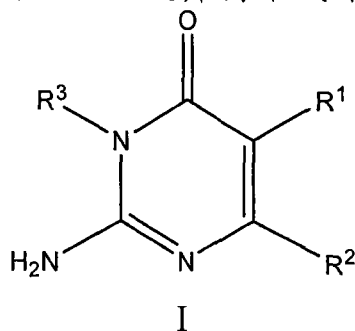
新颖的 2-氨基嘧啶酮衍生物及其用途

[57] 摘要

本发明涉及具有以下结构式 I 的新颖化合物及其可药用盐、组合物和使用方法。这些新颖的化合物可用于治疗或预防认知缺损、阿尔茨海默病、神经变性和痴呆。



1. 式 I 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体:



其中

$R^1$  为卤素、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  取代；

$R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_2-Q$ ；

$R^3$  为 H、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$ 、 $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ ；

Q 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代；

$Cy^1$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$ ；

$A^1$ 、 $A^2$  和  $A^3$  各自独立为卤素、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基、 $\text{C}_{2-8}$  二烷基氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

$\text{R}^Q$  为卤素、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

$\text{R}^a$  和  $\text{R}^a$  各自独立为 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

$\text{R}^b$  和  $\text{R}^b$  各自独立为 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、

芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；并且

R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 为卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 为卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、



$S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 为芳基, 所述芳基任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中

Q 为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代;  
并且

$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中

Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中

Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、

C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中

R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个 A<sup>2</sup>; 并且

A<sup>2</sup> 为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>2-8</sub> 二烷基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中

R<sup>1</sup> 为卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

Q 为芳基, 所述芳基任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代; 并且

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中

$R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;

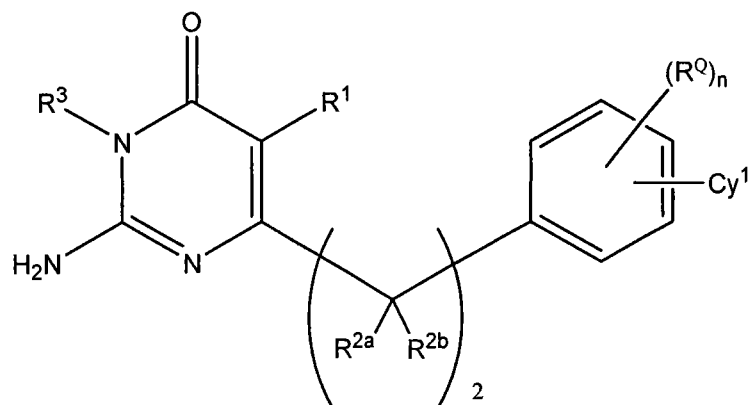
$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

Q 为苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个以下基团取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基; 并且

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中 Q 为苯基, 所述苯基在间位被以下基团取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

23. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有式 II:



II

其中

$R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

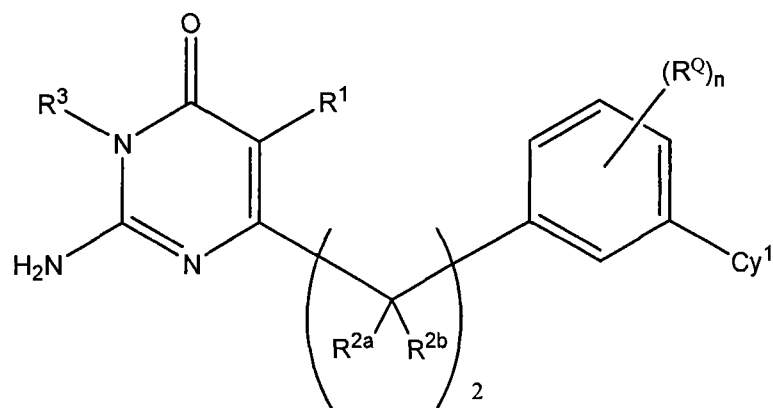
$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

$n$  为 0 或 1。

24. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物具有式 III：



III

其中

$R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

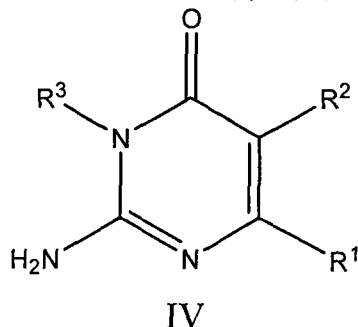
$n$  为 0 或 1。

25. 权利要求 24 的化合物，其中  $n$  为 0。

26. 权利要求 24 的化合物，其中  
 $n$  为 0；并且

Cy<sup>1</sup>为苯基, 所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

27. 式 IV 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体:



其中

R<sup>1</sup> 为 H、卤素、CN、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>1</sup> 取代;

R<sup>2</sup> 为 -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>2</sub>-Q;

R<sup>3</sup> 为 C(O)R<sup>a</sup>、C(O)OR<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>;

R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、C(O)R<sup>b'</sup>、C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、C(O)OR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>a'</sup>、NR<sup>c'</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>;

Q 为芳基、杂芳基或环烷基, 所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个 Cy<sup>1</sup> 或 R<sup>Q</sup> 取代;

$Cy^1$  为芳基、杂芳基或环烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$ ;

$A^1$ 、 $A^2$  和  $A^3$  各自独立为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

$R^Q$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

$R^a$  和  $R^a'$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基;

$R^b$  和  $R^b'$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、

芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；并且

$R^{c'}$  和  $R^{d'}$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或  $R^{c'}$  和  $R^{d'}$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

28. 权利要求 27 的化合物，其中  $R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

29. 权利要求 27 的化合物，其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 。

30. 权利要求 27 的化合物，其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

31. 权利要求 27 的化合物，其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

32. 权利要求 27 的化合物，其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。



33. 权利要求 27 的化合物, 其中 Q 为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

34. 权利要求 27 的化合物, 其中 Q 为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

35. 权利要求 27 的化合物, 其中 Q 为芳基, 所述芳基任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

36. 权利要求 27 的化合物, 其中 Q 为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。

37. 权利要求 27 的化合物, 其中

Q 为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

38. 权利要求 27 的化合物, 其中

Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

39. 权利要求 27 的化合物, 其中

Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

40. 权利要求 27 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基

烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

41. 权利要求 27 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

42. 权利要求 27 的化合物, 其中

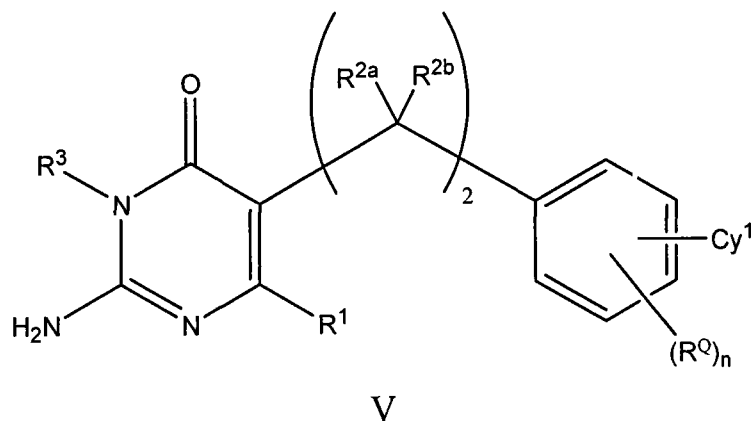
$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ ; 并且

$A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

43. 权利要求 27 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

44. 权利要求 27 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基。

45. 权利要求 27 的化合物, 其中所述化合物具有式 V:



其中

$R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

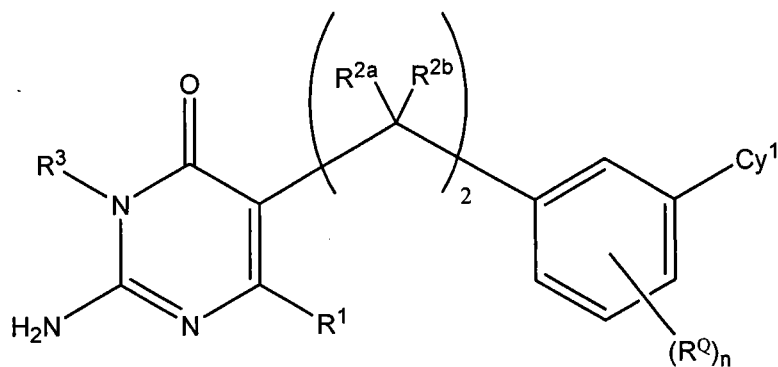
$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

$n$  为 0 或 1。

46. 权利要求 27 的化合物，其中所述化合物具有式 VI:



VI

其中

$R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

$n$  为 0 或 1。

47. 权利要求 46 的化合物，其中  $n$  为 0。

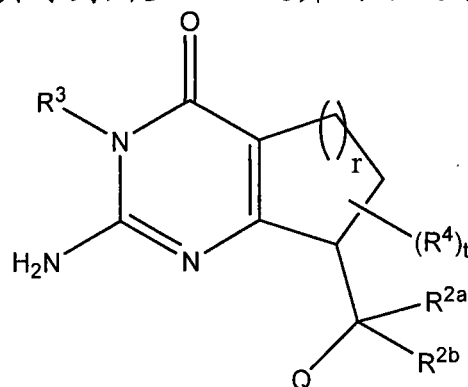
48. 权利要求 46 的化合物，其中

$n$  为 0；并且

$Cy^1$  为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代

基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

49. 式 VII 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



VII

其中

R<sup>3</sup> 为 H、C(O)R<sup>a</sup>、C(O)OR<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>；

R<sup>4</sup> 为卤素、CN、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>1</sup> 取代；

R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、C(O)R<sup>b'</sup>、C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、C(O)OR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>a'</sup>、NR<sup>c'</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>；

r 为 0、1、2 或 3；

t 为 0、1、2、3、4 或 5；

Q 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个 Cy<sup>1</sup> 或 R<sup>Q</sup> 取代；

Cy<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>3</sup>;

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 A<sup>3</sup> 各自独立为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>2-8</sub> 二烷基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>Q</sup> 为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> 和 R<sup>a'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基;

R<sup>b</sup> 和 R<sup>b'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、

芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；  
并且

R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

50. 权利要求 49 的化合物，其中 R<sup>4</sup> 为卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

51. 权利要求 49 的化合物，其中 R<sup>4</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

52. 权利要求 49 的化合物，其中 R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环

烷基、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^{\text{a}'}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}'}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 。

53. 权利要求 49 的化合物，其中  $\text{R}^{2\text{a}}$  和  $\text{R}^{2\text{b}}$  各自独立为 H、卤素、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

54. 权利要求 49 的化合物，其中  $\text{R}^{2\text{a}}$  和  $\text{R}^{2\text{b}}$  各自独立为 H 或  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

55. 权利要求 49 的化合物，其中  $\text{R}^{2\text{a}}$  和  $\text{R}^{2\text{b}}$  都为 H。

56. 权利要求 49 的化合物，其中 Q 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^{\text{Q}}$  取代。

57. 权利要求 49 的化合物，其中 Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^{\text{Q}}$  取代。

58. 权利要求 49 的化合物，其中 Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

59. 权利要求 49 的化合物，其中 Q 为芳基，所述芳基被  $\text{Cy}^1$  取代，并且任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}^{\text{Q}}$  取代。

60. 权利要求 49 的化合物，其中

Q 为芳基，所述芳基被  $\text{Cy}^1$  取代，并且任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}^{\text{Q}}$  取代；  
并且

$\text{Cy}^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

61. 权利要求 49 的化合物，其中

Q 为苯基，其中所述苯基在间位被  $\text{Cy}^1$  取代；并且

$\text{Cy}^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

62. 权利要求 49 的化合物，其中



Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

63. 权利要求 49 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

64. 权利要求 49 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

65. 权利要求 49 的化合物, 其中

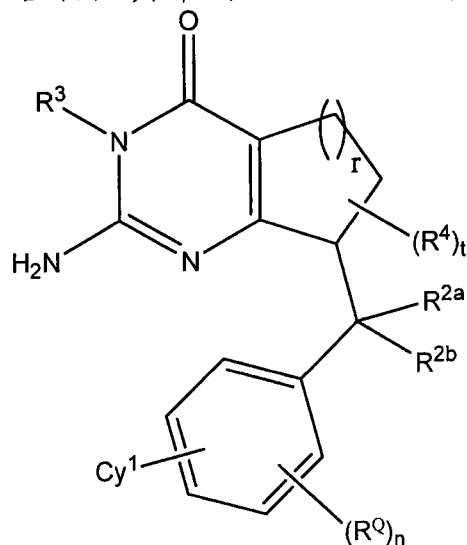
$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ ; 并且

$A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

66. 权利要求 49 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

67. 权利要求 49 的化合物, 其中  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基。

68. 权利要求 49 的化合物, 其中所述化合物具有式 VIII:



VIII

其中

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基;

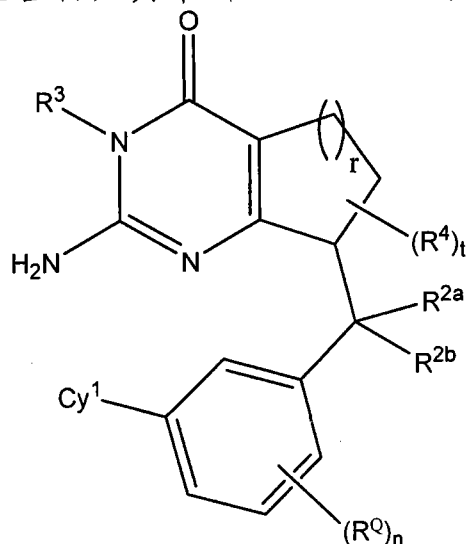
$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基;

n 为 0 或 1;

$r$  为 1 或 2; 并且

$t$  为 0、1、2 或 3。

69. 权利要求 49 的化合物, 其中所述化合物具有式 IX:



IX

其中

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基;

$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基;

$n$  为 0 或 1;

$r$  为 1 或 2; 并且

$t$  为 0、1、2 或 3。

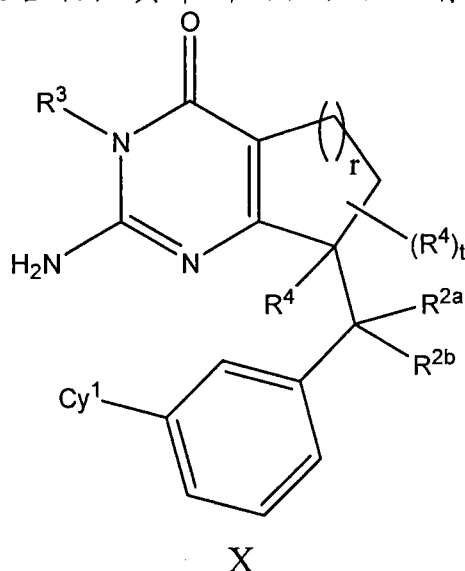
70. 权利要求 69 的化合物, 其中  $n$  为 0。

71. 权利要求 69 的化合物, 其中

$n$  为 0; 并且

$Cy^1$  为苯基, 所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

72. 权利要求 49 的化合物, 其中所述化合物具有式 X:



其中

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、

杂芳基或杂环烷基;

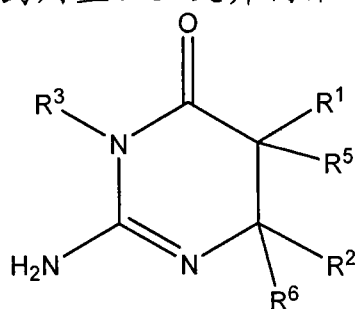
$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基;

$r$  为 1 或 2; 并且

$t$  为 0、1 或 2。

73. 权利要求 72 的化合物, 其中  $Cy^1$  为苯基, 所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

74. 式 XI 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体:



XI

其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  取代;

$R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_m-Q$ ;

$R^3$  为 H、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ;

$R^5$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述

C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>4</sup> 取代;

R<sup>6</sup> 为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>5</sup> 取代;

R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、C(O)R<sup>b'</sup>、C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、C(O)OR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>a'</sup>、NR<sup>c'</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>;

m 为 0、1、2、3 或 4;

Q 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个 Cy<sup>1</sup> 或 R<sup>Q</sup> 取代;

Cy<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>3</sup>;

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup> 和 A<sup>5</sup> 各自独立为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>2-8</sub> 二烷基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>Q</sup> 为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷

基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ ；

$R^a$  和  $R^a'$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

$R^b$  和  $R^b'$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；并且

$R^c'$  和  $R^d'$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基

或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；  
或 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

75. 权利要求 74 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，所述基团各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

76. 权利要求 74 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

77. 权利要求 74 的化合物，其中 R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

78. 权利要求 74 的化合物，其中 R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基。

79. 权利要求 74 的化合物，其中 R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 都为 H。

80. 权利要求 74 的化合物，其中 m 为 0。

81. 权利要求 74 的化合物，其中 Q 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个 Cy<sup>1</sup> 或 R<sup>Q</sup> 取代。

82. 权利要求 74 的化合物，其中 Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个 Cy<sup>1</sup> 或 R<sup>Q</sup> 取代。

83. 权利要求 74 的化合物，其中 Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个 R<sup>Q</sup> 取代。

84. 权利要求 74 的化合物，其中 Q 为芳基，所述芳基被 Cy<sup>1</sup> 取代，并且任选被 1、2 或 3 个 R<sup>Q</sup> 取代。

85. 权利要求 74 的化合物，其中

Q 为芳基，所述芳基被 Cy<sup>1</sup> 取代，并且任选被 1、2 或 3 个 R<sup>Q</sup> 取代；  
并且

Cy<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷



基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

86. 权利要求 74 的化合物, 其中  $R^Q$  为卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

87. 权利要求 74 的化合物, 其中

Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

88. 权利要求 74 的化合物, 其中

Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且

$Cy^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

89. 权利要求 74 的化合物, 其中  $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

90. 权利要求 74 的化合物, 其中  $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

91. 权利要求 74 的化合物, 其中

$R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ ; 并且

$A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、

$S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

92. 权利要求 74 的化合物，其中  $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

93. 权利要求 74 的化合物，其中  $R^3$  为 H 或  $C_{1-10}$  烷基。

94. 权利要求 74 的化合物，其中  $R^5$  为 H。

95. 权利要求 74 的化合物，其中  $R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基。

96. 权利要求 74 的化合物，其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代；

m 为 0、1 或 2；

$R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ；

$R^5$  为 H；并且

$R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基。

97. 权利要求 74 的化合物，其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

Q 为苯基，所述苯基任选被 1、2 或 3 个以下基团取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、

$C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基;

$m$  为 0、1 或 2;

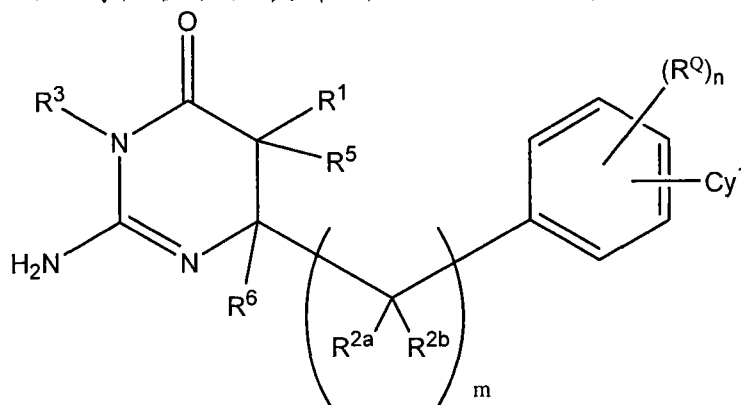
$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;

$R^5$  为 H; 并且

$R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基。

98. 权利要求 97 的化合物, 其中  $m$  为 0。

99. 权利要求 74 的化合物, 其中所述化合物具有式 XII:



XII

其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷

氧基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^5$  为 H；

$R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基；

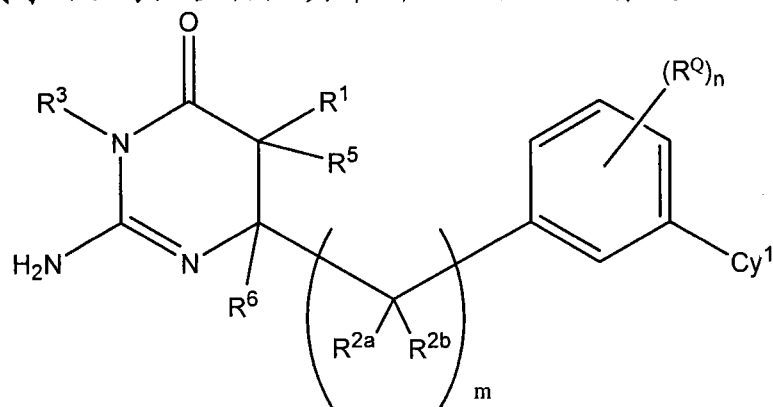
$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

$m$  为 0、1 或 2；并且

$n$  为 0 或 1。

100. 权利要求 74 的化合物，其中所述化合物具有式 XIII：



XIII

其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷

氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

R<sup>5</sup> 为 H；

R<sup>6</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基；

R<sup>Q</sup> 为卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

Cy<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

m 为 0、1 或 2；并且

n 为 0 或 1。

101. 一种化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体，所述化合物选自：

2-氨基-6-(3-溴-4-氯苯基)-5,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-3,5-二甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮；

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮；

2-氨基-5-苄基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-5-苄基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-3-甲基-5-苯基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-5-溴-3-甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮；

2-氨基-3-甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮；

2-氨基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮；

2-氨基-6-[2-(3-溴苄基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮;  
2-氨基-8-[(3'-甲氧基联苯-3-基)甲基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-  
酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-8-[(3'-甲氧基联苯-3-基)甲基]-3,8-二甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉  
-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-3,8-二甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮;  
2-氨基-3-甲基-5-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-1-甲基-5-(2-苄基乙基)嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-5-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-5-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙  
酸盐; 和  
2-氨基-5-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐。

102. 一种药物组合物, 其包括作为活性成分的治疗有效量的权利要求  
1 至 102 中任一项的化合物及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

103. 权利要求 1 至 102 中任一项的化合物或其可药用盐, 其用作药物。

104. 权利要求 1 至 102 中任一项的化合物作为用于治疗或预防 A $\beta$  相  
关病理的药物的用途。

105. 权利要求 1 至 102 中任一项的化合物作为用于治疗或预防 A $\beta$  相  
关病理的药物的用途, 其中所述 A $\beta$  相关病理为唐氏综合征、 $\beta$ -淀粉样血管  
病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍、MCI(“轻度  
认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷  
症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起  
源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森病相关的痴呆、进行性核  
上麻痹或皮质基质变性。

106. 权利要求 1 至 102 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防 A $\beta$   
相关病理的药物中的用途。

107. 权利要求 1 至 102 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防 A $\beta$   
相关病理的药物中的用途, 其中所述 A $\beta$  相关病理为唐氏综合征、 $\beta$ -淀粉样

血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森病相关的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

108. 抑制 BACE 活性的方法,其包括使所述 BACE 与权利要求 1 至 102 中任一项的化合物接触。

109. 治疗或预防哺乳动物的 A $\beta$  相关病理的方法,其包括将治疗有效量的权利要求 1 至 102 中任一项的化合物给予所述患者。

110. 权利要求 109 的方法,其中所述 A $\beta$  相关病理为唐氏综合征、 $\beta$ -淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森病相关的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

111. 权利要求 109 的方法,其中所述哺乳动物为人类。

112. 治疗或预防哺乳动物的 A $\beta$  相关病理的方法,其包括将治疗有效量的权利要求 1 至 102 中任一项的化合物和至少一种认知增强药物、记忆增强药物或胆碱酯酶抑制剂给予所述患者。

113. 权利要求 112 的方法,其中所述 A $\beta$  相关病理为唐氏综合征、 $\beta$ -淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森病相关的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

114. 权利要求 112 的方法,其中所述哺乳动物为人类。

## 新颖的 2-氨基嘧啶酮衍生物及其用途

### 技术领域

本发明涉及新颖的化合物及其药物组合物。此外，本发明涉及用于治疗和/或预防以下疾病的治疗方法： $A\beta$  相关病理( $A\beta$ -related pathology)，例如唐氏综合征(Downs syndrome)和  $\beta$ -淀粉样血管病，例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病(Alzheimer Disease)、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病(Parkinson's disease)相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

### 背景技术

数个小组已经鉴定和分离出具有  $\beta$ -分泌酶活性的天冬氨酸蛋白酶(Hussain et al., 1999、Lin et. al, 2000、Yan et. al, 1999、Sinha et. al., 1999 和 Vassar et. al., 1999)。  $\beta$ -分泌酶在相关文献中也称为 Asp2(Yan et. al, 1999)、 $\beta$  位 APP 裂解酶(BACE)(Vassar et. al., 1999)或 memapsin-2(Lin et al., 2000)。BACE 的鉴定采用了多种实验手段，例如 EST 数据库分析(Hussain et al. 1999)、表达克隆(Vassar et.al., 1999)、从所预测的 *C. elegans* 蛋白的公共数据库鉴定人类同系物(Yan et al. 1999)和最终使用抑制剂来纯化源自人脑的蛋白(Sinha et al. 1999)。因而，五个小组采用三种不同的实验手段鉴定出相同的酶，因而坚信 BACE 为  $\beta$ -分泌酶。也提及以下专利文献：WO96/40885、EP871720、美国专利 5,942,400 和 5,744,346、EP855444、US6,319,689、WO99/64587、WO99/31236、EP1037977、WO00/17369、WO01/23533、WO0047618、WO00/58479、WO00/69262、WO01/00663、WO01/00665 和 US6,313,268。

所发现的是，BACE 为胃蛋白酶样天冬氨酸蛋白酶，这种成熟的酶由 N-末端催化结构域、跨膜结构域和小胞质结构域组成。BACE 在 pH 为 4.0-5.0



时具有最佳活性(Vassar et al, 1999), 并且被标准的胃蛋白酶抑制剂(例如胃酶抑素)轻微抑制。已经显示的是, 去掉跨膜结构域和胞质结构域的催化结构域对底物肽具有活性(Lin et al, 2000)。BACE 为膜结合的 1 型蛋白, 其是作为部分活性的酶原而合成的, 并且在脑组织中大量表达。它被认为代表主要的  $\beta$ -分泌酶活性, 并且被认为是产生淀粉样- $\beta$ -蛋白(A $\beta$ )的限速步骤。因而, BACE 在阿尔茨海默病的病理中并且在用于治疗阿尔茨海默病的药物开发中受到特别关注。

A $\beta$  或淀粉样- $\beta$ -蛋白是脑斑的主要成分, 而脑斑是阿尔茨海默病所特有的(De Strooper et al, 1999)。A $\beta$  是由 I 类跨膜蛋白(称为 APP 或淀粉样前体蛋白)的特异性裂解所形成的 39-42 个残基的肽。A $\beta$ -分泌酶活性使这种蛋白在残基 Met671 和 Asp672(对 APP 的 770aa 同工型进行编号)之间发生裂解, 从而形成 A $\beta$  的 N-末端。所述肽的二次裂解与  $\gamma$ -分泌酶相关, 从而形成 A $\beta$  肽的 C-末端。

阿尔茨海默病(AD)据估计折磨世界上两千万以上的人, 并且相信其是最普遍的痴呆形式。阿尔茨海默病是一种进行性痴呆, 其中由积聚的蛋白质分解产物所形成的大块沉积物即淀粉样斑和神经原纤维缠结积聚在脑中。淀粉样斑被认为是造成在阿尔茨海默患者中发现智力衰退的原因。

发展成阿尔茨海默病的可能性随年龄而增大, 并且随着发达国家老龄人口的增加, 这种疾病成为日益严重的问题。除此之外, 阿尔茨海默病存在家族性关联, 因此具有双重 APP 突变(称为 Swedish 突变, 其中突变的 APP 构成 BACE 的相当大改进的底物)的任何个体发展成 AD 的可能性要大得多, 并且在年轻时发展成 AD 的可能性也要大得多(另外参见 US 6,245,964 和 US 5,877,399, 其涉及包括 APP-Swedish 的转基因啮齿动物)。因此, 也强烈需要开发出能以预防性方式用于这些个体的化合物。

发现编码 APP 的基因位于 21 号染色体上, 所述 21 号染色体也是在唐氏综合征中所发现的作为额外副本的染色体。唐氏综合征患者趋于在年轻时患有阿尔茨海默病, 40 岁以上的唐氏综合征患者几乎都显示出阿尔茨海默型病理(Oyama et al., 1994)。这被认为是由于在这些患者中所发现的 APP 基因的额外副本, 它引起了 APP 的过度表达, 因此增加了 APP $\beta$  水平, 从而导致阿尔茨海默病在这类人群中的高发病率。因而, BACE 的抑制剂可用于减少唐氏综合征患者的阿尔茨海默型病理。

因此,降低或阻断 BACE 活性的药物应当能够在脑中或在沉积有 A $\beta$  或其片段的其它地方降低 A $\beta$  水平和 A $\beta$  片段的水平,因而延缓淀粉样斑的形成和 AD 或牵涉 A $\beta$  或其片段沉积的其它病患的进展(Yankner, 1996; De Strooper and Konig, 1999)。因此, BACE 就开发用于治疗和/或预防以下疾病的药物而言是重要的候选靶标: A $\beta$  相关病理,例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病,例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

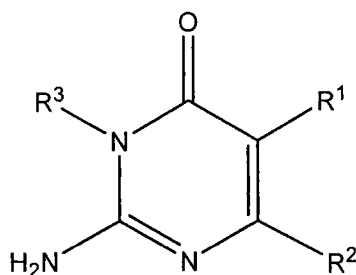
因此,通过用抑制剂(例如本申请所提供的化合物)抑制 BACE,对抑制 A $\beta$  及其部分的沉积是有用的。

抑制 A $\beta$  沉积的治疗潜力已经促使许多研究小组分离和表征分泌酶及鉴定它们的潜在抑制剂(例如参见 WO01/23533 A2、EP0855444、WO00/17369、WO00/58479、WO00/47618、WO00/77030、WO01/00665、WO01/00663、WO01/29563、WO02/25276、US5,942,400、US6,245,884、US6,221,667、US6,211,235、WO02/02505、WO02/02506、WO02/02512、WO02/02518、WO02/02520、WO02/14264、WO05/058311、WO05/097767 和 US2005/0282826)。

## 发明内容

与本领域所已知的潜在抑制剂比较,本发明的化合物显示出提高的性质,例如提高的 hERG 选择性。

本申请提供新颖的式 I 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体:



## I

其中

$R^1$  为卤素、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  取代；

$R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_2-Q$ ；

$R^3$  为 H、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$ 、 $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ ；

$Q$  为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代；

$Cy^1$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$ ；

$A^1$ 、 $A^2$  和  $A^3$  各自独立为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$

烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>Q</sup> 为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> 和 R<sup>a'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基;

R<sup>b</sup> 和 R<sup>b'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基;

R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、

$C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；  
或  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；  
并且

$R^{c'}$  和  $R^{d'}$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；  
或  $R^{c'}$  和  $R^{d'}$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

在一些实施方案中， $R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中， $R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。

在一些实施方案中，Q 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个

Cy<sup>1</sup>或R<sup>Q</sup>取代。

在一些实施方案中，Q为芳基，所述芳基任选被1、2或3个R<sup>Q</sup>取代。

在一些实施方案中，Q为芳基，所述芳基被Cy<sup>1</sup>取代，并且任选被1、2或3个R<sup>Q</sup>取代。

在一些实施方案中，Q为芳基，所述芳基被Cy<sup>1</sup>取代，并且任选被1、2或3个R<sup>Q</sup>取代；并且Cy<sup>1</sup>为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，Q为苯基，其中所述苯基在间位被Cy<sup>1</sup>取代；并且Cy<sup>1</sup>为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，Q为苯基，其中所述苯基在间位被Cy<sup>1</sup>取代；并且Cy<sup>1</sup>为芳基，所述芳基任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有1、2、3、4或5个A<sup>2</sup>。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有1、2、3、4或5个A<sup>2</sup>。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有1、2或3个A<sup>2</sup>；并且A<sup>2</sup>为卤素、

CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基。

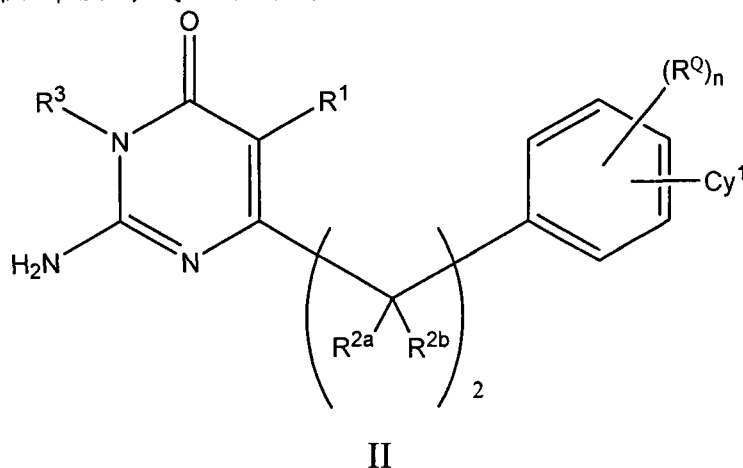
在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 为卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个 R<sup>Q</sup> 取代；并且 R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 为卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；Q 为苯基，所述苯基任选被 1、2 或 3 个以下基团取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；并且 R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>2-8</sub> 二烷基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯

基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

在一些实施方案中，Q 为苯基，所述苯基在间位被以下基团取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

本申请也提供新颖的式 II 化合物：



其中

R<sup>1</sup> 为卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H 或 C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

R<sup>Q</sup> 为卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

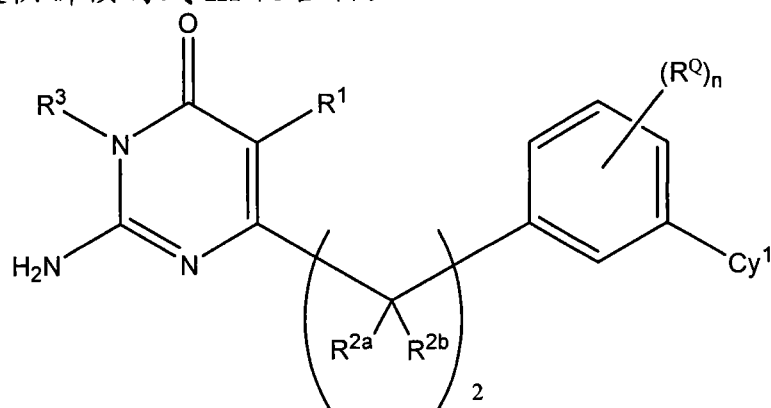
Cy<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基



基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

$n$  为 0 或 1。

本申请也提供新颖的式 III 化合物：



III

其中

$R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

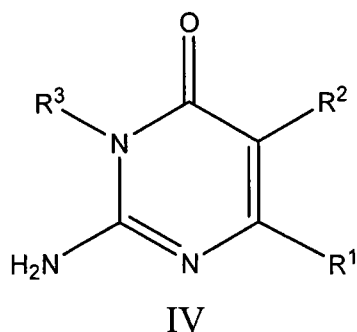
$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

$n$  为 0 或 1。

在一些实施方案中,  $n$  为 0。

在一些实施方案中,  $n$  为 0;  $Cy^1$  为苯基, 所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

本申请也提供新颖的式 IV 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体:



其中

$R^1$  为 H、卤素、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  取代;

$R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_2-Q$ ;

$R^3$  为  $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ;

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{d'}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}'}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}'}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ ;

Q 为芳基、杂芳基或环烷基, 所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^{\text{Q}}$  取代;

$\text{Cy}^1$  为芳基、杂芳基或环烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $\text{A}^3$ ;

$\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$  和  $\text{A}^3$  各自独立为卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基、 $\text{C}_{2-8}$  二烷基氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ;

$\text{R}^{\text{Q}}$  为卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ;

$\text{R}^{\text{a}}$  和  $\text{R}^{\text{a}'}$  各自独立为  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基

或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

R<sup>b</sup> 和 R<sup>b'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；并且

R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>。

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。

在一些实施方案中, Q 为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

在一些实施方案中, Q 为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

在一些实施方案中, Q 为芳基, 所述芳基任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中, Q 为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。

在一些实施方案中, Q 为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代; 并且  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中, Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中, Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且  $Cy^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳

基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

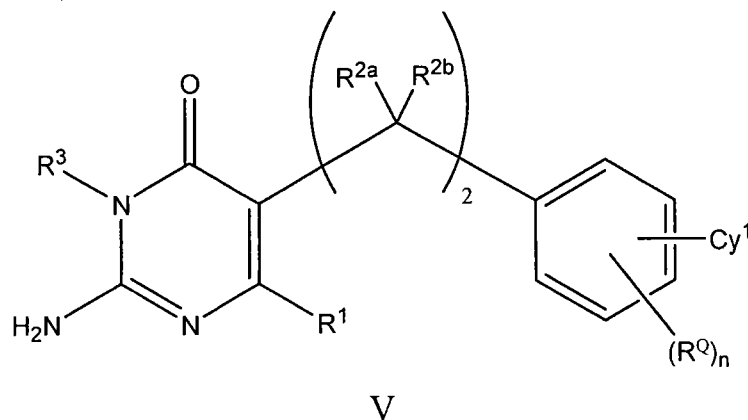
在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ ; 并且  $A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基。

本申请也提供新颖的式 V 化合物:



其中

$R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

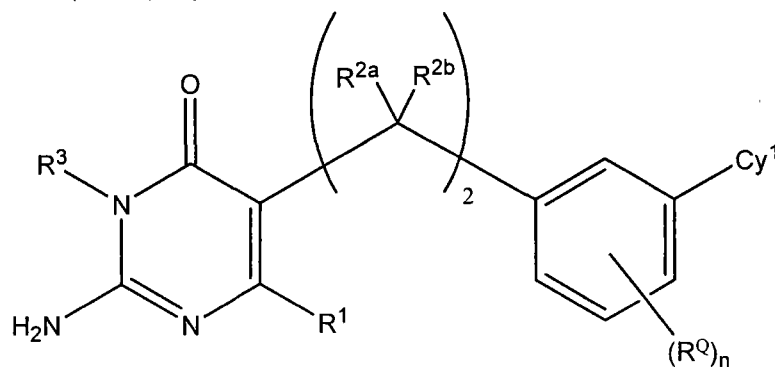
$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

$n$  为 0 或 1。

本申请也提供新颖的式 VI 化合物：



VI

其中

$R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

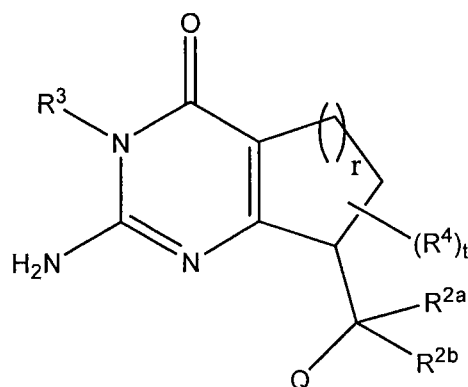
$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；并且

$n$  为 0 或 1。

在一些实施方案中， $n$  为 0。

在一些实施方案中， $n$  为 0；并且  $Cy^1$  为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

本申请也提供新颖的式 VII 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



VII



其中

$R^3$  为 H、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ；

$R^4$  为卤素、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  取代；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$ 、 $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ ；

$r$  为 0、1、2 或 3；

$t$  为 0、1、2、3、4 或 5；

$Q$  为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代；

$Cy^1$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$ ；

$A^1$ 、 $A^2$  和  $A^3$  各自独立为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环

烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>Q</sup> 为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup>和 R<sup>a'</sup>各自独立为 H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基;

R<sup>b</sup>和 R<sup>b'</sup>各自独立为 H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基;

R<sup>c</sup>和 R<sup>d</sup>各自独立为 H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基;

或  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；  
并且

$R^c$  和  $R^d$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

在一些实施方案中， $R^4$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中， $R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。

在一些实施方案中，Q 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。

在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个独立选自

以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基被 Cy<sup>1</sup> 取代，并且任选被 1、2 或 3 个 R<sup>Q</sup> 取代。

在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基被 Cy<sup>1</sup> 取代，并且任选被 1、2 或 3 个 R<sup>Q</sup> 取代；并且 Cy<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，Q 为苯基，其中所述苯基在间位被 Cy<sup>1</sup> 取代；并且 Cy<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，Q 为苯基，其中所述苯基在间位被 Cy<sup>1</sup> 取代；并且 Cy<sup>1</sup> 为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>。

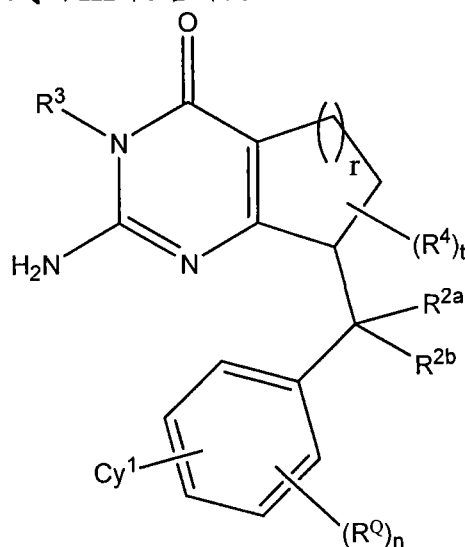
在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基

基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ ；并且  $A^2$  为卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基。

本申请也提供新颖的式 VIII 化合物：



VIII

其中

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，

其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

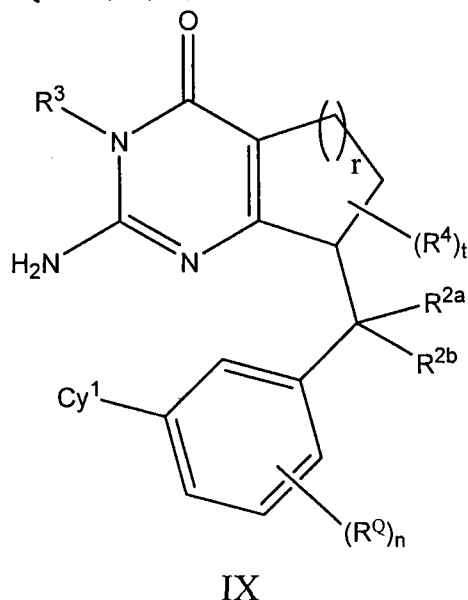
$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

$n$  为 0 或 1；

$r$  为 1 或 2；并且

$t$  为 0、1、2 或 3。

本申请也提供新颖的式 IX 化合物：



其中

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

$n$  为 0 或 1；

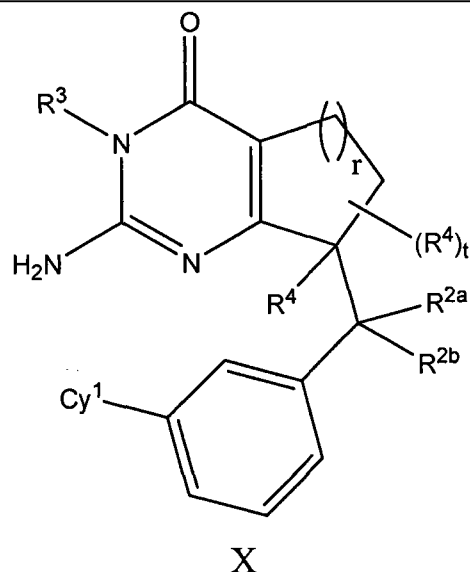
$r$  为 1 或 2；并且

$t$  为 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中， $n$  为 0。

在一些实施方案中， $n$  为 0；并且  $Cy^1$  为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

本申请也提供新颖的式 X 化合物：



其中

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

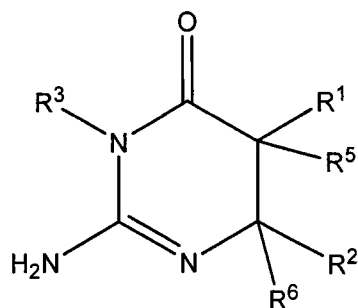
$r$  为 1 或 2；并且

$t$  为 0、1 或 2。

在一些实施方案中， $Cy^1$  为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。



本申请也提供新颖的式 XI 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



XI

其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  取代；

$R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_m-Q$ ；

$R^3$  为 H、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ；

$R^5$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^4$  取代；

$R^6$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^5$  取代；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$ 、 $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ ；

m 为 0、1、2、3 或 4;

Q 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代;

$Cy^1$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$ ;

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  和  $A^5$  各自独立为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

$R^Q$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

$R^a$  和  $R^a'$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基

或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

R<sup>b</sup> 和 R<sup>b'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基；并且

R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基；

或 R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，所述基团各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤

代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>各自独立为H或C<sub>1-4</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>都为H。

在一些实施方案中，m为0。

在一些实施方案中，Q为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被1、2、3、4或5个Cy<sup>1</sup>或R<sup>Q</sup>取代。

在一些实施方案中，Q为芳基，所述芳基任选被1、2、3、4或5个Cy<sup>1</sup>或R<sup>Q</sup>取代。

在一些实施方案中，Q为芳基，所述芳基任选被1、2或3个R<sup>Q</sup>取代。

在一些实施方案中，Q为芳基，所述芳基被Cy<sup>1</sup>取代，并且任选被1、2或3个R<sup>Q</sup>取代。

在一些实施方案中，Q为芳基，所述芳基被Cy<sup>1</sup>取代，并且任选被1、2或3个R<sup>Q</sup>取代；并且Cy<sup>1</sup>为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>Q</sup>为卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中，Q为苯基，其中所述苯基在间位被Cy<sup>1</sup>取代；并且Cy<sup>1</sup>为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，Q为苯基，其中所述苯基在间位被Cy<sup>1</sup>取代；并且Cy<sup>1</sup>为芳基，所述芳基任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、环烷

基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

在一些实施方案中， $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。

在一些实施方案中， $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ ；并且  $A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中， $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中， $R^3$  为 H 或  $C_{1-10}$  烷基。

在一些实施方案中， $R^5$  为 H。

在一些实施方案中， $R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基。

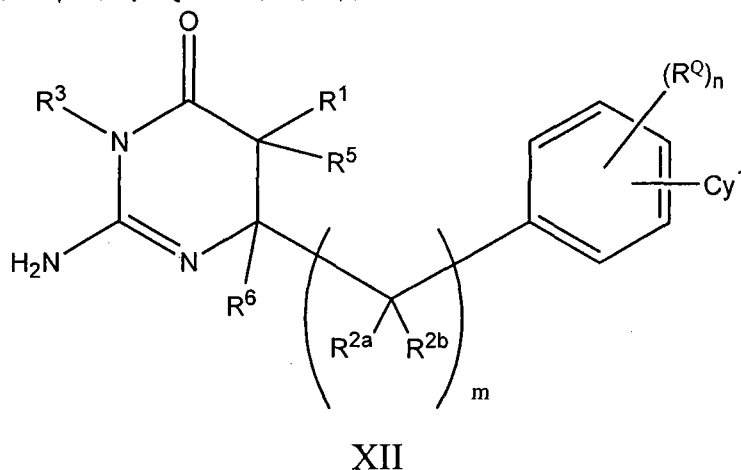
在一些实施方案中， $R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基； $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代；m 为 0、1 或 2； $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基

各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ ;  $R^5$  为 H; 并且  $R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基。

在一些实施方案中,  $R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基; Q 为苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个以下基团取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基; m 为 0、1 或 2;  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;  $R^5$  为 H; 并且  $R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基。

在一些实施方案中, m 为 0。

本申请也提供新颖的式 XII 化合物:



其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基;

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、

$C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^5$  为 H；

$R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基；

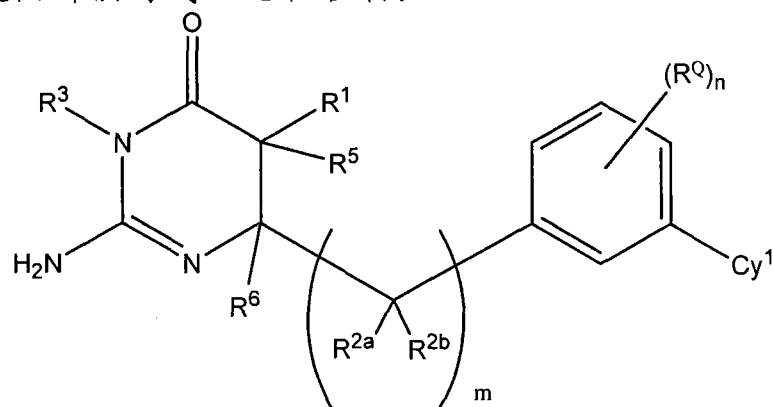
$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

$m$  为 0、1 或 2；并且

$n$  为 0 或 1。

本申请也提供新颖的式 XIII 化合物：



XIII

其中

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、

$C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^5$  为 H；

$R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基；

$R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；

$Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

$m$  为 0、1 或 2；并且

$n$  为 0 或 1。

本发明还提供组合物，其包括本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体和至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂。

本发明还提供调节 BACE 活性的方法，其包括使 BACE 与本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体接触。

本发明还提供治疗或预防患者的  $A\beta$  相关病理的方法，其包括将治疗有效量的本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体给予所述患者。

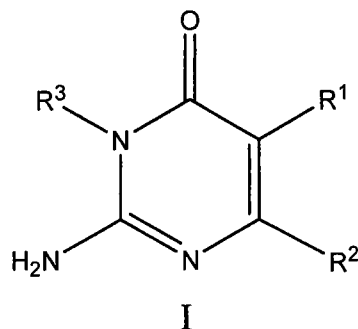
本发明还提供本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体，其如本申请所描述的那样用作药物。

本发明还提供本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体，其如本申请所描述的那样用于制备药物。

## 具体实施方式

本申请提供新颖的式 I 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：





在一些实施方案中,  $R^1$  为卤素、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类(subgroup), 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  或其任意亚类取代。在一些实施方案中,  $R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中,  $R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。在一些实施方案中,  $R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$  或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_2-Q$ 。

在一些实施方案中,  $R^3$  为 H、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、

杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类,其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基,其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基,其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基,其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基,其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。

在一些实施方案中, Q 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类,所述基团各自任选取被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。在一些实施方案中, Q 为芳基或杂芳基,所述芳基或杂芳基各自任选取被 1、2、3、

4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^Q$  取代。在一些实施方案中,  $Q$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^Q$  取代。在一些实施方案中,  $Q$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}^Q$  取代。在一些实施方案中,  $Q$  为芳基, 所述芳基被  $\text{Cy}^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}^Q$  取代。在一些实施方案中,  $Q$  为苯基, 其中所述苯基在间位被  $\text{Cy}^1$  取代。在一些实施方案中,  $Q$  为苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个以下基团取代: 卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。在一些实施方案中,  $Q$  为苯基, 所述苯基在间位被以下基团取代: 卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中,  $\text{Cy}^1$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $\text{A}^3$ 。在一些实施方案中,  $\text{Cy}^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中,  $\text{Cy}^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中,  $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$  和  $\text{A}^3$  各自独立为卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)R}^b$ 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{OC(O)R}^b$ 、 $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)R}^b$ 、 $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基、 $\text{C}_{2-8}$  二烷基氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、

$SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中， $A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中， $R^Q$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^{a'}$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^b$ 和 $R^{b'}$ 各自独立为H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

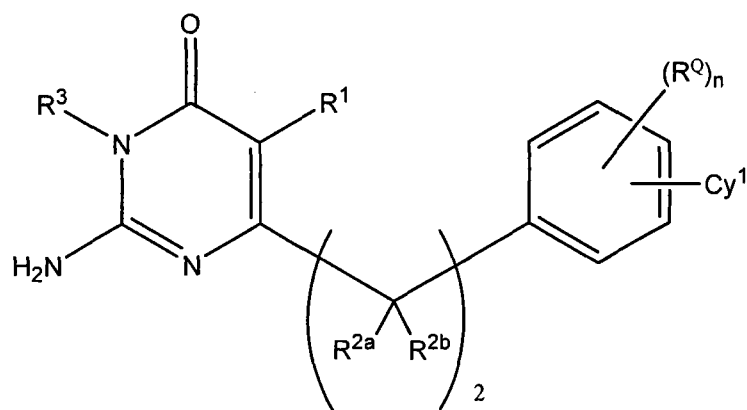
在一些实施方案中， $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立为H、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基。

在一些实施方案中， $R^{c'}$ 和 $R^{d'}$ 各自独立为H、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^{c'}$ 和 $R^{d'}$ 与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基。

本申请也提供新颖的式II化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



II

在一些实施方案中,  $R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基或它们的任意亚类。

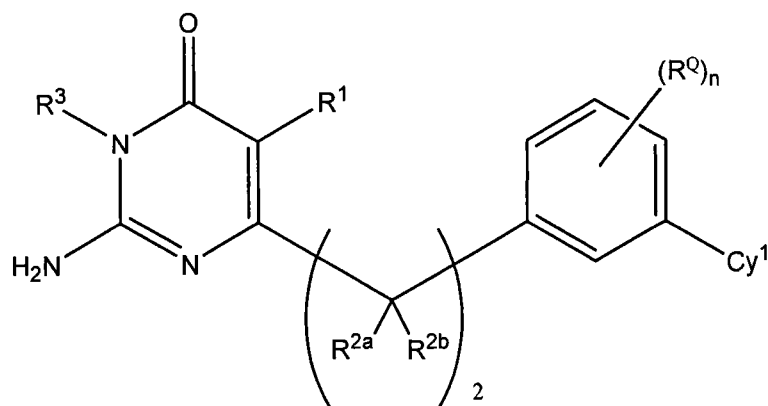
在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $n$  为 0 或 1。

本申请也提供新颖的式 III 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体:



III

在一些实施方案中,  $R^1$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

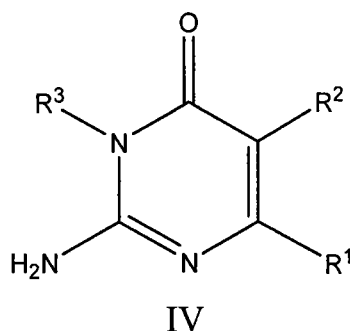
在一些实施方案中,  $R^0$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂

芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。在一些实施方案中， $Cy^1$  为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中， $n$  为 0 或 1。在一些实施方案中， $n$  为 0。

本申请也提供新颖的式 IV 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



在一些实施方案中， $R^1$  为 H、卤素、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  或其任意亚类取代。在一些实施方案中， $R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中， $R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_2-Q$ 。

在一些实施方案中， $R^3$  为  $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$  或其任意亚类。在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所



述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ 。在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$ 、 $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 。在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。

在一些实施方案中，Q 为芳基、杂芳基或环烷基，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  或它们的任意亚类取代。在一些实施方案中，Q 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基被  $Cy^1$  取代，并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基被  $Cy^1$  取代，并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。在一些

实施方案中, Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代。

在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基、杂芳基或环烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$  或其任意亚类。在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中,  $A^1$ 、 $A^2$  和  $A^3$  各自独立为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中,  $A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中,  $R^Q$  为卤素、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)}R^b$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{OC(O)}R^b$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{S(O)}R^b$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{S(O)}_2R^b$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)}R^b$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{OC(O)}R^b$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)}R^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}R^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2R^b$ 、 $\text{S(O)}R^b$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^cR^d$ 、 $\text{S(O)}_2R^b$  或  $\text{S(O)}_2\text{NR}^cR^d$  或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^a$  和  $R^a$  各自独立为 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^b$  和  $R^b$  各自独立为 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  各自独立为 H、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

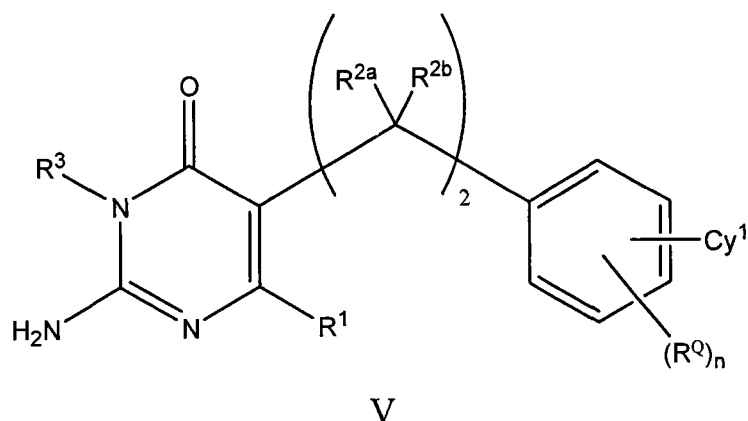
在一些实施方案中， $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立为H、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^3$ 为 $C_{1-10}$ 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 $C_{1-10}$ 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有1、2或3个 $A^2$ ；并且 $A^2$ 为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

本申请也提供新颖的式V化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



在一些实施方案中， $R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

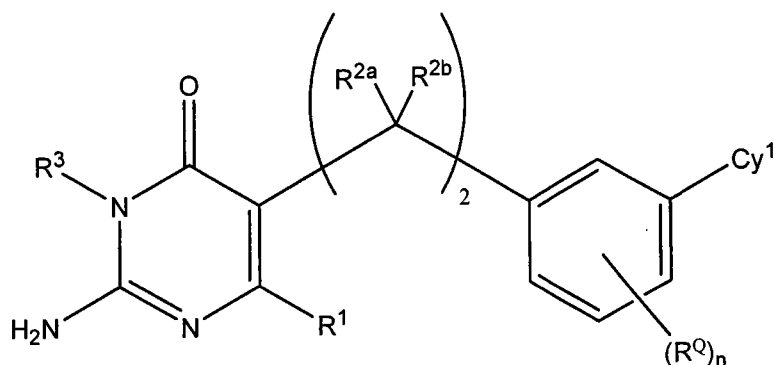
在一些实施方案中， $R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $Cy^1$  为芳基或杂芳基或它们的任意亚类，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $n$  为 0 或 1。

本申请也提供新颖的式 VI 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可

水解的前体:



VI

在一些实施方案中,  $R^1$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

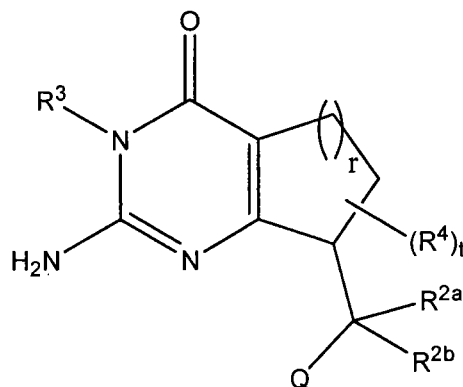
在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。在一些实施方案中,  $Cy^1$  为苯基, 所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、

OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中，n 为 0 或 1。在一些实施方案中，n 为 0。

在一些实施方案中，n 为 0；并且 Cy<sup>1</sup> 为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

本申请也提供新颖的式 VII 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



VII

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 H、C(O)R<sup>a</sup>、C(O)OR<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup> 或其任意亚类。在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>。在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>。在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基

烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基。

在一些实施方案中,  $R^4$  为卤素、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  或其任意亚类取代。在一些实施方案中,  $R^4$  为卤素、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中,  $R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  都为 H。

在一些实施方案中,  $r$  为 0、1、2 或 3。



在一些实施方案中,  $t$  为 0、1、2、3、4 或 5。

在一些实施方案中,  $Q$  为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  或它们的任意亚类取代。在一些实施方案中,  $Q$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。在一些实施方案中,  $Q$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $Cy^1$  或  $R^Q$  取代。在一些实施方案中,  $Q$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。在一些实施方案中,  $Q$  为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。

在一些实施方案中,  $Q$  为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代。

在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类, 所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$ 。在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中,  $A^1$ 、 $A^2$  和  $A^3$  各自独立为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、

$SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中,  $R^Q$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^a$  和  $R^a'$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^b$  和  $R^{b'}$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

在一些实施方案中,  $R^{c'}$  和  $R^{d'}$  各自独立为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^{c'}$  和  $R^{d'}$  与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

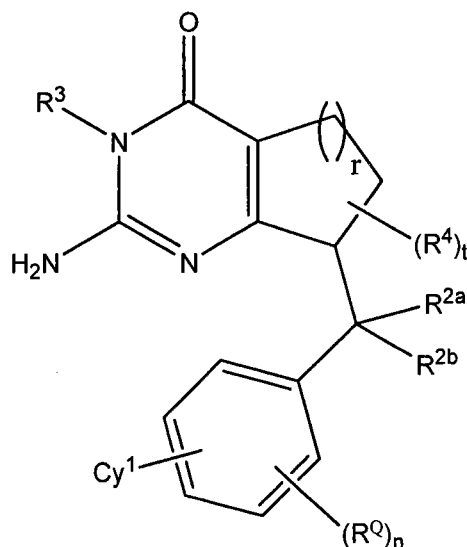
在一些实施方案中, Q 为芳基, 所述芳基被  $Cy^1$  取代, 并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代; 并且  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中, Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中, Q 为苯基, 其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代; 并且  $Cy^1$  为芳基, 所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ ; 并且  $A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

本申请也提供新颖的式 VIII 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体:



VIII

在一些实施方案中,  $R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中,  $Cy^1$  为芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂

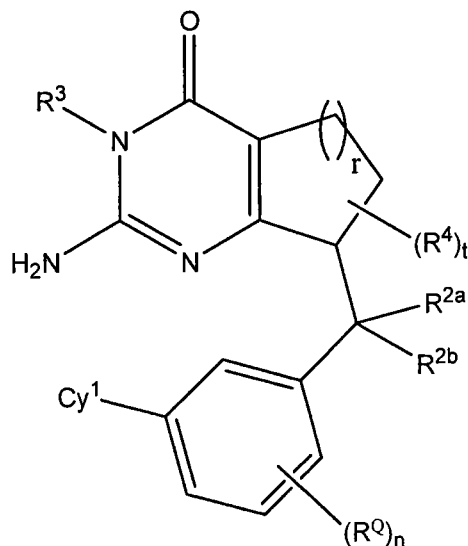
芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $n$  为 0 或 1。

在一些实施方案中， $r$  为 1 或 2。

在一些实施方案中， $t$  为 0、1、2 或 3。

本申请也提供新颖的式 IX 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



IX

在一些实施方案中， $R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、

C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中，Cy<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。在一些实施方案中，Cy<sup>1</sup> 为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

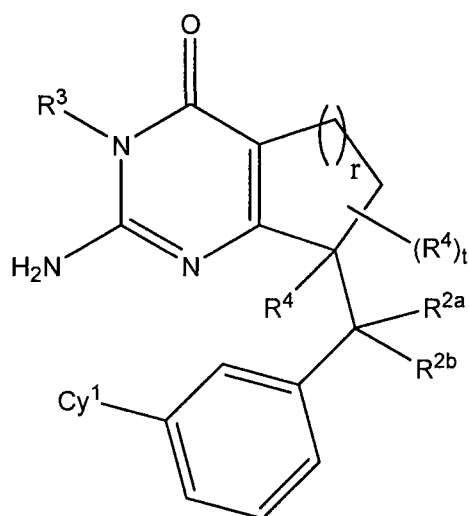
在一些实施方案中，n 为 0 或 1。在一些实施方案中，n 为 0。

在一些实施方案中，r 为 1 或 2。

在一些实施方案中，t 为 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中，n 为 0；并且 Cy<sup>1</sup> 为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

本申请也提供新颖的式 X 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



X

在一些实施方案中，R<sup>4</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基

基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基或它们的任意亚类。

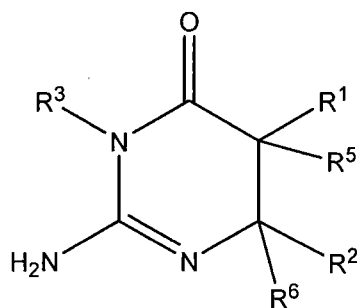
在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。在一些实施方案中， $Cy^1$  为苯基，所述苯基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中， $r$  为 1 或 2。

在一些实施方案中， $t$  为 0、1 或 2。

本申请也提供新颖的式 XI 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：





## XI

在一些实施方案中,  $R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $A^1$  或其任意亚类取代。在一些实施方案中,  $R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 所述基团各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中,  $R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-(CR^{2a}R^{2b})_m-Q$ 。

在一些实施方案中,  $R^3$  为 H、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$  或其任意亚类。在一些实施方案中,  $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为 H、 $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个  $A^2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基、 $\text{C}_{2-8}$  二烷基氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。

在一些实施方案中， $\text{R}^5$  为 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{A}^4$  或其任意亚类取代。在一些实施方案中， $\text{R}^5$  为 H。

在一些实施方案中， $\text{R}^6$  为 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{A}^5$  或其任意亚类取代。在一些实施方案中， $\text{R}^6$  为  $\text{C}_{1-10}$  烷基。

在一些实施方案中， $\text{R}^{2a}$  和  $\text{R}^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{SR}^{a'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b'}$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中， $\text{R}^{2a}$  和  $\text{R}^{2b}$  各自独立为 H、卤素、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基。在一些实施方案中， $\text{R}^{2a}$  和  $\text{R}^{2b}$  各自独立为 H 或  $\text{C}_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中， $\text{R}^{2a}$  和  $\text{R}^{2b}$  都为 H。在一些实施方案中， $\text{R}^{2a}$  和  $\text{R}^{2b}$  各自独立为 H 或  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

在一些实施方案中， $m$  为 0、1、2、3 或 4。在一些实施方案中， $m$  为 0。在一些实施方案中， $m$  为 0、1 或 2。

在一些实施方案中， $Q$  为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类，所述基团各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^Q$  取代。在一些实施方案中， $Q$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^Q$  取代。在一些实施方案中， $Q$  为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个  $\text{Cy}^1$  或  $\text{R}^Q$  取代。在一些实施方案中， $Q$  为芳基，所述芳基

任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基被  $Cy^1$  取代，并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代。在一些实施方案中，Q 为芳基，所述芳基被  $Cy^1$  取代，并且任选被 1、2 或 3 个  $R^Q$  取代；并且  $Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中，Q 为苯基，其中所述苯基在间位被  $Cy^1$  取代。

在一些实施方案中， $Cy^1$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类，所述基团各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个  $A^3$ 。在一些实施方案中， $Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中， $Cy^1$  为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

在一些实施方案中， $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  和  $A^5$  各自独立为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中， $A^2$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、

$C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些实施方案中， $R^Q$  为卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$  或它们的任意亚类。在一些实施方案中， $R^Q$  为卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基。

在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^a$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^b$  和  $R^b$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、

C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类,其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中, R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类,其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中, R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

在一些实施方案中, R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类,其中所述 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选取代有 OH、氨基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中, R<sup>c'</sup> 和 R<sup>d'</sup> 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环烷基。

在一些实施方案中, Q 为苯基,其中所述苯基在间位被 Cy<sup>1</sup> 取代;并且 Cy<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基,所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。在一些实施方案中, Q 为苯基,所述苯基任选被 1、2 或 3 个以下基团取代: 卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯

基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；并且 m 为 0、1 或 2。

在一些实施方案中，Q 为苯基，其中所述苯基在间位被 Cy<sup>1</sup> 取代；并且 Cy<sup>1</sup> 为芳基，所述芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基。

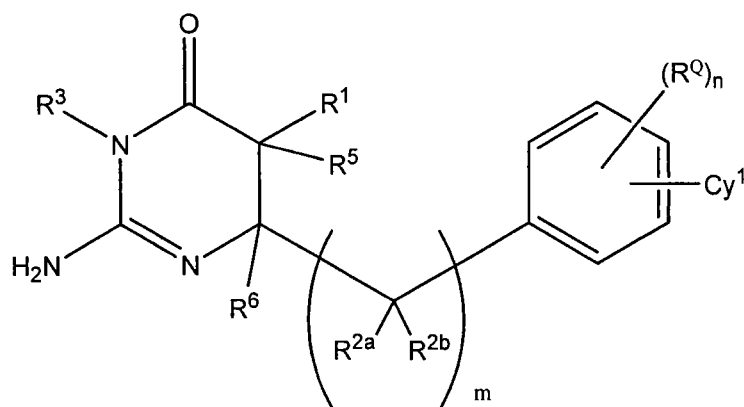
在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 H、C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2 或 3 个 A<sup>2</sup>；并且 A<sup>2</sup> 为卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个以下基团取代：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 H、C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 为 H 或 C<sub>1-10</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 为 C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H 或 C<sub>1-4</sub>烷基；Q 为芳基，所述芳基任选被 1、2 或 3 个 R<sup>Q</sup> 取代；m 为 0、1 或 2；R<sup>3</sup> 为 H、C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 A<sup>2</sup>；R<sup>5</sup> 为 H；并且 R<sup>6</sup> 为 C<sub>1-10</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 为 C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 各自独立为 H 或 C<sub>1-4</sub>

烷基；Q为苯基，所述苯基任选被1、2或3个以下基团取代：卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基；m为0、1或2；R<sup>3</sup>为C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被1、2、3、4或5个下述基团取代：卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；R<sup>5</sup>为H；并且R<sup>6</sup>为C<sub>1-10</sub>烷基。

本申请也提供新颖的式XII化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



XII

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>各自独立为H或C<sub>1-4</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述C<sub>1-10</sub>烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被1、2、3、4或5个下述基团取代：卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基

烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^5$  为 H。

在一些实施方案中， $R^6$  为  $C_{1-10}$  烷基。

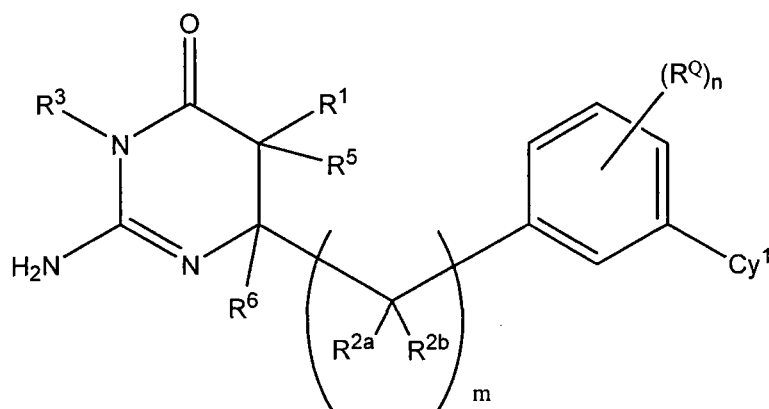
在一些实施方案中， $R^Q$  为卤素、CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $Cy^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $m$  为 0、1 或 2。

在一些实施方案中， $n$  为 0 或 1。

本申请也提供新颖的式 XIII 化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体：



XIII

在一些实施方案中， $R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

在一些实施方案中， $R^3$  为  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类，其中所述  $C_{1-10}$  烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个下述基团取代：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、



$\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基氧基、氨基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基、 $\text{C}_{2-8}$  二烷基氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $\text{R}^5$  为 H。

在一些实施方案中， $\text{R}^6$  为  $\text{C}_{1-10}$  烷基。

在一些实施方案中， $\text{R}^Q$  为卤素、CN、 $\text{C}_{1-4}$  烷基氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $\text{Cy}^1$  为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 $\text{C}_{1-6}$  烷基氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基或它们的任意亚类。

在一些实施方案中， $m$  为 0、1 或 2。

在一些实施方案中， $n$  为 0 或 1。

本发明的化合物也包括本申请所述任意式的化合物的可药用盐、互变异构体和体内可水解的前体。本发明的化合物还包括水合物和溶剂化物。

本发明的化合物包括例如：

2-氨基-6-(3-溴-4-氯苯基)-5,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-3,5-二甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮；

2-氨基-5-苄基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐；

2-氨基-5-苄基-6-[2-(3-溴苄基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-3-甲基-5-苄基-6-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-5-溴-3-甲基-6-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮;  
2-氨基-3-甲基-6-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮;  
2-氨基-6-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮;  
2-氨基-6-[2-(3-溴苄基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮;  
2-氨基-8-[(3'-甲氧基联苯-3-基)甲基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-  
酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-8-[(3'-甲氧基联苯-3-基)甲基]-3,8-二甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉  
-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-3,8-二甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮;  
2-氨基-8-(3-溴苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮;  
2-氨基-3-甲基-5-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-1-甲基-5-(2-苄基乙基)嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-5-(2-苄基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
2-氨基-5-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸  
盐;  
2-氨基-5-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐;  
或其可药用盐、可替换的盐、互变异构体或体内可水解的前体。

本发明的化合物可用作药物。在一些实施方案中,本发明提供本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体,其用作药物。在一些实施方案中,本发明提供本申请所描述的化合物,其用作用于治疗或预防 A $\beta$  相关病理的药物。在其它一些实施方案中, A $\beta$  相关病理为唐氏综合征、 $\beta$ -淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森病相关的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

在一些实施方案中,本发明提供本申请所描述的任意式的化合物或其

可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体,其用于制备用于治疗或预防 A $\beta$  相关病理的药物。在其它一些实施方案中, A $\beta$  相关病理包括例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病, 例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

在一些实施方案中, 本发明提供抑制 BACE 活性的方法, 其包括使 BACE 与本发明的化合物接触。BACE 被认为代表主要的  $\beta$ -分泌酶活性, 并且被认为是产生淀粉样- $\beta$ -蛋白(A $\beta$ )的限速步骤。因而, 用抑制剂(例如本申请所提供的化合物)抑制 BACE, 这可用于抑制 A $\beta$  及其部分的沉积。由于 A $\beta$  及其部分的沉积与例如阿尔茨海默病那样的疾病关联, 所以 BACE 就开发用于治疗和/或预防以下疾病的药物而言是重要的候选靶标: A $\beta$  相关病理, 例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病, 例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

在一些实施方案中, 本发明提供用于治疗以下疾病的方法: A $\beta$  相关病理, 例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病, 例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性, 所述方法包括将治疗有效量的本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体给予哺乳动物(包括人类)。

在一些实施方案中, 本发明提供用于预防以下疾病的方法: A $\beta$  相关病理, 例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病, 例如但不限于脑淀粉样血管病、

遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性,所述方法包括将治疗有效量的本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体给予哺乳动物(包括人类)。

在一些实施方案中,本发明提供通过将本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体及认知和/或记忆增强药物给予哺乳动物(包括人类)来治疗或预防以下疾病的方法: A $\beta$  相关病理,例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病,例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

在一些实施方案中,本发明提供通过将本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐、互变异构体或体内可水解的前体(其中各物质都由本申请所提供)及胆碱酯酶抑制剂或抗炎药物给予哺乳动物(包括人类)来治疗或预防以下疾病的方法: A $\beta$  相关病理,例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病,例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性。

在一些实施方案中,本发明提供通过将本发明的化合物及非典型抗精神病药物给予哺乳动物(包括人类)来治疗或预防以下疾病的方法: A $\beta$  相关病理,例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病,例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损相关的障碍例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默病、记忆丧失、与阿尔茨海默病相关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默病那样的疾病相关的神经变性或包括混合型血管起源和

变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森病相关的痴呆在内的痴呆、进行性核上麻痹或皮质基质变性或本申请所描述的任意其它疾病、障碍或病症。非典型抗精神病药物包括但不限于奥氮平(Olanzapine)(市售为 Zyprexa)、阿立哌唑(Aripiprazole)(市售为 Abilify)、利培酮(Risperidone)(市售为 Risperdal)、喹硫平(Quetiapine)(市售为 Seroquel)、氯氮平(Clozapine)(市售为 Clozaril)、齐拉西酮(Ziprasidone)(市售为 Geodon)和奥氮平/氟西汀(Olanzapine/Fluoxetine)(市售为 Symbyax)。

在一些实施方案中,用本发明化合物治疗的哺乳动物或人类已经被诊断患有具体的疾病或障碍,例如本申请所描述的那些。在这些情况下,所治疗的哺乳动物或人类需要这种治疗。然而,诊断无需先前就进行。

本申请所定义的抗痴呆治疗可作为单独的治疗来应用,或除本发明的化合物之外还可涉及常规的化学治疗。这种化学治疗可包括一类或多类以下药物:乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗炎药物、认知和/或记忆增强药物或非典型抗精神病药物。

这种联合治疗可通过各个治疗成分的同时、依次或分开给予来进行。这些组合产品使用本发明的化合物。

认知增强药物、记忆增强药物和胆碱酯酶抑制剂包括但不限于多奈哌齐(donepezil)(Aricept)、加兰他敏(Reminy 或 Razadyne)、利凡斯的明(rivastigmine)(Exelon)、他克林(Cognex)和美金刚烷(memantine)(Namenda、Axura 或 Ebixa)。

本发明也包括药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的一种或多种本发明化合物及至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂。

当用于药物组合物、药物、制备药物、抑制 BACE 活性或治疗或预防 A $\beta$  相关病理时,本发明的化合物包括本申请所描述的任意式的化合物和其可药用盐、互变异构体和体内可水解的前体。本发明的化合物还包括水合物和溶剂化物。

本申请所给出的定义意在阐明在本申请各处所使用的术语。术语“本申请”指整个申请。

本申请所使用的术语“任选取代”指取代是任选的,因此就所指定的原子或基团而言可以是未取代的。在期望取代的情况下,这种取代指所指定原子或基团上的任意数目的氢被选自指定组的基团代替,条件为不能超过

所指定原子或基团的正常化合价, 并且取代的结果是得到稳定的化合物。例如, 如果甲基(即  $\text{CH}_3$ )是任选取代的, 那么碳原子上的 3 个氢可被代替。合适取代基的实例包括但不限于: 卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{OC}_{1-6}$  烷基、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{SO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{OC}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$  烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{C}_{5-6}$  芳基、 $\text{OC}_{5-6}$  芳基、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$  芳基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{5-6}$  芳基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{5-6}$  芳基、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{5-6} \text{ 芳基})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{5-6}$  芳基、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{5-6}$  芳基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{5-6} \text{ 芳基})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{5-6} \text{ 芳基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{5-6} \text{ 芳基})_2$ 、 $\text{NC}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$  芳基、 $\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_{5-6} \text{ 芳基})_2$ 、 $\text{C}_{5-6}$  杂环基、 $\text{OC}_{5-6}$  杂环基、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$  杂环基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{5-6}$  杂环基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{5-6}$  杂环基、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{5-6} \text{ 杂环基})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{5-6}$  杂环基、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{5-6}$  杂环基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{5-6} \text{ 杂环基})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{5-6} \text{ 杂环基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{5-6} \text{ 杂环基})_2$ 、 $\text{NC}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$  杂环基或  $\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_{5-6} \text{ 杂环基})_2$ 。

本发明的多种化合物可按特定的几何异构形式或立体异构形式存在。本发明包括所有这些化合物, 包括顺式和反式异构体、R 和 S 对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物和它们的其它混合物, 这些都涵盖在本发明的范围内。额外的不对称碳原子可存在于取代基(例如烷基)中。所有这些异构体及它们的混合物都意图包括在本发明中。本申请所描述的化合物可具有不对称的中心。可将包含不对称取代原子的本发明化合物分离成光学活性形式或外消旋形式。如何制备光学活性形式是本领域众所周知的, 例如通过拆分外消旋形式, 或通过从具有光学活性的起始原料合成。如果需要, 外消旋物质的分离可通过本领域所已知的方法来实现。烯烃、 $\text{C}=\text{N}$  双键等的多种几何异构体也可存在于本申请所描述的化合物中, 并且所有这些稳定的异构体都被期望在本发明中。对本发明化合物的顺式和反式几何异构体进行了描述, 并且可将它们分离成异构体的混合物, 或分离成分开的异构形式。结构的所有手性形式、非对映异构形式、外消旋形式和所有几何异构形式都意图包括在本发明中, 除非具体指明了特定的立体化学或异构形式。

当将连接取代基的键显示成与连接环中两个原子的键交叉时, 所述取代基可与环上任意原子连接。当列出取代基而没有指明所述取代基通过哪个原子来与给定结构的化合物的其余部分连接时, 所述取代基可通过所述

取代基中的任意原子来连接。只要取代基和/或变量的组合能得到稳定的化合物,那么这种组合就是允许的。

本申请单独使用或用作后缀或前缀的“烷基”或“亚烷基”意在包括具有 1 至 12 个碳原子(或如果提供了碳原子的具体数目,那么指所述具体数目)的支链和直链饱和脂肪族烃基。例如,“C<sub>1-6</sub> 烷基”表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。应该理解的是,本申请所使用的“C<sub>1-3</sub> 烷基”(无论是末端取代基还是连接两个取代基的亚烷基)具体包括直链和支链的甲基、乙基和丙基。

本申请所使用的“烯基”指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、环己烯基等。术语“亚烯基”指二价的连接性烯基。

本申请所使用的“炔基”指具有一个或多个碳-碳叁键的烷基。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基等。术语“亚炔基”指二价的连接性炔基。

本申请所使用的“芳族”指具有一个或多个带有芳族性质(例如  $4n+2$  个离域电子)的多不饱和碳环并且包括至多约 14 个碳原子的烃基。

本申请所使用的术语“芳基”指 5 至 14 个碳原子所组成的芳族环结构。包含 5、6、7 和 8 个碳原子的环结构可以是单环芳族基团,例如苯基。包含 8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子的环结构可以是多环基团,其中至少一个碳为此处任意两个相邻环所共有(例如环为“稠环”),例如萘基。芳族环可在一个或多个环位置取代有以上所描述的取代基。术语“芳基”也包括具有两个或多个环的多环环系,其中两个或多个碳为两个相邻环所共有(环为“稠环”),其中至少一个环是芳族的,其它环例如可以是环烷基、环烯基或环炔基。术语“邻”、“间”和“对”分别应用于 1,2-、1,3-和 1,4-二取代的苯。例如,名称“1,2-二甲基苯”和“邻-二甲基苯”具有相同的意义。

本申请所使用的“环烷基”指具有特定数目碳原子的非芳族环烃,包括环化的烷基、烯基和炔基。环烷基可包括单环基团或多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合的环或桥接的环)基团。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降茛烷基、降蒎烷基、降萘烷基、金刚烷基等。在环烷基的定义中也包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即与环烷基环具有共用的键)的芳族环的基团,例如环戊烷的苯并衍生物(即茚满基)、环戊烯的苯并衍生物、环己烷

的苯并衍生物等。术语“环烷基”还包括具有特定数目碳原子的饱和环基。这些环基可包括稠合或桥接的多环系统。优选的环烷基在其环结构中具有 3 至 10 个碳原子，更优选地在环结构中具有 3、4、5 和 6 个碳。例如，“C<sub>3-6</sub> 环烷基”表示例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基那样的基团。

本申请所使用的“环烯基”指环中具有至少一个碳-碳双键并且具有 3 至 12 个碳原子的含环烃基。

本申请所使用的“卤代”或“卤素”指氟、氯、溴和碘。

“抗衡离子”用于表示小的带负电或带正电的物质，例如氯离子(Cl<sup>-</sup>)、溴离子(Br<sup>-</sup>)、氢氧根离子(OH<sup>-</sup>)、乙酸根离子(CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)、硫酸根离子(SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)、甲苯磺酸根离子(CH<sub>3</sub>-苯基-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、苯磺酸根离子(苯基-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、钠离子(Na<sup>+</sup>)、钾离子(K<sup>+</sup>)、铵根离子(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)等。

本申请所使用的术语“杂环基”或“杂环的”或“杂环”指包含环的一价和二价结构，其具有一个或多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子作为环结构的部分，并且在环中包括 3 至 20 个原子，更优选为 3 至 7 元环。杂环基中成环原子的数目在本申请的范围内给定。例如，C<sub>5-10</sub> 杂环基指包括 5 至 10 个成环原子的环结构，其中至少一个成环原子为 N、O 或 S。杂环基可以是饱和或部分饱和或不饱和的(包含一个或多个双键)，并且在多环系统的情况下，杂环基可包含多于一个的环。本申请所描述的杂环可在碳原子或杂原子上被取代，只要所得到的化合物是稳定的。如果特别指出，杂环基中的氮可任选是季铵化的。应该理解的是，当杂环基中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子不能彼此相邻。

杂环基的实例包括但不限于 1H-吡唑、2-吡咯烷酮基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-哌啶酮基、4aH-吡唑、4H-喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、吡啶基、氮杂二环(azabicyclo)、氮杂环丁烷、氮杂环庚烷、氮丙啶、氮杂环辛四烯基、苯并咪唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑酮基、吡唑基、4aH-吡唑基、b-吡啶基、色满基、色烯基、噌啉基、二氮杂环庚烷、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氧杂环戊烷、呋喃基(furyl)、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基(furanyl)、呋喃基、高哌啶基(homopiperidinyl)、咪唑烷、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、3H-



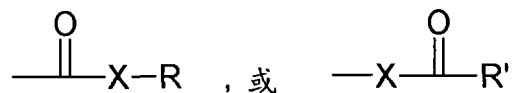
吲哚基(indolenyl)、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、环氧乙烷、噁唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、菲啶基、菲咯啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、嘌呤基、吡喃基、吡咯烷基、吡咯啉、吡咯烷、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、N-氧化物-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷基二酮、吡咯啉基、吡咯基、吡啶、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、卟啉基、四氢呋喃基、四甲基哌啶基、四氢喹啉、四氢异喹啉基、四氢噻吩、硫杂四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒾基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、硫杂环丙烷、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

本申请所使用的“杂芳基”指具有至少一个环杂原子(例如硫、氧或氮)的芳族杂环。杂芳基包括单环系统和多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合的环)系统。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、卟啉基、苯并咪唑基、二氢吲哚基等。在一些实施方案中，杂芳基具有 1 至约 20 个碳原子，在其它实施方案中为约 3 至约 20 个碳原子。在一些实施方案中，杂芳基包含 3 至约 14 个、4 至约 14 个、3 至约 7 个或 5 至 6 个成环原子。在一些实施方案中，杂芳基具有 1 至约 4 个、1 至约 3 个或 1 至 2 个杂原子。在一些实施方案中，杂芳基具有 1 个杂原子。

本申请所使用的“烷氧基”或“烷基氧基”表示通过氧桥连接的具有指定数目碳原子的以上所定义的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基和炔丙氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷氧基(thioalkoxy)”表示通过硫桥连接的具有指定数目碳原子的以上所定

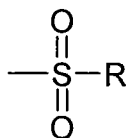
义的烷基。

本申请所使用的术语“羰基”是本领域所已知的，并且包括可通过以下通式来表示的基团：



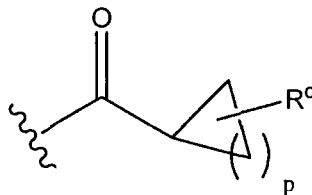
其中 X 为化学键或表示氧或硫，并且 R 表示氢、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}''$  或可药用盐，R' 表示氢、烷基、烯基或  $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}''$ ，其中 m 为小于或等于 10 的整数；并且 R'' 为烷基、环烷基、烯基、芳基或杂芳基。在 X 为氧并且 R 和 R' 不是氢的情况下，以上结构式表示“酯”。在 X 为氧并且 R 如以上所定义的情况下，所述基团在本申请中指羧基，尤其是当 R' 为氢时，以上结构式表示“羧酸”。在 X 为氧并且 R' 为氢的情况下，以上结构式表示“甲酸酯”。通常，在以上结构式的氧原子被硫代替的情况下，以上结构式表示“硫代羰基”。在 X 为硫并且 R 和 R' 不是氢的情况下，以上结构式表示“硫代酯”。在 X 为硫并且 R 为氢的情况下，以上结构式表示“硫代羧酸”。在 X 为硫并且 R' 为氢的情况下，以上结构式表示“硫代甲酸酯”。在另一个方面，在 X 为化学键并且 R 不是氢的情况下，以上结构式表示“酮基”。在 X 为化学键并且 R 为氢的情况下，以上结构式表示“醛基”。

本申请所使用的术语“磺酰基”指可通过以下通式来表示的基团：



其中 R 表示但不限于氢、烷基、环烷基、烯基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

将本申请所使用的一些取代基描述成两个或多个基团的组合。例如，表达式“ $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{3-9}$  环烷基  $\text{R}^d$ ”指以下结构：



其中 p 为 1、2、3、4、5、6 或 7 (即  $\text{C}_{3-9}$  环烷基)，所述  $\text{C}_{3-9}$  环烷基被  $\text{R}^d$  取代，并且“ $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{3-9}$  环烷基  $\text{R}^d$ ”的连接点是经由羰基的碳原子连接的，其在所述表达式的左侧。

本申请所使用的短语“保护基”指临时的取代基，其保护具有潜在反应

性的官能团,使之不会发生不期望的化学转化。这些保护基的实例包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚及醛和酮的相应缩醛和缩酮。已经对保护基化学领域进行了综述(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed.; Wiley:New York, 1999)。

本申请所使用的“可药用”指这样的化合物、物质、组合物和/或剂型,它们在合理的医药判断范围内适用于与人类组织和动物组织接触,而没有过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症,这与合理的利益/风险比相称。

本申请所使用的“可药用盐”指所披露的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐来修饰(即也包括抗衡离子)。可药用盐的实例包括但不限于碱性残基(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐、酸性残基(例如羧酸)的无机碱盐或有机碱盐等。可药用盐包括母体化合物的常规无毒性的盐或季铵盐,其例如从无毒性无机酸或有机酸来制备。例如,这些常规无毒性的盐包括从无机酸(例如盐酸、磷酸等)衍生的那些盐和从有机酸(例如乳酸、马来酸、枸橼酸、苯甲酸、甲磺酸、三氟乙酸等)制备的盐。

本发明的可药用盐可通过常规的化学方法从包含碱性或酸性部分的母体化合物来合成。通常,这些盐可通过以下方法来制备:使游离酸形式或游离碱形式的这些化合物与化学计量的合适的碱或酸在水或有机溶剂或二者的混合物中反应;可使用非水介质,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

本申请所使用的“体内可水解的前体”指包含羧基或羟基的本申请所述任意式的化合物的体内可水解(或可裂解)的酯,例如氨基酸酯、C<sub>1-6</sub> 烷氧基甲酯(如甲氧基甲酯)、C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基甲酯(如新戊酰氧基甲酯)、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基羧氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基酯(如 1-环己基羧氧基乙酯)、乙酰氧基甲氧基酯或磷酸胺环酯。

本申请所使用的“互变异构体”指由于氢原子迁移而平衡存在的其它结构异构体,例如酮-烯醇互变,其中所得到的化合物具有酮和不饱和醇的性质。

本申请所使用的“稳定的化合物”和“稳定的结构”指化合物足够稳定,从而经受得住从反应混合物分离至有用的纯度和配制成有效的治疗剂。

本发明还包括同位素标记的本发明化合物。“同位素标记”或“放射性标

记”的化合物是具有以下特征的本发明化合物：其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中常见原子质量或质量数的(即天然存在的)原子代替或取代。可结合在本发明化合物中的合适放射性核素包括但不限于 $^2\text{H}$ (也写作D, 表示氘)、 $^3\text{H}$ (也写作T, 表示氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 。结合在这些放射性标记的化合物中的放射性核素取决于所述放射性标记的化合物的具体应用。例如, 就体外受体标记和竞争测定而言, 结合有 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 或 $^{35}\text{S}$ 的化合物通常是最有用的。就放射性成像应用而言,  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 或 $^{77}\text{Br}$ 通常是最有用的。

应该理解的是, “放射性标记的化合物”是结合有至少一个放射性核素的化合物。在一些实施方案中, 放射性核素选自 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 和 $^{82}\text{Br}$ 。

本申请所定义的抗痴呆治疗可应用为单独的疗法, 或者应用为包括本发明化合物在内的常规化学疗法。

这种联合治疗可通过各个治疗成分的同时、依次或分开给予来进行。这些组合产品使用本发明的化合物。

本发明的化合物可按以下方式给予: 口服、肠胃外、口腔、阴道、直肠、吸入、吹入、舌下、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和注射到关节中。

当针对具体患者确定最合适的个体给药方案和剂量水平时, 剂量取决于给药途径、疾病的严重度、患者的年龄和体重及主治医师所通常考虑的其它因素。

本发明化合物用于治疗痴呆的有效量为足以对症缓解温血动物(特别是人类)痴呆症状、减缓痴呆进展或降低痴呆症状患者恶化危险的量。

为了从本发明的化合物制备药物组合物, 惰性可药用载体可以是固体或液体。固态制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可以是一种或多种物质, 其也可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂或片剂崩解剂, 其也可以是包封材料。

在粉剂中, 载体为微细粉碎的固体, 其与微细粉碎的活性成分混合。在片剂中, 活性成分与具有必要粘合性质的载体按合适的比例混合, 然后压制成所期望的形状和大小。

为了制备栓剂组合物, 首先将低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物)熔化, 然后活性成分通过例如搅拌而分散在其中。然后, 将熔化的均质混合物倾倒到合适尺寸的模具中, 然后使其冷却和固化。

合适的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

本发明的一些化合物能与各种无机和有机酸和碱形成盐, 并且这些盐也在本发明的范围内。例如, 这些常规无毒性的盐包括从无机酸(例如盐酸、磷酸等)衍生的那些盐和从有机酸(例如乳酸、马来酸、枸橼酸、苯甲酸、甲磺酸、三氟乙酸等)制备的盐。

在一些实施方案中, 本发明提供本申请所描述的任意式的化合物或其可药用盐, 其用于对哺乳动物(包括人类)进行治疗性处置(包括预防性处置), 其通常按照标准的药学实践来配制成药物组合物。

除本发明的化合物之外, 本发明的药物组合物也可包含一种或多种对一种或多种本申请所述病症有治疗价值的药理成分, 或与一种或多种对一种或多种本申请所述病症有治疗价值的药理成分联用(同时或依次给予)。

术语“组合物”意在包括活性成分或其可药用盐与可药用载体的制剂。例如, 本发明可通过本领域所已知的方法来配制成以下形式: 例如片剂、胶囊剂、水性溶液剂或油性溶液剂、混悬剂、乳剂、膏剂、软膏剂、凝胶剂、鼻喷雾剂、栓剂、用于吸入的微细粉碎的粉剂或气雾剂或雾化剂及用于肠胃外使用(包括静脉内、肌内或输注)的无菌水性溶液剂或油性溶液剂或混悬剂或无菌乳剂。

液态组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。作为适于肠胃外给药的液体制剂的实例, 可提及活性化合物的无菌水溶液或无菌水-丙二醇溶液。也可将液体组合物配制成水性聚乙二醇溶液。口服给药用的水性溶液剂可通过以下方法来制备: 将活性成分溶解在水中, 并且根据需要来添加合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。口服用的水性混悬剂可通过以下方法来制备: 将微细粉碎的活性成分与粘性物质(例如天然/合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和制药领域所已知的其它助悬剂)一起分散在水中。

药物组合物可以是单位剂型。就这种形式而言, 将组合物分成含有适量活性成分的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂, 所述包装包含分开量的制剂, 例如包装在小瓶或安瓿中的片剂、胶囊剂和粉剂。单位剂型也可

以是胶囊剂、扁囊剂或片剂本身，或可以是合适数目的任意这些包装形式。可将组合物配制成用于任意合适的给药途径和方法。可药用载体或稀释剂包括在适于以下给药的制剂中所使用的那些物质：口服给药、直肠给药、鼻给药、局部(包括口腔和舌下)给药、阴道给药或肠胃外(包括皮下、肌肉、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)给药。出于方便的原因，制剂可以是单位剂型，并且可通过药学领域众所周知的任意方法来制备。

就固体组合物而言，可使用常规无毒性固体载体，包括例如药物级的甘露醇、乳糖、纤维素、纤维素衍生物、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。可用于给药的液体组合物可例如通过以下方法来制备：将以上所定义的活性化合物及任选的药物辅料溶解、分散等在载体(例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等)中，由此形成溶液或混悬液。如果需要，待给药的药物组合物也可包含少量无毒性辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等，例如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺等。制备这些剂型的实际方法是本领域技术人员所已知的，或对于本领域技术人员是显而易见的；例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975。

可按各种方法来对本发明的化合物进行衍生。本申请所使用的化合物的“衍生物”包括盐(例如可药用盐)、任意复合物(例如与环糊精等化合物形成的包合物(inclusion complex)或螯合物，或与例如  $Mn^{2+}$  和  $Zn^{2+}$  等金属离子形成的配合物)、酯(例如体内可水解的酯)、游离酸或游离碱、化合物的多晶型、溶剂化物(例如水合物)、前药或脂质、偶联伴侣(coupling partner)和保护基。例如，“前药”指可在体内转化成生物活性化合物的任意化合物。

本发明化合物的盐优选为生理上良好耐受和无毒性的盐。盐的许多实例是本领域技术人员所已知的。所有这些盐都在本发明的范围内，并且所涉及的化合物包括化合物的盐形式。

具有酸性基团(例如羧酸根、磷酸根或硫酸根)的化合物可与碱金属或碱土金属(例如 Na、K、Mg 和 Ca)或有机胺(例如三乙胺和三(2-羟基乙基)胺)形成盐。具有碱性基团的化合物(例如胺)可与无机酸(例如盐酸、磷酸或硫酸)或有机酸(例如乙酸、枸橼酸、苯甲酸、富马酸或酒石酸)形成盐。既具有酸性基团又具有碱性基团的化合物可形成内盐。

酸加成盐可用很多种酸(无机酸和有机酸)来制备。酸加成盐的实例包括与以下酸形成的盐: 盐酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、枸橼酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、羟乙磺酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡糖醛酸和乳糖酸。

如果化合物是阴离子性的或具有可形成阴离子的官能团(例如  $\text{COOH}$  可形成  $\text{COO}^-$ ), 那么盐可用合适的阳离子来制备。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子(例如  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$ )、碱土金属阳离子(例如  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Mg}^{2+}$ ) 和其它阳离子(例如  $\text{Al}^{3+}$ )。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵根离子(即  $\text{NH}_4^+$ )和取代的铵根离子(例如  $\text{NH}_3\text{R}^+$ 、 $\text{NH}_2\text{R}^{2+}$ 、 $\text{NHR}^{3+}$  或  $\text{NR}^{4+}$ )。一些合适取代的铵根离子的实例为从以下物质衍生的那些铵根离子: 乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨基丁三醇及氨基酸(例如赖氨酸和精氨酸)。常见的季铵离子的实例为  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

在化合物包含胺官能团的情况下, 这些化合物可例如通过以下方法来形成季铵盐: 按照技术人员众所周知的方法, 使所述化合物与烷化剂反应。这些季铵化合物在本发明的范围内。

包含胺官能团的化合物也可形成 N-氧化物。本申请所涉及的包含胺官能团的化合物也包括 N-氧化物。

在化合物包含若干胺官能团的情况下, 可将一个或多个氮原子氧化成 N-氧化物。N-氧化物的具体实例为叔胺的 N-氧化物或含氮杂环的氮原子的 N-氧化物。

N-氧化物可通过以下方法来制备: 相应的胺用氧化剂(例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸))处理, 参见例如 *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. 更具体地, 可通过 L. W. Deady(*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514)的方法来制备 N-氧化物, 在所述方法中, 使胺化合物与间氯过氧苯甲酸(MCPBA)例如在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中反应。

可利用本领域众所周知的技术, 在化合物的羟基或羧基和合适的羧酸或醇反应伴侣(reaction partner)之间来制备酯。酯的实例为包含基团  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$  的化合物, 其中 R 为酯取代基, 例如  $\text{C}_{1-7}$  烷基、 $\text{C}_{3-20}$  杂环基或

C<sub>5-20</sub> 芳基, 优选为 C<sub>1-7</sub> 烷基。酯基的具体实例包括但不限于 -C(=O)OCH<sub>3</sub>、-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 和 -C(=O)OPh。酰氧基(反酯)的实例通过 -OC(=O)R 来表示, 其中 R 为酰氧基取代基, 例如 C<sub>1-7</sub> 烷基、C<sub>3-20</sub> 杂环基或 C<sub>5-20</sub> 芳基, 优选为 C<sub>1-7</sub> 烷基。酰氧基的具体实例包括但不限于 -OC(=O)CH<sub>3</sub>(乙酰氧基)、-OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(=O)Ph 和 -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph。

作为化合物前药的衍生物可在体内或体外转化成母体化合物之一。通常, 化合物的至少一种生物活性在化合物的前药形式中降低, 并且可通过转化前药从而释放化合物或其代谢物来活化。一些前药为活性化合物的酯(例如生理上可接受的代谢上不稳定的酯)。在代谢期间, 酯基(-C(=O)OR)被裂解, 从而得到活性药物。这些酯可通过例如对母体化合物中的任意羧基(-C(=O)OH)进行酯化来制备, 如果需要, 预先对母体化合物中的任意其它反应性基团进行保护, 接下来根据需要进行脱保护。

这些代谢上不稳定的酯的实例包括式 -C(=O)OR 所表示的那些酯, 其中 R 为 C<sub>1-7</sub> 烷基(例如 -Me(甲基)、-Et(乙基)、-nPr(正丙基)、-iPr(异丙基)、-nBu(正丁基)、-sBu(仲丁基)、-iBu(异丁基)、-tBu(叔丁基))、C<sub>1-7</sub> 氨基烷基(例如氨基乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-(4-吗啉代)乙基)和酰氧基-C<sub>1-7</sub> 烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基、新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、1-乙酰氧基乙基、1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-羧氧基乙基、1-(苯甲酰氧基)乙基、异丙氧基-羧氧基甲基、1-异丙氧基-羧氧基乙基、环己基-羧氧基甲基、1-环己基-羧氧基乙基、环己基氧基-羧氧基甲基、1-环己基氧基-羧氧基乙基、(4-四氢吡喃基氧基)羧氧基甲基、1-(4-四氢吡喃基氧基)羧氧基乙基、(4-四氢吡喃基)羧氧基甲基和 1-(4-四氢吡喃基)羧氧基乙基)。

另外, 一些前药通过酶来活化, 从而得到活性化合物或在进一步化学反应后得到活性化合物的化合物(例如在 ADEPT、GDEPT、LIDEPT 等中)。例如, 前药可以是糖衍生物或其它糖苷缀合物, 或可以是氨基酸酯衍生物。

其它衍生物包括化合物的偶联伴侣, 其中化合物与偶联伴侣连接, 例如通过与化合物发生化学偶联或与之发生物理缔合。偶联伴侣的实例包括标记分子或报道分子、承载物质、载体或运输分子、效应子、药物、抗体或抑制剂。偶联伴侣可通过化合物的合适官能团(例如羟基、羧基或氨基)来与本发明的化合物发生共价连接。其它衍生物包括将化合物与脂质体配制在一起。



在化合物包含手性中心的情况下，化合物的各种光学形式(例如对映异构体、差向异构体和非对映异构体及外消旋混合物)都在本发明的范围内。

化合物可按多种不同的几何异构形式和互变异构形式存在，并且所涉及的化合物包括所有这些形式。为了避免疑问，在化合物可按几种几何异构形式或互变异构形式之一存在并且只具体描述或显示了一种形式的情况下，所有其它形式都仍然包括在本发明的范围内。

化合物的给药量随所治疗的患者而变化，并且化合物的给药量为每天约 100ng/kg 体重至 100mg/kg 体重，优选为每天 10pg/kg 至 10mg/kg。例如，剂量可由本领域技术人员根据本申请所公开的内容和本领域的知识来容易地确定。因而，技术人员能够容易地确定组合物中化合物和任选添加剂、媒介物和/或载体的量，也可容易地确定在本发明的方法中所给药的量。

本发明的化合物已经显示出体外抑制  $\beta$  分泌酶(包括 BACE)活性。已经显示的是， $\beta$  分泌酶的抑制剂可用于阻断 A $\beta$  肽的形成或积聚，因此在治疗阿尔茨海默病和与 A $\beta$  肽水平提高和/或 A $\beta$  肽沉积相关的其它神经变性疾病中具有有益的作用。因此，相信本发明的化合物可用于治疗阿尔茨海默病和与痴呆相关的疾病。因此，预期本发明的化合物及其盐具有对抗年龄相关疾病(例如阿尔茨海默病及其它 A $\beta$  相关病理，例如唐氏综合征和  $\beta$ -淀粉样血管病)的活性。预期本发明的化合物最有可能与很多种认知缺陷增强药物联用，但也可作为单一的药物来使用。

大体上，本发明的化合物已经在以下所描述的一种或两种测定中被确定为具有 100 微摩尔浓度或小于 100 微摩尔浓度的 IC<sub>50</sub> 值。

### IGEN 测定

将酶以 1:30 稀释在 40mM MES pH 5.0 中。将储备底物在 40mM MES pH 5.0 中稀释至 12 $\mu$ M。将 PALMEB 溶液加至底物溶液(稀释度为 1:100)。将化合物的 DMSO 储备溶液或单独的 DMSO 在 40mM MES pH 5.0 中稀释至所期望的浓度。测定在 96 孔 PCR 板(Nunc)中进行。将化合物的 DMSO(3 $\mu$ L)溶液加至板，然后添加酶(27 $\mu$ L)，与化合物一起预孵育 5 分钟。然后，反应用底物(30 $\mu$ L)来启动。酶的最终稀释度为 1:60；底物的最终浓度为 6 $\mu$ M(K<sub>m</sub> 为 150 $\mu$ M)。在室温反应 20 分钟后，反应通过以下方法来停止：取出 10 $\mu$ L 的反应混合物，然后将其以 1:25 稀释在 0.20M Tris pH 8.0 中。将化合物手

动地加至板, 然后所有剩余的液体操作都在 CyBi-Well 仪器上进行。

将所有抗体和链霉抗生物素蛋白涂覆的珠子稀释在 PBS(包含 0.5%BSA 和 0.5%吐温 20)中。产物通过以下方法来定量: 将 50 $\mu$ L 稀释度为 1:5000 的新生表位抗体(neoepitope antibody)加至 50 $\mu$ L 稀释度为 1:25 的反应混合物。然后, 添加 100 $\mu$ L 的 PBS(0.5%BSA, 0.5%吐温 20), 其含有 0.2mg/mL IGEN 珠子和稀释度为 1:5000 的钆标记的山羊抗兔(Ru-Gar)抗体。新生表位抗体的最终稀释度为 1:20000, Ru-Gar 的最终稀释度为 1:10000, 珠子的最终浓度为 0.1mg/mL。在室温孵育 2 小时后, 混合物在 IGEN 仪器上用 CindyAB40 程序来读取。单独添加 DMSO 用于定义 100%活性。在单刺测定(single-poke assay)中, 20 $\mu$ M 对照抑制剂用于定义 0%的对照活性, 100nM 抑制剂定义了 50%的对照活性。对照抑制剂也在剂量响应测定中使用, 其 IC<sub>50</sub> 为 100nM。

### 荧光测定

将酶以 1:30 稀释在 40mM MES pH 5.0 中。将储备底物在 40mM MES pH 5.0 中稀释至 30 $\mu$ M。将 PALMEB 溶液加至底物溶液(稀释度为 1:100)。将酶和底物储备溶液保持在冰上, 直至将其置于储备板中。利用 Platemate-plus 仪器来进行所有液体操作。将酶(9 $\mu$ L)加至板, 然后添加 1 $\mu$ L 化合物的 DMSO 溶液, 预孵育 5 分钟。当测试化合物的剂量响应曲线时, 在洁净的 DMSO 中进行稀释, 然后如以上所描述的那样添加 DMSO 储备液。添加底物(10 $\mu$ L), 然后反应在室温避光进行 1 小时。测定在 Corning 384 孔板(圆底、低容量、非结合性表面)(Corning #3676))中进行。酶的最终稀释度为 1:60; 底物的最终浓度为 15 $\mu$ M(K<sub>m</sub> 为 25 $\mu$ M)。产物的荧光在 Victor II 板读取器上利用方案标记的 Edans 肽来测量, 激发波长为 360nm, 发射波长为 485nm。DMSO 对照定义了 100%活性水平, 0%活性利用 50 $\mu$ M 的对照抑制剂(其完全阻断酶功能)来定义。对照抑制剂也在剂量响应测定中使用, 其 IC<sub>50</sub> 为 95nM。

### $\beta$ -分泌酶全细胞测定

HEK-Fc33-1 的产生:

使编码完整长度 BACE 的 cDNA 与三氨基酸连接体(Ala-Val-Thr)一起在框架内融合至人 IgG1 的 Fc 部分(始于氨基酸 104)。然后, 将 BACE-Fc 结构

克隆到 GFP/pGEN-IRES-neoK 载体(AstraZeneca 所专有的一种载体)中, 用于在哺乳动物细胞中进行蛋白质表达。利用磷酸钙法将表达载体稳定地转染到 HEK-293 细胞中。菌落用 250 $\mu$ g/mL 的 G-418 来选择。进行有限的稀释克隆, 从而得到均质的细胞系。克隆利用自行开发的 ELISA 测定通过 APP 表达的水平 and 条件培养基中所分泌的 A $\beta$  的水平来表征。BACE/Fc 克隆 Fc33-1 的 A $\beta$  分泌是适中的。

#### 细胞培养:

使稳定表达人 BACE 的 HEK293 细胞(HEK-Fc33)在 37°C 在 DMEM 中生长, 所述 DMEM 包含 10%热抑制的 FBS、0.5mg/mL 抗菌-抗真菌溶液和 0.05mg/mL 的选择性抗生素 G-418(selection antibiotic G-418)。

#### A $\beta$ 40 释放测定:

当融合率为 80 至 90%之间时, 收集细胞。将 100 $\mu$ L 的细胞(细胞密度为 150 万个/mL)加至透明平底白色 96 孔细胞培养板(Costar 3610)或透明平底 96 孔细胞培养板(Costar 3595), 所述板在细胞培养基中包含 100 $\mu$ L 的抑制剂, 而 DMSO 的最终浓度为 1%。将板在 37°C 孵育 24 小时后, 将 100 $\mu$ L 细胞培养基转移至圆底 96 孔板(Costar 3365), 以定量 A $\beta$ 40 水平。保存细胞培养板, 用于在以下的 ATP 测定中进行 ATP 测定。向圆底板的每个孔都添加 50 $\mu$ L 的检测溶液(包含 0.2 $\mu$ g/mL 的 R $\alpha$ A $\beta$ 40 抗体和 0.25 $\mu$ g/mL 生物素化的 4G8 抗体(在含有 0.5%BSA 和 0.5%吐温 20 的 DPBS 中制备)), 然后在 4°C 孵育至少 7 小时。然后, 每个孔都添加 50 $\mu$ L 溶液(在与以上相同的缓冲液中制备), 所述溶液包含 0.062 $\mu$ g/mL 钆标记的山羊抗兔抗体和 0.125mg/mL 链霉抗生物素蛋白涂覆的 Dyna 珠子(Dynabead)。将板在 22°C 在板振荡器上振荡 1 小时, 然后板在 IGEN M8 分析仪中测量 ECL 计数。A $\beta$  标准曲线用以下方法得到: 在与细胞基础测定相同的细胞培养基中对已知浓度的 A $\beta$  储备溶液进行 2 倍连续稀释。

#### ATP 测定:

如以上所指出, 在从细胞培养板转移 100 $\mu$ L 培养基用于 A $\beta$ 40 检测后, 保存仍然包含细胞的板, 用于细胞毒性测定, 所述细胞毒性测定利用测量总细胞 ATP 的测定试剂盒(ViaLight<sup>TM</sup> Plus)(Cambrex BioScience)来进行。简要地, 向板的每个孔都添加 50 $\mu$ L 细胞溶解试剂。将板在室温孵育 10 分钟。添加 100 $\mu$ L 复溶的(reconstituted)ViaLight<sup>TM</sup> Plus 试剂用于 ATP 测量, 2 分钟

后, 每个孔的发光度(luminescence)在 LJI 板读取器或 Wallac Topcount 中测量。

### **BACE Biacore 方案**

传感芯片的制备:

将肽过渡态等构物(transition state isostere, TSI)或者乱序版本的肽 TSI 连接至 Biacore CM5 传感芯片的表面, 从而在 Biacore 3000 仪器上测定 BACE。CM5 传感芯片的表面具有可用于偶联肽的 4 条不同通道。乱序的肽 KFES-抑制素-ETIAEVENV(KFES-statine-ETIAEVENV)与通道 1 偶联, 而 TSI 抑制剂 KTEEISEVN-抑制素-VAEF(KTEEISEVN-statine-VAEF)与同一芯片的通道 2 偶联。将这两种肽以 0.2mg/mL 溶解在 20mM 乙酸钠(pH 为 4.5)中, 然后溶液以 14000rpm 离心, 从而除去所有颗粒。葡聚糖层上的羧基通过以下方法来活化: 以 5 $\mu$ L/分钟的速率注射 0.5M N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(EDC)和 0.5M N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)的 1:1 混合物, 持续 7 分钟。然后, 将对照肽的储备溶液以 5 $\mu$ L/分钟的速率注射到通道 1 中, 持续 7 分钟, 然后剩余的活化羧基通过以下方法来阻断: 以 5 $\mu$ L/分钟的速率注射 1M 乙醇胺, 持续 7 分钟。

测定方案:

将 BACE 在乙酸钠缓冲液 pH 4.5(电泳缓冲液减去 DMSO)中稀释至 0.5 $\mu$ M, 进行 BACE Biacore 测定。将稀释的 BACE 与 DMSO 或化合物的 DMSO 稀释液混合, DMSO 的最终浓度为 5%。将 BACE/抑制剂混合物在 4 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时, 然后以 20 $\mu$ L/分钟的速率注射到 CM5 Biacore 芯片的通道 1 和 2 中。当 BACE 与芯片结合时, 信号以响应单位(RU)来测量。与通道 2 上的 TSI 抑制剂结合的 BACE 产生某种信号。BACE 抑制剂的存在通过与 BACE 结合由此抑制 BACE 与芯片上的肽 TSI 相互作用而使所述信号减小。与通道 1 的任何结合都是非特异性的, 并且从通道 2 的响应值减去。将 DMSO 对照定义为 100%, 并且将化合物的作用报道为相对于 DMSO 对照的抑制百分比。

### **hERG 测定**

细胞培养:

使(Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005中记载的)表达 hERG 的中国仓鼠卵巢 K1(CHO)细胞在 F-12 Ham 培养基中在 37°C 在加湿的环境(5%CO<sub>2</sub>)中生长至半数融合, 所述 F-12 Ham 培养基含有 L-谷氨酰胺、10% 胎牛血清(FCS)和 0.6mg/ml 潮霉素(都得自 Sigma-Aldrich)。使用前, 单层利用预温热(37°C)的 Versene 1:5000 (Invitrogen)的 3ml 等份液来洗涤。吸出此溶液后, 将烧瓶在孵育器中在 37°C 与另外 2ml 的 Versene 1:5000 一起孵育 6 分钟。然后, 细胞通过轻轻敲击而与烧瓶底分开, 然后将 10ml 的 Dulbecco 磷酸盐缓冲盐水(包含钙(0.9 mM)和镁(0.5 mM))(PBS; Invitrogen)加至烧瓶, 然后将其吸到 15ml 离心管中, 之后离心(50g, 4 分钟)。放弃所得到的上清液, 然后将沉淀小心地重新悬浮在 3ml 的 PBS 中。将细胞悬浮液的 0.5ml 等份液取出, 然后在自动化的读取器(Cedex; Innovatis)中确定活细胞的数目(基于锥虫蓝不相容法(trypan blue exclusion)), 从而可用 PBS 调整细胞重新悬浮液的体积, 以得到期望的最终细胞浓度。当涉及此参数时, 引用测定中该点时的细胞浓度。用于在 IonWorks™ HT 上调整电压偏移(voltage offset)的 CHO-Kv1.5 细胞以相同的方法来培养和制备, 以供使用。

#### 电生理学:

此装置的原理和操作记载在(Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003)中。简要地, 所述技术以 384 孔板(PatchPlate™)为基础, 其中利用抽吸来将细胞定位在使两个独立流体腔室分开的小洞上, 并且使细胞保持在其上, 由此在每个孔中试图进行记录。一旦进行了封闭, 就将 PatchPlate™的底侧上的溶液变成一种包含两性霉素 B 的溶液。此溶液可穿透在每个孔中覆盖洞的细胞膜片(patch of cell membrane), 由此使穿孔全细胞膜片钳记录实际上得以进行。

使用  $\beta$ -Test IonWorks™ HT(Essen Instrument)。此装置不能对溶液进行温热, 因此如以下那样在室温(约 21°C)进行操作。在“缓冲液”位置的容器装有 4ml 的 PBS, 而在“细胞”位置的容器装有以上所描述的 CHO-hERG 细胞悬浮液。将包含待测试化合物(为其最终测试浓度的 3 倍)的 96 孔板(V 形底, Greiner Bio-one)置于“板 1”位置, 而将 PatchPlate™钳夹到 PatchPlate™位置。将每块化合物板设计出 12 列, 从而能构建 10 条由 8 个点连成的浓度-作用曲线; 板上剩余的两列用媒介物(DMSO 的最终浓度为 0.33%)和最大阻断浓度之上的西沙必利(最终浓度为 10 $\mu$ M)占据, 媒介物用于定义测定基线, 最

大阻断浓度之上的西沙必利用于定义 100%抑制水平。然后, IonWorks™ HT 的射流头(F 头)将 3.5 $\mu$ l 的 PBS 加至 PatchPlate™ 的每个孔, 并且其底侧用“内部”溶液灌注, 所述“内部”溶液具有以下组分(单位为 mM): 葡萄糖酸钾 (K-Gluconate) 100、KCl 40、MgCl<sub>2</sub> 3.2、EGTA 3 和 HEPES 5(所有都为 Sigma-Aldrich; 利用 10M KOH 来将 pH 调整为 7.25-7.30)。在启动和脱泡后, 电子头(E 头)围绕 PatchPlate™ 移动, 进行钻洞测试法(即施加电压脉冲以确定在每个孔中的洞是否开放)。然后, F 头将 3.5 $\mu$ l 的上述细胞悬浮液发送到 PatchPlate™ 的每个孔中, 并且细胞有 200 秒的时间来到达在每个孔中的洞, 并且将洞封闭。此后, E 头围绕 PatchPlate™ 移动, 以确定在每个孔中所得到的封闭电阻。接下来, 将 PatchPlate™ 的底侧溶液变成“进入”溶液, 所述“进入”溶液具有以下组分(单位为 mM): KCl 140、EGTA 1、MgCl<sub>2</sub> 1 和 HEPES 20(利用 10M KOH 来将 pH 调整为 7.25-7.30)连同 100 $\mu$ g/ml 的两性霉素 B(Sigma-Aldrich)。历时 9 分钟用于膜片打孔后, E 头每次围绕 PatchPlate™ 的 48 个孔移动, 以得到添加化合物前的 hERG 电流测量值。然后, F 头将源于化合物板的每个孔的 3.5 $\mu$ l 溶液加至 PatchPlate™ 的 4 个孔(DMSO 在每个孔中的最终浓度为 0.33%)。这通过以下方法来实现: 从化合物板的最稀孔移动到化合物板的最浓孔, 以使任何化合物遗留的影响最小化。孵育约 3.5 分钟后, E 头围绕 PatchPlate™ 的全部 384 个孔移动, 以得到添加化合物后的 hERG 电流测量值。以这种方式可得到非累积浓度-作用曲线, 其中假如在足够百分比的孔中达到验收标准(参见以下), 那么每种浓度的测试化合物的作用都有赖于对 1 至 4 个细胞的记录。

添加化合物前和添加化合物后的 hERG 电流通过单一电压脉冲来引起, 所述单一电压脉冲的组成为在 -70mV 保持 20 秒, 以 160 毫秒的步幅变为 -60mV(从而对泄漏进行评价), 以 100 毫秒的步幅变回为 -70mV, 以 1 秒的步幅变为 +40mV, 以 2 秒的步幅变为 -30mV, 最后以 500 毫秒的步幅变为 -70mV。在添加化合物前和添加化合物后的电压脉冲之间不对膜电势进行任何钳夹。从电流值扣除泄漏值, 这有赖于对在电压脉冲方案开始时在 +10mV 步骤所引起的电流进行评价。以两种方式中的一种对 IonWorks™ HT 中的任何电压偏移进行调整。当确定化合物效力时, 将去极化电压偏斜(depolarising voltage ramp)施加于 CHO-Kv1.5 细胞, 并且注意到一个电压, 电流轨迹(current trace)在此电压出现拐点(即在此点观察到通道由于偏斜方案而活

化)。先前已经在常规的电生理学中利用相同的电压指令确定了出现上述现象的电压,并且发现其为-15mV(数据未显示),因而可将偏移电势(offset potential)录入到 IonWorks™ HT 软件中,将此值用作参考点。当确定 hERG 的基础电生理性质时,任何偏移都通过以下方法来调整:在 IonWorks™ HT 中确定 hERG 尾电流反转电势(reversal potential),将其与在常规电生理学中所确定的值(-82mV)比较,然后在 IonWorks™ HT 软件中进行必要的偏移调整。电流信号以 2.5kHz 的频率来采集。

通过采用在-70mV 初始保持时段的电流的 40 毫秒平均值(基线电流),并且从尾电流响应的峰值扣除所述平均值,借助 IonWorks™ HT 软件从扣除泄漏值的轨迹自动测量扫描前和扫描后的 hERG 电流大小。在每个孔中所引起的电流的验收标准为:扫描前的封闭电阻>60MΩ,扫描前的 hERG 尾电流幅度>150pA,扫描后的封闭电阻>60MΩ。对 hERG 电流的抑制程度通过以下方法来评价:就每个孔而言,扫描后的 hERG 电流值除以各自扫描前的 hERG 电流值。

### 制备方法

本发明的化合物可按有机合成领域技术人员众所周知的多种方法来制备。本发明的化合物可利用以下方法来合成:以下所描述的方法,连同合成有机化学领域所已知的合成方法,或如本领域技术人员所理解的那样对这些方法所进行的变化。这些方法包括但不限于以下所描述的那些方法。在此将本申请所引用的全部文献完整引入作为参考。

本发明的新颖化合物可利用本申请所描述的反应和技术来制备。反应在适于所用试剂和物质的溶剂中进行,并且适于所进行的转化。另外,在下述合成方法的描述中,应该理解的是,选择全部所建议的反应条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和操作工艺)作为所述反应的标准条件,这可容易地被本领域技术人员所理解。有机合成领域技术人员所应该理解的是,存在于分子各部分的官能团必须与所建议的试剂和反应相容。这些对不与反应条件相容的取代基的限制对于本领域技术人员是显而易见的,因此必须使用代替的方法。

用于本申请所含实施例的起始原料是商购的,或通过标准的方法从已知的物质来容易地制备。例如,以下反应是对本申请所涉及的一些起始原

料和实施例的制备的说明，而非对其的限制。

用于制备本发明化合物的一般方法如下：

本发明现通过以下非限制性实施例来说明。

I. 温度以摄氏度(°C)给出；除非另有指出，操作在室温或环境温度(即 18-25°C)进行。

II. 有机溶液用无水硫酸镁干燥；利用旋转蒸发器以至多 60°C 的浴温对溶剂进行减压(600-4000 帕斯卡；4.5-30mmHg)蒸发。

III. 色谱指硅胶快速色谱；薄层色谱(TLC)在硅胶板上进行。

IV. 通常，反应过程借助 TLC 或 HPLC 来跟踪，并且反应时间只是就示例来给定。

V. 熔点是未校正的，并且(dec)表示分解。

VI. 最终产物具有令人满意的质子核磁共振(NMR)光谱。

VII. 当给出时，NMR 数据的形式为主要特征质子的  $\delta$  值，以相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)的百万分数(ppm)给出，将氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )、二甲基亚砜( $\text{DMSO-d}_6$ )或二甲基亚砜/TFA( $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}$ )用作溶剂，在 300MHz 进行测量；使用有关信号形状的常规缩写；就 AB 光谱而言，报道了直接观察到的位移值；耦合常数( $J$ )以 Hz 给出。

VIII. 降低的压力以绝对压力给出，单位为帕斯卡(Pa)；升高的压力以表压给出，单位为巴。

IX. 在氮气气氛下进行非水反应。

X. 溶剂比例以体积:体积(v/v)给出。

XI. 质谱(MS)利用自动化系统通过大气压化学电离(APCI)或电喷雾(+ES)电离来进行。通常，只报道了观察到母体质量的光谱。在同位素分峰(isotopic splitting)导致多重质谱峰的情况下(例如当氯存在时)，就分子而言报道了最低的质量主要离子。

XII. 商购试剂在不进一步纯化的情况下使用。

XIII. 按照 Broxton et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1974, 1, 1769-1771 来制备 1-(3-溴-4-氯苯基)乙酮。

XIV. 质谱利用 Hewlett Packard 5988A 或 MicroMass Quattro-1 质谱仪来记录，并且报道了母体离子的  $m/z$  及其相对强度。

XV. 室温指 20-25°C。



XVI. LC-MS HPLC 条件: 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C8 2mm ID×50mm; 流速为 1.4mL/min; 梯度为从 95%A 历时 3 分钟变为 90%B, 保持 1 分钟, 历时 1 分钟逐渐变为 95%A, 保持 1 分钟, 其中 A=2%乙腈的水溶液(含有 0.1%甲酸), 而 B=2%水的乙腈溶液(含有 0.1%甲酸); UV-DAD 为 210-400nm。

XVII. Agilent 制备性反相 HPLC 条件: 化合物在 Phenomenex Luna C18 反相色谱柱(250×21mm, 粒度为 10 微米)上来纯化。本领域技术人员应该理解的是, 可将粗样品以稀的浓度或浓的浓度溶解在甲醇、DMF 或很大范围的乙腈/水混合物(含有或不含有 TFA、甲醇或 DMF)中。所有纯化都在 220nm 波长进行, 从而收集馏分。保留时间( $t_R$ )=min。Agilent 梯度 1(AG1): 以 0% 乙腈(含有 0.1%TFA)保持 3 分钟, 从 0%乙腈(含有 0.1%TFA)历时 12 分钟逐渐变为 50%乙腈/水(含有 0.1%TFA), 以 50%乙腈/水(含有 0.1%TFA)保持 3 分钟, 从 50%乙腈/水(含有 0.1%TFA)历时 7 分钟变为 100%乙腈/水(含有 0.1%TFA), 流速为 40ml/min。Agilent 梯度 2(AG2): 从 10%乙腈/水(含有 0.1%TFA)历时 20 分钟变为 100%乙腈/水(含有 0.1%TFA), 流速为 40mL/min。Agilent 梯度 3(AG3): 以 0%乙腈(含有 0.1%TFA)保持 3 分钟, 从 0%乙腈(含有 0.1%TFA)历时 25 分钟逐渐变为 100%乙腈/水(含有 0.1%TFA), 流速为 40ml/min。

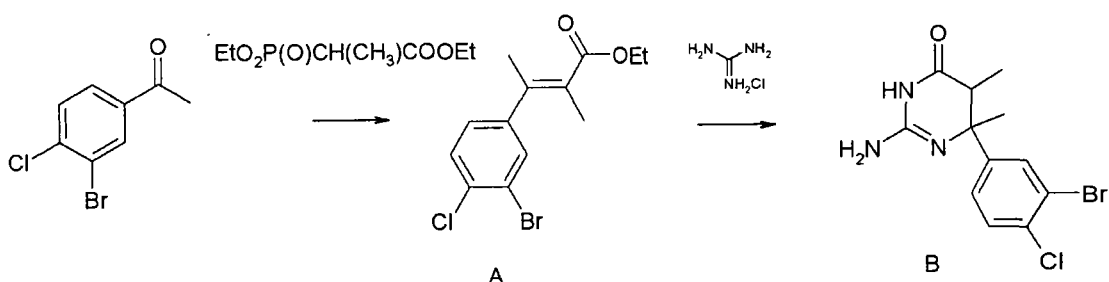
XVIII. 正相色谱条件: 就所选择的中间体而言, 将快速色谱用作纯化方法。Isco CombiFlash Sq 16×仪器: 预装有一次性 RediSep SiO<sub>2</sub> 固定相的色谱柱(大小为 4、12、40 和 120 克); 用所选择的两种溶剂混合物以 5-125mL/min 的流速进行梯度洗脱; 进行 UV 检测(范围为 190-760nm)或定时收集; 流动室光路长度(flow cell path length)为 0.1mm。

XIX. 微波加热方法: 将 Personal Chemistry Smith Synthesizer 单元(单模式, 2.45GHz, 最大为 300W)用于对反应进行微波加热。

XX. 术语和缩写: 溶剂混合物的组成以体积百分比或体积比给出。在 NMR 光谱复杂的情况下, 只报道了特征信号。atm: 大气压; Boc: 叔丁氧基羰基; Cbz: 苄基氧基羰基; DCM: 二氯甲烷; DIPEA: 二异丙基乙基胺; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DMSO: 二甲基亚砷; Et<sub>2</sub>O: 乙醚; EtOAc: 乙酸乙酯; h: 小时; HPLC: 高压液相色谱; min: 分钟; NMP: 1-甲基-2-吡咯烷酮; NMR: 核磁共振; psi: 磅/平方英寸; TFA: 三氟乙酸; THF:

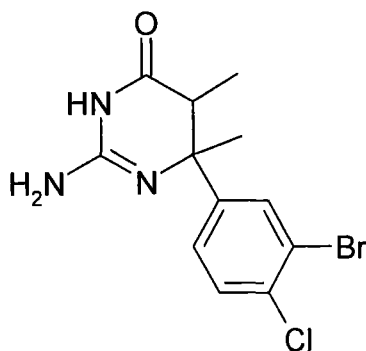
四氢呋喃; ACN: 乙腈。

### 方案 1



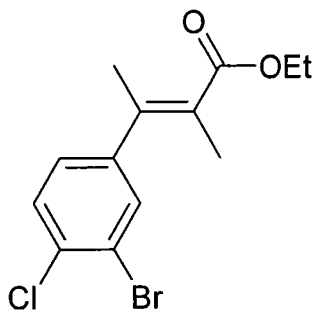
### 实施例 1

2-氨基-6-(3-溴-4-氯苯基)-5,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 1, B)



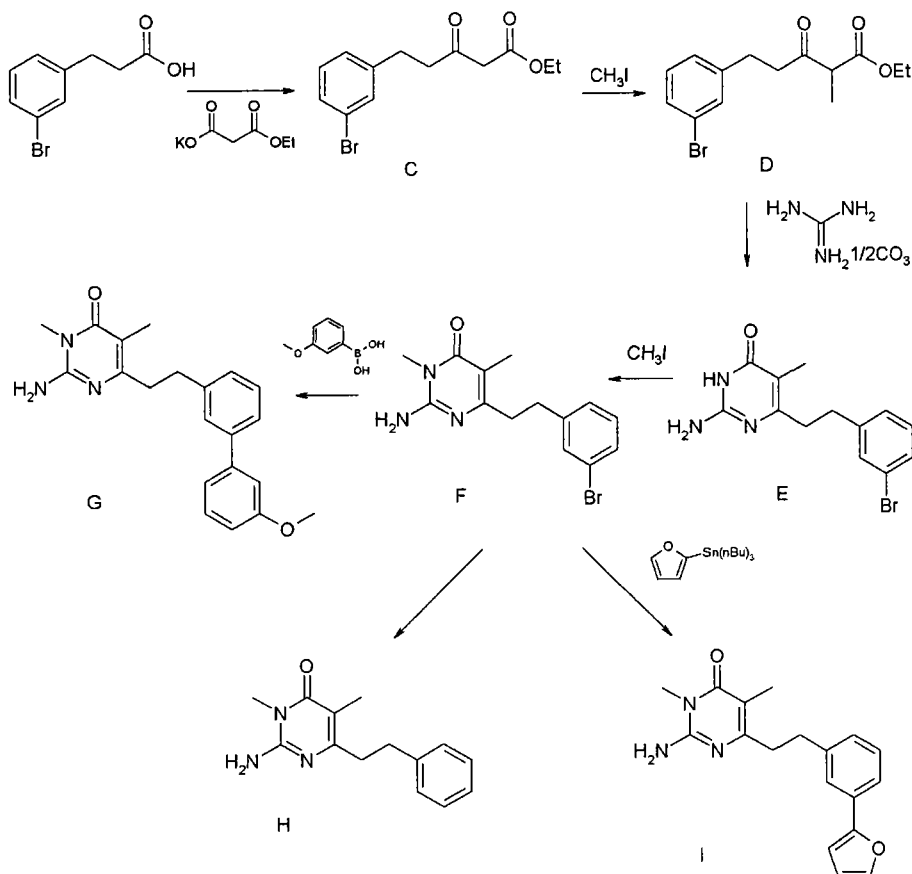
向盐酸胍(0.138g, 1.45mmol)和甲醇钠(0.087g, 2.31mmol)的 NMP(2mL)混悬液添加(2E)-3-(3-溴-4-氯苯基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯(0.100g, 0.29mmol), 然后将微波施加于反应混合物, 在 200°C 保持 15 分钟, 进行两次。减压除去 NMP, 然后向浆液添加乙腈:水:TFA(75:25:0.1, 2mL)及几滴甲醇。除去沉淀物后, 滤液利用 RP-HPLC(AG1)( $t_R$ =13.5min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(6.1mg, 5%得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  0.99 (dd,  $J$ =14.8, 7.1 Hz, 3H), 1.56 (s, 1.8H), 1.80 (s, 1.2H), 3.26 (q,  $J$ =7.1 Hz, 0.4H), 3.39 (q,  $J$ =7.1 Hz, 0.6H), 7.35 (dd,  $J$ =8.6, 2.3 Hz, 0.4H), 7.54 (dd,  $J$ =8.5, 2.3 Hz, 0.6H), 7.70 (dd,  $J$ =8.5, 3.1 Hz, 1.4H), 7.97 (d,  $J$ =2.3 Hz, 0.6H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (330);  $t_R$ =1.63 min。

(2E)-3-(3-溴-4-氯苯基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯(方案 1, A)



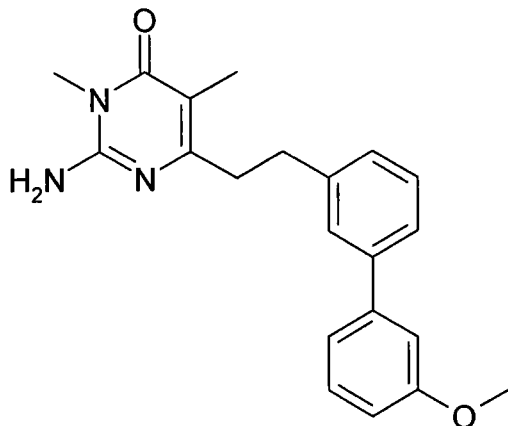
向  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌的 2-(二乙氧基-磷酰基)丙酸乙酯 (triethyl 2-phosphonopropionate)(2.10mL, 9.42mmol)的 THF(10mL)溶液添加正丁基锂的己烷溶液(2.5M, 3.80mL, 9.42mmol), 将反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 10 分钟。向此混合物添加 1-(3-溴-4-氯苯基)乙酮(2.00g, 8.57mmol), 然后将反应混合物温热至室温。18 小时后, 减压除去 THF, 然后将黄色固体与己烷(50mL)一起研磨 1 小时。混合物用硅藻土过滤, 然后对滤液进行减压浓缩, 得到标题化合物的 E/Z-异构体的混合物(2.40g)。液相色谱上的两个峰的比例为 40:60,  $t_{\text{R}}$  为 2.98 和 3.08 分钟。此混合物在不进一步纯化的情况下在下一个反应中使用。

## 方案 2



**实施例 2**

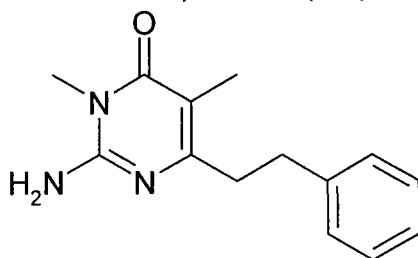
**2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 2, G)**



向 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮(100.0mg, 0.310mmol)添加碳酸铯(303.0mg, 0.931mmol)、3-甲氧基苯基硼酸(61.0mg, 0.403mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(11.0mg, 0.0155mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇(2.0ml, 7:3:2)。将微波施加于反应混合物, 在 150°C 保持 15 分钟, 之后除去水层, 然后减压除去有机溶剂。向所得到的棕色胶状物添加乙腈:水:TFA(75:25:0.1, 2.0mL), 然后除去所形成的沉淀物。滤液利用 RP-HPLC AG2( $t_R$ =14.2min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(47.3mg, 32%得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.79 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.95 (d,  $J$ =9.9 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$ =2.1 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.53 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (350);  $t_R$ =2.07min。

**实施例 3**

**2-氨基-3,5-二甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 2, H)**

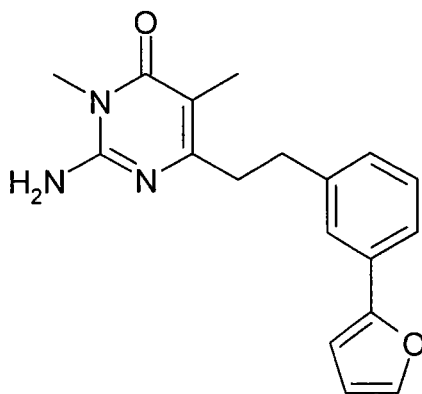


向 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮(100.0mg, 0.310mmol)的 20mL 甲醇溶液添加 10%钯/碳(约 15mg), 然后用 50psi 的氢气

向反应混合物充气。在 Parr Shaker 上振摇 1 小时后，过滤除去催化剂，然后将溶剂从滤液减压除去。将所得到的残余物溶解在乙腈(2.0mL)及几滴水中，然后利用 RP-HPLC AG2( $t_R$ =6.7min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干，得到标题化合物(26.6mg, 24%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.75 (s, 3H), 2.77-2.90 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 7.21-7.34 (m, 5H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (244);  $t_R$ =1.55min。

#### 实施例 4

2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 2, I)

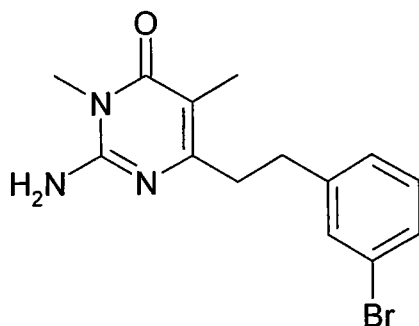


向 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮(100.0mg, 0.310mmol)的 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇(2.0ml, 7:3:2)溶液添加碳酸铯(303.0mg, 0.931mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(11.0mg, 0.0155mmol)和 2-(三丁基甲锡烷基)呋喃(0.293mL, 0.931mmol)。将微波施加于反应混合物，在 150°C 保持 15 分钟，之后除去水层，然后减压除去有机溶剂。向所得到的棕色油状物添加乙腈(2.0mL)及几滴水，然后除去所形成的沉淀物。滤液利用 RP-HPLC AG2( $t_R$ =9.1min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干，得到标题化合物(30.6mg, 23%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.81 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 6.59 (dd,  $J$ =3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$ =3.3 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d,  $J$ =1.1 Hz, 1H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (244);  $t_R$ =1.98min。

#### 实施例 5

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3,5-二甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方

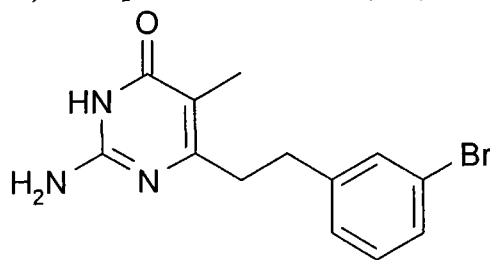
## 案 2, F)



向 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮(573.0mg, 1.86mmol)的乙醇(10mL)混悬液添加粉末状氢氧化钾(188.0mg, 3.35mmol)。一旦均质,就添加甲基碘(0.417mL, 6.69mmol),然后将反应混合物回流加热。6 小时后,减压除去溶剂,然后将所得到的固体在高真空下贮存 18 小时。添加水(50mL),然后将固体研磨 2 小时。对沉淀物进行过滤,然后在 50°C 置于高真空下,得到粗制白色粉末(520mg, 87%得率)。大部分物质按原样来使用,同时将 100mg 溶解在乙腈/水中,然后通过 RP-HPLC AG2( $t_R$ =8.5min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干,得到标题化合物(46.7mg, 29%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.80 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.43 (d,  $J$ =7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (322);  $t_R$ =1.78min。

## 实施例 6

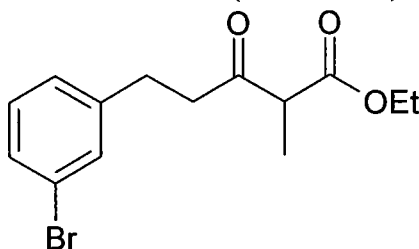
## 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮(方案 2, E)



向 5-(3-溴苯基)-2-甲基-3-氧代戊酸乙酯的粗浆液添加乙醇(10.0mL)和碳酸脲(1.20g, 6.69mmol),然后将反应混合物回流。4 小时后,减压除去有机溶剂,然后将所得到的固体在 50°C 置于高真空下。将粗物质在水/乙醇中结晶,然后将晶体在 50°C 置于高真空下,得到标题化合物(607mg, 59%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.73 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J$ =5.3, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$

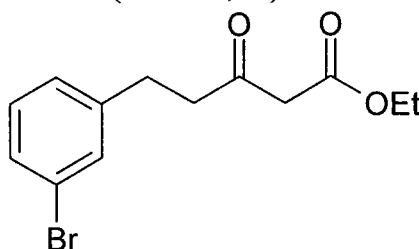
(308);  $t_R=1.70\text{min}$ 。

5-(3-溴苯基)-2-甲基-3-氧代戊酸乙酯(方案 2, D)



向 J-Kem 管中的 5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯(1.00g, 3.34mmol)添加 THF(10.0mL)和叔丁醇钾的 THF 溶液(1.0M, 4.01mL, 4.01mmol)。搅拌 10 分钟后, 添加甲基碘(0.31mL, 5.01mmol), 将反应混合物在室温搅拌 1 小时 45 分钟。反应用盐酸(1M, 4.0mL)淬灭, 接下来添加 2.0ml 饱和氯化钠水溶液。搅拌 20 分钟后, 除去水层, 然后在 Genevac 蒸发器上除去有机溶剂, 得到粗标题化合物, 其在不进一步纯化的情况下在下一个反应中使用。m/z (+ES) M+1 (313);  $t_R=2.42\text{min}$ 。

5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯(方案 2, C)



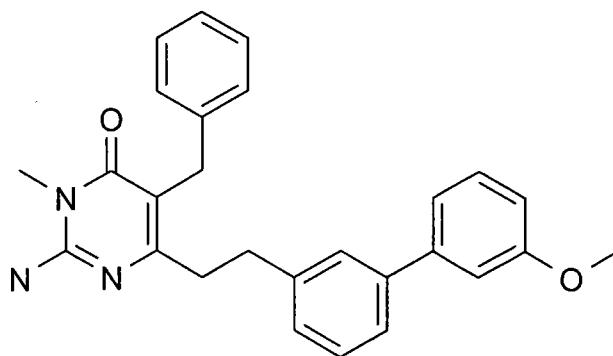
向氯化镁(10.39g, 109.14mmol)和丙二酸乙酯单钾盐(potassium ethyl malonate)(15.60g, 91.68mmol)的乙腈(600mL)溶液添加三乙胺(19.5mL, 139.70mmol)。在另一个容器中, 向 3-(3-溴苯基)丙酸(10.00g, 43.66mmol)的 150ml 乙腈溶液添加 1,1'-羰二咪唑(7.79g, 48.02mmol)。搅拌 2.5 小时后, 将混合物转移至添加漏斗, 然后逐滴加至上述丙二酸酯盐反应混合物。在室温搅拌 18 小时后, 将反应混合物回流加热 3 小时, 然后冷却至室温。对固体进行过滤, 然后对滤液进行减压蒸发。将上述固体在乙酸乙酯和盐酸(1M)之间分配。向有机层添加先前分离的滤液, 然后有机层用盐酸(1M)和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压除去溶剂。将所得到的油状物重新溶解在乙酸乙酯中, 然后用水与饱和碳酸氢钠溶液的 4:1 稀释液洗涤 3 次, 用盐酸(1M)洗涤 1 次, 用盐水洗涤 1 次, 用硫酸镁干燥, 然后减压除去溶剂, 得到标题化合物(13.19g, 100.8%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$

1.17 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 2.75-2.92 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.08 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.43 (s, 1H);  $m/z$  (+ES)  $M+1$  (299);  $t_R=2.29$ min.

以下化合物按照方案 2 来制备, 使用苄基溴来代替甲基碘。利用实施例 2 的条件将实施例 8 用于制备实施例 7。

### 实施例 7

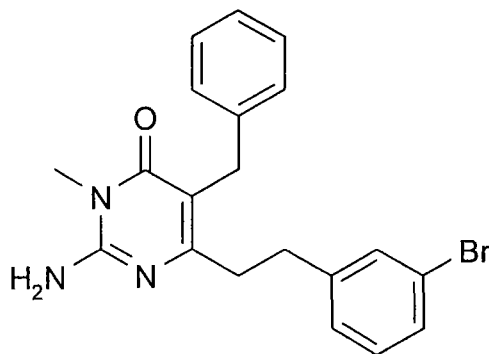
2-氨基-5-苄基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TFA}-d$ )  $\delta$  缺少一个芳族质子, 2.72-2.80 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J=8.2$ , 2.0 Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 7H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (426);  $t_R=2.41$ min.

### 实施例 8

2-氨基-5-苄基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐

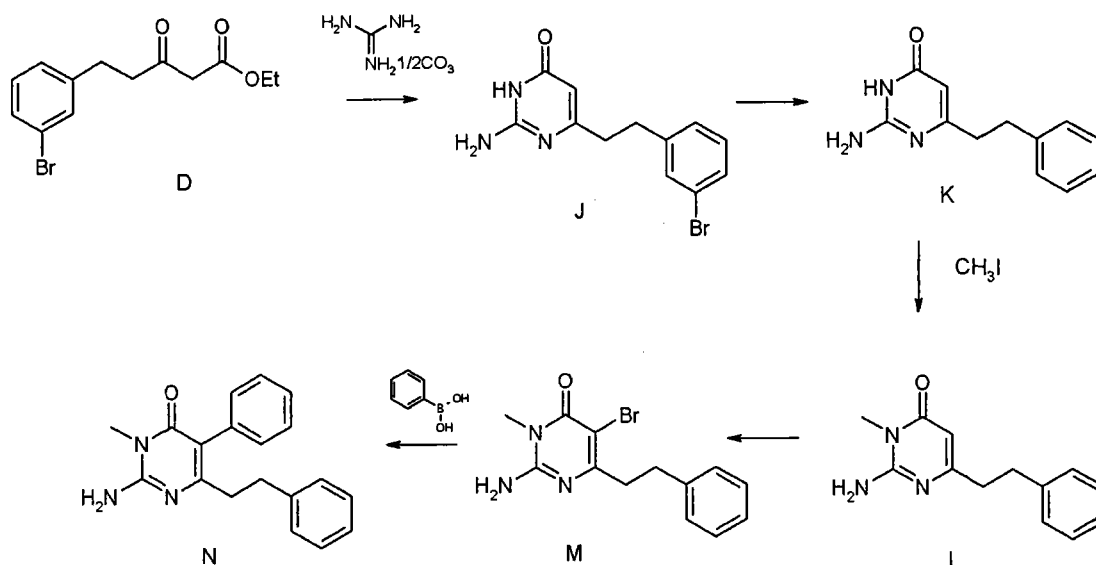


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TFA}-d$ )  $\delta$  2.64-2.72 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.17-7.31 (m, 7H), 7.39-7.46 (m, 2H);  $m/z$



(APCI+) M+1 (398);  $t_R=2.20\text{min}$ 。

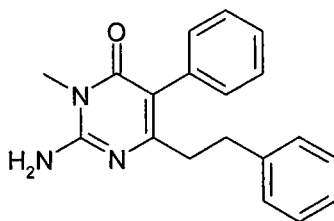
### 方案 3



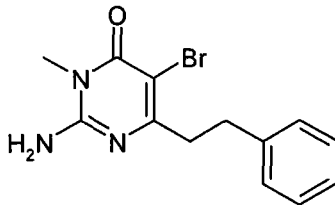
### 实施例 9

2-氨基-3-甲基-5-苯基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 3,

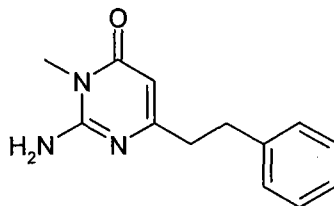
N)



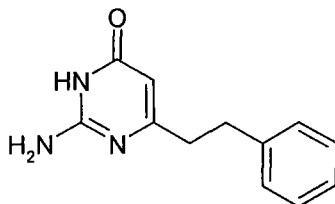
向 2-氨基-5-溴-3-甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮(100.0mg, 0.324mmol)添加碳酸铯(317.0mg, 0.973mmol)苯基硼酸(51.0mg, 0.422mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(12.0mg, 0.0162mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇(2.0mL, 7:3:2)。将微波施加于反应混合物, 在 150°C 保持 15 分钟, 之后除去水层, 然后减压除去有机溶剂。向所得到的棕色胶状物添加 DMF:乙腈:水(7:3:2, 2.0mL), 然后除去所形成的沉淀物。滤液利用 RP-HPLC AG2( $t_R=8.94\text{min}$ )来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(44.0mg, 32%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  2.58-2.63 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 3H);  $m/z$  (APCI+) M+1 (306);  $t_R=1.95\text{min}$ 。

**实施例 10****2-氨基-5-溴-3-甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮(方案 3, M)**

向冰浴冷却的 2-氨基-3-甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮(900mg, 3.92mmol)的 DMF 混悬液添加 *N*-溴琥珀酰亚胺(765mg, 4.32mmol), 然后将反应混合物温热至室温。10 分钟后, 反应混合物用 250ml 水稀释, 白色沉淀物通过过滤来分离, 然后在 50°C 高真空干燥过夜, 得到标题化合物(980mg, 81%得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TFA-*d*) δ 2.87-2.98 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 7.22-7.35 (m, 5H); *m/z* (APCI+) *M*+1 (308); *t<sub>R</sub>*=2.01min。

**2-氨基-3-甲基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮(方案 3, L)**

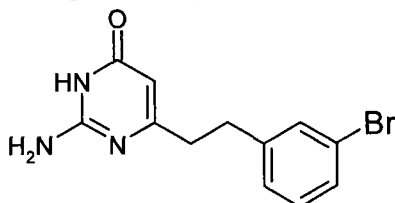
向 2-氨基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮(1.76g, 5.94mmol)的乙醇(15mL)混悬液添加粉末状氢氧化钾(0.934g, 16.64mmol)。一旦均质, 就添加甲基碘(1.33mL, 21.39mmol), 然后将反应混合物回流加热。2.5 小时后, 减压除去溶剂, 然后对所得到的固体进行高真空干燥。与水(50mL)一起研磨 2 小时后, 对沉淀物进行过滤, 然后在 50°C 高真空干燥 18 小时, 得到标题化合物(1.110g, 80%得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TFA-*d*) δ 2.75-2.83 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H); *m/z* (APCI+) *M*+1 (230); *t<sub>R</sub>*=1.32min。

**2-氨基-6-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮(方案 3, K)**

向 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮(1.75g, 5.95mmol)的甲醇

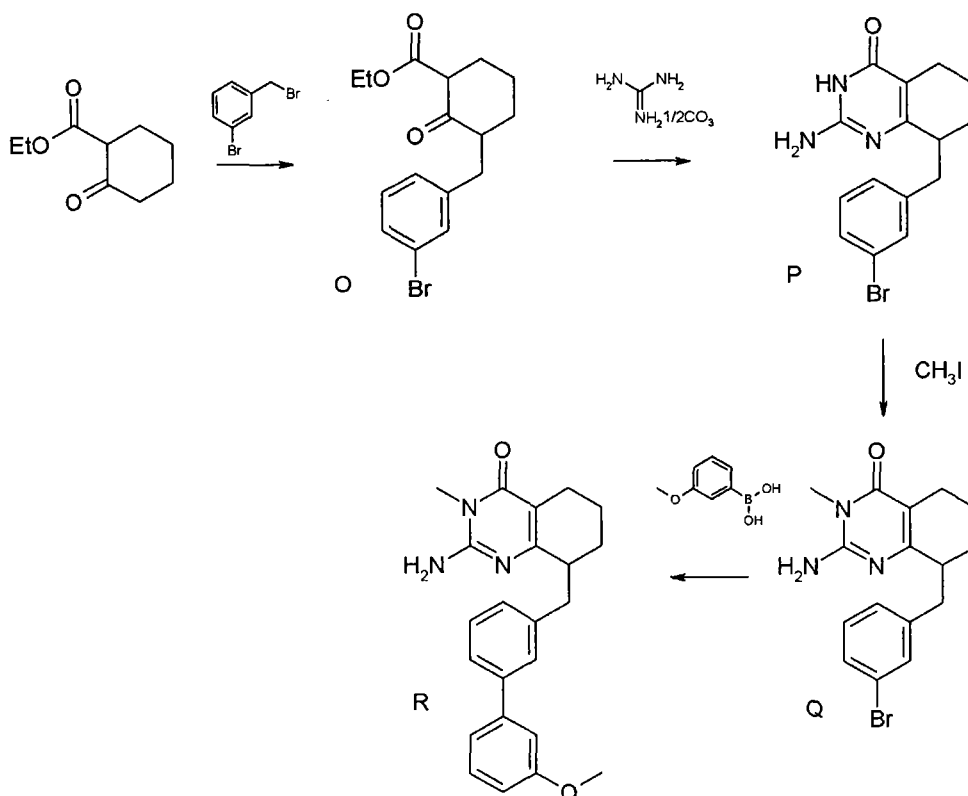
混悬液添加 10%钨/碳(175mg, 0.164mmol), 然后用 50psi 的氢气向容器充气。在 Parr Shaker 上振摇 1.5 小时后, 对催化剂进行过滤, 然后减压除去溶剂, 得到标题化合物, 其在不纯化的情况下按原样在下一个反应中使用。m/z (APCI+) M+1 (216);  $t_R$ =1.25min。

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮(方案 3, J)



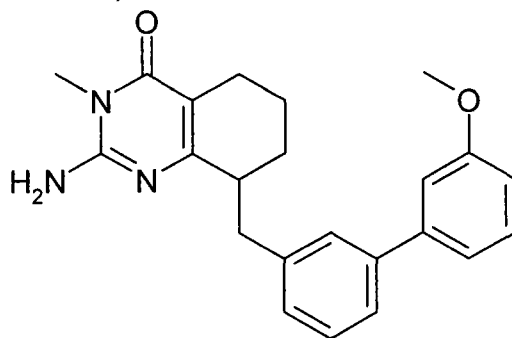
将 5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯(各 1.00g, 3.34mmol)加至 3 个容器, 接下来将乙醇(10.0mL)和碳酸脲(1.20g, 6.69mmol)加到每份反应混合物中, 然后将反应混合物回流 4 小时。将反应混合物合并, 然后减压除去有机溶剂。在 50°C 对所得到的白色固体进行高真空干燥。将粗物质在水/乙醇中结晶, 然后在 50°C 对晶体进行高真空干燥, 得到标题化合物(1.75g, 59%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  2.75-2.82 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.53 (s, 1H); m/z (APCI+) M+1 (294);  $t_R$ =1.39min。

方案 4



**实施例 14**

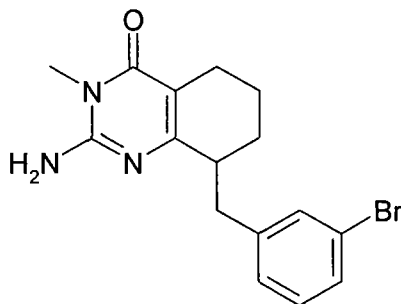
2-氨基-8-[(3'-甲氧基联苯-3-基)甲基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 4, R)



向粗 2-氨基-8-(3-溴苄基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮(100.0mg, 0.299mmol)添加碳酸铯(283.0mg, 0.870mmol)、3-甲氧基苯基硼酸(57.0mg, 0.377mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(10.0mg, 0.0145mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇(2.0mL, 7:3:2)。将微波施加于反应混合物, 在 150°C 保持 15 分钟, 之后除去水层, 然后对有机溶剂进行减压蒸发。向所得到的棕色胶状物添加 DMF, 除去所形成的沉淀物, 然后滤液利用 RP-HPLC AG2( $t_R$ =11.4min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(41.6mg, 28%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.43-1.81 (m, 4H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.70 (t,  $J$ =12.9 Hz, 1H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.96 (dd,  $J$ =8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.54-7.65 (m, 2H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (376);  $t_R$ =2.20min。

**实施例 15**

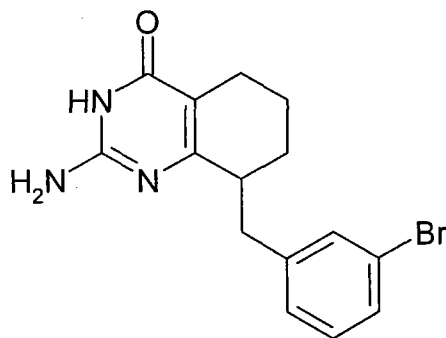
2-氨基-8-(3-溴苄基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 4, Q)



向粗 2-氨基-8-(3-溴苄基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮(100.0mg, 0.299mmol)的乙醇(2.0mL)溶液添加粉末状氢氧化钾(30.0mg, 0.539mmol)。一旦均质, 就添加甲基碘(0.067mL, 1.077mmol), 然后将反应混合物回流加热。4 小时后, 减压除去溶剂, 然后对所得到的固体进行高真空干燥。将此物质与水(5mL)一起研磨 2 小时, 然后将沉淀物过滤出来, 在制备实施例 14 中按原样来使用。第二批物质利用与以上所述完全相同的方法来制备, 唯一不同的是, 反应三倍于上述规模。所得到的沉淀物利用 RP-HPLC AG2( $t_R$ =10.4min)来进一步纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(175mg, 42%得率), 为 TFA 盐。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.46-1.51 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.41 (d,  $J$ =17.3 Hz, 1H), 2.62 (t,  $J$ =12.9 Hz, 1H), 2.85 (d,  $J$ =11.1 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J$ =13.2, 2.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 7.29 (t,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (348);  $t_R$ =1.96min。

### 实施例 16

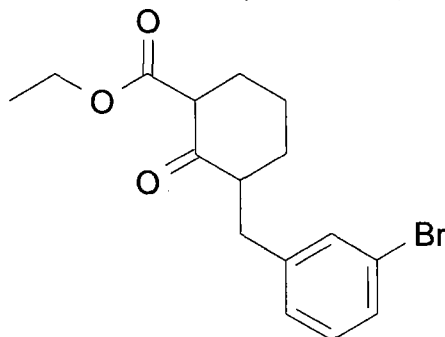
2-氨基-8-(3-溴苄基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 4, P)



向粗 3-(3-溴苄基)-2-氧代环己烷羧酸乙酯(626.0mg, 1.85mmol)添加乙醇(10.0mL)和碳酸脲(332.0mg, 1.85mmol), 然后将混合物回流 1 小时。减压除去有机溶剂, 然后将所得到的固体与水(20mL)一起研磨。对沉淀物进行过滤, 然后在 50°C 高真空干燥, 得到 607mg 的粗标题化合物。将部分此物质(100mg)溶解在乙腈/水中, 然后利用 RP-HPLC AG1( $t_R$ =15.4min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(37.4mg)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.47-1.50 (m, 2H), 1.61-1.79 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.62 (t,  $J$ =12.0 Hz, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.09 (dd,  $J$ =13.3,

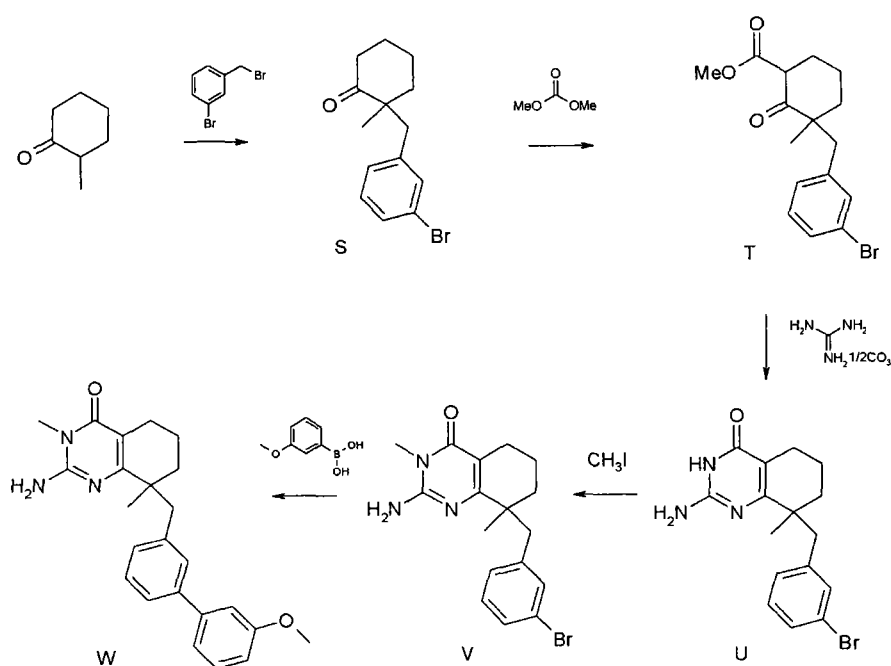
2.8 Hz, 1H), 7.32 (五重峰,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (334);  $t_R=1.91$  min.

### 3-(3-溴苄基)-2-氧代环己烷羧酸乙酯(方案 4, O)



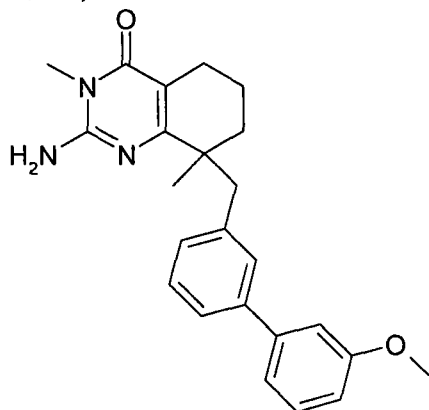
向先前用 4Å 分子筛干燥过 18 小时的 2-氧代环己烷羧酸乙酯(0.470mL, 2.94mmol)添加 THF(10mL), 然后将此溶液在干冰/丙酮浴中冷却。添加二异丙氨基锂单(四氢呋喃)(1.5M)的环己烷(4.11mL, 6.17mmol)溶液, 将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后在水/冰浴中温热, 搅拌 15 分钟。向此反应混合物添加 1-溴-3-(溴甲基)苯(881mg, 3.53mmol)的 THF(2.0mL)溶液, 然后将反应混合物温热至室温。5 小时后, 反应用水淬灭, 然后在乙酸乙酯/盐酸(1M)之间分配, 有机层用盐酸(1M)洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 然后用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到粗标题化合物, 其在不进一步纯化的情况下在下一个反应中使用。

### 方案 5



**实施例 17**

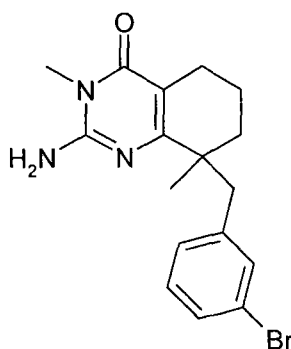
2-氨基-8-[(3'-甲氧基联苯-3-基)甲基]-3,8-二甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 5, W)



向 2-氨基-8-(3-溴苄基)-3,8-二甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮 (100.0mg, 0.276mmol) 添加碳酸铯(270.0mg, 0.828mmol)、3-甲氧基苯基硼酸 (55.0mg, 0.359mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(10.0mg, 0.0138mmol) 和 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇(2.0mL, 7:3:2)。将微波施加于反应混合物, 在 150°C 保持 15 分钟, 之后除去水层, 然后对有机溶剂进行减压蒸发。向残余物添加乙腈, 除去所形成的沉淀物, 然后滤液利用 RP-HPLC AG2( $t_R=11.1\text{min}$ ) 来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(40.7mg, 29%得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  1.27 (s, 3H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.56-1.86 (m, 3H), 2.27 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J=8.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J=14.3, 7.7$  Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.53-7.68 (m, 2H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (390);  $t_R=2.27\text{min}$ 。

**实施例 18**

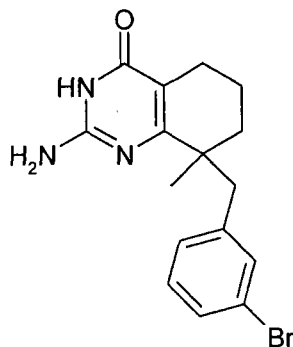
2-氨基-8-(3-溴苄基)-3,8-二甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮(方案 5, V)



向 2-氨基-8-(3-溴苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮(1.768g, 5.08mmol)的乙醇(10.0mL)溶液添加粉末状氢氧化钾(0.512g, 9.14mmol)。一旦均质, 就添加甲基碘(1.14mL, 18.28mmol), 然后将反应混合物回流加热。3.5 小时后, 减压除去溶剂, 然后将所得到的固体置于高真空下。与水(50mL)一起研磨 1 小时后, 对白色沉淀物进行过滤, 然后在 50°C 高真空干燥 18 小时, 得到标题化合物(1.737g, 94% 得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d) δ 1.20 (s, 3H), 1.28-1.40 (m, 1H), 1.58-1.78 (m, 3H), 2.27 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.96 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 7.25 (dt, *J*=16.0, 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=6.1 Hz, 2H); *m/z* (APCI+) *M*+1 (362); *t<sub>R</sub>*=2.07min。

### 实施例 19

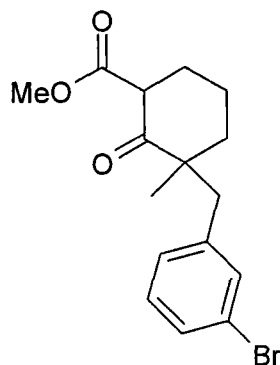
2-氨基-8-(3-溴苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(3H)-酮(方案 5, U)



向 3-(3-溴苄基)-3-甲基-2-氧代环己烷羧酸甲酯(1.86g, 5.48mmol)添加乙醇(20.0mL)和碳酸脲(0.987g, 5.48mmol), 然后将反应混合物回流。18 小时后, 减压除去有机溶剂, 然后将所得到的固体与水(50mL)一起研磨。对白色沉淀物进行过滤, 然后在 50°C 高真空干燥, 得到标题化合物(1.85g, 97% 得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d) δ 1.21 (s, 3H), 1.31-1.41 (m, 1H), 1.57-1.77 (m, 3H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H); *m/z* (APCI+) *M*+1 (348); *t<sub>R</sub>*=1.91min。

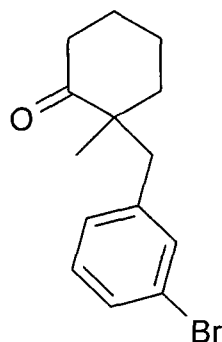
3-(3-溴苄基)-3-甲基-2-氧代环己烷羧酸甲酯(方案 5, T)





向己烷洗涤过的 60% 氢氧化钠(706mg, 17.65mmol)的无机油溶液添加二噁烷(15mL)和碳酸二甲酯(3.0mL, 35.29mmol)。将反应混合物在 90°C 的浴中加热, 历时 1.5 小时逐滴添加 2-(3-溴苄基)-2-甲基环己酮(1.54g, 7.06mmol)的二噁烷(10mL)溶液, 然后将反应混合物回流加热。1.5 小时后, 将反应混合物在冰浴中冷却, 然后用甲醇淬灭。将反应混合物在乙酸乙酯/盐酸(1M)之间分配, 然后有机层用盐酸(1M)洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 然后减压除去溶剂。对粗标题化合物(1.86g)进行高真空干燥, 然后在不进一步纯化的情况下在下一个反应中使用。m/z (ES+) M+1 (339);  $t_R$ =2.76min。

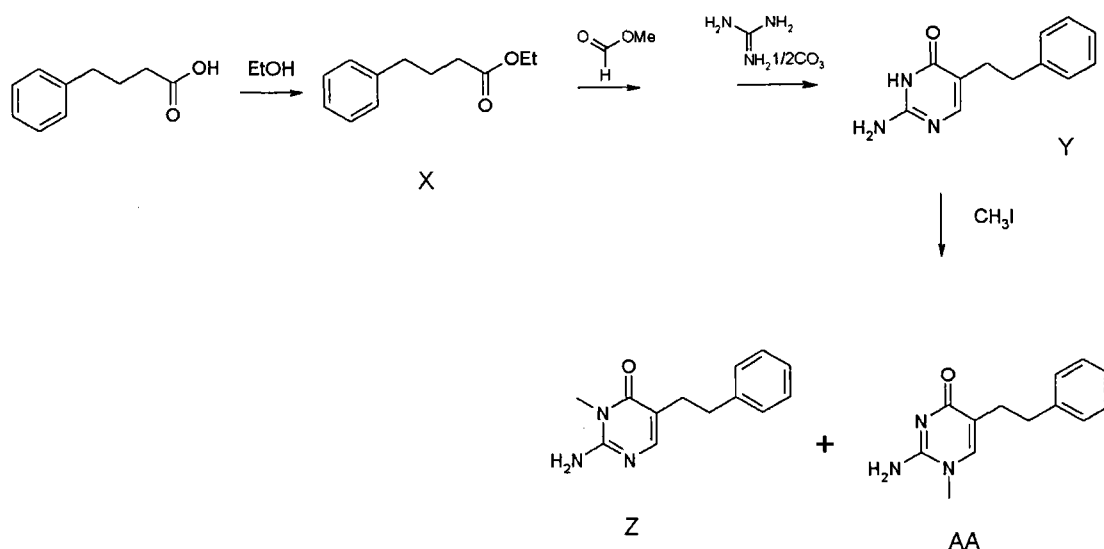
#### 2-(3-溴苄基)-2-甲基环己酮(方案 5, S)



向-30°C 冷却的 2-甲基环己酮(1.00g, 8.92mmol)的 THF(40mL)溶液添加叔丁醇钾(1.0M)的 THF(8.92mL, 8.92mmol)溶液, 并且将浴温维持在-20 至 -30°C 之间。30 分钟后, 将反应混合物在-78°C 的浴中冷却, 然后添加 1-溴-3-(溴甲基)苯(2.23g, 8.92mmol)。由于浴的温热而将反应混合物温热至室温, 过夜。整整 18 小时后, 反应用水(1mL)淬灭, 然后减压除去溶剂。将粗制油状物在乙酸乙酯/盐酸(1M)之间分配, 然后有机层用盐酸(1M)洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 然后减压除去溶剂。粗制油状物在硅胶(50g)(用 40% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)上来纯化。将溶剂从合并的纯化馏分减压除去, 得到标题化合物(1.54g, 61% 得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d)  $\delta$  0.94 (s, 3H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.63-1.89 (m, 5H),

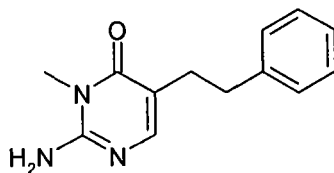
2.34-2.43 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.77 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 2.95 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H);  $t_R=2.59$ min。

### 方案 6



### 实施例 20

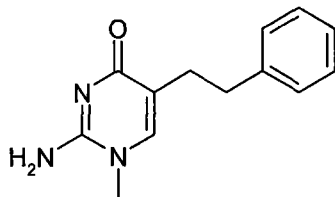
2-氨基-3-甲基-5-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 6, Z)



向 2-氨基-5-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(99.7mg, 0.303mmol) 的乙醇(3.0mL)溶液添加粉末状氢氧化钾(51mg, 0.908mmol)。一旦均质, 就添加甲基碘(75 $\mu$ L, 1.21mmol), 然后将反应混合物密封, 在 80 $^{\circ}$ C 加热。4 小时后, 减压除去溶剂, 将所得到的固体溶解在乙腈:水:TFA(75:25:0.1, 3mL) 中, 然后利用 RP-HPLC AG1( $t_R=11.7$ min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干, 得到标题化合物(27mg, 26%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  2.61 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 7.25 (dd,  $J=20.5$ , 6.7 Hz, 5H), 7.50 (s, 1H);  $m/z$  (ES+)  $M+1$  (230);  $t_R=2.76$ min。

### 实施例 21

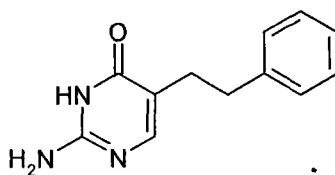
## 2-氨基-1-甲基-5-(2-苯基乙基)嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸盐(方案 6, AA)



此物质作为副产物,其源于对 2-氨基-5-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮的甲基化,通过 RP-HPLC AG1( $t_R$ =10.7min)来分离,得到标题化合物(23mg, 22%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  2.48-2.60 (m, 2H), 2.76-2.82(在 DMSO 之下)(m, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.69 (s, 1H);  $m/z$  (ES+)  $M+1$  (230);  $t_R$ =3.39min。

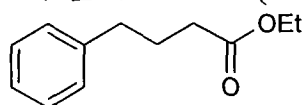
## 实施例 22

## 2-氨基-5-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 6, Y)



在-78°C 向 4-苯基丁酸乙酯(100mg, 0.52mmol)的 THF(1.0mL)溶液添加二异丙氨基锂单(四氢呋喃)(1.5M)的环己烷(0.38mL, 0.57mmol)溶液。10 分钟后,添加甲酸甲酯(35 $\mu$ L, 0.57mmol),将反应混合物搅拌 5 分钟,然后温热至室温。30 分钟后,反应用乙醇(3.0mL)淬灭,然后添加碳酸脲(206mg, 1.14mmol)。将反应混合物回流加热 30 分钟,之后减压除去溶剂。将所得到的固体溶解在乙腈:水:TFA(75:25:0.1, 2.0mL)中,然后利用 RP-HPLC AG1( $t_R$ =10.9min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干,得到标题化合物(100mg, 58%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  2.55-2.60(在 DMSO 之下)(m, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.44 (s, 1H);  $m/z$  (ES+)  $M+1$  (216);  $t_R$ =1.13min。

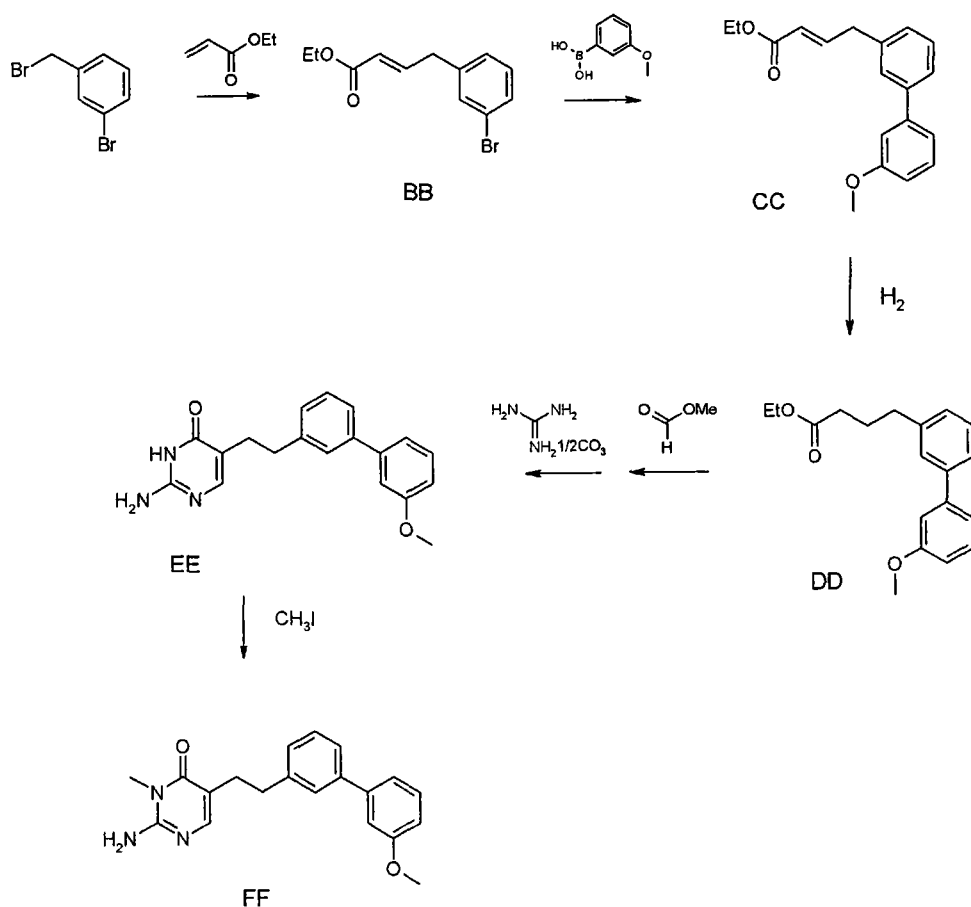
## 4-苯基丁酸乙酯(方案 6, X)



向 4-苯基丁酸(10.00g, 60.90mmol)的乙醇(75mL)溶液添加 2ml 浓硫酸。搅拌 2 小时后,减压除去部分溶剂。将剩余的物质溶解在乙酸乙酯中,用

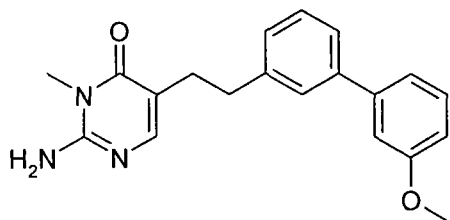
饱和碳酸氢钠洗涤四次，用盐水洗涤一次，用硫酸钠干燥，减压除去溶剂，然后将所得到的物质真空干燥过夜，得到标题化合物(10.91g, 93%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}$ )  $\delta$  1.18 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.82 (五重峰,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.28 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H);  $m/z$  (ES+)  $M+1$  (193);  $t_R=2.33\text{min}$ 。

## 方案 7



## 实施例 23

2-氨基-5-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 7, FF)

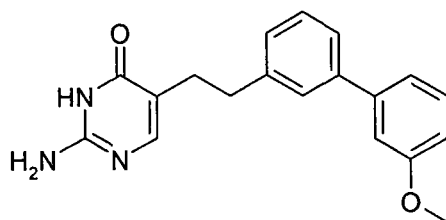


向 2-氨基-5-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐 (170mg, 0.390mmol) 的乙醇 (5.0mL) 溶液添加粉末状氢氧化钾 (66mg,

1.17mmol)。一旦均质，就添加甲基碘(97 $\mu$ L, 1.56mmol)，然后将反应混合物密封，在 80°C 加热。3 小时后，减压除去溶剂，将所得到的固体溶解在乙腈:水:TFA(75:25:0.1, 4.0mL)中，然后利用 RP-HPLC AG1( $t_R$ =14.9min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干，得到标题化合物(73mg, 42%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  2.68 (t,  $J$ =7.4 Hz, 2H), 2.87 (t,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.95 (d,  $J$ =5.8 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.38 (t,  $J$ =7.7 Hz, 2H), 7.52 (t,  $J$ =8.5 Hz, 3H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (336);  $t_R$ =2.11min。

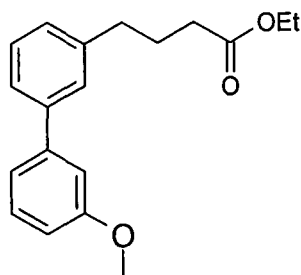
### 实施例 24

2-氨基-5-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮三氟乙酸盐(方案 7, EE)



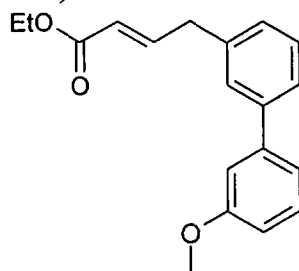
在 -78°C 向 4-(3'-甲氧基联苯-3-基)丁酸乙酯(258mg, 0.865mmol)的 THF(4mL)溶液添加二异丙氨基锂单(四氢呋喃)(1.5M)的环己烷(0.63mL, 0.95mmol)溶液。10 分钟后，添加甲酸甲酯(35 $\mu$ L, 0.57mmol)，将反应混合物搅拌 5 分钟，然后温热至室温。反应用乙醇(3.0mL)淬灭，然后添加碳酸脲(206mg, 1.14mmol)。将反应混合物回流加热 90 分钟，之后减压除去溶剂。将所得到的固体混悬在乙腈:水:TFA(75:25:0.1, 4.5mL)中，将沉淀物过滤掉，然后滤液利用 RP-HPLC AG1( $t_R$ =14.5min)来纯化。对合并的纯化馏分进行冻干，得到标题化合物(197mg, 52%得率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ )  $\delta$  2.64 (t,  $J$ =7.8 Hz, 2H), 2.87 (t,  $J$ =7.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.95 (d,  $J$ =10.5 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.38 (t,  $J$ =7.9 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$ =8.6 Hz, 3H);  $m/z$  (APCI+)  $M+1$  (322);  $t_R$ =2.01min。

4-(3'-甲氧基联苯-3-基)丁酸乙酯(方案 7, DD)



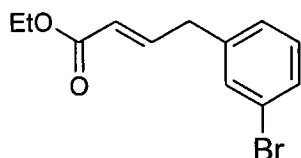
向粗(2E/Z)-4-(3'-甲氧基联苯-3-基)丁-2-烯酸乙酯(1.4g, 4.7mmol)添加乙醇(50mL)和 10%钯/碳(300mg)。用 50psi 的氢气向反应混合物充气, 然后在 Parr Shaker 上振摇 1 小时。反应混合物用硅藻土过滤, 然后减压除去溶剂, 得到橙色油状物。所述油状物在 2×14" 硅胶柱(用 7.5%EtOAc/己烷洗脱)上来纯化。将包含纯物质的馏分合并, 然后减压除去溶剂, 得到标题化合物(258mg, 18%得率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d) δ 1.18 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.90 (五重峰, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.32 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.06 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.92-6.96 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.38 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H); *m/z* (APCI+) *M*+1 (299); *t<sub>R</sub>*=2.97min。

(2E/Z)-4-(3'-甲氧基联苯-3-基)丁-2-烯酸乙酯(方案 7, CC)



向粗(2E/Z)-4-(3-溴苯基)丁-2-烯酸乙酯(2.30g, 8.55mmol)添加碳酸铯(8.35g, 25.64mmol)、3-甲氧基苯基硼酸(1.95g, 12.82mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(300mg, 0.427mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇(20mL, 7:3:2)。将反应混合物在 J-Kem 部件(J-Kem block)中回流加热 45 分钟。除去水层, 然后减压除去有机溶剂。将所得到的黑色油状物溶解在 Et<sub>2</sub>O 中, 不溶解的物质用硅藻土过滤除去, 然后对溶剂进行减压蒸发, 得到橙色油状物, 对其进行高真空干燥。在硅胶(50g)(用 50%DCM/己烷洗脱)上对粗物质进行色谱分离, 得到标题化合物(1.4g, 55%得率), 其在不进一步纯化的情况下在下一个反应中使用。

(2E/Z)-4-(3-溴苯基)丁-2-烯酸乙酯(方案 7, BB)



向 1-溴-3-(溴甲基)苯(5.00g, 20.00mmol)添加丙烯酸乙酯(2.4mL, 22.01mmol)、三正丁基胺(3.63mL, 22.01mmol)和乙酸钯(II)(0.449g, 2.00mmol)。将洁净的反应混合物置于 110°C 的浴中, 保持 1 小时。向反应混合物添加 DCM(10mL), 然后将混合物置于硅胶(50g)上, 用 DCM 洗脱, 得到粗分级的物质。减压除去溶剂, 然后将物质混悬在 50%DCM/己烷中, 加载到硅胶(50g)柱, 然后用 50%DCM/己烷洗脱。将看上去最好的馏分合并, 然后减压除去溶剂, 得到标题化合物(2.30g, 43%得率), 其在下一个反应中直接使用。

除本申请所描述的那些实施例之外, 基于以上描述, 对本发明的各种修改对于本领域技术人员是显而易见的。这些修改也在所附权利要求书的范围内。在此将本申请所引用的每份文献(包括但不限于期刊论文、美国和非美国专利、专利申请出版物、国际专利申请出版物等)都全文引入作为参考。