



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118556053 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 27

(21) 申请号 202280089104.7

(22) 申请日 2022.11.15

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/130956 2021.11.16 CN

PCT/CN2022/079709 2022.03.08 CN

PCT/CN2022/126722 2022.10.21 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/131893 2022.11.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/088233 EN 2023.05.25

(71) 申请人 英矽智能科技知识产权有限公司

地址 中国香港中环

(72) 发明人 程鑫 秦泺恒 任峰

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王玉桂 武晶晶

(51) Int.Cl.

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

权利要求书25页 说明书174页

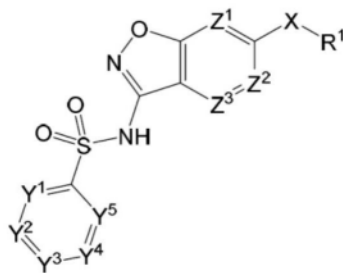
(54) 发明名称

赖氨酸乙酰基转移酶6A (KAT6A) 抑制剂及其用途

(57) 摘要

本文描述了KAT6A抑制剂和包含所述抑制剂的药物组合物。主题化合物和组合物用于治疗与KAT6A相关的疾病或病症。

1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:



式 (I);

其中:

Y^1 为 CR^{1a} 或 N;

Y^2 为 CR^{2a} 或 N;

Y^3 为 CR^{3a} 或 N;

Y^4 为 CR^{4a} 或 N;

Y^5 为 CR^{5a} 或 N;

Z^1 为 CR^{1b} 或 N;

Z^2 为 CR^{2b} 或 N;

Z^3 为 CR^{3b} 或 N; 其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少一个为 N;

X 选自 $-C(R^6)$ 、 $-O-$ 和 $-N(R^7)-$;

R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

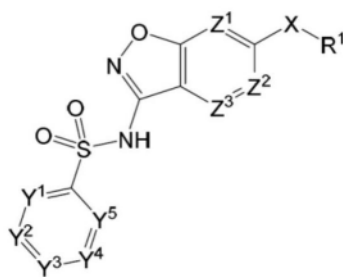
每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;并且

每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、-CH₂- C_{3-10} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)。

2.一种式(I')化合物或其药学上可接受的盐:



式(I');

其中:

Y^1 为 CR^{1a} 或N;

Y^2 为 CR^{2a} 或N;

Y^3 为 CR^{3a} 或N;

Y^4 为 CR^{4a} 或N;

Y^5 为 CR^{5a} 或N;

Z^1 为 CR^{1b} 或N;

Z^2 为 CR^{2b} 或N;

Z^3 为 CR^{3b} 或N;

X为-O-或-S-;或

X选自-C(R^6)(R^{6a})-和-N(R^7)-,并且其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少一个为N;

R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R^{10})(R^{11})、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)OR¹³、-N(R^{12})S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R^{10})(R^{11})、-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R^{10})(R^{11})、-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂C(O)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂N(R^{12})C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R^{10})(R^{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

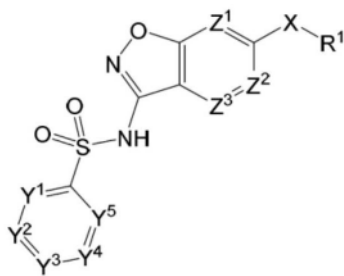
每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;并且

每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R^{10})(R^{11})、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)OR¹³、-N(R^{12})S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R^{10})(R^{11})、-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R^{10})(R^{11})、-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂C(O)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂N(R^{12})C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R^{10})(R^{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、-CH₂- C_{3-10} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R^{10})(R^{11})、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)OR¹³、-N(R^{12})S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R^{10})(R^{11})、-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R^{10})(R^{11})、-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂C(O)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂N(R^{12})C(O)R¹³和-CH₂S(O)₂N(R^{10})(R^{11}).

3.一种式(I')化合物或其药学上可接受的盐:



式 (I'):

其中:

Y^1 为 CR^{1a} 或 N;

Y^2 为 CR^{2a} 或 N;

Y^3 为 CR^{3a} 或 N;

Y^4 为 CR^{4a} 或 N;

Y^5 为 CR^{5a} 或 N;

Z^1 为 CR^{1b} 或 N;

Z^2 为 CR^{2b} 或 N;

Z^3 为 CR^{3b} 或 N;

X 为 -O-;

R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

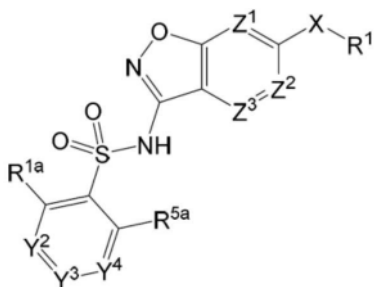
每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基; 并且

每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$

(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有式(Ia)的结构：



式(Ia)。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{1a}和R^{5a}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{1a}和R^{5a}独立地选自氢和-OR¹⁰。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰。

8. 如权利要求5-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为C₁₋₆烷基。

9. 如权利要求5-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为-CH₃。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

Y²为N；

Y³为CR^{3a}；并且

Y⁴为CR^{4a}。

11. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

Y²为CR^{2a}；

Y³为N；并且

Y⁴为CR^{4a}。

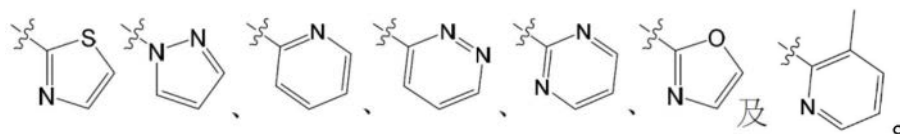
12. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

Y²为N；

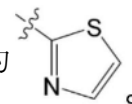
- Y³为CR^{3a};
Y⁴为N。
13. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
Y²为CR^{2a};
Y³为CR^{3a};并且
Y⁴为CR^{4a}。
14. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
Z¹为CR^{1b};
Z²为CR^{2b};并且
Z³为CR^{3b}。
15. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
Z¹为N;
Z²为CR^{2b};并且
Z³为CR^{3b}。
16. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
Z¹为CR^{1b};
Z²为N;并且
Z³为CR^{3b}。
17. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
Z¹为CR^{1b};
Z²为CR^{2b};并且
Z³为N。
18. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。
19. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}独立地选自氢、卤素和C₁₋₆烷基。
20. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}为氢。
21. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
Z¹为CR^{1b};
Z²为CR^{2b};
Z³为CR^{3b};
R^{1a}和R^{5a}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰;并且
R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰,其中R¹⁰为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基。
22. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为任选地被取代的5元或6元杂芳基。
23. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为任选地被取代的5元杂芳基。

24. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

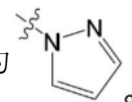
25. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自



26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为



27. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为



28. 如权利要求21-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

29. 如权利要求1-4或21-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

Y^2 为N或 CR^{2a} ;

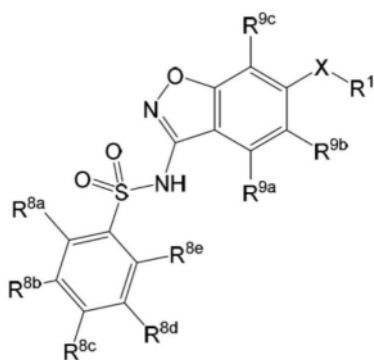
Y^3 为 CR^{3a} ;并且

Y^4 为 CR^{4a} 。

30. 如权利要求1-4或21-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Y^2 为N。

31. 如权利要求1-4或21-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Y^2 为 CR^{2a} 。

32. 一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



式(II);

其中:

X选自 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-O-$ 和 $-N(R^7)-$;

R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N$

(R¹⁰) (R¹¹), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

R⁷选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{9b}和R^{9c}各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代;

R^{9a}选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁴、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹), 其中C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基被一个、两个或三个选自R^{15c}的基团取代, 并且其中C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15d}的基团取代; 或R^{9a}与R^{9b}组合而形成C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基或C₂₋₉杂芳基, 其中C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基和C₂₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15e}的基团取代;

每个R¹⁰独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

每个R¹¹独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

每个R¹²独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

R¹⁴选自氢、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基; 并且

每个R^{15a}、每个R^{15b}、每个R^{15c}、每个R^{15d}和每个R^{15e}各自独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉

杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 。

33. 如权利要求32所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{9b} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。

34. 如权利要求32或33所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{9b} 为氢。

35. 如权利要求32-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{9a} 为 $-OR^{14}$ 。

36. 如权利要求35所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{14} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

37. 如权利要求32-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基或 C_{2-9} 杂芳基，其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基和 C_{2-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15e} 的基团取代。

38. 如权利要求37所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成任选地被一个、两个或三个选自 R^{15e} 的基团取代的 C_{2-9} 杂环烷基。

39. 如权利要求38所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代的 C_{2-9} 杂环烷基。

40. 如权利要求1、2或4-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OH$ 。

42. 如权利要求1-41中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 和 R^{6a} 为氢。

43. 如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为 $-O-$ 。

44. 如权利要求32或40-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ ；并且

R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ ，其中 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基；并且

R^{9a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{14}$ ，其中 R^{14} 为氢、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基。

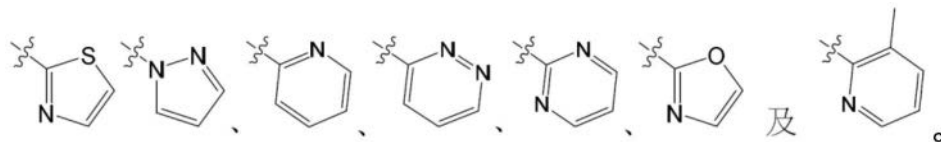
45. 如权利要求44所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 为任选地被取代的5元或6元杂芳基。

46. 如权利要求44所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 为任选地被取代的5元

杂芳基。

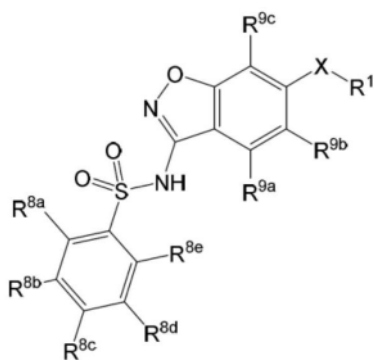
47. 如权利要求44所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

48. 如权利要求44所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 选自



49. 如权利要求44-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{14} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

50. 一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐:



式(III);

其中:

X选自-O-和-N(R^7)-;

R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R^{10})(R^{11})、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)OR¹³、-N(R^{12})S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R^{10})(R^{11})、-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R^{10})(R^{11})、-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂C(O)N(R^{10})(R^{11})、-CH₂N(R^{12})C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R^{10})(R^{11}), 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

R^{9a} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和-OR¹⁴;

每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、

C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

每个R¹¹独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

每个R¹²独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

R¹⁴选自C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基；并且

每个R^{15a}和每个R^{15b}各自独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)。

51. 如权利要求50所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{9b}选自氢、卤素和C₁₋₆烷基。

52. 如权利要求50或51所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{9b}为氢。

53. 如权利要求50-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{9a}为-OR¹⁴。

54. 如权利要求53所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹⁴为C₁₋₆烷基。

55. 如权利要求50-54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{9a}为-OCH₃。

56. 如权利要求50-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为-O-。

57. 如权利要求32-56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{8a}和R^{8e}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。

58. 如权利要求32-57中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{8a}和R^{8e}独立地选自氢和-OR¹⁰。

59. 如权利要求32-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{8a}和R^{8e}为-OR¹⁰。

60. 如权利要求51-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为C₁₋₆烷基。

61. 如权利要求51-60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为-CH₃。

62. 如权利要求32-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}

和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

63. 如权利要求32-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。

64. 如权利要求32-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 为氢。

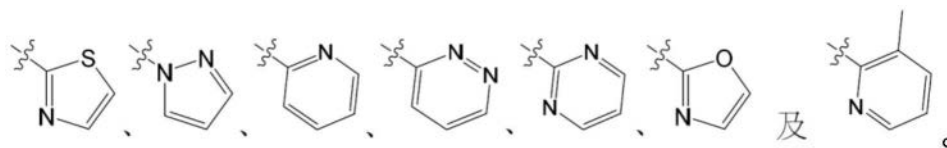
65. 如权利要求50所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
 R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$; 并且
 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基; 并且
 R^{9a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{14}$, 其中 R^{14} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

66. 如权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为任选地被取代的5元或6元杂芳基。

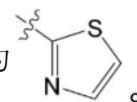
67. 如权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为任选地被取代的5元杂芳基。

68. 如权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

69. 如权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 选自



70. 如权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为



71. 如权利要求65-70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{14} 为 C_{1-6} 烷基。

72. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

73. 如权利要求72所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基未被取代。

74. 如权利要求72所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为未被取代的吡唑基。

75. 如权利要求72所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为未被取代的吡啶基。

76. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基。

77. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为被取代或未被取代的咪唑基。

78. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为被取代或未被取代的异噁唑基。

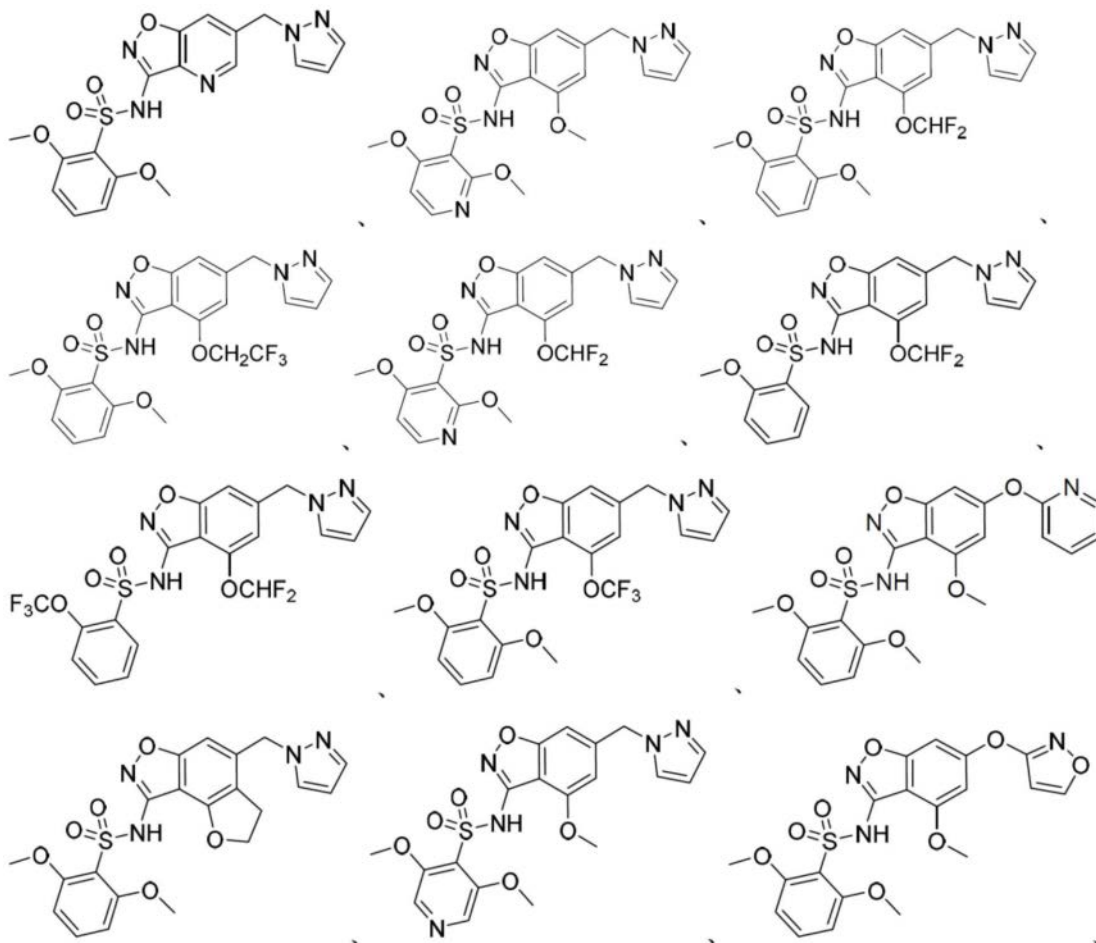
79. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为被取代或未被取代的噻唑基。

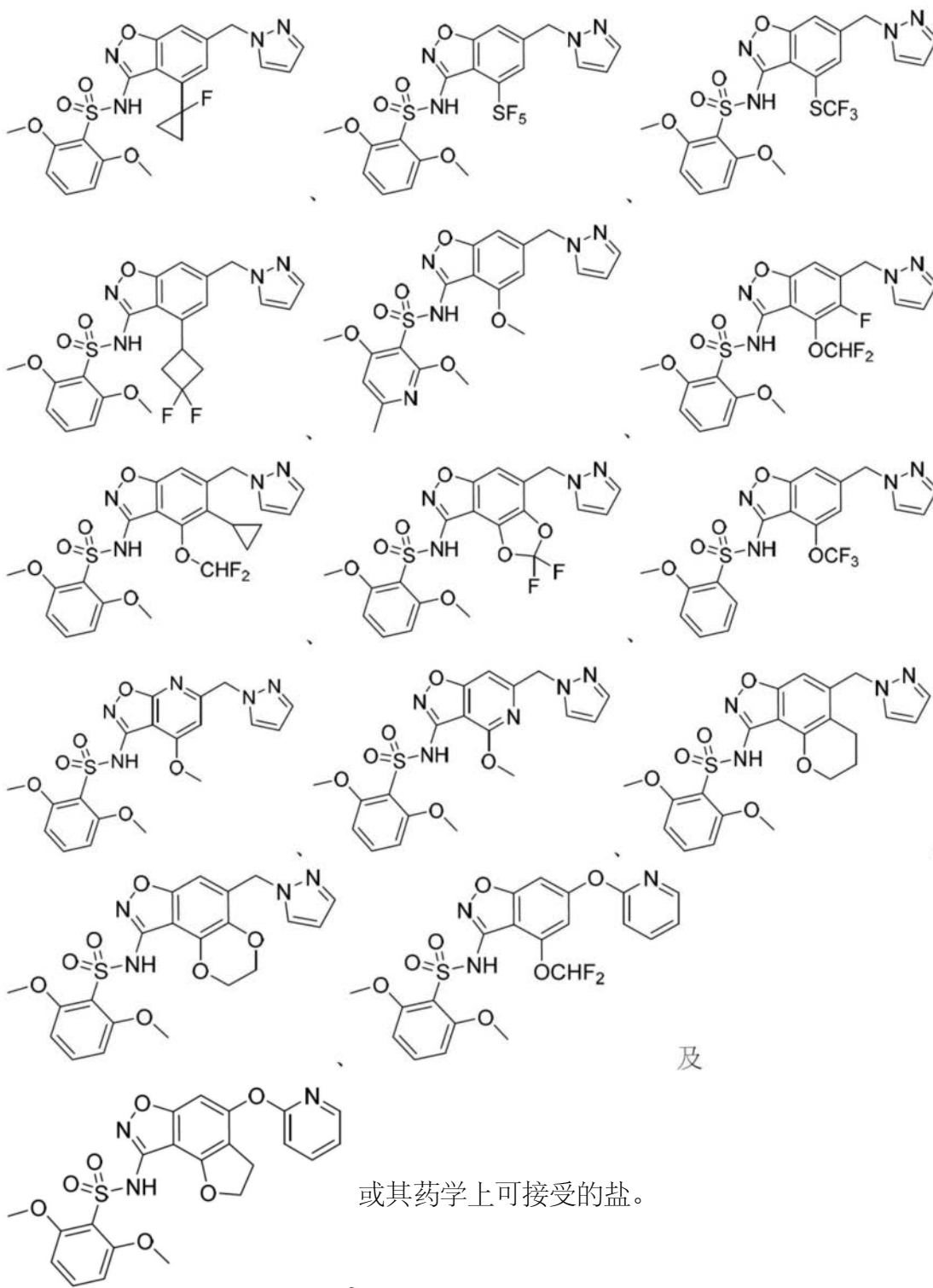
80. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为被取代或未被取代的噁唑基。

81. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为被取代或未被取代的嘧啶基。

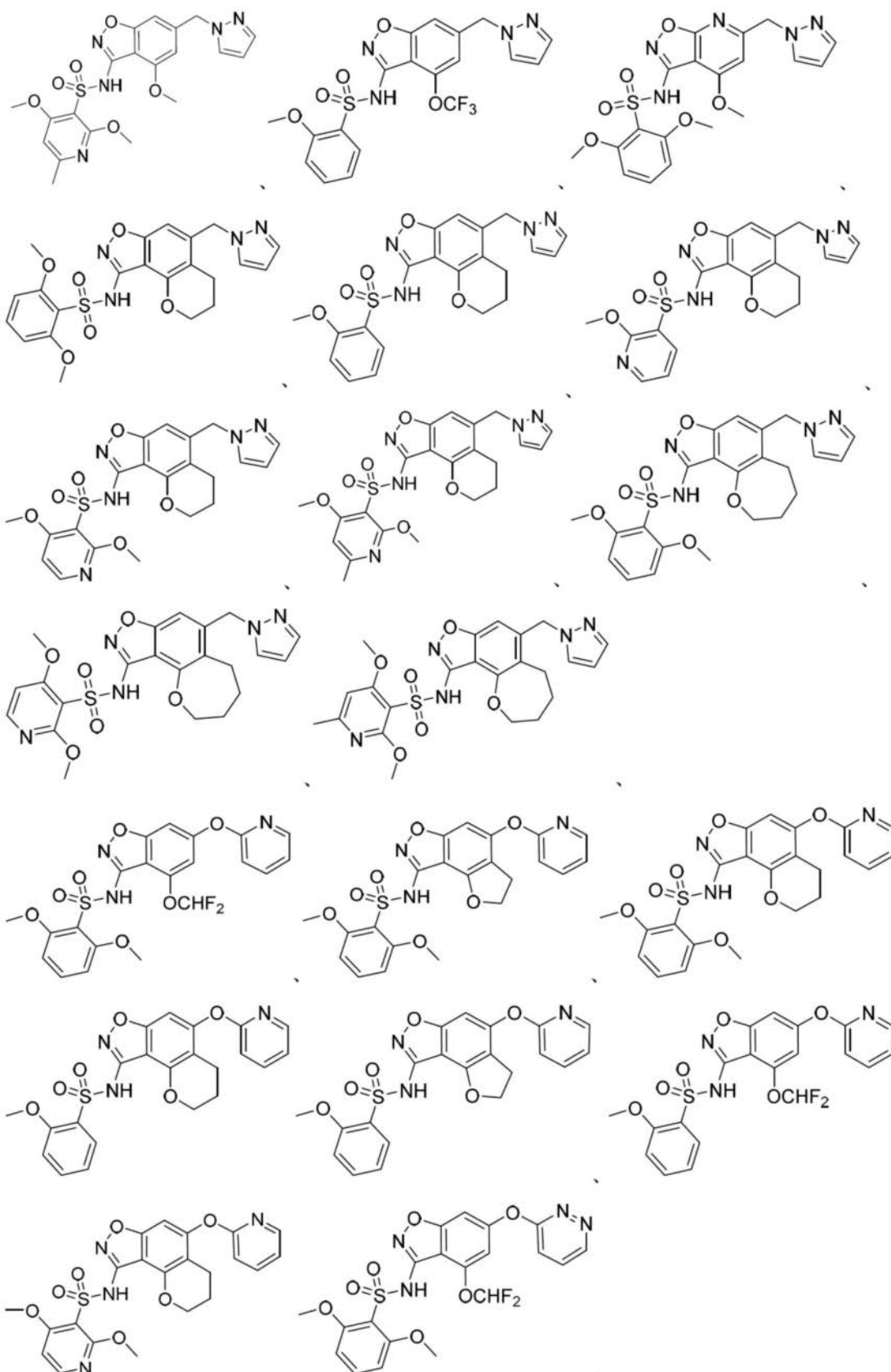
82. 如权利要求1-21、28-44、49-65或71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为被取代或未被取代的哒嗪基。

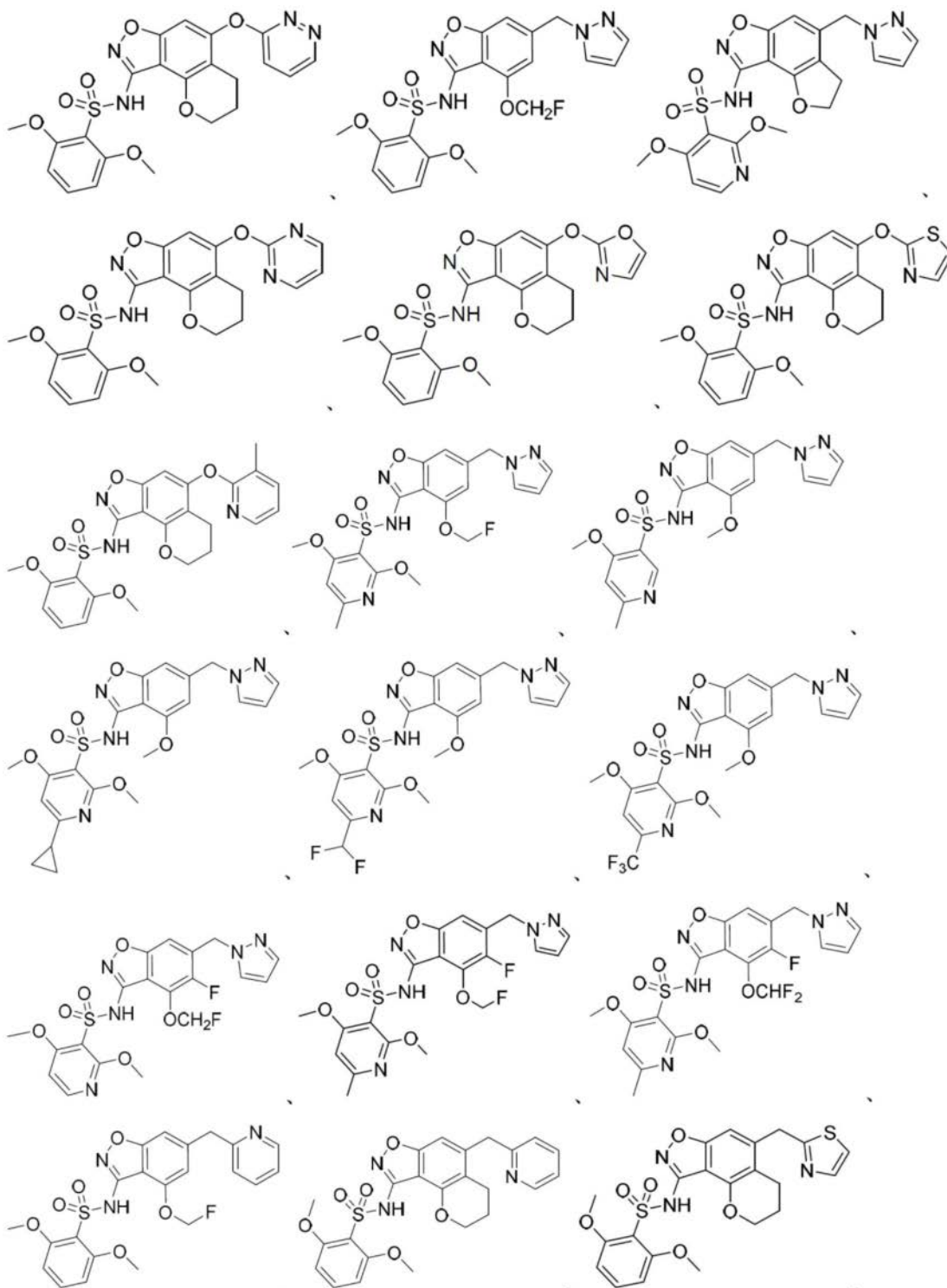
83. 一种化合物,其选自:

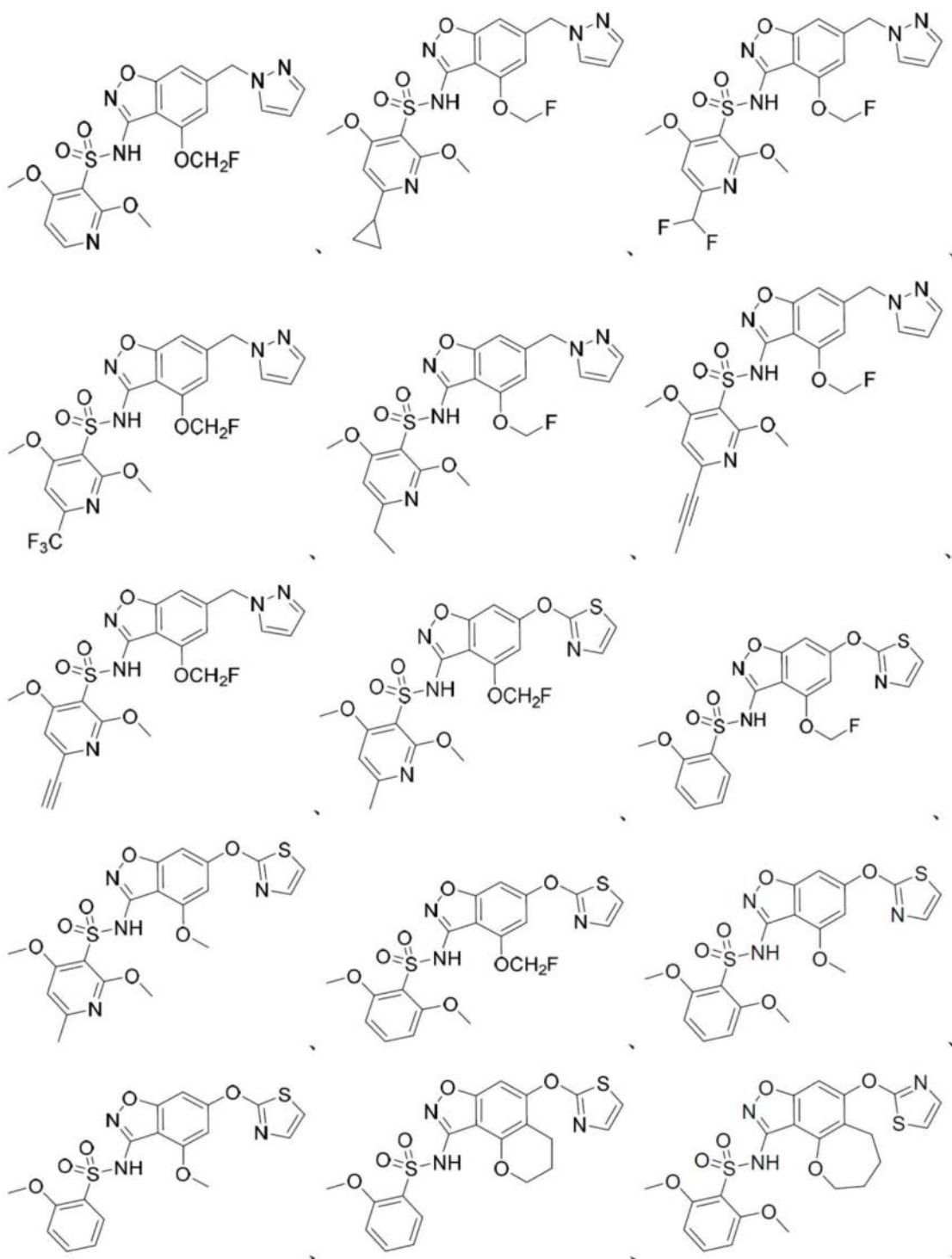


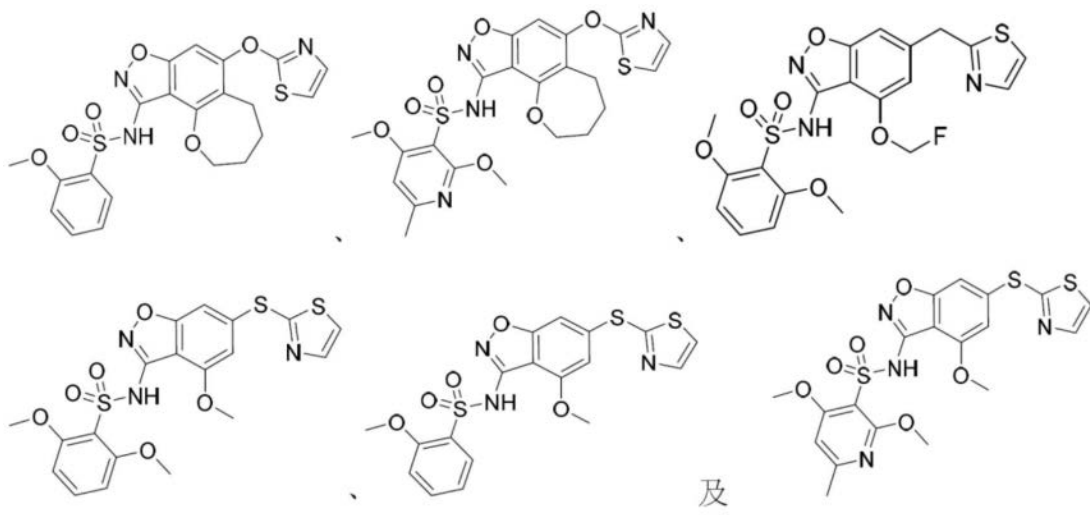


84. 一种化合物,其选自:



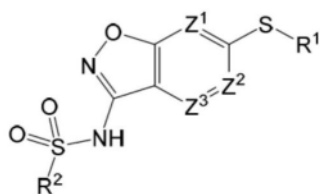






或其药学上可接受的盐。

85. 一种式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐：



式 (IV),

其中：

R^2 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代；

Z^1 为 CR^{1b} 或 N；

Z^2 为 CR^{2b} 或 N；

Z^3 为 CR^{3b} 或 N；

R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代；

R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代；

或 R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代；

每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N$

(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)；

每个R^{15e}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)；

或相邻碳上的两个R^{15e}一起形成C₂亚烯基；

或同一原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)；

或不同原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)；

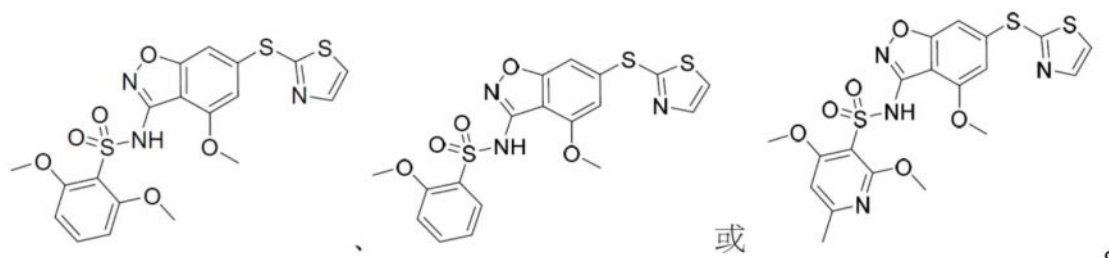
每个R¹⁰独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀

芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

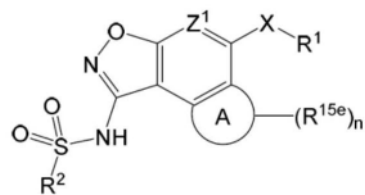
每个 R^{11} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^{12} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;并且每个 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

86. 如权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有以下结构:



87. 一种式(V)化合物或其药学上可接受的盐:



式(V),

其中:

R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

Z^1 为 CR^{1b} 或N;

R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代;

R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$;

R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C$

(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

或R⁶与R^{6a}一起形成氧代；

R⁷为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

环A为C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基；

每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)；

每个R^{15e}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)；

或相邻碳上的两个R^{15e}一起形成C₂亚烯基；

或同一原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基；其各自任选地被一个、两

个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

或不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

n 为0-6;

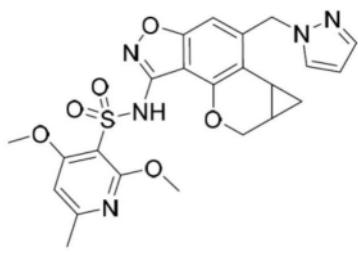
每个 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

每个 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

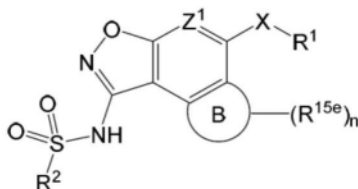
每个 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;并且

每个 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

88. 如权利要求87所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有以下结构:



89. 一种式(VI)化合物或其药学上可接受的盐:



式(VI),

其中:

R^2 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个、三个

或四个选自 R^{15c} 的基团取代；

Z^1 为 CR^{1b} 或N；

R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代；

R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代；

X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ ；

R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

或 R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代；

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

环B为 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；

每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

或相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基；

或同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

或不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

n 为0-6；

每个 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

每个 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

每个 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；并且

每个 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

90. 一种药物组合物，其包含如权利要求1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接

受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

91. 一种抑制有需要的对象的赖氨酸乙酰基转移酶6A (KAT6A) 的方法,所述方法包括向所述对象施用如权利要求1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求90所述的药物组合物。

92. 一种调节有需要的对象的赖氨酸乙酰基转移酶6A (KAT6A) 活性的方法,所述方法包括向所述对象施用如权利要求1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求90所述的药物组合物。

93. 如权利要求91或92所述的方法,其中所述对象患有癌症。

94. 一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用如权利要求1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

95. 一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用如权利要求90所述的药物组合物。

96. 如权利要求93-95中任一项所述的方法,其中所述癌症选自肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、肝细胞癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、血液学恶性疾病、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤,或前述癌症中的两种或更多种的组合。

97. 如权利要求93-95中任一项所述的方法,其中所述癌症选自ER阳性乳腺癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞肺癌 (SCLC)、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌 (CRC)、肝细胞癌 (HCC)、肾细胞癌 (RCC)、白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性髓性白血病 (CML) 和非霍奇金氏淋巴瘤。

98. 如权利要求93-95中任一项所述的方法,其中所述癌症为KAT6A/6B扩增或过表达的实体肿瘤,或具有因染色体易位而产生的KAT6A/6B融合蛋白的白血病或实体肿瘤。

赖氨酸乙酰基转移酶6A (KAT6A) 抑制剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

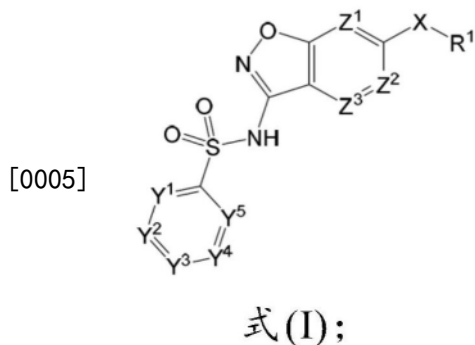
[0002] 本专利申请要求2021年11月16日提交的国际申请第PCT/CN2021/130956号、2022年3月8日提交的国际申请第PCT/CN2022/079709号和2022年10月21日提交的国际申请第PCT/CN2022/126722号的权益,所述国际申请各自以全文引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 赖氨酸乙酰基转移酶6A (KAT6A) 属于乙酰基转移酶的MYST家族且在约25年前首次被发现。KAT6A控制基本细胞过程,包括基因转录、细胞衰老、心脏隔膜发育、记忆T细胞多样性和正常造血干细胞的维持。KAT6A乙酰基转移酶活性的调节异常或KAT6A的异常表达已与多种癌症(包括白血病、胶质瘤、子宫内膜浆液性癌和乳腺癌)的致癌作用相关。因此,抑制KAT6A的化合物为用于治疗多种癌症的潜在药剂。

发明内容

[0004] 在一个方面,本文公开一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0006] 其中:

[0007] Y^1 为 CR^{1a} 或N;

[0008] Y^2 为 CR^{2a} 或N;

[0009] Y^3 为 CR^{3a} 或N;

[0010] Y^4 为 CR^{4a} 或N;

[0011] Y^5 为 CR^{5a} 或N;

[0012] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0013] Z^2 为 CR^{2b} 或N;

[0014] Z^3 为 CR^{3b} 或N;其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少一个为N;

[0015] X选自-C(R^6) (R^{6a})-、-O-和-N(R^7)-;

[0016] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0017] R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R^{10}) (R^{11})、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R^{10}) (R^{11})、-N(R^{12})C(O)N(R^{10}) (R^{11})、-N(R^{12})C(O)OR¹³、-N(R^{12})S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R^{10}) (R^{11})、-C(O)C(O)N(R^{10}) (R^{11})、-N(R^{12})C

(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代；

[0018] R⁶和R^{6a}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0019] R⁷选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0020] 每个R¹⁰独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0021] 每个R¹¹独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

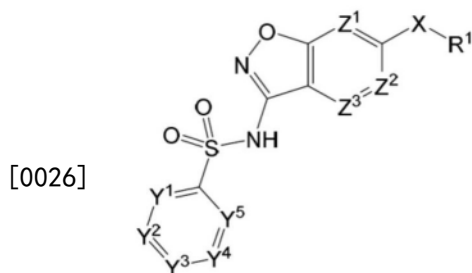
[0022] 每个R¹²独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0023] 每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；并且

[0024] 每个R^{15a}和每个R^{15b}各自独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N

(R¹⁰) (R¹¹)。

[0025] 在一些实施方案中,本文提供一种式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物



式(I');

[0027] 其中:

[0028] Y¹为CR^{1a}或N;

[0029] Y²为CR^{2a}或N;

[0030] Y³为CR^{3a}或N;

[0031] Y⁴为CR^{4a}或N;

[0032] Y⁵为CR^{5a}或N;

[0033] Z¹为CR^{1b}或N;

[0034] Z²为CR^{2b}或N;

[0035] Z³为CR^{3b}或N;

[0036] X为-O-或-S-;或

[0037] X选自-C(R⁶) (R^{6a})-和-N(R⁷)-,并且其中Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Z¹、Z²和Z³中的至少一个为N;

[0038] R¹为任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代的C₁₋₉杂芳基;

[0039] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代;

[0040] 每个R¹⁰独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

[0041] 每个R¹¹独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

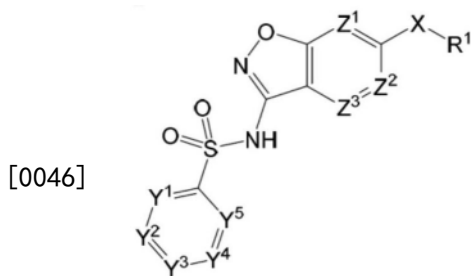
[0042] 每个R¹²独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

[0043] 每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳

基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;并且

[0044] 每个R^{15a}和每个R^{15b}各自独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R。

[0045] 在一些实施方案中,本文提供一种式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



式(I');

[0047] 其中:

[0048] Y¹为CR^{1a}或N;

[0049] Y²为CR^{2a}或N;

[0050] Y³为CR^{3a}或N;

[0051] Y⁴为CR^{4a}或N;

[0052] Y⁵为CR^{5a}或N;

[0053] Z¹为CR^{1b}或N;

[0054] Z²为CR^{2b}或N;

[0055] Z³为CR^{3b}或N;

[0056] X为-O-;

[0057] R¹为任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代的C₁₋₉杂芳基;

[0058] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R¹⁰)

(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代；

[0059] 每个R¹⁰独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

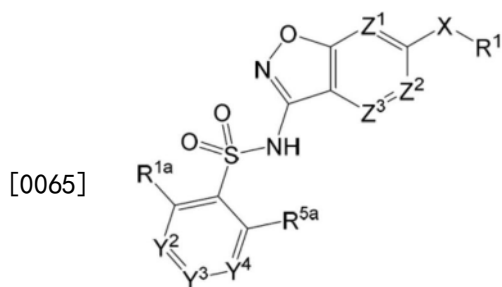
[0060] 每个R¹¹独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0061] 每个R¹²独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0062] 每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；并且

[0063] 每个R^{15a}和每个R^{15b}各自独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)。

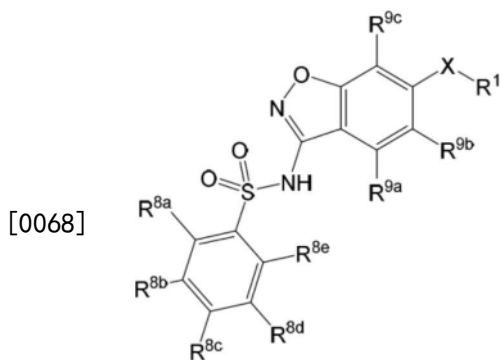
[0064] 在一些实施方案中，式(I)或(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物具有式(Ia)的结构或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



式(Ia)。

[0066] 在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地选自氢和 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{1a} 和 R^{5a} 为 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{10} 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y^2 为N; Y^3 为 CR^{3a} ;并且 Y^4 为 CR^{4a} 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为N;并且 Y^4 为 CR^{4a} 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y^2 为N; Y^3 为 CR^{3a} ;并且 Y^4 为N。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为 CR^{3a} ;并且 Y^4 为 CR^{4a} 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ;并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z^1 为N; Z^2 为 CR^{2b} ;并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为N;并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ;并且 Z^3 为N。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 为氢。

[0067] 在另一方面,本文公开一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(II);

[0069] 其中:

[0070] X选自 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-O-$ 和 $-N(R^7)-$;

[0071] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0072] R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0073] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0074] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0075] R^{9a} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基被一个、两个或三个选自 R^{15c} 的基团取代, 并且其中 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15d}

的基团取代;或 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基或 C_{2-9} 杂芳基,其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基和 C_{2-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15e} 的基团取代;

[0076] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0077] 每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0078] 每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0079] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0080] R^{14} 独立地选自氢、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;并且

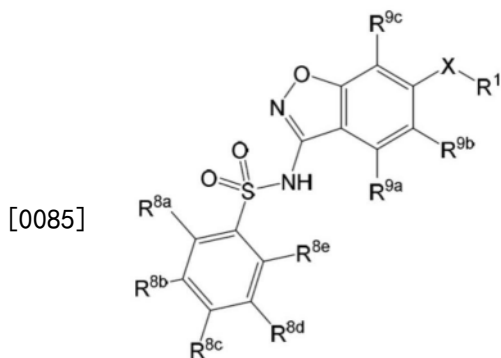
[0081] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 、每个 R^{15c} 、每个 R^{15d} 和每个 R^{15e} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、-CH₂- C_{3-10} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0082] 在一些实施方案中,本文提供一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{9b} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,本文提供一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{9b} 为氢。在一些实施方案中,本文提供一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{9a} 为-OR¹⁴。在一些实施方案中,本文提供一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{14} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基或 C_{2-9} 杂芳基,其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基和 C_{2-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15e} 的基团取代。在一些实施方案中,本文提供一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成任选地被一个、两个或三个选

自 R^{15e} 的基团取代的 C_{2-9} 杂环烷基。在一些实施方案中,本文提供一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代的 C_{2-9} 杂环烷基。

[0083] 在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)或(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)或(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OH$ 。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)或(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 和 R^{6a} 为氢。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)或(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为 $-O-$ 。

[0084] 在另一方面,本文公开一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(III);

[0086] 其中:

[0087] X选自 $-O-$ 和 $-N(R^7)-$;

[0088] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0089] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0090] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0091] R^{9a} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $-OR^{14}$;

[0092] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0093] 每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0094] 每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0095] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0096] R^{14} 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；并且每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 。

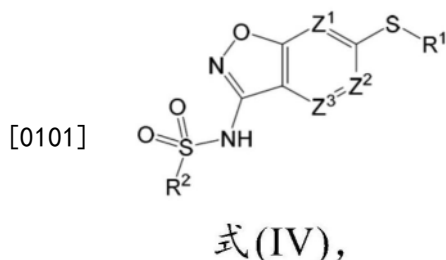
[0097] 在一些实施方案中，本文提供一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{9b} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中，本文提供一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{9b} 为氢。在一些实施方案中，本文提供一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{9a} 为 $-OR^{14}$ 。在一些实施方案中，本文提供一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{14} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中，本文提供一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{9a} 为 $-OCH_3$ 。

[0098] 在一些实施方案中，本文提供一种式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X为 O^- 。

[0099] 在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢和 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{8a} 和 R^{8e} 为 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{10} 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中，本文提供一种式(II)或

(III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 为氢。

[0100] 在一些实施方案中, 本文公开一种式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0102] 其中:

[0103] R^2 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基; 其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代;

[0104] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0105] Z^2 为 CR^{2b} 或N;

[0106] Z^3 为 CR^{3b} 或N;

[0107] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基; 其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代;

[0108] R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0109] 或 R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基; 其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代;

[0110] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)$

$N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；
 [0111] 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0112] 或相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基；

[0113] 或同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0114] 或不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

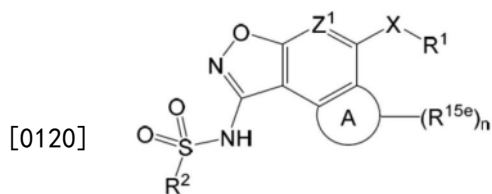
[0115] 每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0116] 每个 R^{11} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0117] 每个 R^{12} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；并且

[0118] 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0119] 本文还公开一种式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



式(V),

[0121] 其中:

[0122] R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0123] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0124] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代;

[0125] R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0126] X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$;

[0127] R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0128] 或 R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代;

[0129] R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0130] 环A为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;

[0131] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S$

(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0132] 每个R^{15e}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0133] 或相邻碳上的两个R^{15e}一起形成C₂亚烯基;

[0134] 或同一原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基; 其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0135] 或不同原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基; 其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0136] n为0-6;

[0137] 每个R¹⁰为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

[0138] 每个 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0139] 每个 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；并且

[0140] 每个 R^{13} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0141] 本文还公开一种式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



[0143] 式(VI)，

[0144] 其中：

[0145] R^2 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代；

[0146] Z^1 为 CR^{1b} 或N；

[0147] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代；

[0148] R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(O)(NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代；

[0149] X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ ；

[0150] R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(O)(NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0151] 或 R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代；

[0152] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、

C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0153] 环B为 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；

[0154] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0155] 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0156] 或相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基；

[0157] 或同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0158] 或不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)$

R^{13} 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

[0159] n 为0-6;

[0160] 每个 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0161] 每个 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0162] 每个 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;并且

[0163] 每个 R^{13} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0164] 在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基未被取代。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为未被取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为未被取代的吡啶基。

[0165] 在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基未被取代。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为未被取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文提供一种式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为未被取代的吡啶基。

[0166] 在一个方面,本文公开表1A、表1B和表1C的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个方面,本文公开一种药物组合物,其包含表1A、表1B和表1C的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0167] 在另一方面为一种药物组合物,其包含式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)

或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0168] 在另一方面为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0169] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症选自肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、肝细胞癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、血液学恶性疾病、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤,或前述癌症中的两种或更多种的组合。

[0170] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症选自ER阳性乳腺癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌(CRC)、肝细胞癌(HCC)、肾细胞癌(RCC)、白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)和非霍奇金氏淋巴瘤。

[0171] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为KAT6A/6B扩增或过表达的实体肿瘤,或具有因染色体易位而产生的KAT6A/6B融合蛋白的白血病或实体肿瘤。

[0172] 援引并入

[0173] 本说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请均以引用方式并入本文中,其并入程度如同明确地且个别地指出将每个个别出版物、专利或专利申请以引用方式并入。

具体实施方式

[0174] 定义

[0175] 在以下描述中,阐述某些具体细节以便透彻理解各个实施方案。然而,本领域技术人员应理解,可在没有这些细节的情况下实践本公开。在其他情况下,未详细显示或描述熟知的结构以避免不必要地模糊对实施方案的描述。除非上下文另有要求,否则在说明书和下文权利要求书中,应将措辞“包括(comprise)”及其变化形式(例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”)按开放性涵盖性意义来理解,即理解为“包括但不限于”。另外,本文所提供的标题仅为方便起见,并不诠释所要求保护发明的范围或含义。

[0176] 本说明书通篇中对“一些实施方案”或“实施方案”的提及意指结合该实施方案所描述的特定特征、结构或特性包含于至少一个实施方案中。因此,遍及本说明书的各个地方出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”未必全部是指相同的实施方案。另外,

特定特征、结构或特性可以以任何适合方式组合于一个或多个实施方案中。同样,除非上下文另外明确指明,否则如本说明书和随附权利要求书中所用的单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述”包含复数含义。还应注意,除非上下文另外明确指出,否则术语“或”通常以其包含“和/或”的含义来使用。

[0177] 除非另有指示,否则本文所用的下文术语具有以下含义:

[0178] “氧代”是指=O。

[0179] “羧基”是指-COOH。

[0180] “氰基”是指-CN。

[0181] “烷基”是指具有一至约十个碳原子、更优选地一至六个碳原子的直链或支链饱和烃单价基团。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基以及更长烷基(例如庚基、辛基等)。每当在本文中出现时,诸如“C₁-C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”等数值范围意指,该烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义亦涵盖出现未指定数值范围的术语“烷基”。在一些实施方案中,烷基是C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁₋₅烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁₋₃烷基。除非在本说明书中另有明确说明,否则烷基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,烷基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素取代。

[0182] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键并且具有二至约十个碳原子、更优选地二至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。该基团可围绕双键呈顺式或反式构型,并且应理解为包含两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基[-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。每当在本文中出现时,诸如“C₂-C₆烯基”或“C₂₋₆烯基”等数值范围意指,该烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义亦涵盖出现未指定数值范围的术语“烯基”。除非在本说明书中另有明确说明,否则烯基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烯基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,烯基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0183] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键并且具有二至约十个碳原子、更优选地二至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。每当在本文中出现时,诸如“C₂-C₆炔基”或“C₂₋₆炔基”等数值范围意指,该炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义亦涵盖出现未指定数值范围的术语“炔基”。除非在本说明书中另有明确说明,否则炔基可任选

地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,炔基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,炔基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0184] “亚烷基”是指直链或支链二价烃链。除非在本说明书中另有明确说明,否则亚烷基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,亚烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,亚烷基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。

[0185] “烷氧基”是指式-OR_a基团,其中R_a是所定义烷基。除非在本说明书中另有明确说明,否则烷氧基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷氧基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,烷氧基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0186] “芳基”是指衍生自包括6至30个碳原子和至少一个芳香族环的烃环系统的基团。芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包含稠合(在与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳香族环原子键合)或桥接环系统。在一些实施方案中,芳基是6至10元芳基。在一些实施方案中,芳基是6元芳基(苯基)。芳基包括但不限于衍生自以下基团的烃环系统的芳基:亚蒎基、亚萘基、亚菲基、蒎、甘菊环、苯、蒎、萤蒎、茛、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茛满、茛、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、芘和苯并菲。除非在本说明书中另有明确说明,否则芳基可任选地被(例如)以下基团取代:卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。

[0187] “环烷基”是指部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可包含稠合(在与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳香族环原子键合)、螺或桥接环系统。在一些实施方案中,环烷基是完全饱和的。代表性环烷基包括但不限于具有三至十五个碳原子(C₃-C₁₅完全饱和的环烷基或C₃-C₁₅环烯基)、三至十个碳原子(C₃-C₁₀完全饱和的环烷基或C₃-C₁₀环烯基)、三至八个碳原子(C₃-C₈完全饱和的环烷基或C₃-C₈环烯基)、三至六个碳原子(C₃-C₆完全饱和的环烷基或C₃-C₆环烯基)、三至五个碳原子(C₃-C₅完全饱和的环烷基或C₃-C₅环烯基)或三至四个碳原子(C₃-C₄完全饱和的环烷基或C₃-C₄环烯基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基是3至10元完全饱和的环烷基或3至10元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是3至6元完全饱和的环烷基或3至6元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是5至6元完全饱和的环烷基或5至6元环烯基。单环环烷基包含(例如)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包含(例如)金刚烷基、降茛基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢萘、反式-十氢萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环

[3.2.2] 壬烷和双环[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基。部分饱和的环烷基包含(例如)环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在本说明书中另有明确说明,否则环烷基任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,环烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,环烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。

[0188] “卤基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。在一些实施方案中,卤素是氟或氯。在一些实施方案中,卤素是氟。

[0189] “卤代烷基”是指由一个或多个如上文所定义的卤基取代的如上文所定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0190] “羟基烷基”是指由一个或多个羟基取代的如上文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个羟基取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个羟基取代。羟基烷基包含(例如)羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基或羟戊基。在一些实施方案中,羟基烷基是羟甲基。

[0191] “氨基烷基”是指由一个或多个胺取代的如上文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个胺取代。氨基烷基包含(例如)氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基是氨基甲基。

[0192] “杂烷基”是指烷基的一个或多个骨架原子选自除碳外的原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合)的烷基。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一方面,杂烷基是C₁-C₆杂烷基(其中杂烷基包括1至6个碳原子和一个或多个除碳外的原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合)),其中杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。这样的杂烷基的实例是(例如)-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHCH₃或-CH₂CH₂N(CH₃)₂。除非另外特定陈述于说明书中,否则杂烷基任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,杂烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。

[0193] “杂环烷基”是指包括2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3至24元部分或完全饱和的环基团。在一些实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基包括一至三个选自以下的杂原子:氮、氧和硫。在一些实施方案中,杂环烷基包括一至三个选自以下的杂原子:氮和氧。在一些实施方案中,杂环烷基包括一至三个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包括一或两个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包括一个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包括一个氮和一个氧。除非另外特定陈述于说明书中,否则杂环烷基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包含稠合(在与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通过非芳香族环原子键合)、螺或桥接环系统;并且杂环烷基中的氮、碳或硫原

子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。代表性杂环烷基包括但不限于具有二至十五个碳原子(C_2-C_{15} 完全饱和的杂环烷基或 C_2-C_{15} 杂环烯基)、二至十个碳原子(C_2-C_{10} 完全饱和的杂环烷基或 C_2-C_{10} 杂环烯基)、二至八个碳原子(C_2-C_8 完全饱和的杂环烷基或 C_2-C_8 杂环烯基)、二至七个碳原子(C_2-C_7 完全饱和的杂环烷基或 C_2-C_7 杂环烯基)、二至六个碳原子(C_2-C_6 完全饱和的杂环烷基或 C_2-C_6 杂环烯基)、二至五个碳原子(C_2-C_5 完全饱和的杂环烷基或 C_2-C_5 杂环烯基)或二至四个碳原子(C_2-C_4 完全饱和的杂环烷基或 C_2-C_4 杂环烯基)的杂环烷基。这样的杂环烷基的实例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫吗啉基(thiomorpholinyl)、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、1-氧代-硫吗啉基、1,1-二氧化-硫吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包含碳水化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。在一些实施方案中,杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解,在提及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基的原子(包含杂原子,即杂环烷基环的骨架原子)的总数并不相同。在一些实施方案中,杂环烷基是3至8元完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至8元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元杂环烯基。除非在本说明书中另有明确说明,否则杂环烷基可任选地如下文所述被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素取代。

[0194] “杂芳基”是指包括一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧、磷和硫的杂原子和至少一个芳香族环的5至14元环系统基团。在一些实施方案中,杂芳基包括一至三个选自以下的杂原子:氮、氧和硫。在一些实施方案中,杂芳基包括一至三个选自以下的杂原子:氮和氧。在一些实施方案中,杂芳基包括一至三个氮。在一些实施方案中,杂芳基包括一或两个氮。在一些实施方案中,杂芳基包括一个氮。杂芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包含稠合(在与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳香族环原子键合)或桥接环系统;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基是5至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5至6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元杂芳基。实例包括但不限于氮杂环庚三烯基(azepinyl)、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚

烯基(dioxepinyl)、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、异吡啶基、吡啶啉基、异吡啶啉基、异喹啉基、吡嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非在本说明书中另有明确说明,否则杂芳基可任选地被(例如)以下基团取代:卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些实施方案中,杂芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。

[0195] 术语“任选的”或“任选地”意指随后所描述的事件或情况可发生或可不发生,并且该描述包含其中所述事件或情况发生的情形及其不发生的情形。举例而言,“任选地被取代的烷基”意指如上文所定义的“烷基”或“被取代的烷基”。另外,任选地被取代的基团可为未取代(例如-CH₂CH₃)、完全取代(例如-CF₂CF₃)、单取代(例如-CH₂CH₂F)或以完全取代与单取代之间的任何程度取代(例如-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。本领域技术人员应理解,对于任何含有一个或多个取代基的基团而言,所述基团并不意欲引入任何在空间上不实际和/或在合成上不可行的取代或取代模式。因此,所描述的任何取代基通常应理解为具有约1,000道尔顿,更通常高达约500道尔顿的最大分子量。

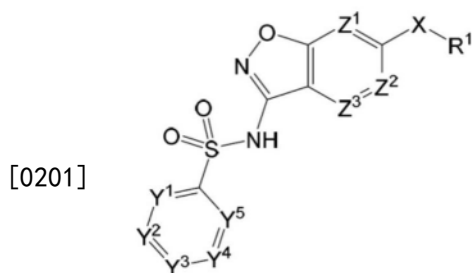
[0196] “有效量”或“治疗有效量”是指作为单一剂量或作为剂量系列的一部分施用于哺乳动物对象的化合物有效产生期望治疗效应的量。

[0197] 个体(例如哺乳动物,例如人类)或细胞的“治疗”是用于试图改变个体或细胞中的天然过程的任何类型的干预。在一些实施方案中,治疗包括在开始病理学事件或与病原体接触后施用药物组合物并且包括稳定病状(举例而言,病状不恶化)或缓解病状。

[0198] 化合物

[0199] 本文描述了式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其为KAT6A抑制剂且用于治疗与KAT6A抑制相关的疾病或病症。在一些实施方案中,式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗癌症。

[0200] 在一些实施方案中,本文公开式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I);

[0202] 其中:

[0203] Y^1 为 CR^{1a} 或N;

[0204] Y^2 为 CR^{2a} 或N;

[0205] Y^3 为 CR^{3a} 或N;

[0206] Y^4 为 CR^{4a} 或N;

[0207] Y^5 为 CR^{5a} 或N;

[0208] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0209] Z^2 为 CR^{2b} 或N;

[0210] Z^3 为 CR^{3b} 或N;其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少一个为N;

[0211] X选自 $-C(R^6)$ (R^{6a})、 $-O$ -和 $-N(R^7)$ -;

[0212] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0213] R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0214] R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0215] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0216] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0217] 每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0218] 每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0219] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;并且

[0220] 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 。

[0221] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} 。
在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为N。

[0222] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^2 为 CR^{2a} 。
在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^2 为N。

[0223] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^3 为 CR^{3a} 。
在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^3 为N。

[0224] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^4 为 CR^{4a} 。
在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^4 为N。

[0225] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^5 为 CR^{5a} 。
在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^5 为N。

[0226] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} 且 Y^5 为 CR^{5a} 。

[0227] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} , Y^5 为 CR^{5a} ,且 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-\text{OR}^{10}$ 。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} , Y^5 为 CR^{5a} ,且 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地

选自氢和-OR¹⁰。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a},Y⁵为CR^{5a},且R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a},Y⁵为CR^{5a},R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰,且R¹⁰为C₁₋₆烷基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a},Y⁵为CR^{5a},R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰,且R¹⁰为-CH₃。

[0228] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z¹为CR^{1b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z¹为N。

[0229] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z²为CR^{2b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z²为N。

[0230] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z³为CR^{3b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z³为N。

[0231] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a};Y²为CR^{2a};Y³为CR^{3a};Y⁴为CR^{4a};Y⁵为CR^{5a};Z¹为CR^{1b};Z²为CR^{2b};并且Z³为CR^{3b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a};Y²为N;Y³为CR^{3a};Y⁴为CR^{4a};Y⁵为CR^{5a};Z¹为CR^{1b};Z²为CR^{2b};并且Z³为CR^{3b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,在Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Z¹、Z²和Z³中,仅Y²为N。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Z¹、Z²和Z³中的仅一个为N。在一些实施方案中,当Y²为N时,则R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰。在一些实施方案中,当Y²为N时,则R^{1a}和R^{5a}独立地选自-O-C₁₋₆烷基和-O-C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,当Y²为N时,则R^{1a}和R^{5a}为-OCH₃。

[0232] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y²为N;Y³为CR^{3a};并且Y⁴为CR^{4a}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y²为CR^{2a};Y³为N;并且Y⁴为CR^{4a}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y²为N;Y³为CR^{3a};并且Y⁴为N。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y²为CR^{2a};Y³为CR^{3a};并且Y⁴为CR^{4a}。

[0233] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a};Y⁵为CR^{5a};Y²为N;Y³为CR^{3a};并且Y⁴为CR^{4a}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a};Y⁵为CR^{5a};Y²为CR^{2a};Y³为N;并且Y⁴为CR^{4a}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a};Y⁵为CR^{5a};Y²为N;Y³为CR^{3a};并且Y⁴为N。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Y¹为CR^{1a};Y⁵为CR^{5a};Y²为CR^{2a};Y³为CR^{3a};并且Y⁴为CR^{4a}。

[0234] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z¹为CR^{1b};Z²为CR^{2b};并且Z³为CR^{3b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z¹为N;Z²为CR^{2b};并且Z³为CR^{3b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z¹为CR^{1b};Z²为N;并且Z³为CR^{3b}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,Z¹为CR^{1b};Z²为CR^{2b};并且Z³为N。

[0235] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}和R^{3b}独立地选自氢、卤素和C₁₋₆烷基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{2a}、

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 为氢。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{2b} 为氢, R^{3b} 为 $-OR^{10}$,且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{2b} 为氢, R^{3b} 为 $-OR^{10}$, R^{10} 为被一个、两个或三个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0236] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{1a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{1a} 为氢。在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{1a} 为 $-OCF_3$ 。

[0237] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{2a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{2a} 为氢。在一些实施方案中, R^{2a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{2a} 为 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。

[0238] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{3a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{3a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基任选地被取代。在一些实施方案中, R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^{3a} 为氢。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{2-6} 炔基。

[0239] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{4a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{4a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{4a} 为氢。在一些实施方案中, R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{4a} 为 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。

[0240] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{5a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{5a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{5a} 为氢。在一些实施方案中, R^{5a} 为 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{5a} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{5a} 为 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。

[0241] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{1b} 为氢。在一些实施方案中, R^{1b} 为卤素。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0242] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2b} 为氢、卤

素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{2b} 为氢。在一些实施方案中, R^{2b} 为卤素。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0243] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{3b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为氢。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-3} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_2CF_3$ 。

[0244] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OH$ 。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 为氢。

[0245] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,X为 $-O-$ 。

[0246] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,X为 $-N(R^7)-$ 。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,X为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为氢。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,X为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0247] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 C_{1-9} 杂芳基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5或6元杂芳基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元杂芳基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的6元杂芳基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为单环杂芳基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为双环杂芳基。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:氧代、 $-CN$ 、氨基、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

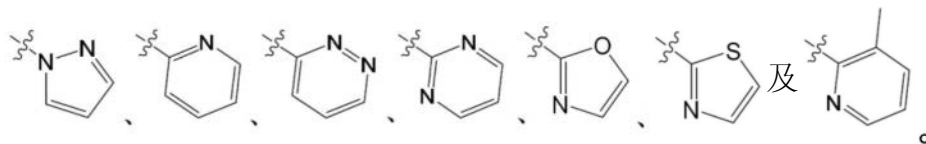
[0248] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基。

基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0249] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

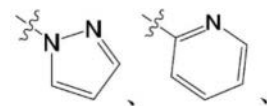
[0250] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基未被取代。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基未被取代。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的吡唑基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的咪唑基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的异噁唑基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噻唑基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噁唑基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的嘧啶基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的哒嗪基。

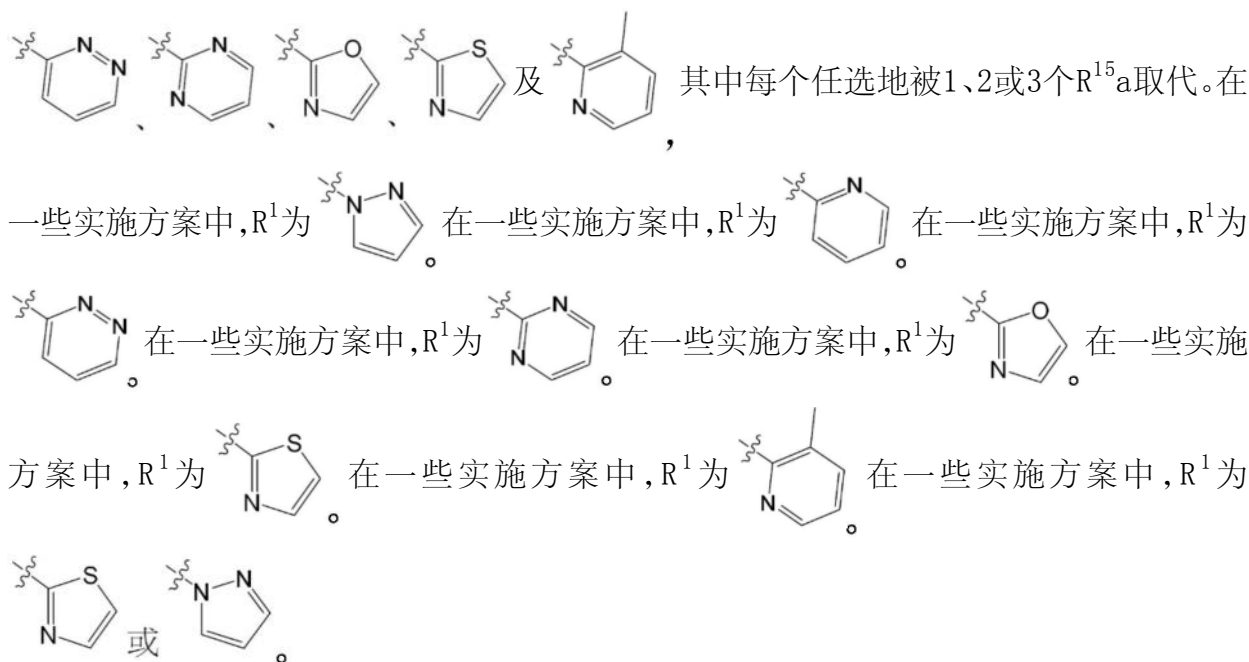
[0251] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自



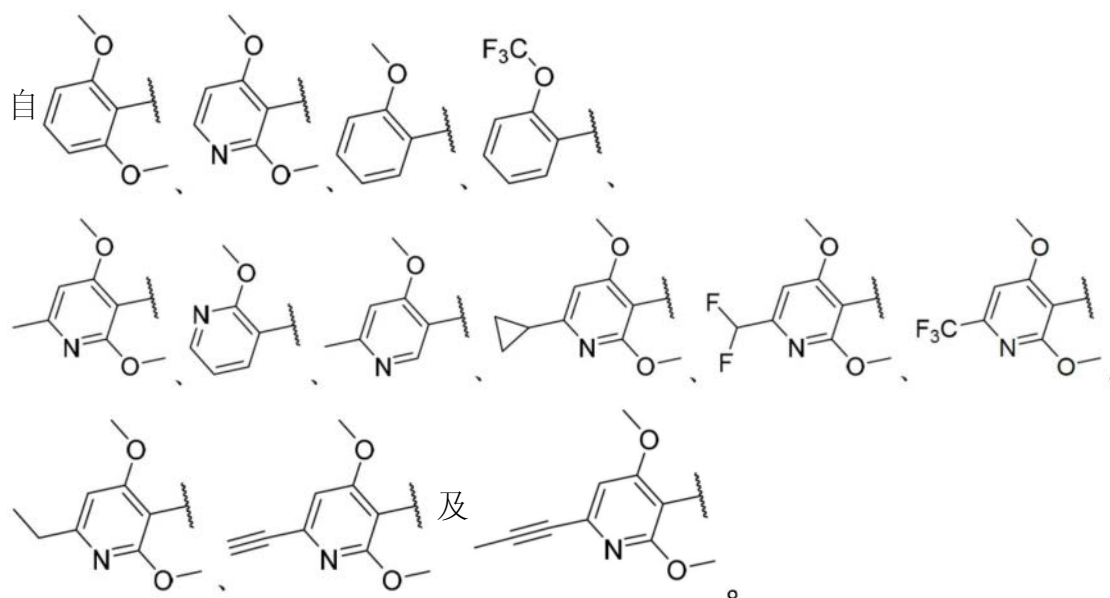
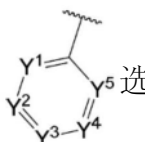
在式(I)化合物或其药

学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自





[0252] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,



[0253] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个选自卤素、氢的基团取代。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CF_3$ 。

[0254] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、

C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,R¹¹为氢。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹¹为C₁₋₆烷基。

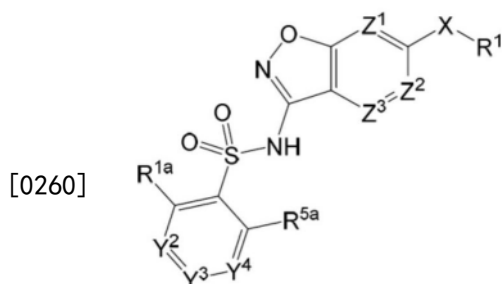
[0255] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹²为氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,R¹²为氢。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹²为C₁₋₆烷基。

[0256] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹³为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₆环烷基。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹³为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0257] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。

[0258] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(I)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为-OR¹⁰。

[0259] 在一些实施方案中,本文公开式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(Ia);

[0261] 其中:

[0262] Y²为CR^{2a}或N;

[0263] Y³为CR^{3a}或N;

[0264] Y⁴为CR^{4a}或N;

[0265] Z¹为CR^{1b}或N;

- [0266] Z^2 为 CR^{2b} 或N;
- [0267] Z^3 为 CR^{3b} 或N;其中 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少一个为N;
- [0268] X选自 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-O-$ 和 $-N(R^7)-$;
- [0269] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;
- [0270] R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;
- [0271] R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;
- [0272] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;
- [0273] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;
- [0274] 每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0275] 每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0276] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;并且
- [0277] 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

(R¹¹) -、S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0278] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，R^{1a}和R^{5a}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，R^{1a}和R^{5a}独立地选自氢和-OR¹⁰。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰，且R¹⁰为C₁₋₆烷基。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，R^{1a}和R^{5a}为-OR¹⁰，且R¹⁰为-CH₃。

[0279] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为N；Y³为CR^{3a}；并且Y⁴为CR^{4a}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为CR^{2a}；Y³为N；并且Y⁴为CR^{4a}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为N；Y³为CR^{3a}；并且Y⁴为N。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为CR^{2a}；Y³为CR^{3a}；并且Y⁴为CR^{4a}。

[0280] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为CR^{2a}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为N。

[0281] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y³为CR^{3a}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y³为N。

[0282] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y⁴为CR^{4a}。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y⁴为N。

[0283] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为N；Y³为CR^{3a}；并且Y⁴为CR^{4a}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为CR^{2a}；Y³为N；并且Y⁴为CR^{4a}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为N；Y³为CR^{3a}；并且Y⁴为N。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Y²为CR^{2a}；Y³为CR^{3a}；并且Y⁴为CR^{4a}。

[0284] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Z¹为CR^{1b}；Z²为CR^{2b}；并且Z³为CR^{3b}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Z¹为N；Z²为CR^{2b}；并且Z³为CR^{3b}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Z¹为CR^{1b}；Z²为N；并且Z³为CR^{3b}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Z¹为CR^{1b}；Z²为CR^{2b}；并且Z³为N。

[0285] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Z¹为CR^{1b}。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Z¹为N。

[0286] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，Z²为CR^{2b}。

在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^2 为 N。

[0287] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^3 为 N。

[0288] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为 CR^{3a} ; Y^4 为 CR^{4a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ; 并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^2 为 N; Y^3 为 CR^{3a} ; Y^4 为 CR^{4a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ; 并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, 在 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中, 仅 Y^2 为 N。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的仅一个为 N。在一些实施方案中, 当 Y^2 为 N 时, 则 R^{1a} 和 R^{5a} 为 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, 当 Y^2 为 N 时, 则 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地选自 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中, 当 Y^2 为 N 时, 则 R^{1a} 和 R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。

[0289] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 为氢。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{2b} 为氢, R^{3b} 为 $-OR^{10}$, 且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{2b} 为氢, R^{3b} 为 $-OR^{10}$, R^{10} 为被一个、两个或三个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0290] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{1a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{1a} 为氢。在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{1a} 为 $-OCF_3$ 。

[0291] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{2a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{2a} 为氢。在一些实施方案中, R^{2a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{2a} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。

[0292] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{3a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{3a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基任选地被取代。在一些实施方案中, R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^{3a} 为氢。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{2-6} 炔基。

[0293] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{4a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{4a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{4a} 为氢。在一些实施方案中, R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{4a} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。

[0294] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{5a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{5a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{5a} 为氢。在一些实施方案中, R^{5a} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{5a} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{5a} 为 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。

[0295] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{1b} 为氢。在一些实施方案中, R^{1b} 为卤素。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0296] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{2b} 为氢。在一些实施方案中, R^{2b} 为卤素。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0297] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{3b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为氢。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-3} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_2CF_3$ 。

[0298] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OH$ 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 为氢。

[0299] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-O-$ 。

[0300] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为氢。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0301] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 C_{1-9} 杂芳基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 5 元或 6 元杂芳基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶

剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元杂芳基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的6元杂芳基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为单环杂芳基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为双环杂芳基。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 氧代、-CN、氨基、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

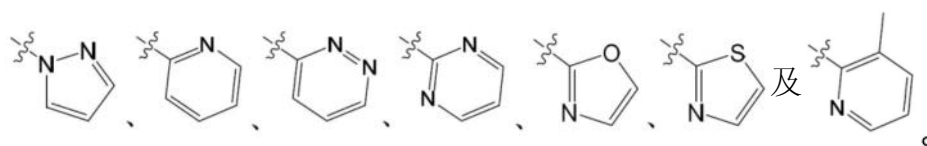
[0302] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0303] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

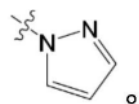
[0304] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基未被取代。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基未

被取代。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的吡唑基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的咪唑基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的异噁唑基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噁唑基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的吡啶基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噻唑基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的嘧啶基。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的哒嗪基。

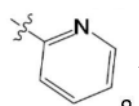
[0305] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自



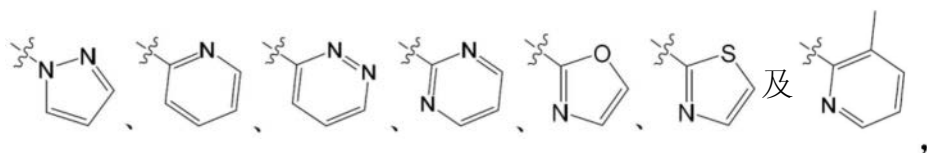
[0306] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为



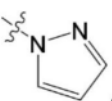
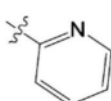
[0307] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为

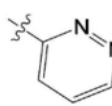
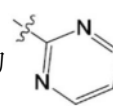


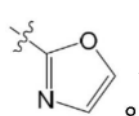
在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自

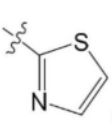
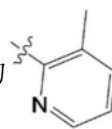


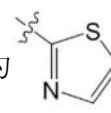
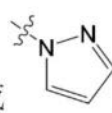
其中每个任选地被 1、2

或 3 个 R^{15} 取代。在一些实施方案中, R^1 为  在一些实施方案中, R^1 为  在一些

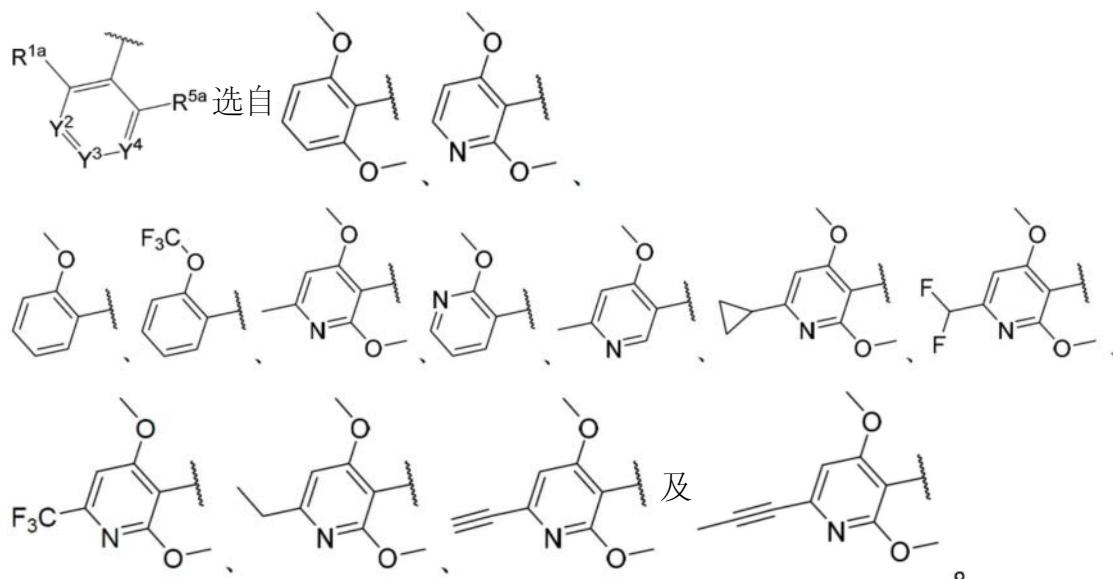
实施方案中, R^1 为  在一些实施方案中, R^1 为  在一些实施方案中, R^1 为



在一些实施方案中, R^1 为  在一些实施方案中, R^1 为  在一些实施

方案中, R^1 为  或 .

[0308] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,



[0309] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个选自卤素、氢的基团取代。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CF_3$ 。

[0310] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹¹ 为氢、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基。在一些实施方案中, R¹¹ 为氢。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹¹ 为 C₁₋₆ 烷基。

[0311] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_{1-6} 烷基。

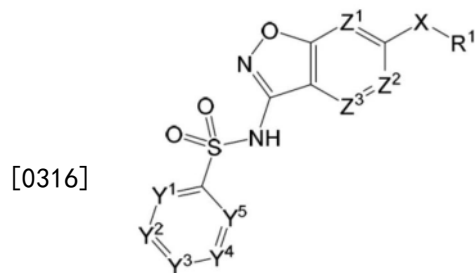
[0312] 在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹³为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₆环烷基。在式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹³为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0313] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³ 或 -C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)。在式 (Ia) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-OR¹⁰ 或 -N(R¹⁰) (R¹¹)。在式 (Ia) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR¹⁰ 或 -N(R¹⁰) (R¹¹)。在式 (Ia) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或 -OR¹⁰。

[0314] 在式 (Ia) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (Ia) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每

个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(Ia)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(Ia)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(Ia)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(Ia)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(Ia)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 $-OR^{10}$ 。

[0315] 在一些实施方案中,本文公开式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I');

[0317] 其中:

[0318] Y^1 为 CR^{1a} 或N;

[0319] Y^2 为 CR^{2a} 或N;

[0320] Y^3 为 CR^{3a} 或N;

[0321] Y^4 为 CR^{4a} 或N;

[0322] Y^5 为 CR^{5a} 或N;

[0323] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0324] Z^2 为 CR^{2b} 或N;

[0325] Z^3 为 CR^{3b} 或N;

[0326] X为-O-或-S-;或

[0327] X选自 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 和 $-N(R^7)-$,其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少一个为N;

[0328] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0329] R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0330] R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$

(R¹¹) -、S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0331] R⁷选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0332] 每个R¹⁰独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0333] 每个R¹¹独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

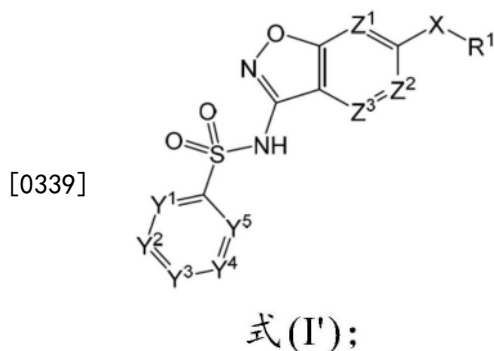
[0334] 每个R¹²独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0335] 每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；并且

[0336] 每个R^{15a}和每个R^{15b}各自独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0337] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-O-。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-S-。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-O-或-S-。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-C(R⁶)(R^{6a})-，其中Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Z¹、Z²和Z³中的至少一个为N。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-N(R⁷)-，其中Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Z¹、Z²和Z³中的至少一个为N。

[0338] 在一些实施方案中，本文公开式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



[0340] 其中:

[0341] Y^1 为 CR^{1a} 或N;

[0342] Y^2 为 CR^{2a} 或N;

[0343] Y^3 为 CR^{3a} 或N;

[0344] Y^4 为 CR^{4a} 或N;

[0345] Y^5 为 CR^{5a} 或N;

[0346] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0347] Z^2 为 CR^{2b} 或N;

[0348] Z^3 为 CR^{3b} 或N;

[0349] X为-O-;

[0350] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0351] R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0352] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0353] 每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0354] 每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0355] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基; 并且

[0356] 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-

$\text{CH}_2\text{-C}_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $\text{-CH}_2\text{-C}_{1-9}$ 杂芳基、 -OR^{10} 、 -SR^{10} 、 $\text{-N(R}^{10})$ (R^{11})、 -C(O)OR^{10} 、 $\text{-OC(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-N(R}^{12})\text{C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-N(R}^{12})\text{C(O)OR}^{13}$ 、 $\text{-N(R}^{12})\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 -C(O)R^{13} 、 -S(O)R^{13} 、 -OC(O)R^{13} 、 $\text{-C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-C(O)C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-N(R}^{12})\text{C(O)R}^{13}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-S(=O)(=NH)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-CH}_2\text{C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-CH}_2\text{N(R}^{12})\text{C(O)R}^{13}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 和 $\text{-CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{10})$ (R^{11})，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $\text{-CH}_2\text{-C}_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $\text{-CH}_2\text{-C}_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $\text{-CH}_2\text{-C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{-CH}_2\text{-C}_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 -CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 -OR^{10} 、 -SR^{10} 、 $\text{-N(R}^{10})$ (R^{11})、 -C(O)OR^{10} 、 $\text{-OC(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-N(R}^{12})\text{C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-N(R}^{12})\text{C(O)OR}^{13}$ 、 $\text{-N(R}^{12})\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 -C(O)R^{13} 、 -S(O)R^{13} 、 -OC(O)R^{13} 、 $\text{-C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-C(O)C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-N(R}^{12})\text{C(O)R}^{13}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-S(=O)(=NH)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-CH}_2\text{C(O)N(R}^{10})$ (R^{11})、 $\text{-CH}_2\text{N(R}^{12})\text{C(O)R}^{13}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 和 $\text{-CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{10})$ (R^{11})。

[0357] 在一些实施方案中，式(I')化合物具有式(Ia)的结构。

[0358] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-O-。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-S-。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-C(R^6) (R^{6a})-。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中，X为-N(R^7)-。

[0359] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为 CR^{1a} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为N。

[0360] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^2 为 CR^{2a} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^2 为N。

[0361] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^3 为 CR^{3a} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^3 为N。

[0362] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^4 为 CR^{4a} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^4 为N。

[0363] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^5 为 CR^{5a} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^5 为N。

[0364] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为 CR^{1a} 且 Y^5 为 CR^{5a} 。

[0365] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为 CR^{1a} ， Y^5 为 CR^{5a} ，且 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 -OR^{10} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为 CR^{1a} ， Y^5 为 CR^{5a} ，且 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地选自氢和 -OR^{10} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为 CR^{1a} ， Y^5 为 CR^{5a} ，且 R^{1a} 和 R^{5a} 为 -OR^{10} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为 CR^{1a} ， Y^5 为 CR^{5a} ， R^{1a} 和 R^{5a} 为 -OR^{10} ，且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^1 为 CR^{1a} ， Y^5 为 CR^{5a} ， R^{1a} 和 R^{5a} 为 -OR^{10} ，且 R^{10} 为 -CH_3 。

[0366] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中， Y^2 为N； Y^3 为 CR^{3a} ；并且 Y^4 为 CR^{4a} 。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案

中, Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为 N; 并且 Y^4 为 CR^{4a} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^2 为 N; Y^3 为 CR^{3a} ; 并且 Y^4 为 N。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为 CR^{3a} ; 并且 Y^4 为 CR^{4a} 。

[0367] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Y^2 为 N; Y^3 为 CR^{3a} ; 并且 Y^4 为 CR^{4a} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为 N; 并且 Y^4 为 CR^{4a} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Y^2 为 N; Y^3 为 CR^{3a} ; 并且 Y^4 为 N。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为 CR^{3a} ; 并且 Y^4 为 CR^{4a} 。

[0368] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ; 并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^1 为 N; Z^2 为 CR^{2b} ; 并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 N; 并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ; 并且 Z^3 为 N。

[0369] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^1 为 CR^{1b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^1 为 N。

[0370] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^2 为 CR^{2b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^2 为 N。

[0371] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^3 为 N。

[0372] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^2 为 CR^{2a} ; Y^3 为 CR^{3a} ; Y^4 为 CR^{4a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ; 并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 为 CR^{1a} ; Y^2 为 N; Y^3 为 CR^{3a} ; Y^4 为 CR^{4a} ; Y^5 为 CR^{5a} ; Z^1 为 CR^{1b} ; Z^2 为 CR^{2b} ; 并且 Z^3 为 CR^{3b} 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, 在 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中, 仅 Y^2 为 N。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的仅一个为 N。在一些实施方案中, 当 Y^2 为 N 时, 则 R^{1a} 和 R^{5a} 为 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, 当 Y^2 为 N 时, 则 R^{1a} 和 R^{5a} 独立地选自 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中, 当 Y^2 为 N 时, 则 R^{1a} 和 R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。

[0373] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 为氢。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{2b} 为氢, R^{3b} 为 $-OR^{10}$, 且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{2b} 为氢, R^{3b} 为 $-OR^{10}$, R^{10} 为被一个、两个或三个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0374] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{1a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{1a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或

C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{1a}为氢。在一些实施方案中,R^{1a}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{1a}为C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{1a}为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中,R^{1a}为-OCF₃。

[0375] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{2a}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中,R^{2a}为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{2a}为氢。在一些实施方案中,R^{2a}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{2a}为C₁₋₆烷氧基,其中烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。

[0376] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{3a}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-OR¹⁰、-SR¹⁰或-SF₅,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基和C₂₋₉杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代。在一些实施方案中,R^{3a}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基,其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₃₋₆环烷基任选地被取代。在一些实施方案中,R^{3a}为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基。在一些实施方案中,R^{3a}为氢。在一些实施方案中,R^{3a}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{3a}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{3a}为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,R^{3a}为C₂₋₆烯基。在一些实施方案中,R^{3a}为C₂₋₆炔基。

[0377] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{4a}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中,R^{4a}为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{4a}为氢。在一些实施方案中,R^{4a}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{4a}为C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。

[0378] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{5a}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中,R^{5a}为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{5a}为氢。在一些实施方案中,R^{5a}为C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{5a}为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中,R^{5a}为C₁₋₃烷氧基。在一些实施方案中,R^{5a}为-OCH₃。

[0379] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{1b}为氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中C₁₋₆烷基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代。在一些实施方案中,R^{1b}为氢。在一些实施方案中,R^{1b}为卤素。在一些实施方案中,R^{1b}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{1b}为C₁₋₆卤代烷基。

[0380] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{2b}为氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中C₁₋₆烷基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代。在一些实施方案中,R^{2b}为氢。在一些实施方案中,R^{2b}为卤素。在一些实施方案中,R^{1b}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{1b}为C₁₋₆卤代烷基。

[0381] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{3b}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中,R^{3b}为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{3b}为氢。在一

些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{3b} 为 C_{1-3} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{3b} 为 $-OCH_2CF_3$ 。

[0382] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OH$ 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 为氢。

[0383] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-O-$ 。

[0384] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为氢。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

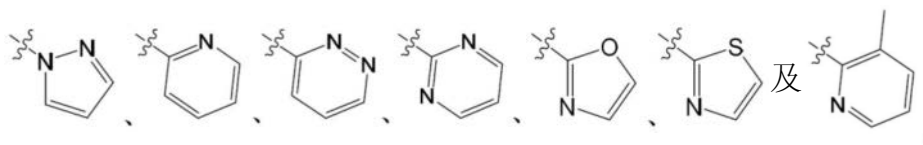
[0385] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 C_{1-9} 杂芳基。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 5 或 6 元杂芳基。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 5 元杂芳基。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 6 元杂芳基。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为单环杂芳基。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为双环杂芳基。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 氧代、 $-CN$ 、氨基、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

[0386] 在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

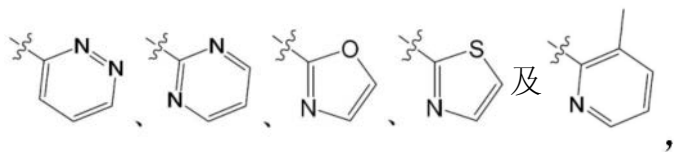
[0387] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为C₁₋₉杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为C₁₋₉杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为C₁₋₉杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代且每个R^{15a}独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为C₁₋₉杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基被一个选自R^{15a}的基团取代且R^{15a}选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。

[0388] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为C₁₋₉杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基未被取代。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为C₁₋₉杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基未被取代。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的吡唑基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的咪唑基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的异噁唑基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的噁唑基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的吡啶基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的噁唑基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的嘧啶基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹为未被取代的哒嗪基。

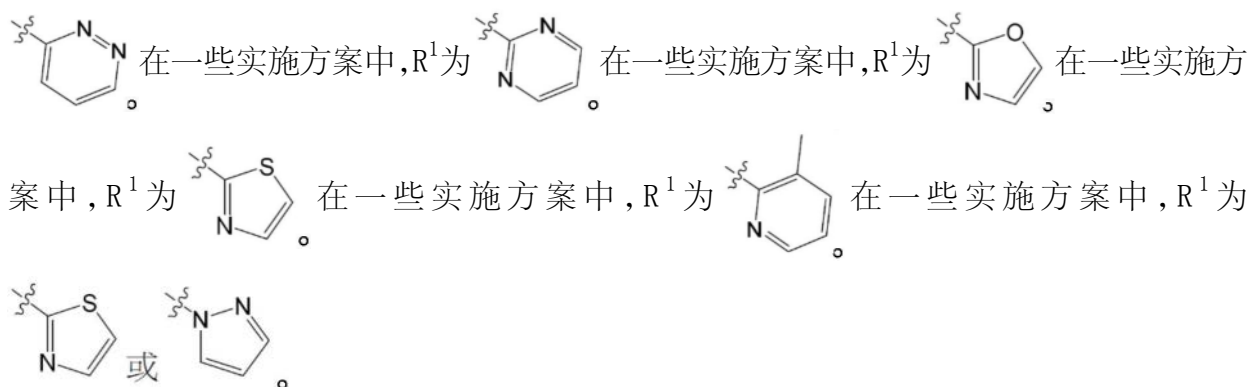
[0389] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R¹选自



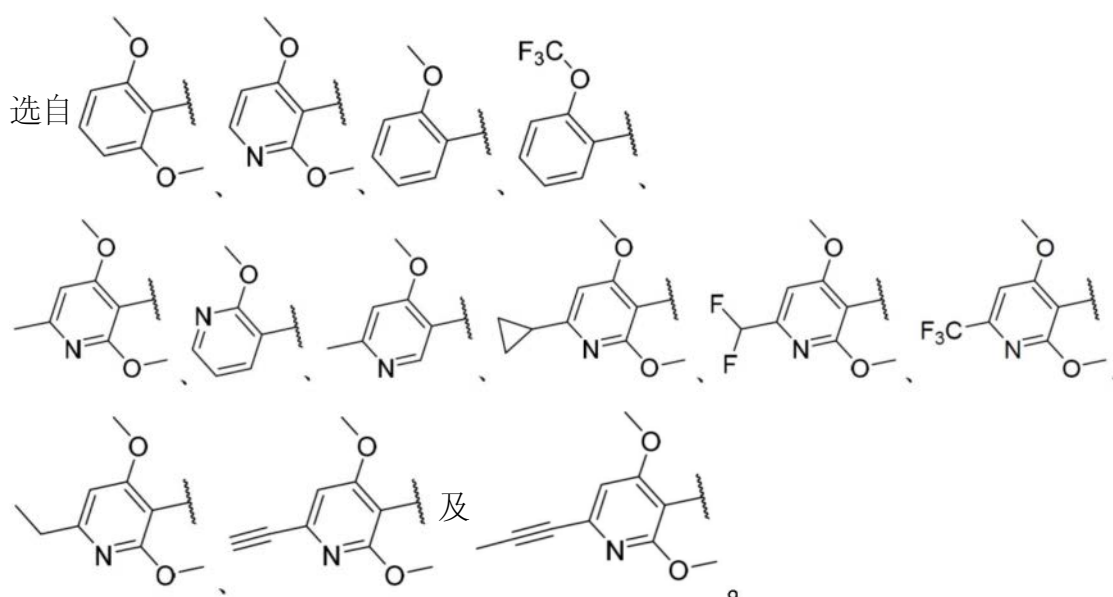
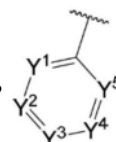
药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自 



一些实施方案中, R¹为  在一些实施方案中, R¹为  在一些实施方案中, R¹为



[0390] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,



[0391] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个选自卤素、氢的基团取代。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CF_3$ 。

[0392] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为氢。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基。

[0393] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_{1-6} 烷基。

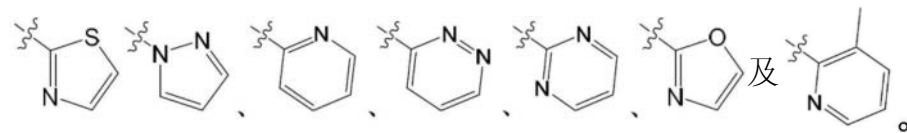
[0394] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6}

烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0395] 在式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰) (R¹¹)。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰) (R¹¹)。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。

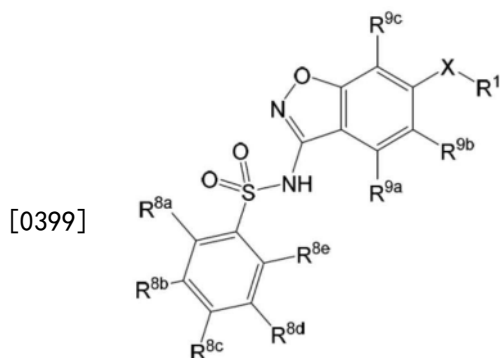
[0396] 在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR¹⁰。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或-OR¹⁰。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基或-OR¹⁰。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。在式(I')化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为-OR¹⁰。

[0397] 在式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, Z^1 为CR^{1b}, Z^2 为CR^{2b}, Z^3 为CR^{3b},每个 R^{1a} 和每个 R^{5a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和-OR¹⁰,且每个 R^{2a} 、每个 R^{3a} 、每个 R^{4a} 、每个 R^{1b} 、每个 R^{2b} 和每个 R^{3b} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和-OR¹⁰,其中 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基。在式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元或6元杂芳基。在式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元杂芳基。在式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自



在式(I)、(I')或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0398] 在一些实施方案中,本文公开式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(II);

[0400] 其中:

[0401] X选自-C(R⁶)(R^{6a})-、-O-和-N(R⁷)-;

[0402] R¹为任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代的C₁₋₉杂芳基;

[0403] R⁶和R^{6a}独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

[0404] R⁷选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

[0405] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{9b}和R^{9c}各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代;

[0406] R^{9a}选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁴、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹),其中C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基被一个、两个或三个选自R^{15c}的基团取代,并且其中C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15d}

的基团取代;或 R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基或 C_{2-9} 杂芳基,其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基和 C_{2-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15e} 的基团取代;

[0407] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0408] 每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0409] 每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0410] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0411] R^{14} 独立地选自氢、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;并且

[0412] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 、每个 R^{15c} 、每个 R^{15d} 和每个 R^{15e} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、-CH₂- C_{3-10} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0413] 在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和-OR¹⁰。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢和-OR¹⁰。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 为-OR¹⁰。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 为-OR¹⁰且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 为-OR¹⁰且 R^{10} 为-CH₃。

[0414] 在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中, R^{8a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8a} 为氢。在一

些实施方案中, R^{8a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{8a} 为 $-OCF_3$ 。

[0415] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8e} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{8e} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8e} 为氢。在一些实施方案中, R^{8e} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8e} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{8e} 为 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{8e} 为 $-OCH_3$ 。

[0416] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 为氢。

[0417] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{8b} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8b} 为氢。在一些实施方案中, R^{8b} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{8b} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。

[0418] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8c} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{8c} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基任选地被取代。在一些实施方案中, R^{8c} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^{8c} 为氢。在一些实施方案中, R^{8c} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{8c} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{8c} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{8c} 为 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^{8c} 为 C_{2-6} 炔基。

[0419] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8d} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在一些实施方案中, R^{8d} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8d} 为氢。在一些实施方案中, R^{8d} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{8d} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷氧基任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。

[0420] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9c} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{9c} 为氢。在一些实施方案中, R^{9c} 为卤素。在一些实施方案中, R^{9c} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{9c} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0421] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9b} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9b} 为氢。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9b} 为卤素。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9b} 为 C_{1-6} 烷

基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9b} 为 $-CH_3$ 。

[0422] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。在一些实施方案中, R^{9b} 为氢。在一些实施方案中, R^{9b} 为卤素。在一些实施方案中, R^{9b} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{9b} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0423] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 $-OR^{14}$ 。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 $-OR^{14}$ 且 R^{14} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 $-OR^{14}$ 且 R^{14} 为 $-CF_3$ 。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 $-OR^{14}$ 且 R^{14} 为 $-CHF_2$ 。

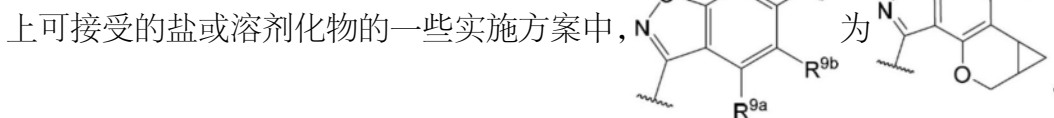
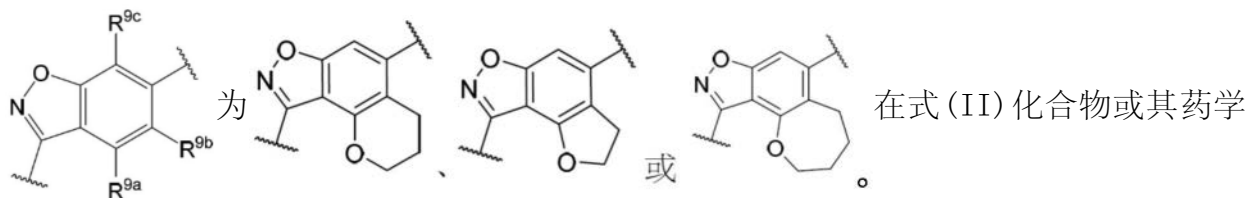
[0424] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{3-6} 环烷基, 其被一个、两个或三个选自 R^{15c} 的基团取代。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{3-6} 环烷基, 其被一个、两个或三个选自 R^{15c} 的基团取代, 且每个 R^{15c} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{3-6} 环烷基, 其被一个、两个或三个选自 R^{15c} 的基团取代且每个 R^{15c} 为卤素。

[0425] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{14}$ 。在一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{9a} 为 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{9a} 为 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{9a} 为 $-OCH_2F$ 。

[0426] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基或 C_{2-9} 杂芳基, 其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基和 C_{2-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15e} 的基团取代。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成任选地被一个、两个或三个选自 R^{15e} 的基团取代的 C_{2-9} 杂环烷基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代的 C_{2-9} 杂环烷基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个选自卤素、氢的基团取代。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CF_3$ 。

[0427] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成 5 元至 7 元环。在一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成 6 元环。在一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成环烷基。在一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成杂环烷基。在一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成含有 1 或 2 个氧和 0-2 个氮的环。在一些实施方案中, R^{9a} 与 R^{9b} 组合而形成含有 1 个氧的环。

[0428] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,



[0429] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为氢。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基。

[0430] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_{1-6} 烷基。

[0431] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。

[0432] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{14} 为氢、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{14} 为氢或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{14} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{14} 为氢。在一些实施方案中, R^{14} 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{14} 为 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{14} 为 $-CF_3$ 。

[0433] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})$ (R^{11})。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})$ (R^{11})。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。

[0434] 在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 $-OR^{10}$ 。

[0435] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OH$ 。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 且 R^6 和 R^{6a} 为氢。

[0436] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-O-$ 。

[0437] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为氢。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0438] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 C_{1-9} 杂芳基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 5 元或 6 元杂芳基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 5 元杂芳基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 6 元杂芳基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为单环杂芳基。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为双环杂芳基。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 氧代、 $-CN$ 、氨基、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

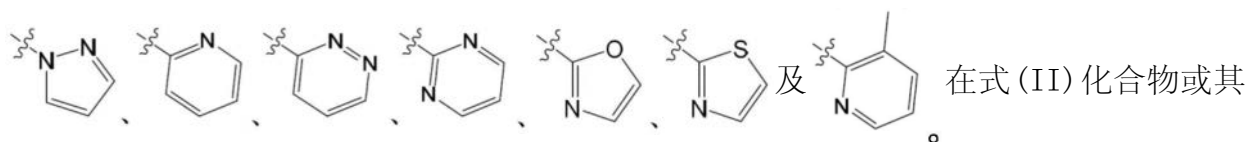
[0439] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0440] 在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个、两个

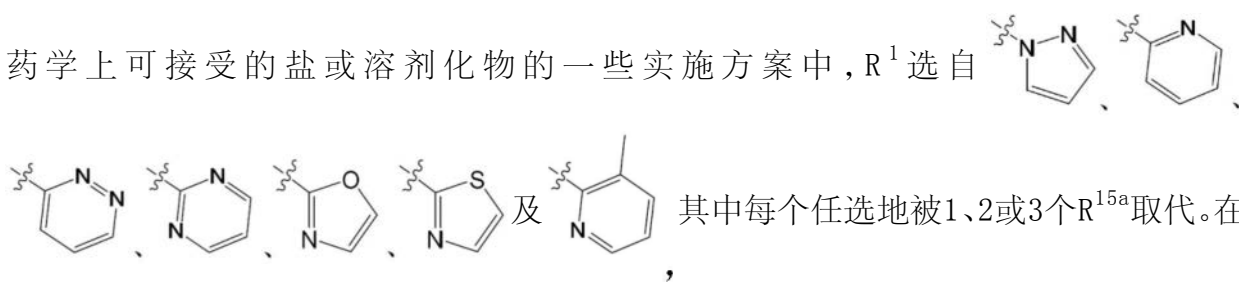
或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0441] 在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基和吡啶基未被取代。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁唑基和吡啶基未被取代。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的吡唑基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的咪唑基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的异噁唑基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噁唑基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的吡啶基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噁唑基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噁唑基。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噁唑基。

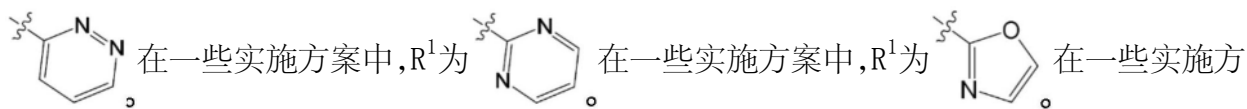
[0442] 在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自

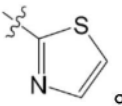
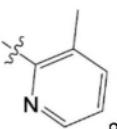


药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自

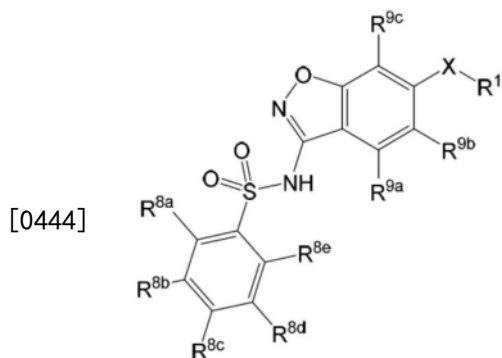


一些实施方案中, R^1 为 在一些实施方案中, R^1 为 在一些实施方案中, R^1 为



案中, R^1 为  在一些实施方案中, R^1 为 

[0443] 在一些实施方案中, 本文公开式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 (III);

[0445] 其中:

[0446] X 选自 -O- 和 -N(R^7) -;

[0447] R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0448] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0449] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11}), 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0450] R^{9a} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $-OR^{14}$;

[0451] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0452] 每个 R^{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0453] 每个 R^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0454] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0455] R^{14} 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;并且

[0456] 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 各自独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、-CH₂- C_{3-10} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(=O)(=NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0457] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和-OR¹⁰。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 独立地选自氢和-OR¹⁰。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 为-OR¹⁰。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 为-OR¹⁰且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8e} 为-OR¹⁰且 R^{10} 为-CH₃。

[0458] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8a} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中, R^{8a} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8a} 为氢。在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{8a} 为-OCF₃。

[0459] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8e} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中, R^{8e} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8e} 为氢。在一些实施方案中, R^{8e} 为 C_{1-6} 烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中, R^{8e} 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{8e} 为 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{8e} 为-OCH₃。

[0460] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和-OR¹⁰。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 和 R^{9c} 为氢。

[0461] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{8b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中, R^{8b} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或

C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{8b}为氢。在一些实施方案中,R^{8b}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{8b}为C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。

[0462] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{8c}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-OR¹⁰、-SR¹⁰或-SF₅,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基和C₂₋₉杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代。在一些实施方案中,R^{8c}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₃₋₆环烷基任选地被取代。在一些实施方案中,R^{8c}为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基。在一些实施方案中,R^{8c}为氢。在一些实施方案中,R^{8c}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{8c}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{8c}为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,R^{8c}为C₂₋₆烯基。在一些实施方案中,R^{8c}为C₂₋₆炔基。

[0463] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{8d}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在一些实施方案中,R^{8d}为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。在一些实施方案中,R^{8d}为氢。在一些实施方案中,R^{8d}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{8d}为C₁₋₆烷氧基,其中所述烷氧基任选地被1、2或3个卤素取代。

[0464] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9c}为氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中C₁₋₆烷基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代。在一些实施方案中,R^{9c}为氢。在一些实施方案中,R^{9c}为卤素。在一些实施方案中,R^{9c}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{9c}为C₁₋₆卤代烷基。

[0465] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9b}选自氢、卤素和C₁₋₆烷基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9b}为氢。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9b}为卤素。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9b}为C₁₋₆烷基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9b}为-CH₃。

[0466] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9b}为氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中C₁₋₆烷基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代。在一些实施方案中,R^{9b}为氢。在一些实施方案中,R^{9b}为卤素。在一些实施方案中,R^{9b}为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{9b}为C₁₋₆卤代烷基。

[0467] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9a}为-OR¹⁴。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9a}为-OR¹⁴且R¹⁴为C₁₋₆烷基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9a}为-OR¹⁴且R¹⁴为-CH₃。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9a}为-OR¹⁴且R¹⁴为C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,R^{9a}为-OCH₂F。

[0468] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9a}为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-OR¹⁴。在一些实施方案中,R^{9a}为C₁₋₆烷基、C₁₋₆环烷基或C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中,R^{9a}为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中,R^{9a}为C₁₋₃烷氧基。

[0469] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R^{9a}为氢。

在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{1-6} 烷基。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{3-6} 环烷基。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-O-$ 。

[0470] 在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为氢。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0471] 在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个选自卤素、氢的基团取代。在一些实施方案中, R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为氢。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为 $-CF_3$ 。

[0472] 在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为氢。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基。

[0473] 在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为氢。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{12} 为 C_{1-6} 烷基。

[0474] 在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0475] 在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^{14} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{14} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{14} 为 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{14} 为 $-CH_3$ 。

[0476] 在式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。

[0477] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独

立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(III)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 和每个 R^{15b} 独立地为 $-OR^{10}$ 。

[0478] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 C_{1-9} 杂芳基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元或6元杂芳基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元杂芳基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的6元杂芳基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为单环杂芳基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为双环杂芳基。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:氧代、 $-CN$ 、氨基、 OH 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

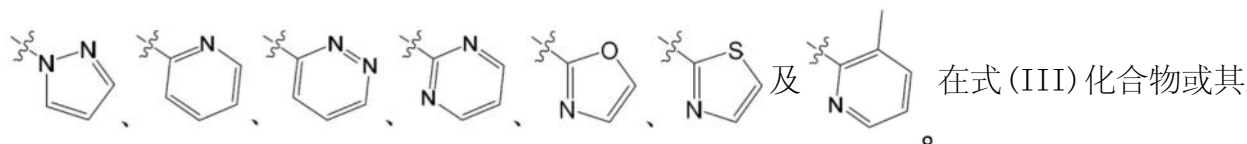
[0479] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0480] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基

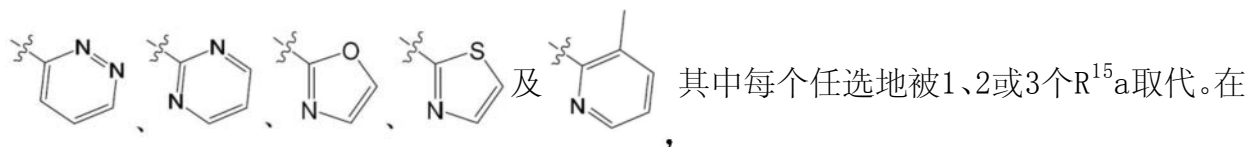
和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0481] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基未被取代。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基和吡啶基未被取代。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的吡唑基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的咪唑基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的异噁唑基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噻唑基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的噁唑基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的嘧啶基。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为未被取代的哒嗪基。

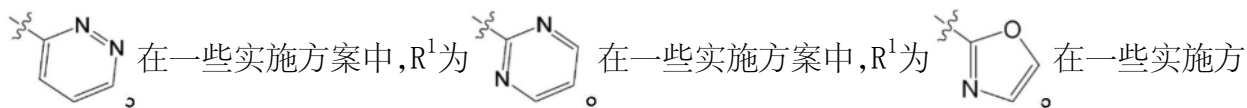
[0482] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自



药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 选自



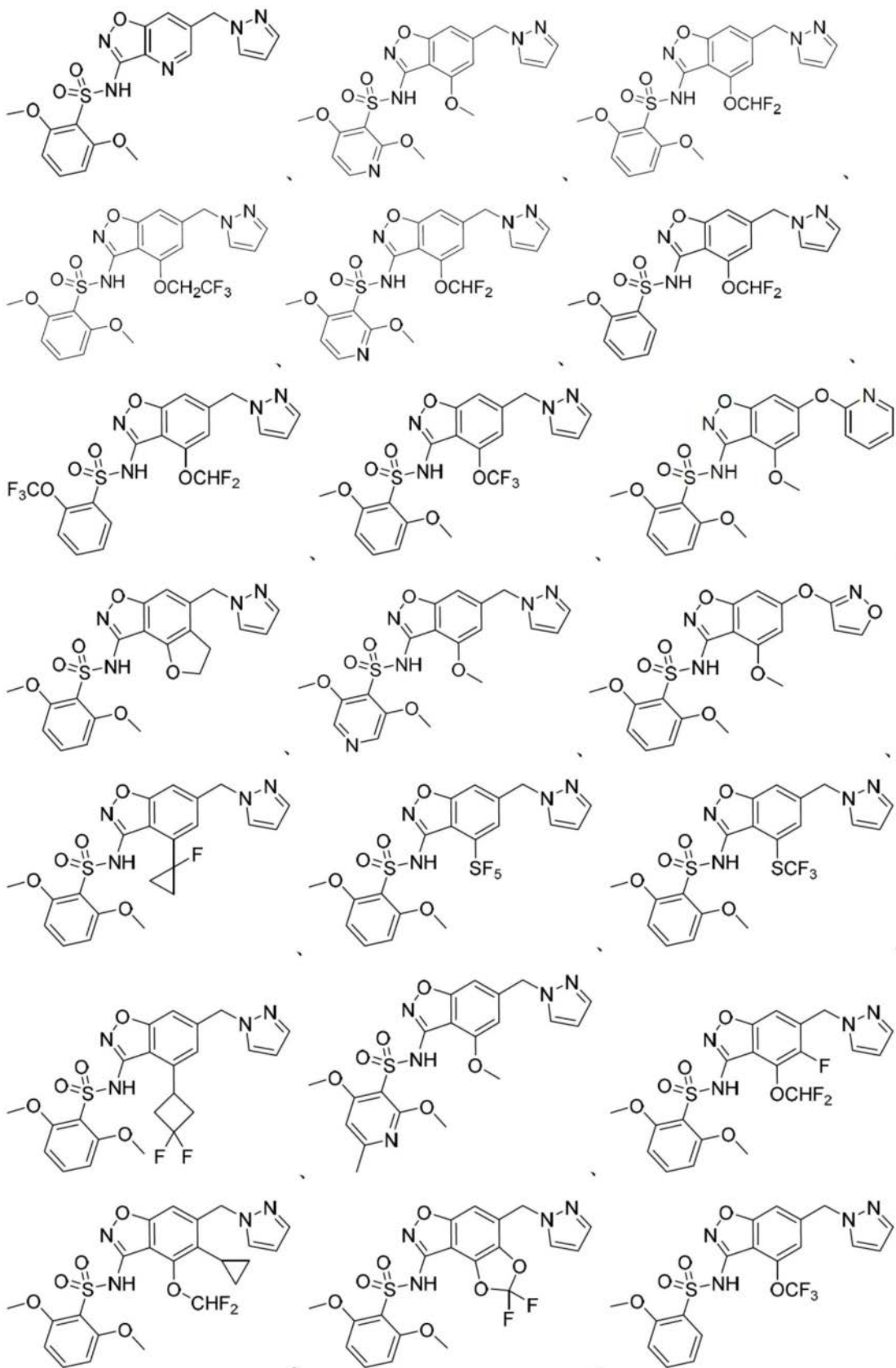
一些实施方案中, R^1 为



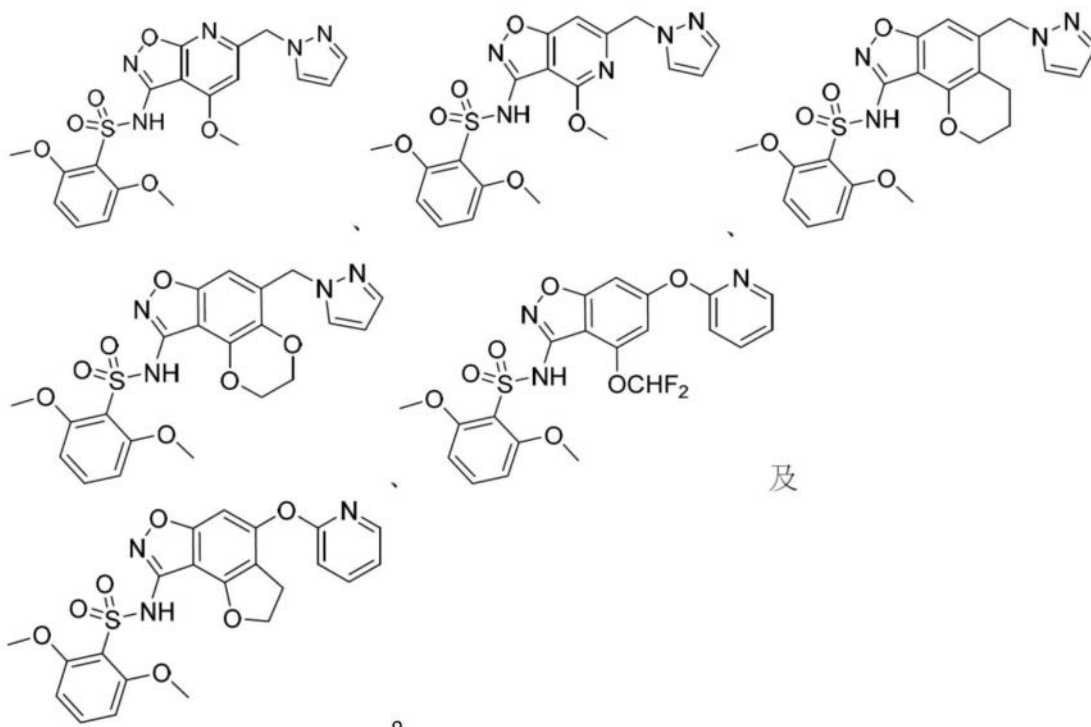
案中, R^1 为

[0483] 本文考虑上文对于各个变量所述基团的任何组合。在本说明书通篇中,本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定部分和化合物。

[0484] 在一些实施方案中,本文提供选自以下的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0486]



及

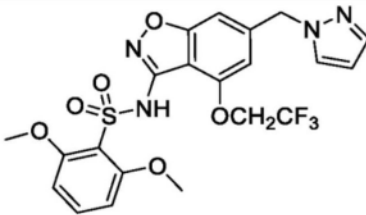
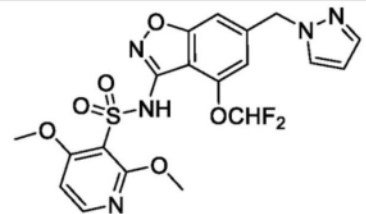
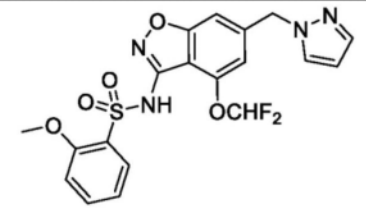
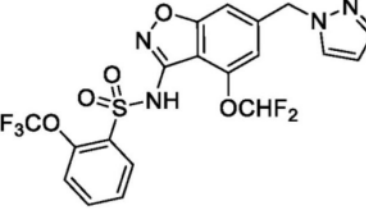
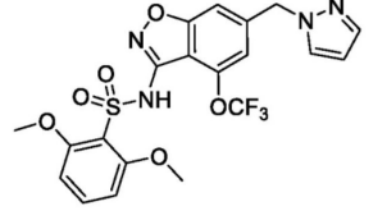
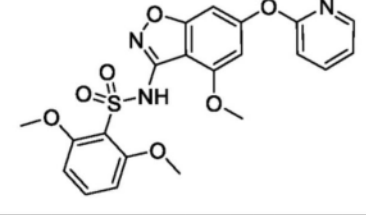
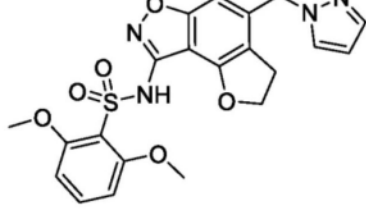
[0487] 在一些实施方案中,本文描述一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述化合物选自表1A的化合物:

[0488] 表1A. 示例性化合物

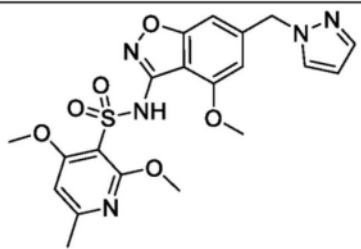
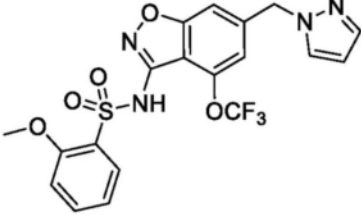
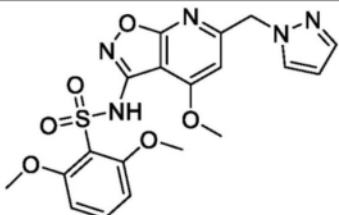
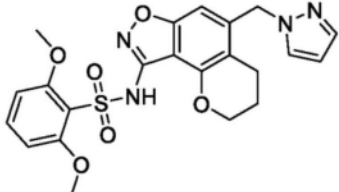
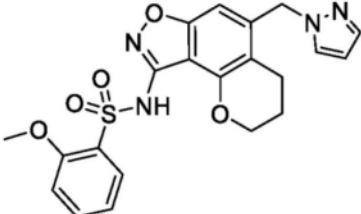
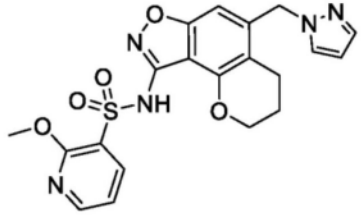
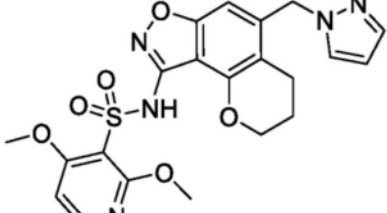
[0489]

化合物	结构
1	
2	
3	

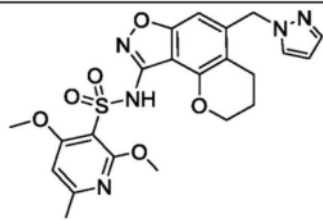
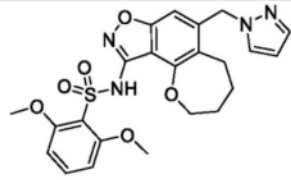
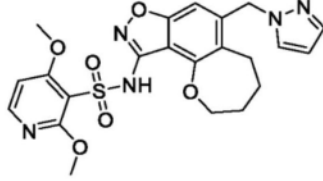
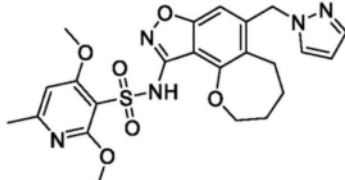
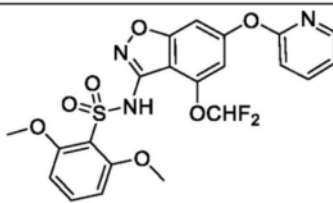
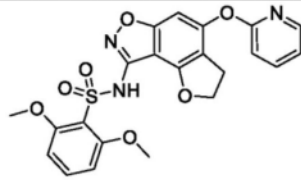
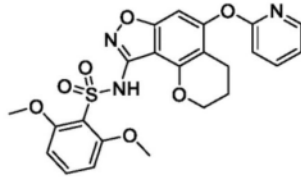
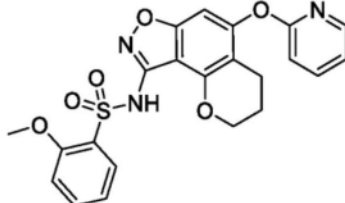
[0490]

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

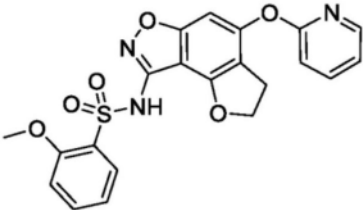
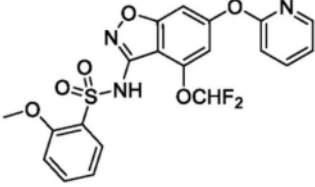
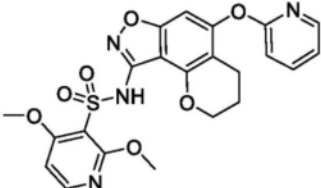
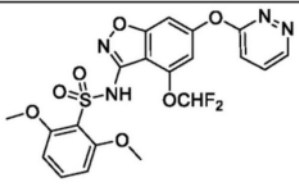
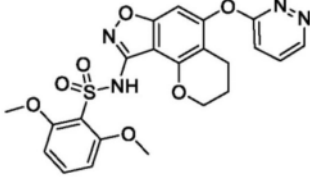
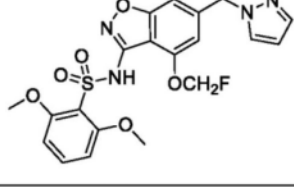
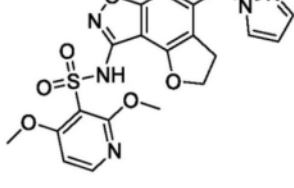
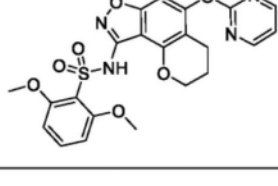
[0491]

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

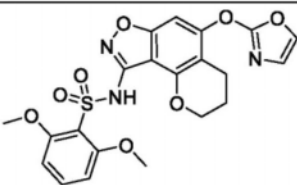
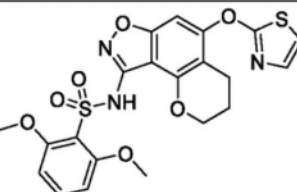
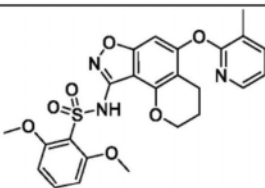
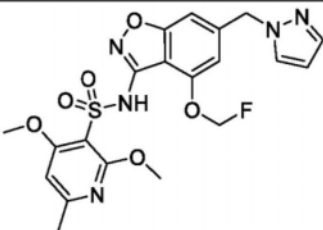
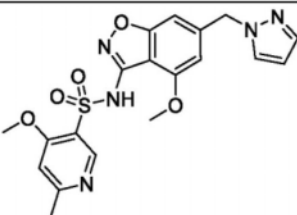
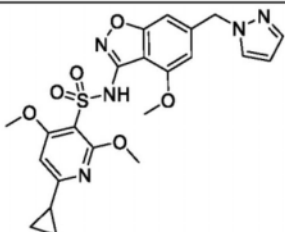
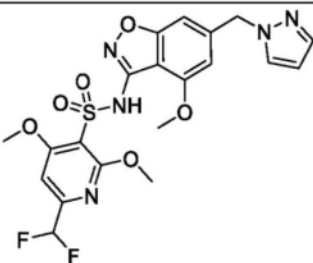
[0492]

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

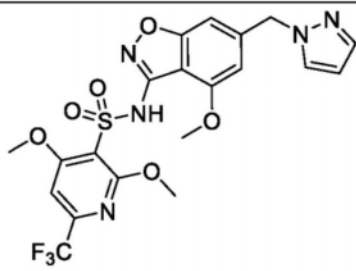
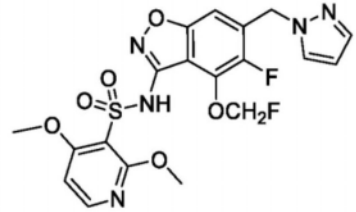
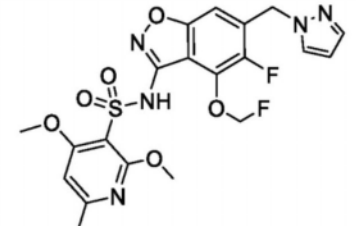
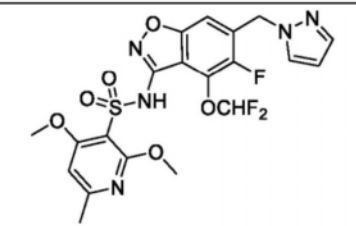
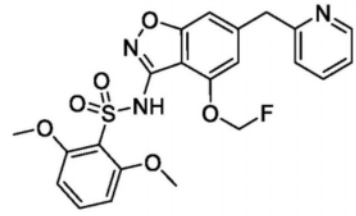
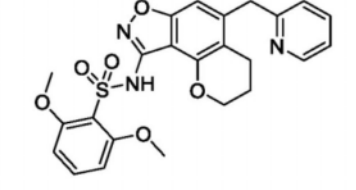
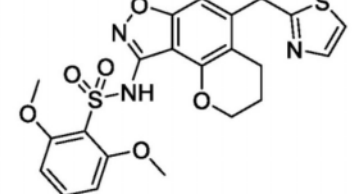
[0493]

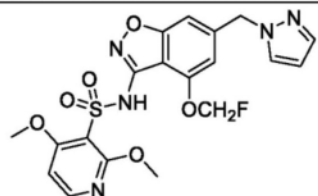
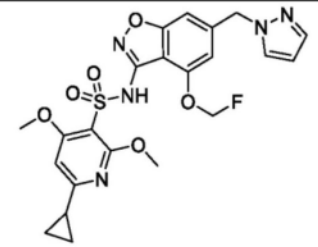
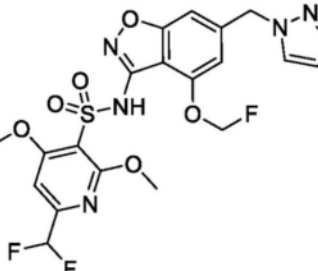
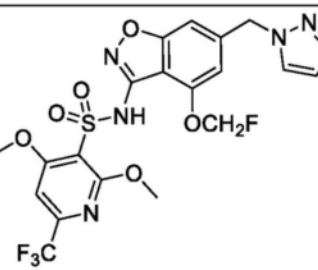
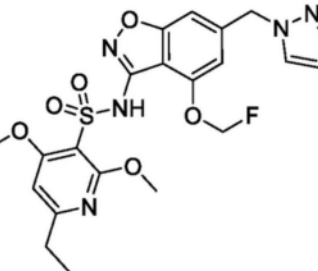
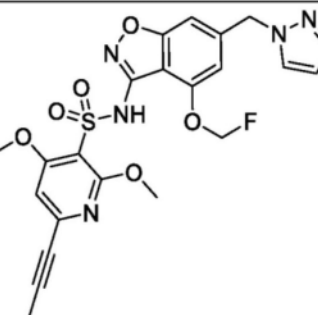
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

[0494]

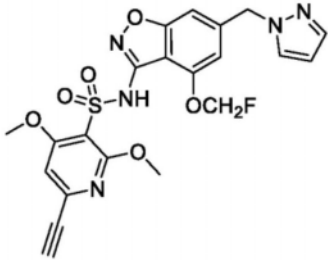
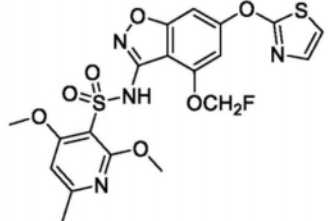
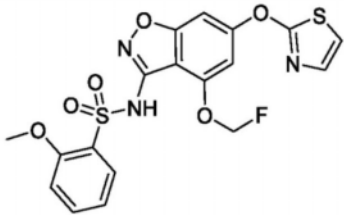
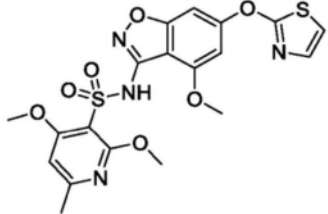
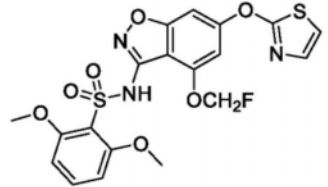
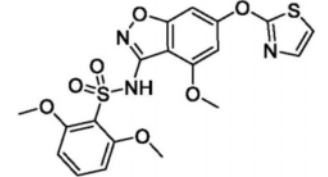
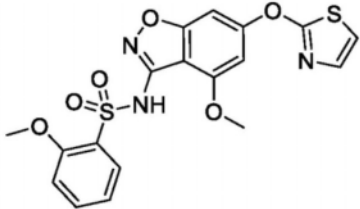
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[0495]

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

48	
49	
50	
51	
52	
53	

[0496]

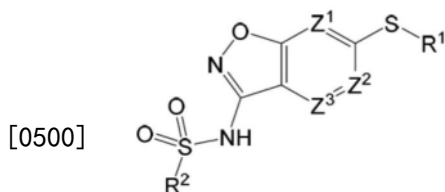
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

[0497]

[0498]

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

[0499] 在一些实施方案中,本文公开式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(IV),

[0501] 其中:

[0502] R^2 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代;

[0503] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0504] Z^2 为 CR^{2b} 或N;

[0505] Z^3 为 CR^{3b} 或N;

[0506] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代;

[0507] R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0508] 或 R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代;

[0509] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

[0510] 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂

芳基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})$ (R^{11})；

[0511] 或相邻碳上的两个R^{15e}一起形成C₉亚烯基;

[0512] 或同一原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0513] 或不同原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)；

[0514] 每个R¹⁰独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

[0515] 每个R¹¹独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0516] 每个R¹²独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;并且

[0517] 每个R¹³独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。

[0518] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R²为C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基;其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自R^{15c}的基团取代。

[0519] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-9} 杂芳基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

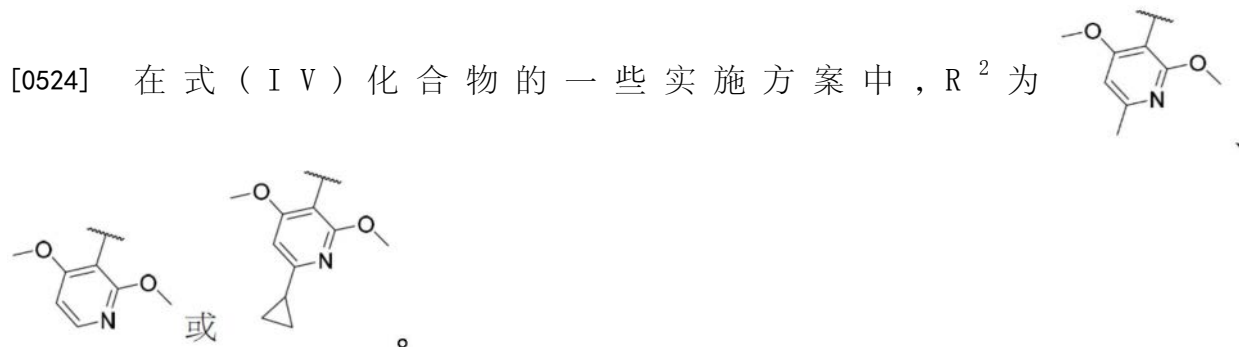
[0520] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^2 为 5 元或 6 元杂芳基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

[0521] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^2 为 6 元杂芳基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

[0522] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^2 为吡啶基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

[0523] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

[0524] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^2 为



[0525] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,

[0526] Z^1 为 CR^{1b} ;

[0527] Z^2 为 CR^{2b} ; 并且

[0528] Z^3 为 CR^{3b} 。

[0529] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,

[0530] Z_1 为 N;

[0531] Z^2 为 CR^{2b} ; 并且

[0532] Z^3 为 CR^{3b} 。

[0533] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,

[0534] Z^1 为 CR^{1b} ;

[0535] Z^2 为 N; 并且

[0536] Z^3 为 CR^{3b} 。

[0537] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,

[0538] Z^1 为 CR^{1b} ;

[0539] Z^2 为 CR^{2b} ; 并且

[0540] Z^3 为 N。

[0541] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。

[0542] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。

[0543] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{3-6} 环烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$, 其中 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。

[0544] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$ 。

[0545] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢或 $-OR^{10}$ 。

[0546] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 为氢。

[0547] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{1b} 为氢。

[0548] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基; 其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代。

[0549] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基; 其中 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代。

[0550] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{2-9} 杂环烷基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代。

[0551] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{2-6} 杂环烷基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代。

[0552] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{6-9} 杂环烷基, 其任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代。

[0553] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成含有一个或两个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元至 7 元杂环烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成含有一个杂原子 O 的 6 元杂环烷基。

[0554] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 。

[0555] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0556] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0557] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基。

[0558] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基; 其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 和 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。

[0559] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基, 其任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 和 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。

[0560] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

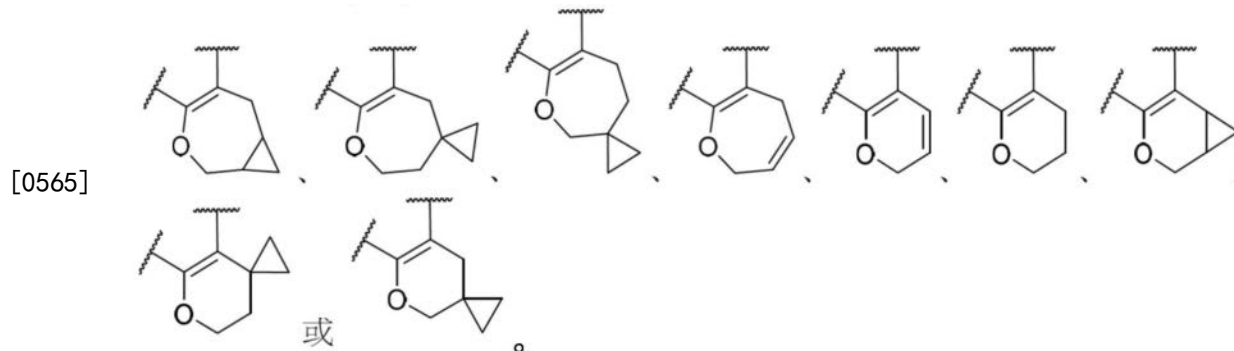
[0561] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中, 不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基; 其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、

CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0562] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基,其任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0563] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基。

[0564] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{2b}与R^{3b}一起形成



[0566] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R¹为C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

[0567] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R¹为C₁₋₉杂芳基,其任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

[0568] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R¹为5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

[0569] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R¹为5元杂芳基,其任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

[0570] 在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的C₁₋₉杂芳基。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的5元或6元杂芳基。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的5元杂芳基。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的6元杂芳基。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为单环杂芳基。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为双环杂芳基。在一些实施方案中,R¹任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。在一些实施方案中,R¹任选地被一个、两个或三个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,R¹任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:氧代、-CN、氨基、OH、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₆环烷基。

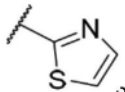
[0571] 在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为C₁₋₉杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为C₁₋₉杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一

个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0572] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^1 为选自吡唑基和噻唑基的 C_{1-9} 杂芳基,其中吡唑基和噻唑基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0573] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^1 为噻唑基,其任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0574] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^1 为吡唑基,其任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0575] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R^1 为

[0576] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。

[0577] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 $-OR^{10}$ 。

[0578] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(IV)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或

OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为卤素、C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地为-OR¹⁰。

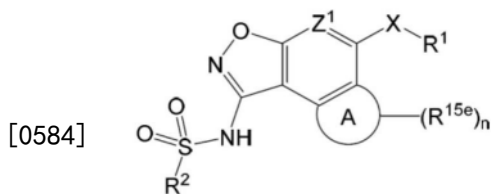
[0579] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。

[0580] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为-OR¹⁰。

[0581] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。

[0582] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为-OR¹⁰。

[0583] 本文还公开一种式 (V) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(V),

[0585] 其中:

[0586] R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0587] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0588] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代;

[0589] R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0590] X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$;

[0591] R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0592] 或 R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代;

[0593] R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0594] 环A为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;

[0595] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S$

(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0596] 每个R^{15e}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0597] 或相邻碳上的两个R^{15e}一起形成C₂亚烯基;

[0598] 或同一原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基; 其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0599] 或不同原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基; 其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代: 卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹);

[0600] n为0-6;

[0601] 每个R¹⁰为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基;

[0602] 每个 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0603] 每个 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；并且

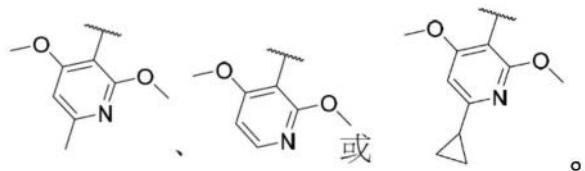
[0604] 每个 R^{13} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0605] 在式(V)化合物的一些实施方案中， R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的5元或6元杂芳基。

[0606] 在式(V)化合物的一些实施方案中， R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的6元杂芳基。

[0607] 在式(V)化合物的一些实施方案中， R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的吡啶基。

[0608] 在式(V)化合物的一些实施方案中， R^2 为



[0609] 在式(V)化合物的一些实施方案中，环A为 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基。

[0610] 在式(V)化合物的一些实施方案中，环A为 C_{2-9} 杂环烷基。

[0611] 在式(V)化合物的一些实施方案中，环A为 C_{2-6} 杂环烷基。

[0612] 在式(V)化合物的一些实施方案中，环A为 C_{6-9} 杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，环A为6元杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，环A为含有一个或两个选自O和N的杂原子的5元至7元杂环烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，环A为含有一个杂原子O的6元杂环烷基。

[0613] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0614] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0615] 在式(V)化合物的一些实施方案中，每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0616] 在式(V)化合物的一些实施方案中，相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基。

[0617] 在式(V)化合物的一些实施方案中，同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0618] 在式(V)化合物的一些实施方案中，同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基，其任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

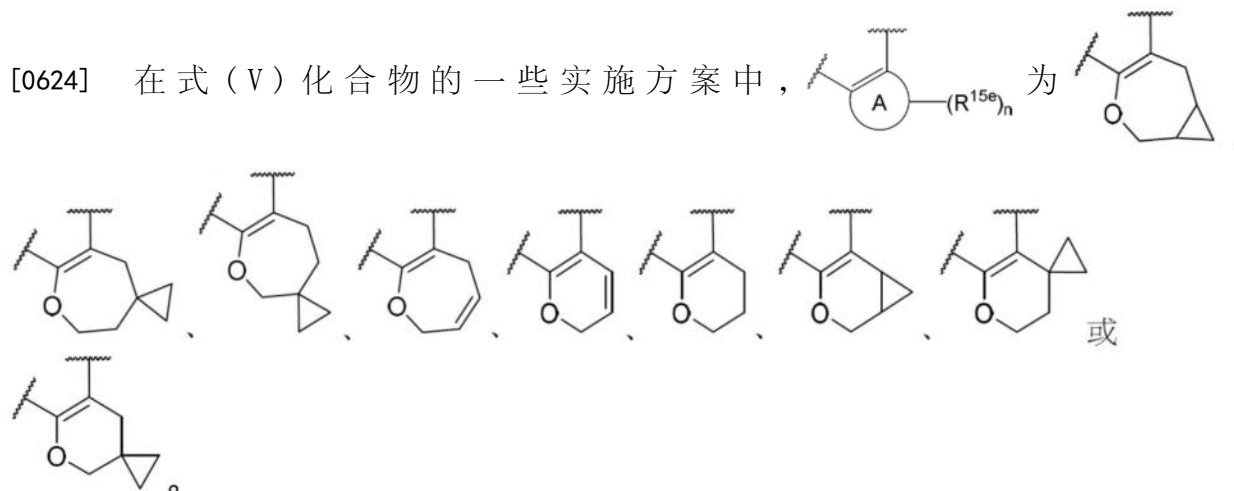
[0619] 在式(V)化合物的一些实施方案中,同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0620] 在式(V)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 和 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。

[0621] 在式(V)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基,其任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 和 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。

[0622] 在式(V)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0623] 在式(V)化合物的一些实施方案中, n 为0-4。在式(V)化合物的一些实施方案中, n 为2-4。在式(V)化合物的一些实施方案中, n 为2。在式(V)化合物的一些实施方案中, n 为1或2。在式(V)化合物的一些实施方案中, n 为1。在式(V)化合物的一些实施方案中, n 为1-3。



[0625] 在式(V)化合物的一些实施方案中, Z^1 为N。在式(V)化合物的一些实施方案中, Z^1 为 CR^{1b} 。

[0626] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{1b} 为氢或卤素。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^{1b} 为氢。

[0627] 在式(V)化合物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 或 $-O-$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中, X 为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中, X 为 $-O-$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中, X 为 $-S-$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中, X 为 $-N(R^7)-$ 。在式(V)化合物的一些实施方案中, X 为 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ 。

[0628] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^6 和 R^{6a} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^6 和 R^{6a} 为氢。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代。

[0629] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^7 为氢或 C_{1-6} 烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中, R^7 为氢。

[0630] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0631] 在式(V)化合物的一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基

团取代的C₁₋₉杂芳基。

[0632] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

[0633] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为5元杂芳基,其任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

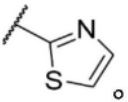
[0634] 在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的C₁₋₉杂芳基。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的5元或6元杂芳基。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的5元杂芳基。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为任选地被取代的6元杂芳基。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为单环杂芳基。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为双环杂芳基。在一些实施方案中,R¹任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。在一些实施方案中,R¹任选地被一个、两个或三个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,R¹任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:氧代、-CN、氨基、OH、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₆环烷基。

[0635] 在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为C₁₋₉杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为C₁₋₉杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为C₁₋₉杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代且每个R^{15a}独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,R¹为C₁₋₉杂芳基,其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基,吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自R^{15a}的基团取代且R^{15a}选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-OR¹⁰。

[0636] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为选自吡唑基和噻唑基的C₁₋₉杂芳基,其中吡唑基和噻唑基任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

[0637] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代的噻唑基。

[0638] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代的吡唑基。

[0639] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹为  在式(V)化合物的一些实施方案

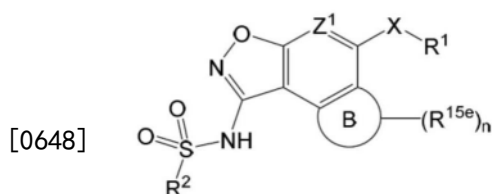
OR¹⁰。

[0644] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为-OR¹⁰。

[0645] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。

[0646] 在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为卤素、C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(V)化合物的一些实施方案中,每个R^{15c}独立地为-OR¹⁰。

[0647] 本文还公开一种式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(VI),

[0649] 其中:

[0650] R²为C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基;其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自R^{15c}的基团取代;

[0651] Z¹为CR^{1b}或N;

[0652] R¹为C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代;

[0653] R^{1b}为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SF₅、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C

(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自R^{15b}的基团取代；

[0654] X为-C(R⁶)(R^{6a})-、-S-、-O-或-N(R⁷)-；

[0655] R⁶和R^{6a}独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0656] 或R⁶与R^{6a}一起形成氧代；

[0657] R⁷选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0658] 环B为C₃₋₆环烷基、C₆₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基；

[0659] 每个R^{15a}、每个R^{15b}和每个R^{15c}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)；

[0660] 每个R^{15e}独立地为卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环

烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0661] 或相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基；

[0662] 或同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0663] 或不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0664] n 为0-6；

[0665] 每个 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0666] 每个 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0667] 每个 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；并且

[0668] 每个 R^{13} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0669] 在式(VI)化合物的一些实施方案中， R^2 为 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

[0670] 在式(VI)化合物的一些实施方案中， R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基。

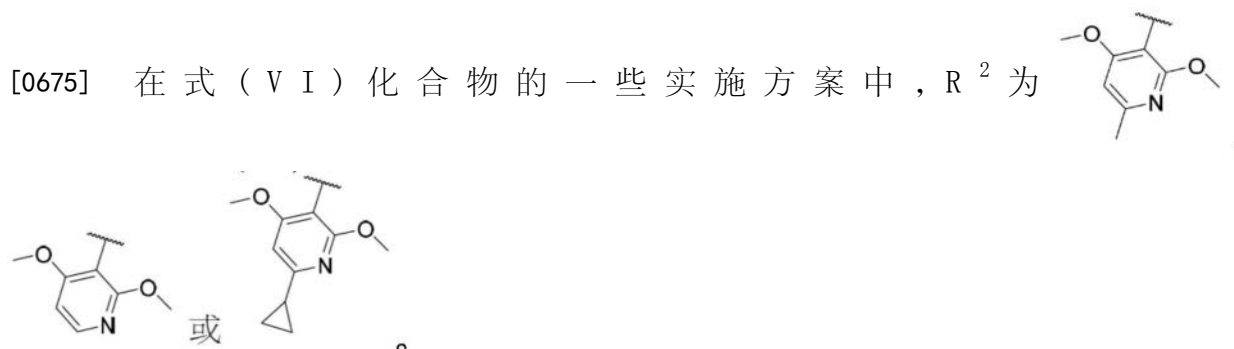
[0671] 在式(VI)化合物的一些实施方案中， R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的5元或6元杂芳基。

[0672] 在式(VI)化合物的一些实施方案中， R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的6元杂芳基。

[0673] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的吡啶基。

[0674] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的苯基。

[0675] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^2 为



[0676] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,环B为 C_{6-9} 杂环烷基。

[0677] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0678] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0679] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0680] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基。

[0681] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0682] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基,其任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0683] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0684] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

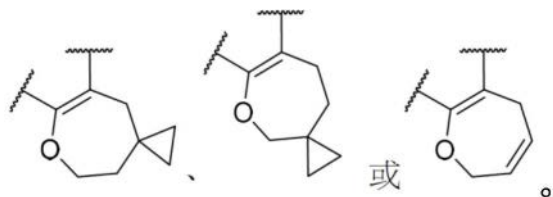
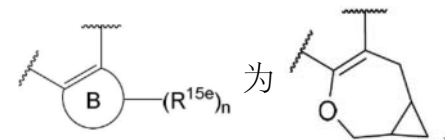
[0685] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基,其任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0686] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0687] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,n为0-4。在式(VI)化合物的一些实施方案中,n为2-4。在式(VI)化合物的一些实施方案中,n为2。在式(VI)化合物的一些实施方案中,n为1或2。在式(VI)化合物的一些实施方案中,n为1。在式(VI)化合物的一些实施方案中,n为1-

3。

[0688] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,



[0689] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, Z^1 为N。在式(VI)化合物的一些实施方案中, Z^1 为 CR^{1b} 。

[0690] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^{1b} 为氢或卤素。在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^{1b} 为氢。

[0691] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 或 $-O-$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,X为 $-O-$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,X为 $-S-$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,X为 $-N(R^7)-$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,X为 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ 。

[0692] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^6 和 R^{6a} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^6 和 R^{6a} 为氢。在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代。

[0693] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^7 为氢或 C_{1-6} 烷基。在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^7 为氢。

[0694] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^1 为 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0695] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基。

[0696] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^1 为5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0697] 在式(VI)化合物的一些实施方案中, R^1 为5元杂芳基,其任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0698] 在式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的 C_{1-9} 杂芳基。在式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元或6元杂芳基。在式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的5元杂芳基。在式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为任选地被取代的6元杂芳基。在式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为单环杂芳基。在式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为双环杂芳基。在一些实施方案

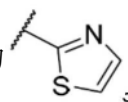
中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中, R^1 任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代: 氧代、-CN、氨基、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

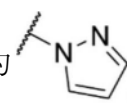
[0699] 在式 (VI) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (VI) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。在式 (VI) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代且每个 R^{15a} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。在式 (VI) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中, R^1 为 C_{1-9} 杂芳基, 其选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基, 吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、哒嗪基和吡啶基被一个选自 R^{15a} 的基团取代且 R^{15a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR^{10}$ 。

[0700] 在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, R^1 为选自吡唑基和噻唑基的 C_{1-9} 杂芳基, 其中吡唑基和噻唑基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0701] 在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的噻唑基。

[0702] 在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的吡唑基。

[0703] 在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, R^1 为  在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, R^1 为

案中, R^1 为 .

[0704] 在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 。在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。

[0705] 在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在式 (VI) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每

个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 $-OR^{10}$ 。

[0706] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为 C_{1-6} 烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15a} 独立地为-OR¹⁰。

[0707] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15b} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或-OR¹⁰。

[0708] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为卤素、C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₁₋₆烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为C₃₋₁₀环烷基或-OR¹⁰。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地为-OR¹⁰。

[0709] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-}

烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{10}$ 或 $-N(R^{10})(R^{11})$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。

[0710] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或 $-OR^{10}$ 。在式(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{15c} 独立地为 $-OR^{10}$ 。

[0711] 在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为 C_{1-6} 烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 为甲基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为 C_{1-6} 卤代烷基。

[0712] 在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地为氢。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地为 C_{1-6} 烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{12} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{12} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{12} 独立地为氢。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{12} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

[0713] 在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环

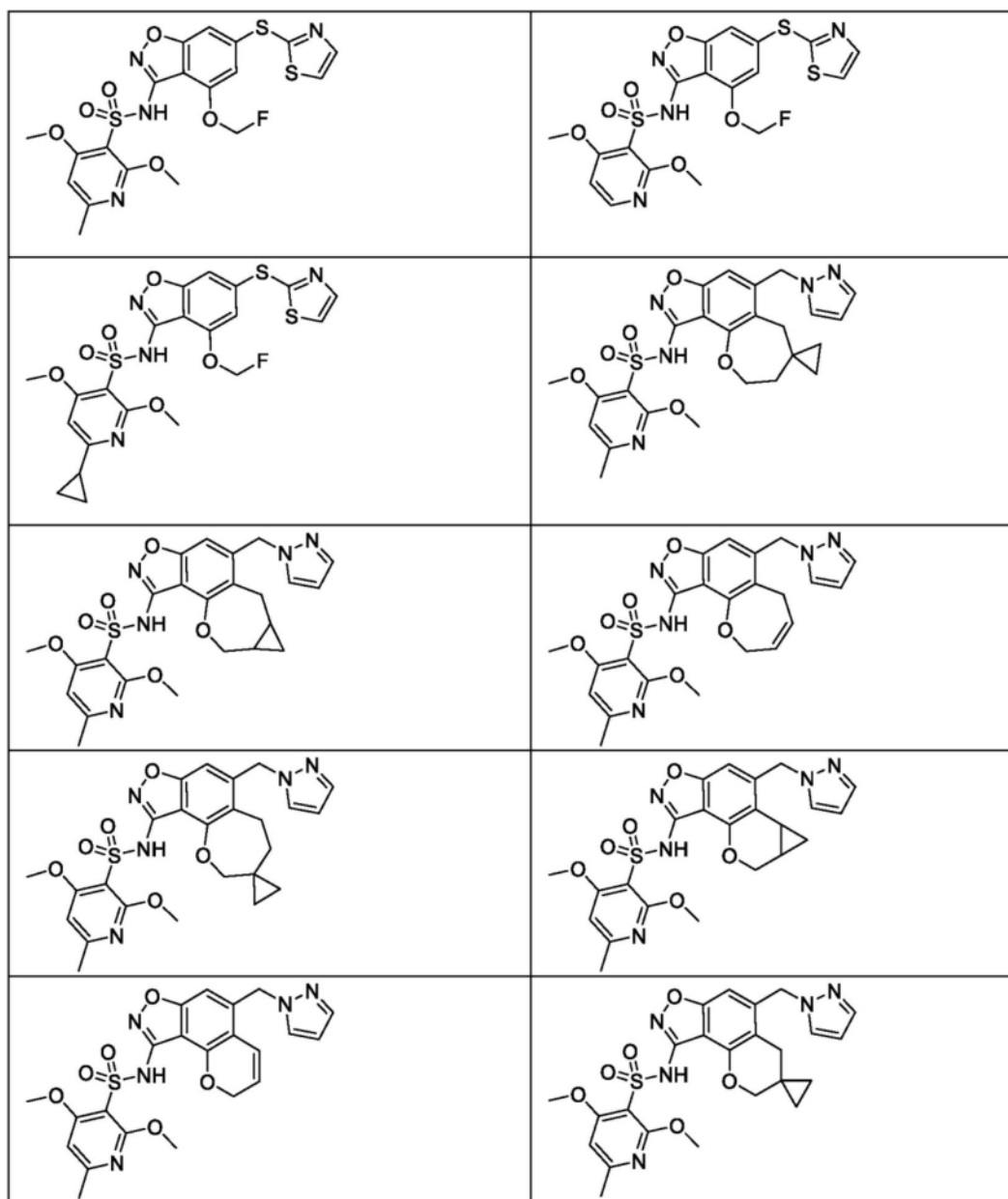
基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中，每个R¹³独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和C₂₋₉杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中，每个R¹³独立地为氢、任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₁₋₆烷基：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中，每个R¹³独立地为氢或C₁₋₆烷基。在式(IV)、(V)或(VI)化合物的一些实施方案中，每个R¹³独立地为C₁₋₆烷基。

[0714] 本文考虑上文对于各个变量所述基团的任何组合。在本说明书通篇中，本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定部分和化合物。

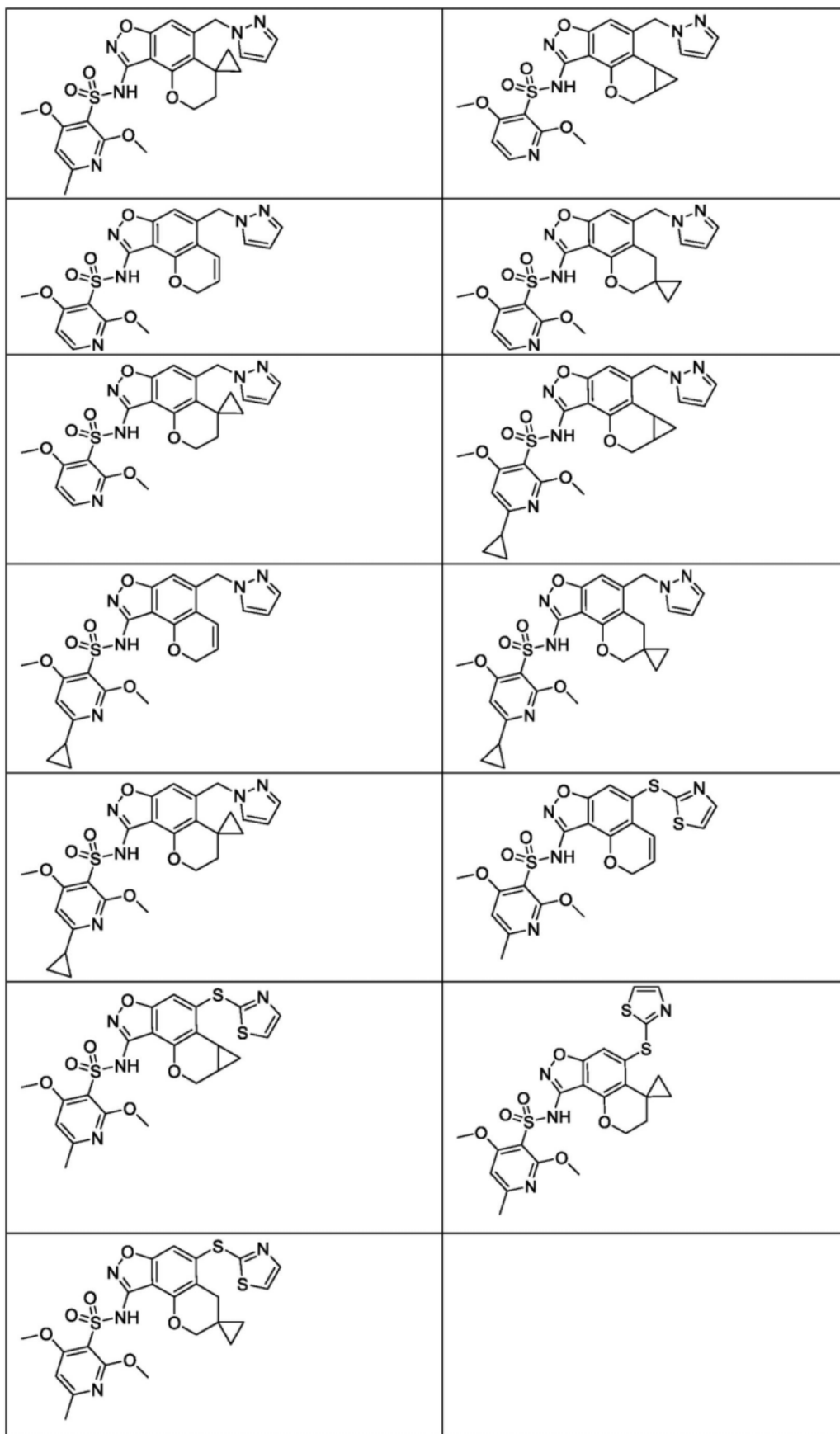
[0715] 在一些实施方案中，本文描述了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中所述化合物选自表1B的化合物：

[0716] 表1B. 示例性化合物

[0717]

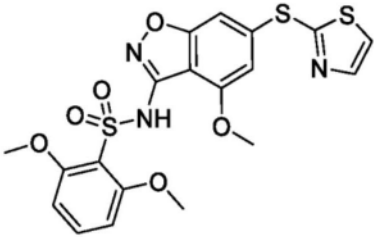
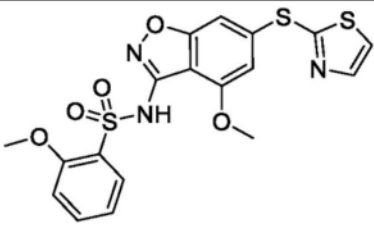
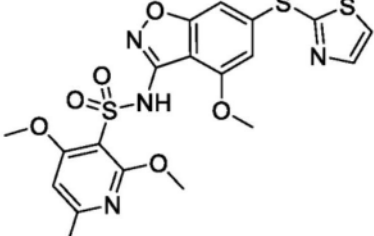
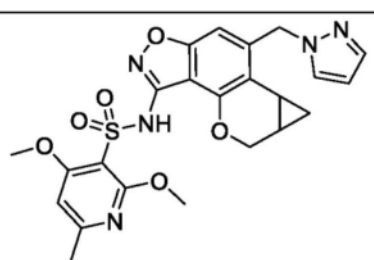


[0718]



[0719] 在一些实施方案中,本文描述了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述化合物选自表1C的化合物:

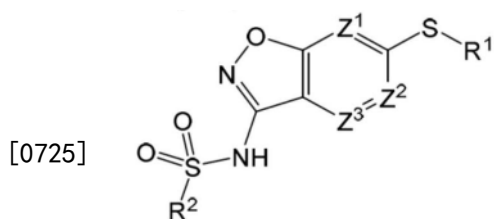
[0720] 表1C. 示例性化合物

化合物#	结构
66	
67	
68	
69	

[0722] 在一些方面,本文提供的公开内容进一步利用以下编号的实施方案进行说明。

[0723] 编号的实施方案

[0724] 实施方案1. 一种式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐:



式 (IV),

[0726] 其中:

[0727] R^2 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基; 其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代;[0728] Z^1 为 CR^{1b} 或 N;[0729] Z^2 为 CR^{2b} 或 N;

[0730] Z^3 为 CR^{3b} 或N;

[0731] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代;

[0732] R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(O)(NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0733] 或 R^{2b} 与 R^{3b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其中 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代;

[0734] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(O)(NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(O)(NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11});

[0735] 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(O)(NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-C(O)C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11})、 $-S(O)(NH)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2C(O)N(R^{10})$ (R^{11})、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})$ (R^{11});

[0736] 或相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基;

[0737] 或同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

[0738] 或不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

[0739] 每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0740] 每个 R^{11} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0741] 每个 R^{12} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;并且

[0742] 每个 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0743] 实施方案2.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

[0744] 实施方案3.如实施方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基。

[0745] 实施方案4.如实施方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的5元或6元杂芳基。

[0746] 实施方案5.如实施方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的6元杂芳基。

[0747] 实施方案6.如实施方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的吡啶基。

[0748] 实施方案7.如实施方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的苯基。

[0749] 实施方案8.如实施方案1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0750] Z^1 为N;

[0751] Z^2 为 CR^{2b} ;并且

[0752] Z^3 为 CR^{3b} 。

[0753] 实施方案9.如实施方案1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0754] Z^1 为 CR^{1b} ;

[0755] Z^2 为N;并且

[0756] Z^3 为 CR^{3b} 。

[0757] 实施方案10.如实施方案1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0758] Z^1 为 CR^{1b} ;

[0759] Z^2 为 CR^{2b} ;并且

[0760] Z^3 为N。

[0761] 实施方案11.如实施方案1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 或 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。

[0762] 实施方案12.如实施方案1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。

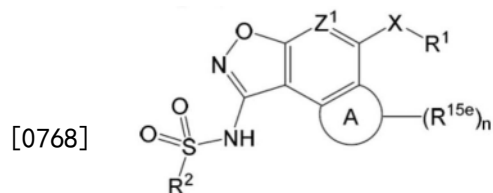
[0763] 实施方案13.如实施方案1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{3-6} 环烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$,其中 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代。

[0764] 实施方案14.如实施方案1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-SF_5$ 。

[0765] 实施方案15.如实施方案1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 独立地为氢或 $-OR^{10}$ 。

[0766] 实施方案16.如实施方案1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 为氢。

[0767] 实施方案17.一种式(V)化合物或其药学上可接受的盐:



式(V),

[0769] 其中:

[0770] R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基;

[0771] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0772] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个

或三个选自 R^{15a} 的基团取代；

[0773] R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代；

[0774] X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ ；

[0775] R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0776] 或 R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代；

[0777] R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0778] 环A为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；

[0779] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0780] 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C$

(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³或-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₉杂环烷基、-CH₂-C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₆₋₁₀芳基、-CH₂-C₁₋₉杂芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)；

[0781] 或相邻碳上的两个R^{15e}一起形成C₂亚烯基；

[0782] 或同一原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)；

[0783] 或不同原子上的两个R^{15e}一起形成C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基；其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)OR¹³、-N(R¹²)S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-OC(O)R¹³、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-N(R¹²)C(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)、-S(O)(NH)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、-CH₂N(R¹²)C(O)R¹³、-CH₂S(O)₂R¹³和-CH₂S(O)₂N(R¹⁰)(R¹¹)；

[0784] n为0-6；

[0785] 每个R¹⁰为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基；

[0786] 每个R¹¹为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

[0787] 每个R¹²为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；并且

[0788] 每个R¹³为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。

[0789] 实施方案18.如实施方案17所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R²为任选地被一个、两个、三个或四个选自R^{15c}的基团取代的5元或6元杂芳基。

[0790] 实施方案19.如实施方案17所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R²为任选地被一个、两个、三个或四个选自R^{15c}的基团取代的6元杂芳基。

[0791] 实施方案20.如实施方案17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15e} 的基团取代的吡啶基。

[0792] 实施方案21.如实施方案17-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基。

[0793] 实施方案22.如实施方案17-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为 C_{2-9} 杂环烷基。

[0794] 实施方案23.如实施方案17-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为 C_{2-6} 杂环烷基。

[0795] 实施方案24.如实施方案17-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为 C_{6-9} 杂环烷基。

[0796] 实施方案25.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0797] 实施方案26.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0798] 实施方案27.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0799] 实施方案28.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基。

[0800] 实施方案29.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0801] 实施方案30.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代的 C_{3-6} 环烷基:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0802] 实施方案31.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0803] 实施方案32.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0804] 实施方案33.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代的 C_{3-6} 环烷基:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0805] 实施方案34.如实施方案17-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其

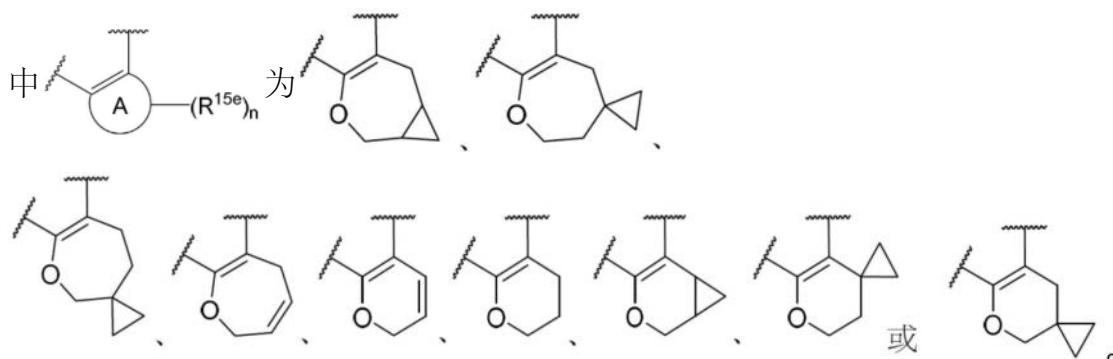
中不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0806] 实施方案35.如实施方案17-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0-4。

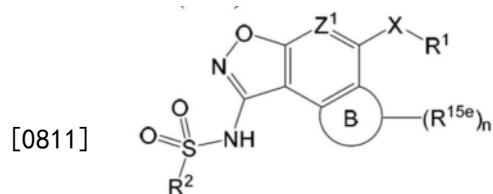
[0807] 实施方案36.如实施方案17-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为2-4。

[0808] 实施方案37.如实施方案17-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为2。

[0809] 实施方案38.如实施方案17-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其



[0810] 实施方案39.一种式(VI)化合物或其药学上可接受的盐:



式(VI),

[0812] 其中:

[0813] R^2 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代;

[0814] Z^1 为 CR^{1b} 或N;

[0815] R^1 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代;

[0816] R^{1b} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15b} 的基团取代;

[0817] X为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$;

[0818] R^6 和 R^{6a} 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$

(R^{11})、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0819] 或 R^6 与 R^{6a} 一起形成氧代；

[0820] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基；

[0821] 环B为 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基；

[0822] 每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0823] 每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 或 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-10}$ 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 $-CH_2-C_{2-9}$ 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-CH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-C_{1-9}$ 杂芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ；

[0824] 或相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基；

[0825] 或同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

[0826] 或不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R^{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

[0827] n 为0-6;

[0828] 每个 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基;

[0829] 每个 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0830] 每个 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;并且

[0831] 每个 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0832] 实施方案40.如实施方案39所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基;其各自任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代。

[0833] 实施方案41.如实施方案39所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基。

[0834] 实施方案42.如实施方案39所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的5元或6元杂芳基。

[0835] 实施方案43.如实施方案39所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的6元杂芳基。

[0836] 实施方案44.如实施方案39所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的吡啶基。

[0837] 实施方案45.如实施方案39所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为任选地被一个、两个、三个或四个选自 R^{15c} 的基团取代的苯基。

[0838] 实施方案46.如实施方案39-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B为 C_{6-9} 杂环烷基。

[0839] 实施方案47.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其

中每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰) (R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0840] 实施方案48.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0841] 实施方案49.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15e} 独立地为卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0842] 实施方案50.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中相邻碳上的两个 R^{15e} 一起形成 C_2 亚烯基。

[0843] 实施方案51.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0844] 实施方案52.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代的 C_{3-6} 环烷基:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0845] 实施方案53.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中同一原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0846] 实施方案54.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{2-9} 杂环烷基;其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰) (R¹¹)。

[0847] 实施方案55.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代的 C_{3-6} 环烷基:卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OR¹⁰和-N(R¹⁰) (R¹¹)。

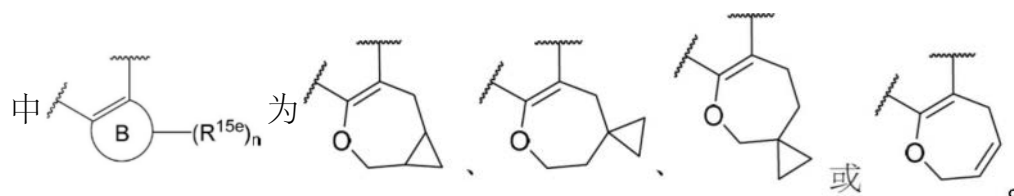
[0848] 实施方案56.如实施方案39-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中不同原子上的两个 R^{15e} 一起形成 C_{3-6} 环烷基。

[0849] 实施方案57.如实施方案39-56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0-4。

[0850] 实施方案58.如实施方案39-57中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为2-4。

[0851] 实施方案59.如实施方案39-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为2。

[0852] 实施方案60.如实施方案39-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其



[0853] 实施方案61.如实施方案17-60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z¹为N。

[0854] 实施方案62.如实施方案17-60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z¹为CR^{1b}。

[0855] 实施方案63.如实施方案17-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{1b}为氢或卤素。

[0856] 实施方案64.如实施方案17-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{1b}为氢。

[0857] 实施方案65.如实施方案17-64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-C(R⁶)(R^{6a})-、-S-或-O-。

[0858] 实施方案66.如实施方案17-64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-C(R⁶)(R^{6a})-或-O-。

[0859] 实施方案67.如实施方案17-64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-C(R⁶)(R^{6a})-。

[0860] 实施方案68.如实施方案17-64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-O-。

[0861] 实施方案69.如实施方案17-64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-S-。

[0862] 实施方案70.如实施方案17-69中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶和R^{6a}独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0863] 实施方案71.如实施方案17-69中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶和R^{6a}独立地为氢或C₁₋₆烷基。

[0864] 实施方案72.如实施方案17-69中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶和R^{6a}为氢。

[0865] 实施方案73.如实施方案17-69中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶与R^{6a}一起形成氧代。

[0866] 实施方案74.如实施方案17-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0867] 实施方案75.如实施方案17-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为氢或C₁₋₆烷基。

[0868] 实施方案76.如实施方案17-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为氢。

[0869] 实施方案77.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基;其各自任选地被一个、两个或三个选自R^{15a}的基团取代。

[0870] 实施方案78.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其

中 R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的 C_{1-9} 杂芳基。

[0871] 实施方案79.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的5元或6元杂芳基。

[0872] 实施方案80.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的5元杂芳基。

[0873] 实施方案81.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为选自吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基和吡啶基的 C_{1-9} 杂芳基,其中吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基和吡啶基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0874] 实施方案82.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为选自吡唑基和噻唑基的 C_{1-9} 杂芳基,其中吡唑基和噻唑基任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代。

[0875] 实施方案83.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的噻唑基。

[0876] 实施方案84.如实施方案1-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为任选地被一个、两个或三个选自 R^{15a} 的基团取代的吡唑基。

[0877] 实施方案85.如实施方案1-84中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、-CH₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、-CH₂- C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、-CH₂- C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-CH₂- C_{1-9} 杂芳基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹³或-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0878] 实施方案86.如实施方案1-84中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR¹⁰或-N(R¹⁰)(R¹¹)。

[0879] 实施方案87.如实施方案1-84中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR¹⁰。

[0880] 实施方案88.如实施方案1-84中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或-OR¹⁰。

[0881] 实施方案89.如实施方案1-84中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{15a} 、每个 R^{15b} 和每个 R^{15c} 独立地为 C_{1-6} 烷基或-OR¹⁰。

[0882] 实施方案90.如实施方案1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0883] 实施方案91.如实施方案1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{10} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-9} 杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0884] 实施方案92.如实施方案1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其

中每个R¹⁰独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中C₁₋₆烷基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。

[0885] 实施方案93.如实施方案1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹⁰独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0886] 实施方案94.如实施方案1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹⁰独立地为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0887] 实施方案95.如实施方案1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹⁰独立地为C₁₋₆烷基。

[0888] 实施方案96.如实施方案1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹⁰独立地为C₁₋₆卤代烷基。

[0889] 实施方案97.如实施方案1-96中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹¹独立地为氢或C₁₋₆烷基。

[0890] 实施方案98.如实施方案1-96中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹¹独立地为氢。

[0891] 实施方案99.如实施方案1-96中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹¹独立地为C₁₋₆烷基。

[0892] 实施方案100.如实施方案1-99中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹²独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0893] 实施方案101.如实施方案1-99中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹²独立地为氢或C₁₋₆烷基。

[0894] 实施方案102.如实施方案1-99中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹²独立地为氢。

[0895] 实施方案103.如实施方案1-99中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹²独立地为C₁₋₆烷基。

[0896] 实施方案104.如实施方案1-103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹³独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。

[0897] 实施方案105.如实施方案1-103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹³独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。

[0898] 实施方案106.如实施方案1-103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹³独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₂₋₉杂环烷基,其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和C₂₋₉杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代:卤素、-CN、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基。

[0899] 实施方案107.如实施方案1-103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{13} 独立地为氢、任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、-CN、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基。

[0900] 实施方案108.如实施方案1-103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{13} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

[0901] 实施方案109.一种化合物,其选自表1B或表1C中的化合物或其药学上可接受的盐。

[0902] 实施方案110.一种药物组合物,其包含如实施方案1-109中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0903] 实施方案111.一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用如实施方案1-109中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0904] 实施方案112.如实施方案111所述的方法,其中所述癌症选自肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、肝细胞癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、血液学恶性疾病、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤,或前述癌症中的两种或更多种的组合。

[0905] 实施方案113.如实施方案111所述的方法,其中所述癌症选自ER阳性乳腺癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌(CRC)、肝细胞癌(HCC)、肾细胞癌(RCC)、白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)和非霍奇金氏淋巴瘤。

[0906] 实施方案114.如实施方案111所述的方法,其中所述癌症为ER阳性乳腺癌。

[0907] 实施方案115.如实施方案111所述的方法,其中所述癌症为KAT6A/6B扩增或过表达的实体肿瘤,或具有因染色体易位而产生的KAT6A/6B融合蛋白的白血病或实体肿瘤。

[0908] 本文所公开的化合物的其他形式

[0909] 异构体/立体异构体

[0910] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中,本文所描述的化合物拥有一个或多个双键。本文所呈现的化合物包含所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、异侧(entgegen,E)和同侧(zusammen,Z)异构体及其相应混合物。在一些情况下,本文所描述的化合物具有一个或多个手性中心并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所描述的化合物包含所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式及其相应混合物。在本文所提供的化合物和方法的其他实施方案中,自单一制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所描述的应用。在一些实施方案中,通过使本文所描述的化合物的外消旋混合物与光学活性拆分试剂反应以形成一对非对映异构体化合物、分离所述非对映异构体并回收光学纯对映异构体来将该化合物制成其个别立体异构体。在一些实施方案中,可解离复合物是优选的。在

一些实施方案中,非对映异构体具有不同物理性质(例如熔点、沸点、溶解性、反应性等)并且通过利用这些差异性来分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性层析或优选通过基于溶解性差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中,随后通过将不引起外消旋作用的任何实践方式与拆分试剂一起回收光学纯对映异构体。

[0911] 经标记的化合物

[0912] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以其同位素标记形式存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用这些经同位素标记的化合物治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用呈药物组合物的这些经同位素标记的化合物治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文所公开的化合物包含经同位素标记的化合物,其中除了一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子置换外,所述化合物与在本文中所列举的那些相同。可并入本文所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H (D)、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上文所提及的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所描述的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在本公开的范围。某些经同位素标记的化合物(例如那些并入诸如 ^3H 和 ^{14}C 等放射性同位素的化合物)可用于药物和/或基质组织分布分析中。含氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。在一些实施方案中,本文所述的化合物可人工富集自然界中发现的不占主导的一种或多种同位素。在一些实施方案中,本文所述的化合物可人工富集一种或多种选自氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)的同位素。在一些实施方案中,本文所述的化合物人工富集一种或多种选自以下的同位素: ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{131}I 和 ^{125}I 。在一些实施方案中,经富集的同位素的丰度独立地为按摩尔计至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

[0913] 在一些实施方案中,本文所公开的每个取代基中的氘丰度独立地为按摩尔计至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。在一些实施方案中,本文所公开的一个或多个取代基包含的氘百分比高于天然氘丰度。在一些实施方案中,在本文所公开的一个或多个取代基中,一个或多个 ^1H 被一个或多个氘替代。

[0914] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物通过其他方式进行标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0915] 药学上可接受的盐

[0916] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以其药学上可接受的盐形式存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用这些药学上可接受的盐治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用呈药物组合物的这些药学上可接受的盐治疗疾病的方法。

[0917] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物具有酸性或碱性基团并且因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一者反应以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐是在本文所公开化合物或其溶剂化物或立体异构体的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使纯化的化合物以其游离形式与适宜酸或碱单独反应并分离由此形成的盐来

制备。

[0918] 药学上可接受的盐的实例包括那些通过本文所描述的化合物与矿物酸、有机酸或无机碱的反应制得的盐,这样的盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天门冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、羟基乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 γ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、杏仁酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0919] 另外,本文所描述的化合物可制备为通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸进行反应所形成的药学上可接受的盐,该无机或有机酸包括但不限于无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;和有机酸,例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麸胺酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。在一些实施方案中,其他酸(例如草酸)尽管自身并非药学上可接受,但仍用于在获得本文所公开的化合物、其溶剂化物或立体异构体及其药学上可接受的酸加成盐时制备可用作中间体的盐。

[0920] 在一些实施方案中,本文所描述的包括游离酸基团的那些化合物与药学上可接受的金属阳离子的适宜碱(例如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐)、与氨或与药学上可接受的有机一级、二级、三级或四级胺进行反应。代表性盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如锂、钠、钾、钙和镁以及铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。

[0921] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解,本文所描述的化合物还包括其所含任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,通过该季铵化获得水或油溶性或可分散产物。

[0922] 溶剂化物

[0923] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以溶剂化物形式存在。本公开提供通过施用这样的溶剂化物治疗疾病的方法。本公开还提供通过施用作为药物组合物的这样的溶剂化物治疗疾病的方法。

[0924] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并且在一些实施方案中是在使用药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)结晶过程期间形成。在溶剂为水时形成水化物,或在

溶剂为醇时形成醇化物。本文所描述的化合物的溶剂化物可便利地在本文所描述的过程期间来制备或形成。仅举例而言,本文所描述的化合物的水化物可便利地通过使用有机溶剂(包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇)自水性/有机溶剂混合物重结晶来制备。另外,本文所提供的化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。通常,出于本文所提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式。

[0925] 互变异构体

[0926] 在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本文所描述的化合物在本文所述式内包含所有可能的互变异构体。互变异构体是可通过氢原子迁移互相转化并且伴有单键与相邻双键的转变的化合物。在可能发生互变异构化的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。涵盖本文所公开化合物的所有互变异构体形式。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。

[0927] 治疗方法

[0928] 本文公开了治疗KAT6A抑制有益的疾病的方法,所述方法包括施用本文所公开的式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,所述方法包括施用包含本文所公开的式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。

[0929] 本文公开了治疗与KAT6A有关的疾病或病症的方法,所述方法包括向对象施用本文所公开的式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,所述方法包括施用包含本文所公开的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。

[0930] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0931] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症选自肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、肝细胞癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、血液学恶性疾病、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤,或前述癌症中的两种或更多的组合。

[0932] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症选自ER阳性乳腺癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌(CRC)、肝细胞癌(HCC)、肾细胞癌(RCC)、白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)和非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向

所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为ER阳性乳腺癌。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为胶质母细胞瘤。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为小细胞肺癌(SCLC)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为黑色素瘤。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为卵巢癌。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为前列腺癌。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为胰腺癌。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为结直肠癌(CRC)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为肝细胞癌(HCC)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为肾细胞癌(RCC)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为白血病。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为淋巴瘤。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为多发性骨髓瘤。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为急性髓性白血病(AML)。在

一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为慢性髓性白血病(CML)。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为非霍奇金氏淋巴瘤。

[0933] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为KAT6A/6B扩增或过表达的实体肿瘤,或具有因染色体易位而产生的KAT6A/6B融合蛋白的白血病或实体肿瘤。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为KAT6A/6B扩增或过表达的实体肿瘤。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为具有因染色体易位而产生的KAT6A/6B融合蛋白的白血病或实体肿瘤。

[0934] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为过表达MYST的癌症。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症过表达MYST家族中的多于一种KAT。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症过表达选自TIP60、KAT6A、KAT6B、HBO1和MOF的MYST家族中的多于一种KAT。

[0935] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症为过表达溴结构域的癌症。在一些实施方案中为一种治疗有需要的哺乳动物的过表达溴结构域的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述癌症过表达选自BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、TAF1/TAF1L、TFIID、SMARC2和SMARC4的一种或多种溴结构域蛋白。

[0936] 给药

[0937] 在某些实施方案中,施用含有本文所描述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中,以足以治愈或至少部分阻止疾病或病状的至少一种症状的量向已患有该疾病或病状的患者施用所述组合物。对于此应用有效的量取决于疾病或病状的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医师的

判断。任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验在内的方法来确定治疗有效量。

[0938] 在预防性应用中,将含有本文所描述的化合物的组合物施用于易感染特定疾病、病症或病状或其他处于特定疾病、病症或病状的风险下的患者。这样的量定义为“预防有效量或剂量”。在此应用中,精确量也取决于患者的健康状况、体重等。在用于患者中时,此应用的有效量将取决于疾病、病症或病状的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况和对药物的反应和治疗医师的判断。在一方面,预防性治疗包括向哺乳动物(其先前经历正在治疗疾病的至少一种症状或其风险因子并且当前处于缓解中)施用包括本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物以防止疾病或病状的症状复发。

[0939] 在患者病状未改善的某些实施方案中,根据医生的判断长期(即延长时间段,包括贯穿患者生命持续期间)施用化合物以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病状的症状。

[0940] 在患者状态有所改善的某些实施方案中,将所施用药物的剂量暂时减小或暂时中止一定时间段(即“药物假期”)。在具体实施方案中,药物假期的长度介于2天与1年之间,包括(仅举例而言)2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或多于28天。药物假期期间的剂量减少为(仅举例而言)10%-100%,包括(仅举例而言)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0941] 在患者病状发生改善后,若需要则立即施用维持剂量。随后,在具体实施方案中,根据症状变化将施用剂量或施用频率或二者降低至保持疾病、病症或病状改善的水平。然而,在某些实施方案中,在出现任何症状复发后,患者需要长期间歇或每日治疗。

[0942] 对应于这样的量的给定药剂的量根据诸如以下等因素而变化:特定化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的对象或宿主的属性(例如体重、性别),但可根据病例的特定情况来确定,包括(例如)正在施用的具体药剂、施用途径、正在治疗的病状和正在治疗的对象或宿主。

[0943] 然而,一般而言,用于成人治疗的剂量通常在0.01mg/天-5000mg/天的范围内。在一方面,用于成人治疗的剂量为约1mg/天至约1000mg/天。在一个实施方案中,期望剂量方便地以单一剂量或同时或以适当间隔施用的分开剂量(例如每天两个、三个、四个或更多个子剂量)来呈现。

[0944] 在一个实施方案中,适用于本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的日剂量为约0.01mg/kg/体重至约50mg/kg/体重。在一些实施方案中,根据关于个体治疗方案的多个变量,日剂量或剂型中的活性量比本文所指定的范围低或高。在各个实施方案中,日剂量和单位剂量根据多个变量而变化,所述变量包括但不限于所用化合物的活性、所治疗的疾病或病状、施用方式、个别对象的要求、正在治疗的疾病或病状的严重程度和医师的判断。

[0945] 通过在细胞培养或实验动物中的标准医药程序测定所述治疗方案的毒性和治疗功效,包括但不限于测定LD₁₀和ED₉₀。毒性与治疗效应间的剂量比是治疗指数,并且将其表示为LD₅₀与ED₅₀的比率。在某些实施方案中,将自细胞培养分析和动物研究获得的数据用于配制用于哺乳动物(包括人类)中的治疗有效的日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量量。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的日剂量量在包含具有最小毒性的ED₅₀的循环浓

度范围内。在某些实施方案中,根据所采用的剂型和所使用的施用途,日剂量范围和/或单位剂量量在此范围内变化。

[0946] 在任何上文所提及的方面中是其他实施方案,其中将有效量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐:(a) 全身性施用于哺乳动物;和/或 (b) 经口施用于哺乳动物;和/或 (c) 经静脉内施用于哺乳动物;和/或 (d) 通过注射施用于哺乳动物;和/或 (e) 局部施用于哺乳动物;和/或 (f) 非全身性或局部施用于哺乳动物。

[0947] 在任何上文所提及的方面中是包括有效量化合物的单一施用的其他实施方案,包括 (i) 将化合物每天施用一次或 (ii) 在一天内向哺乳动物施用化合物多次的其他实施方案。

[0948] 在任何上述提及的方面中是包括多次施用有效量化合物的其他实施方案,包括以下其他实施方案:(i) 连续或间歇地施用化合物:以单一剂量形式;(ii) 多次施用之间的时间是每6小时;(iii) 每8小时向哺乳动物施用化合物;(iv) 每12小时向对象施用化合物;(v) 每24小时向对象施用化合物。在其他或替代实施方案中,该方法包括药物假期,其中暂时中断施用化合物或暂时减小正在施用化合物的剂量;在药物假期结束时,重新开始给药化合物。在一个实施方案中,药物假期的长度自2天至1年不等。

[0949] 施用途

[0950] 适宜的施用途包括但不限于经口、静脉内、经直肠、气溶胶、非经肠、经眼、经肺、经粘膜、经皮、经阴道、经耳、经鼻和局部施用。另外,仅举例而言,非经肠递送包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0951] 在某些实施方案中,如本文所描述的化合物是以局部而非全身方式经由(例如)将化合物直接注射至器官中、经常以储库制剂或持续释放制剂形式施用。在具体实施方案中,长效制剂通过植入(例如经皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。另外,在其他实施方案中,药物以靶向药物递送系统(例如以涂覆有器官特异性抗体的脂质体)进行递送。在此类实施方案中,脂质体靶向器官并由器官选择性吸收。在其他实施方案中,如本文所描述的化合物是以快速释放制剂形式、以延长释放制剂形式或以中等释放制剂形式提供。在其他实施方案中,局部施用本文所描述的化合物。

[0952] 药物组合物/制剂

[0953] 根据标准医药实践,将本文所描述的化合物单独或与药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合以药物组合物形式施用于有需要的对象。在一个实施方案中,可将本公开化合物施用于动物。可经口或非经肠(包括静脉内、肌内、腹膜内、皮下、经直肠和局部施用途)施用化合物。

[0954] 在另一方面,本文提供药物组合物,其包含本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(I')化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或

溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含本文所述的式(VI)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0955] 药物组合物以常规方式使用一种或多种有利于将活性化合物处理成可用于医药的制剂的药学上可接受的赋形剂进行配制。适宜的制剂取决于所选的施用途径。关于本文所描述的药物组合物的概述可参见(例如)Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E., Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker, New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999),其公开内容以引用方式并入本文中。

[0956] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂选自载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、矫味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、增塑剂、稳定剂、渗透增强剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂及其任何组合。

[0957] 本文所描述的药物组合物通过适当的施用途径施用于对象,包括但不限于经口、非经肠(例如静脉内、皮下、肌内)、鼻内、经颊、局部、直肠或经皮施用途径。本文所描述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、自乳化分散体、固体溶液、脂质体分散体、气溶胶、固体口服剂型、粉剂、立即释放制剂、受控释放制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、粉剂、糖衣锭、泡腾制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多微粒制剂和立即释放与受控释放混合制剂。

[0958] 包含本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物以常规方式制造,例如(仅举例而言)通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣、磨细、乳化、包封、包埋或压缩过程制造。

[0959] 通过以下来获得用于口服应用的药物组合物:混合一种或多种固体赋形剂与本文所描述的一种或多种化合物,任选地研磨所得混合物,并在根据需要添加适宜辅助剂之后处理颗粒混合物以获得片剂或糖衣锭核心。适宜的赋形剂包括(例如)填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其他赋形剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙)。若需要,添加崩解剂,例如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(例如海藻酸钠)。在一些实施方案中,将染料或颜料添加至片剂或糖衣锭包衣中以用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0960] 经口施用的药物组合物包含由明胶制得的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨醇)制得的软密封胶囊。推入配合式胶囊含有活性成分与填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)和任选地稳定剂

的混合物。在软胶囊中,将活性化合物溶解或悬浮于适宜液体(例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。在一些实施方案中,添加稳定剂。

[0961] 将用于非经肠应用的药物组合物配制为输注液或注射液。在一些实施方案中,适于注射或输注的药物组合物包含含有本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的无菌水溶液或分散体或无菌粉末。在一些实施方案中,药物组合物包括液体载剂。在一些实施方案中,液体载剂是溶剂或液体分散介质,其包括(例如)水、盐水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯及其任何组合。在一些实施方案中,药物组合物还包括防腐剂以防止微生物的生长。

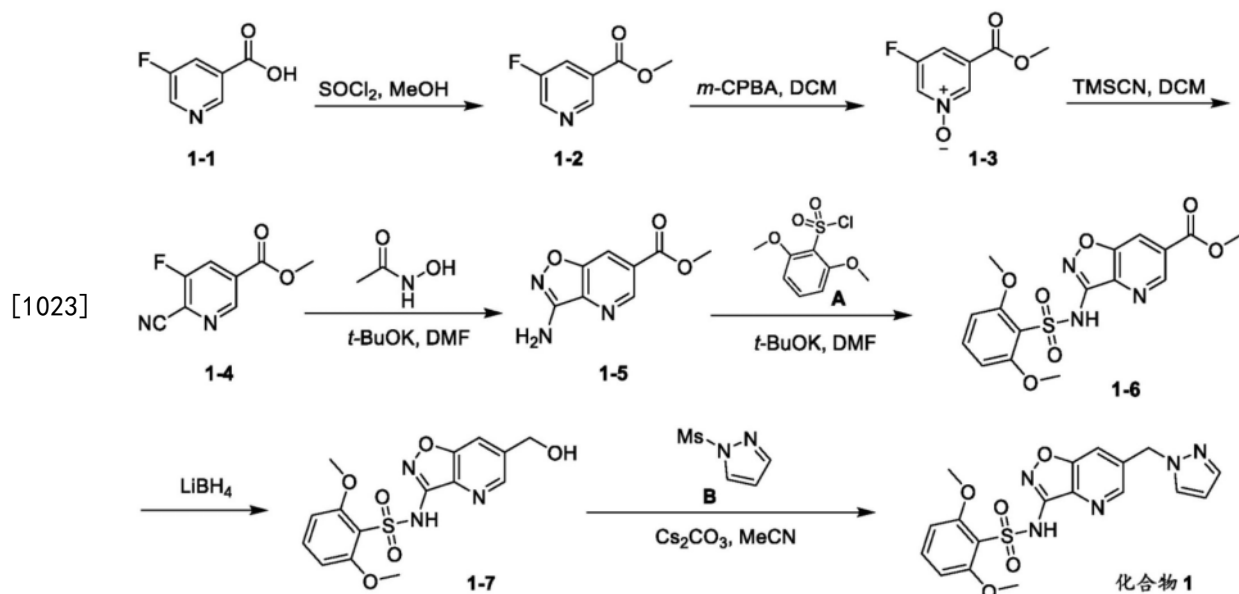
[0962] 实施例

[0963] 仅出于说明性目的提供下列实施例,该实施例并不限制本文所提供的权利要求书的范围。

[0964] 除非另外陈述,否则如上文和在本公开说明通篇所用的下列缩写应理解为具有下列含义:

[0965]	ACN或MeCN	乙腈
[0966]	AcOH	乙酸
[0967]	Ac	乙酰基
[0968]	Bn	苄基
[0969]	BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯
[0970]	i-Bu	异丁基
[0971]	t-Bu	叔丁基
[0972]	CDI	1,1-羰基二咪唑
[0973]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0974]	DCE	二氯乙烷($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)
[0975]	DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
[0976]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0977]	DIPEA或DIEA	二异丙基乙胺
[0978]	DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
[0979]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0980]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0981]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0982]	DMPU	N,N'-二甲基丙烯基脒
[0983]	DMSO	二甲基亚砷
[0984]	DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
[0985]	Dppf或dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0986]	EDC或EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐
[0987]	eq	当量
[0988]	Et	乙基
[0989]	Et_2O	二乙醚
[0990]	EtOH	乙醇

[0991]	EtOAc	乙酸乙酯
[0992]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
[0993]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0994]	HPLC	高效液相色谱法
[0995]	KOAc	乙酸钾
[0996]	KOtBu	叔丁醇钾
[0997]	KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾
[0998]	NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠
[0999]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂
[1000]	LAH/LiAlH ₄	氢化锂铝
[1001]	LCMS	液相色谱-质谱
[1002]	Me	甲基
[1003]	MeOH	甲醇
[1004]	MS	质谱
[1005]	MTBE	甲基叔丁基醚
[1006]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[1007]	NMP	N-甲基-吡咯烷-2-酮
[1008]	NMR	核磁共振
[1009]	PE	石油醚
[1010]	Ph	苯基
[1011]	iPr/i-Pr	异丙基
[1012]	PyAOP	六氟磷酸7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓
[1013]	RP-HPLC	反相高压液相色谱法
[1014]	rt	室温
[1015]	SEM	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
[1016]	TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
[1017]	TEA	三乙胺
[1018]	TFA	三氟乙酸
[1019]	THF	四氢呋喃
[1020]	TLC	薄层色谱法
[1021]	TMS	三甲基甲硅烷基
[1022]	实施例1:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)异噁唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-2,6-二甲氧 基苯磺酰胺(化合物1)的合成	



[1024] 步骤1:向1-1 (4.0g, 28.3mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中添加亚硫酰氯 (3.1mL, 42.5mmol)。将混合物在90℃下搅拌18小时且在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (40mL) 稀释且用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL)、盐水 (30mL) 洗涤,经硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到呈浅棕色固体状的1-2 (3.2g, 73%产率)。

[1025] 步骤2:在冰浴下,将3-氯过氧苯甲酸 (7.12g, 41.26mmol) 以一份添加至1-2 (3.2g, 20.63mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中。在室温下搅拌混合物10小时。然后向溶液中添加饱和碳酸氢钠溶液 (30mL)。用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱 (flash silica gel chromatography) 进行纯化,得到呈白色固体状的对应1-3 (2.5g, 71%产率)。

[1026] 步骤3:在冰浴下,向1-3 (2.5g, 14.6mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中添加三乙胺 (6.9mL, 51.2mmol) 和TMSCN (6.2mL, 51.2mmol)。在室温下搅拌混合物20小时并且随后在减压下浓缩且通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的1-4 (2.0g, 76%产率)。

[1027] 步骤4:向1-4 (1.0g, 5.55mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加t-BuOK (1.24g, 11.10mmol) 和N-羟基乙酰胺 (833mg, 11.1mmol)。将此反应混合物在60℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且真空浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的1-5 (500mg, 47%产率)。LCMS: 194.0 [M+H]⁺。

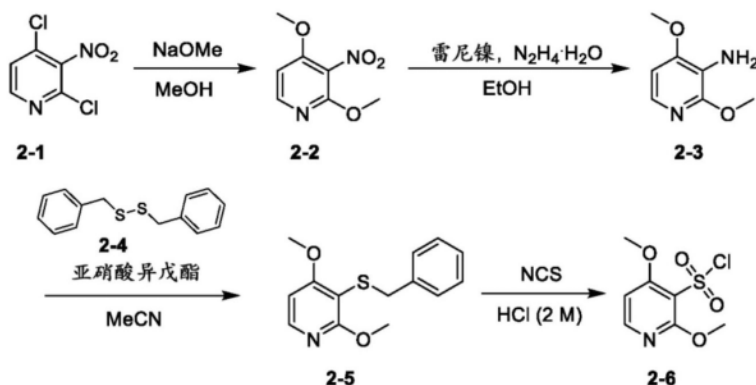
[1028] 步骤5:在0℃下,向1-5 (500mg, 2.59mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加t-BuOK (580mg, 5.18mmol) 并且随后添加DMF (1mL) 中的化合物A (918.92mg, 3.88mmol)。将此反应混合物在25℃下搅拌1小时。将此反应混合物真空浓缩成粗产物,通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到呈白色固体状的1-6 (200mg, 20%产率)。LCMS: 394.0 [M+H]⁺。

[1029] 步骤6:在0℃下,向1-6 (200mg, 0.51mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加LiBH₄ (22.15mg, 1.02mmol)。将此反应混合物在70℃下搅拌2小时。用水 (10mL) 淬灭反应混合物。用DCM (20mL × 2) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈白色固体状的1-7 (60mg, 0.16mmol, 32%产率)。LCMS: 365.9 [M+H]⁺。

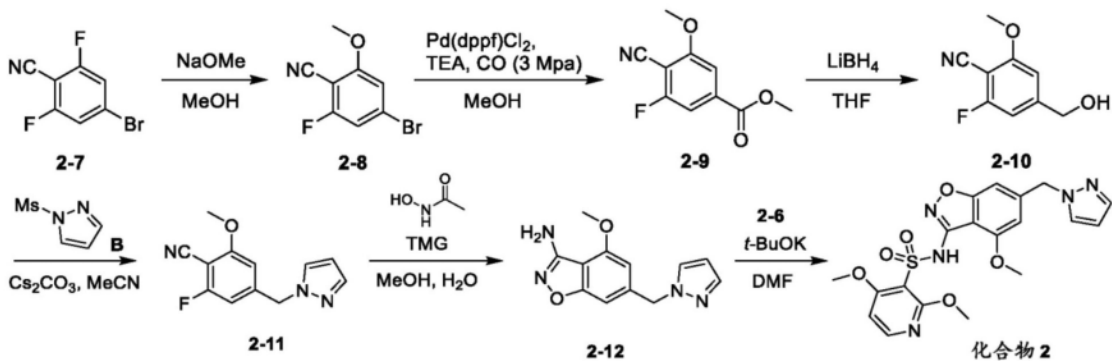
[1030] 步骤7:向1-7 (60mg, 0.16mmol) 在乙腈 (3mL) 中的溶液中添加化合物B (26.4mg, 0.18mmol) 和Cs₂CO₃ (104mg, 0.32mmol)。在70℃下搅拌反应物2小时。浓缩反应混合物。残余

物通过制备型HPLC进行纯化,得到呈白色固体状的化合物1 (5mg, 7%产率)。LCMS: 416.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.30 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.65 (s, 6H)。

[1031] 实施例2: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噻唑-3-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物2)的合成



[1032]



[1033] 步骤1: 向2-1 (50.0g, 260mmol) 在MeOH (500mL) 中的溶液中添加NaOMe (42.2g, 781mmol)。在60℃下搅拌混合物2小时。浓缩反应混合物以去除MeOH。然后将残余物用DCM (500mL) 稀释且用H₂O (500mL) 洗涤。将有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的2-2 (40.0g, 83%产率)。

[1034] 步骤2: 在0℃下, 向2-2 (10.0g, 54.3mmol) 在EtOH (200mL) 中的溶液中添加N₂H₄·H₂O溶液 (14.8mL, 272mmol) 和雷尼镍 (Raney Ni) (2.00g, 9.15mmol)。在25℃下搅拌反应混合物20分钟。过滤反应混合物且真空浓缩, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的2-3 (8.00g, 95%产率)。LCMS: 155.0 $[M+H]^+$ 。

[1035] 步骤3: 在80℃下, 向2-3 (650mg, 4.22mmol) 在乙腈 (10mL) 中的溶液中添加2-4 (1.25g, 5.06mmol) 和亚硝酸异戊酯 (1.39mL, 9.28mmol)。将此反应混合物在80℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈棕色油状的2-5 (300mg, 27%产率)。LCMS: 262.3 $[M+H]^+$ 。

[1036] 步骤4: 在0℃下, 向2-5 (300mg, 1.15mmol) 在MeCN (6mL) 中的溶液中添加HCl (0.630mL, 1.26mmol, 2M) 和NCS (920mg, 6.89mmol)。将此反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。反应混合物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的2-6。LCMS: 238.1 $[M+H]^+$ 。

[1037] 步骤5: 在0℃下, 向2-7 (30g, 138mmol) 在THF (250mL) 和MeOH (50mL) 中的溶液中添加

加NaOMe (8.92g, 165mmol)。在室温下搅拌混合物12小时。用水 (300mL) 稀释反应混合物。用乙酸乙酯 (300mL×2) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩, 得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的2-8 (22g, 70%产率)。

[1038] 步骤6: 向2-8 (11.55g, 50.2mmol) 在MeOH (250mL) 中的溶液中添加TEA (21.0mL, 151mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (3.67g, 5.02mmol)。将此反应混合物在80℃下、在CO (3MPa) 气氛下搅拌12小时。将此反应混合物真空浓缩, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的2-9 (7.39g, 70%产率)。

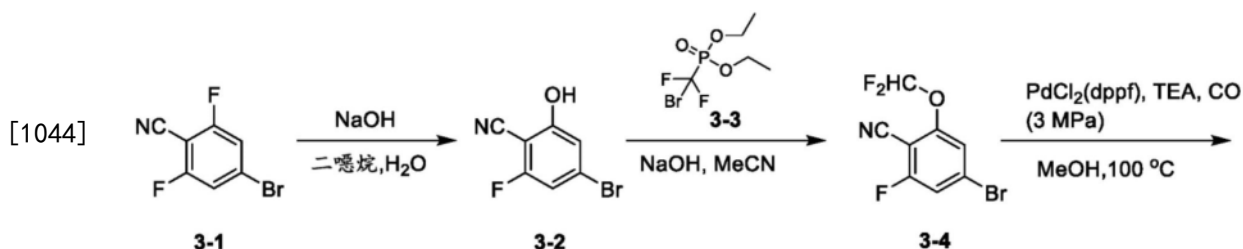
[1039] 步骤7: 在0℃下, 向2-9 (4.20g, 20.1mmol) 在THF (45mL) 中的溶液中添加LiBH₄ (0.870g, 40.2mmol)。将此反应混合物在70℃下搅拌2小时。用水 (40mL) 淬灭反应混合物。用DCM (50mL×2) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈白色固体状的2-10 (3.63g)。LCMS: 182.0 [M+H]⁺。

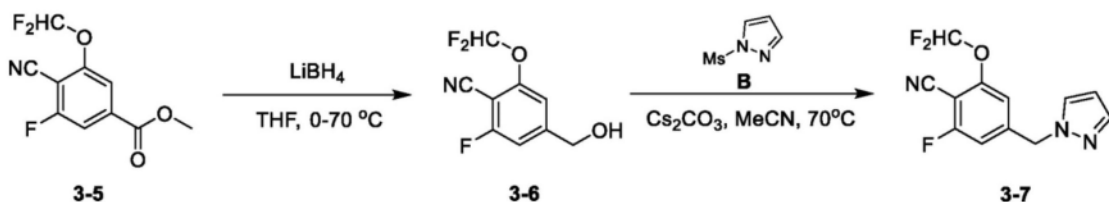
[1040] 步骤8: 向2-10 (650mg, 3.59mmol) 和化合物B (629mg, 4.30mmol) 在ACN (12mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (1.40g, 4.30mmol)。在70℃下搅拌混合物1小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的2-11 (500mg, 60%产率)。LCMS: 232.0 [M+H]⁺。

[1041] 步骤9: 向2-11 (500mg, 2.16mmol) 在乙腈 (9mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加1,1,3,3-四甲基胍 (1.49g, 13.0mmol) 和N-羟基乙酰胺 (487mg, 6.49mmol)。将此反应混合物在60℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且真空浓缩, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的2-12 (300mg, 57%产率)。LCMS: 245.1 [M+H]⁺。

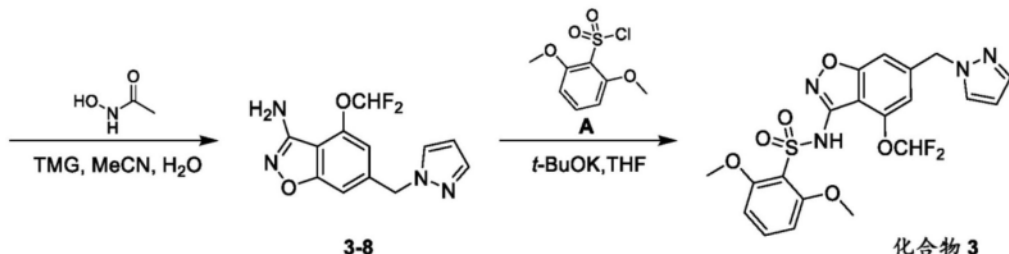
[1042] 步骤10: 在0℃下, 向2-12 (100mg, 0.410mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加THF (1mL) 中的t-BuOK (138mg, 1.23mmol) 和2-6 (107.03mg, 0.45mmol)。在25℃下搅拌此反应混合物1小时。真空浓缩此反应混合物, 得到残余物, 该残余物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到呈白色固体状的化合物2 (5.88mg, 22%产率)。LCMS: 446.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.97 (s, 9H)。

[1043] 实施例3: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(二氟甲氧基)苯并[d]异噻唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物3)的合成





[1045]



[1046] 步骤1:向3-1 (10.00g, 45.87mmol) 在二噁烷 (100mL) 和H₂O (100mL) 中的溶液中添加NaOH (11.00g, 275.22mmol)。在60℃下搅拌混合物6小时。用HCl水溶液 (1M) 将反应混合物调节至pH=5-6。将水层用DCM (50mL×3) 反萃取。将DCM层经Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的3-2 (7.8g, 79%产率)。

[1047] 步骤2:在-20℃下, 向3-2 (2.0g, 9.26mmol) 在乙腈 (20mL) 和H₂O (20mL) 中的溶液中添加NaOH (14.84g, 370mmol)。然后添加3-3 (4.94g, 18.52mmol, 3.18mL) 且在0℃下搅拌反应混合物4小时。用水 (50mL) 淬灭反应混合物。将水层用DCM (50mL×3) 反萃取。将合并的DCM层用饱和NaCl溶液 (25mL×2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈无色油状的3-4 (1.02g, 39%产率)。

[1048] 步骤3:向3-4 (1.02g, 3.59mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加Pd (dppf) Cl₂ (526mg, 0.72mmol) 和TEA (1.49mL, 10.77mmol)。在100℃下、在CO (3Mpa) 气氛下搅拌反应混合物18小时。然后经由硅藻土 (celite) 垫过滤反应混合物。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈无色油状的3-5 (630mg, 72%产率)。

[1049] 步骤4:在0℃下, 向3-5 (630mg, 2.58mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加LiBH₄ (170mg, 7.74mmol)。在70℃下搅拌反应混合物2小时。用Na₂SO₄·10H₂O淬灭反应混合物且过滤。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈绿色油状的3-6 (380mg, 68%产率)。

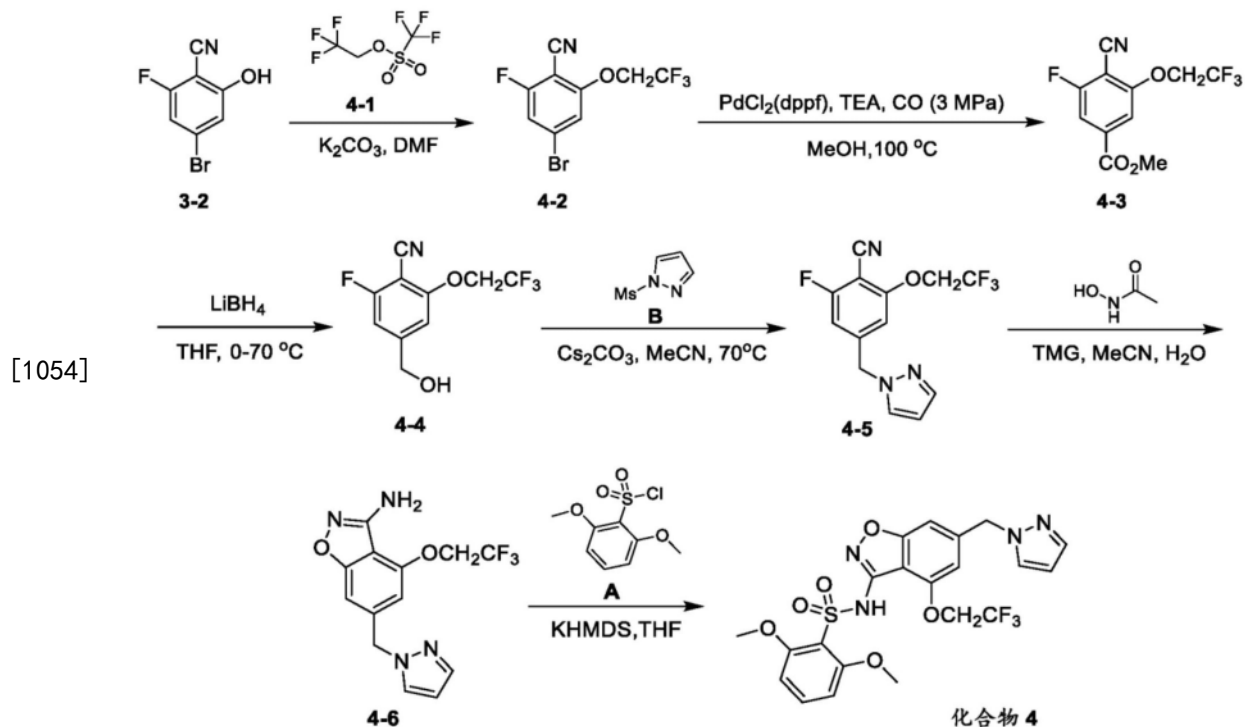
[1050] 步骤5:向3-6 (380mg, 1.76mmol) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中添加化合物B (308mg, 2.11mmol) 和Cs₂CO₃ (688mg, 2.11mmol)。在70℃下搅拌反应混合物2小时。然后浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈橙色油状的3-7 (220mg, 47%产率)。LCMS: 268.0 [M+H]⁺。

[1051] 步骤6:向3-7 (220mg, 0.82mmol) 在乙腈 (5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液中添加N-羟基乙酰胺 (185mg, 2.46mmol) 和1,1,3,3-四甲基胍 (566mg, 0.56mL, 4.92mmol)。在60℃下搅拌反应物3小时。然后浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈绿色固体状的3-8 (150mg, 47%产率)。LCMS: 281.0 [M+H]⁺。

[1052] 步骤7:在0℃下, 向3-8 (150mg, 0.54mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中添加t-BuOK (182mg, 1.62mmol) 且搅拌混合物10分钟。然后添加化合物A (255mg, 1.08mmol), 且在室温下搅拌反应混合物1小时。真空浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到呈白色固体状的化合物3 (22mg, 9%产率)。LCMS: 481.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.24

(s, 1H), 7.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.31 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.75 (s, 6H). ^{19}F NMR: (376MHz, DMSO- d_6) δ -83.46 (s)。

[1053] 实施例4:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物4)的合成



[1055] 步骤1:向3-2 (3.00g, 13.95mmol) 在无水DMF (25mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (5.78g, 41.85mmol) 和4-1 (3.017mL, 20.93mmol)。在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物1小时。将反应混合物用水 (60mL) 淬灭,用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 稀释,用饱和NaCl (20mL $\times$ 3) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的4-2 (3.8g, 92%产率)。

[1056] 步骤2:向4-2 (3.8g, 12.79mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液中添加TEA (3.88g, 38.38mmol, 5.3mL) 和Pd (dppf) Cl_2 (936.02mg, 1.28mmol)。在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下、在CO (3MPa) 气氛下搅拌混合物16小时。在减压下浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的4-3 (2.9g, 83%产率)。

[1057] 步骤3:在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下,向4-3 (2.9g, 10.58mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中添加 LiBH_4 (691.03mg, 31.73mmol)。在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的4-4 (1.6g, 61%产率)。

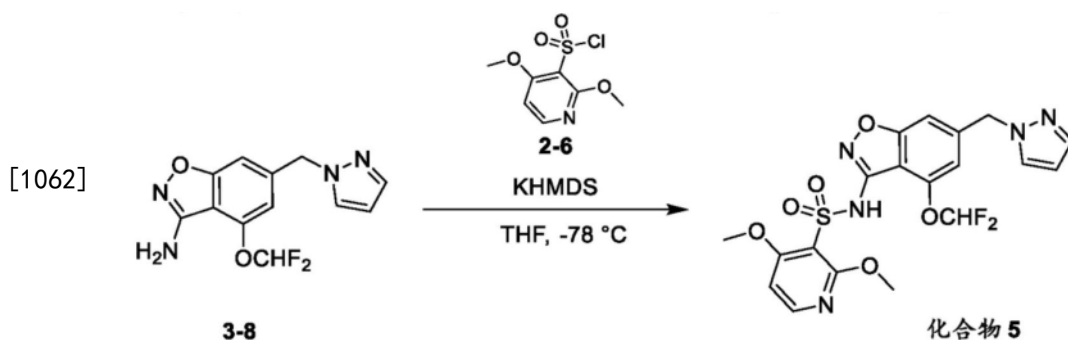
[1058] 步骤4:向4-4 (1.6g, 6.45mmol) 在ACN (20mL) 中的溶液中添加化合物B (1.13g, 7.74mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.52g, 7.74mmol)。在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物1小时并且随后在减压下浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱纯化成黄色固体。LCMS: 300.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1059] 步骤5:向4-5 (1.2g, 4.02mmol) 在ACN/ H_2O (18mL/2mL) 中的溶液中添加N-羟基乙酰胺 (0.739mL, 12.07mmol) 且添加1,1,3,3-四甲基胍 (2.77g, 24.12mmol)。在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物3小时并且随后在减压下浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈

白色固体状的4-6 (600mg, 48% 产率)。LCMS: 313.0 [M+H]⁺。

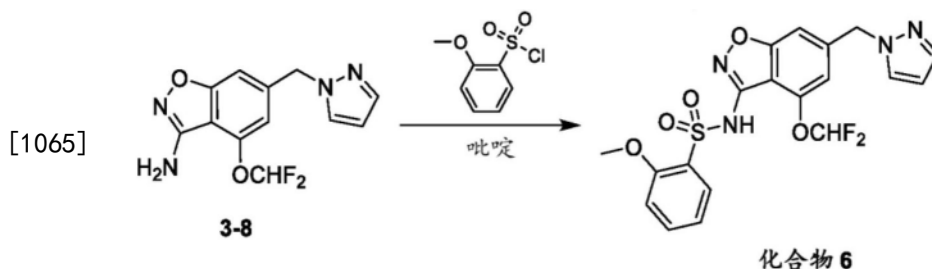
[1060] 步骤6: 在-78℃下, 向4-6 (100mg, 0.32mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加双(三甲基硅烷基) 酰胺钾 (1.28mL, 1.28mmol, 1M)。在-78℃下搅拌反应物1小时。然后添加化合物A (113mg, 0.481mmol), 且在-78℃下搅拌反应混合物0.5小时。真空浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到呈白色固体状的化合物4 (50mg, 30% 产率)。LCMS: 513.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.29 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.65-7.43 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.31 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.99 (q, J=8.6Hz, 2H), 3.76 (s, 6H)。

[1061] 实施例5: N-(6-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-4-(二氟甲氧基) 苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物5) 的合成



[1063] 在-78℃下, 向3-8 (90mg, 0.32mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加KHMDS (0.184mL, 1.28mmol)。在-78℃下搅拌此反应混合物1小时。将THF (1mL) 中的2-6 (114.49mg, 0.48mmol) 添加至混合物中且在-78℃下搅拌此反应混合物0.5小时。将反应混合物用Na₂SO₄ · 10H₂O淬灭且真空浓缩, 得到残余物, 该残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到呈白色固体状的化合物5 (2.68mg, 2% 产率)。LCMS: Rt: 1.057min; MS m/z (ESI): 482.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40-6.70 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.79 (s, 6H)。

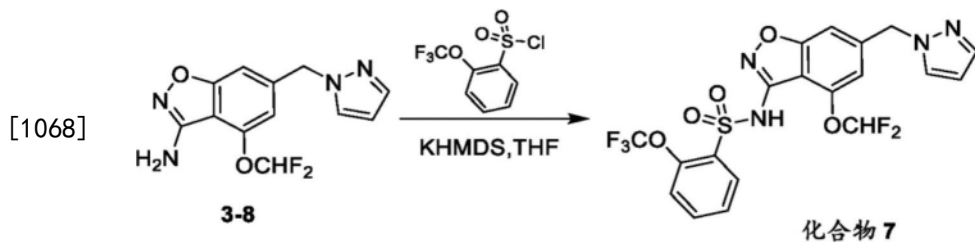
[1064] 实施例6: N-(6-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-4-(二氟甲氧基) 苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 (化合物6) 的合成



[1066] 向3-8 (100mg, 0.35mmol) 在吡啶 (10mL) 中的溶液中添加2-甲氧基苯磺酰氯 (147mg, 0.71mmol)。在120℃下, 在N₂下搅拌混合物2小时。真空浓缩反应混合物, 得到残余物。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到呈白色固体状的化合物6 (38mg, 8% 产率)。LCMS: 451.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.70 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.79 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.63-7.42 (m, 2H), 7.29-6.74 (m, 5H), 6.30 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

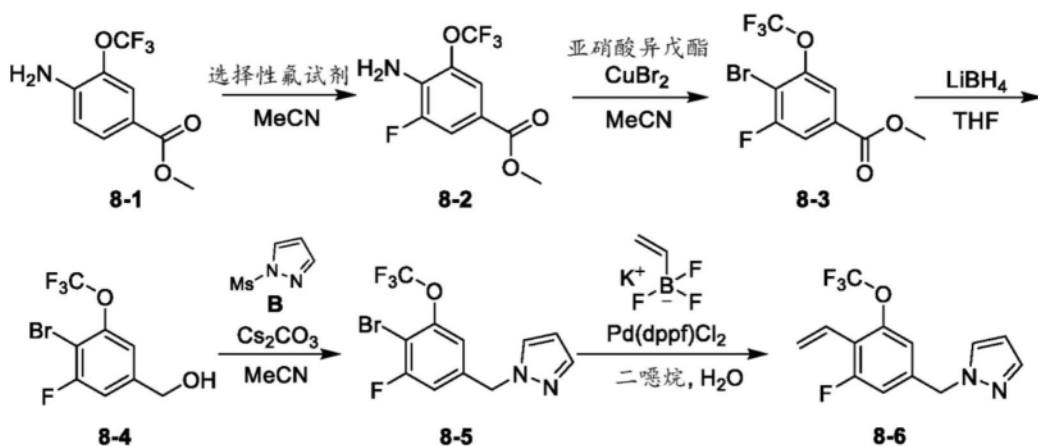
[1067] 实施例7: N-(6-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-4-(二氟甲氧基) 苯并[d]异噁唑-3-基)-

2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺(化合物7)的合成

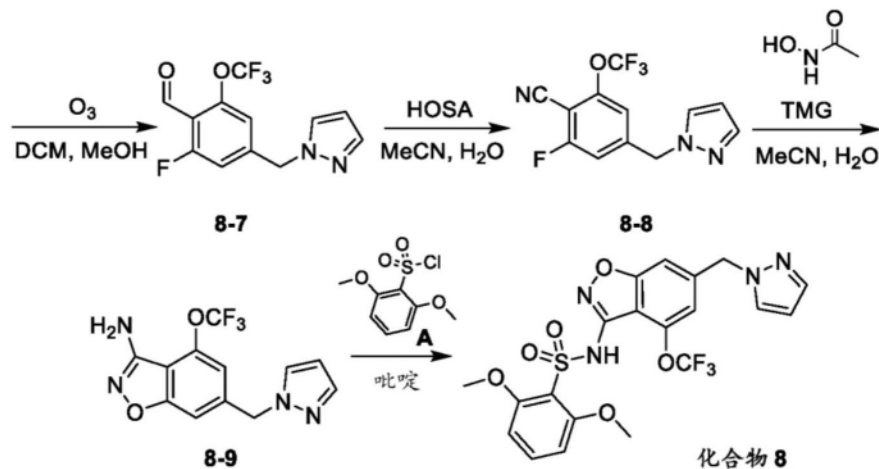


[1069] 在 -78°C 下,历时30分钟向3-8(120mg,0.43mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(0.39mL,1.71mmol)。然后添加2-(三氟甲氧基)苯磺酰氯(168mg,0.64mmol),且在 -78°C 下搅拌反应混合物20分钟。用水(15mL)稀释反应混合物。用乙酸乙酯(10mL $\times$ 2)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到呈白色固体状的化合物7(23.0mg,11%产率)。LCMS:505.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.24(bs,1H),8.07(t,J=77.6Hz,1H),7.99(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.86(d,J=2.0Hz,1H),7.53-7.47(m,2H),7.42-7.36(m,1H),7.28(d,J=8.4Hz,1H),6.94(s,1H),6.70(s,1H),6.29(t,J=2.0Hz,1H),5.40(s,2H)。

[1070] 实施例8:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物8)的合成



[1071]



[1072] 步骤1:在 0°C 下,向8-1(25g,106mmol)在MeCN(500mL)中的溶液中添加选择性氟试剂(selectfluor)(75.3g,213mmol)。在 25°C 下搅拌反应混合物4小时。用水(100mL)稀释反

应混合物。用乙酸乙酯(500mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物,该粗产物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈橙色固体状的8-2(4.20g,16%产率)。

[1073] 步骤2:向8-2(1.50g,5.93mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中添加CuBr₂(1.59g,7.11mmol)和亚硝酸异戊酯(1.04mL,7.70mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。然后向溶液中添加饱和碳酸氢钠溶液(30mL)。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,且经无水Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩滤液,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈无色油状的对应8-3(800mg,46%产率)。

[1074] 步骤3:在0℃下,向8-3(2.40g,7.57mmol)在四氢呋喃(24mL)中的溶液中添加LiBH₄(0.49g,22.71mmol)。在室温下搅拌混合物1小时。过滤反应混合物且真空浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈无色油状的8-4(1.3g,59%产率)。

[1075] 步骤4:向8-4(1.3g,4.50mmol)在乙腈(13mL)中的溶液中添加化合物B(0.79g,5.40mmol)和Cs₂CO₃(1.76g,5.40mmol)。在70℃下搅拌混合物2小时。然后在减压下浓缩混合物,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的8-5(600mg,39%产率)。LCMS:339.1[M+H]⁺。

[1076] 步骤5:向8-5(300mg,0.95mmol)在二噁烷(20mL)和H₂O(3mL)中的溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾(380mg,2.84mmol)、Cs₂CO₃(924mg,2.84mmol)和Pd(dppf)Cl₂(70mg,0.10mmol)。在100℃下搅拌反应混合物过夜。过滤反应混合物且真空浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的8-6(200mg,80%产率)。LCMS:287.0[M+H]⁺。

[1077] 步骤6:在-78℃下,在O₃气氛下,历时10分钟添加8-6(200mg,0.76mmol)在二氯甲烷(5mL)和甲醇(1mL)中的溶液。然后向溶液中添加二甲硫醚(5mL)。真空浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈无色油状的8-7(150mg,74%产率)。LCMS:289.0[M+H]⁺。

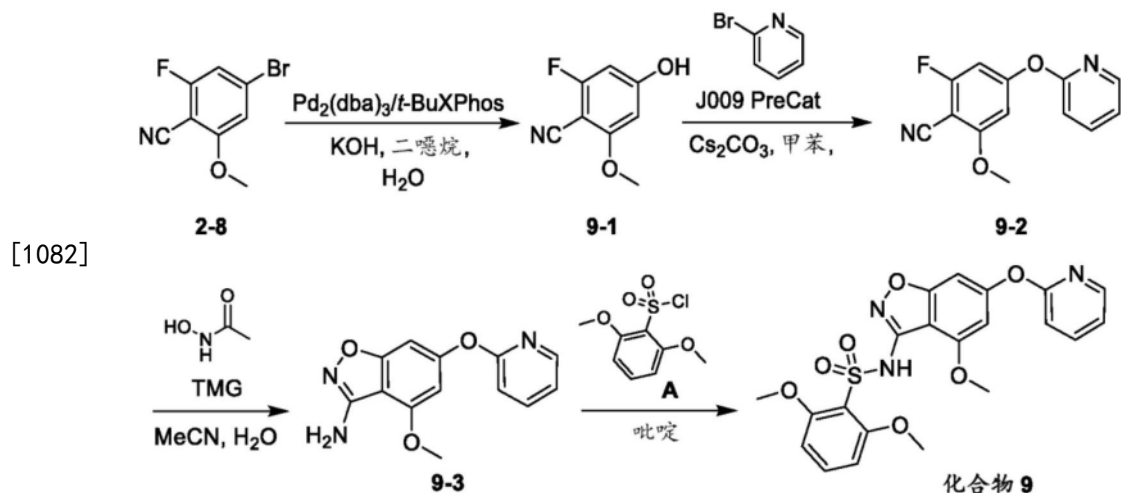
[1078] 步骤7:向8-7(150mg,0.56mmol)在乙腈(5mL)和H₂O(10mL)中的溶液中添加羟胺-O-磺酸(191mg,1.68mmol)。在80℃下搅拌此反应混合物24小时。用二氯甲烷(20mL×2)萃取水相。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈无色油状的对应8-8(30mg,20%产率)。LCMS:286.0[M+H]⁺。

[1079] 步骤8:向8-8(30mg,0.11mmol)在乙腈(5mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加N-羟基乙酰胺(24mg,0.32mmol)和1,1,3,3-四甲基胍(73mg,0.63mmol)。在70℃下搅拌混合物2小时。然后真空浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈无色油状的8-9(20mg,64%产率)。LCMS:299.0[M+H]⁺。

[1080] 步骤9:向8-9(20mg,0.07mmol)在吡啶(5mL)中的溶液中添加2,6-二甲氧基苯磺酰氯(32mg,0.13mmol)。在120℃下搅拌反应物2小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到呈白色固体状的化合物8(1.5mg,4%产率)。LCMS:499.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.88(s,1H),7.50(s,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),7.02(s,1H),6.81(s,1H),6.56(d,J=8.0Hz,2H),6.30(s,1H),5.45(s,2H),3.54(s,6H)。

[1081] 实施例9:2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)苯并[d]异噻唑-3-基)

苯磺酰胺(化合物9)的合成



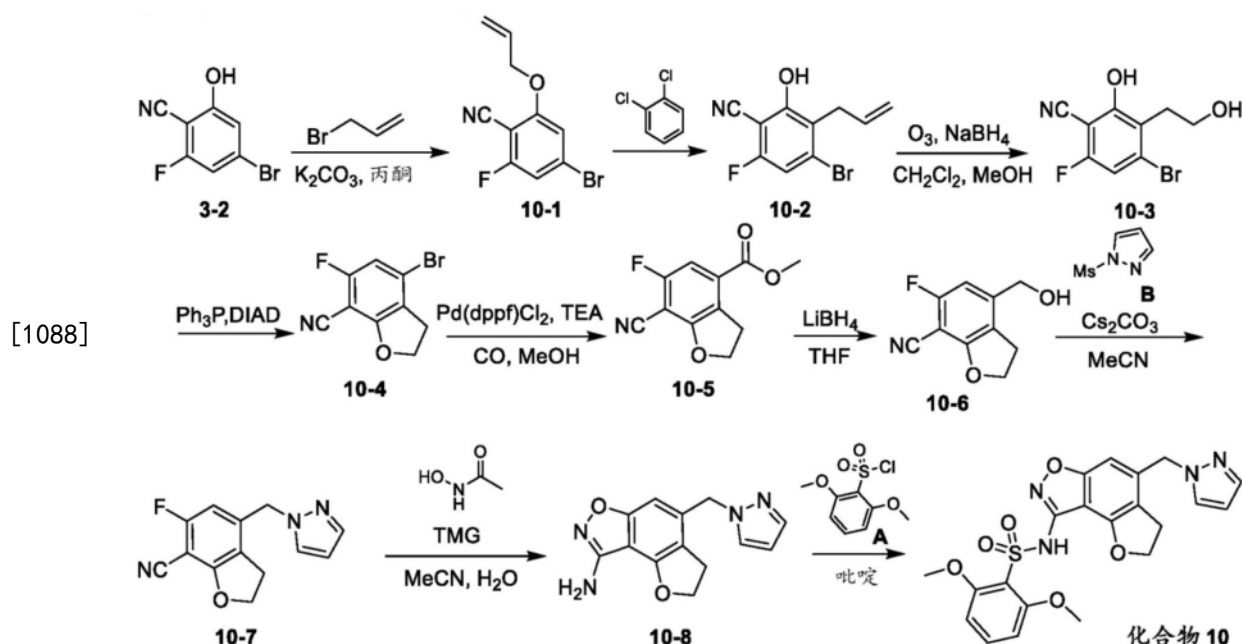
[1083] 步骤1:向2-8(2.00g,8.69mmol)的溶液中添加二噁烷(15mL)和H₂O(15mL)中的t-BuXPhos(1.11g,2.61mmol)、KOH(1.46g,26.08mmol)和Pd₂(dba)₃(1.46g,26.08mmol)。在N₂下,在100℃下搅拌反应混合物5小时。添加水(30mL)且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色油状的9-1(1.3g,89%产率)。LCMS:168.1[M+H]⁺。

[1084] 步骤2:向9-1(200mg,1.20mmol)和2-溴吡啶(0.344mL,3.59mmol)在甲苯(5mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(390mg,1.20mmol)和Josiphos SL-J009-1 Pd G3(2mg,0.12mmol)。在100℃下搅拌混合物24小时。然后将水(10mL)添加至混合物中。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的9-2(230mg,79%产率)。LCMS:245.0[M+H]⁺。

[1085] 步骤3:向9-2(230mg,0.94mmol)、N-羟基乙酰胺(141mg,1.88mmol)和水(0.5mL)在MeCN(5mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍(0.24mL,1.88mmol)。在70℃下搅拌混合物2小时。向混合物中添加水(10mL)。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈棕色固体状的9-3(180mg,74%产率)。LCMS:258.0[M+H]⁺。

[1086] 步骤4:向9-3(30mg,0.12mmol)在吡啶(2mL)中的混合物中添加2,6-二甲氧基苯磺酰氯(27.60mg,0.12mmol)。在120℃下搅拌混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到呈白色固体状的化合物9(14mg,26%产率)。LCMS:458.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.08(s,1H),8.20(d,J=3.2Hz,1H),7.92-7.88(m,1H),7.48(t,J=8.4Hz,1H),7.21-7.18(m,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.78(d,J=8.4Hz,2H),6.65(s,1H),3.87(s,3H),3.78(s,6H)。

[1087] 实施例10:7-氯-1-(2-氯苯基)-4-(丙-2-炔-1-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮(化合物10)的合成



[1089] 步骤1:向3-2(2.0g, 9.26mmol)和3-溴丙-1-烯(1.21mL, 13.89mmol)在丙酮(30mL)中的混合物中添加碳酸钾(3.8g, 27.78mmol)。在25℃下搅拌混合物16小时。然后添加水(30mL)。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤且经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的10-1(1.2g, 51%产率)。

[1090] 步骤2:将10-1(1.2g, 4.69mmol)在1,2-二氯苯(12mL)中的反应混合物在180℃下、在 N_2 下搅拌16小时。然后添加水(30mL)。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,且经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的10-2(0.6g, 50%)。

[1091] 步骤3:将10-2(3.1g, 12.11mmol)溶解于DCM(30mL)和MeOH(30mL)中。将溶液冷却至-78℃且用 O_3 处理,直至浅蓝色持续存在。使 O_2 鼓泡通过混合物5分钟,然后缓慢添加 NaBH_4 (920mg, 24.22mmol)。历经15分钟使混合物缓慢升温至室温。将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释且用1N HCl(50mL)、饱和 NaHCO_3 (50mL)和盐水洗涤。将有机溶液经 Na_2SO_4 干燥且过滤。浓缩滤液,得到呈棕色油状的10-3(1.78g, 57%产率)。LCMS: 258.2[M+H]⁺。

[1092] 步骤4:向10-3(1.78g, 6.86mmol)和 PPh_3 (2.70g, 10.28mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加DIAD(2.04mL, 10.28mmol)。在0℃下搅拌混合物0.5小时。然后添加水(30mL)。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的10-4(1.2g, 72%产率)。

[1093] 步骤5:向10-4(0.06g, 0.25mmol)和TEA(0.052mL, 0.37mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加 Pd(dppf)Cl_2 (0.02g, 0.02mmol)。在70℃下,在CO(3MPa)气氛下搅拌混合物16小时。然后添加水(5mL)。用乙酸乙酯(10mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的10-5(30mg, 54%产率)。

[1094] 步骤6:在0℃下,向10-5(0.42g, 1.90mmol)在THF(8mL)中的混合物中添加 LiBH_4

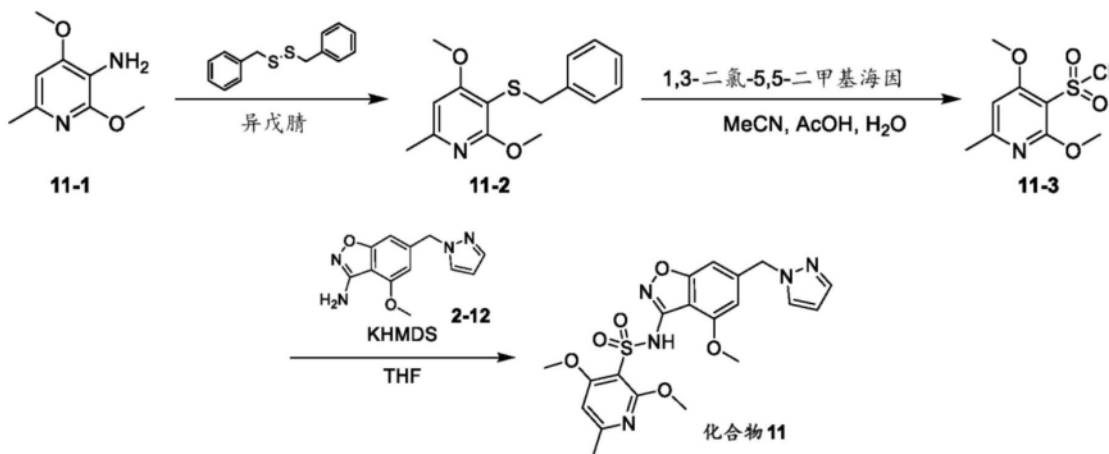
(0.08g, 3.80mmol)。在70℃下搅拌反应混合物2小时。添加水(10mL), 并将混合物用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且浓缩, 得到呈无色油状的10-6(360mg, 98%产率)。LCMS: 194.0[M+H]⁺。

[1095] 步骤7: 向10-6(0.18g, 0.93mmol)、化合物B(0.16g, 1.12mmol)在乙腈(4mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(0.36g, 1.12mmol)。在70℃下搅拌反应混合物2小时。然后添加水(30mL)。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取之后, 将有机相合并, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的10-7(110mg, 36%产率)。LCMS: 243.9[M+H]⁺。

[1096] 步骤8: 向10-7(55mg, 0.23mmol)、N-羟基乙酰胺(51mg, 0.68mmol)和水(0.1mL)在MeCN(0.9mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍(0.18mL, 1.36mmol)。在60℃下搅拌反应混合物16小时。然后添加水(10mL)。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取之后, 将有机相合并, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈棕色固体状的10-8(20mg, 33%产率)。LCMS: 257.1[M+H]⁺。

[1097] 步骤9: 向10-8(20mg, 0.078mmol)在吡啶(2mL)中的混合物中添加化合物A(37mg, 0.156mmol)。在120℃下搅拌反应混合物1.5小时并且随后浓缩。所得残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到呈白色固体状的化合物10(1.0mg, 3%产率)。LCMS: 457.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.26(s, 1H), 7.79(d, J=2.4Hz, 1H), 7.48(d, J=1.2Hz, 1H), 7.26(t, J=7.4Hz, 1H), 6.62(d, J=8.4Hz, 2H), 6.41(s, 1H), 6.28(t, J=2.0Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 4.66(t, J=8.8Hz, 2H), 3.61(s, 6H), 3.06(t, J=8.8Hz, 2H)。

[1098] 实施例11: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物11)的合成



[1099]

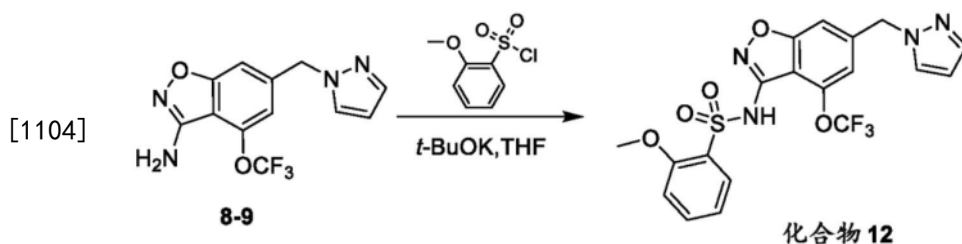
[1100] 步骤1: 向11-1(10.0g, 59.5mmol)在MeCN(100mL)中的混合物中添加二苄基二硫醚(29.3g, 119mmol)和L(+)-抗坏血酸(5.24g, 29.8mmol)。然后在0℃下, 向此反应混合物中添加亚硝酸异戊酯(25.8g, 220mmol)且在25℃下搅拌反应混合物12小时。在减压下浓缩此反应混合物且所得残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色油状的11-2(4.4g, 27%产率)。LCMS: 276.1[M+H]⁺。

[1101] 步骤2: 在-15℃下, 向11-2(1.00g, 3.63mmol)在MeCN(20mL)、AcOH(2.5mL)和水(5mL)中的混合物中添加1,3-二氯-5,5-二甲基海因(858mg, 4.36mmol)。在搅拌下, 历时1小时将此反应混合物升温至25℃。向混合物中添加水(10mL)。用DCM(20mL×3)萃取之后, 将有

机相合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的11-3(660mg,72%产率)。LCMS:251.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

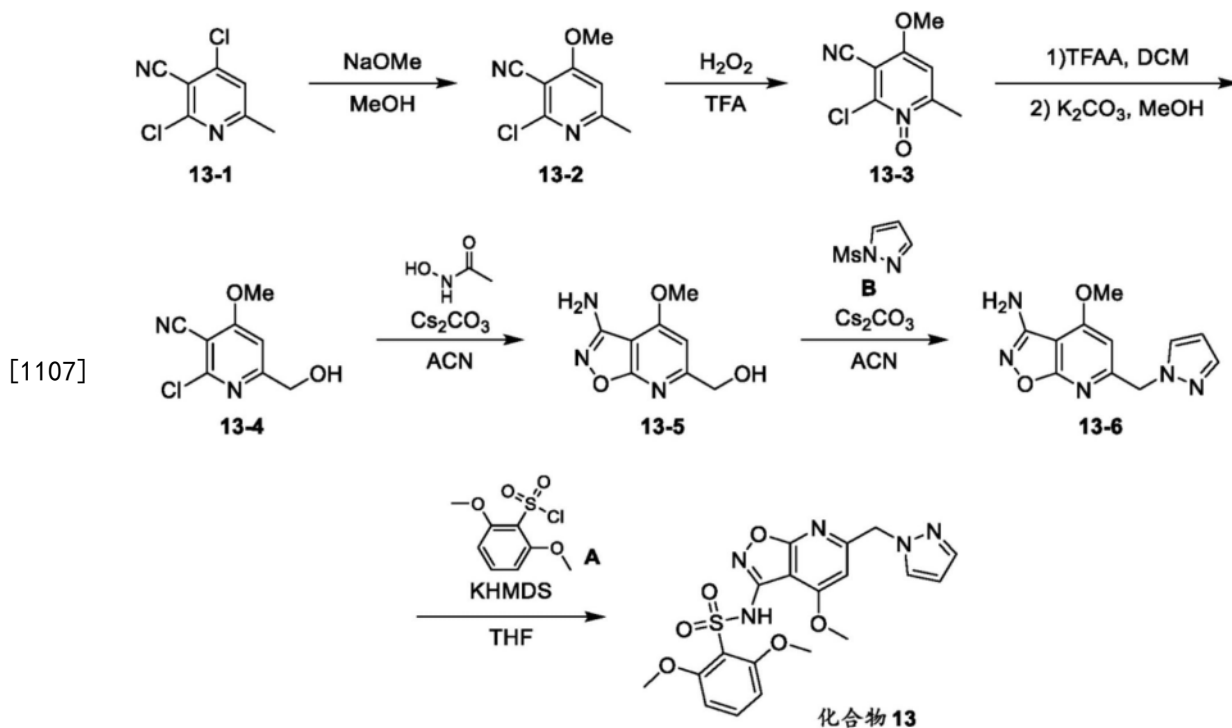
[1102] 步骤3:在 -78°C 下,向2-12(18mg,0.08mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.15mL,0.15mmol)。在 -78°C 下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF(1mL)中的11-3(29mg,0.11mmol)且在 -78°C 下搅拌此反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物11(5mg,15%产率)。LCMS:460.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.84(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.46(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),6.73-6.60(m,3H),6.27(t, $J=2.0\text{Hz}$,1H),5.39(s,2H),3.81(s,3H),3.71(s,6H),2.31(s,3H)。

[1103] 实施例12:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(化合物12)的合成



[1105] 步骤1:在 0°C 下,向8-9(20mg,0.07mmol)在THF(3mL)中的混合物中添加t-BuOK(21mg,0.20mmol)且在此温度下搅拌混合物0.5小时。然后添加2-甲氧基苯磺酰氯(21mg,0.10mmol)且在室温下搅拌此反应混合物2小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物12(2mg,6%产率)。LCMS:469.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1106] 实施例13:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基异噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物13)的合成



[1108] 步骤1:在 0°C 下,向13-1(10.0g,53.5mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加NaOMe(5.78g,107mmol)。在 N_2 下,在 40°C 下搅拌反应混合物5小时。添加水(100mL)且用DCM(200mL

×3) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩,得到呈白色固体状的13-2(5.0g,51%)。LCMS:183.1[M+H]⁺。

[1109] 步骤2:向13-2(2.1g,11.5mmol)在TFA(25mL)中的溶液中添加 H_2O_2 (3.91g,34.5mmol,30%)。在70℃下搅拌反应混合物1小时。添加水(50mL)且用DCM(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的13-3(1.6g,70%)。LCMS:199.0[M+H]⁺。

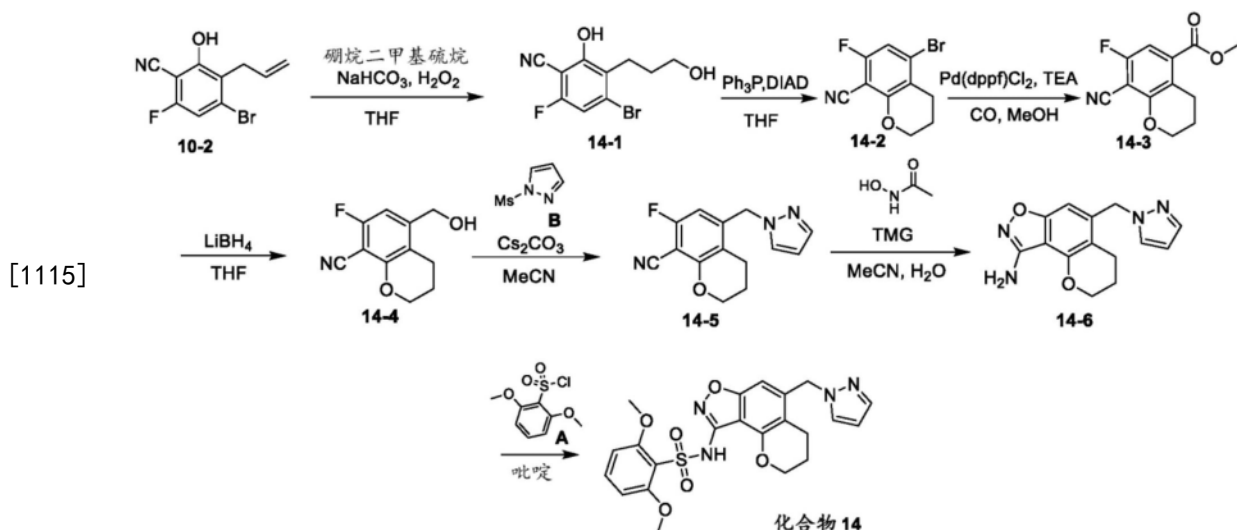
[1110] 步骤3:在0℃下,向13-3(900mg,4.5mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFAA(2.86g,22.7mmol)。在25℃下搅拌反应混合物3小时。真空浓缩此反应混合物,得到残余物。向此残余物中添加MeOH(10mL)和 K_2CO_3 (3.13g,22.7mmol)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。添加水(20mL)且用DCM(20mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的13-4(280mg,31%)。LCMS:199.3[M+H]⁺。

[1111] 步骤4:向13-4(280mg,1.41mmol)在MeCN(4mL)中的溶液中添加N-羟基乙酰胺(318mg,4.23mmol)和 Cs_2CO_3 (1.38g,4.23mmol)。在25℃下搅拌反应混合物3小时。浓缩此反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的13-5(150mg,54%)。LCMS:196.2[M+H]⁺。

[1112] 步骤5:向13-5(150mg,0.77mmol)在MeCN(4mL)中的溶液中添加B(135mg,0.923mmol)和 Cs_2CO_3 (301mg,0.923mmol)。在70℃下搅拌反应混合物1小时。过滤此反应混合物且真空浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的13-6(28mg,8%)。LCMS:246.1[M+H]⁺。

[1113] 步骤6:在-78℃下,向13-6(20mg,0.08mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDs(0.12mL,0.12mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF(1mL)中的A(28.9mg,0.12mmol)且在-78℃下搅拌此反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物13(5mg,13%产率)。LCMS:446.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.29(s,1H),7.87(s,1H),7.49(s,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),6.60(d,J=8.4Hz,2H),6.49(s,1H),6.30(s,1H),5.40(s,2H),3.87(s,3H),3.58(s,6H)。

[1114] 实施例14:N-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物14)的合成



[1116] 步骤1:在0℃下,向10-2(10.0g,39.1mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加硼烷二甲基硫烷(3.26g,43.0mmol)且搅拌1小时。然后在5℃下逐滴添加30%过氧化氢(50mL)和NaHCO₃水溶液(3.28g,39.1mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。然后将混合物用2M HCl酸化至pH~2且用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的14-1(6.8g,64%产率)。LCMS:273.1[M+H]⁺。

[1117] 步骤2:在0℃下,向14-1(6.83g,25.0mmol)和PPh₃(7.22g,27.5mmol)在THF(70mL)中的混合物中添加DIAD(6.16mL,35.0mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。添加水(60mL)。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。真空浓缩滤液,得到粗产物,该粗产物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的14-2(4.0g,64%产率)。

[1118] 步骤3:向14-2(4.0g,15.8mmol)和TEA(6.5mL,47.3mmol)在MeOH(40mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(1.2g,1.6mmol)。在100℃下,在CO(3MPa)气氛下搅拌混合物16小时。在减压下浓缩混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的14-3(2.1g,55%产率)。

[1119] 步骤4:在0℃下,向14-3(2.05g,8.72mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加LiBH₄(576mg,26.2mmol)。在70℃下搅拌反应混合物2小时。添加水(30mL)且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且真空浓缩,得到粗产物,该粗产物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈无色油状的14-4(1.52g,84%产率)。LCMS:208.2[M+H]⁺。

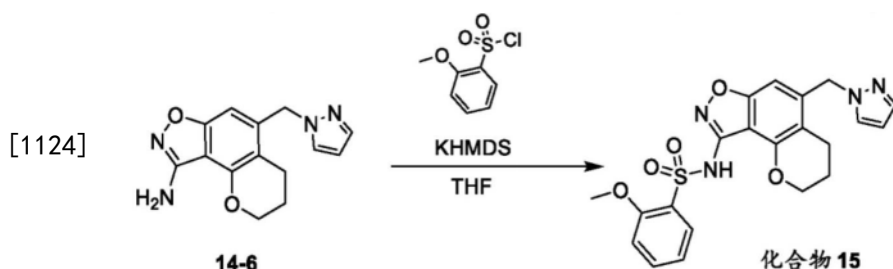
[1120] 步骤5:向14-4(1.52g,7.34mmol)、化合物B(1.28g,8.81mmol)在MeCN(15mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(2.87g,8.81mmol)。在70℃下搅拌反应混合物2小时。添加水(50mL)且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩,得到粗产物,该粗产物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的14-5(1.56g,82%产率)。LCMS:258.2[M+H]⁺。

[1121] 步骤6:向14-5(1.56g,6.07mmol)、N-羟基乙酰胺(1.36g,18.21mmol)和水(1.5mL)在MeCN(15mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍(4.2mL,36.42mmol)。在60℃下搅拌反应混合物16小时。添加水(20mL)且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐

水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩,得到粗产物,该粗产物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈棕色固体状的14-6(1.22g,75%产率)。LCMS:271.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

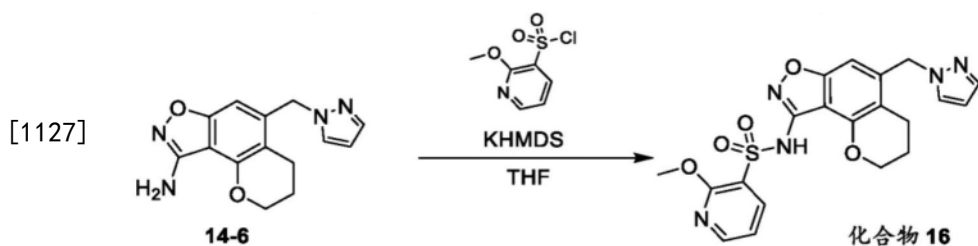
[1122] 步骤7:向14-6(50mg,0.19mmol)在吡啶(3mL)中的混合物中添加A(109mg,0.46mmol)。在120℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物14(5.1mg,2%产率)。LCMS:471.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.42(s,1H),7.78(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.53-7.44(m,2H),6.77(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),6.43(s,1H),6.31(t, $J=2.0\text{Hz}$,1H),5.41(s,2H),4.26(t, $J=4.8\text{Hz}$,2H),3.78(s,6H),2.69(t, $J=6.4\text{Hz}$,2H),2.05-1.96(m,2H)。

[1123] 实施例15:N-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噁唑-9-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(化合物15)的合成



[1125] 步骤1:在-78℃下,向14-6(30mg,0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.17mL,0.17mmol)且在此温度下搅拌混合物30分钟。然后添加2-甲氧基苯磺酰氯(46mg,0.22mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物15(13mg,27%产率)。LCMS:441.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.96(s,1H),7.85-7.73(m,2H),7.69-7.58(m,1H),7.51(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),7.21(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.10(t, $J=7.6\text{Hz}$,1H),6.45(s,1H),6.31(t, $J=2.0\text{Hz}$,1H),5.41(s,2H),4.19(t, $J=5.0\text{Hz}$,2H),3.81(s,3H),2.69(t, $J=6.2\text{Hz}$,2H),2.03-1.93(m,2H)。

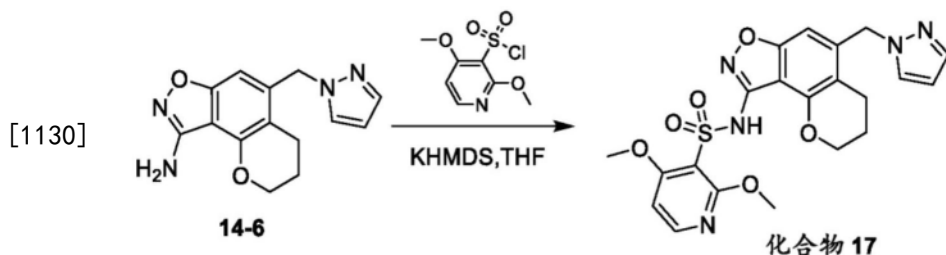
[1126] 实施例16:N-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噁唑-9-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物16)的合成



[1128] 在-78℃下,向14-6(30mg,0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.22mL,0.22mmol)且在此温度下搅拌混合物30分钟。然后添加2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(39mg,0.19mmol)。在-78℃下搅拌混合物2小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物16(17mg,35%产率)。LCMS:442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.67(s,1H),8.44-8.32(m,1H),8.19-8.11(m,1H),7.77(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.51(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),7.20-7.09(m,1H),6.44(s,1H),6.31(t, $J=2.0\text{Hz}$,1H),5.40(s,2H),4.10(t, $J=5.0\text{Hz}$,2H),3.86(s,3H),2.67(t, $J=6.4\text{Hz}$,2H),1.99-1.90(m,2H)。

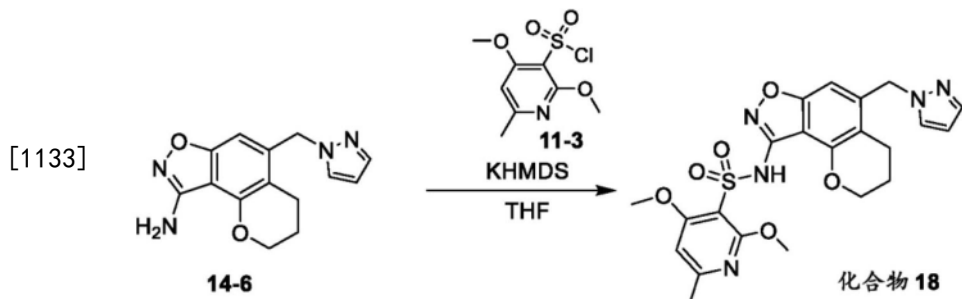
[1129] 实施例17:N-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噁唑-9-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物16)的合成

唑-9-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物17)的合成



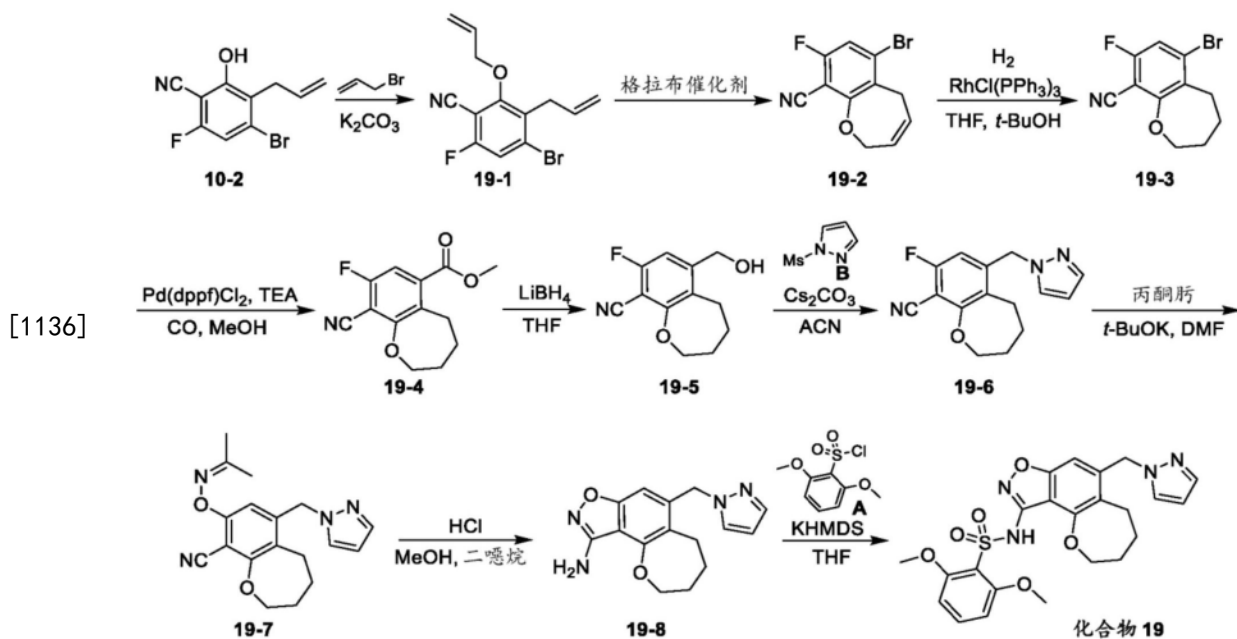
[1131] 在-78℃下,向14-6(30mg,0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.2mL,0.20mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF(1mL)中的2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯(31mg,0.13mmol)且在-78℃下搅拌此反应混合物0.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HP LC进一步进行纯化,得到化合物17(7mg,4%产率)。LCMS:472.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.12(brs,1H),8.20(d,J=6.0Hz,1H),7.79(d,J=2.4Hz,1H),7.52(d,J=1.6Hz,1H),6.90(d,J=5.6Hz,1H),6.43(s,1H),6.32(t,J=2.0Hz,1H),5.41(s,2H),4.18(t,J=5.0Hz,2H),3.84(s,3H),3.82(s,3H),2.69(t,J=6.4Hz,2H),2.06-1.95(m,2H)。

[1132] 实施例18:N-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物18)的合成



[1134] 在-78℃下,向14-6(20mg,0.07mmol)在THF(3mL)中的混合物中添加KHMDS(0.11mL,0.11mmol)且在此温度下搅拌混合物30分钟。然后添加11-3(22mg,0.09mmol)。在-78℃下搅拌混合物2小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物18(5mg,15%产率)。LCMS:486.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.80(s,1H),7.78(d,J=2.0Hz,1H),7.51(d,J=1.6Hz,1H),6.77(s,1H),6.42(s,1H),6.31(t,J=2.0Hz,1H),5.41(s,2H),4.21(t,J=4.8Hz,2H),3.81(s,3H),3.80(s,3H),2.69(t,J=6.4Hz,2H),2.37(s,3H),2.04-1.94(m,2H)。

[1135] 实施例19:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3,4,5,9,10-六氢噻庚英并[3',2':5,6]苯并[1,2-d]异噻唑-10-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物19)的合成



[1137] 步骤1:向10-2(2.5g, 10mmol)和3-溴丙-1-烯(1.8g, 15mmol)在MeCN(50mL)中的混合物中添加碳酸钾(4.1g, 30mmol)。在70℃下搅拌混合物1小时。添加水(30mL)且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的19-1(1.6g, 54%产率)。

[1138] 步骤2:向19-1(1.6g, 5.4mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加第2代格拉布催化剂(45.8mg, 0.054mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的19-2(1.2g, 83%产率)。

[1139] 步骤3:向19-2(1.2g, 4.47mmol)在THF(6mL)和 t -BuOH(6mL)中的溶液中添加氯三(三苯基膦)铑(I)(240mg, 0.26mmol)。在25℃下,在H₂下,搅拌混合物2小时。添加水(20mL)且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的19-3(700mg, 58%产率)。

[1140] 步骤4:向19-3(700mg, 2.59mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(189mg, 0.26mmol)和TEA(785mg, 7.77mmol)。在100℃下,在CO下搅拌混合物18小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的19-4(300mg, 46%产率)。

[1141] 步骤5:在0℃下,向19-4(300mg, 1.2mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加LiBH₄(79mg, 3.6mmol)。在40℃下搅拌此反应混合物1小时。然后添加水(20mL)且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的19-5(150mg, 56%产率)。

[1142] 步骤6:向19-5(150mg, 0.56mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(218mg, 0.67mmol)和化合物B(90mg, 0.61mmol)。在70℃下搅拌此反应混合物1小时。然后添加水(20mL)且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的19-6(80mg, 52%产率)。LCMS: 272.3[M+H]⁺。

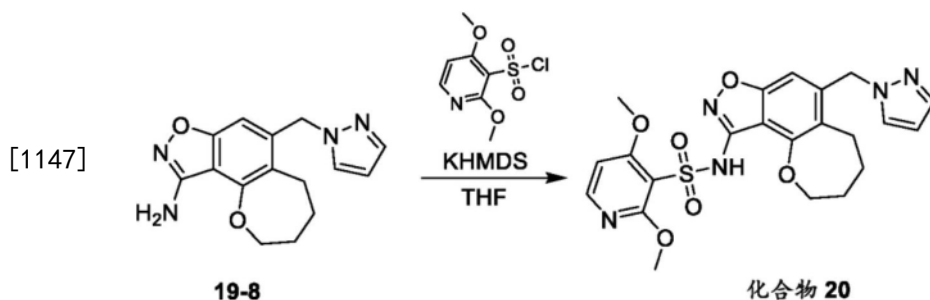
[1143] 步骤7:向19-6(80mg, 0.29mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加 t -BuOK(38mg,

0.34mmol)。在室温下搅拌混合物0.5小时。然后添加丙酮肟(25mg, 0.34mmol)。在室温下搅拌此反应混合物1小时。然后添加水(20mL)且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的19-7(60mg, 63%产率)。LCMS: 325.4[M+H]⁺。

[1144] 步骤8:向19-7(60mg, 0.18mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(5mL)。在25℃下搅拌此反应混合物18小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的19-8(40mg, 78%产率)。LCMS: 285.2[M+H]⁺。

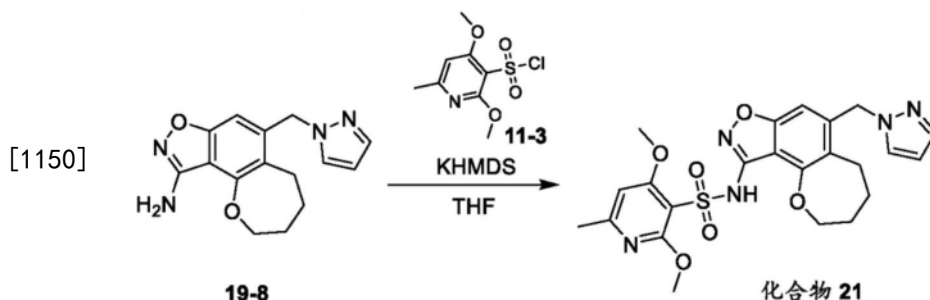
[1145] 步骤9:在-78℃下,向19-8(40mg, 0.14mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KHMDs(0.2mL, 0.2mmol)。在此温度下搅拌混合物30分钟。然后添加A(66mg, 0.28mmol)。在-78℃下搅拌混合物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物19(11mg, 16%产率)。LCMS: 485.1[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.63(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.57-7.41(m, 2H), 6.84-6.77(m, 2H), 6.77(s, 1H), 6.30(s, 1H), 5.50(s, 2H), 4.21-4.03(m, 2H), 3.78(s, 6H), 2.90-2.79(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.62-1.50(m, 2H)。

[1146] 实施例20:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3,4,5-四氢噁庚英并[3',2':5,6]苯并[1,2-d]异噁唑-10-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物20)的合成



[1148] 在-78℃下,向19-8(40mg, 0.14mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KHMDs(0.2mL, 0.2mmol)且在此温度下搅拌混合物30分钟。然后添加2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯(66mg, 0.28mmol)。在-78℃下搅拌混合物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物20(2mg, 3%产率)。LCMS: 486.1[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.13(s, 1H), 8.23(d, J=6.0Hz, 1H), 7.74(d, J=2.0Hz, 1H), 7.49(d, J=1.6Hz, 1H), 6.93(d, J=6.0Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.31(t, J=2.0Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 4.14-4.07(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 2.85-2.82(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.60-1.48(m, 2H)。

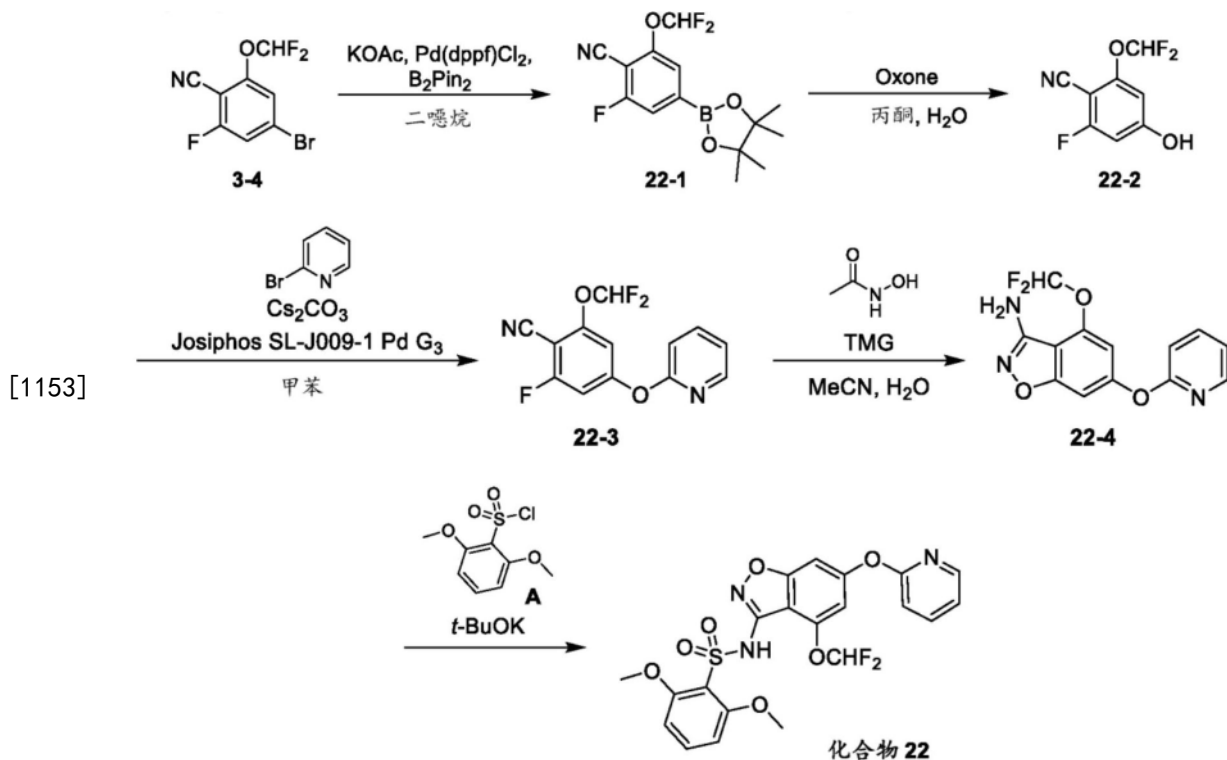
[1149] 实施例21:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3,4,5-四氢噁庚英并[3',2':5,6]苯并[1,2-d]异噁唑-10-基)-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物21)的合成



[1151] 在-78℃下,向19-8(60mg, 0.21mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KHMDs(0.30mL, 0.30mmol)且在此温度下搅拌混合物30分钟。然后添加11-3(106mg, 0.42mmol)。在-78℃下

搅拌混合物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物21 (2mg, 2%产率)。LCMS:500.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.25 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.27 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H)。

[1152] 实施例22:N-(4-(二氟甲氧基)-6-(吡啶-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物22)的合成



[1154] 步骤1:向3-4(10.0g, 37.59mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron) (11.5g, 45.11mmol)、KOAc (7.37g, 75.19mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (2.76g, 3.76mmol)。在N₂下,在85℃下搅拌反应混合物12小时。过滤此反应混合物且真空浓缩,得到呈棕色油状的粗产物22-1 (11.8g),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1155] 步骤2:在0℃下,向22-1 (11.77g, 37.6mmol)在丙酮(100mL)中的溶液中添加H₂O (90mL)中的oxone (27.8g, 45.1mmol)。在0℃下搅拌反应混合物2小时。添加水(50mL)且用乙酸乙酯(200mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的22-2 (3.8g, 两个步骤的产率49.8%)。LCMS:202.0[M-H]⁻。

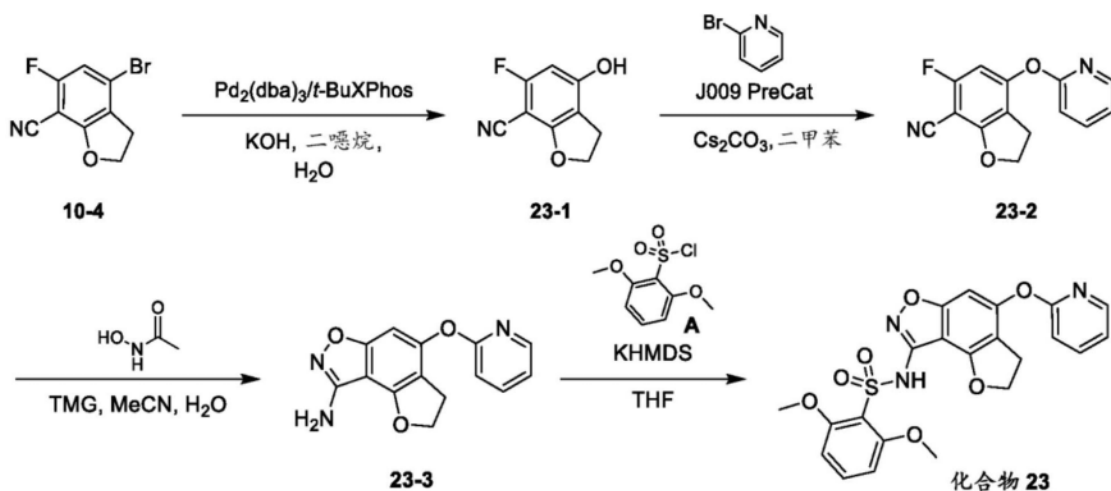
[1156] 步骤3:向22-2 (3.80g, 18.7mmol)和2-溴吡啶 (8.87g, 56.2mmol)在甲苯(80mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃ (18.31g, 56.2mmol)和Josiphos SL-J009-1 Pd G₃ (347mg, 0.38mmol)。在100℃下搅拌混合物12小时。过滤此反应混合物且在减压下浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的22-3 (3.1g, 59%产率)。LCMS:281.0[M+H]⁺。

[1157] 步骤4:向22-3 (500mg, 1.78mmol)、N-羟基乙酰胺 (402mg, 5.35mmol)在水(1mL)和MeCN(9mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (1.17mL, 10.7mmol)。在60℃下搅拌混合物

2小时。将水(20mL)添加至混合物中。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液且所得残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的22-4(350mg,67%产率)。LCMS:294.0[M+H]⁺。

[1158] 步骤5:在0℃下,向22-4(80mg,0.27mmol)在THF(2mL)中的混合物中添加t-BuOK(76.5mg,0.68mmol)和A(96.7mg,0.41mmol)。在25℃下搅拌混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物22(16mg,12%产率)。LCMS:494.1[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.23(s,1H),8.25-8.17(m,1H),8.01-7.88(m,1H),7.52(t,J=8.4Hz,1H),7.39(t,J=72.4Hz,1H),7.35(s,1H),7.26-7.19(m,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),6.96(s,1H),6.79(d,J=8.4Hz,2H),3.78(s,6H)。

[1159] 实施例23:2,6-二甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异噻唑-8-基)苯磺酰胺(化合物23)的合成



[1161] 步骤1:向10-4(4.0g,15.6mmol)在二噁烷(40mL)和H₂O(40mL)中的溶液中添加t-BuXPhos(2.0g,4.7mmol)、KOH(2.6g,46.9mmol)和Pd₂(dba)₃(4.3g,4.7mmol)。在N₂下,在100℃下搅拌反应混合物3小时。用HCl水溶液(1M)将反应混合物调节至pH~5-6。添加水(30mL)且用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且真空浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的23-1(2.2g,79%产率)。LCMS:178.2[M-H]⁻。

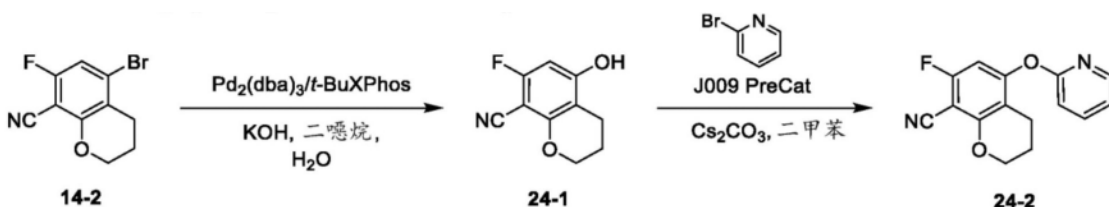
[1162] 步骤2:向23-1(200mg,1.12mmol)和2-溴吡啶(0.28mL,3.11mmol)在二甲苯(5mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(1.01mg,3.11mmol)和Josiphos SL-J009-1 Pd G3(2mg,0.12mmol)。在149℃下搅拌混合物12小时。过滤此反应混合物且浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的23-2(50mg,19%产率)。LCMS:257.1[M+H]⁺。

[1163] 步骤3:向23-2(50mg,0.19mmol)、N-羟基乙酰胺(43mg,0.57mmol)和水(0.3mL)在MeCN(3mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍(0.14mL,1.14mmol)。在60℃下搅拌混合物12小时。向混合物中添加水(10mL)。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的23-3(20mg,38%产率)。LCMS:270.1[M+H]⁺。

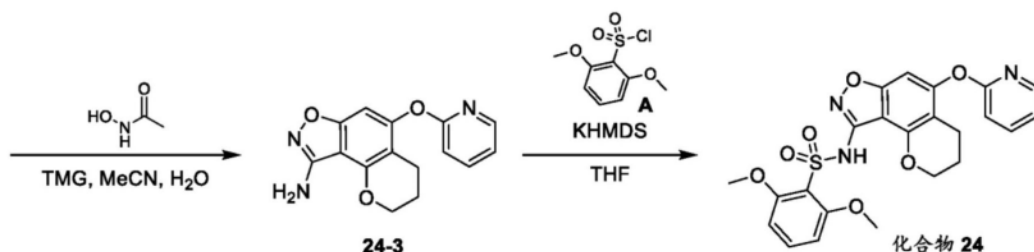
[1164] 步骤4:在-78℃下,向23-3(60mg,0.22mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS

(0.67mL, 0.67mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。添加THF (1mL) 中的化合物A (79mg, 0.33mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物23 (15mg, 14% 产率)。LCMS: 470.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.42 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.71 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.94 (t, J=9.0Hz, 2H)。

[1165] 实施例24: 2,6-二甲氧基-N-(5-(吡啶-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)苯磺酰胺(化合物24)的合成



[1166]



[1167] 步骤1: 向14-2 (4.0g, 15.62mmol) 在二噁烷 (40mL) 和H₂O (40mL) 中的溶液中添加t-BuXPhos (1.99g, 4.69mmol)、KOH (2.63g, 46.86mmol) 和Pd₂(dba)₃ (4.29g, 4.69mmol)。在N₂下, 在100℃下搅拌反应混合物3小时。用HCl水溶液 (1M) 将反应混合物调节至pH~5-6。添加水 (30mL) 且用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且真空浓缩, 得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的24-1 (2.6g, 86% 产率)。LCMS: 192.2 [M-H]⁻。

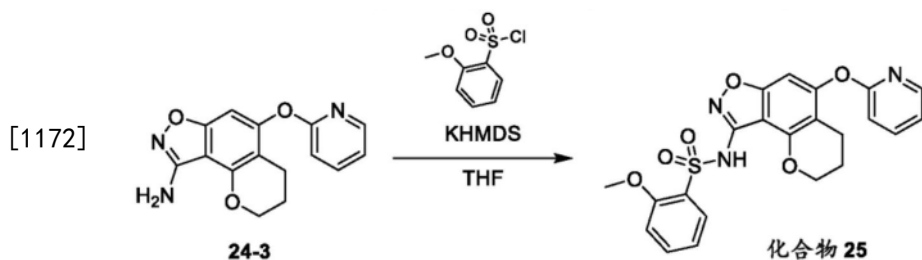
[1168] 步骤2: 向24-1 (200mg, 1.03mmol) 和2-溴吡啶 (0.28mL, 3.11mmol) 在二甲苯 (5mL) 中的混合物中添加Cs₂CO₃ (1.01mg, 3.11mmol) 和Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2mg, 0.12mmol)。在149℃下搅拌混合物12小时。过滤此反应混合物且在减压下浓缩, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的24-2 (100mg, 35% 产率)。LCMS: 271.1 [M+H]⁺。

[1169] 步骤3: 向24-2 (100mg, 0.37mmol)、N-羟基乙酰胺 (83mg, 1.11mmol) 和水 (0.3mL) 在MeCN (3mL) 中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (0.3mL, 2.22mmol)。在60℃下搅拌混合物12小时。向混合物中添加水 (10mL)。在用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取之后, 将有机相合并, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩, 然后通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的24-3 (50mg, 48% 产率)。LCMS: 284.1 [M+H]⁺。

[1170] 步骤4: 在-78℃下, 向24-3 (30mg, 0.11mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.27mL, 0.27mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。添加THF (1mL) 中的A (38mg, 0.16mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物24 (5mg, 10% 产率)。LCMS: 484.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.52 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H),

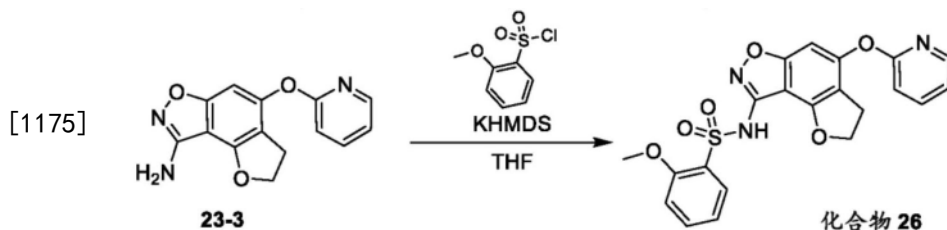
7.18-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.51-2.46 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H)。

[1171] 实施例25: 2-甲氧基-N-(5-(吡啶-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)苯磺酰胺(化合物25)的合成



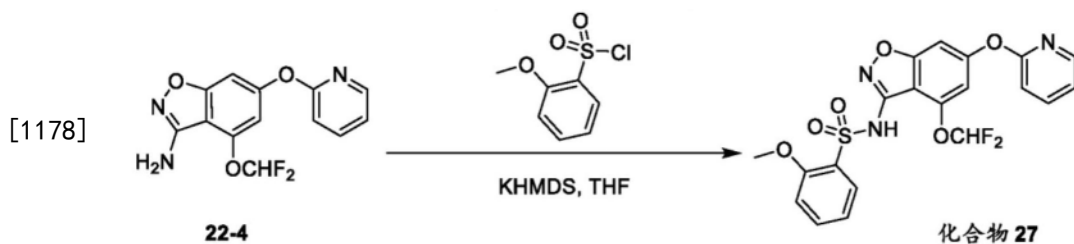
[1173] 在-78℃下,向24-3 (60mg, 0.21mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.42mL, 0.42mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF (1mL) 中的2-甲氧基苯磺酰氯 (65mg, 0.31mmol) 且将此反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物25 (19mg, 20%产率)。LCMS: 454.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.82 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H)。

[1174] 实施例26: 2-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异噻唑-8-基)苯磺酰胺(化合物26)的合成



[1176] 在-78℃下,向23-3 (60mg, 0.22mmol) 在THF (6mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.45mL, 0.45mmol) 且在此温度下搅拌30分钟。然后添加2-甲氧基苯磺酰氯 (78mg, 0.38mmol)。在-78℃下搅拌反应物2小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物26 (12.7mg, 13%产率)。LCMS: 440.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.70-7.53 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.95-6.79 (m, 1H), 4.70 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.93 (t, J=8.8Hz, 2H)。

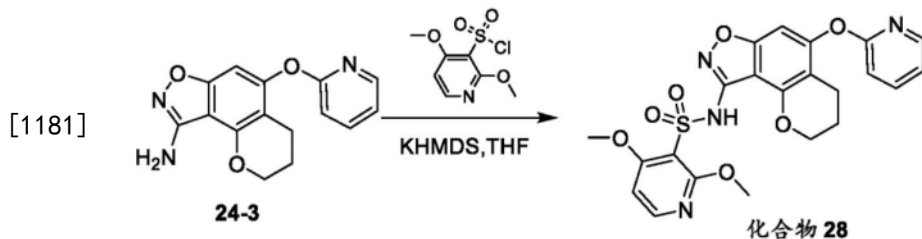
[1177] 实施例27: N-(4-(二氟甲氧基)-6-(吡啶-2-基氧基)苯并[d]异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(化合物27)的合成



[1179] 在-78℃下,向22-4 (70mg, 0.24mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS

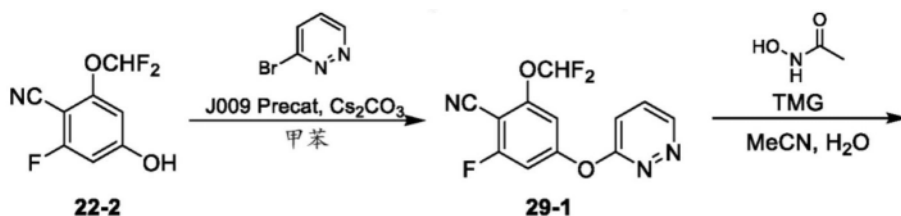
(0.48mL, 0.48mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。添加THF(1mL)中的2-甲氧基苯磺酰氯(84mg, 0.48mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物27(20mg, 18%产率)。LCMS: 464.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.72(s, 1H), 8.22-8.18(m, 1H), 7.96-7.90(m, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.39-7.14(m, 5H), 7.14-7.06(m, 1H), 6.96-6.91(m, 1H), 3.79(s, 3H)。

[1180] 实施例28: 2,4-二甲氧基-N-(5-(吡啶-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)吡啶-3-磺酰胺(化合物28)的合成

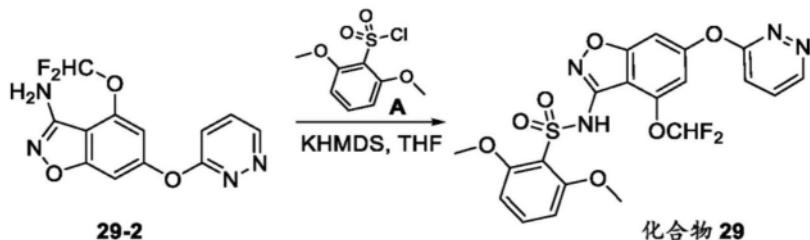


[1182] 在-78℃下, 向24-3(30mg, 0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.21mL, 0.21mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF(1mL)中的2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯(30mg, 0.13mmol)且在-78℃下搅拌此反应混合物0.5小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物28(19mg, 37%产率)。LCMS: 485.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.15(s, 1H), 8.24(d, J=6.0Hz, 1H), 8.18-8.14(m, 1H), 7.91-7.87(m, 1H), 7.18-7.15(m, 1H), 7.10(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=6.0Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 4.21-4.14(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 2.51-2.46(m, 2H), 1.94-1.88(m, 2H)。

[1183] 实施例29: N-(4-(二氟甲氧基)-6-(吡嗪-3-基氧基)苯并[d]异噻唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物29)的合成



[1184]



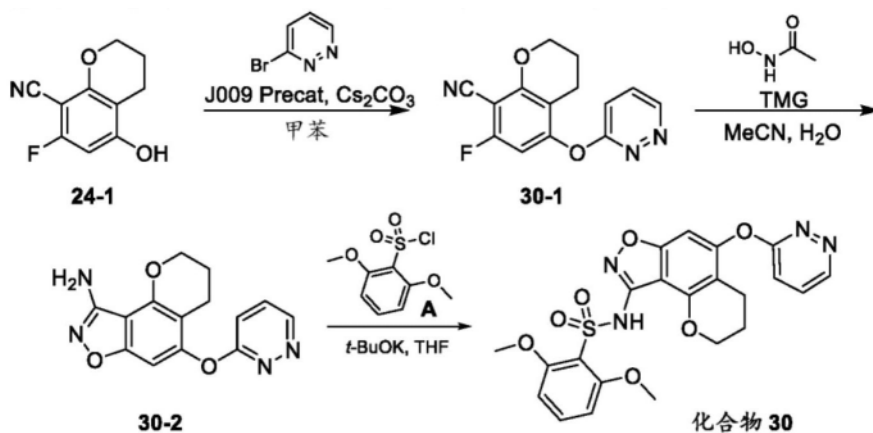
[1185] 步骤1: 向22-2(140mg, 0.69mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中添加3-溴-1,2-二噁(329mg, 2.07mmol)、Cs₂CO₃(675mg, 2.07mmol)和Josiphos SL-J009-1 Pd G3(13mg, 0.014mmol)。在100℃下搅拌混合物18小时。真空浓缩反应混合物, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的29-1(70mg, 36%产率)。LCMS: 282.1 [M+H]⁺

[1186] 步骤2: 向29-1(70mg, 0.25mmol)在MeCN(5mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中添加N-羟

基乙酰胺 (56mg, 0.75mmol) 和 1,1,3,3-四甲基胍 (172mg, 1.5mmol)。将此反应混合物在 60℃ 下搅拌 1 小时。用水 (10mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯 (20mL × 3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 29-2 (35mg, 48% 产率)。LCMS: 295.3 [M+H]⁺。

[1187] 步骤3: 在 -78℃ 下, 向 29-2 (35mg, 0.12mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中添加 KHMDs (0.24mL, 0.24mmol) 且在此温度下搅拌 0.5 小时。然后添加 A (42mg, 0.18mmol)。在 -78℃ 下搅拌反应物 1 小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到化合物 29 (11mg, 18% 产率)。LCMS: 495.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.10-9.07 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.78 (s, 6H)。

[1188] 实施例30: 2,6-二甲氧基-N-(5-(哒嗪-3-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)苯磺酰胺 (化合物30) 的合成

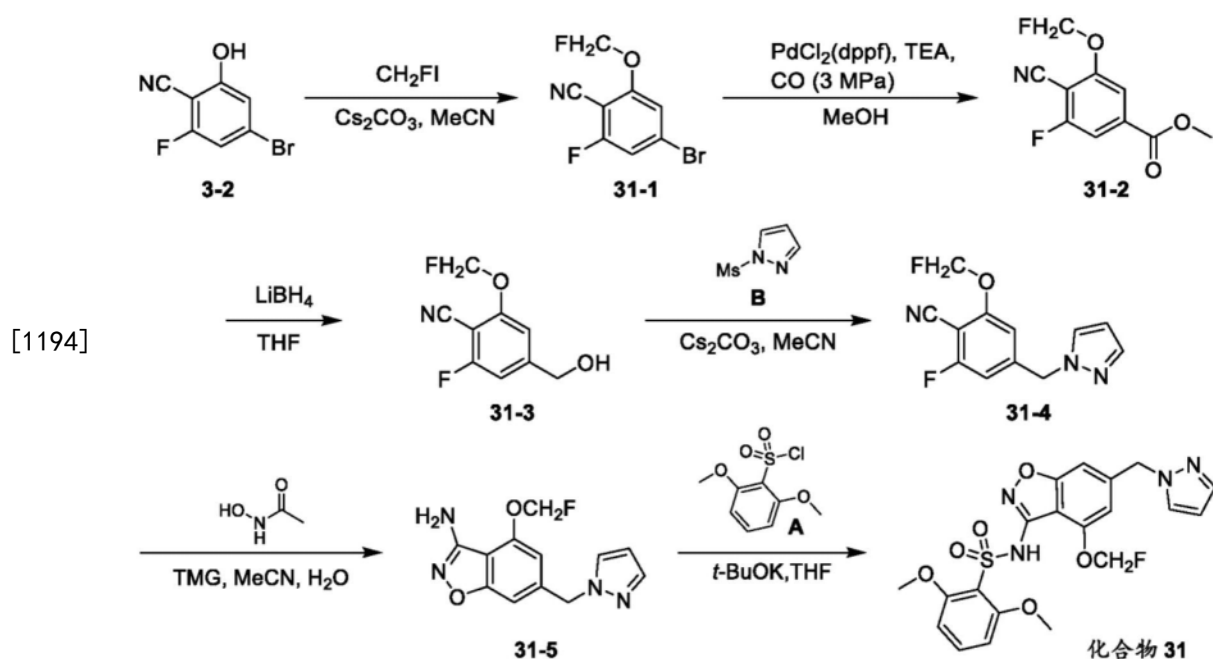


[1190] 步骤1: 向 24-1 (200mg, 0.99mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加 3-溴-1,2-二噻 (173mg, 0.99mmol)、Cs₂CO₃ (962mg, 2.95mmol) 和 Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (18mg, 0.02mmol)。在 95℃ 下搅拌混合物 18 小时。浓缩反应混合物, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 30-1 (100mg, 34% 产率)。LCMS: 272.1 [M+H]⁺。

[1191] 步骤2: 向 30-1 (100mg, 0.37mmol) 在 MeCN (5mL) 和 H₂O (0.5mL) 中的溶液中添加 N-羟基乙酰胺 (83mg, 1.11mmol) 和 1,1,3,3-四甲基胍 (255mg, 2.21mmol)。将此反应混合物在 60℃ 下搅拌 18 小时。用水 (10mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯 (20mL × 3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 30-2 (30mg, 27% 产率)。LCMS: 285.3 [M+H]⁺。

[1192] 步骤3: 向 30-2 (20mg, 0.07mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中添加 t-BuOK (16mg, 0.14mmol) 且在 0℃ 下搅拌 0.5 小时。然后添加 A (17mg, 0.07mmol)。在室温下搅拌反应物 1 小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到化合物 30 (6.0mg, 18% 产率)。LCMS: 485.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (brs, 1H), 9.03 (dd, J=4.8Hz, 1.2Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.51-2.46 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H)。

[1193] 实施例31: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噻唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 (化合物31) 的合成



[1195] 步骤1:向3-2 (5.0g, 23.15mmol) 在乙腈 (50mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (11.3g, 34.72mmol) 和 CH_2FI (5.5g, 34.72mmol)。将此反应混合物在25℃下搅拌6小时。用水 (50mL) 淬灭反应混合物。将水层用乙酸乙酯 (100mL×3) 反萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈浅绿色固体状的31-1 (4.7g, 82%产率)。

[1196] 步骤2:向31-1 (5.18g, 21.0mmol) 在MeOH (60mL) 中的溶液中添加Pd (dppf) Cl_2 (1.53g, 2.01mmol) 和TEA (8.75mL, 62.9mmol)。在100℃下、在CO (3Mpa) 气氛下搅拌反应混合物18小时。然后过滤反应混合物。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的31-2 (4.47g, 94%产率)。

[1197] 步骤3:在0℃下, 向31-2 (800mg, 7.05mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中添加 LiBH_4 (155mg, 14.1mmol)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭反应混合物且过滤。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的31-3 (600mg, 85%产率)。LCMS: 198.2 [M-H]⁻。

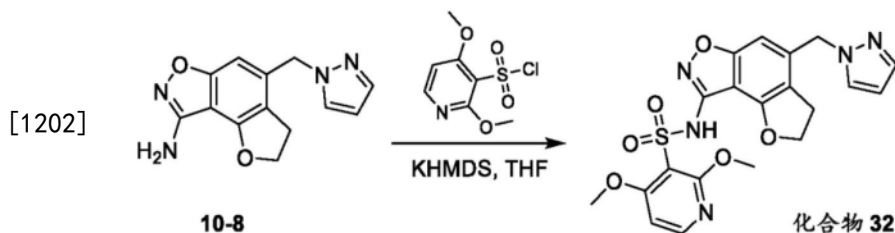
[1198] 步骤4:向31-3 (600mg, 3.02mmol) 在乙腈 (12mL) 中的溶液中添加化合物B (542mg, 3.62mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.18g, 3.62mmol)。在70℃下搅拌反应混合物1小时。然后浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的31-4 (550mg, 73%产率)。LCMS: 250.2 [M+H]⁺。

[1199] 步骤5:向31-4 (500mg, 2.01mmol) 在乙腈 (9mL) 和 H_2O (1mL) 中的溶液中添加N-羟基乙酰胺 (452mg, 6.03mmol) 和1,1,3,3-四甲基胍 (1.39g, 6.03mmol)。在60℃下搅拌反应物2小时。然后浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的31-5 (280mg, 53%产率)。LCMS: 263.0 [M+H]⁺。

[1200] 步骤6:向31-5 (50mg, 0.19mmol) 在吡啶 (2mL) 中的溶液中添加A (90.0mg, 0.38mmol)。在120℃下搅拌反应混合物1.5小时。真空浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到化合物31 (12mg, 13%产率)。LCMS: 463.1 [M+H]⁺。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.42 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (d, J=8.4Hz,

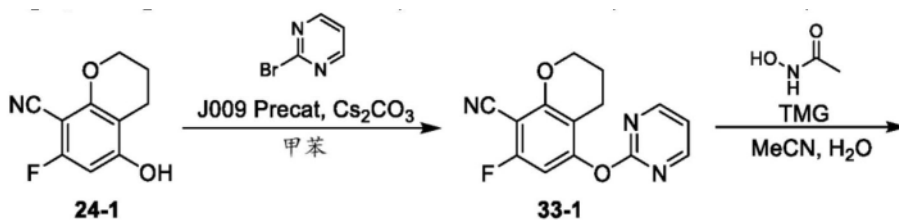
2H), 6.31 (s, 1H), 5.90 (d, $J=53.6\text{Hz}$, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.74 (s, 6H)。

[1201] 实施例32: N-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异噁唑-8-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物32)的合成

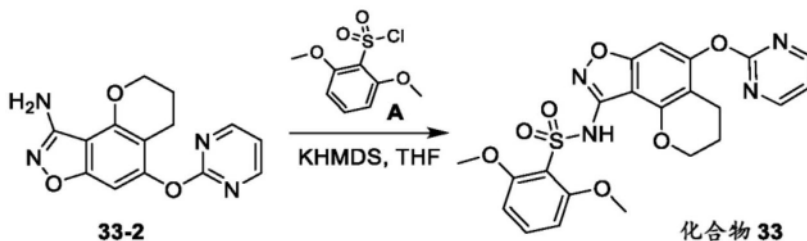


[1203] 在 -78°C 下,向10-8 (30mg, 0.12mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.24mL, 0.24mmol)。在 -78°C 下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF (1mL) 中的2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (47mg, 0.24mmol) 且在 -78°C 下搅拌此反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HP LC进一步进行纯化,得到化合物32 (2mg, 4%产率)。LCMS: 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 8.28-8.07 (m, 1H), 7.82 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.30 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.68 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.09 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)。

[1204] 实施例33: 2,6-二甲氧基-N-(5-(噻啶-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噁唑-9-基)苯磺酰胺(化合物33)的合成



[1205]



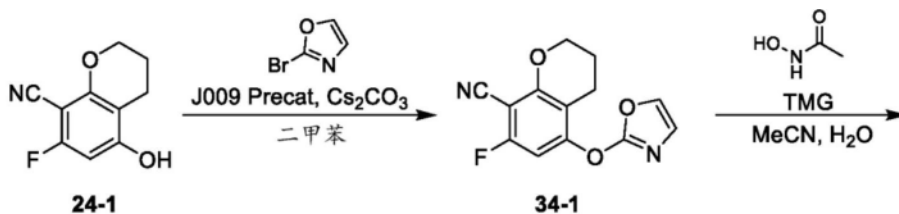
[1206] 步骤1: 向24-1 (200mg, 0.99mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加2-溴嘧啶 (173mg, 0.99mmol)、 Cs_2CO_3 (962mg, 2.95mmol) 和Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (18mg, 0.02mmol)。在 95°C 下搅拌混合物18小时。浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的33-1 (50mg, 17%产率)。LCMS: 272.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[1207] 步骤2: 向33-1 (30mg, 0.11mmol) 在MeCN (5mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的溶液中添加N-羧基乙酰胺 (24mg, 0.33mmol) 和1,1,3,3-四甲基胍 (76mg, 0.66mmol)。将此反应混合物在 60°C 下搅拌18小时。用水 (10mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的33-2 (10mg, 31%产率)。LCMS: 285.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

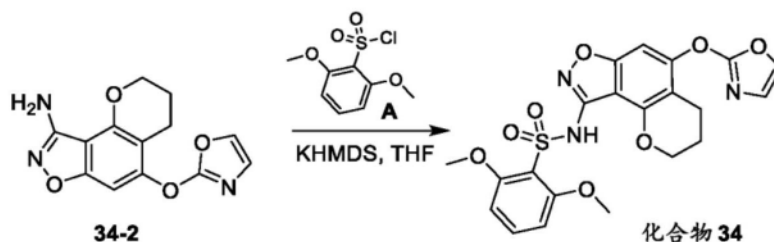
[1208] 步骤3: 向33-2 (10mg, 0.04mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加KHMDS (0.11mL, 0.11mmol) 且在 -78°C 下搅拌30分钟。然后添加A (8mg, 0.04mmol)。在 -78°C 下搅拌反应物1小

时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物33 (1mg, 18% 产率)。LCMS: 485.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H)。

[1209] 实施例34: 2,6-二甲氧基-N-(5-(噁唑-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噁唑-9-基)苯磺酰胺(化合物34)的合成



[1210]

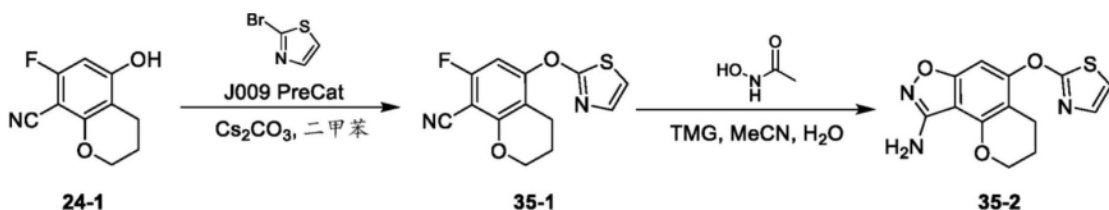


[1211] 步骤1: 向24-1 (200mg, 1.03mmol) 在二甲苯 (10mL) 中的溶液中添加2-溴噁唑 (460mg, 3.10mmol)、 Cs_2CO_3 (1.01g, 3.10mmol) 和Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (96mg, 0.10mmol)。在145℃下搅拌混合物18小时。浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的34-1 (130mg, 48% 产率)。LCMS: 261.1 $[M+H]^+$

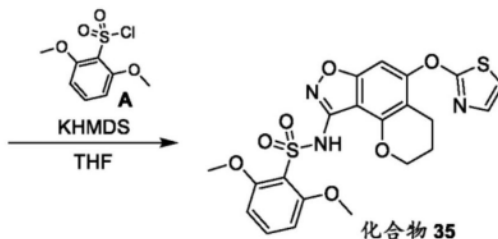
[1212] 步骤2: 向34-1 (100mg, 0.39mmol) 在MeCN (5mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的溶液中添加N-羟基基乙酰胺 (52mg, 0.69mmol) 和1,1,3,3-四甲基胍 (165mg, 1.38mmol)。将此反应混合物在60℃下搅拌18小时。用水 (10mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的34-2 (30mg, 28% 产率)。LCMS: 274.3 $[M+H]^+$ 。

[1213] 步骤3: 向34-2 (10mg, 0.04mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加KHMDS (0.11mL, 0.11mmol) 且在-78℃下搅拌30分钟。然后添加2,6-二甲氧基苯磺酰氯 (9mg, 0.04mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物34 (2mg, 12% 产率)。LCMS: 474.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.86 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.61 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H)。

[1214] 实施例35: 2,6-二甲氧基-N-(5-(噁唑-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噁唑-9-基)苯磺酰胺(化合物35)的合成



[1215]

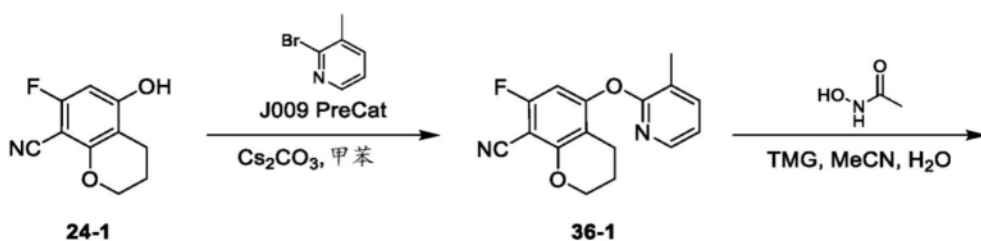


[1216] 步骤1:向24-1 (200mg, 1.04mmol) 和2-溴-1,3-噻唑 (0.28mL, 3.11mmol) 在二甲苯 (5mL) 中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (1.01mg, 3.11mmol) 和Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2mg, 0.12mmol)。在149℃下搅拌混合物12小时。过滤此反应混合物且在减压下浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的35-1 (60mg, 21%产率)。LCMS: 277.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

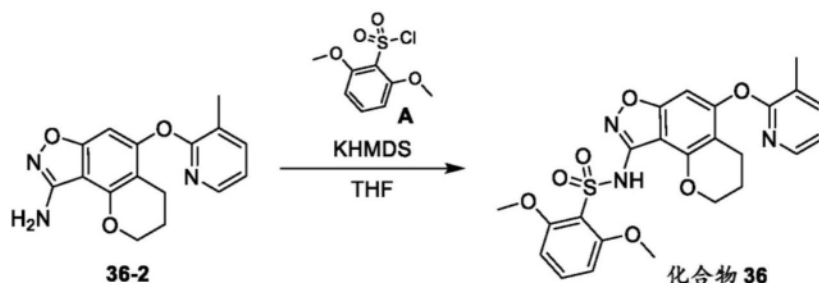
[1217] 步骤2:向35-1 (50mg, 0.18mmol)、N-羟基乙酰胺 (41mg, 0.54mmol) 和水 (0.3mL) 在MeCN (3mL) 中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (0.12mL, 1.09mmol)。在60℃下搅拌混合物12小时。向混合物中添加水 (10mL)。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的35-2 (20mg, 38%产率)。LCMS: 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1218] 步骤3:在-78℃下,向35-2 (10mg, 0.04mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.07mL, 0.07mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF (1mL) 中的A (13mg, 0.05mmol) 且在-78℃下搅拌此反应混合物1小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物35 (1mg, 6%产率)。LCMS: 490.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (s, 1H), 7.51 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H)。

[1219] 实施例36: 2,6-二甲氧基-N-(5-((3-甲基吡啶-2-基)氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)苯磺酰胺(化合物36)的合成



[1220]

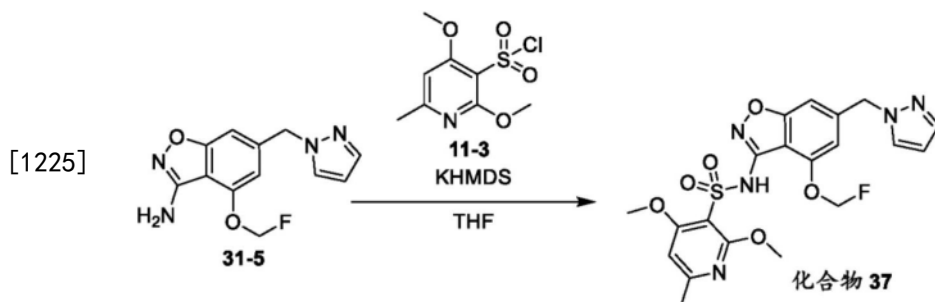


[1221] 步骤1:向24-1 (200mg, 1.04mmol) 和2-溴-3-甲基吡啶 (535mg, 3.11mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (1.01g, 3.11mmol) 和Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (19mg, 0.02mmol)。在 100°C 下搅拌混合物12小时。过滤此反应混合物且在减压下浓缩, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的36-1 (150mg, 51%产率)。LCMS: $285.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1222] 步骤2:向36-1 (150mg, 0.53mmol)、N-羟基乙酰胺 (119mg, 1.56mmol) 和水 (0.5mL) 在MeCN (5mL) 中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (365mg, 3.12mmol)。在 60°C 下搅拌混合物12小时。向混合物中添加水 (10mL)。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取之后, 将有机相合并, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈棕色固体状的36-2 (60mg, 38%产率)。LCMS: $298.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1223] 步骤3:在 -78°C 下, 向36-2 (10mg, 0.03mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.07mL, 0.07mmol)。在 -78°C 下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF (1mL) 中的A (12.0mg, 0.05mmol) 且在 -78°C 下搅拌此反应混合物1小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物36 (1mg, 5%产率)。LCMS: $498.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 7.94 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.73 (m, 3H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 2H)。

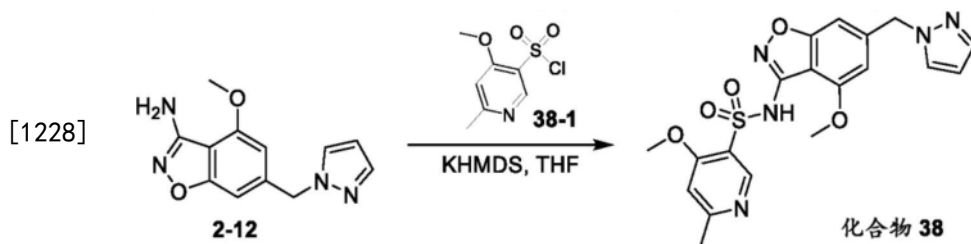
[1224] 实施例37: N-(4-(氟甲氧基)-6-(吡啶-2-基甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 (化合物37) 的合成



[1226] 在 -78°C 下, 向31-5 (20mg, 0.08mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS

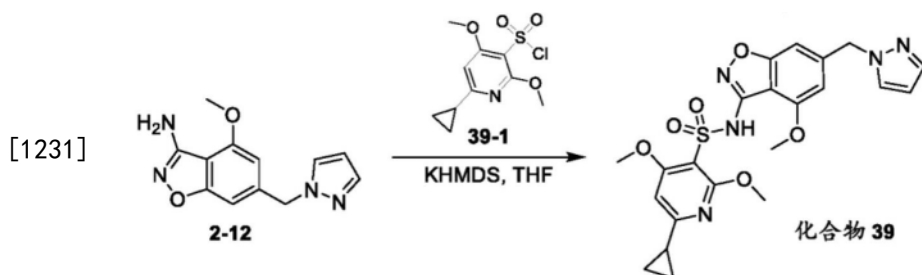
(0.15mL, 0.15mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。然后向此混合物中添加THF(1mL)中的11-3(29mg, 0.11mmol)且在-78℃下搅拌此反应混合物1.5小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物37(10mg, 29%产率)。LCMS: 478.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (brs, 1H), 7.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.93 (d, J=53.6Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[1227] 实施例38: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物38)的合成



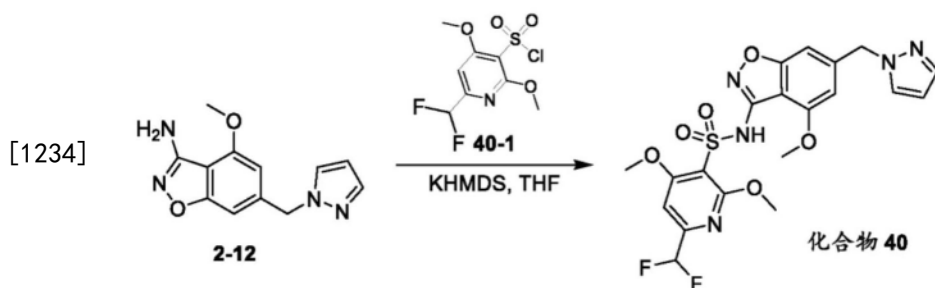
[1229] 在-78℃下, 向2-12(30mg, 0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.17mL, 0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。然后添加THF(1mL)中的38-1(30.0mg, 0.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物38(2.3mg, 4%产率)。LCMS: 430.2[M+H]⁺。

[1230] 实施例39: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-6-环丙基-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物39)的合成



[1232] 在-78℃下, 向2-12(30mg, 0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.17mL, 1M)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。添加THF(1mL)中的39-1(30.0mg, 0.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物39(2.2mg, 4%产率)。LCMS: 486.3[M+H]⁺。

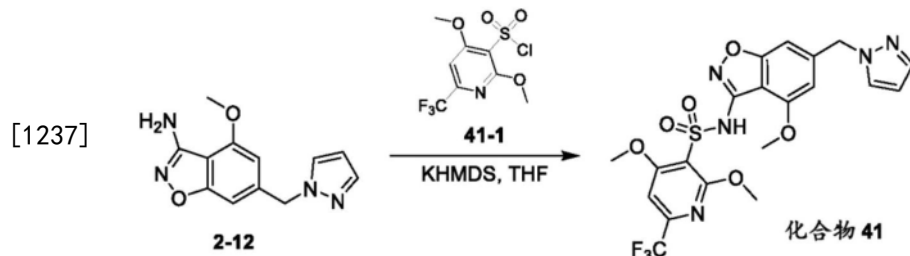
[1233] 实施例40: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-6-(二氟甲基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物40)的合成



[1235] 在-78℃下, 向2-12(30mg, 0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS

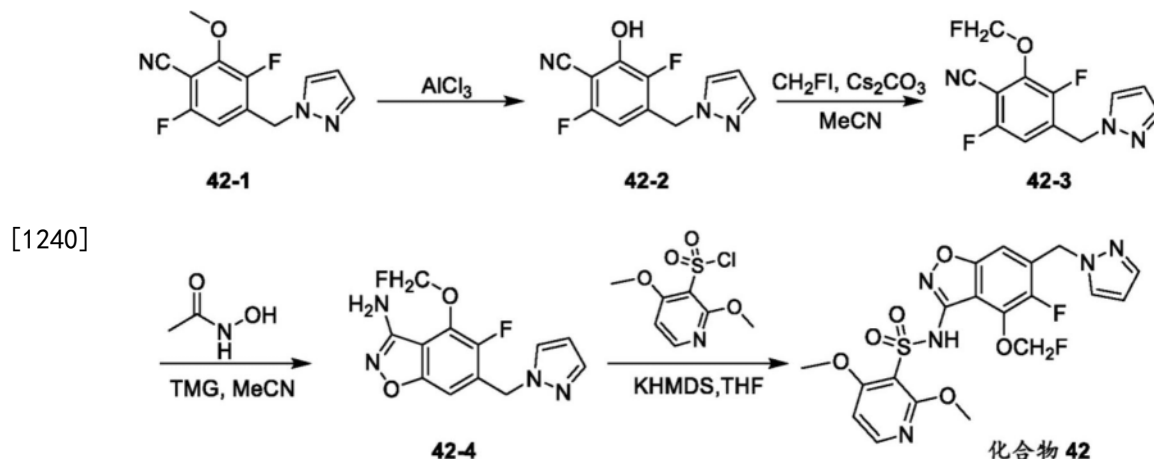
(0.17mL, 0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。然后添加THF(1mL)中的40-1(30.0mg, 0.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物40(1.8mg, 3%产率)。LCMS: 496.3[M+H]⁺。

[1236] 实施例41: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物41)的合成



[1238] 在-78℃下,向2-12(30mg, 0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.17mL, 0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。然后添加THF(1mL)中的41-1(30.0mg, 0.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物41(1.6mg, 3%产率)。LCMS: 514.3[M+H]⁺。

[1239] 实施例42: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物42)的合成



[1241] 步骤1: 在0℃下,向42-1(800mg, 3.21mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中添加AlCl₃(2.18g, 16.05mmol)、NaI(2.41g, 16.05mmol)。在80℃下搅拌反应物18小时。添加水(20mL)且用乙酸乙酯(15mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤且浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的42-2(430mg, 57%)。LCMS: 236.2[M+H]⁺。

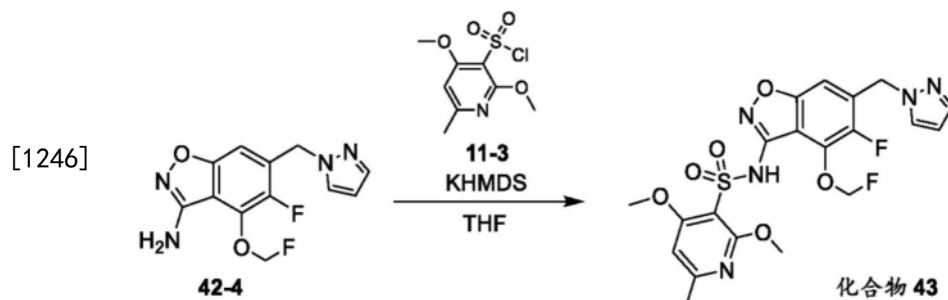
[1242] 步骤2: 向42-2(60mg, 0.26mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(125mg, 0.38mmol)和CH₂FI(61mg, 0.38mmol)。在室温下搅拌反应混合物5小时。然后浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的42-3(60mg, 88%产率)。LCMS: 268.2[M+H]⁺。

[1243] 步骤3: 向42-3(50mg, 0.19mmol)、N-羟基乙酰胺(42mg, 0.56mmol)和水(0.2mL)在MeCN(2.0mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍(129mg, 1.12mmol)。在60℃下搅拌反应混合物16小时。添加水(5mL)且用乙酸乙酯(5mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈棕

色固体状的42-4(42mg, 80%产率)。LCMS: 281.3[M+H]⁺。

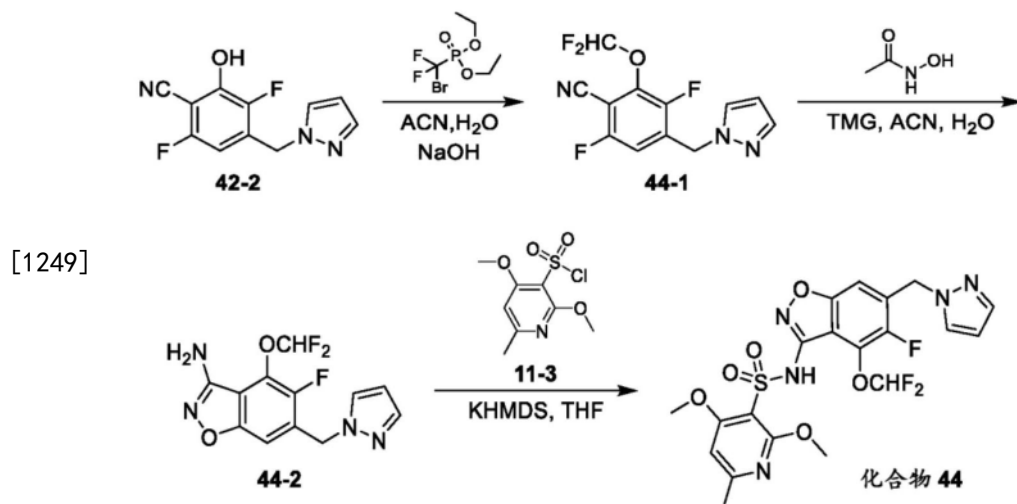
[1244] 步骤4: 在-78℃下, 向42-4(30mg, 0.11mmol)在THF(3mL)中的溶液中添加KHMDs(0.18mL, 0.18mmol)。在-78℃下搅拌此反应混合物30分钟。然后添加THF(1mL)中的2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯(30mg, 0.13mmol)且在-78℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进行纯化, 得到化合物42(1.29mg, 3%产率)。LCMS: 482.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.30(s, 1H), 7.97(d, J=6.0Hz, 1H), 7.85(d, J=2.0Hz, 1H), 7.49(d, J=1.2Hz, 1H), 6.70(d, J=5.6Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.30(t, J=2.0Hz, 1H), 6.22(d, J=55.6Hz, 2H), 5.46(s, 2H), 3.66(s, 6H)。

[1245] 实施例43: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物43)的合成



[1247] 在-78℃下, 向42-4(60mg, 0.21mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDs(0.32mL, 0.32mmol)且在此温度下搅拌30分钟。然后添加11-3(64mg, 0.32mmol)。在-78℃下搅拌反应物2小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物43(4mg, 4%产率)。LCMS: 496.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.57(s, 1H), 7.88(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(d, J=1.2Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.32(t, J=2.0Hz, 1H), 5.88(d, J=53.6Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.81(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

[1248] 实施例44: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物44)的合成



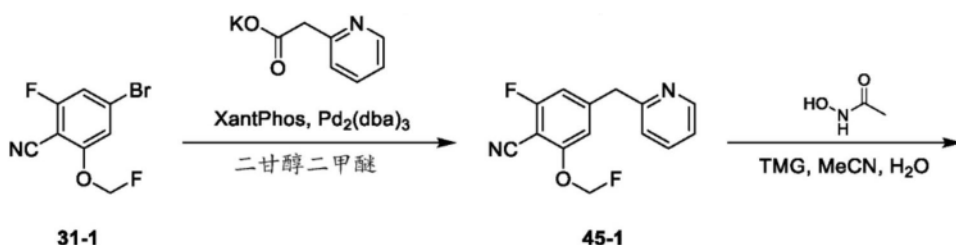
[1250] 步骤1: 在-20℃下, 向42-2(50mg, 0.21mmol)在MeCN(2mL)中的混合物中添加H₂O(2mL)中的NaOH(340mg, 8.51mmol), 和溴二氟甲基磷酸二乙酯(114mg, 0.43mmol)。在0℃下搅拌混合物4小时。添加水(5mL)。用乙酸乙酯(10mL×3)萃取之后, 将有机相合并, 用盐水洗

涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的44-1 (50mg, 82%产率)。LCMS: 286.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

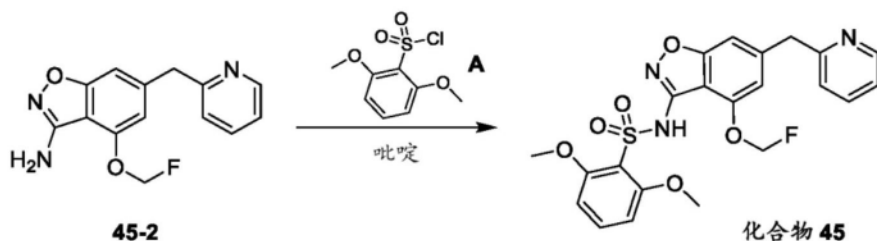
[1251] 步骤2:向44-1 (40mg, 0.14mmol)、N-羟基乙酰胺 (32mg, 0.42mmol) 和水 (0.3mL) 在 MeCN (3mL) 中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (96mg, 0.84mmol)。在60℃下搅拌混合物2小时。将此反应混合物在减压下浓缩并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈棕色固体状的44-2 (30mg, 72%产率)。LCMS: 299.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1252] 步骤3:在-78℃下,向44-2 (20mg, 0.07mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDs (0.13mL, 0.13mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF (1mL) 中的11-3 (21.0mg, 0.08mmol) 且在-78℃下搅拌此反应混合物0.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物44 (2mg, 6%产率)。LCMS: 514.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.71 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[1253] 实施例45: N-(4-(氟甲氧基)-6-(吡啶-2-基甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 (化合物45) 的合成



[1254]



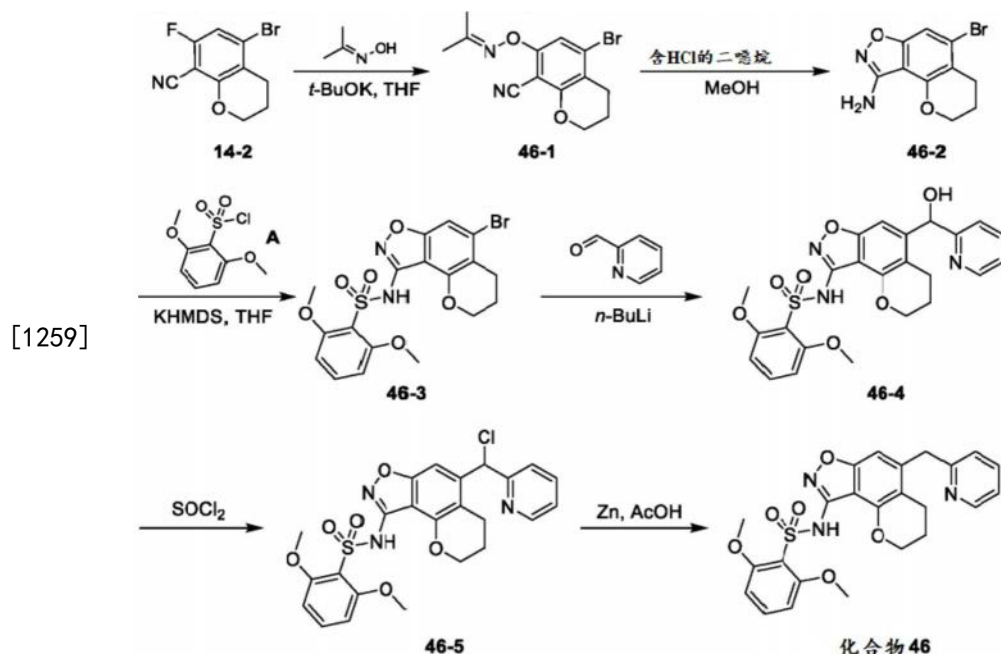
[1255] 步骤1:向31-1 (200mg, 0.81mmol) 在二甘醇二甲醚 (5mL) 中的混合物中添加2-(吡啶-2-基)乙酸酯 (171mg, 0.97mmol)、xantphos (280mg, 0.48mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74mg, 0.08mmol)。在149℃下搅拌反应混合物12小时。将水 (10mL) 添加至混合物中。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的45-1 (150mg, 71%产率)。LCMS: 261.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1256] 步骤2:向45-1 (150mg, 0.58mmol)、N-羟基乙酰胺 (130mg, 1.73mmol) 和水 (0.5mL) 在 MeCN (4.5mL) 中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (398mg, 3.46mmol)。在60℃下搅拌混合物6小时。向混合物中添加水 (10mL)。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈棕色固体状的45-2 (50mg, 32%产率)。LCMS: 274.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1257] 步骤3:向45-2 (150mg, 0.55mmol) 在吡啶 (5mL) 中的混合物中添加A (195mg, 0.82mmol)。在120℃下搅拌反应混合物5小时。真空浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物45 (13mg, 5%产率)。LCMS: 474.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ) δ 9.96 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J=54$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.74 (s, 6H)。

[1258] 实施例46: 2,6-二甲氧基-N-(5-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)苯磺酰胺(化合物46)的合成



[1260] 步骤1: 在25℃下, 向14-2 (2g, 7.8mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中添加 $t\text{-BuOK}$ (1.04g, 9.3mmol) 且搅拌1小时。然后添加丙酮肟 (679mg, 9.3mmol)。将此反应混合物在25℃下搅拌1小时。用水 (20mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的46-1 (1.5g, 62%产率)。LCMS: 309.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1261] 步骤2: 向46-1 (1.5g, 4.87mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷 (15mL)。在25℃下搅拌此反应混合物18小时。真空浓缩反应混合物, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的46-2 (1g, 77%产率)。LCMS: 269.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

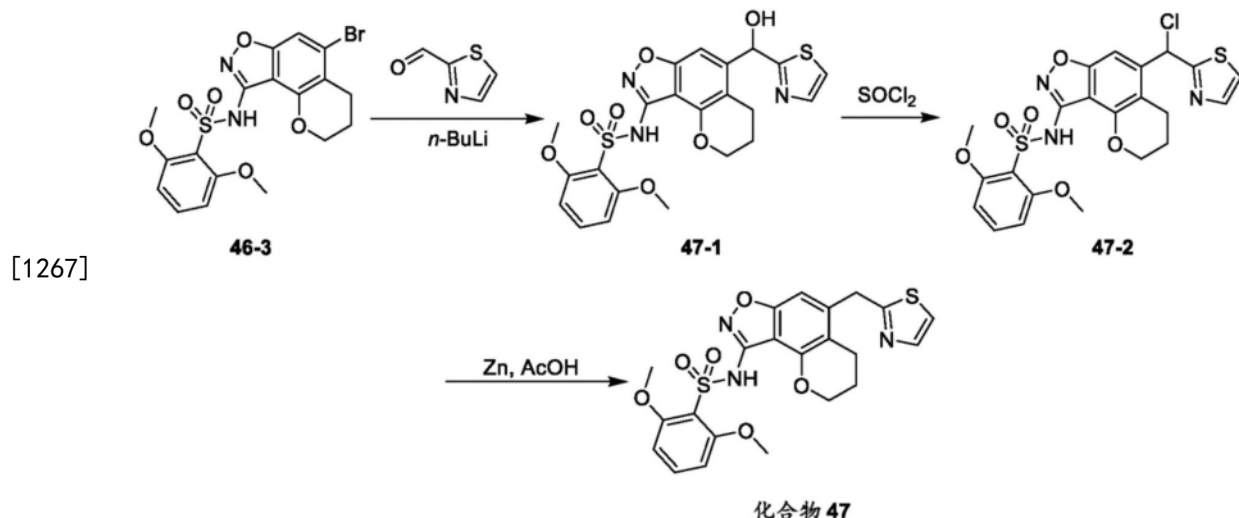
[1262] 步骤3: 在-78℃下, 历时30分钟向46-2 (1g, 3.72mmol) 在四氢呋喃 (40mL) 中的溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾 (11.15mL, 11.15mmol)。添加A (1.76g, 7.43mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。真空浓缩反应混合物, 得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的46-3 (500mg, 29%产率)。LCMS: 469.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1263] 步骤4: 在-78℃下, 历时20分钟向46-3 (200mg, 0.43mmol) 在四氢呋喃 (15mL) 中的溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (0.8mL, 1.28mmol, 1.6M)。然后添加吡啶-2-甲醛 (91mg, 0.85mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物3小时。用饱和 NH_4Cl (1mL) 淬灭反应混合物。浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的46-4 (100mg, 47%产率)。LCMS: 498.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1264] 步骤5: 向46-4 (100mg, 0.20mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加 SOCl_2 (267mg, 2.25mmol)。在室温下搅拌此反应混合物3小时。浓缩此反应混合物, 得到呈白色固体状的粗产物46-5 (100mg), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS: 516.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1265] 步骤6:向46-5 (100mg, 0.19mmol) 在AcOH (5mL) 中的溶液中添加Zn (89mg, 1.36mmol)。将此反应混合物在60℃下搅拌3小时。用饱和NaHCO₃ (10mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到化合物46 (5mg, 5%产率)。LCMS: 482.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H)。

[1266] 实施例47: 2,6-二甲氧基-N-(5-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基) 苯磺酰胺 (化合物47) 的合成

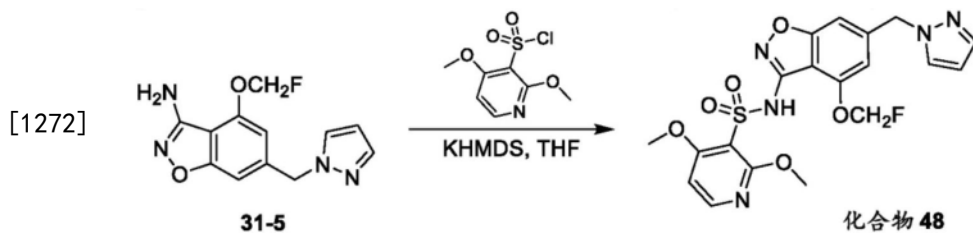


[1268] 步骤1: 在-78℃下, 历时20分钟向46-3 (50mg, 0.11mmol) 在四氢呋喃 (15mL) 中的溶液中添加n-BuLi (0.2mL, 0.32mmol, 1.6M)。然后添加1,3-噻唑-2-甲醛 (12mg, 0.11mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物3小时。用饱和NH₄Cl (20mL) 淬灭反应。用DCM (20mL×3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色油状的47-1 (20mg, 37%产率)。LCMS: 503.9 [M+H]⁺。

[1269] 步骤2: 向47-1 (20mg, 0.04mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加SOCl₂ (54mg, 0.46mmol)。在室温下搅拌此反应混合物3小时。浓缩此反应混合物, 得到呈白色固体状的47-2 (20mg), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS: 522.2 [M+H]⁺。

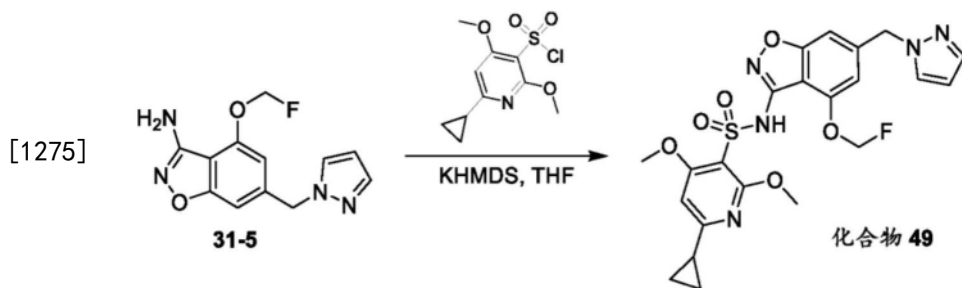
[1270] 步骤3: 向47-2 (20mg, 0.04mmol) 在AcOH (3mL) 中的溶液中添加Zn (19mg, 0.29mmol)。将此反应混合物在60℃下搅拌3小时。用NaHCO₃ (10mL) 淬灭反应混合物。用DCM (20mL×3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到化合物47 (3mg, 13%产率)。LCMS: 488.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H)。

[1271] 实施例48: N-(6-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-4-(氟甲氧基) 苯并[d]异噻唑-3-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物48) 的合成



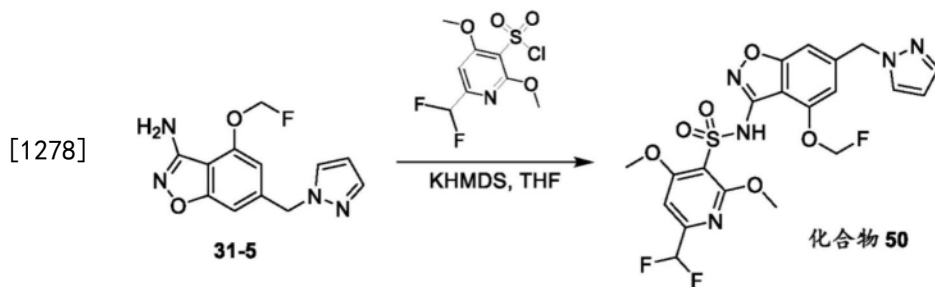
[1273] 步骤1:在-78℃下,向31-5 (30mg, 0.11mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.17mL, 0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF (1mL) 中的2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (41mg, 0.17mmol) 且在-78℃下搅拌此反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物48 (2.7mg, 5%产率)。LCMS: 464.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97-6.80 (m, 2H), 6.31 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.89 (d, J=53.2Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

[1274] 实施例49: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-6-环丙基-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物49)的合成



[1276] 在-78℃下,向31-5 (30mg, 0.11mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.17mL, 0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。添加THF (1mL) 中的6-环丙基-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (30.0mg, 0.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物49 (4.4mg, 8%产率)。LCMS: 504.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (brs, 1H), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (t, J=2.0Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.94 (d, J=53.6Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 2H), 0.94-0.83 (m, 2H)。

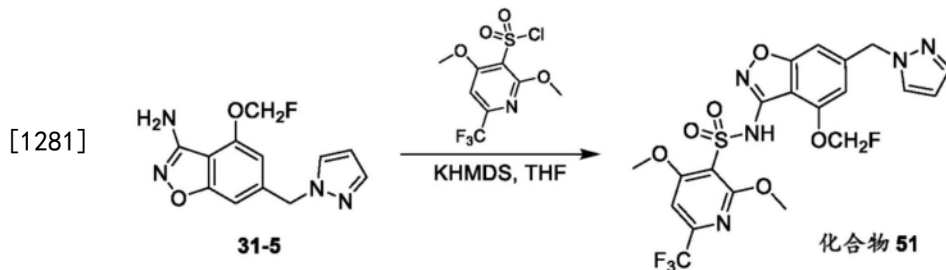
[1277] 实施例50: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-6-(二氟甲基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物50)的合成



[1279] 在-78℃下,向31-5 (30mg, 0.11mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.17mL, 0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。然后添加THF (1mL) 中的6-(二氟甲

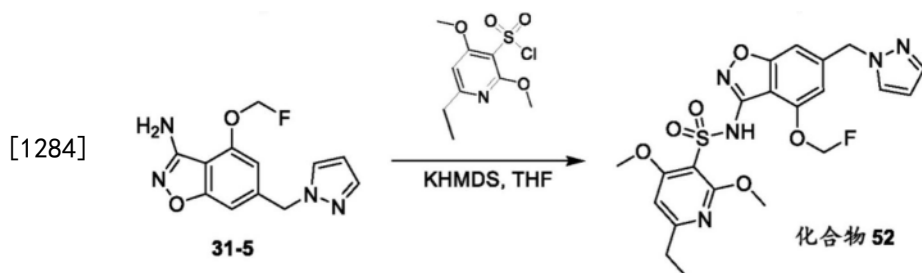
基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯(32mg,0.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HP LC进一步进行纯化,得到化合物50(3.6mg,6%产率)。LCMS:514.2[M+H]⁺。

[1280] 实施例51:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物51)的合成



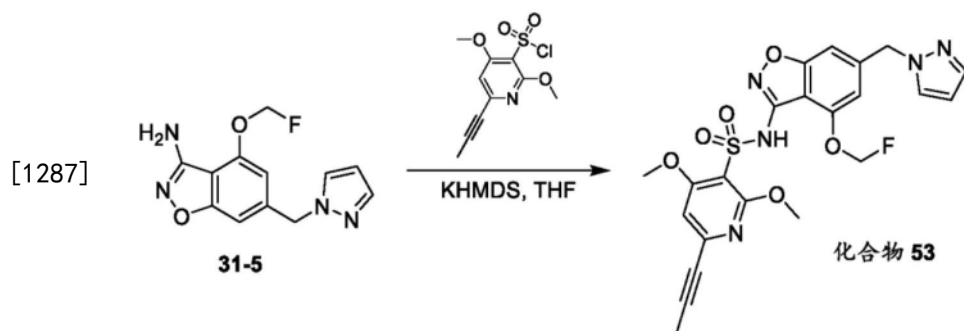
[1282] 在-78℃下,向31-5(30mg,0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.17mL,0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF(1mL)中的2,4-二甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯(39mg,0.13mmol)且在-78℃下搅拌此反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物51(10.3mg,17%产率)。LCMS:532.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.05(s,1H),7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.52-7.50(m,1H),7.40(s,1H),7.07(s,1H),6.95(s,1H),6.31(t,J=2.0Hz,1H),5.88(d,J=53.6Hz,2H),5.49(s,2H),3.97(s,3H),3.87(s,3H)。

[1283] 实施例52:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-6-乙基-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物50)的合成



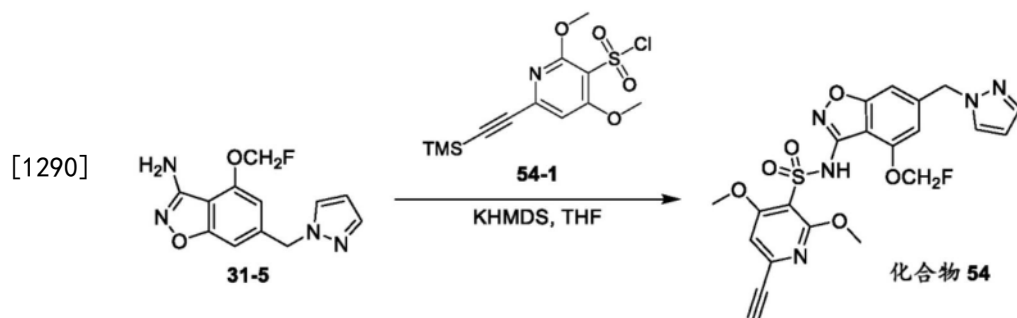
[1285] 在-78℃下,向31-5(30mg,0.11mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.17mL,0.17mmol)。在-78℃下搅拌混合物0.5小时。然后添加THF(1mL)中的6-乙基-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯(29mg,0.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物52(4mg,6%产率)。LCMS:492.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.77(d,J=2.4Hz,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),6.94(s,1H),6.86(s,1H),6.37(t,J=2.0Hz,1H),6.26(s,1H),5.91(d,J=53.2Hz,2H),5.48(s,2H),3.93(s,3H),3.84(s,3H),3.21(q,J=7.4Hz,2H),1.27(t,J=7.4Hz,3H)。

[1286] 实施例53:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-磺酰胺(化合物53)的合成



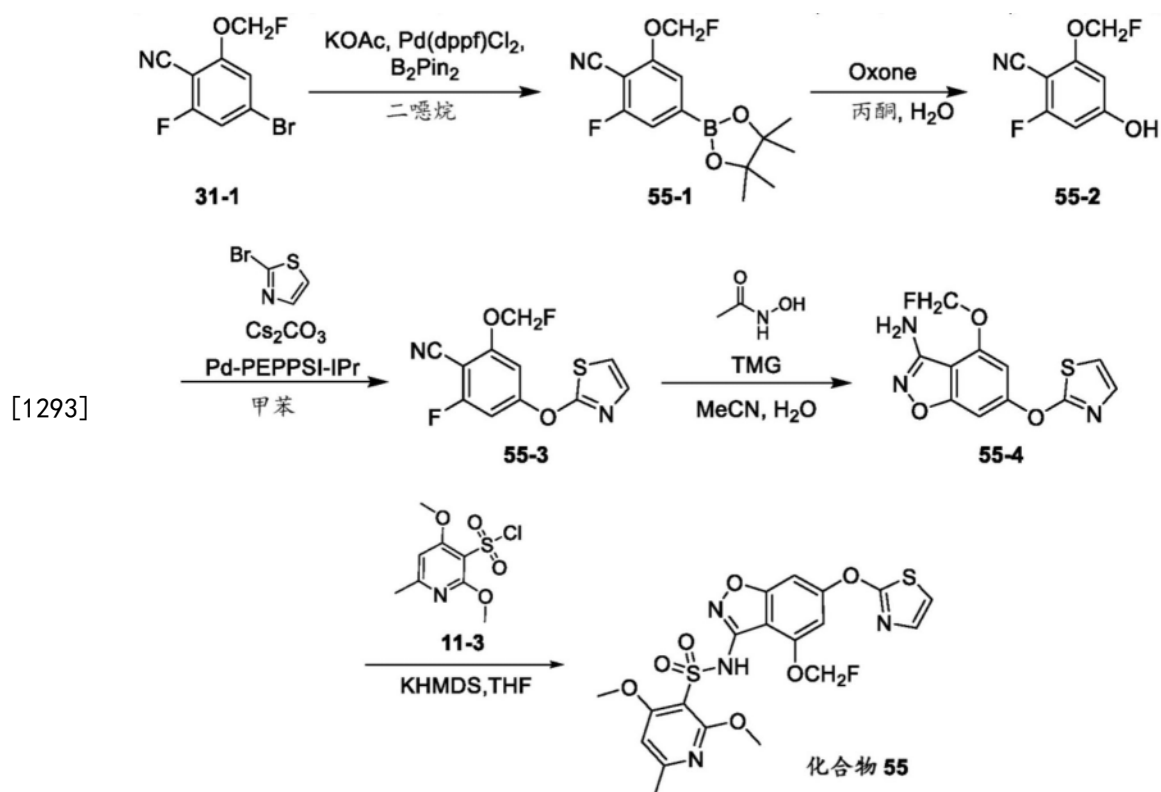
[1288] 在 -78°C 下,向31-5 (30mg, 0.11mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.17mL, 0.17mmol)。在 -78°C 下搅拌混合物0.5小时。然后添加THF (1mL) 中的2,4-二甲氧基-6-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-磺酰氯 (30mg, 0.11mmol)。在 -78°C 下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物53 (2mg, 3%产率)。LCMS: 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[1289] 实施例54: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-6-乙炔基-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物54)的合成



[1291] 在 -78°C 下,向31-5 (60mg, 0.23mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.34mL, 0.34mmol)。在 -78°C 下搅拌混合物0.5小时。向此混合物中添加THF (1mL) 中的54-1 (84mg, 0.25mmol) 且在 -78°C 下搅拌此反应混合物1.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化,得到化合物54 (4.5mg, 4%产率)。LCMS: 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 5.89 (d, $J=53.2\text{Hz}$, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

[1292] 实施例55: N-(4-(氟甲氧基)-6-(噁唑-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物55)的合成



[1294] 步骤1:向31-1 (500mg, 2.02mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(768mg, 3.02mmol)、K₂OAc (396mg, 4.03mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (148mg, 0.20mmol)。在85℃下,在N₂下搅拌反应混合物12小时。过滤此反应混合物且真空浓缩,得到呈棕色油状的55-1 (600mg,粗制物)。

[1295] 步骤2:在0℃下,向55-1 (600mg, 2.02mmol) 在丙酮 (15mL) 中的溶液中添加H₂O (10mL) 中的oxone (1.50g, 2.42mmol)。在0℃下搅拌反应混合物2小时。添加水 (10mL) 且用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的55-2 (200mg, 两个步骤的产率53%)。LCMS:184.4[M-H]⁻。

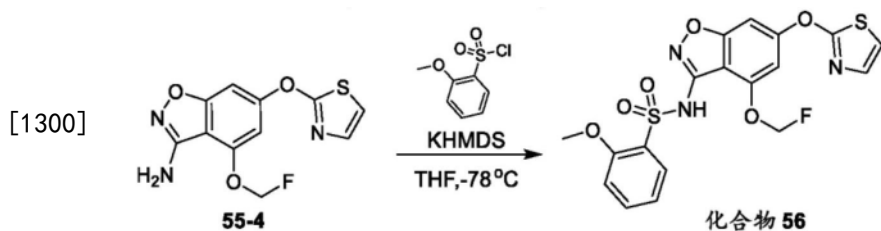
[1296] 步骤3:向55-2 (500mg, 2.99mmol) 和2-溴噻唑 (1.47g, 8.98mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物中添加Cs₂CO₃ (2.92g, 8.98mmol) 和Pd-PEPPSI-IPr催化剂 (408mg, 0.60mmol)。在100℃下搅拌混合物12小时。过滤此反应混合物且在减压下浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的55-3 (65mg, 9%产率)。LCMS:269.2[M+H]⁺。

[1297] 步骤4:向55-3 (65mg, 0.25mmol)、N-羟基乙酰胺 (55mg, 0.73mmol) 在水 (0.5mL) 和 MeCN (4.5mL) 中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (0.16mL, 1.45mmol)。在60℃下搅拌混合物2小时。向混合物中添加水 (10mL)。用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的55-4 (35mg, 51%产率)。LCMS:282.3[M+H]⁺。

[1298] 步骤5:在-78℃下,在N₂下,向55-4 (50mg, 0.18mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中添加 KHMDS (0.36mL, 0.36mmol) 且搅拌30分钟。然后添加11-3 (67mg, 0.27mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到化合物55 (6mg, 7%产率)。LCMS:497.2[M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36

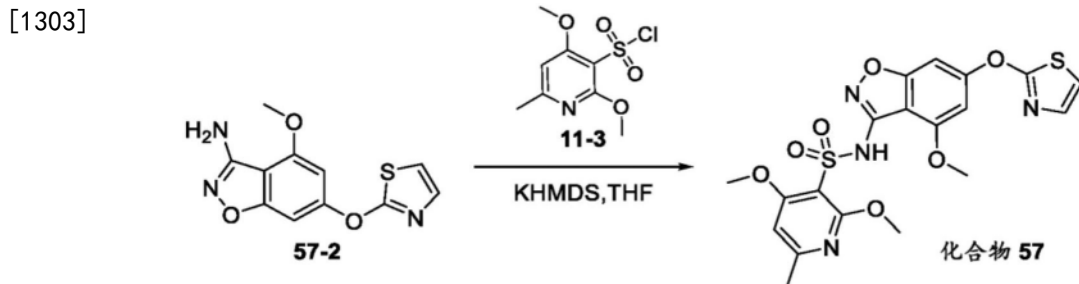
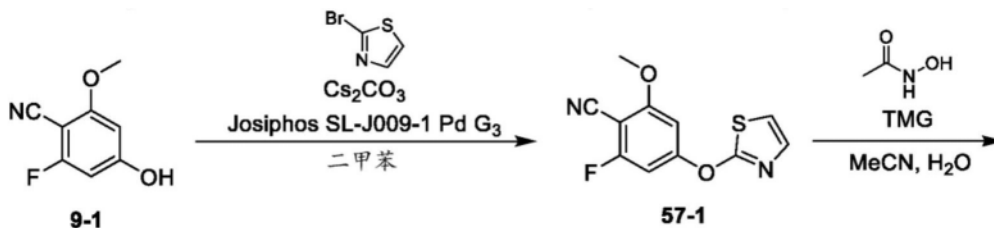
(s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.98 (d, J=52.8Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[1299] 实施例56:N-(4-(氟甲氧基)-6-(噻唑-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(化合物56)的合成



[1301] 在-78℃下,在N₂下,向55-4 (50mg, 0.18mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中添加KHMDS (0.36mL, 0.36mmol) 且搅拌30分钟。然后添加2-甲氧基苯磺酰氯 (55mg, 0.27mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到化合物56 (7mg, 8%产率)。LCMS: 452.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 5.94 (d, J=52.8Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)。

[1302] 实施例57:2,4-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物57)的合成



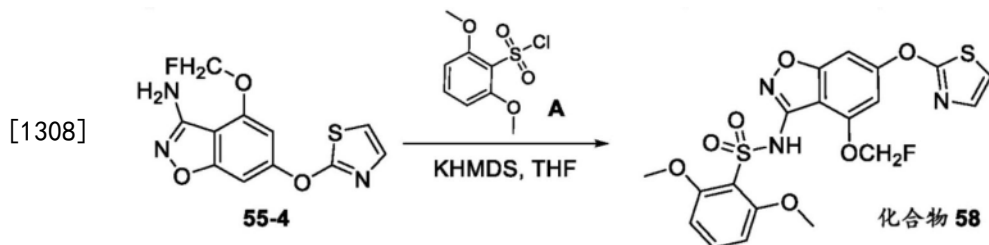
[1304] 步骤1:向9-1 (800mg, 4.79mmol) 和2-溴噻唑 (2.36g, 14.36mmol) 在二甲苯 (30mL) 中的混合物中添加Cs₂CO₃ (4.68g, 14.36mmol) 和Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (442mg, 0.48mmol)。在149℃下搅拌混合物18小时。过滤此反应混合物且在减压下浓缩,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的57-1 (280mg, 23%产率)。LCMS: 251.4 [M+H]⁺。

[1305] 步骤2:向57-1 (280mg, 1.12mmol) 在MeCN (9mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加1,1,3,3-四甲基胍 (1.16g, 10.07mmol) 和N-羟基乙酰胺 (252mg, 3.36mmol)。在N₂下,在70℃下搅拌反应混合物4小时。浓缩混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的57-2 (100mg, 34%)。LCMS: 264.1 [M+H]⁺。

[1306] 步骤3:在N₂下,在-78℃下,向57-2 (50mg, 0.19mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中添加

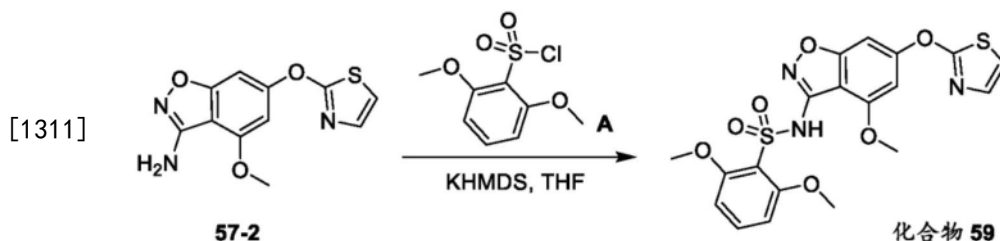
KHMDS (0.38mL, 0.38mmol), 且搅拌30分钟。然后添加11-3 (72mg, 0.29mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到化合物57 (3mg, 3% 产率)。LCMS: 479.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[1307] 实施例58: N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-(氟甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物58)的合成



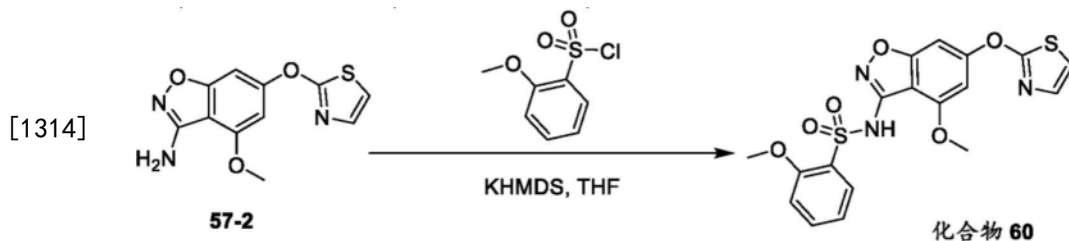
[1309] 在-78℃下, 向55-4 (50mg, 0.18mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.36mL, 0.36mmol) 且搅拌0.5小时。然后添加THF (1mL) 中的A (63mg, 0.27mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物58 (4.5mg, 5% 产率)。LCMS: 482.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.97 (d, J=52.4Hz, 2H), 3.76 (s, 6H)。

[1310] 实施例59: 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)苯磺酰胺(化合物59)的合成



[1312] 在-78℃下, 向57-2 (20mg, 0.07mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加KHMDS (0.14mL, 0.14mmol) 且搅拌0.5小时。然后添加THF (1mL) 中的A (18mg, 0.07mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物59 (3.5mg, 10% 产率)。LCMS: 464.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 6H)。

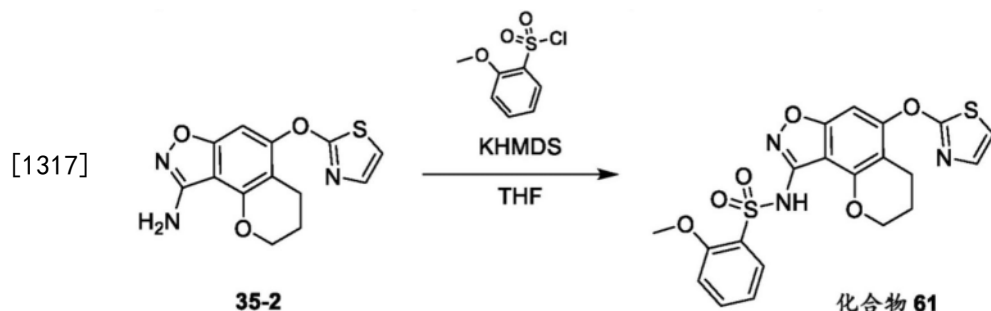
[1313] 实施例60: 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)苯磺酰胺(化合物60)的合成



[1315] 在-78℃下, 向57-2 (35mg, 0.12mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加KHMDS (0.24mL,

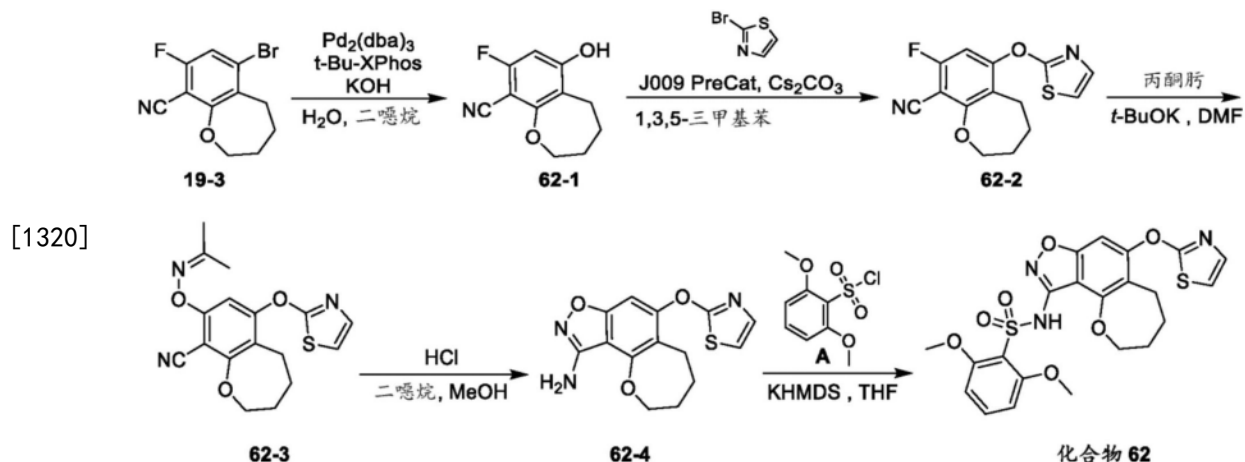
0.24mmol) 且搅拌0.5小时。然后添加2-甲氧基苯磺酰氯(42mg, 0.18mmol)。在-78℃下搅拌反应物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到化合物60(11mg, 18%产率)。LCMS: 434.2 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.29(s, 1H), 7.85-7.80(m, 1H), 7.64(t, J=7.4Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.25(s, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 7.11(t, J=7.4Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.79(s, 3H)。

[1316] 实施例61: 2-甲氧基-N-(5-(噻唑-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃并[8,7-d]异噻唑-9-基)苯磺酰胺(化合物61)的合成



[1318] 在-78℃下, 向35-2(30mg, 0.10mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加KHMDS(0.2mL, 0.20mmol)且搅拌0.5小时。然后添加THF(1mL)中的2-甲氧基苯磺酰氯(26mg, 0.12mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩混合物, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC进一步进行纯化, 得到化合物61(7mg, 15%产率)。LCMS: 460.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.21(s, 1H), 7.82(dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.10(t, J=7.6Hz, 1H), 4.21(t, J=5.0Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 2.59(t, J=6.4Hz, 2H), 1.99-1.90(m, 2H)。

[1319] 实施例62: 2,6-二甲氧基-N-(6-(噻唑-2-基氧基)-2,3,4,5,9,10-六氢噻庚英并[3',2':5,6]苯并[1,2-d]异噻唑-10-基)苯磺酰胺(化合物62)的合成



[1321] 步骤1: 向19-3(2g, 7.4mmol)在二噁烷(20mL)和H₂O(20mL)中的溶液中添加KOH(1.24g, 22.2mmol)、Pd₂(dba)₃(2.0g, 2.22mmol)和t-Bu-XPhos(948mg, 2.22mmol)。将此反应混合物在100℃下搅拌18小时。将混合物用2M HCl(20mL)稀释且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的62-1(1.4g, 91%产率)。LCMS: 206.4 [M-H]⁻。

[1322] 步骤2: 向62-1(1.4g, 6.7mmol)在1,3,5-三甲基苯(15mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃

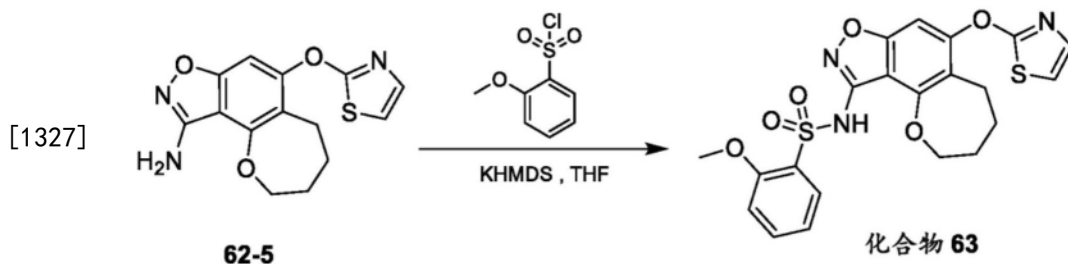
(6.5g, 20.1mmol)、2-溴噻唑(3.2g, 20.1mmol)和Josiphos SL-J009-1 Pd G3(619mg, 0.67mmol)。在微波下,在160℃下搅拌此反应混合物2小时。浓缩反应混合物且通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的62-2(220mg, 11%产率)。LCMS: 291.4[M+H]⁺。

[1323] 步骤3:向62-2(220mg, 0.75mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加t-BuOK(101mg, 0.9mmol)且在室温下搅拌0.5小时。然后添加丙酮肟(66mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌此反应混合物1小时。用水(10mL)淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(20mL×2)萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色固体状的62-3(220mg, 85%产率)。LCMS: 344.4[M+H]⁺。

[1324] 步骤4:向62-3(220mg, 0.64mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(5mL)。在25℃下搅拌此反应混合物18小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的62-4(70mg, 35%产率)。LCMS: 304.2[M+H]⁺。

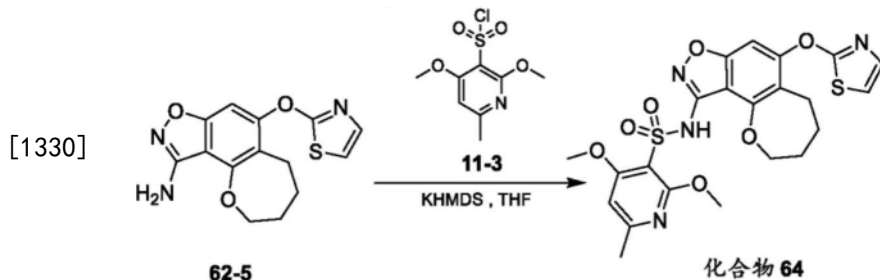
[1325] 步骤5:在-78℃下,向62-4(70mg, 0.23mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KHMDS(0.34mL, 0.34mmol)且在此温度下搅拌30分钟。然后添加A(66mg, 0.28mmol)。在-78℃下搅拌反应物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物62(11mg, 16%产率)。LCMS: 504.2[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.74(s, 1H), 7.51(t, J=8.4Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 4.27-4.20(m, 2H), 3.79(s, 6H), 2.80-2.75(m, 2H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.72-1.64(m, 2H)。

[1326] 实施例63:2-甲氧基-N-(6-(噻唑-2-基氧基)-2,3,4,5,9,10-六氢噻庚英并[3', 2':5,6]苯并[1,2-d]异噻唑-10-基)苯磺酰胺(化合物63)的合成



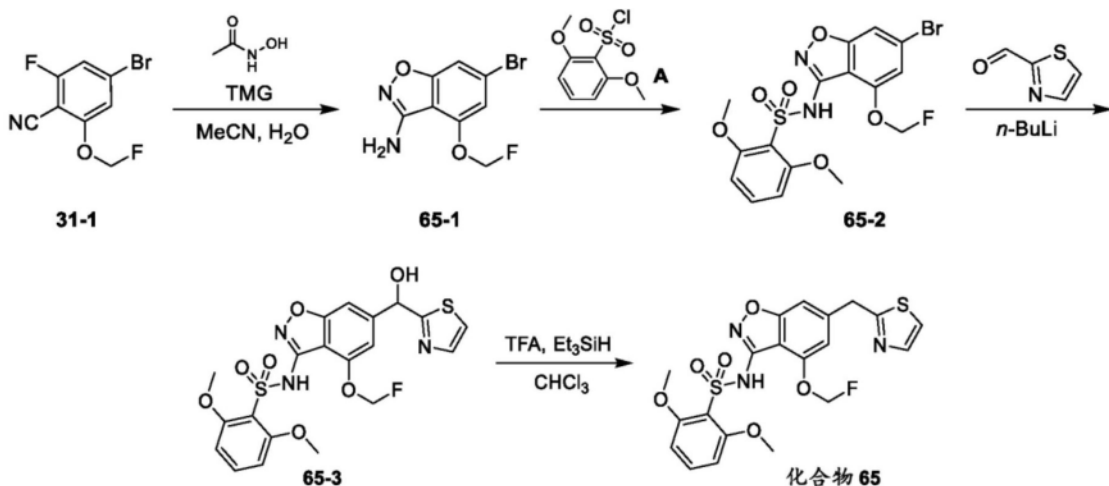
[1328] 在-78℃下,向62-5(25mg, 0.08mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KHMDS(0.12mL, 0.12mmol)且在此温度下搅拌30分钟。然后添加2-甲氧基苯磺酰氯(33mg, 0.16mmol)。在-78℃下搅拌反应物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物63(5.5mg, 14%产率)。LCMS: 474.2[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.21(s, 1H), 7.84(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.67-7.61(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.29-7.20(m, 3H), 7.14-7.07(m, 1H), 4.20-4.14(m, 2H), 3.81(s, 3H), 2.80-2.74(m, 2H), 1.97-1.91(m, 2H), 1.70-1.62(m, 2H)。

[1329] 实施例64:2,4-二甲氧基-6-甲基-N-(6-(噻唑-2-基氧基)-2,3,4,5,9,10-六氢噻庚英并[3', 2':5,6]苯并[1,2-d]异噻唑-10-基)吡啶-3-磺酰胺(化合物64)的合成



[1331] 在-78℃下,向62-5 (60mg, 0.19mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加KHMDs (0.29mL, 0.29mmol) 且在此温度下搅拌30分钟。然后添加11-3 (78mg, 0.38mmol)。在-78℃下搅拌反应物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物64 (6mg, 6%产率)。LCMS: 519.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H)。

[1332] 实施例65: N-(4-(氟甲氧基)-6-(噻唑-2-基甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物65)的合成



[1334] 步骤1: 向31-1 (500mg, 2.0mmol)、N-羟基乙酰胺 (454mg, 6.0mmol) 和水 (1mL) 在 MeCN (9mL) 中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍 (1.4g, 12.0mmol)。在60℃下搅拌混合物5小时。向混合物中添加水 (50mL)。用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取之后,将有机相合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液并且随后通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的65-1 (280mg, 53%产率)。LCMS: 259.2 [M-H]⁻。

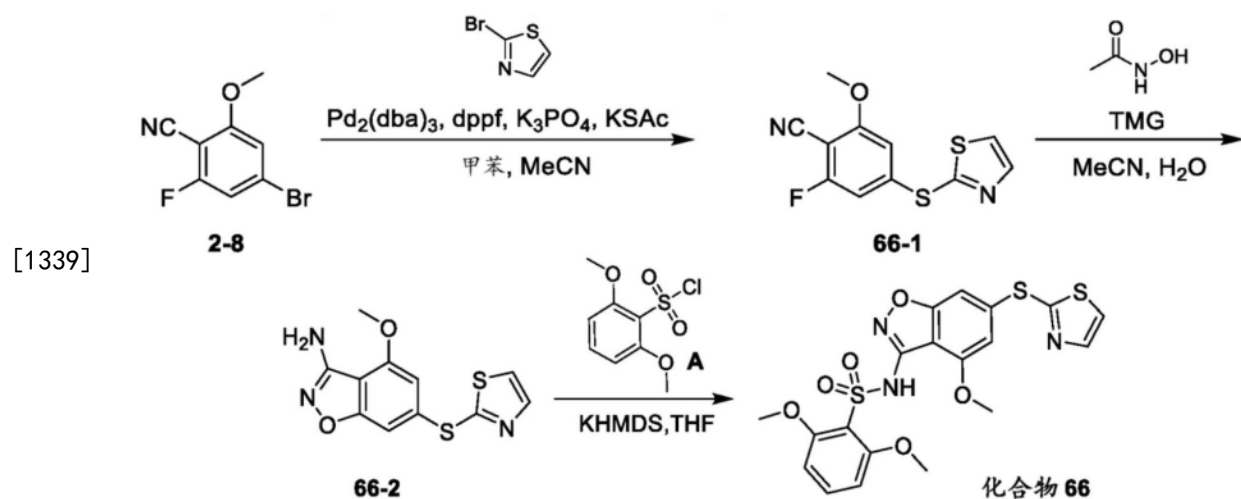
[1335] 步骤2: 在-78℃下,历时30分钟向65-1 (280mg, 1.1mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾 (2.2mL, 2.2mmol, 1M)。添加A (254mg, 1.1mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈白色固体状的65-2 (180mg, 36%产率)。LCMS: 461.0 [M+H]⁺。

[1336] 步骤3: 在-78℃下,历时20分钟向65-2 (400mg, 0.87mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的溶液中添加n-BuLi (1.6mL, 2.60mmol, 1.6M)。然后添加1,3-噻唑-2-甲醛 (294mg, 2.60mmol) 且在-78℃下搅拌反应混合物3小时。用饱和NH₄Cl (20mL) 淬灭反应。用DCM (20mL × 3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到残余物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化,得到呈黄色油状的65-3 (50mg, 12%产率)。LCMS: 496.2 [M+H]⁺。

[1337] 步骤4: 向65-3 (20mg, 0.04mmol) 在CHCl₃ (3mL) 中的溶液中添加TFA (22mg, 0.20mmol) 和Et₃SiH (22mg, 0.20mmol)。将此反应混合物在60℃下搅拌3小时。用NaHCO₃ (10mL) 淬灭反应混合物。用DCM (20mL × 3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物65 (1.3mg, 7%产率)。LCMS: 480.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.19 (s,

1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.94 (d, J=53.2Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (s, 6H)。

[1338] 实施例66: 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基硫基)苯并[d]异噁唑-3-基)苯磺酰胺(化合物66)的合成

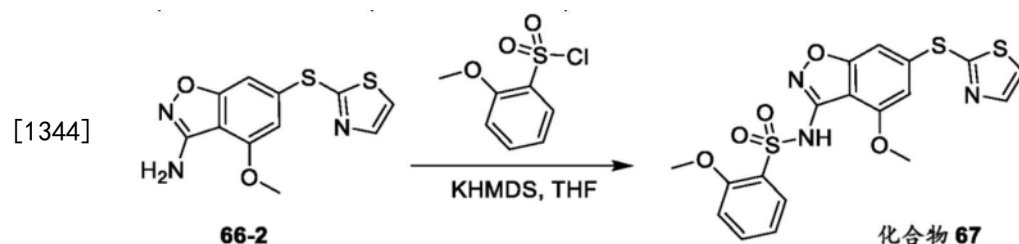


[1340] 步骤1: 向2-8 (5g, 22.9mmol) 和2-溴噻唑 (3.76g, 22.9mmol) 在甲苯 (60mL) 和MeCN (30mL) 中的混合物中添加KSAc (2.6g, 22.9mmol)、dppf (5.08g, 9.2mmol)、 K_3PO_4 (11.7g, 55.2mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (4.2g, 4.6mmol)。在110℃下搅拌混合物12小时。过滤此反应混合物且在减压下浓缩, 得到残余物, 该残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈棕色油状的66-1 (837mg, 13%产率)。LCMS: 267.2 [M+H]⁺。

[1341] 步骤2: 向66-1 (837mg, 3.14mmol) 在MeCN (9mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加1,1,3,3-四甲基胍 (2.16g, 18.84mmol) 和N-羟基乙酰胺 (706mg, 9.42mmol)。在N₂下, 在70℃下搅拌反应混合物12小时。浓缩混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的66-2 (208mg, 23%)。LCMS: 280.2 [M+H]⁺。

[1342] 步骤3: 在N₂下, 在-78℃下, 向66-2 (208mg, 0.74mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加KHMDS (1.11mL, 1.11mmol) 且搅拌30分钟。添加A (263mg, 1.11mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到化合物66 (28mg, 8%产率)。LCMS: 480.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 7.92 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.87 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H)。

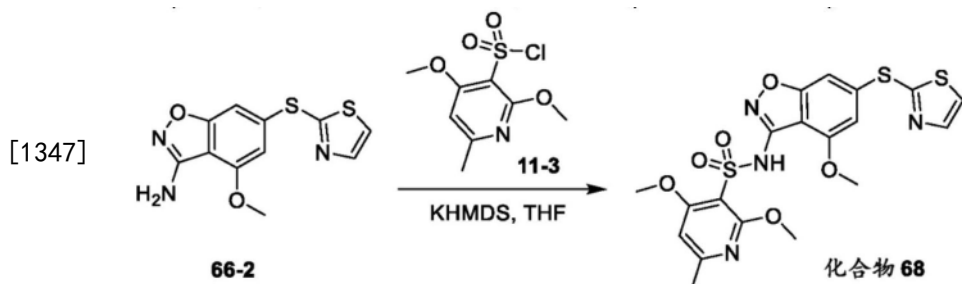
[1343] 实施例67: 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基硫基)苯并[d]异噁唑-3-基)苯磺酰胺(化合物67)的合成



[1345] 在-78℃下, 向66-2 (30mg, 0.11mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加KHMDS (0.15mL, 0.15mmol) 且搅拌0.5小时。然后添加2-甲氧基苯磺酰氯 (27mg, 0.13mmol)。在-78℃下搅拌

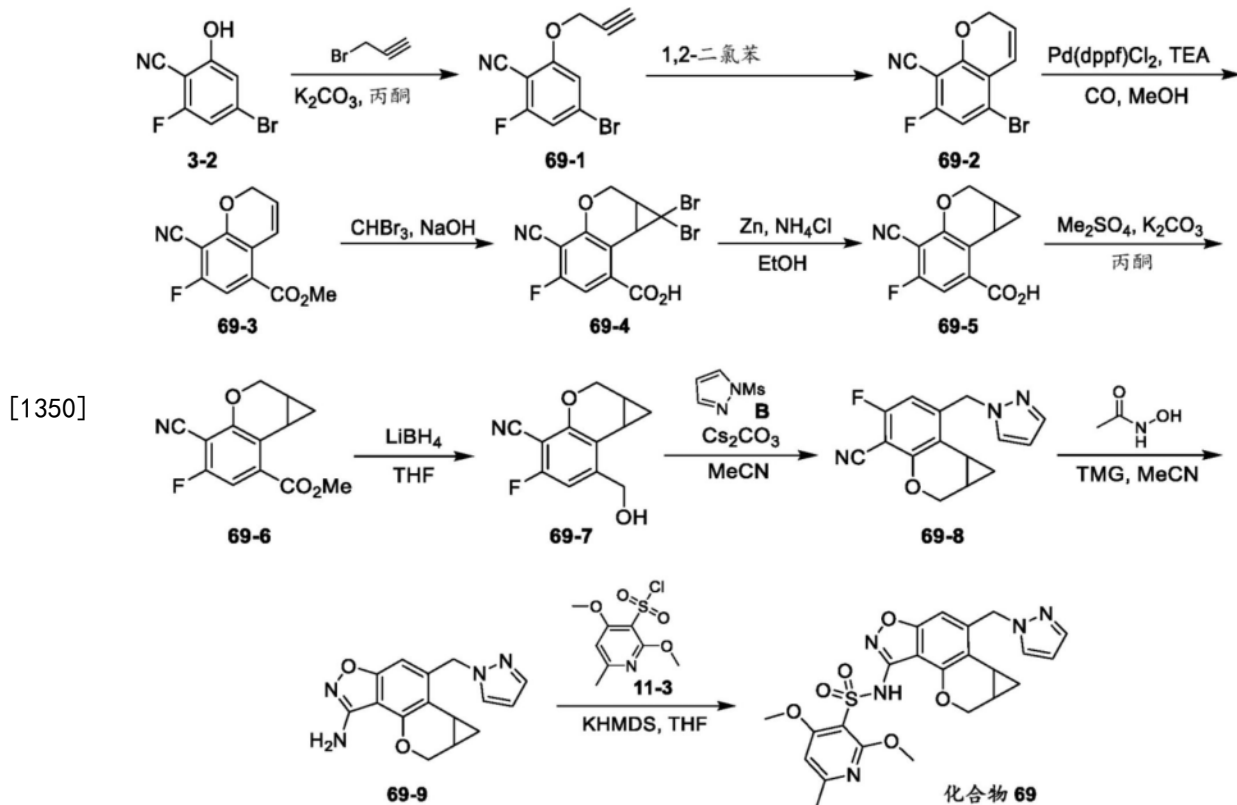
反应混合物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物67 (8mg, 18%产率)。LCMS: 450.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 7.94-7.78 (m, 3H), 7.63 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。

[1346] 实施例68: 2,4-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基硫基)苯并[d]异噁唑-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物68)的合成



[1348] 在-78℃下,向66-2 (25mg, 0.09mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加KHMDS (0.13mL, 0.13mmol) 且搅拌0.5小时。然后添加11-3 (23mg, 0.09mmol)。在-78℃下搅拌反应物1小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到化合物68 (8mg, 18%产率)。LCMS: 495.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.91 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[1349] 实施例69: N-(7-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙并[3,4]苯并吡喃并[8,7-d]异噁唑-3-基)-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物69)的合成



[1351] 步骤1: 在0℃下,向3-2 (20.0g, 93mmol) 在丙酮 (200mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3

(38.5g, 279mmol) 和 3-溴丙炔 (16.6g, 140mmol)。在 65℃ 下, 在 N₂ 下搅拌反应混合物 12 小时。添加水 (300mL) 且用 DCM (300mL × 3) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈白色固体状的 69-1 (15.0g, 64%)。

[1352] 步骤 2: 将 69-1 (15.0g, 59.2mmol) 在 1, 2-二氯苯 (150mL) 中的溶液在 N₂ 下、在 200℃ 下加热 48 小时。然后过滤反应混合物。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 69-2 (14g, 93%)。

[1353] 步骤 3: 向 69-2 (10.0g, 39.5mmol) 在 MeOH (100mL) 中的溶液中添加 Pd (dppf) Cl₂ (2.9g, 4.0mmol) 和 TEA (16.5mL, 118.6mmol)。在 100℃ 下、在 CO (3Mpa) 气氛下搅拌反应混合物 18 小时。然后过滤反应混合物。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 69-3 (6.0g, 65% 产率)。

[1354] 步骤 4: 向 69-3 (10.0g, 42.9mmol) 在 CBr₃ (40mL) 和 50% NaOH 水溶液 (7.5mL) 中的溶液中添加氯化苄基三乙铵 (976mg, 4.3mmol)。在 60℃ 下搅拌反应混合物 3 小时。将反应混合物用 MeOH (50mL) 稀释且过滤。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 69-4 (11.0g, 67% 产率)。LCMS: 388.2 [M-H]⁻。

[1355] 步骤 5: 向 69-4 (6.0g, 15.4mmol) 在 EtOH (100mL) 中的溶液中添加 Zn (5.0g, 77.0mmol) 和 NH₄Cl (4.2g, 77.0mmol)。在 70℃ 下搅拌反应混合物 12 小时。过滤且浓缩反应混合物, 得到单去溴 (monodebromo) 粗产物 (4.8g)。向此单去溴粗产物 (4.8g, 15.4mmol) 在 EtOH (15mL) 中的溶液中添加 Zn (5.0g, 77.0mmol) 和 NH₄Cl (4.2g, 77.0mmol)。在 70℃ 下再搅拌反应混合物 12 小时。过滤且浓缩反应混合物。此残余物通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到呈白色固体状的 69-5 (2.0g, 两个步骤的产率 55%)。LCMS: 232.2 [M-H]⁻。

[1356] 步骤 6: 向 69-5 (500mg, 2.14mmol) 在丙酮 (10mL) 中的溶液中添加 K₂CO₃ (593mg, 4.29mmol) 和硫酸二甲酯 (406mg, 3.22mmol)。在 60℃ 下搅拌反应混合物 3 小时。浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 69-6 (250mg, 47% 产率)。

[1357] 步骤 7: 在 0℃ 下, 向 69-6 (250mg, 1.01mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中添加 LiBH₄ (67mg, 3.04mmol)。在 25℃ 下搅拌反应混合物 2 小时。用 Na₂SO₄ · 10H₂O 淬灭反应混合物且过滤。浓缩滤液。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 69-7 (180mg, 81% 产率)。LCMS: 218.0 [M-H]⁻。

[1358] 步骤 8: 向 69-7 (130mg, 0.59mmol) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中添加化合物 B (103mg, 0.71mmol) 和 Cs₂CO₃ (231g, 0.71mmol)。在 70℃ 下搅拌反应混合物 1 小时。然后浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈黄色固体状的 69-8 (100mg, 63% 产率)。LCMS: 270.4 [M+H]⁺。

[1359] 步骤 9: 向 69-8 (100mg, 0.37mmol) 在乙腈 (4.5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液中添加 N-羟基乙酰胺 (84mg, 1.12mmol) 和 1, 1, 3, 3-四甲基胍 (257mg, 2.23mmol)。在 60℃ 下搅拌反应物 2 小时。然后浓缩反应混合物。残余物通过闪式硅胶色谱进行纯化, 得到呈白色固体状的 69-9 (30mg, 29% 产率)。LCMS: 283.2 [M+H]⁺。

[1360] 步骤 10: 在 -78℃ 下, 向 69-9 (50mg, 0.18mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中添加 KHMDs (0.35mL, 0.35mmol) 且搅拌 0.5 小时。然后添加 11-3 (67mg, 0.27mmol)。在 -78℃ 下搅拌反应物 1 小时。浓缩反应混合物。残余物通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到化合物 69 (3.2mg, 4% 产率)。LCMS: 498.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.4Hz, 1H),

7.51 (d, J=1.6Hz, 1H) , 6.79 (s, 1H) , 6.62 (s, 1H) , 6.31 (t, J=2.0Hz, 1H) , 5.64-5.52 (m, 2H) , 4.21 (dd, J=11.2, 2.0Hz, 1H) , 4.11 (dd, J=10.8, 3.2Hz, 1H) , 3.81 (s, 3H) , 3.79 (s, 3H) , 2.38 (s, 3H) , 2.24-2.17 (m, 1H) , 1.87-1.79 (m, 1H) , 1.17-1.10 (m, 1H) , 0.67-0.59 (m, 1H) 。

[1361] 实施例70:KAT6A生物化学分析

[1362] 利用384孔形式的辐射测量分析来测定测试化合物对KAT6A酶活性的抑制。在DMSO中对测试化合物进行10点连续稀释并且随后通过Echo (Labcyte) 转移200nL体积至384孔分析板中。将10 μ L的2x酶溶液 (5nM KAT6A (Active Motif) 含于分析缓冲液 (50mM Tris-HCl pH 8.0、50mM KCl、0.1mM EDTA、5%甘油、1mM DTT) 中) 分配于分析板中,但低对照孔除外,其中的10 μ L分析缓冲液被转移。将板在室温下温育15分钟,随后向各孔中添加10 μ L的2x [³H]-乙酰辅酶A (Ac-CoA) 和底物肽混合溶液 (在分析缓冲液中的500nM (KAT6A) [³H]-Ac-CoA (PerkinElmer) 和800nM (KAT6A) 生物素化的H4 (1-30) 肽 (GL Biochem)) 以启动反应。将板在室温下温育60分钟 (KAT6A) ,并且随后通过添加10 μ L终止溶液 (在1x分析缓冲液中的冷Ac-CoA (Cayman)) 来终止反应。将各孔中的25 μ L反应物转移至Flashplate (PerkinElmer) 中并且在室温下再温育1小时。在Microbeta上读板并且根据公式 $\text{inh}\% = (\text{Max} - \text{样品}) / (\text{Max} - \text{Min}) * 100$ 计算经各化合物处理的孔的抑制百分比,其中Max为来自含有酶的高对照孔的信号,且Min为来自仅含有分析缓冲液的低对照孔的信号。将inh%数据进一步在XL-Fit中拟合,利用4参数逻辑 (4PL) S形曲线模型获得IC₅₀值。实施例1至69中所述的化合物1至69的KAT6A IC₅₀显示于表2中。

[1363] 表2

[1364]

化合物	KAT6A IC ₅₀ (nM)
1	C
2	B
3	A
4	B
5	B
6	B
7	C
8	B
9	B
10	A
11	A
12	B
13	D
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	B
23	A
24	A
25	A
26	B
27	C

[1365]

化合物	KAT6A IC ₅₀ (nM)
28	B
29	C
30	B
31	A
32	B
33	B
34	A
35	A
36	A
37	A
38	C
39	B
40	C
41	B
42	B
43	B
44	B
45	B
46	A
47	A
48	A
49	B
50	C
51	A
52	B
53	B
54	A
55	B
56	A
57	A
58	A
59	A

[1366]

化合物	KAT6A IC ₅₀ (nM)
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	B
68	B
69	A

[1367] IC₅₀ (nM) : 0<A≤10; 10<B≤100; 100<C≤1000; 1000<D

[1368] 实施例71:动力学溶解性

[1369] 测定测试化合物在50mM磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的动力学溶解性。将10μL在DMSO中的10mM测试化合物和对照化合物分别添加至whatman miniuniprep小瓶的下部腔室中。将490μL的50mM PB (pH 7.4) 分别添加至whatman miniuniprep小瓶的下部腔室中。将溶解样品旋涡至少2分钟。将miniuniprep小瓶在室温下、在摇动器上以800rpm的速度摇动24小时并且随后离心20分钟 (例如4000rpm)。压缩miniuniprep以制备滤液, 注射至HPLC系统中, 以利用标准曲线计算浓度。一些实施例化合物的动力学溶解性结果显示于表3中。

[1370] 表3

[1371]

化合物	动力学溶解性 (μM)
14	16.1
47	12.1
35	165
46	3.34
24	189

[1372] 根据表3中的数据, 与X基团为碳 (即, -C(R⁶) (R^{6a}) -) 的其他相同化合物 (例如化合物47) 相比, X基团为-O-的化合物 (例如化合物35) 具有改善的动力学溶解性。

[1373] 实施例72:渗透性

[1374] 在Caco-2分析中测定测试化合物的渗透性。将购自ATCC的Caco-2细胞以1×10⁵个细胞/cm²接种于96孔Corning Insert板的聚乙烯膜 (PET) 上, 并且每4至5天更换培养基直至第21天至第28天形成汇合细胞单层。研究中的转运缓冲液为含有10.0mM HEPES的HBSS, pH 7.40±0.05。测试化合物以2.00μM一式两份双向进行测试。地高辛以10.0μM一式两份双向进行测试, 而纳多洛尔和美托洛尔以2.00μM, A至B方向一式两份进行测试。将最终DMSO浓度调节至小于1%。将板在CO₂培养箱中, 在37±1℃、饱和湿度下, 在不摇动情况下, 用5% CO₂温育2小时。并且所有样品在与含有内标物的乙腈混合之后, 以3200xg离心10分钟。对于

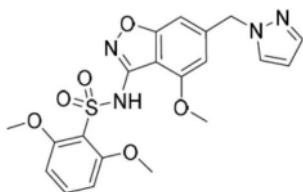
纳多洛尔和美托洛尔,将200 μ L上清液溶液用600 μ L超纯水稀释用于LC-MS/MS分析。对于地高辛和测试化合物,将200 μ L上清液溶液用200 μ L超纯水稀释用于LC-MS/MS分析。通过LC-MS/MS方法,使用分析物/内标物的峰面积比率定量起始溶液、供体溶液和受体溶液中的测试化合物和对照化合物的浓度。转运分析之后,应用荧光黄排斥分析以确定Caco-2细胞单层完整性。一些实施例化合物的渗透性结果显示于表4中。

[1375] 表4

化合物	平均 P_{app} (10^{-6} cm/s) A 至 B	流出比
PF-9363*	0.628	42.4
14	0.439	59.6
47	3.53	12.3
35	8.59	5.06
9	11.8	3.66
19	3.47	13.2
22	3.45	6.87
23	1.30	14.2
24	12.9	3.2
28	2.38	9.58
46	2.66	15.3
55	1.46	12.3
56	5.28	2.84
57	3.38	6.28
58	5.14	6.17
59	6.20	4.53
60	13.7	1.33
61	9.38	1.76
62	10.6	3.16
63	6.48	2.88
64	9.00	2.82
66	6.83	4.25
67	10.9	1.40
68	2.29	9.74

[1377] *PF-9363为W02020/254946A1中的具有以下结构的实施例98:

[1378]



[1379] 根据表4中的数据,与X基团为碳(即, $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^{6a})-$)的对应化合物47相比,X基团为-O-的化合物35具有改善的渗透性。与PF-9363相比,我们的X基团为-O-或-S-的实施例化合物具有改善的渗透性。