

三并环类化合物及其医药用途

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2023 年 12 月 19 日向中国国家知识产权局提交的申请号为 202311755340.0 的中国专利申请、2024 年 02 月 04 日向中国国家知识产权局提交的申请号为 202410160703.4 的中国专利申请和 2024 年 12 月 12 日向中国国家知识产权局提交的申请号为 202411837405.0 的中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本公开涉及三并环类化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其用于治疗癌症中的用途。

背景技术

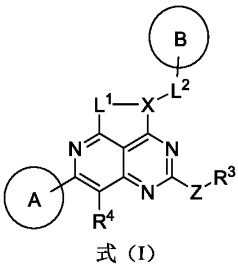
Ras 基因是重要的原癌基因，因发现于大鼠肉瘤病毒而得名，其编码的 *Ras* 蛋白定位于细胞膜内侧，能与 GTP/GDP 结合并可在 GTP 酶激活蛋白（GAP）的协助下水解 GTP。通过在活性（GTP 结合型）和非活性（GDP 结合型）构象之间相互转化，*Ras* 蛋白控制着生长因子和细胞因子等信号传递过程中的“开”与“关”，在细胞增殖、分化、衰老和凋亡等生命过程起重要作用（Bos J L 等人，*Cell*, 2007, 129(5): 865-877）。人类 *Ras* 基因家族有三个成员：哈维大鼠肉瘤病毒致癌同源物（*HRas*）、神经母细胞瘤大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物（*NRas*）和克尔斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物（*Kras*），其中 *Kras* 主要在肠、肺和胸腺中表达（Rajalingam K 等人，*Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1177-1195）。

研究表明，超过 30% 的人类肿瘤中存在 *Ras* 基因突变，其中 *Kras* 突变约占 86%（Riely G J 等人，*Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(2): 201-205）。对于 *Kras* 突变，12 位甘氨酸（G12）的突变约占 80%，而 G12D 突变（12 位甘氨酸突变为天冬氨酸）是 G12 突变的主要突变形式。（Prior I A 等人，*Cancer Res*, 2012, 72(10): 2457-2467）。G12 处突变会降低 GAP 的催化活性，最终促使 *Ras* 持续激活，使之无法有效调控细胞信号转导，进而促进肿瘤的发生与发展。

目前，突变型 *Kras* 已成为颇具吸引力的抗癌靶点。

发明详述

本公开涉及式（I）化合物或其药学上可接受的盐，



式（I）

其中，

X 选自 -N-、或任选地被 R^x 取代的 -CH-；

R^x 选自氘、卤素、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、卤代 C₁₋₆ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆ 烷基氨基；

L¹ 选自 -O-、-S-、或任选地被一个或多个 R¹ 取代的如下基团：-NH-、C₁₋₅ 亚烷基、C₁₋₄ 亚杂烷基、C₂₋₅ 亚烯基、或 C₁₋₄ 亚杂烯基；

每个 R¹ 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、卤代 C₁₋₆ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆ 烷基氨基；

L² 选自单键，环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团：3-12 元环烯基、3-12 元杂环

烯基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基；

或者， L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$ ，环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团：3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基；

R^{2a} 选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{2a1} 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、3-12 元环烷基、或 3-12 元杂环基；

每个 R^{2a1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、卤代 C₁₋₆ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆ 烷基氨基；

R^{2b} 选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、卤代 C₁₋₆ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆ 烷基氨基；

或者， R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成=O；

每个 R^B 独立地选自氘、氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、卤代 C₁₋₆ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆ 烷基氨基；

环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团：3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基；

每个 R^A 独立地选自氘、氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{A1} 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基；

每个 R^{A1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷硫基、卤代 C₁₋₄ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₄ 烷基氨基；

Z 选自单键、-S-、-O-、或任选地被一个或多个 R^Z 取代的如下基团：-NH-、或-N(C₁₋₆ 烷基)-；

每个 R^Z 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、卤代 C₁₋₆ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆ 烷基氨基；

R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团：C₁₋₁₂ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基 C₁₋₆ 亚烷基、3-12 元杂环基 C₁₋₆ 亚烷基、6-10 元芳基 C₁₋₆ 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 亚烷基；

每个 R^{3a} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{3b} 取代的如下基团：=NH、=CH₂、=N(C₁₋₆ 烷基)、=CH(C₁₋₆ 烷基)、=C(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、或二 C₁₋₆ 烷基氨基；

每个 R^{3b} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、或二 C₁₋₄ 烷基氨基；

每个 R^C 独立地选自 -NR^{C1}C(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)OR^{C2}、-NR^{C1}C(O)OC₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}R^{C2}、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-OC(O)R^{C2}、-OC(O)OR^{C2}、-OC(O)OC₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-OC(O)OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-OC(O)NR^{C1}R^{C2}、-OC(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-OC(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-OP(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-OP(O)HOR^{C2}、-OC₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-OC₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、或 -OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}；

R^{C1} 独立地选自 H、或 C_{1-6} 烷基；

R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团： C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 杂烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基 C_{1-6} 亚烷基、3-12 元杂环基 C_{1-6} 亚烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 亚烷基；

每个 R^{C3} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷硫基、卤代 C_{1-4} 烷基氨基、卤代二 C_{1-4} 烷基氨基、-P(O)(OH)₂、- C_{1-4} 亚烷基 P(O)(OH)₂、- C_{1-4} 亚烷基 OP(O)(OH)₂、- C_{1-4} 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1} C_{1-4} 亚烷基 P(O)(OH)₂、-NR^{C1} C_{1-4} 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-NR^{C1} C_{1-4} 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₄ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-OC₁₋₄ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-P(O)HOH、- C_{1-4} 亚烷基 P(O)HOH、- C_{1-4} 亚烷基 OP(O)HOH、- C_{1-4} 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1} C_{1-4} 亚烷基 P(O)HOH、-NR^{C1} C_{1-4} 亚烷基 OP(O)HOH、-NR^{C1} C_{1-4} 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-OP(O)HOH、-OC₁₋₄ 亚烷基 P(O)HOH、-OC₁₋₄ 亚烷基 OP(O)HOH、-OC₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-C(O)NR^{C1} C_{1-6} 烷基、-NR^{C1}C(O) C_{1-6} 烷基、-NR^{C1}C(O)OC₁₋₆ 烷基、-NR^{C1}C(O)NR^{C1} C_{1-6} 烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-OC(O) C_{1-6} 烷基、-OC(O)OC₁₋₆ 烷基、或 -OC(O)NR^{C1} C_{1-6} 烷基；

R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基；

每个 R^x 、 L^1 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2a1} 、 R^{2b} 、 R^B 、 R^A 、 R^{A1} 、 R^Z 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^C 、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^4 各自独立任选地被一个或多个取代基取代；

条件是，式 (I) 化合物包含至少一个 R^C 。

在一些实施方案中， L^2 选自单键，环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团：3-12 元环烯基、3-12 元杂环烯基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基；

R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团： C_{1-12} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基 C_{1-6} 亚烷基、3-12 元杂环基 C_{1-6} 亚烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 亚烷基；

每个 R^C 独立地选自 - C_{1-6} 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-NR^{C1}P(O)(OH)₂、或 -NR^{C1} C_{1-6} 亚烷基 OP(O)(OH)₂。

在一些实施方案中， L^2 选自 -C(R^{2a} R^{2b})，环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团：3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基；

环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团：3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基；

R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团： C_{1-12} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基 C_{1-6} 亚烷基、3-12 元杂环基 C_{1-6} 亚烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 亚烷基；

每个 R^C 独立地选自 -NR^{C1}C(O)OR^{C2}、-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-NR^{C1} C_{1-6} 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、或 - C_{1-6} 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂；

R^{C1} 独立地选自 H、或 C_{1-6} 烷基；

R^{C2} 独立地选自被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团： C_{1-12} 烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 亚烷基；

每个 R^{C3} 独立地选自 -NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1} C_{1-4} 亚烷基 OP(O)(OH)₂、或 -OC(O) C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，所述 R^x 选自氘、卤素、-OH、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷硫基、卤代 C_{1-4} 烷基氨基、或卤代二 C_{1-4} 烷基氨基。

在一些实施方案中，所述 R^x 选自氘、卤素、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷硫基、卤代 C_{1-3} 烷基氨基、或卤代二 C_{1-3} 烷基氨基。

在一些实施方案中，所述 R^x 选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3}

烷基、或卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

在一些实施方案中，所述 R^x 选自氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲基、或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，X 选自-N-、-CH-、-C(C₁₋₆ 烷基)-、或-C(卤代 C₁₋₆ 烷基)-。

在一些实施方案中，X 选自-N-、-CH-、-C(C₁₋₃ 烷基)-、或-C(卤代 C₁₋₃ 烷基)-。

在一些实施方案中，X 选自-N-。

在一些实施方案中，所述 L¹ 选自-O-、-S-、或任选地被一个或多个 R¹ 取代的如下基团：-NH-、C₂₋₄ 亚烷基、C₁₋₃ 亚杂烷基、C₂₋₄ 亚烯基、或 C₁₋₃ 亚杂烯基。

在一些实施方案中，所述 L¹ 选自-O-、或任选地被一个或多个 R¹ 取代的如下基团：-NH-、C₂₋₄ 亚烷基、或 C₁₋₃ 亚杂烷基。

在一些实施方案中，所述 L¹ 选自-O-、或任选地被一个或多个 R¹ 取代的如下基团：-NH-、-CH₂CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-OCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂O-、-O(CH₂)₃-、-CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂CH₂O-、-NHCH₂-、-NHCH₂CH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂CH₂NH-、-NH(CH₂)₃-、-CH₂NHCH₂CH₂-、-CH₂CH₂NHCH₂-、或-CH₂CH₂CH₂NH-。

在一些实施方案中，所述 L¹ 选自任选地被一个或多个 R¹ 取代的如下基团：-CH₂CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂-、-O(CH₂)₃-、-NHCH₂-、-NHCH₂CH₂-、或-NH(CH₂)₃-。

在一些实施方案中，所述 L¹ 选自任选地被一个或多个 R¹ 取代的如下基团：-(CH₂)₃-、-OCH₂CH₂-、或-NHCH₂CH₂-。

在一些实施方案中，所述 L¹ 选自任选地被一个或多个 R¹ 取代的-OCH₂CH₂-。

在一些实施方案中，当 X 选自-N-时，所述 L¹ 不选自-O-、-S-、-NH-、或-N(C₁₋₆ 烷基)-。

在一些实施方案中，所述每个 R¹ 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷硫基、卤代 C₁₋₄ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₄ 烷基氨基。

在一些实施方案中，所述每个 R¹ 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷硫基、卤代 C₁₋₃ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₃ 烷基氨基。

在一些实施方案中，所述每个 R¹ 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、或卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

在一些实施方案中，所述每个 R¹ 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、或卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

在一些实施方案中，所述每个 R¹ 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-CH₂F、三氟甲基、或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，所述每个 R¹ 独立地选自 C₁₋₃ 烷基或氟代 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方案中，所述每个 R¹ 独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、或-CH₂F。

在一些实施方案中，所述 L² 选自单键，环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团：3-10 元环烯基、3-10 元杂环烯基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基。

在一些实施方案中，所述 L² 选自-C(R^{2a}R^{2b})-，所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团：3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基。

在一些实施方案中，所述 L² 选自单键，环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的 5-10 元杂环烯基。

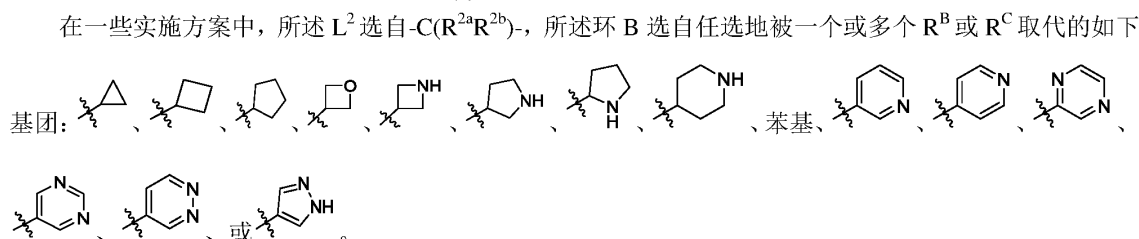
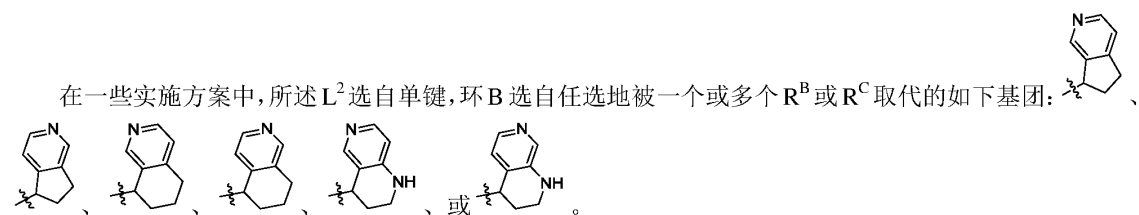
在一些实施方案中，所述 L² 选自-C(R^{2a}R^{2b})-，所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团：3-6 元环烷基、4-7 元杂环烷基、苯基、或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中,所述 L^2 选自单键,环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团:二氢吡咯基、环戊烯并吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、或四氢萘基。

在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$,所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团:环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基。

在一些实施方案中,所述 L^2 选自单键,环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团:环戊烯并吡啶基、四氢喹啉基、或四氢异喹啉基。

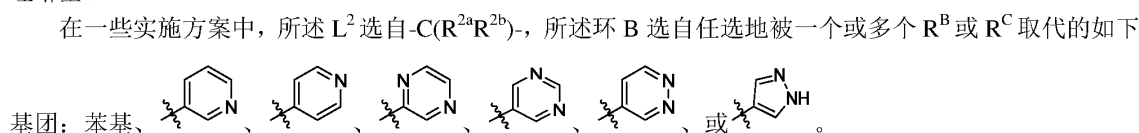
在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$,所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团:环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吡啶基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基。



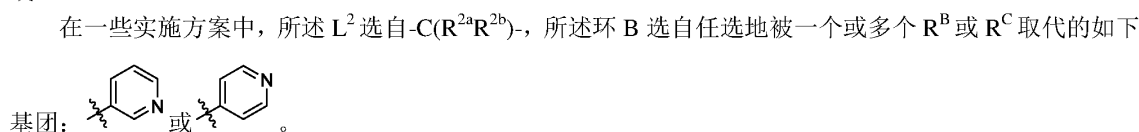
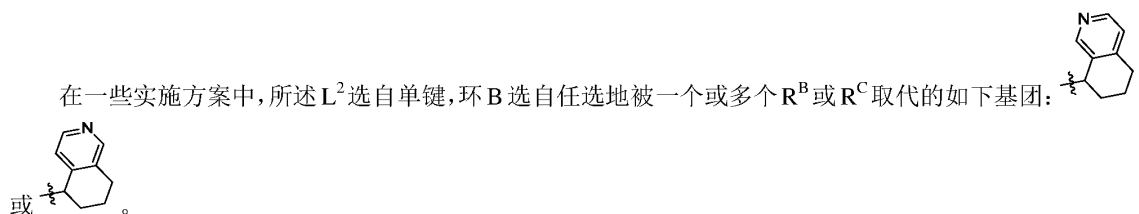
在一些实施方案中,所述 L^2 选自单键,环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的四氢异喹啉基。

在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$,所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团:苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中,所述 L^2 选自单键,环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的 5,6,7,8-四氢异喹啉基。



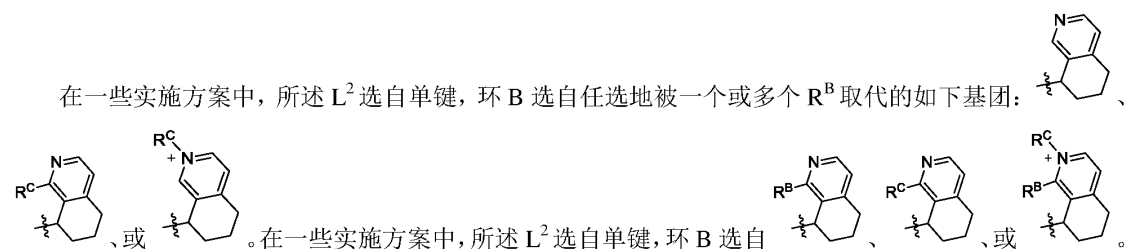
在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$,所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的吡啶基。

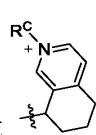
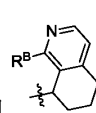
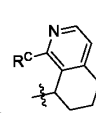
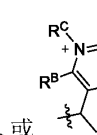


在一些实施方案中,所述环 B 任选地被一个或多个 R^B 取代。在一些实施方案中,所述环 B 不被 R^C

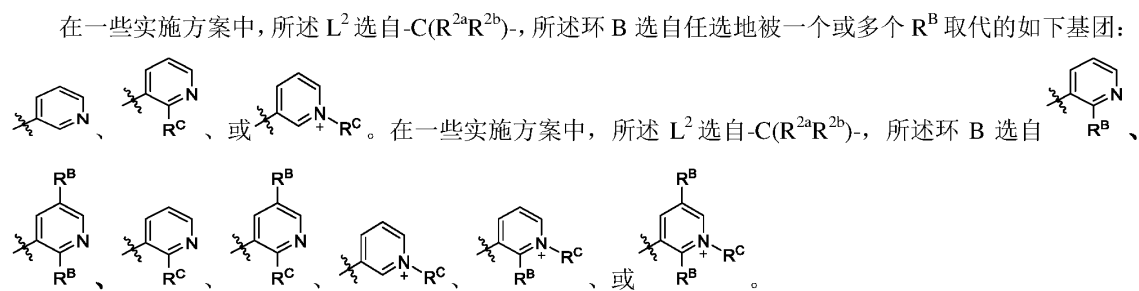
取代。

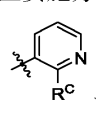
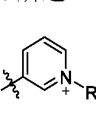
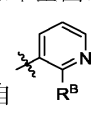
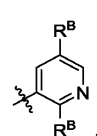
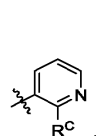
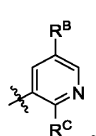
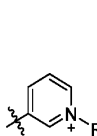
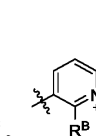
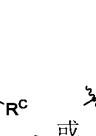
在一些实施方案中,所述 L^2 选自单键,环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 取代的如下基团:



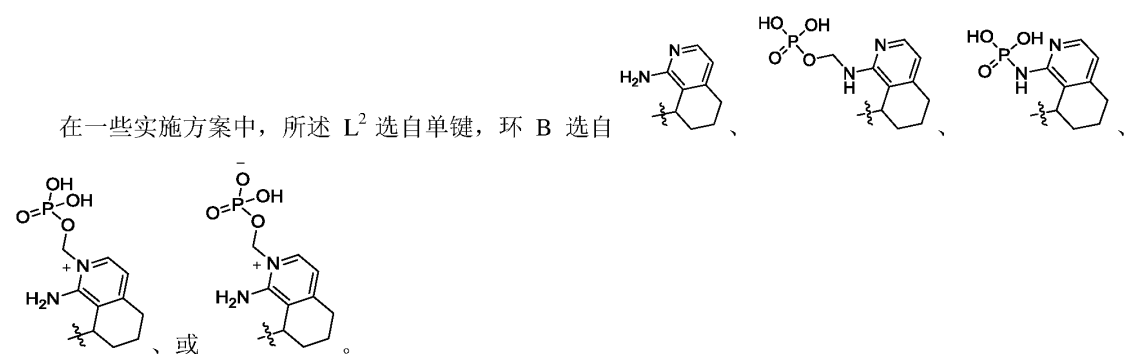
、或 。在一些实施方案中,所述 L^2 选自单键,环 B 选自 、、或 。

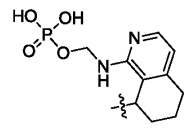
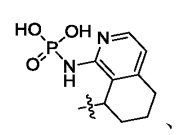
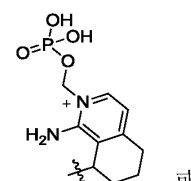
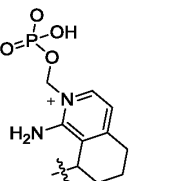
在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$,所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 取代的如下基团:



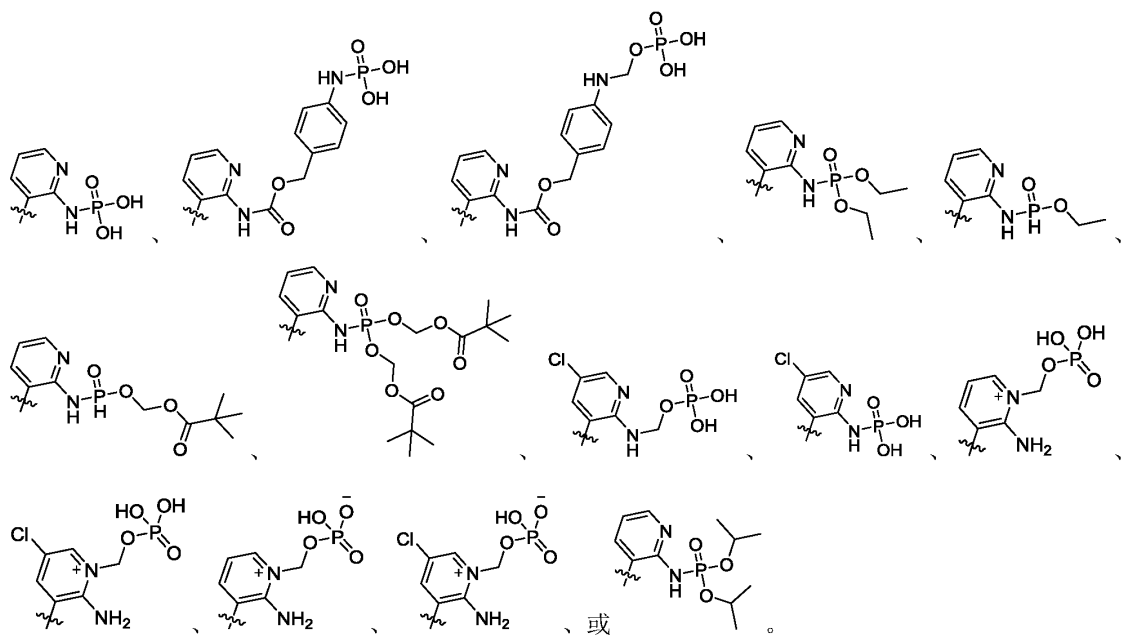
、、或 。在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$,所述环 B 选自 、、、、、、或 。

在一些实施方案中,所述 L^2 选自单键,环 B 选自

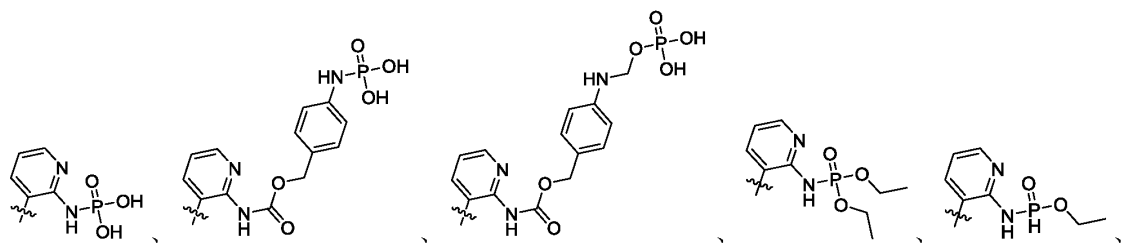
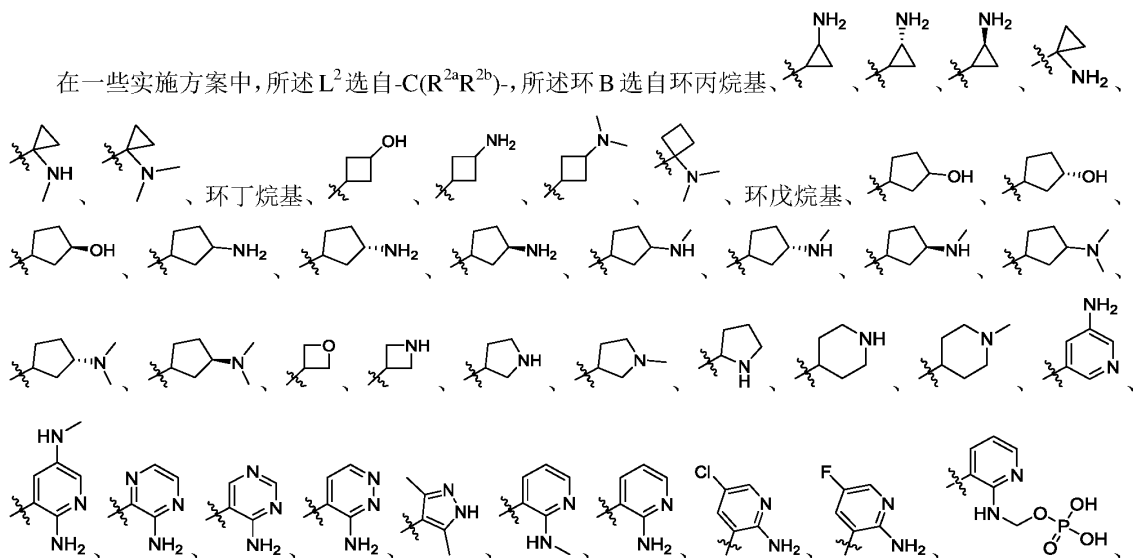


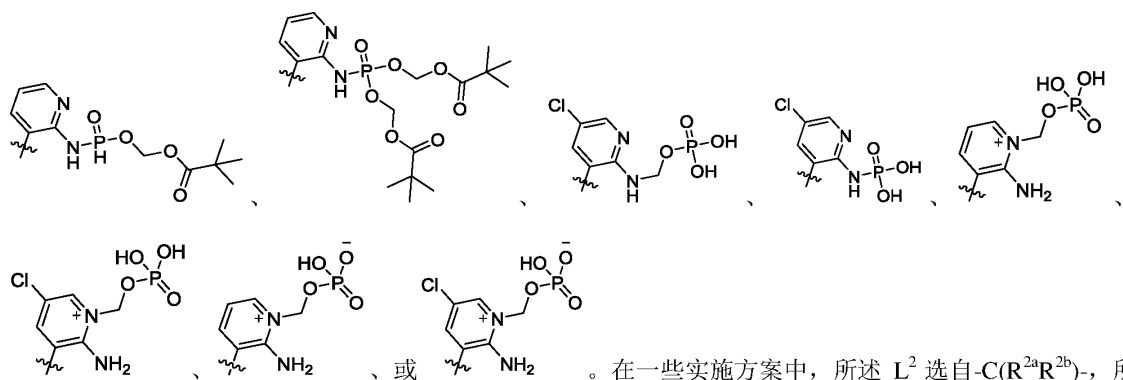
、、、、或 。

在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$,所述环 B 选自环丙烷基、、、、、、、环丁烷基、、、、、环戊烷基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、<

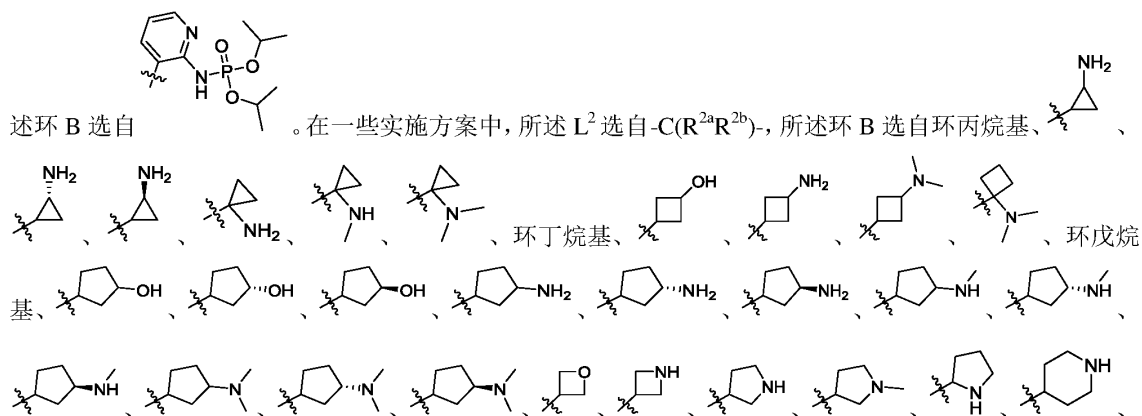


在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$, 所述环 B 选自环丙烷基、

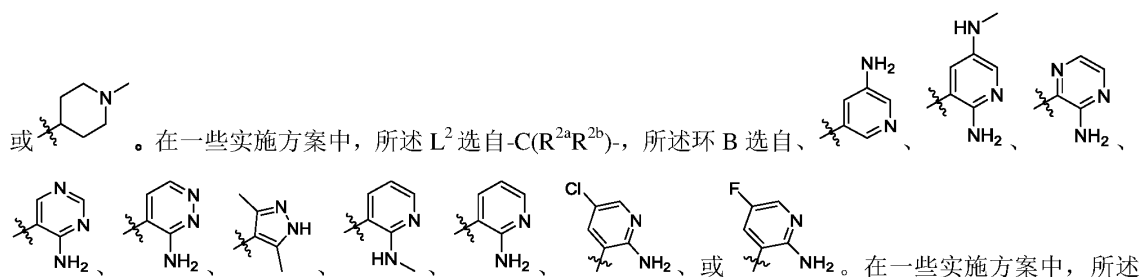




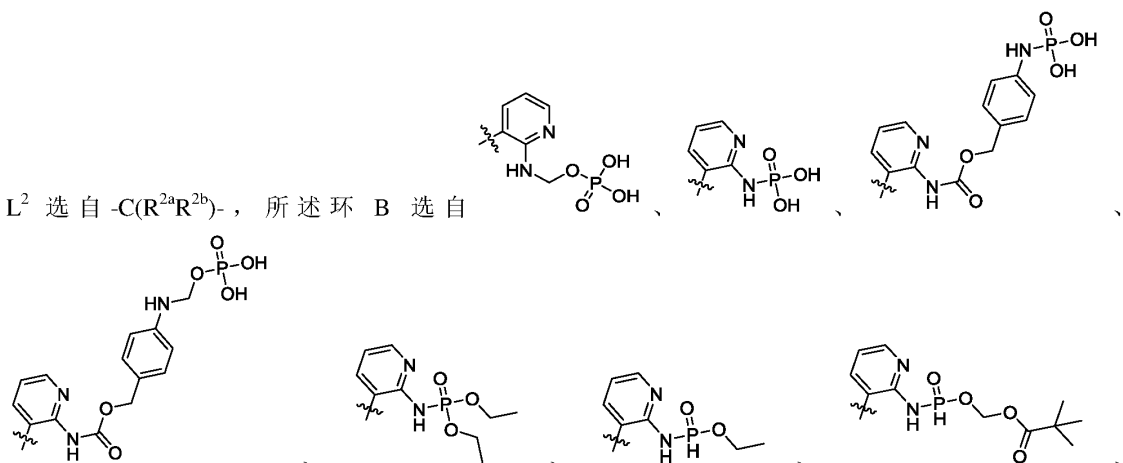
述环 B 选自

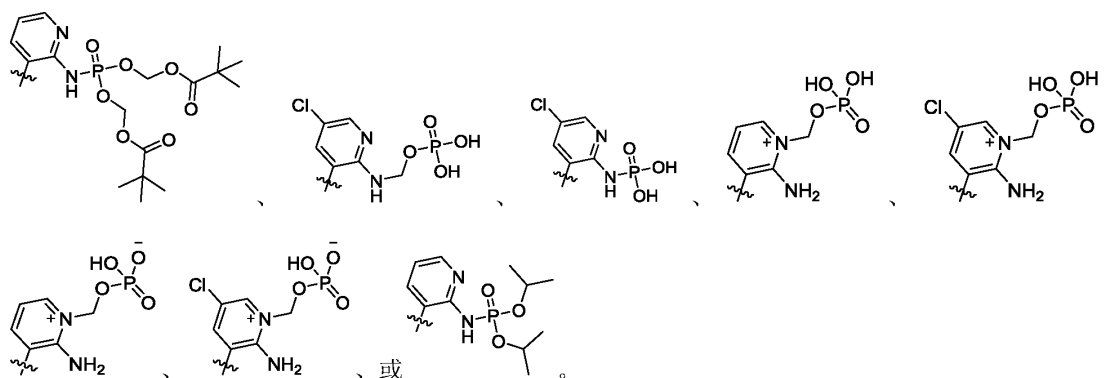


或 。在一些实施方案中,所述 L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$, 所述环 B 选自、



L^2 选自 $-C(R^{2a}R^{2b})-$ ，所述环 B 选自





在一些实施方案中,所述 R^{2a} 选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{2a1} 取代的如下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、3-8 元环烷基、或 4-8 元杂环基。

在一些实施方案中,所述 R^{2a} 选自 H、氘、或任选被一个或多个 R^{2a1} 取代的 C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{2a} 选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{2a1} 取代的如下基团: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、3-8 元环烷基、或 4-8 元杂环烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{2a} 选自 H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{2a1} 取代的如下基团: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{2a} 选自 H、氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{2a1} 取代的如下基团: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、或哌嗪基。

在一些实施方案中,所述 R^{2a} 选自 H、氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{2a1} 取代的如下基团: 甲基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、环丙烷基、或氮杂环丁烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{2a} 选自 H、氘、-F、-Cl、-Br、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基、或环丙烷基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{2a1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷硫基、卤代 C₁₋₄ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₄ 烷基氨基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{2a1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷硫基、卤代 C₁₋₃ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₃ 烷基氨基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{2a1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、或卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{2a1} 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、甲基、甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基、三氟甲基、或三氟甲氧基。

在一些实施方案中,所述 R^{2b} 独立地选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷硫基、卤代 C₁₋₄ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₄ 烷基氨基。

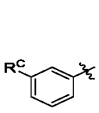
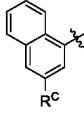
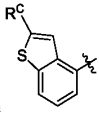
在一些实施方案中,所述 R^{2b} 独立地选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷硫基、卤代 C₁₋₃ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₃ 烷基氨基。

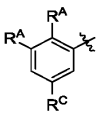
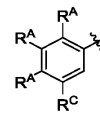
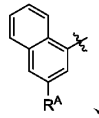
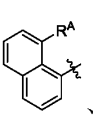
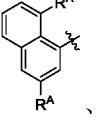
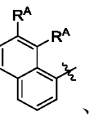
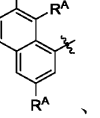
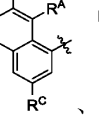
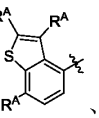
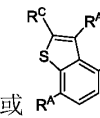
并噻吩基。

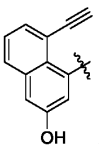
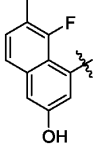
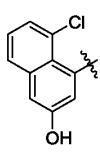
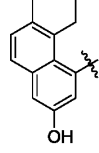
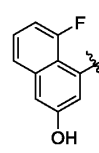
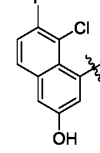
在一些实施方案中，所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团：、、 或 。在一些实施方案中，所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的

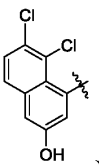
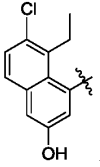
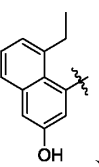
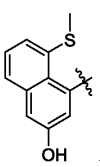
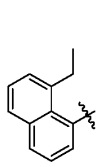
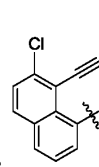
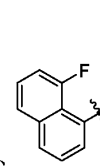
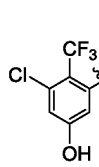
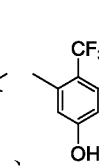
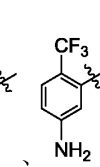
。在一些实施方案中，所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的 。

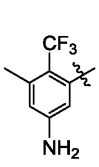
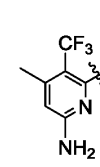
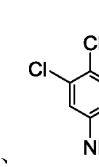
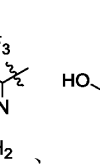
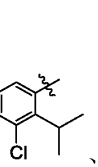
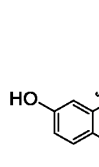
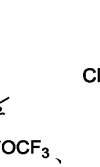
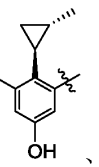
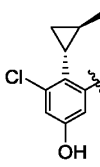
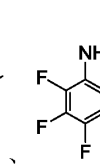
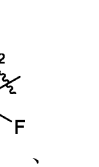
在一些实施方案中，所述环 A 任选地被一个或多个 R^A 取代。在一些实施方案中，所述环 A 不被 R^C 取代。

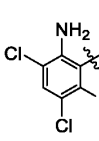
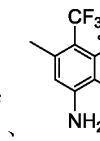
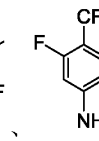
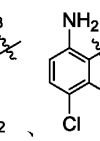
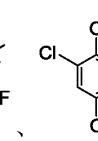
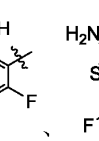
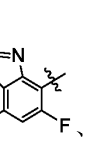
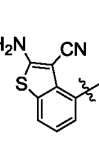
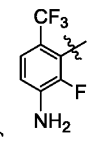
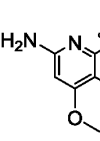
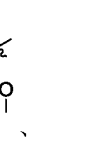
在一些实施方案中，所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 取代的如下基团：、、、、、或 。在一些实施方案中，所述环 A 选自

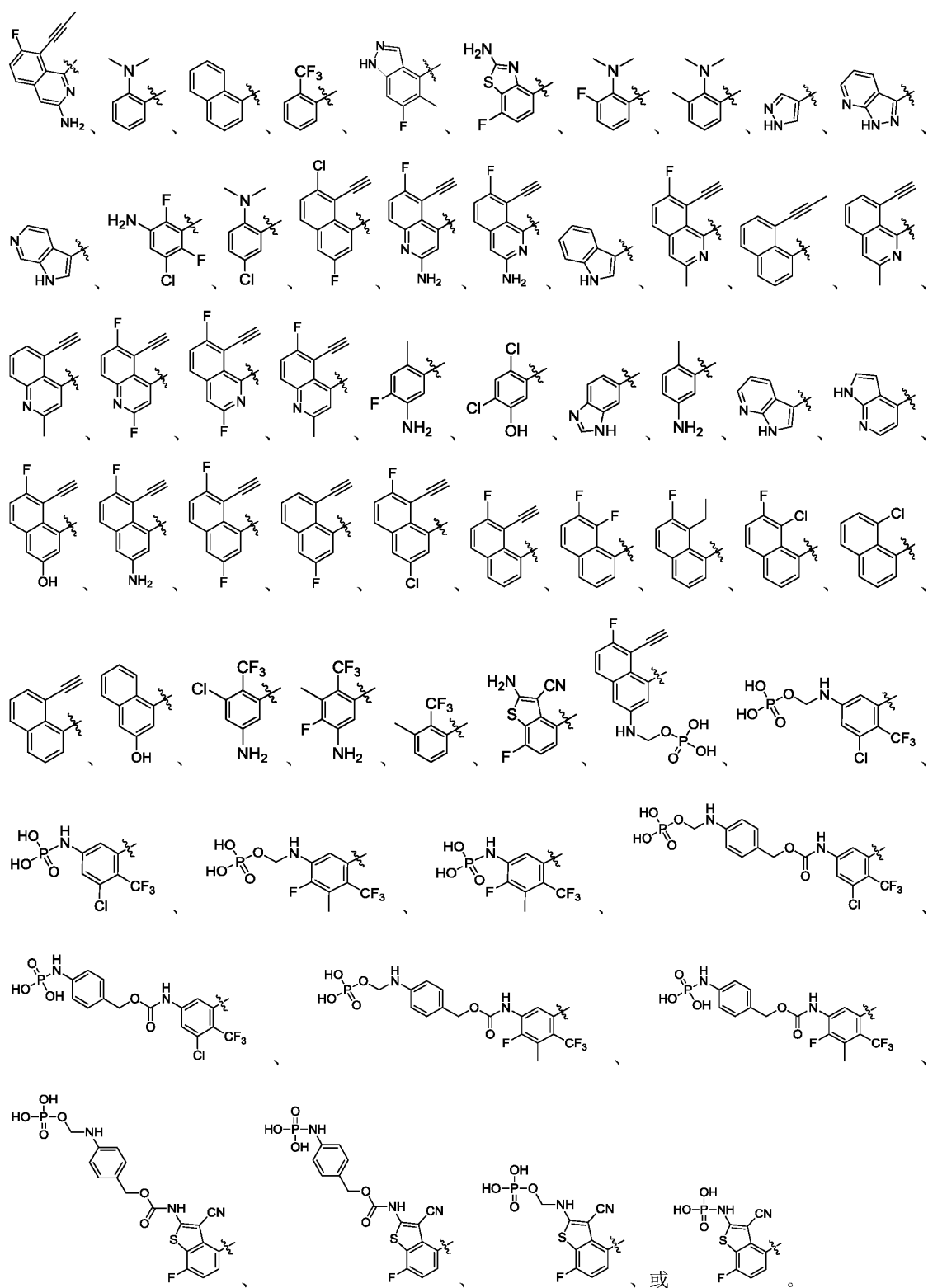
、、、、、、、、、、或 。

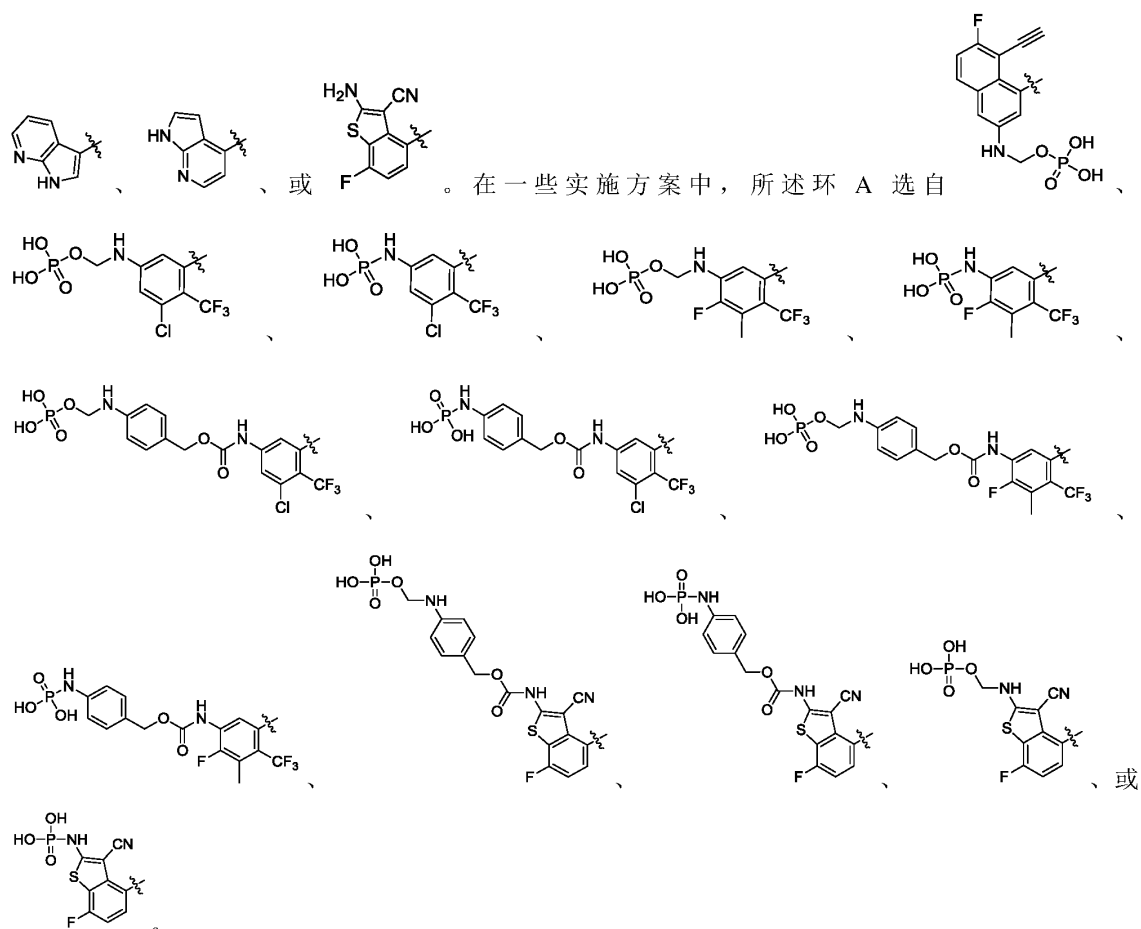
在一些实施方案中，所述环 A 选自 、、、、、、

、、、、、、、、、、

、、、、、、、、、、、

、、、、、、、、、、、





在一些实施方案中, 所述每个 R^A 独立地选自氘、氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{A1} 取代的如下基团: C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述每个 R^A 独立地选自氘、氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{A1} 取代的如下基团: C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、3-6 元环烷基、4-7 元杂环基、苯基、或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述每个 R^A 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{A1} 取代的如下基团: 甲基、乙基、异丙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、3-6 元环烷基、或 4-7 元杂环烷基。

在一些实施方案中, 所述每个 R^A 独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{A1} 取代的如下基团: 甲基、乙基、异丙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、环丙烷基、环丁烷基、氧杂环丁烷基、或氮杂环丁烷基。

在一些实施方案中, 所述每个 R^A 独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{A1} 取代的如下基团: 甲基、乙基、异丙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、或环丙烷基。

在一些实施方案中, 所述每个 R^A 独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、羟基亚甲基、甲氧基、三氟甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、三氟甲硫基、或任选被 -F、-Cl、-Br、或甲基取代的环丙烷基。

在一些实施方案中, 所述每个 R^A 独立地选自氘、-F、-Cl、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、

乙炔基、丙炔基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二甲基氨基、甲硫基、或被甲基取代的环丙烷基。

在一些实施方案中，所述每个 R^A 独立地选自氘、-F、-Cl、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、乙炔基、或三氟甲基。

在一些实施方案中，所述每个 R^{A1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷硫基、卤代 C₁₋₃ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₃ 烷基氨基。

在一些实施方案中，所述每个 R^{A1} 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、氟代甲基、或氟代甲氧基。

在一些实施方案中，所述每个 R^A 独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、三氟甲基、或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，所述每个 R^{A1} 独立地选自 -F、-Cl、-Br、或甲基。

在一些实施方案中，所述 Z 选自单键、-S-、-O-、或任选地被一个或多个 R^Z 取代的如下基团：-NH-、或-N(C₁₋₆ 烷基)-。

在一些实施方案中，所述 Z 选自单键、-S-、-O-、-NH-、或-N(C₁₋₄ 烷基)-。

在一些实施方案中，所述 Z 选自单键、-S-、-O-、-NH-、或-N(C₁₋₃ 烷基)-。

在一些实施方案中，所述 Z 选自单键、-O-、-NH-、或-N(CH₃)-。

在一些实施方案中，所述 Z 选自 -O-。

在一些实施方案中，所述每个 R^Z 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷硫基、卤代 C₁₋₄ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₄ 烷基氨基。

在一些实施方案中，所述每个 R^Z 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷硫基、卤代 C₁₋₃ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₃ 烷基氨基。

在一些实施方案中，所述每个 R^Z 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、或卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

在一些实施方案中，所述每个 R^Z 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、甲基、甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基、三氟甲基、或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，所述杂环基选自杂环烷基。在一些实施方案中，所述杂环基选自部分不饱和的杂环基。

在一些实施方案中，所述 3-12 元杂环基选自 3-12 元杂环烷基或苯并 4-6 元杂环基。在一些实施方案中，所述 3-12 元杂环基 C₁₋₆ 亚烷基选自 3-12 元杂环烷基 C₁₋₆ 亚烷基或苯并 4-6 元杂环基 C₁₋₆ 亚烷基。

在一些实施方案中，所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-10 元环烷基 C₁₋₄ 亚烷基、3-10 元杂环基 C₁₋₄ 亚烷基、6-10 元芳基 C₁₋₄ 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C₁₋₄ 亚烷基。

在一些实施方案中，所述 3-10 元杂环基选自 3-10 元杂环烷基或苯并 4-6 元杂环基。在一些实施方案中，所述 3-10 元杂环基 C₁₋₄ 亚烷基选自 3-10 元杂环烷基 C₁₋₄ 亚烷基或苯并 4-6 元杂环基 C₁₋₄ 亚烷基。

在一些实施方案中，所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团：C₁₋₄ 烷基、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、4-10 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基、苯基 C₁₋₃ 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中，所述 4-10 元杂环基选自 4-10 元杂环烷基或苯并 4-6 元杂环基。在一些实施方案中，所述 4-10 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基选自 4-10 元杂环烷基 C₁₋₃ 亚烷基或苯并 4-6 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中，所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 3-10 元杂环基或 3-10 元杂环基

C₁₋₃ 亚烷基。在一些实施方案中,所述 R³ 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 4-10 元或 4-9 元或 4-8 元或 5-9 元杂环基。在一些实施方案中,所述 R³ 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 4-10 元或 4-9 元或 4-8 元或 5-9 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R³ 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 4-10 元杂环烷基或 4-10 元杂环烷基 C₁₋₃ 亚烷基。在一些实施方案中,所述 R³ 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 4-10 元或 4-9 元或 4-8 元或 5-9 元杂环烷基。在一些实施方案中,所述 R³ 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 4-10 元或 4-9 元或 4-8 元或 5-9 元杂环烷基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R³ 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C₁₋₄ 烷基、3-8 元环烷基、4-10 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、4-10 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基、苯基 C₁₋₃ 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R³ 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C₁₋₄ 烷基、3-8 元环烷基、4-10 元杂环基、5-6 元杂芳基、3-8 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、4-10 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C₁₋₃ 亚烷基。

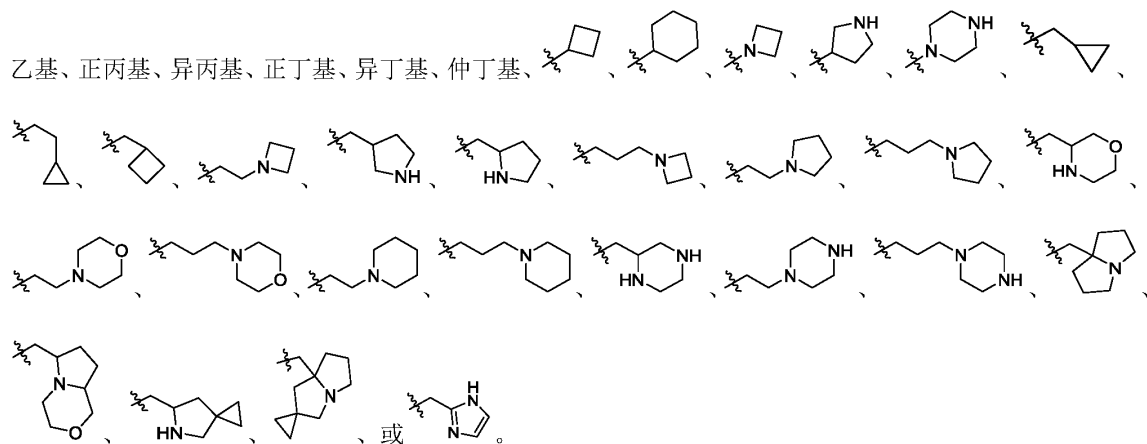
在一些实施方案中,所述 R³ 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C₁₋₄ 烷基、4-10 元杂环基、3-8 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、4-10 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R³ 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C₁₋₄ 烷基、4-10 元杂环烷基、3-8 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、4-10 元杂环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R³ 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、六氢-1H-吡咯嗪基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基、四氢-1'H,3'H-吡咯并[环丙烷-1,2'-吡咯烷]、环丙基 C₁₋₃ 亚烷基、环丁基 C₁₋₃ 亚烷基、环戊基 C₁₋₃ 亚烷基、环己基 C₁₋₃ 亚烷基、氮杂环丁基 C₁₋₃ 亚烷基、四氢吡咯基 C₁₋₃ 亚烷基、吗啉基 C₁₋₃ 亚烷基、哌啶基 C₁₋₃ 亚烷基、哌嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、六氢-1H-吡咯嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基 C₁₋₃ 亚烷基、四氢-1'H,3'H-吡咯并[环丙烷-1,2'-吡咯烷]C₁₋₃ 亚烷基、或咪唑基 C₁₋₃ 亚烷基。

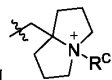
在一些实施方案中,所述 R³ 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环己基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、环丙基 C₁₋₃ 亚烷基、环丁基 C₁₋₃ 亚烷基、环戊基 C₁₋₃ 亚烷基、氮杂环丁基 C₁₋₃ 亚烷基、四氢吡咯基 C₁₋₃ 亚烷基、吗啉基 C₁₋₃ 亚烷基、哌啶基 C₁₋₃ 亚烷基、哌嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、六氢-1H-吡咯嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基 C₁₋₃ 亚烷基、四氢-1'H,3'H-吡咯并[环丙烷-1,2'-吡咯烷]C₁₋₃ 亚烷基、或咪唑基 C₁₋₃ 亚烷基。

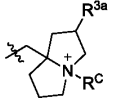
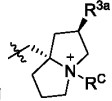
在一些实施方案中,所述 R³ 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: 甲基、

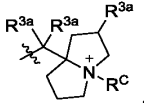
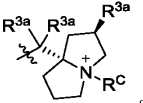


在一些实施方案中,所述 R³ 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的六氢-1H-吡咯嗪基 C₁₋₃ 亚烷基。

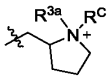
在一些实施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 。在一些实施方案中, 所

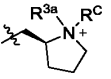
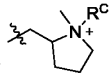
述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的 。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多

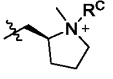
个 R^{3a} 取代的 。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的 。在

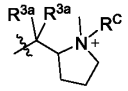
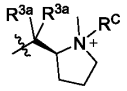
一些实施方案中, 所述 R^3 选自 。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自 。

在一些实施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的四氢吡咯基 C_{1-3} 亚烷基。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的 。在一些实施方案中, 所述 R^3

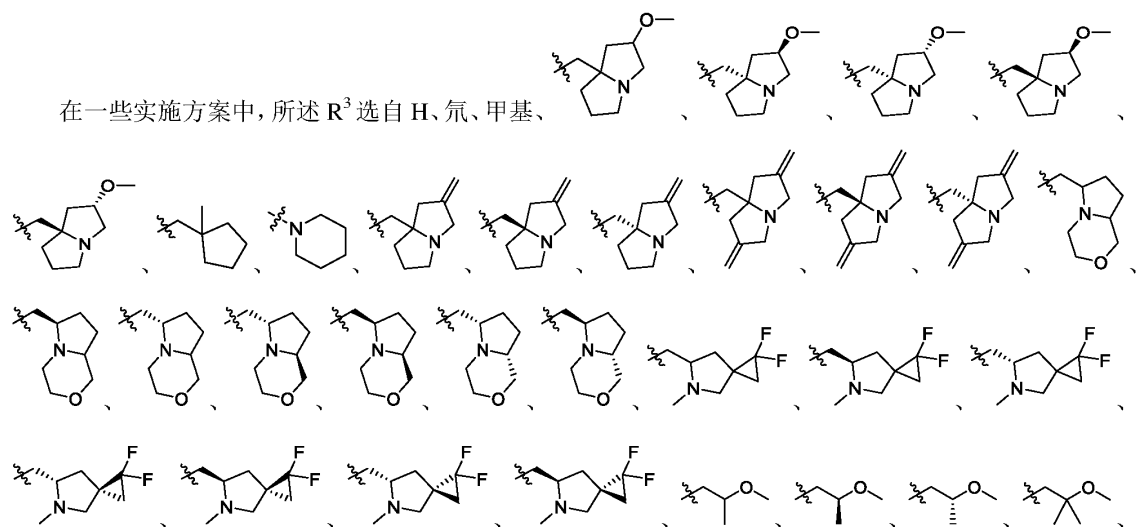
选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的 。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a}

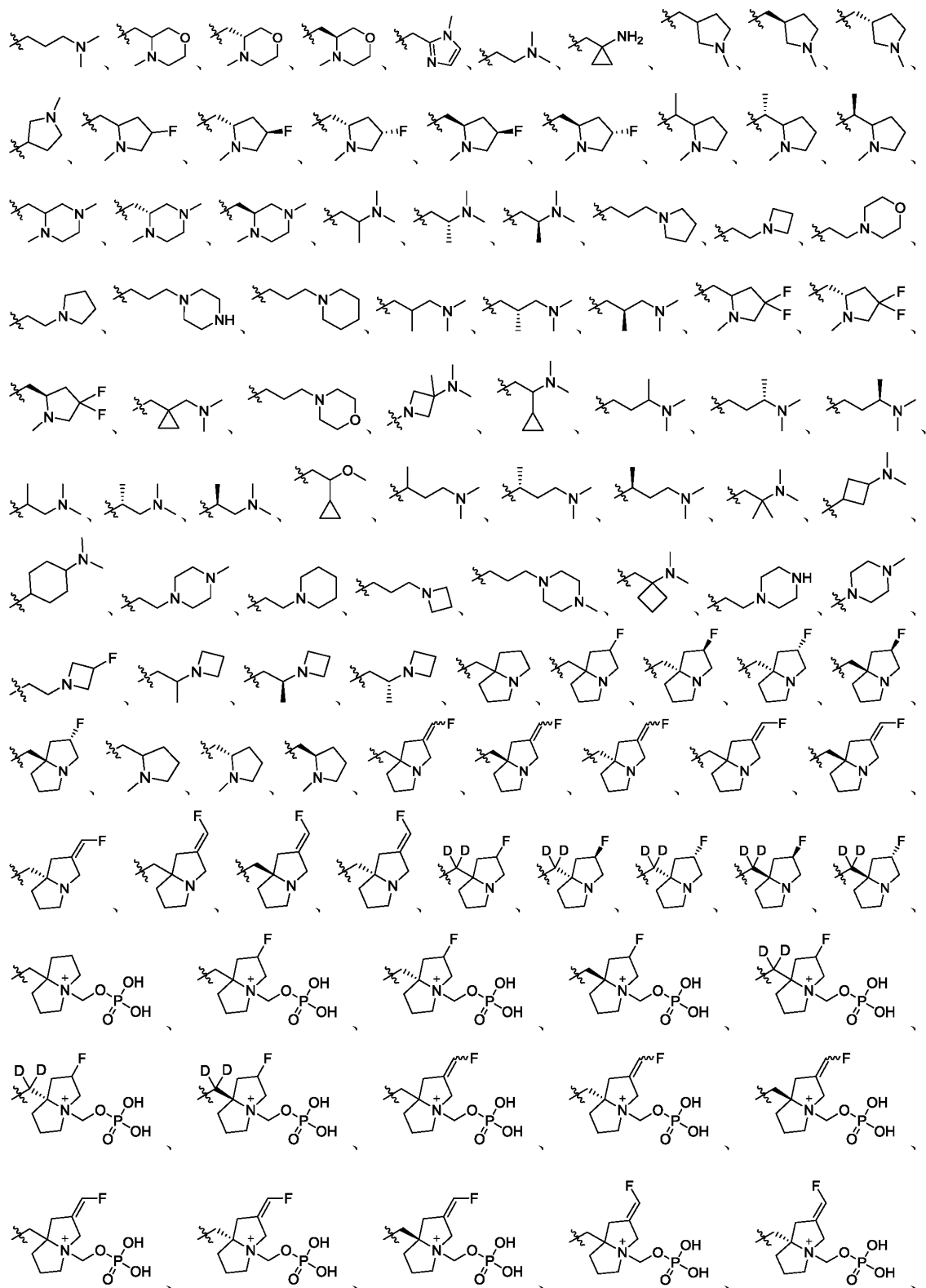
取代的 。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的 。在一些实

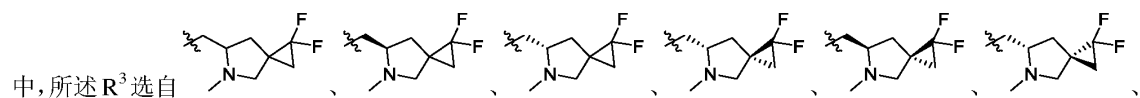
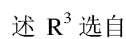
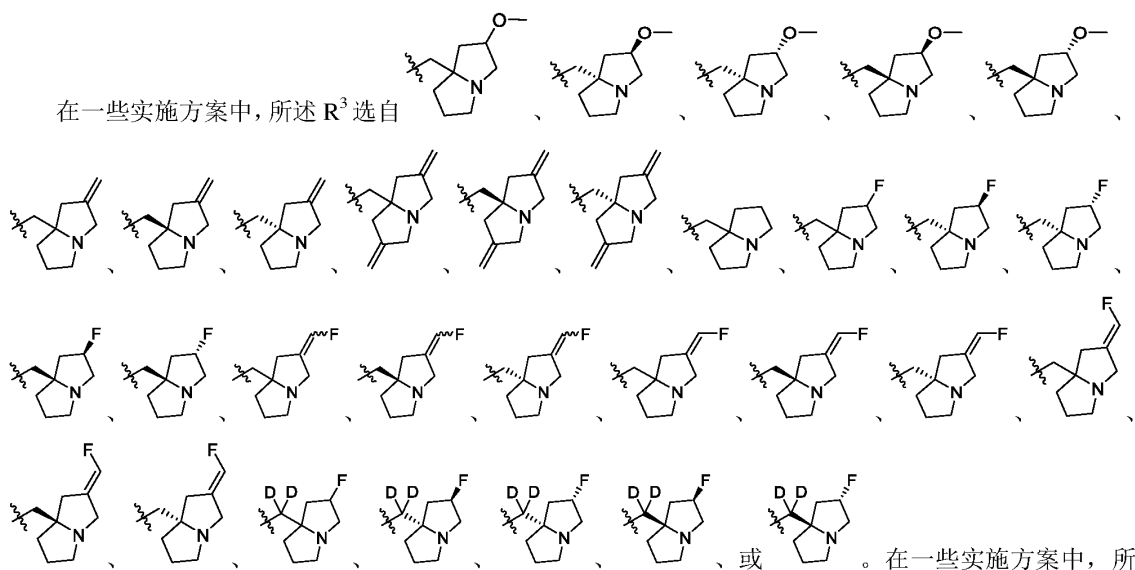
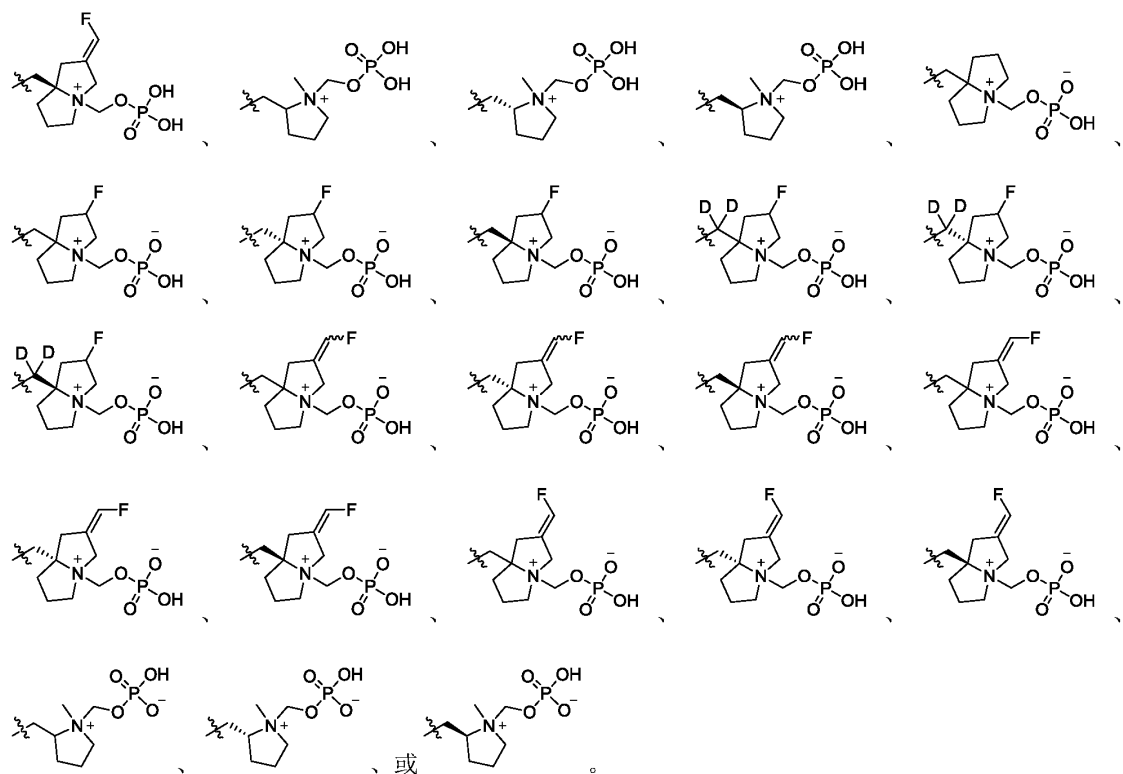
施方案中, 所述 R^3 选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的 。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自

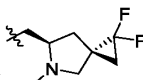
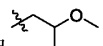
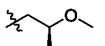
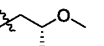
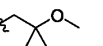
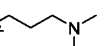
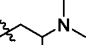
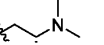
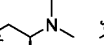
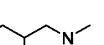
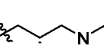
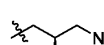
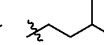
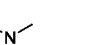
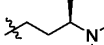
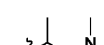
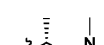
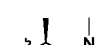
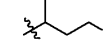
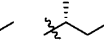
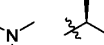
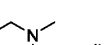
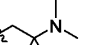
。在一些实施方案中, 所述 R^3 选自 。

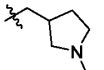
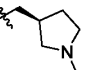
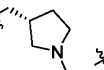
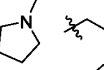
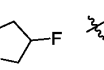
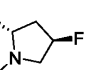
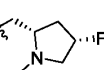
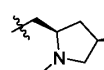
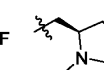
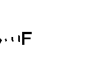
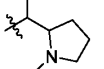
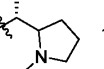
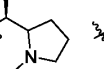
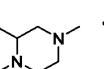
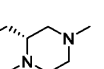
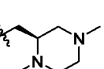
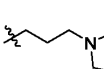
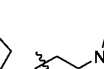
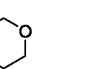
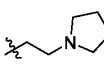
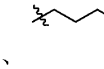
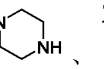
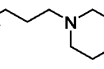
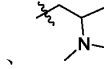
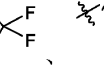
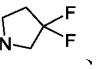
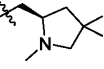
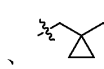
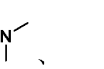
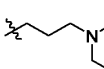
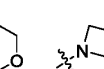
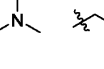
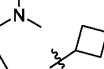
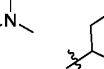
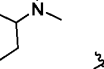
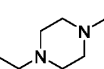
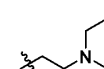
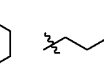
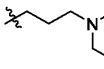
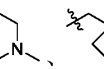
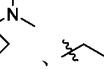
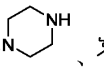
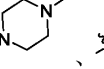
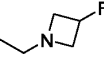
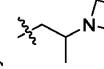
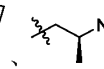
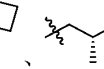
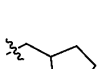
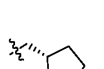
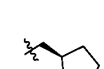
在一些实施方案中, 所述 R^3 任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。在一些实施方案中, 所述 R^3 不被 R^C 取代。

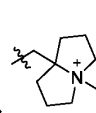
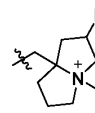
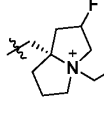
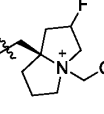
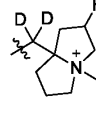
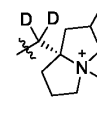
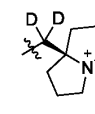
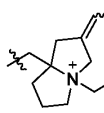
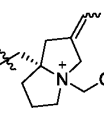
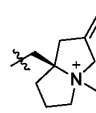
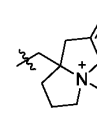
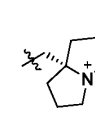
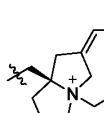
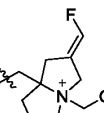
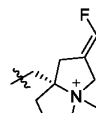
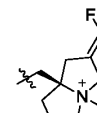
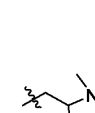


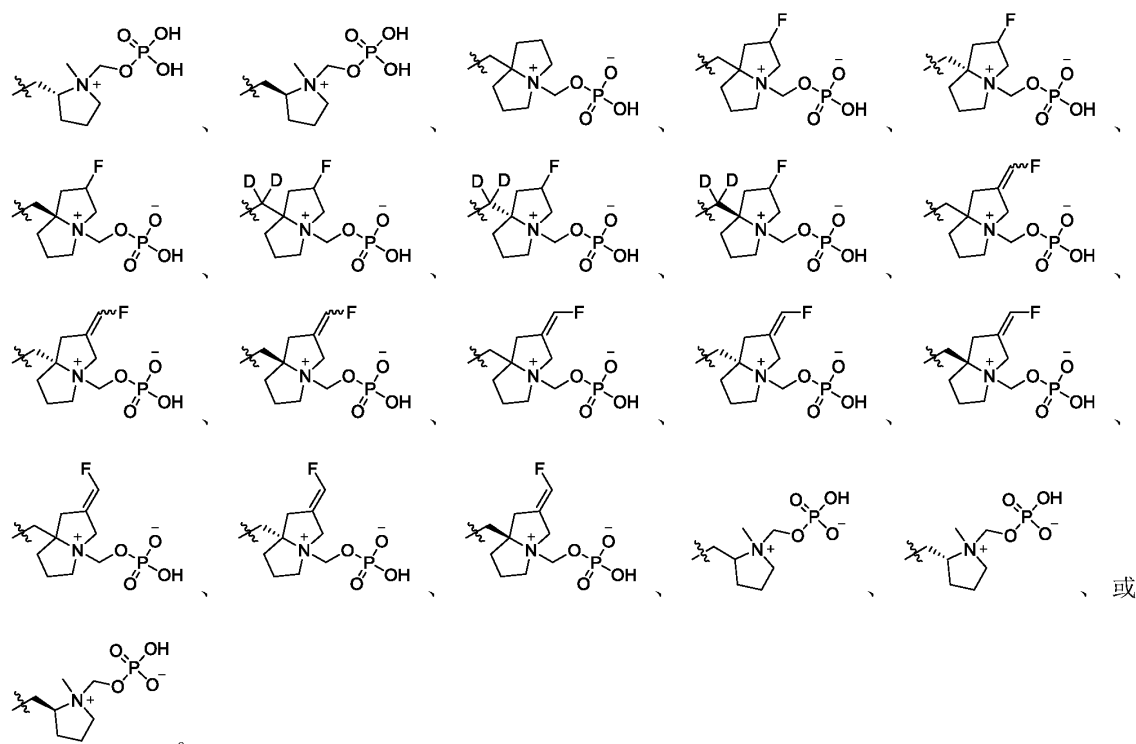




或 。在一些实施方案中,所述 R^3 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或 。在一些

实施方案中,所述 R^3 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或 。在一些实施方案中,所述 R^3 选自

、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、



在一些实施方案中,所述每个 R^{3a} 取代的位置独立地选自 R^3 中的环状部分和/或亚烷基部分。在一些实施方案中,所述每个 R^{3a} 取代的位置为 R^3 中的环状部分。在一些实施方案中,所述每个 R^{3a} 取代的位置为 R^3 中的亚烷基部分。

在一些实施方案中,所述每个 R^{3a} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{3b} 取代的如下基团: =NH、=CH₂、=N(C₁₋₄ 烷基)、=CH(C₁₋₄ 烷基)、=C(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、或二 C₁₋₄ 烷基氨基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{3a} 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{3b} 取代的如下基团: =NH、=CH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、或二甲基氨基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{3a} 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、=CH₂、=CHF、=CF₂、甲基、甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、或二甲基氨基亚甲基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{3b} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、或二 C₁₋₃ 烷基氨基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{3b} 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、甲氧基、乙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、或二乙基氨基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{3b} 独立地选自 -F、-Cl、-NH₂、甲基、甲氧基、甲基氨基、或二甲基氨基。

在一些实施方案中,环 B 任选地被一个或多个 R^C 取代,并且任选地被一个或多个 R^B 取代;环 A 任选地被一个或多个 R^C 取代,并且任选地被一个或多个 R^A 取代; R^3 任选地被一个或多个 R^C 取代,并且任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。在一些实施方案中,环 B 任选地被一个或多个 R^C 取代,并且任选地被一个或多个 R^B 取代;环 A 任选地被一个或多个 R^C 取代,并且任选地被一个或多个 R^A 取代; R^3 任选地被一个或多个 R^C 取代,并且任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。

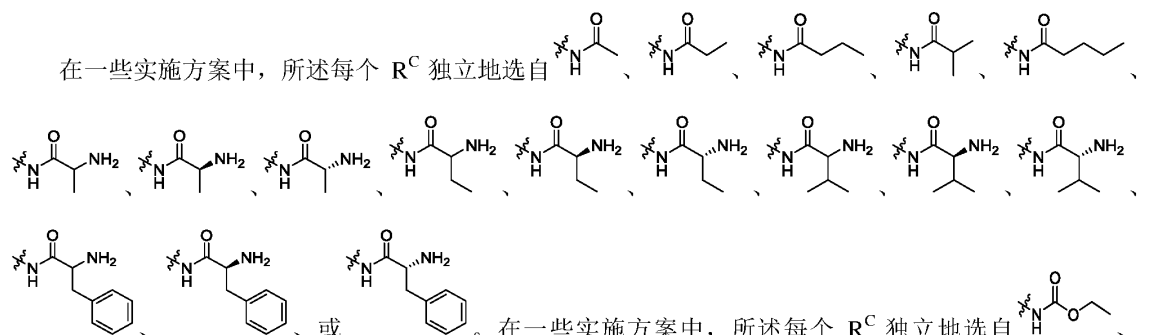
在一些实施方案中,环 B 被一个或多个 R^C 取代,并且任选地被一个或多个 R^B 取代。在一些实施方案

亚烷基 $\text{NR}^{\text{C1}}\text{P}(\text{O})\text{HOH}$ 、 $-\text{NR}^{\text{C1}}\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{NR}^{\text{C1}}\text{P}(\text{O})\text{HOR}^{\text{C2}}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{HOH}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{HOR}^{\text{C2}}$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{OP}(\text{O})\text{HOH}$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{OP}(\text{O})\text{HOR}^{\text{C2}}$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{NR}^{\text{C1}}\text{P}(\text{O})\text{HOH}$ 、或 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{NR}^{\text{C1}}\text{P}(\text{O})\text{HOR}^{\text{C2}}$ 。

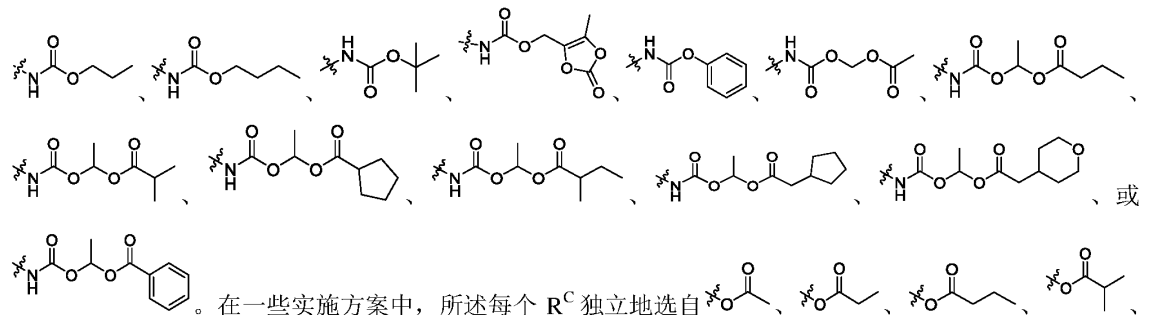
在一些实施方案中,所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OH)_2$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OH)_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OH)_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OH)_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-2}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC_{1-2}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OH)_2$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOH$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)HOH$ 、 $-NR^{C1}P(O)HOH$ 、 $-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOH$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOH$ 、 $-OP(O)HOH$ 、 $-OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOH$ 、或 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOH$ 。

在一些实施方案中，所述每个 R^C 独立地选自

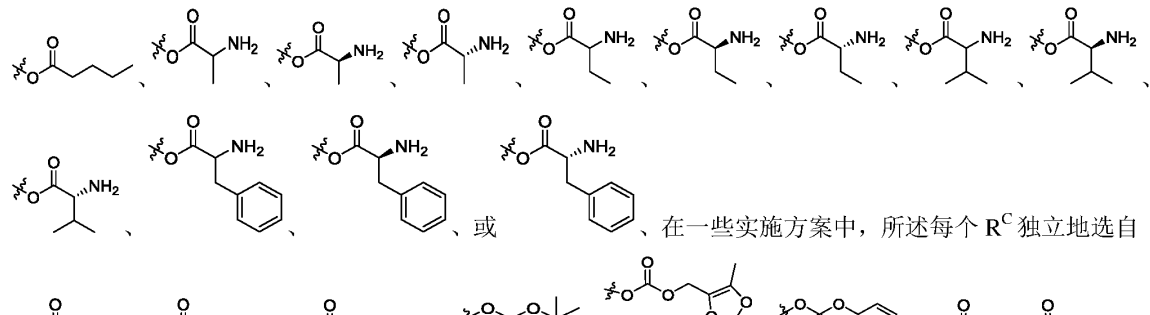
在一些实施方案中,所述每个 R^C 独立地选自



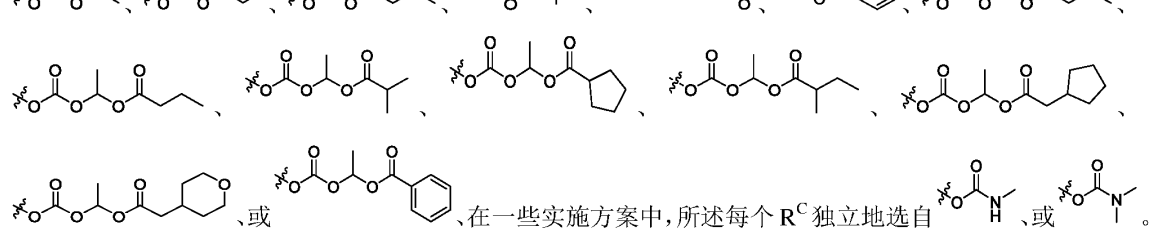
。在一些实施方案中,所述每个 R^C 独立地选自



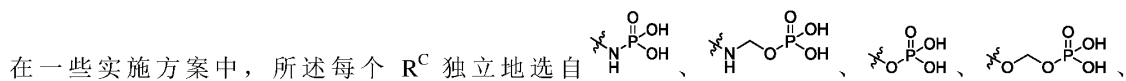
。在一些实施方案中,所述每个 R^C 独立地选自



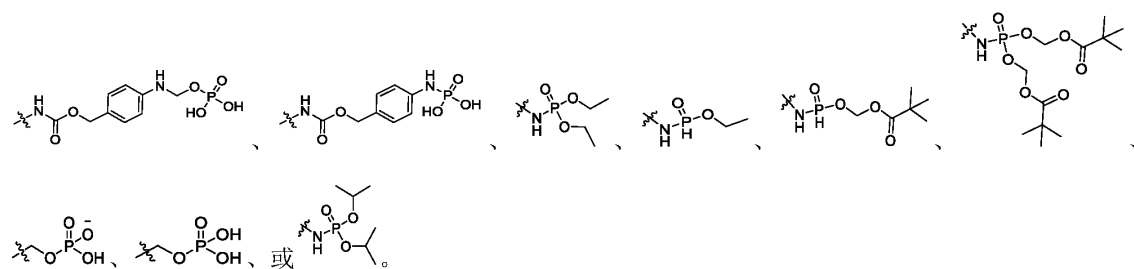
。在一些实施方案中,所述每个 R^C 独立地选自



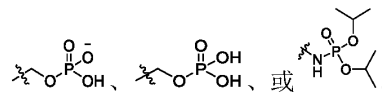
在一些实施方案中,所述每个 R^C 独立地选自



、



、或



在一些实施方案中,所述 R^{C1} 独立地选自 H、或 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C1} 独立地选自 H、或 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C1} 独立地选自 H、甲基、乙基、或异丙基。

在一些实施方案中,所述 R^{C1} 独立地选自 H 或甲基。

在一些实施方案中,所述 R^{C1} 独立地选自 H。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-10 元环烷基 C_{1-6} 亚烷基、3-10 元杂环基 C_{1-6} 亚烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烷基 C_{1-4} 亚烷基、3-8 元杂环基 C_{1-4} 亚烷基、6-10 元芳基 C_{1-4} 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C_{1-4} 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、3-6 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、苯基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 中所述“杂烷基”部分选自烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、二烷基氨基亚烷基、烷氧基亚烷基氧基、烷氧基亚烷基氨基、烷基氨基亚烷基氧基、烷基氨基亚烷基氨基基、二烷基氨基亚烷基氧基、或二烷基氨基亚烷基氨基基。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-3} 烷基氨基 C_{1-3} 亚烷基、二 C_{1-2} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基 C_{1-3} 亚烷基氧基、 C_{1-3} 烷基氨基 C_{1-3} 亚烷基氨基基、二 C_{1-2} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基氧基、二 C_{1-2} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基氨基基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、3-6 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、苯基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-2} 亚烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基、二 C_{1-2} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-2} 亚烷基氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-2} 亚烷基氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基氧基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基氨基基、二 C_{1-2} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基氧基、二 C_{1-2} 烷基氨基 C_{1-2} 亚烷基氨基基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、3-6 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、苯基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷氧基亚甲基、 C_{1-5} 烷基氨基亚甲基、二 C_{1-2} 烷基氨基亚甲基、 C_{1-5} 烷氧基亚甲基氧基、 C_{1-5} 烷氧基亚甲基氨基、 C_{1-5} 烷基氨基亚甲基氧基、 C_{1-5} 烷基氨基亚甲基氨基基、二 C_{1-2} 烷基氨基亚甲基氧基、二 C_{1-2} 烷基氨基亚甲基氨基基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、3-6 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、苯基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基。

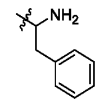
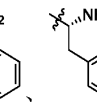
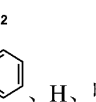
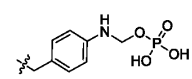
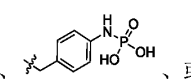
在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、4-6 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、苯基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基。

在一些实施方案中,所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉基、二氧杂环戊烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、环丙基 C_{1-3} 亚烷基、环丁基 C_{1-3} 亚烷基、环戊基 C_{1-3} 亚烷基、环己基 C_{1-3} 亚烷基、氮杂环丁基 C_{1-3} 亚烷基、氧杂环丁基 C_{1-3} 亚烷基、吡咯烷基 C_{1-3}

亚烷基、四氢呋喃基 C₁₋₃ 亚烷基、哌啶基 C₁₋₃ 亚烷基、四氢吡喃基 C₁₋₃ 亚烷基、哌嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、吗啉基 C₁₋₃ 亚烷基、二氧杂环戊烯基 C₁₋₃ 亚烷基、苯基 C₁₋₃ 亚烷基、吡咯基 C₁₋₃ 亚烷基、吡唑基 C₁₋₃ 亚烷基、咪唑基 C₁₋₃ 亚烷基、吡啶基 C₁₋₃ 亚烷基、哒嗪基 C₁₋₃ 亚烷基、嘧啶基 C₁₋₃ 亚烷基、或吡嗪基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中，所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环戊基、苯基、环戊基 C₁₋₃ 亚烷基、四氢吡喃基 C₁₋₃ 亚烷基、二氧杂环戊烯基 C₁₋₃ 亚烷基、或苯基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中，所述 R^{C2} 独立地选自 H、或任选被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环戊基、苯基、环戊基亚甲基、、、苄基、或苯基亚乙基。

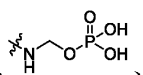
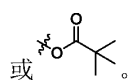
在一些实施方案中，所述 R^{C2} 独立地选自 、、、正丙基、异丙基、、、、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、、、、环戊基、苯基、环戊基亚甲基、、、、、H、甲基、乙基、、、或 。

在一些实施方案中，所述每个 R^{C3} 独立地选自氖、氧代、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷硫基、卤代 C₁₋₃ 烷基氨基、卤代二 C₁₋₃ 烷基氨基、-P(O)(OH)₂、-C₁₋₃ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₃ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-OC₁₋₃ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-P(O)HOH、-C₁₋₃ 亚烷基 P(O)HOH、-C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)HOH、-C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 P(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-OP(O)HOH、-OC₁₋₃ 亚烷基 P(O)HOH、-OC₁₋₃ 亚烷基 OP(O)HOH、-OC₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-C(O)NR^{C1}C₁₋₄ 烷基、-NR^{C1}C(O)C₁₋₄ 烷基、-NR^{C1}C(O)OC₁₋₄ 烷基、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C₁₋₄ 烷基、-C(O)OC₁₋₄ 烷基、-OC(O)C₁₋₄ 烷基、-OC(O)OC₁₋₄ 烷基、或 -OC(O)NR^{C1}C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中，所述每个 R^{C3} 独立地选自氖、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、氟代甲基、氟代甲氧基、-C₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-C₁₋₂ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₂ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₂ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-C₁₋₂ 亚烷基 OP(O)HOH、-C₁₋₂ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₂ 亚烷基 OP(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₂ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-OP(O)HOH、-OC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)HOH、-OC₁₋₂ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-C(O)NR^{C1}C₁₋₄ 烷基、-NR^{C1}C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)OC₁₋₄ 烷基、或 -OC(O)C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中，所述每个 R^{C3} 独立地选自氖、氧代、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NHP(O)(OH)₂、-NHC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-NHC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)(OH)₂、-NHP(O)HOH、-NHC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)HOH、-NHC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)HOH、-OP(O)HOH、-OC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)HOH、-OC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)HOH、-C(O)NR^{C1}C₁₋₄ 烷基、-NR^{C1}C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)OC₁₋₄ 烷基、或 -OC(O)C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中，所述每个 R^{C3} 独立地选自氖、氧代、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基氨基、二甲基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NHP(O)(OH)₂、-NHC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-NHC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)(OH)₂、-NHP(O)HOH、-NHC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)HOH、-NHC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)HOH、-OP(O)HOH、-OC₁₋₂ 亚烷基 OP(O)HOH、-OC₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)HOH、-C(O)NR^{C1}C₁₋₄ 烷基、-NR^{C1}C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)OC₁₋₄ 烷基、或 -OC(O)C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中,所述每个 R^{C3} 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-OH、-NH₂、甲基、、、
或 。

在一些实施方案中,所述 R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、或 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

在一些实施方案中,所述 R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、或 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

在一些实施方案中,所述 R^4 选自 H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、或三氟甲氧基。

在一些实施方案中,所述 R^4 选自 H、氘、-F、或 -Cl。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自鎇离子化合物。在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自单鎇离子化合物。在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自双鎇离子化合物。在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自氮鎇离子化合物。在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自在环 A 部分形成的鎇离子化合物。在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自在环 B 部分形成的鎇离子化合物。在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自在 R^3 部分形成的鎇离子化合物。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自鎇离子化合物,其中,每个 R^C 独立地选自 -C₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、或 -C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自鎇离子化合物,其中,每个 R^C 独立地选自 -C₁₋₄ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₄ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、或 -C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自鎇离子化合物,其中,每个 R^C 独立地选自 -C₁₋₂ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-C₁₋₂ 亚烷基 NHP(O)(OH)₂、或 -C₁₋₂ 亚烷基 OP(O)(OH)₂。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐选自鎇离子化合物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自鎇离子化合物,式 (I) 化合物的药学上可接受的盐选自内盐。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自鎇离子化合物,式 (I) 化合物的药学上可接受的盐选自盐酸盐。

在一些实施方案中,式 (I) 化合物选自鎇离子化合物,式 (I) 化合物的药学上可接受的盐选自一盐酸盐。

在一些实施方案中,所述 C₁₋₁₂ 选自 C₁₋₁₀、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₄、C₁₋₃、或 C₁₋₂。

在一些实施方案中,所述 C₁₋₆ 烷基选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、或 C₁₋₂ 烷基。

在一些实施方案中,所述 C₁₋₆ 亚烷基选自 C₁₋₄ 亚烷基、C₁₋₃ 亚烷基、或 C₁₋₂ 亚烷基。

在一些实施方案中,所述卤素选自 -F、-Cl、-Br、或 -I。

在一些实施方案中,所述卤代选自氟代、氯代、或溴代。在一些实施方案中,所述卤代选自氟代或氯代。在一些实施方案中,所述卤代选自氟代。

在一些实施方案中,所述 3-12 元选自 3-10 元、3-8 元、3-6 元、4-10 元、4-9 元、4-8 元、4-7 元、4-6 元、5-10 元、5-8 元、或 5-6 元。

在一些实施方案中,所述亚杂烷基含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

在一些实施方案中,所述亚杂烷基含有 1 个或 2 个选自 N 或 O 的杂原子。

在一些实施方案中,所述亚杂烷基含有 1 个 N 原子和 1 个 O 原子。

在一些实施方案中,所述亚杂烷基含有1个N原子。

在一些实施方案中,所述亚杂烷基含有1个O原子。

在一些实施方案中,所述杂环烷基含有1个或2个选自N或O的杂原子。

在一些实施方案中,所述杂环烷基含有1个N原子。

在一些实施方案中,所述杂环烷基含有1个O原子。

在一些实施方案中,所述杂环烷基含有1个N原子和1个O原子。

在一些实施方案中,所述杂环基或杂芳基含有1个或2个选自N、O或S的杂原子。

在一些实施方案中,所述杂环基或杂芳基含有1个或2个N原子。

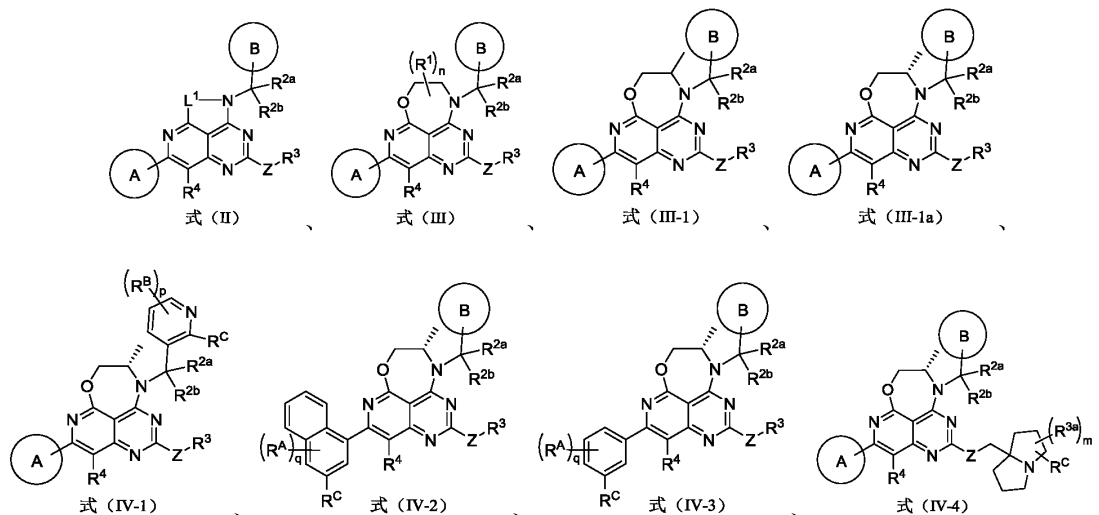
在一些实施方案中,所述杂环基或杂芳基含有1个N原子和1个O原子。

在一些实施方案中,所述杂环基或杂芳基含有1个N原子和1个S原子。

在一些实施方案中,所述杂环基或杂环烷基包括单环、螺环、并环或桥环。在一些实施方案中,所述杂环基或杂环烷基包括单环、并环、或螺环。

在一些实施方案中,本公开中的“一个或多个”可以指一个至十个以内的整数。例如“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个;或者,“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个或六个;或者,“一个或多个”指一个、两个、三个、或四个;或者,“一个或多个”指一个、两个或三个;或者,“一个或多个”指一个、或两个。

本公开涉及式(II)、(III)、(III-1)、(III-1a)、(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)化合物或其药学上可接受的盐,



其中, L^1 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 Z 、环A、环B部分如上定义; n 选自0、1、2、3、4或5; p 选自0、1、2、3、4或5; q 选自0、1、2、3、4或5; m 选自0、1、2、3、4或5。

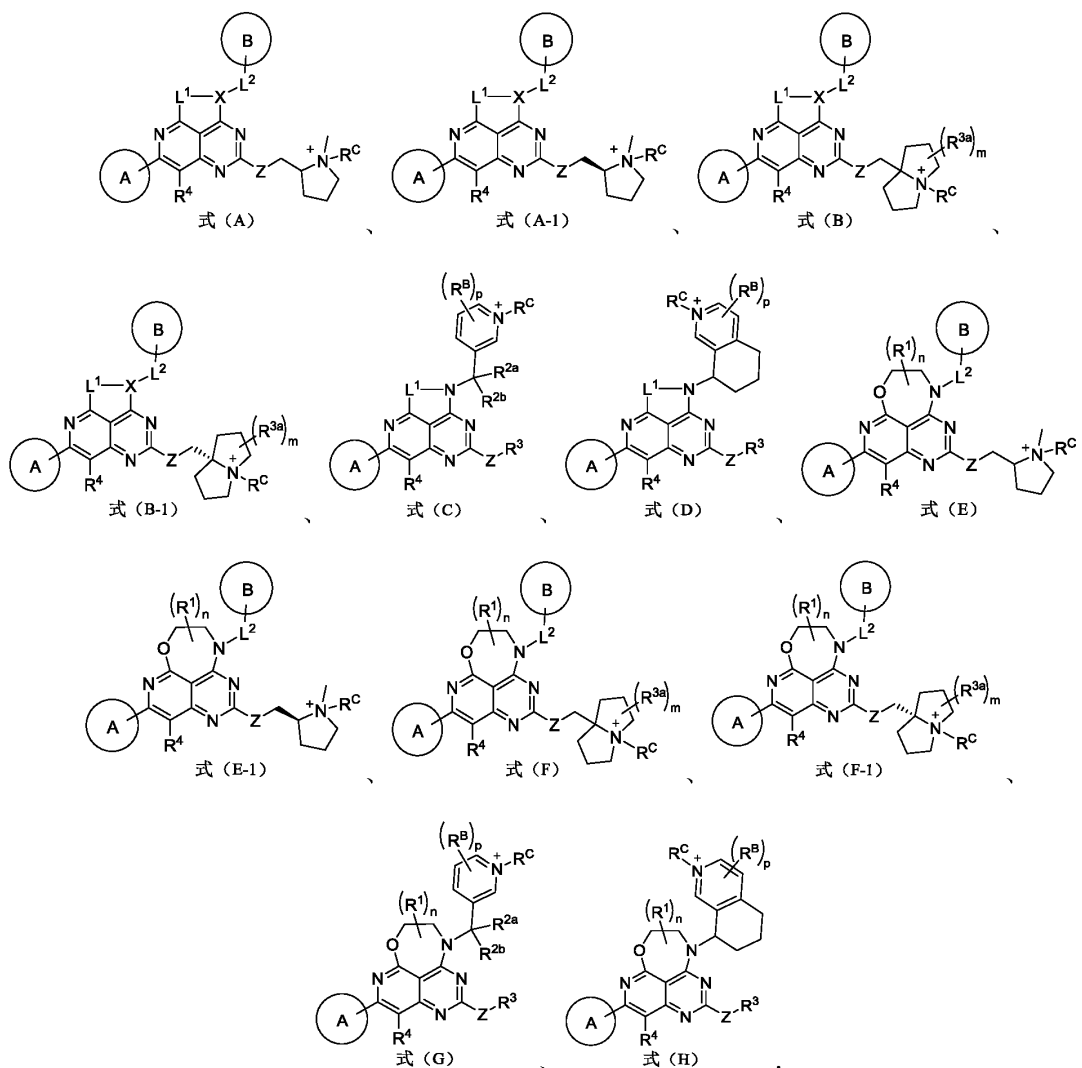
在一些实施方案中, n 选自0、1、2、或3。

在一些实施方案中, m 选自0、1、2、或3。

在一些实施方案中, p 选自0、1、2、或3。

在一些实施方案中, q 选自0、1、2、或3。

在一些实施方案中,本公开涉及式(A)、(A-1)、(B)、(B-1)、(C)、(D)、(E)、(E-1)、(F)、(F-1)、(G)、(H)化合物或其药学上可接受的盐,



其中, L^1 、 L^2 、 X 、 R^{3a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^B 、 R^C 、 R^1 、 Z 、环 A、环 B 部分如上定义; n 选自 0、1、2、3、4 或 5; m 选自 0、1、2、3、4 或 5; p 选自 0、1、2、3、4 或 5。

在一些实施方案中，R^C 选自 -C₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、或 -C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}。

在一些实施方案中，R^C 选自 -C₁₋₄ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₄ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、或 -C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}。

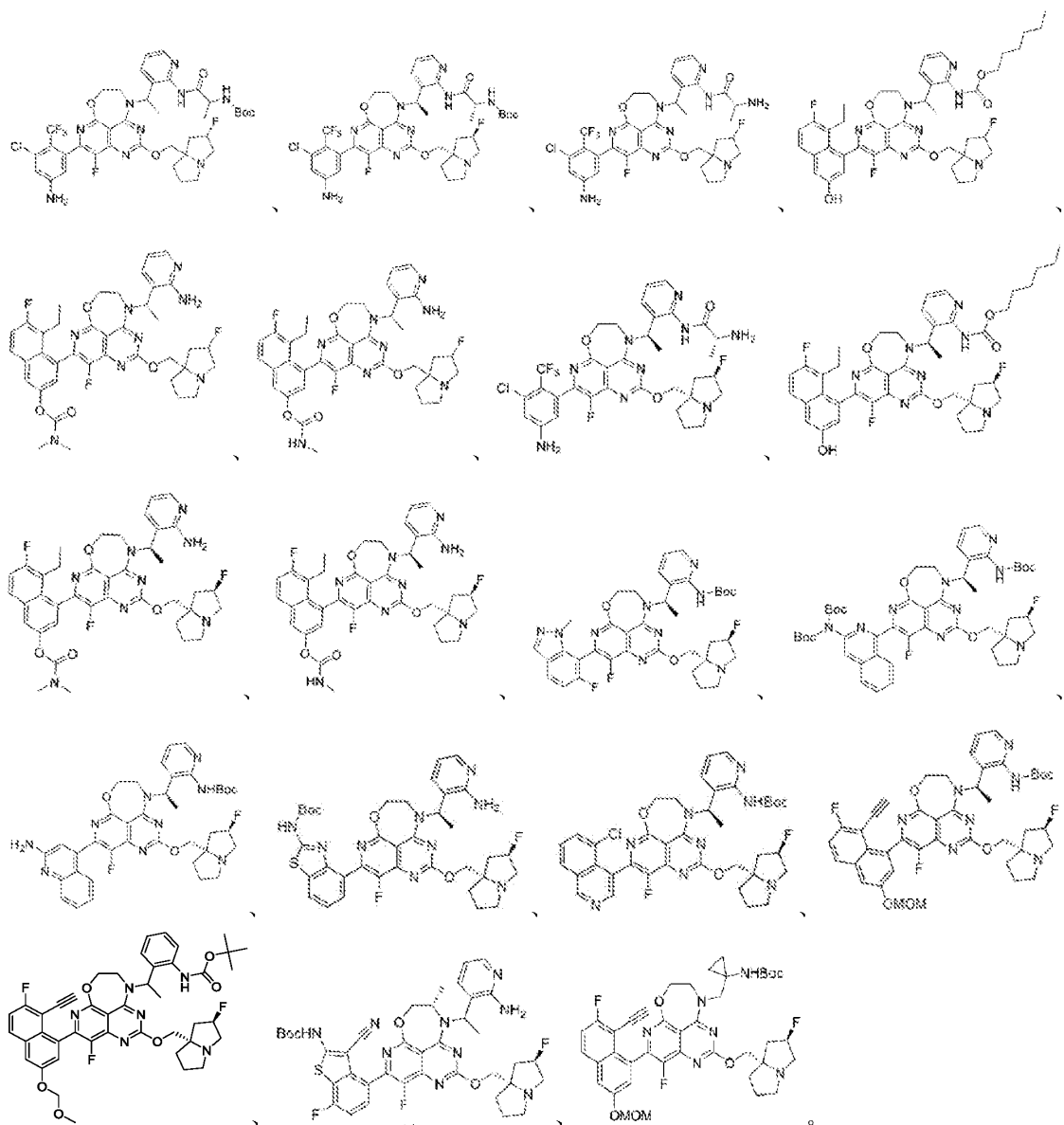
在一些实施方案中， R^C 选自 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $P(O)(OH)_2$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $NHP(O)(OH)_2$ 、或 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OH)_2$ 。

在一些实施方案中，n 选自 0、1、2、或 3。

在一些实施方案中，m 选自 0、1、2、或 3。

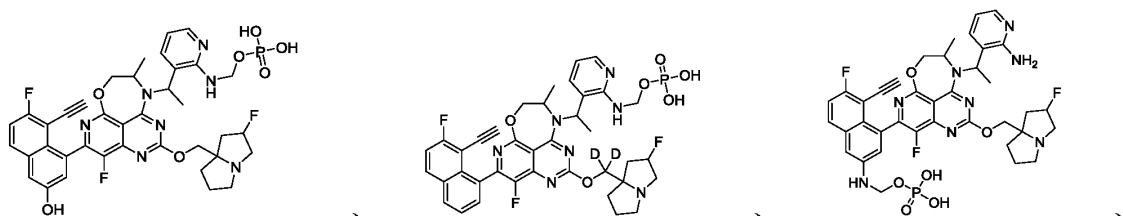
在一些实施方案中，p 选自 0、1、2、或 3。

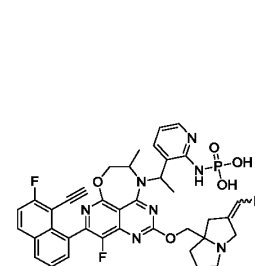
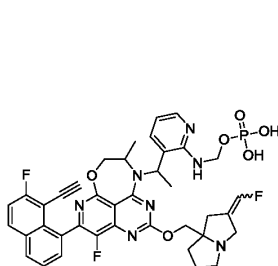
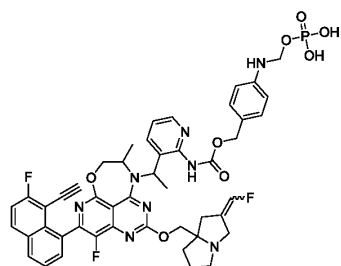
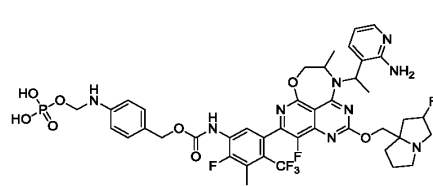
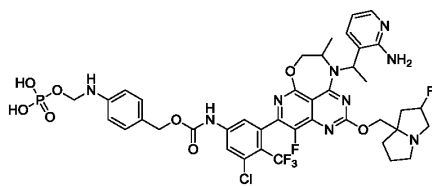
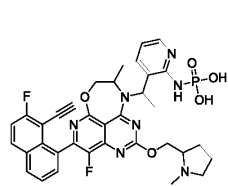
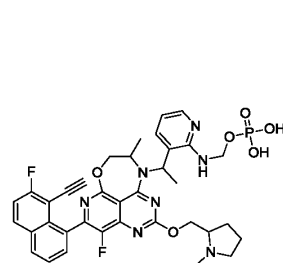
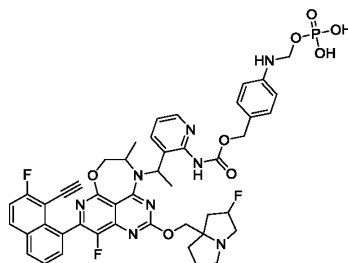
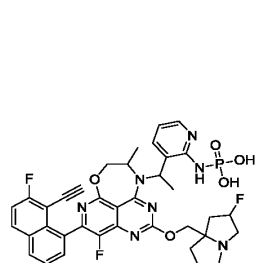
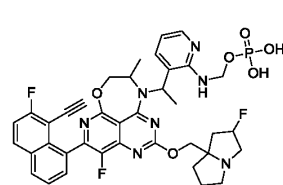
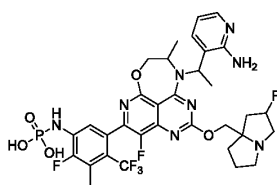
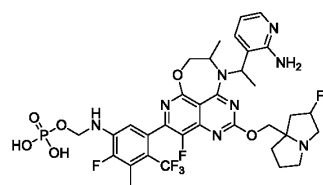
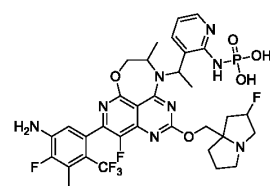
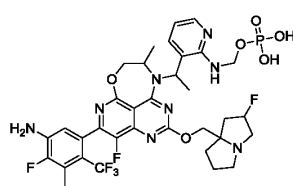
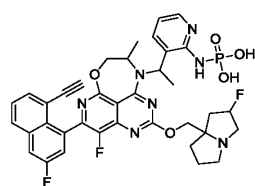
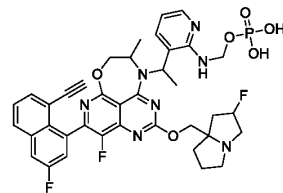
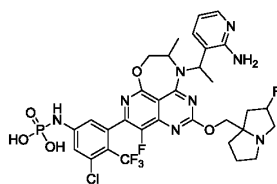
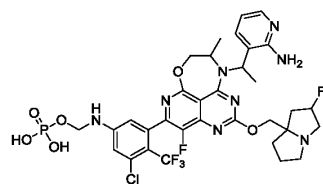
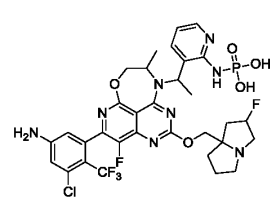
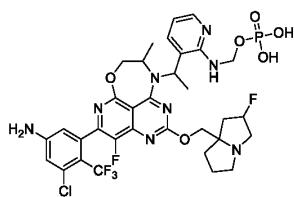
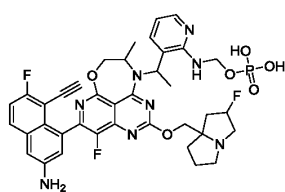
在一些实施方案中，本公开的化合物不包含以下化合物，或其药学上可接受的盐：

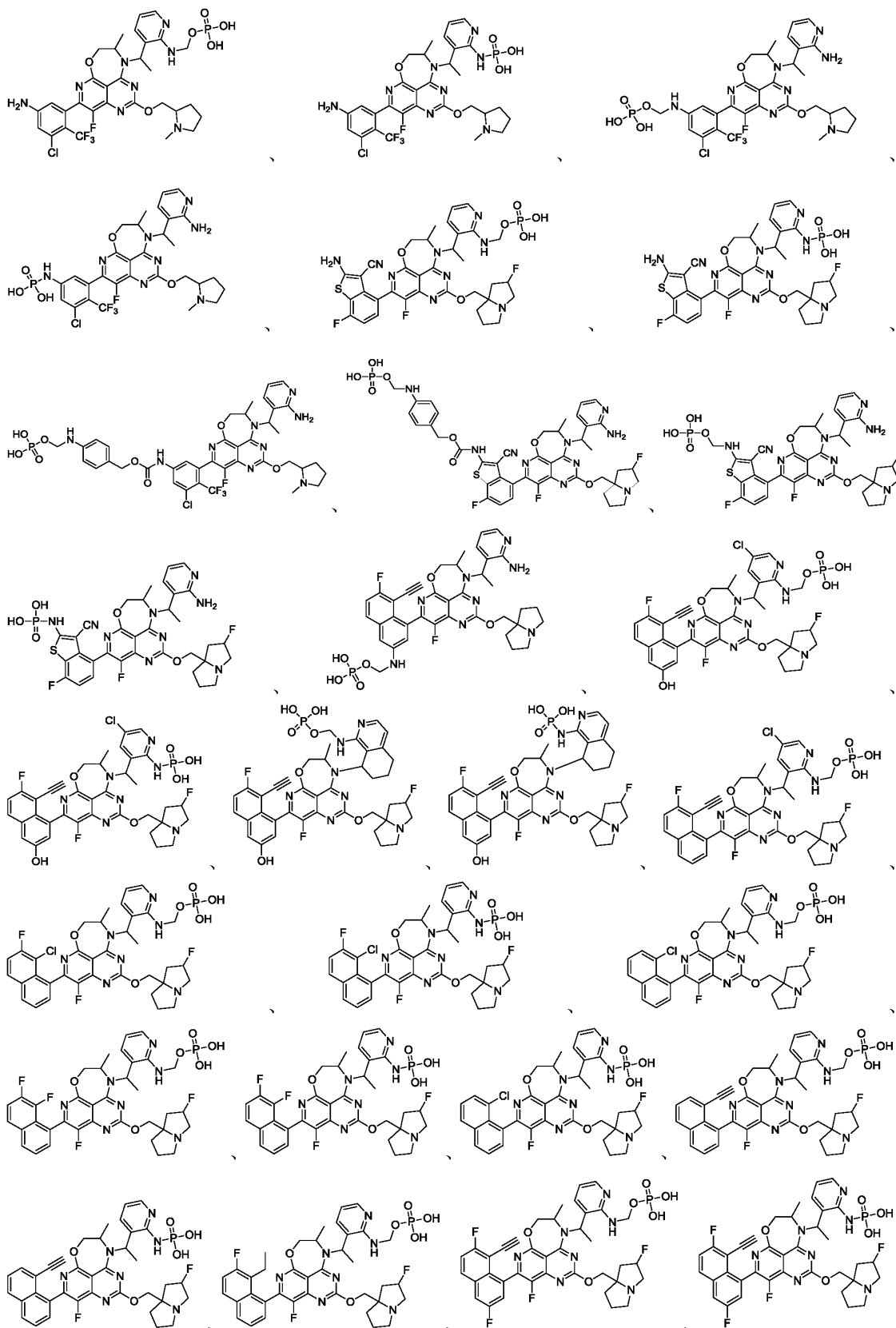


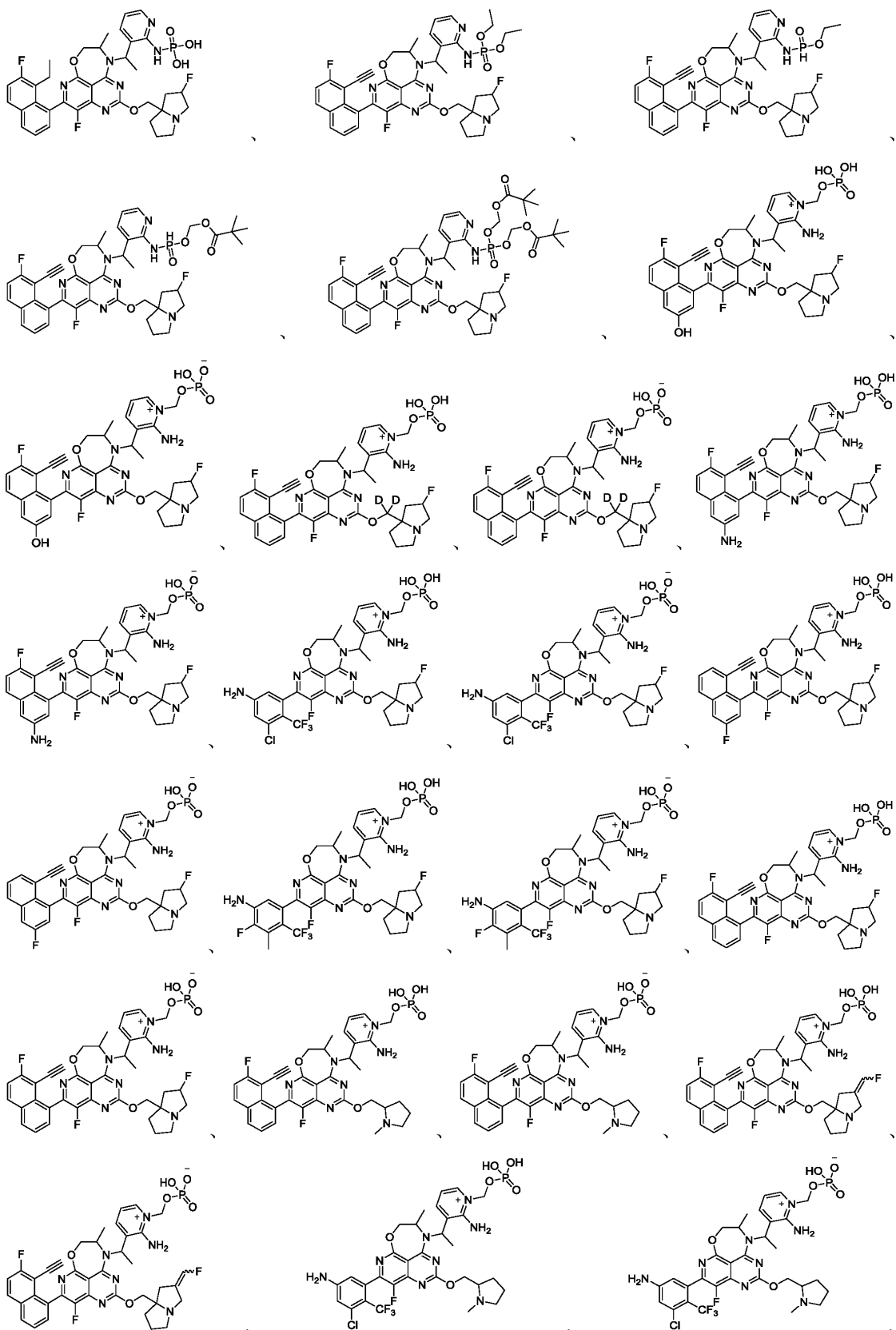
在一些实施方案中，本公开包含上述定义的变量及其实施方案，以及它们的任意组合。

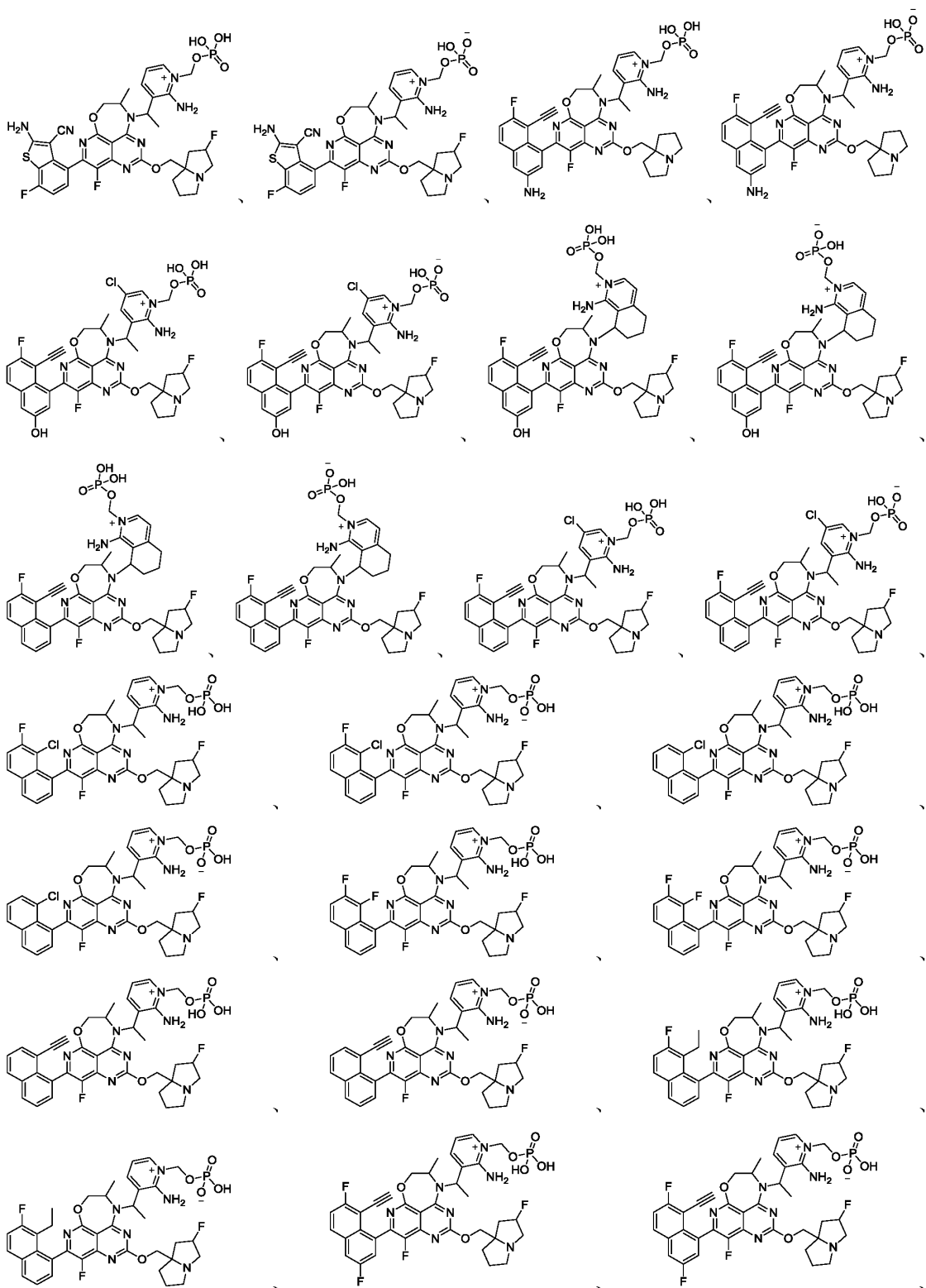
本公开还涉及以下化合物或其药学上可接受的盐：

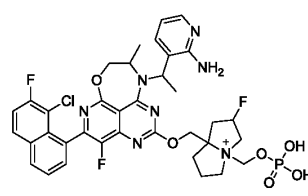
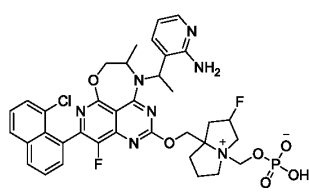
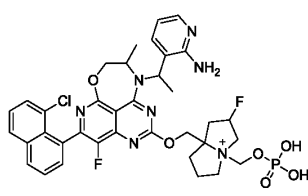
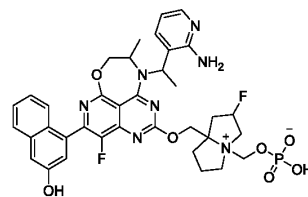
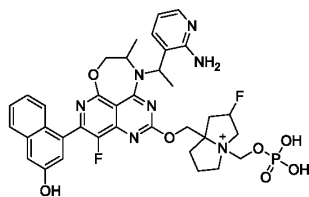
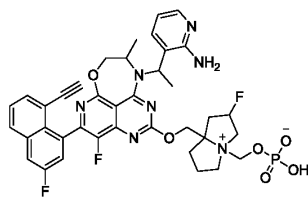
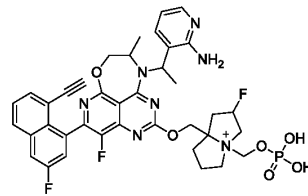
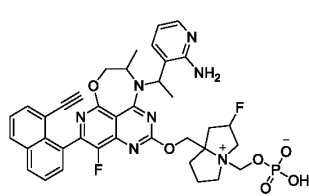
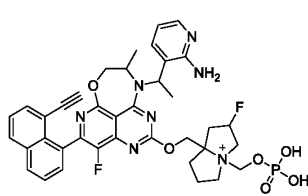
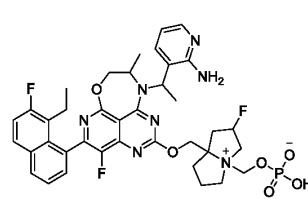
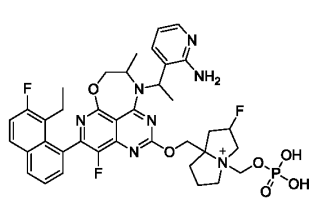
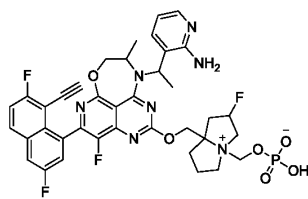
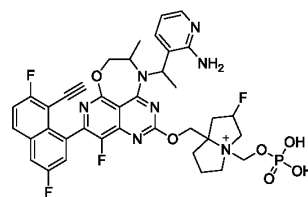
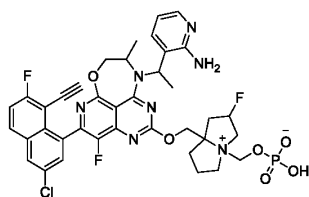
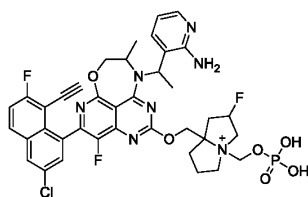
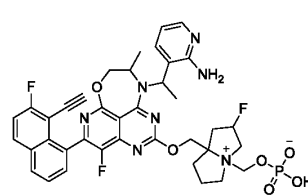
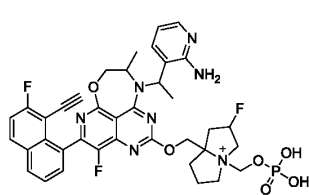
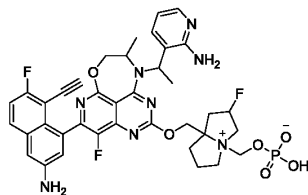
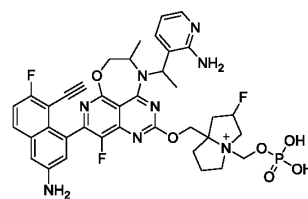
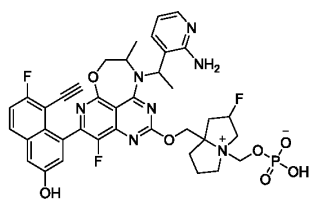
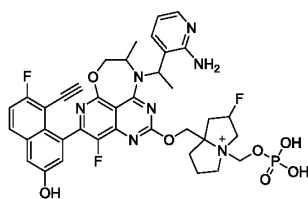


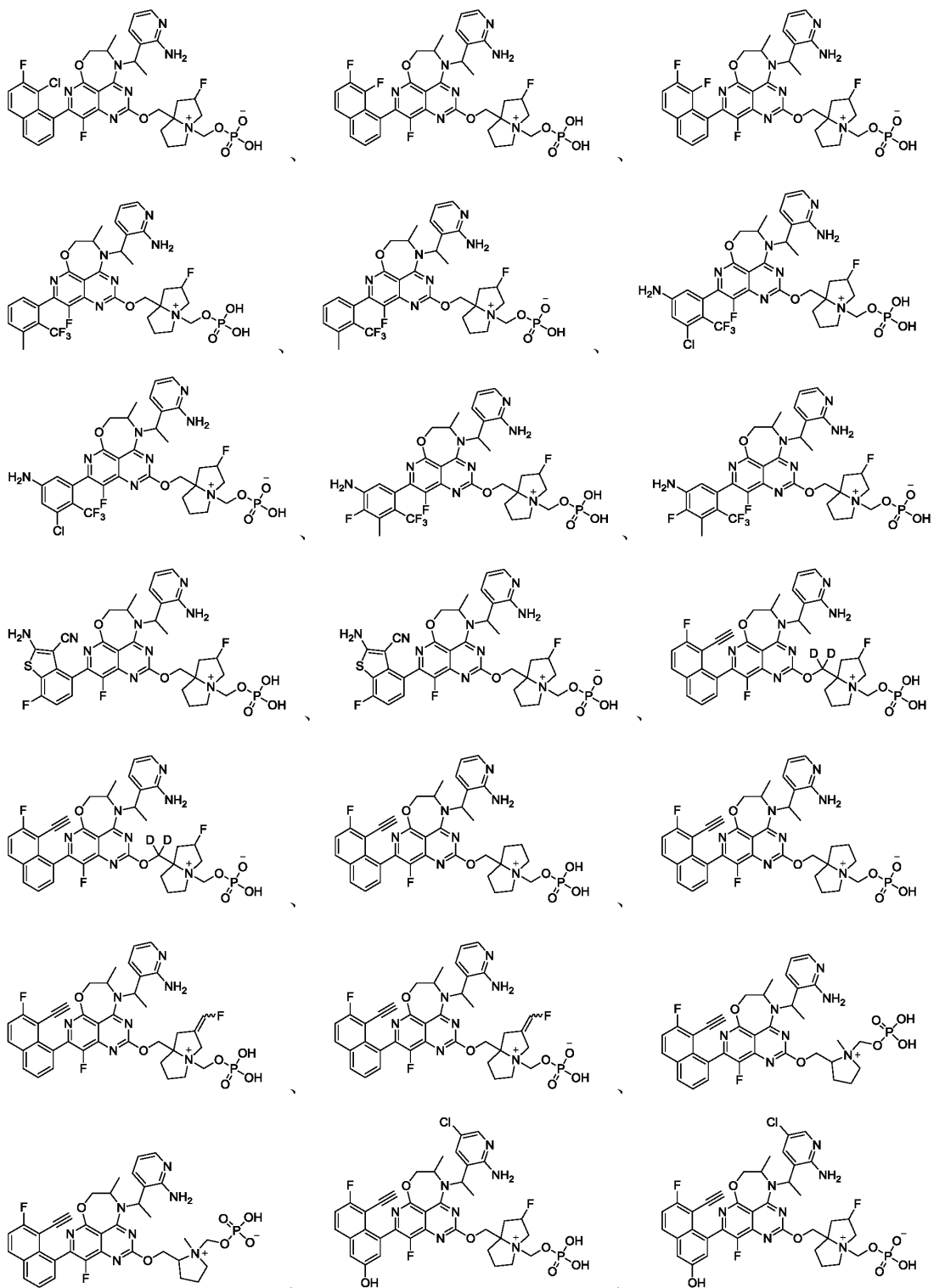


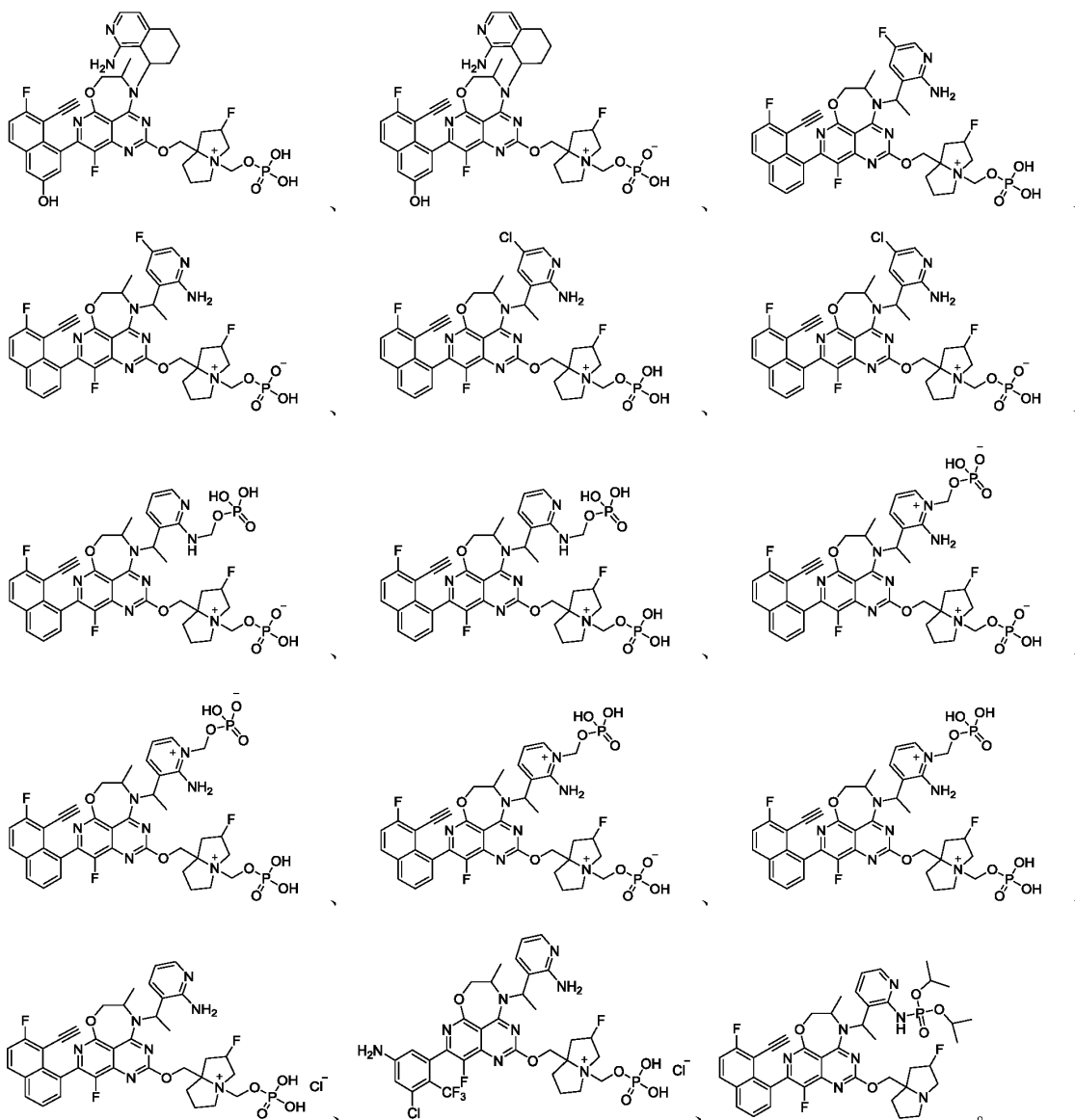




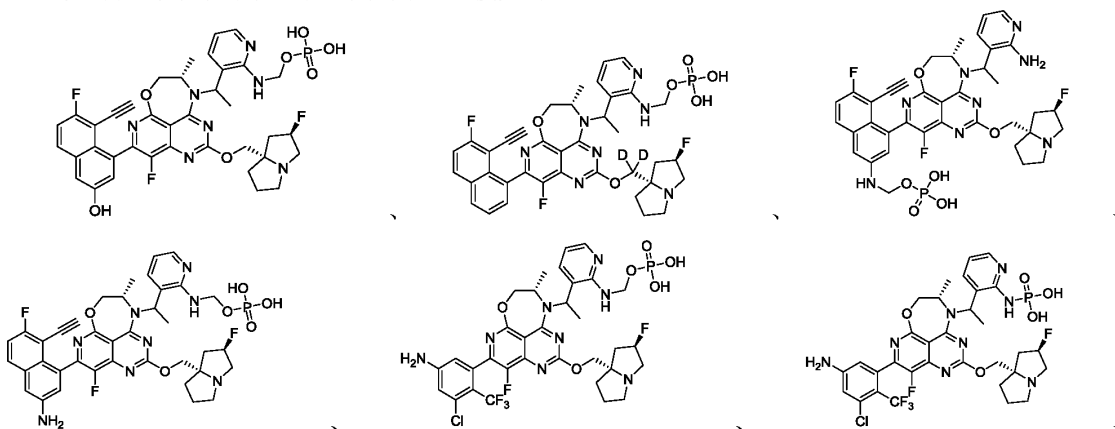


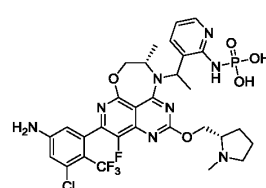
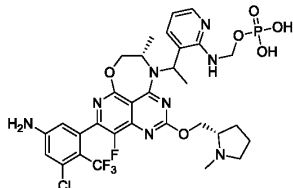
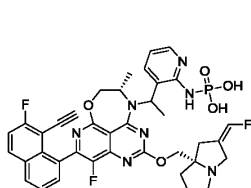
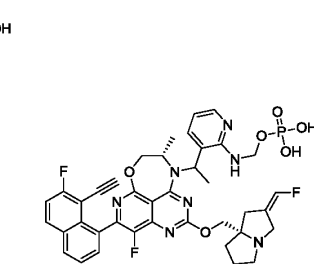
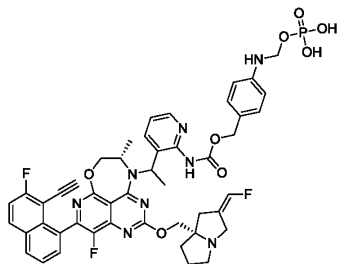
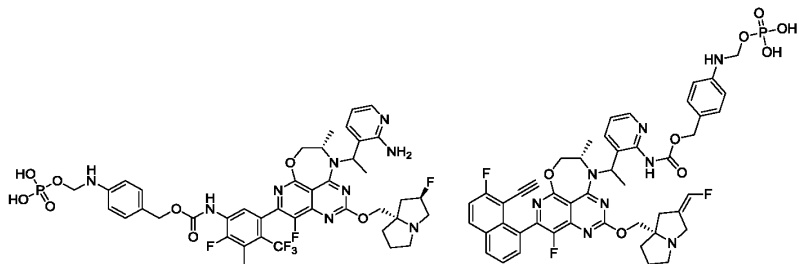
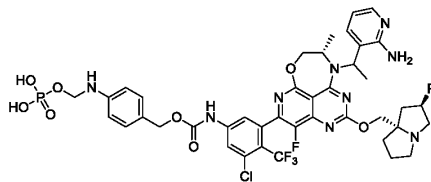
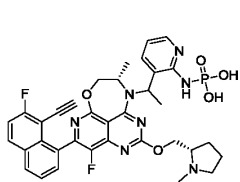
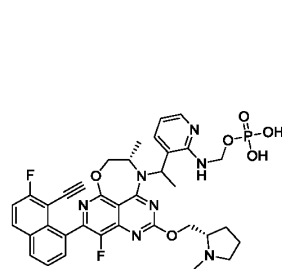
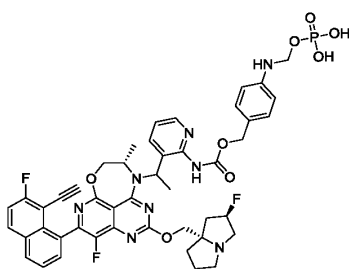
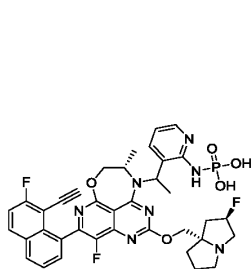
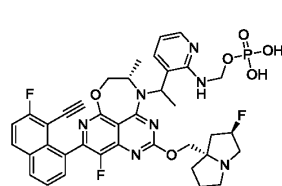
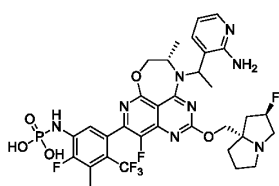
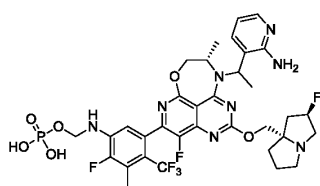
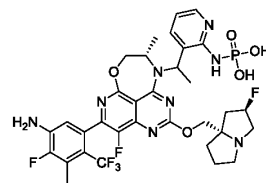
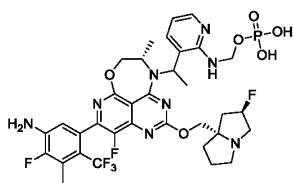
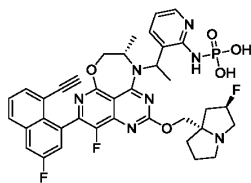
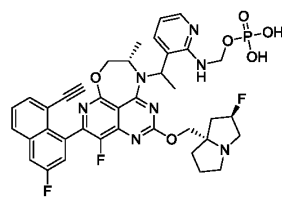
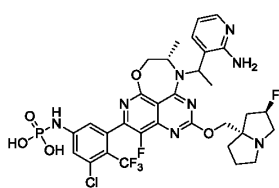
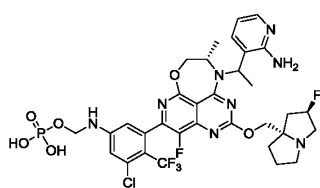


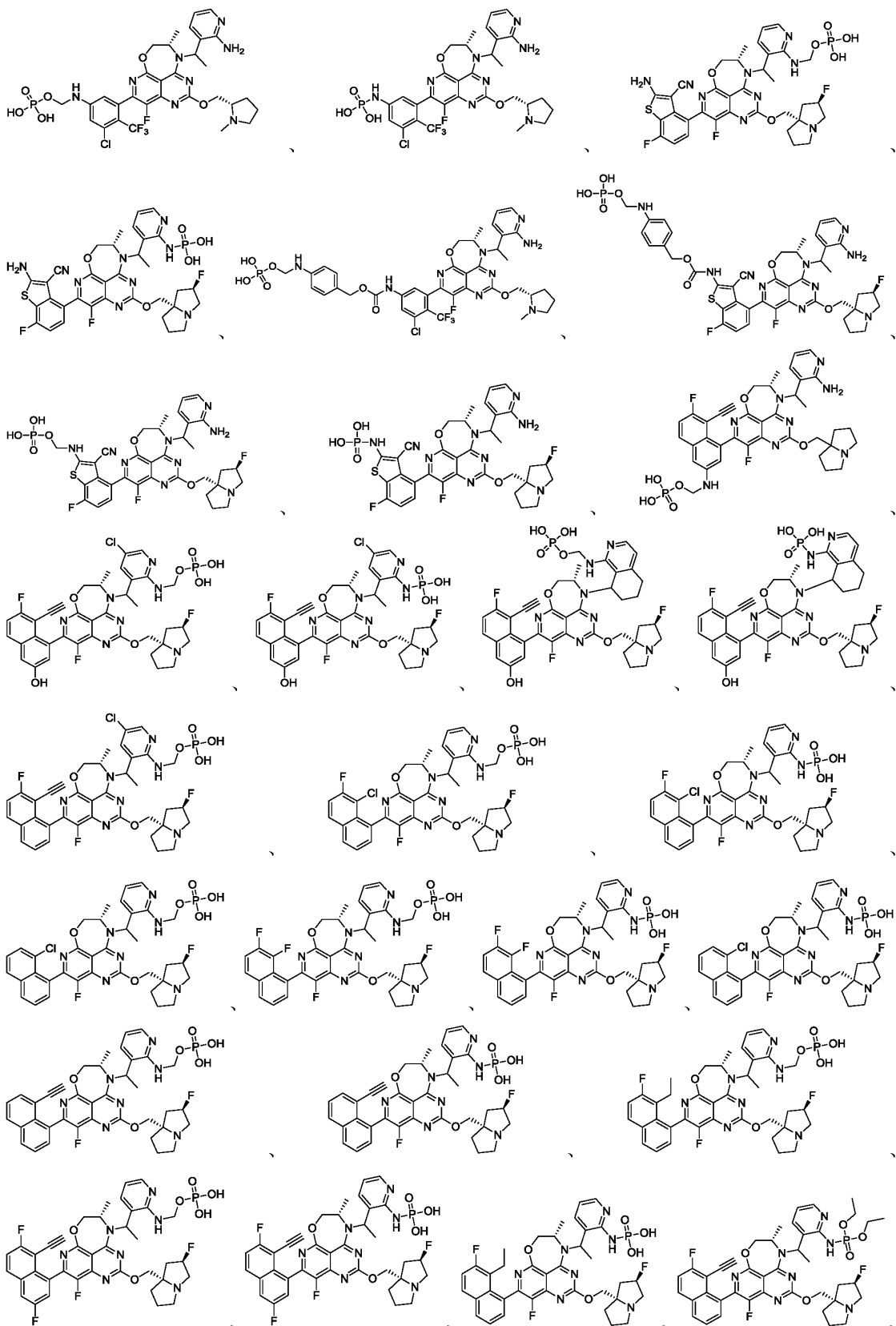


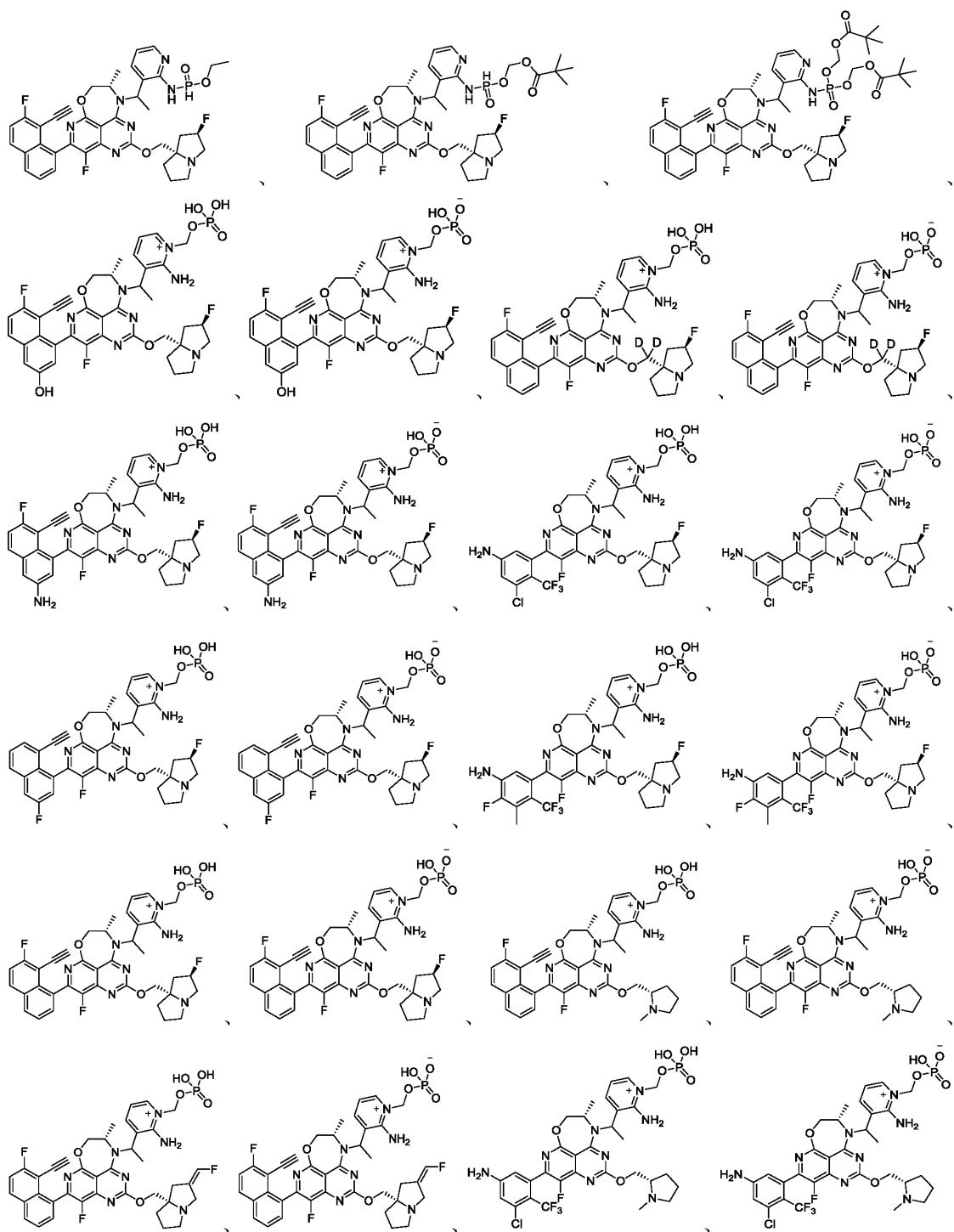


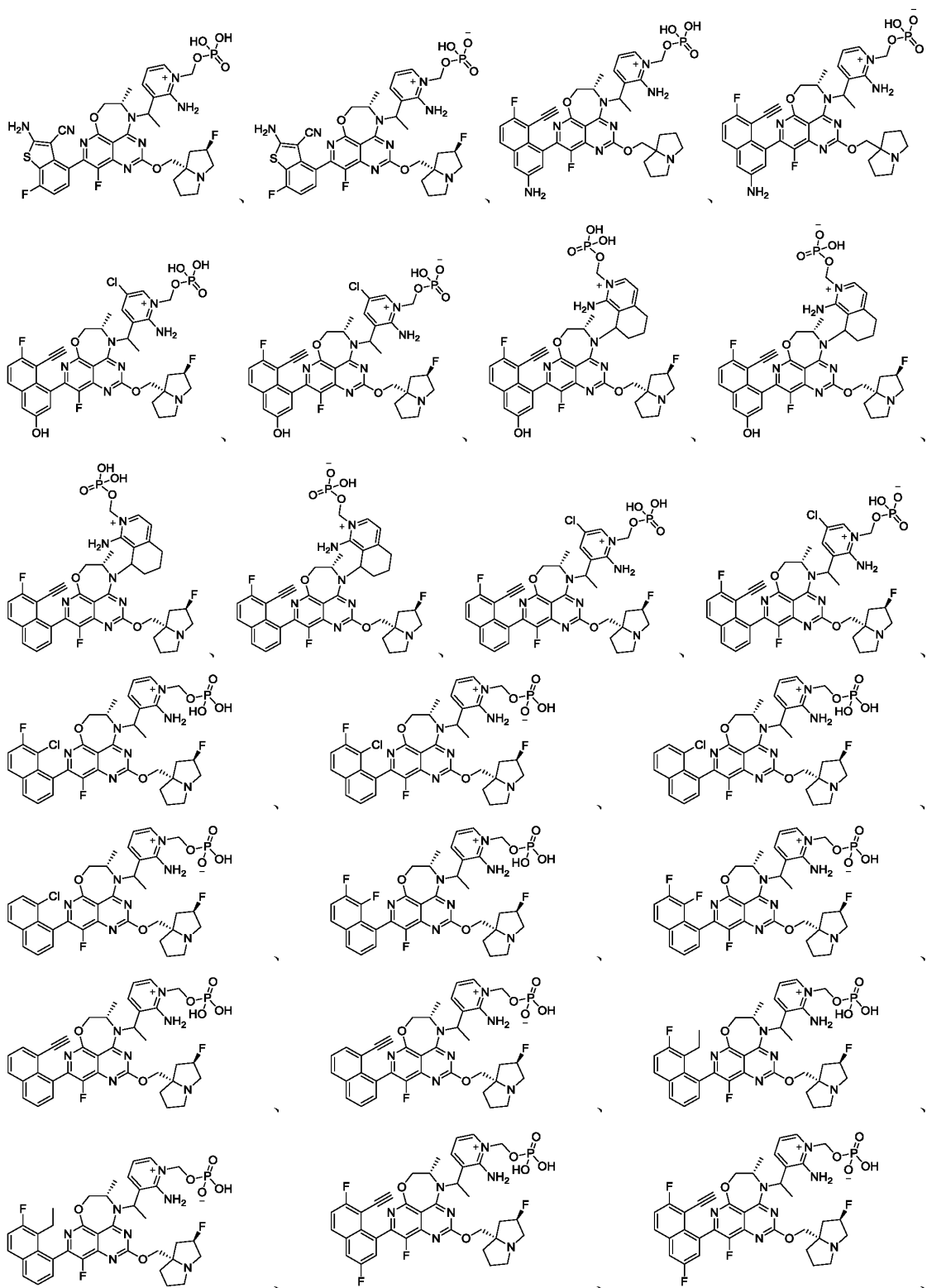
本公开还涉及以下化合物或其药学上可接受的盐：

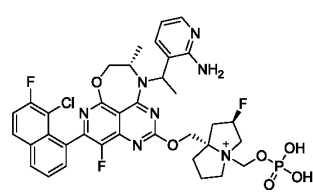
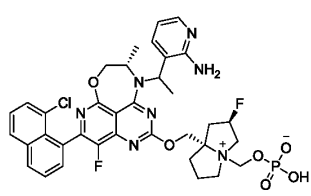
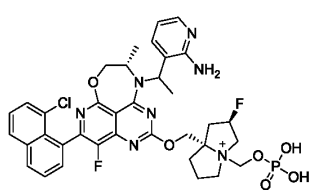
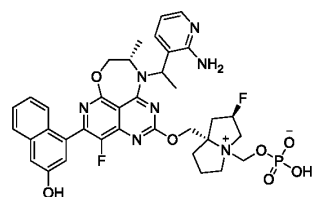
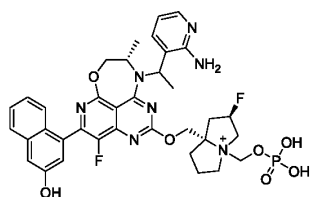
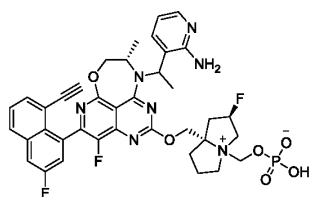
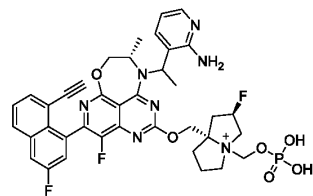
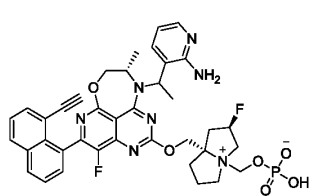
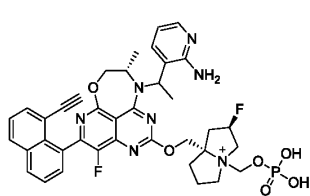
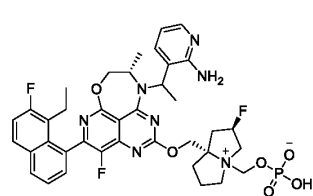
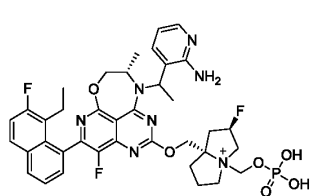
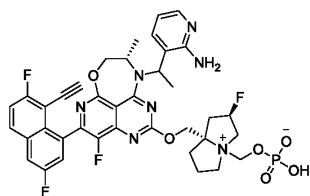
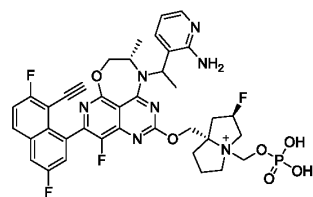
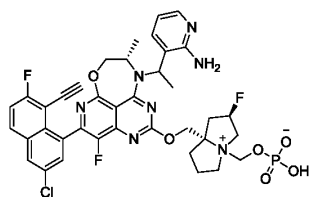
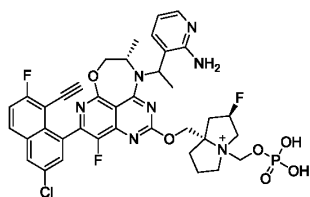
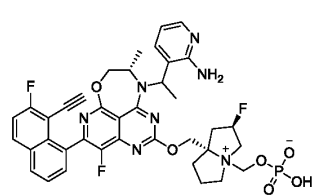
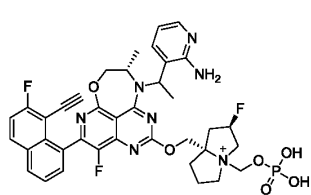
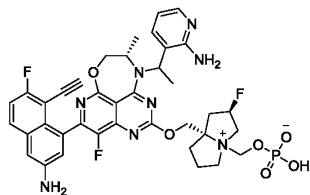
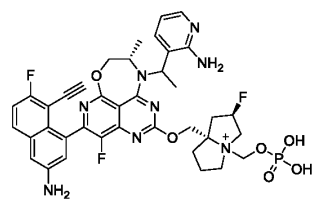
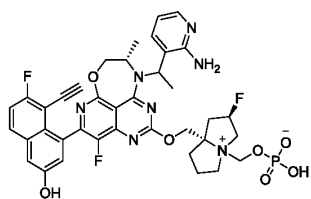
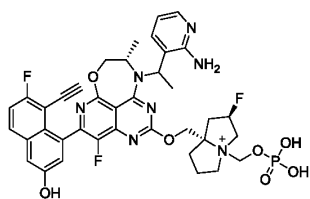


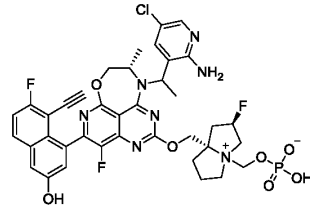
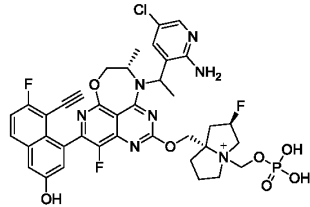
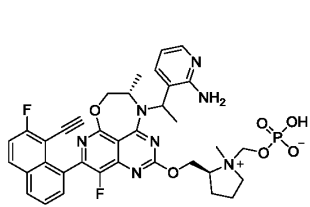
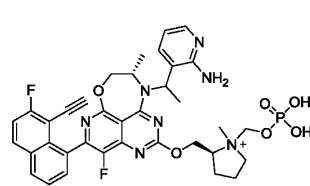
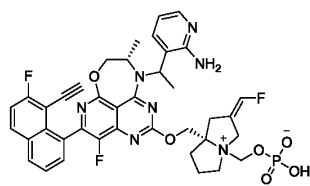
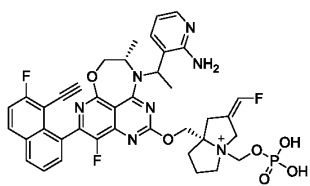
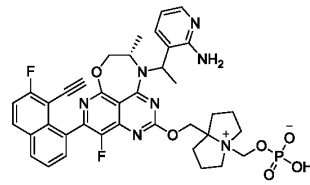
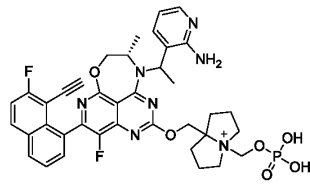
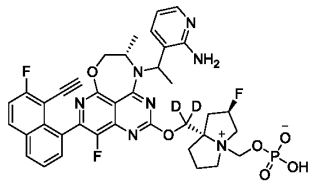
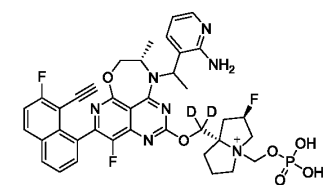
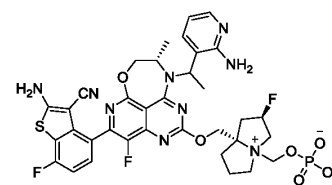
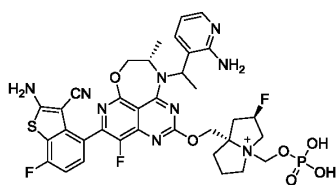
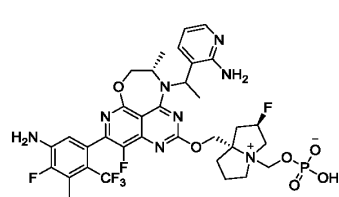
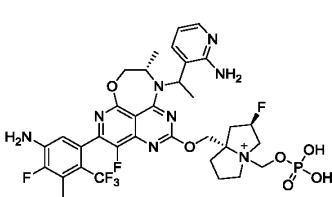
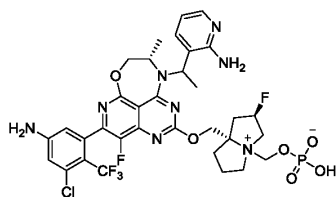
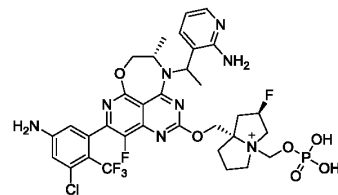
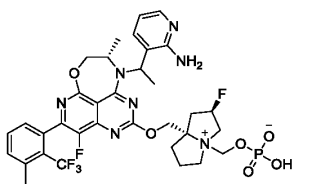
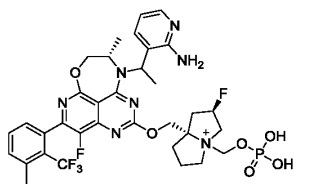
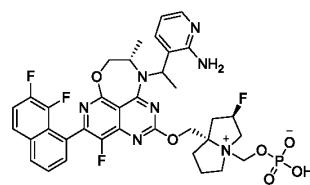
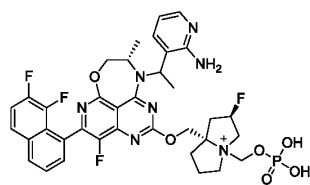
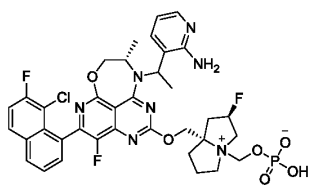


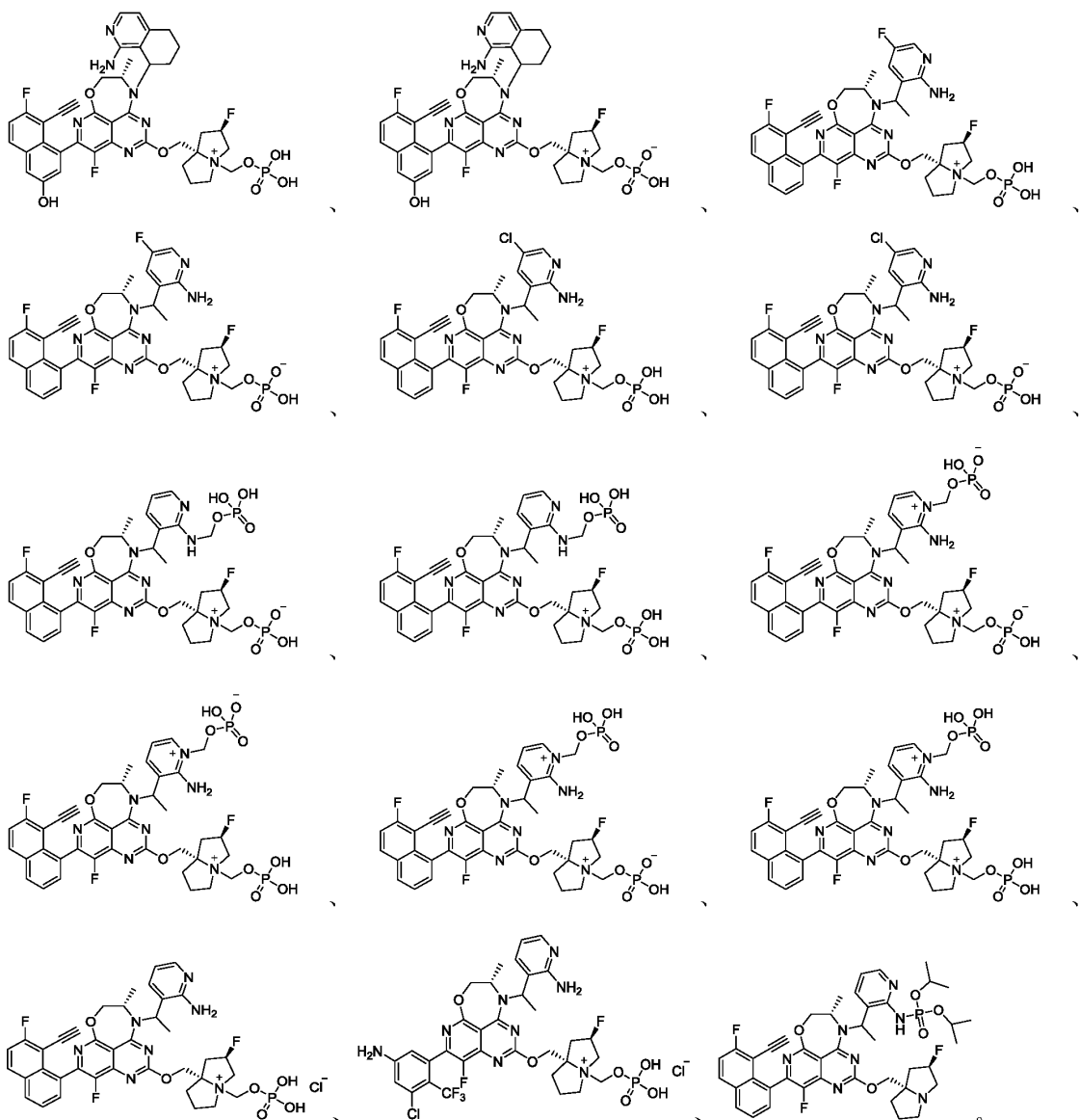




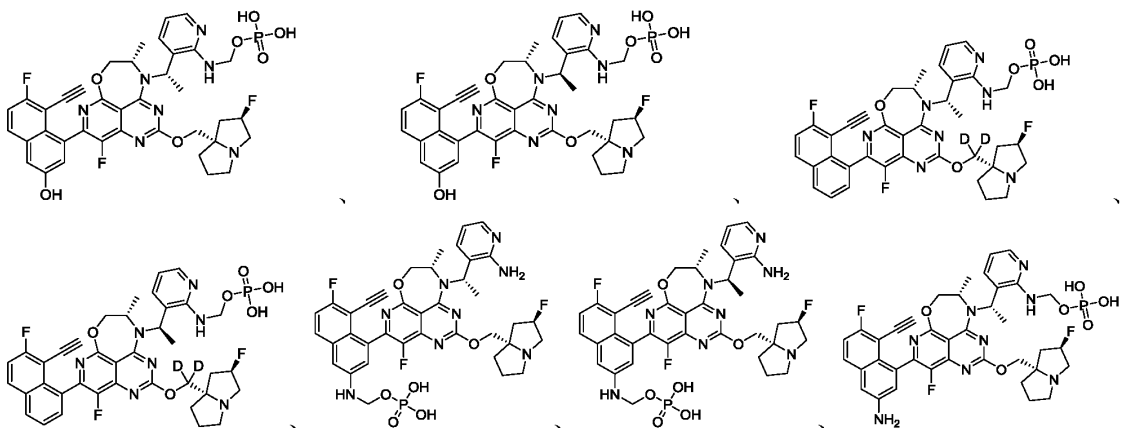


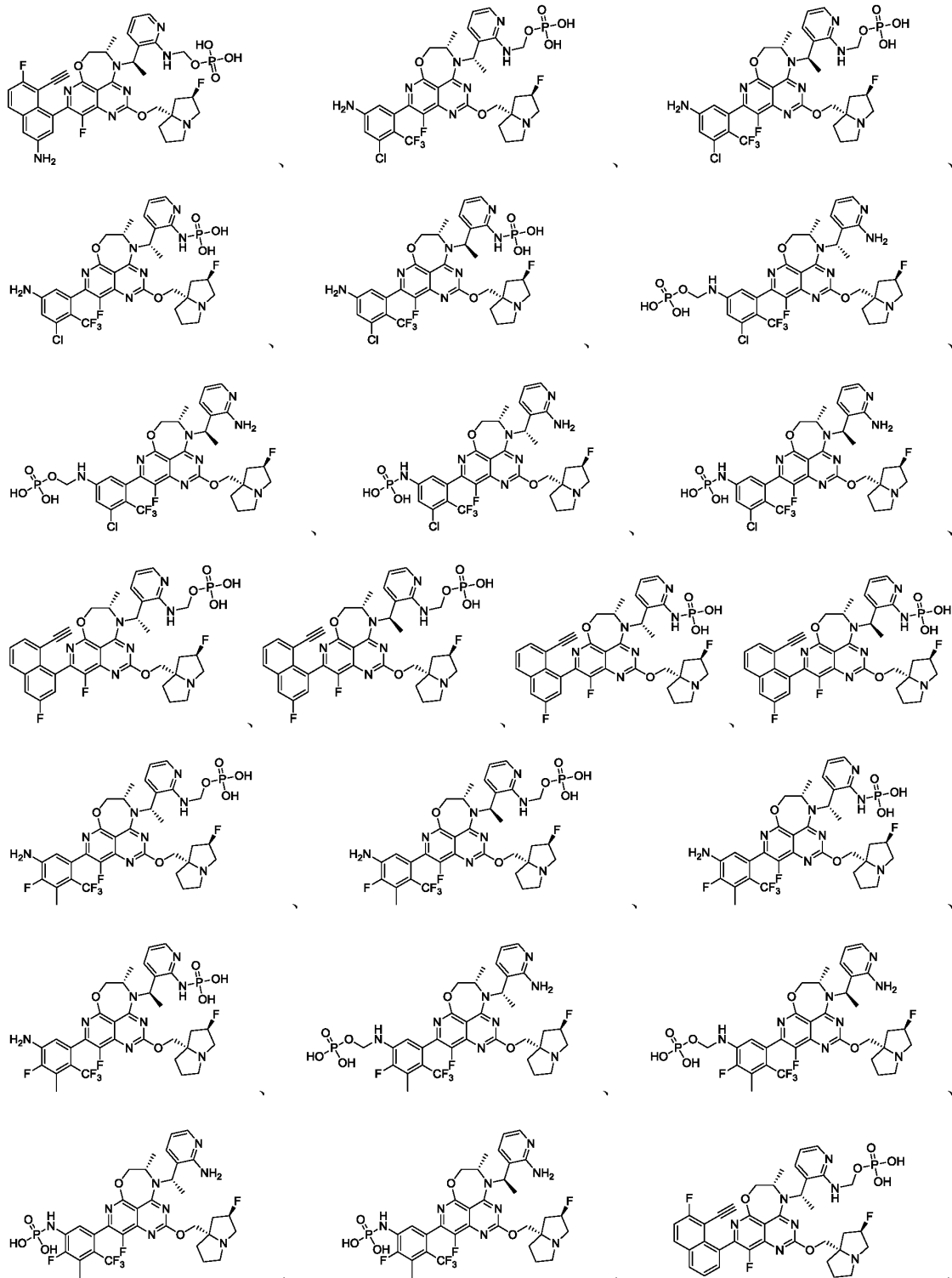


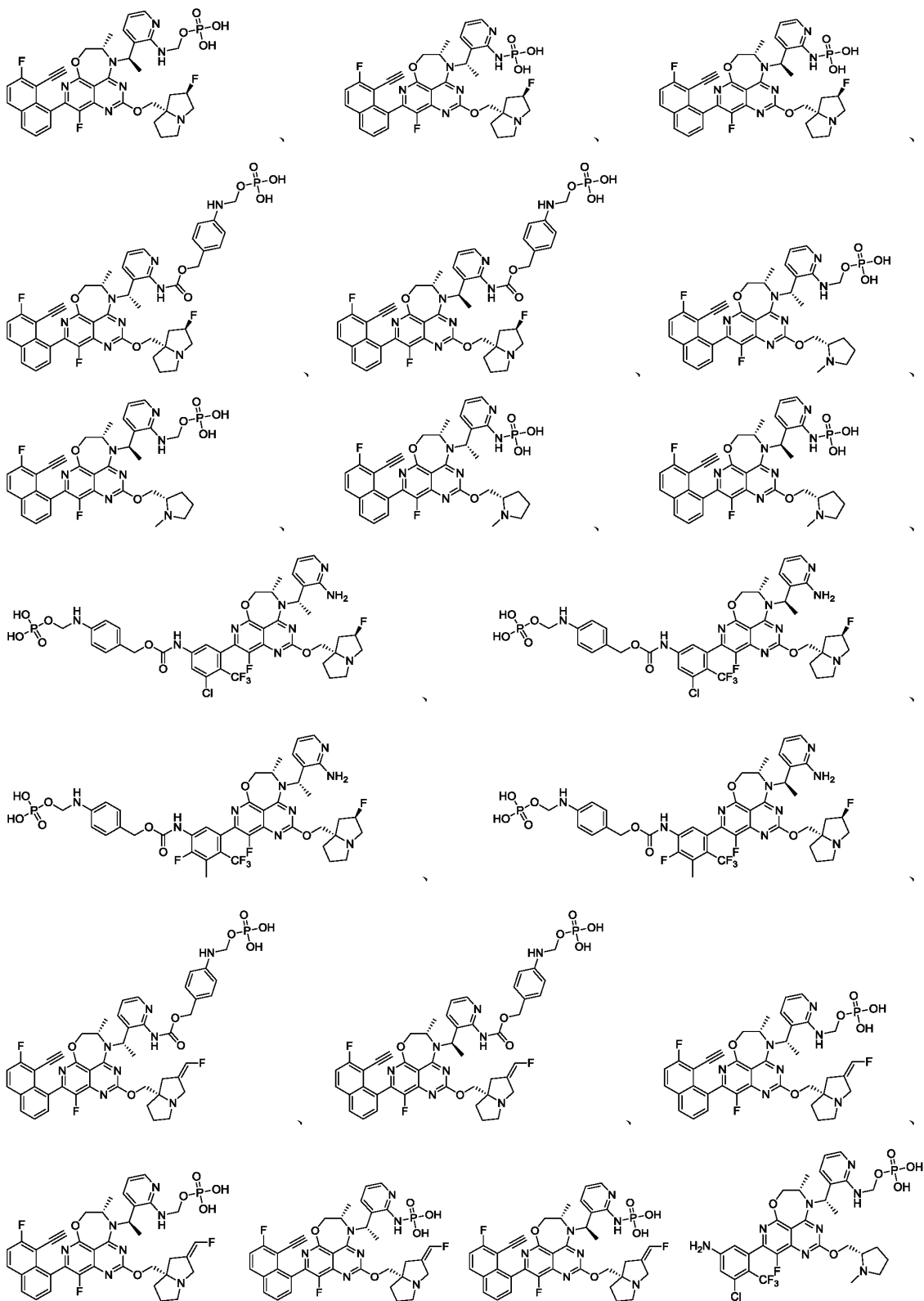


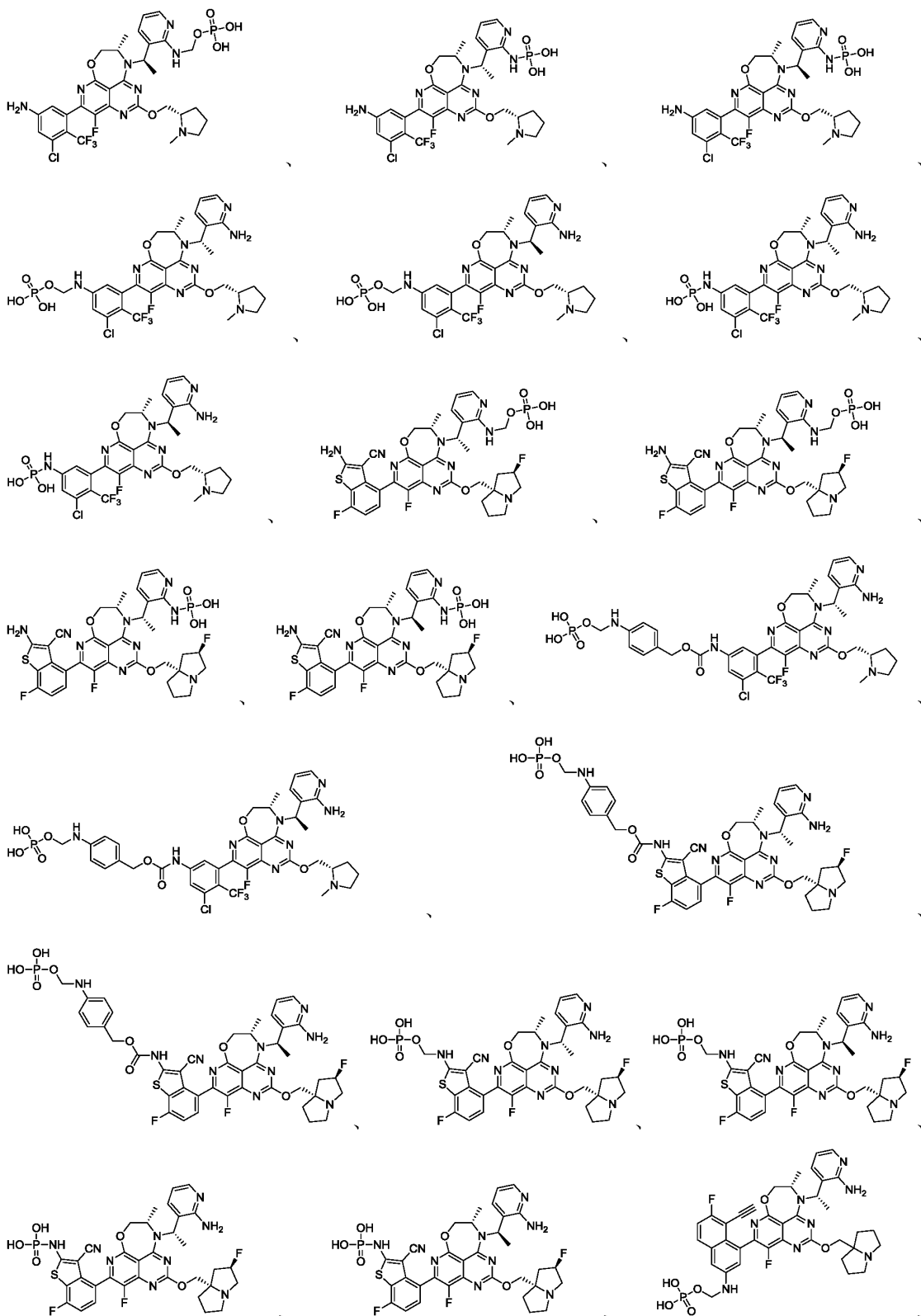


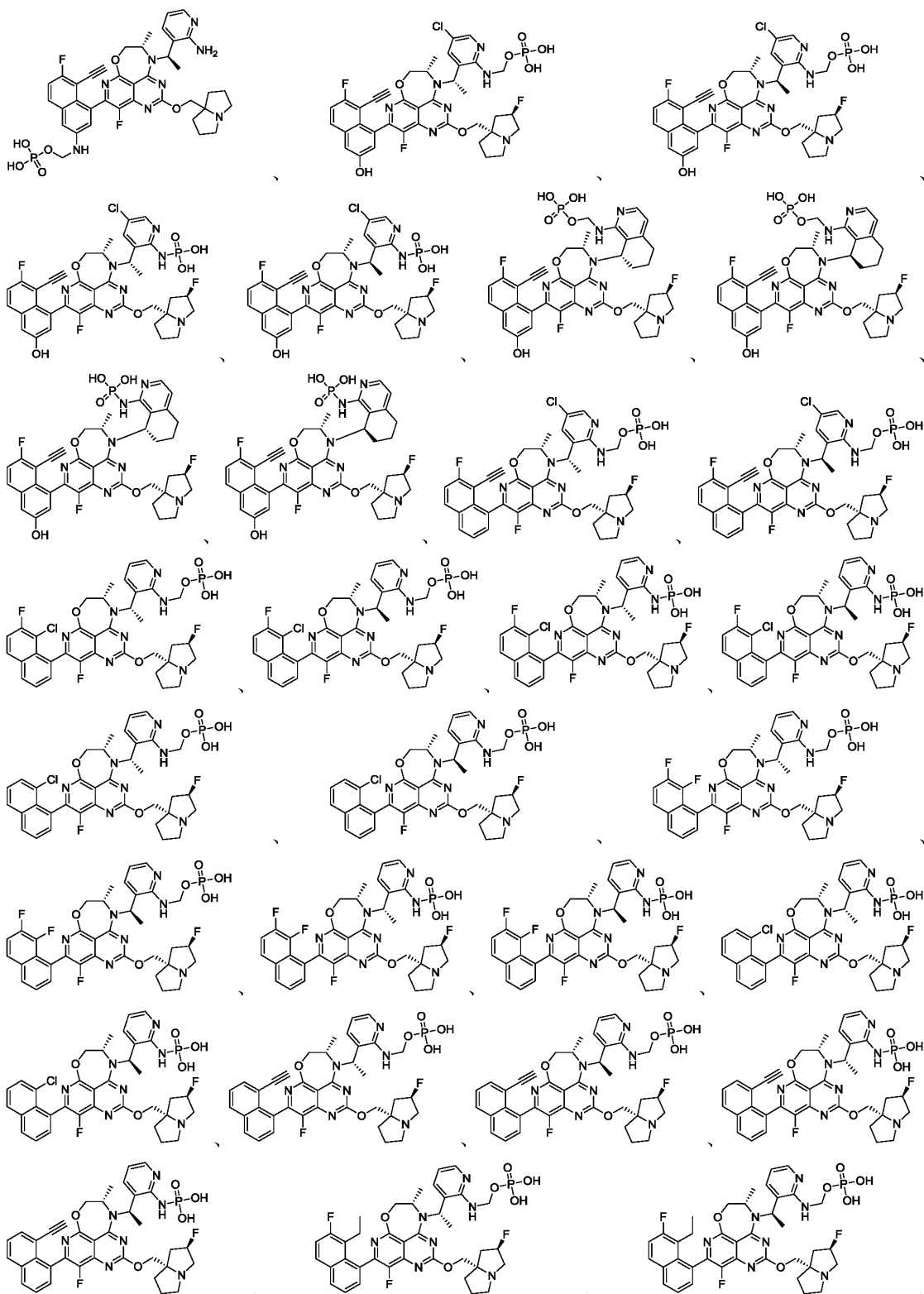
本公开还涉及以下化合物或其药学上可接受的盐：

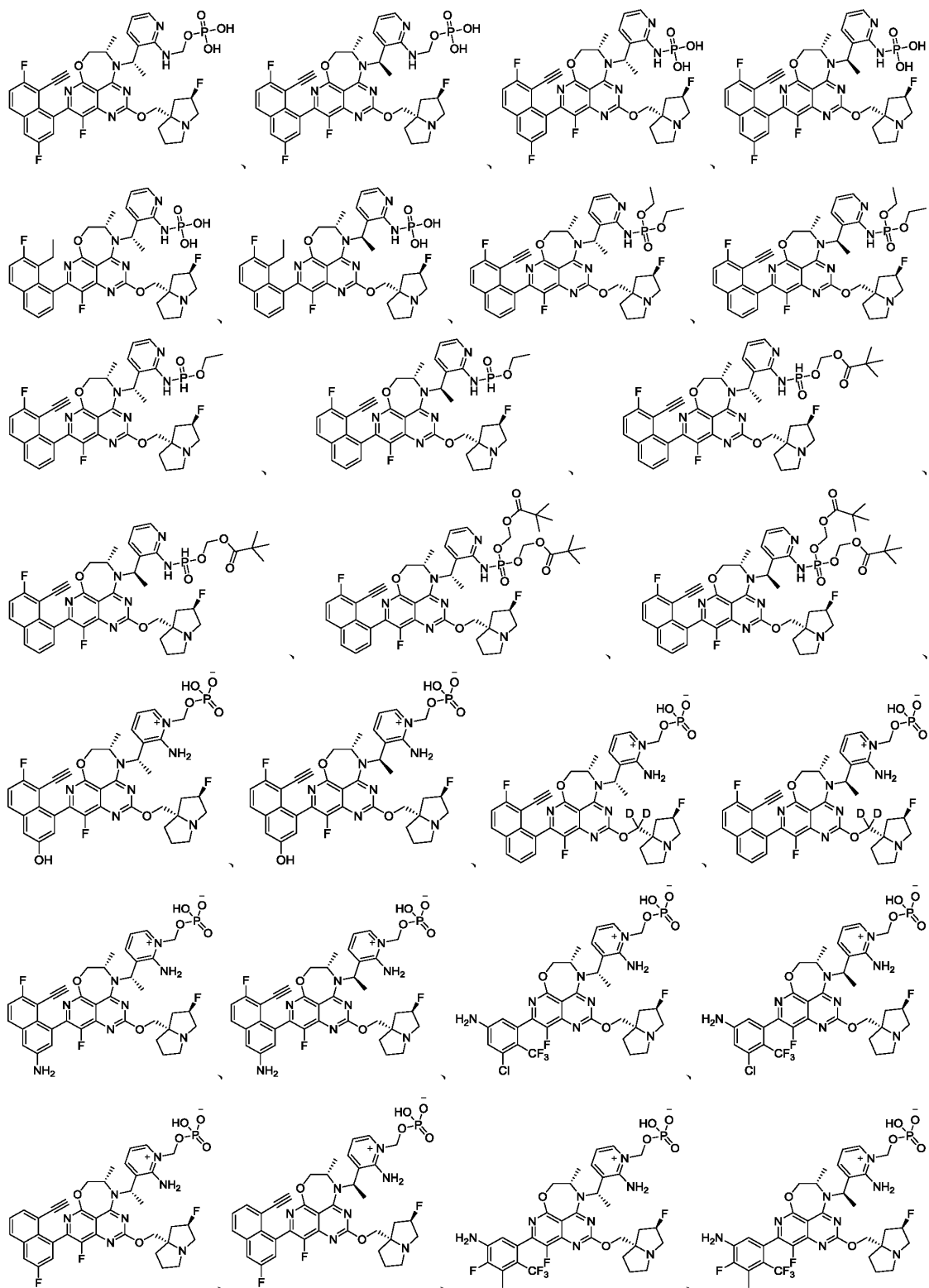


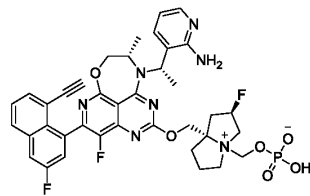
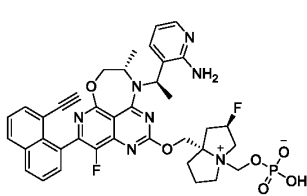
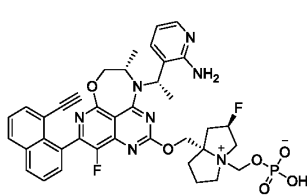
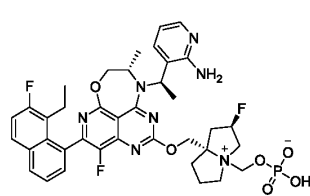
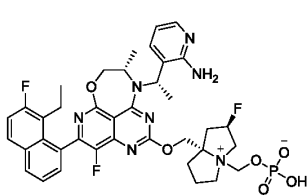
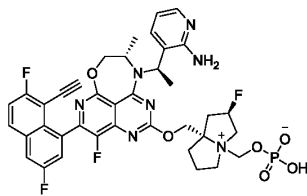
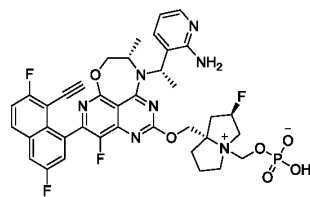
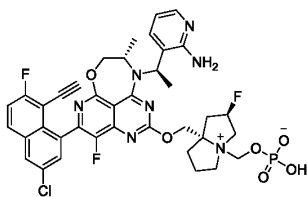
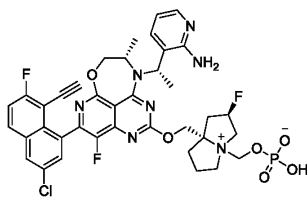
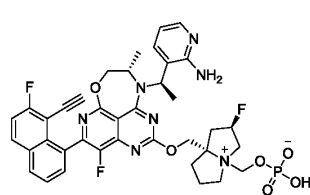
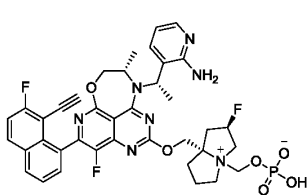
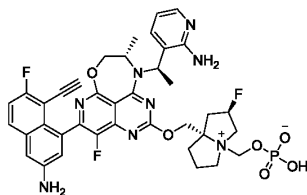
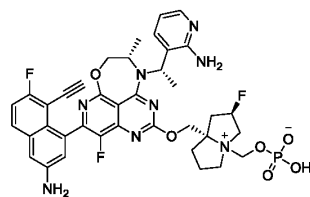
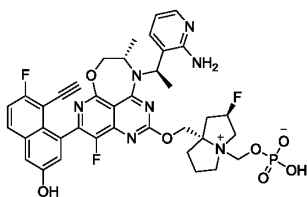
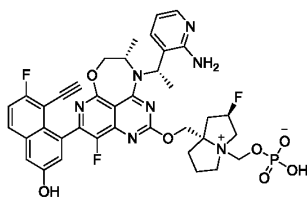
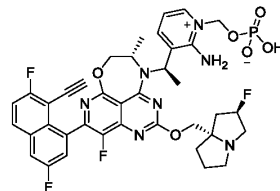
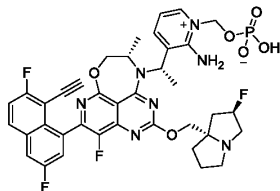
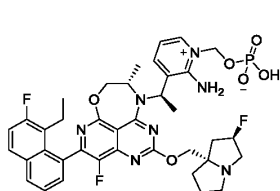
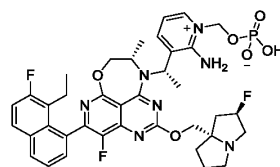
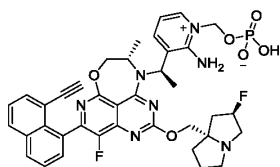
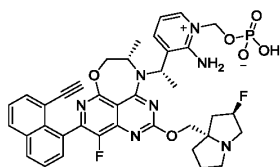


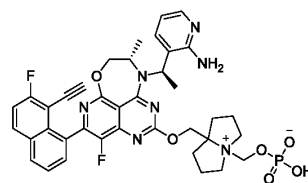
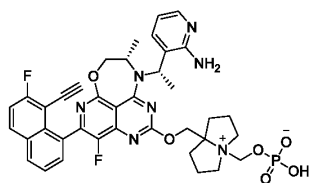
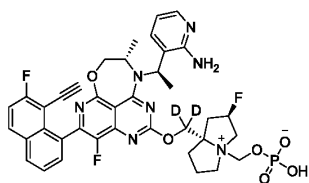
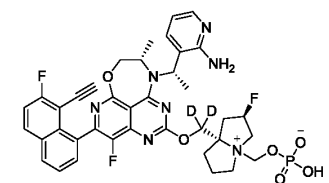
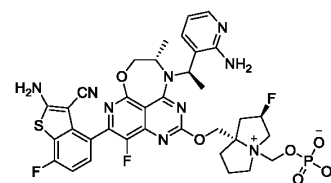
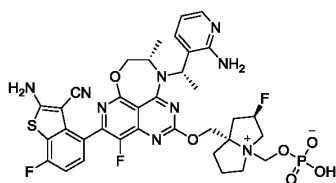
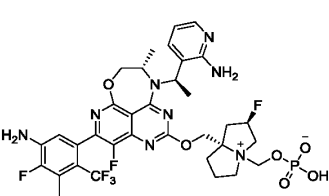
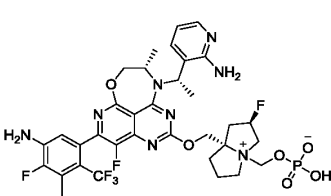
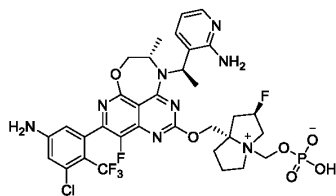
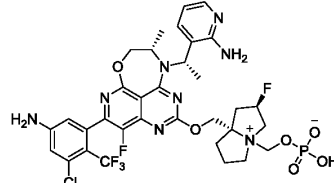
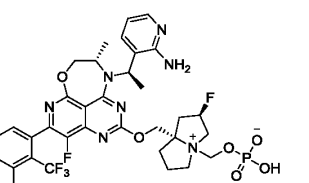
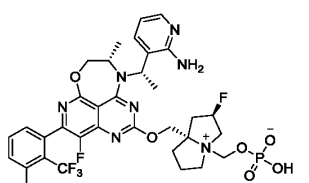
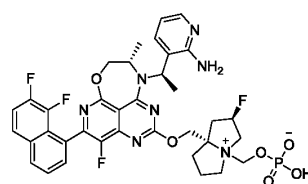
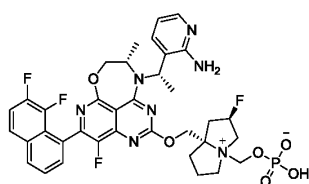
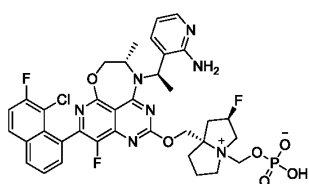
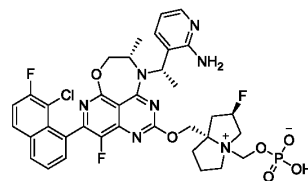
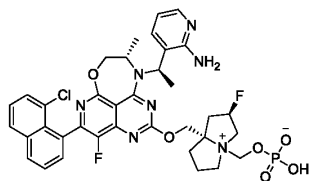
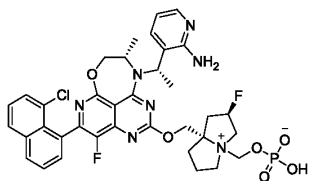
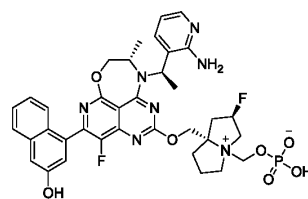
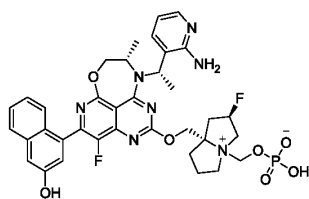
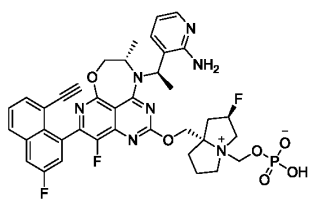


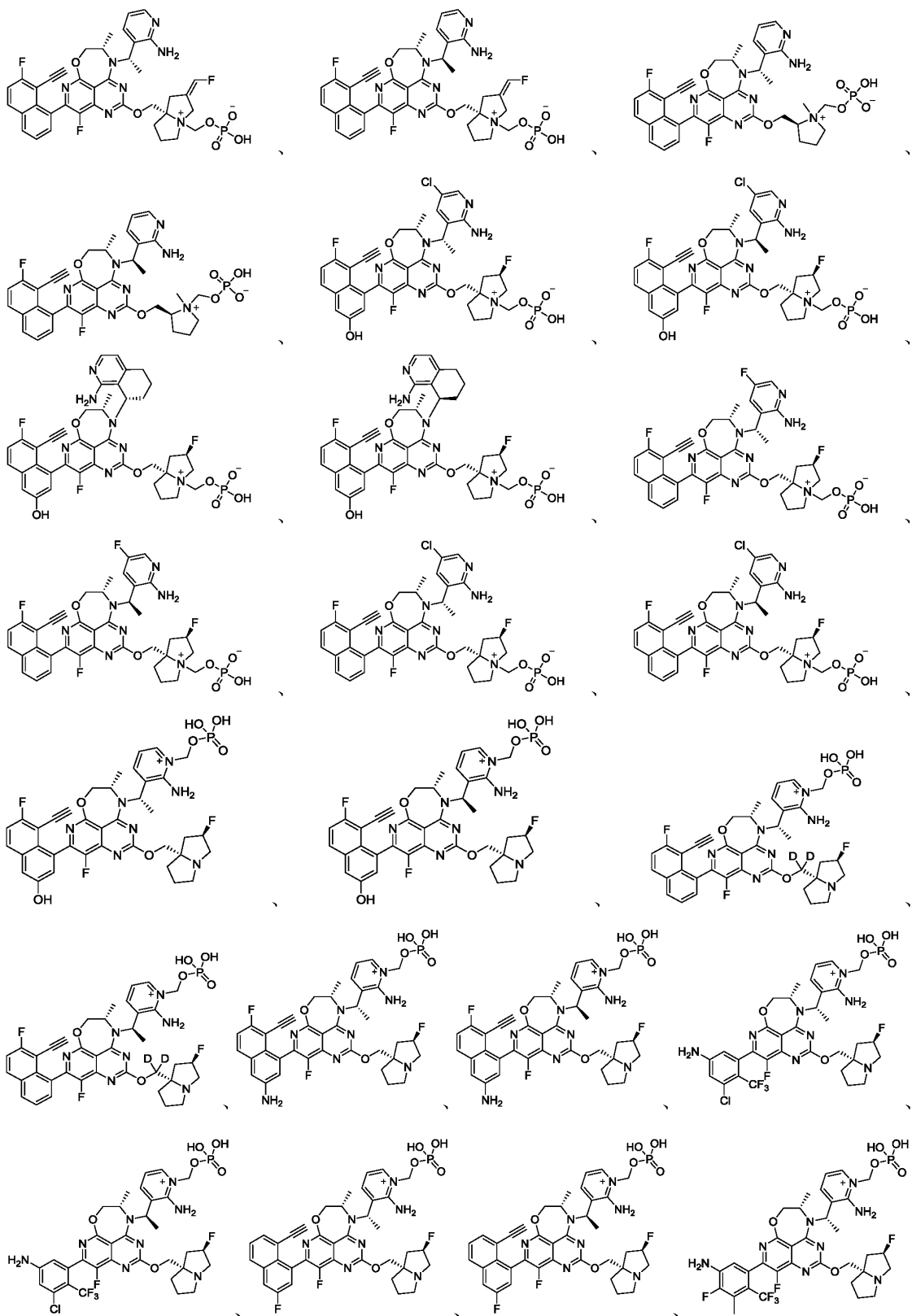


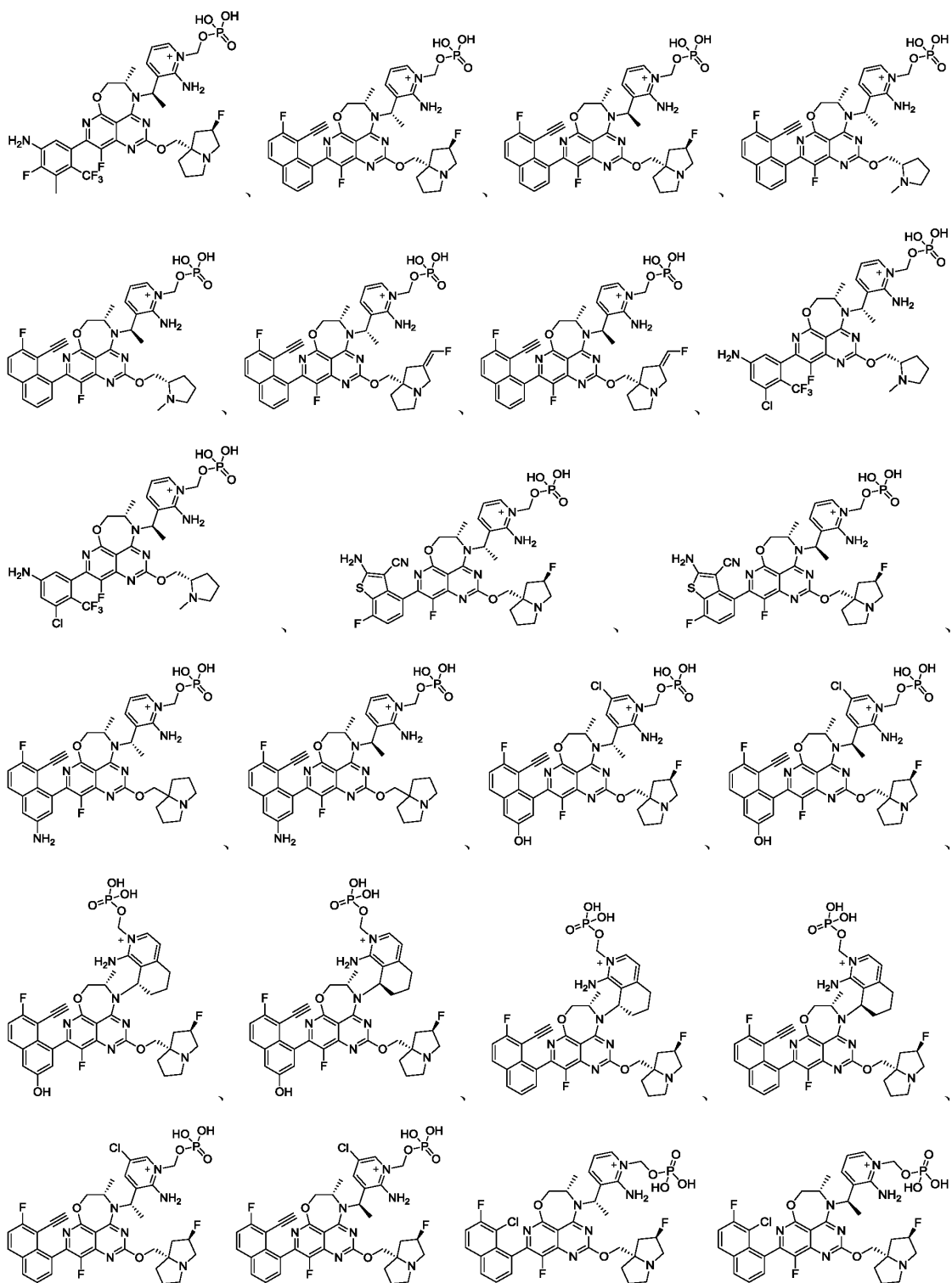


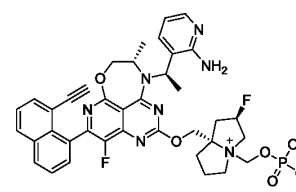
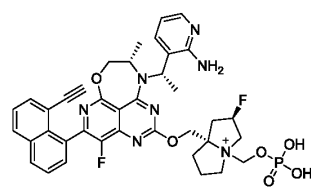
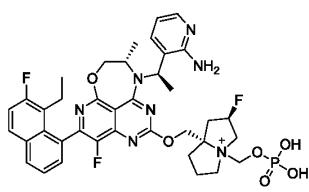
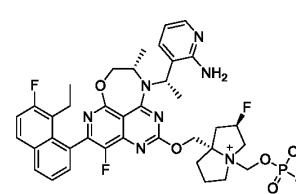
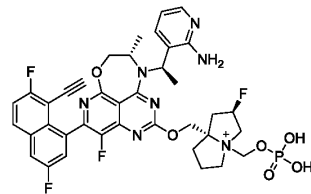
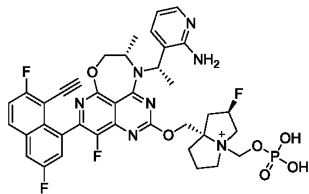
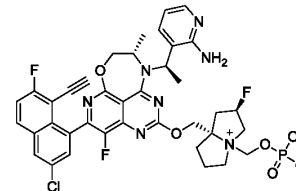
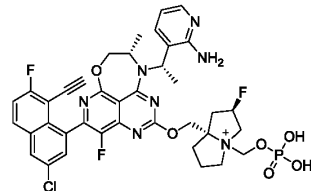
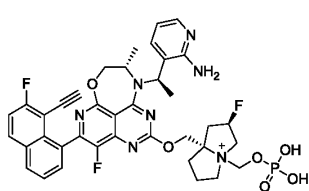
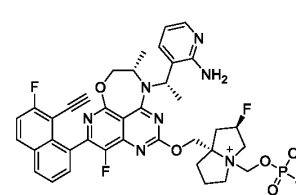
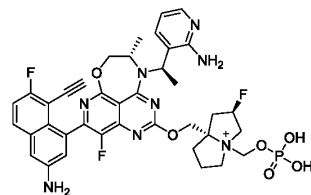
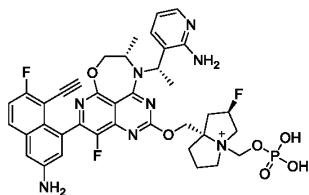
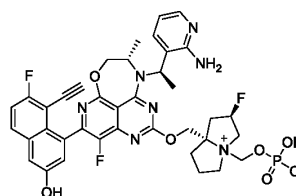
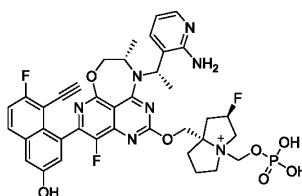
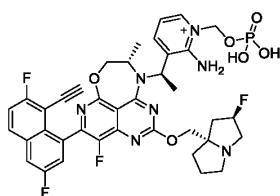
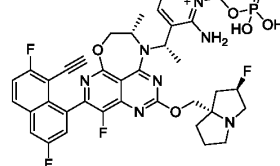
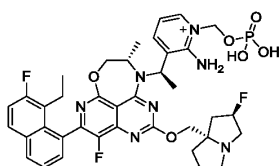
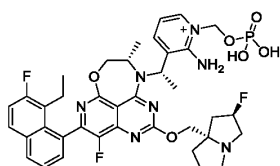
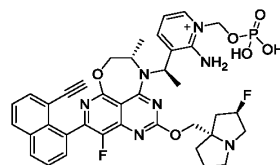
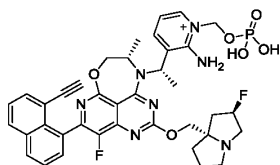
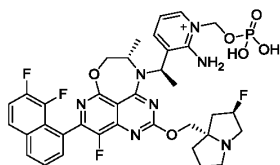
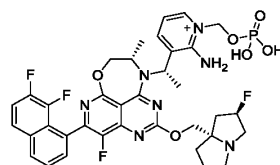
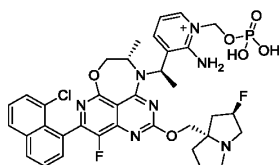
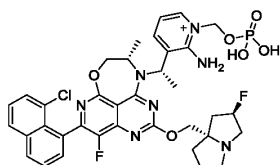


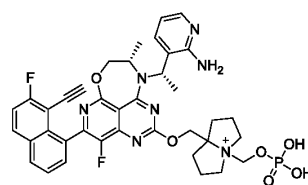
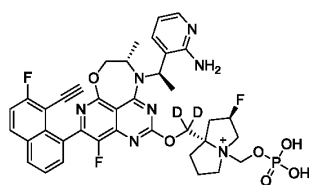
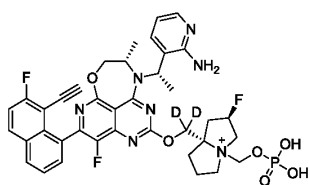
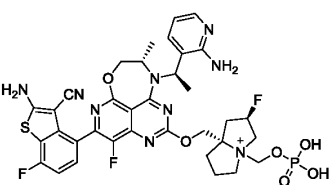
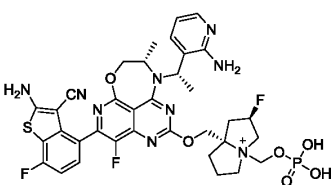
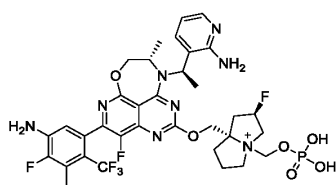
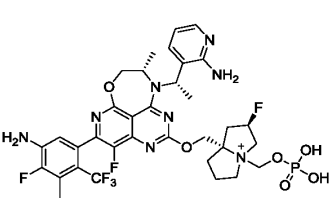
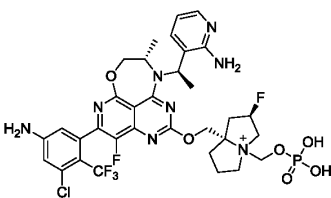
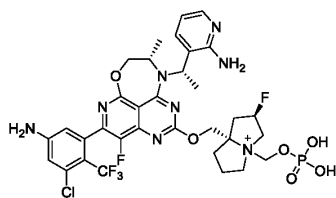
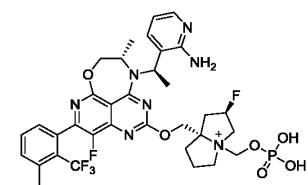
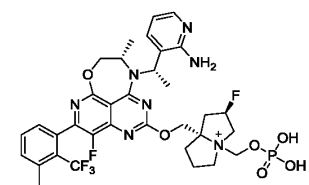
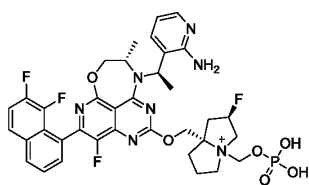
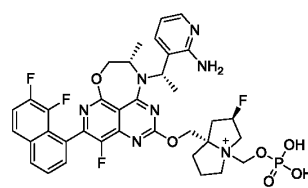
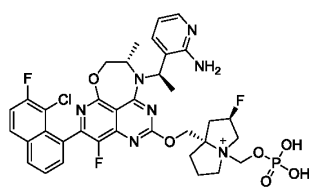
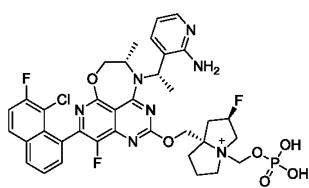
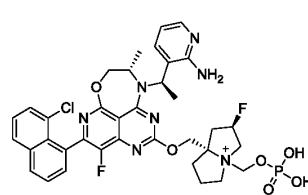
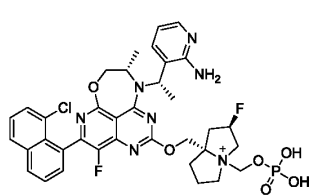
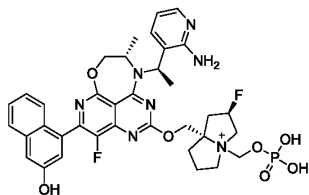
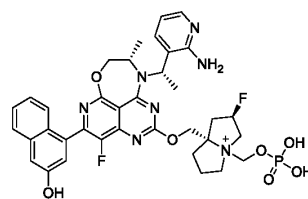
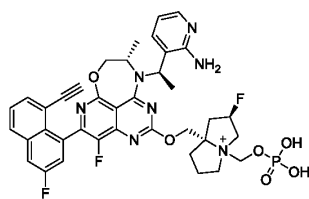
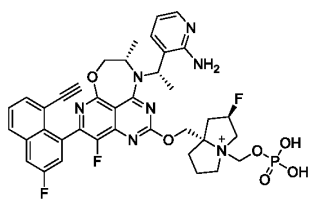


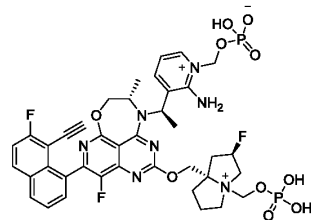
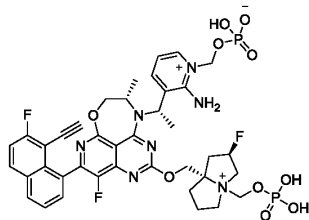
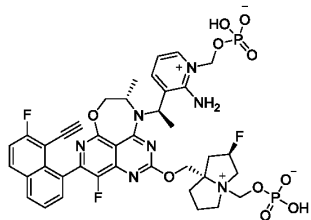
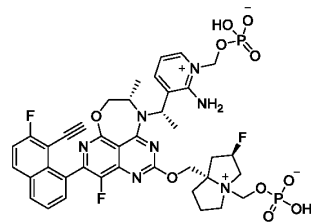
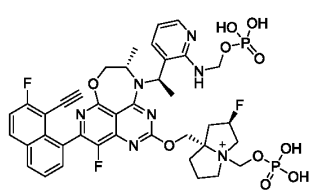
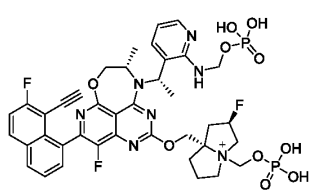
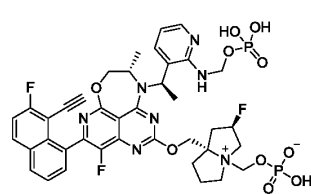
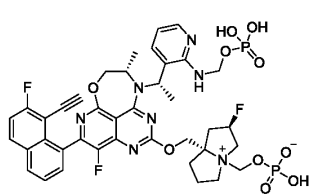
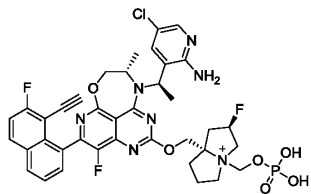
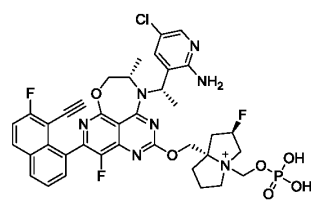
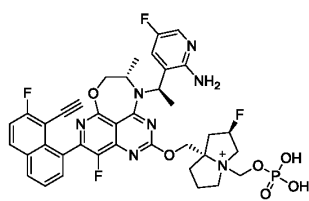
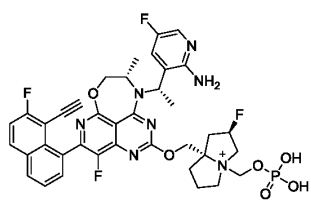
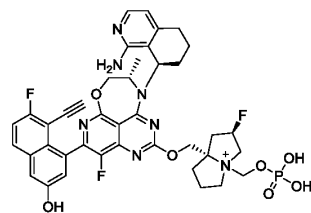
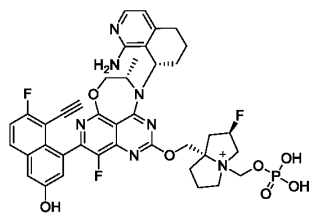
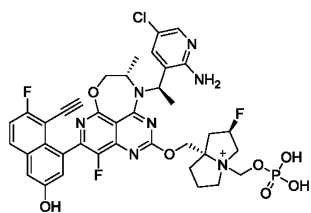
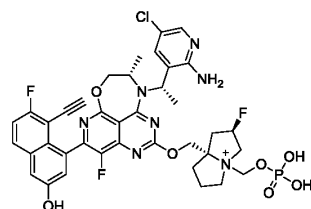
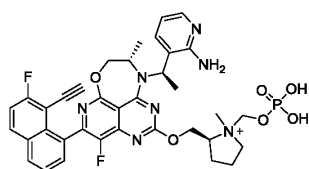
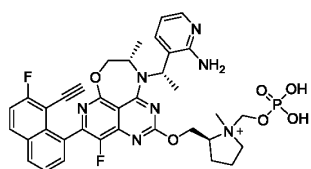
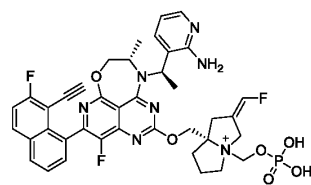
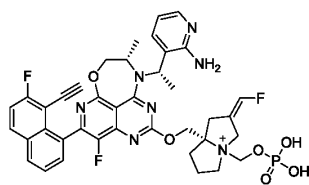
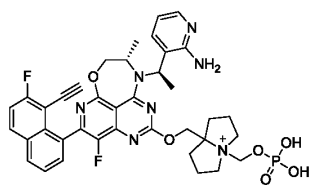


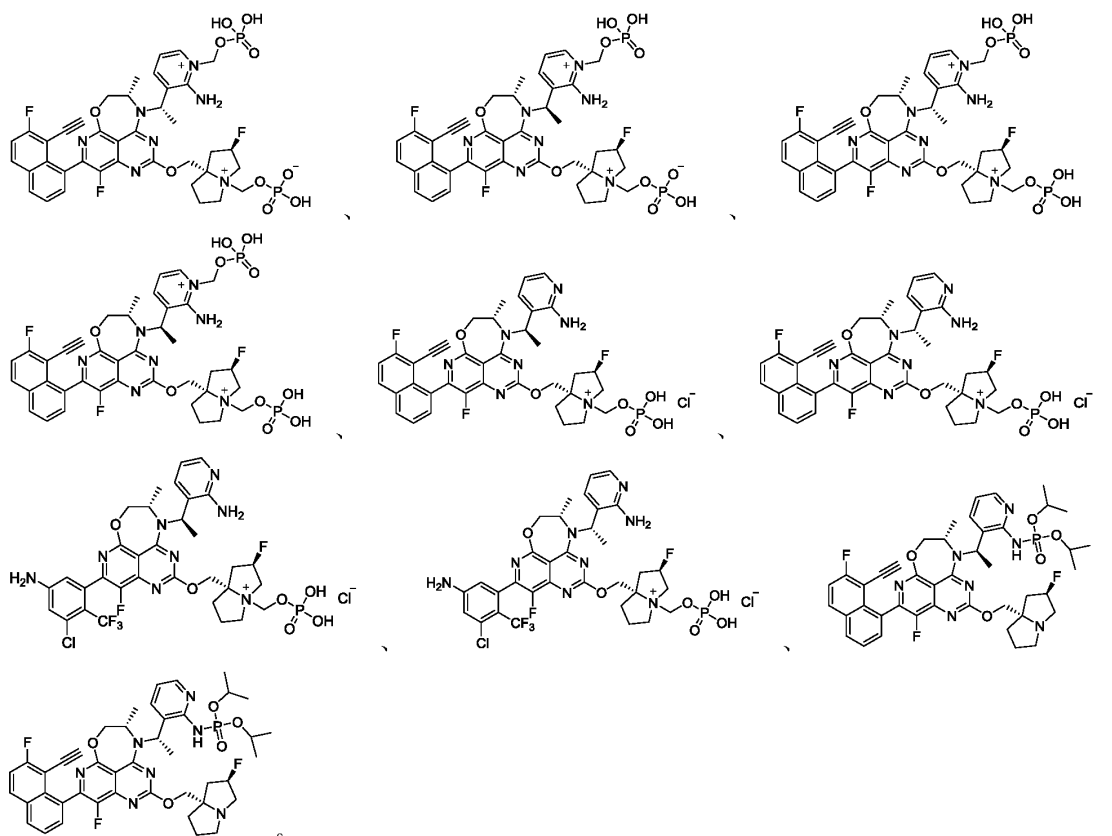












另一方面，本公开涉及药物组合物，其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本公开涉及治疗哺乳动物疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物。

另一方面，本公开涉及本公开的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物在制备治疗疾病的药物中的用途。

另一方面，本公开涉及本公开的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物在治疗疾病中的用途。

另一方面，本公开涉及用于治疗疾病的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物。

在本公开的一些实施方案中，所述疾病优选为 **Kras** 相关疾病。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras** 相关疾病优选为 **Kras** 突变的癌症。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras** 相关疾病选自癌症（例如胰腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌或多发性骨髓瘤）。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras** 相关疾病优选为 **Kras**^{G12D} 相关疾病。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras**^{G12D} 相关疾病优选为 **Kras**^{G12D} 突变的癌症。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras**^{G12D} 相关疾病选自癌症（例如胰腺癌）。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras** 相关疾病优选为 **Kras**^{G12V} 相关疾病。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras**^{G12V} 相关疾病优选为 **Kras**^{G12V} 突变的癌症。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras**^{G12V} 相关疾病选自癌症（例如胰腺癌）。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras** 相关疾病优选为 **Kras**^{G12C} 相关疾病。

在本公开的一些实施方案中，所述 **Kras**^{G12C} 相关疾病优选为 **Kras**^{G12C} 突变的癌症。

在本公开的一些实施方案中，所述 Kras^{G12C} 相关疾病选自癌症（例如非小细胞肺癌）。

在本公开的一些实施方案中，所述 Kras 相关疾病优选为 Kras^{G12A} 相关疾病。

在本公开的一些实施方案中，所述 Kras^{G12A} 相关疾病优选为 Kras^{G12A} 突变的癌症。

在本公开的一些实施方案中，所述 Kras^{G12A} 相关疾病选自癌症（例如多发性骨髓瘤）。

在本公开的一些实施方案中，所述 Kras 相关疾病优选为 Kras^{G13D} 相关疾病。

在本公开的一些实施方案中，所述 Kras^{G13D} 相关疾病优选为 Kras^{G13D} 突变的癌症。

在本公开的一些实施方案中，所述 Kras^{G13D} 相关疾病选自癌症（例如结肠癌）。

技术效果

本公开的化合物或其药学上可接受的盐包括实施例化合物具有较高的 Kras 抑制活性（例如 Kras^{G12D} 和/或 Kras^{G12V} 核苷酸交换抑制活性）、细胞增殖抑制活性（例如 AsPc-1 细胞和/或 Capan-1 细胞和/或 NCI-H358 细胞和/或 HCT-116 细胞和/或 RPMI-8226 细胞）和体内抑瘤活性（例如 AsPc-1 细胞 NOD-SCID 小鼠皮下移植瘤模型、NCI-H358 细胞 CB17-SCID 小鼠皮下移植瘤模型、Capan-1 细胞裸小鼠皮下移植瘤模型），同时在体外肝微粒体稳定性、体内药代动力学（例如小鼠和/或大鼠和/或犬）研究中表现出良好的稳定性、生物利用度和/或其他药代动力学参数。本公开的化合物或其药学上可接受的盐包括实施例化合物具有良好的安全性，例如较大的安全窗口。

定义

除非另有说明，本公开中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子或者任意一对或多对孤对电子被取代基替换，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

本文所述的“取代基”的非限制性实例包括羟基、巯基、卤素、氨基、硝基、亚硝基、氰基、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、羧醛基团、亚胺基团、烷基、卤代-烷基、环烷基、卤代-环烷基、烯基、卤代-烯基、环烯基、卤代-环烯基、炔基、卤代-炔基、环炔基、卤代-环炔基、杂烷基、卤代-杂烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷硫基、杂环基、杂环基氧基、杂环基硫基、杂环基亚烷基、杂环基烷氧基、杂环基烷硫基、酰基、酰氧基、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、脲基、环氧基团和酯基团等，所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

术语“被置换”指特定的原子或基团可以被替换为指定的其他原子或基团。例如-CH₂CH₂CH₂-中的 1 个或 2 个或 3 个-CH₂-可被 O、S、NH 置换得到-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-O-等。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（CH₂CH₃）、单取代的（如 CH₂CH₂F）、多取代的（如 CHFCH₂F、CH₂CHF₂ 等）或完全被取代的（CF₂CF₃）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的“或”、“或者”可以与“和/或”互换使用。

本文中的 C_{m-n}，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有 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。

当任何变量（例如 **R**）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 2 个 **R** 所取代，则每个 **R** 都有独立的选项。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CH_2)_0-$ ，表示该连接基团为共价键。

当其中一个变量选自共价键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 **A-L-Z** 中 **L** 代表共价键时表示该结构实际上是 **A-Z**。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，比如 **A-L-Z** 中，连接基团 **L** 为 **-M-W-**，此时表示该结构可以为 **A-M-W-Z** 或者 **A-W-M-Z**。

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。

例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指 **-OH** 基团。

术语“氰基”指 **-CN** 基团。

术语“巯基”指 **-SH** 基团。

术语“氨基”指 **-NH₂** 基团。

术语“硝基”指 **-NO₂** 基团。

术语“亚烷基”是指通式为 C_nH_{2n} 的饱和直链或支链二价烃基，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。例如，术语“**C₁₋₆**亚烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基（**-CH₂-**）、亚乙基（**-CH₂CH₂-**）、亚丙基（**-CH₂CH₂CH₂-**或 **-CH₂CH(CH₃)-**）、亚丁基（**-CH₂CH₂CH₂CH₂-**、**-CH₂CH(CH₃)CH₂-**或 **-CH₂CH₂CH(CH₃)-**）等。所述亚烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“亚杂烷基”是指其中一个或多个碳原子（以及与其相连的氢原子）各自独立地被相同或不同杂原子基团置换的亚烷基。除非另有指示，所述亚杂烷基包含 1 个、2 个或 3 个杂原子基团，所述杂原子基团非限制性实例包括 **O**、**S**、**N** 或 **NH**，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。例如，术语“**C₁₋₆**亚杂烷基”指含有 1 至 6 个碳原子以及 1-3 个杂原子基团的亚杂烷基。所述杂原子基团可以被置于亚杂烷基的任意位置（例如，内部或末端位置），包括将亚烷基连接于分子其余部分的位置。通常，在存在超过一个杂原子基团的情况下，所述杂原子彼此不相邻。亚杂烷基的非限制性实例包括但不限于 **-OCH₂-**、**-OCH₂CH₂-**、**-OCH₂CH₂CH₂-**、**-CH₂OCH₂-**、**-OCH₂O-**、**-OCH₂CH₂O-**、**-OCH₂OCH₂CH₂-**、**-SCH₂-**、**-SCH₂CH₂-**、**-SCH₂CH₂CH₂-**、**-CH₂SCH₂-**、**-SCH₂S-**、**-SCH₂CH₂S-**、**-SCH₂SCH₂CH₂-**、**-NHCH₂-**、**-NHCH₂CH₂-**、**-NHCH₂CH₂CH₂-**、**-CH₂NHCH₂-**、**-N(CH₃)CH₂-**、**-CH₂N(CH₃)-**、**-OCH₂NH-**、**-OCH₂CH₂NH-**、**-OCH₂NHCH₂CH₂-**、**-OCH₂N(CH₃)CH₂-**等。所述亚杂烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的饱和烃基，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。该烷基可以是直链或支链的，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个或 1 至 3 个碳原子。例如，术语“**C₁₋₆**烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。所述烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

芳基或芳基氧基。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“杂烷基”指其中一个或多个碳原子（以及与其相连的氢原子）各自独立地被相同或不同杂原子基团置换的烷基。除非另有指示，所述杂烷基包含 1 个、2 个或 3 个杂原子基团，所述杂原子基团非限制性实例包括 O、S、N 或 NH，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。例如，术语“C₁₋₆ 杂烷基”指含有 1 至 6 个碳原子以及 1-3 个杂原子基团的杂烷基。所述杂原子基团可以被置于杂烷基的任意位置（例如，内部或末端位置），包括将杂烷基连接于分子其余部分的位置。通常，在存在超过一个杂原子基团的情况下，所述杂原子基团彼此不相邻。示例性杂烷基包括但不限于烷氧基、烷氧基亚烷基、烷基氨基、烷基氨基亚烷基、二烷基氨基、二烷基氨基亚烷基等。所述杂烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“烷氧基”指-O-烷基，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。其中，烷基部分任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“烷基氨基”指-NH-烷基，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。其中，烷基部分任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“二烷基氨基”指-N(烷基)₂，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。其中，烷基部分任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“烷基磺酰基”指-SO₂-烷基，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。其中，烷基部分任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“烷硫基”指-S-烷基，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。其中，烷基部分任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基，通常具有 2 至 12 个、2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 4 个或 2 至 3 个碳原子。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。所述烯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“亚烯基”是指烯基的二价形式。所述亚烯基通常具有 2 至 12 个、2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 4 个或 2 至 3 个碳原子。亚烯基的非限制性实例包括但不限于亚乙烯基、1-亚丙烯基、2-亚丙烯基、1-亚丁烯基、亚异丁烯基、1,3-亚丁二烯基等。所述亚烯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、

羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“杂烯基”是指其中一个或多个碳原子（以及其相连的氢原子）各自独立地被相同或不同杂原子基团置换的烯基。除非另有指示，所述杂烯基包含1个、2个或3个杂原子基团，所述杂原子基团非限制性实例包括O、S、N或NH，通常具有1至12个、1至8个、1至6个、1至4个、1至3个、2至12个、2至8个、2至6个、2至4个或2至3个碳原子。例如，术语“C₁₋₄杂烯基”指含有1至4个碳原子以及1-3个杂原子基团的杂烯基。所述杂原子基团可以被置于杂烯基的任意位置（例如，内部或末端位置），包括将杂烯基连接于分子其余部分的位置。通常，在存在超过一个杂原子基团的情况下，所述杂原子基团彼此不相邻。示例性杂烯基包括但不限于CH₂=N-、烯基-O-、烯基-NH-、烯基-S-、烯基-O-亚烷基-、烷基-O-亚烯基-、烯基-NH-亚烷基-、烷基-NH-亚烯基-、烯基-S-亚烷基-、烷基-S-亚烯基-、烯基-CH=N-、烯基-N=CH-、烷基-CH=N-亚烯基-、烯基-CH=N-亚烷基-或烷基-NH-亚烯基-O-。在一些实施方案中，所述杂烯基中的双键为碳碳双键。所述杂烯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“亚杂烯基”是指杂烯基的二价形式。除非另有指示，所述亚杂烯基包含1个、2个或3个杂原子基团，所述杂原子基团非限制性实例包括O、S、N或NH，通常具有1至12个、1至8个、1至6个、1至4个、1至3个、2至12个、2至8个、2至6个、2至4个或2至3个碳原子。例如，术语“C₁₋₄亚杂烯基”指含有1至4个碳原子以及1-3个杂原子基团的亚杂烯基。所述杂原子基团可以被置于亚杂烯基的任意位置（例如，内部或末端位置），包括将亚杂烯基连接于分子其余部分的位置。通常，在存在超过一个杂原子基团的情况下，所述杂原子基团彼此不相邻。示例性亚杂烯基包括但不限于-亚烯基-O-、-亚烯基-NH-、-亚烯基-S-、-亚烯基-O-亚烷基-、-亚烷基-O-亚烯基-、-亚烯基-NH-亚烷基-、-亚烷基-NH-亚烯基-、-亚烯基-S-亚烷基-、-亚烷基-S-亚烯基-、-亚烯基-CH=N-、-亚烯基-N=CH-、-亚烷基-CH=N-亚烯基-、-亚烯基-CH=N-亚烷基-或-亚烷基-NH-亚烯基-O-。在一些实施方案中，所述亚杂烯基中的双键为碳碳双键。所述亚杂烯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基，通常具有2至12个、2至8个、2至6个、2至4个或2至3个碳原子。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基（-C≡CH）、1-丙炔基（-C≡C-CH₃）、2-丙炔基（-CH₂-C≡CH）、1,3-丁二炔基（-C≡C-C≡CH）等。所述炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、芳基或芳基氧基。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为3至10元环、4至8元环、5至8元环或5至6元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。所述环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

术语“环烯基”是指不完全饱和的具有至少一个双键的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的非芳族碳环。除非另有指示，该碳环通常为3至10元环、4至8元环、5至8元环或5至6元环。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。所述

环烯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳族）并且可以以单环、桥环、并环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有1至3个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子（优选1或2个杂原子）的3至12元、3至10元、4至8元、5至8元、5至6元、3至7元或4至6元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡啶烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。所述杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

术语“杂环烯基”是指部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳族）并且可以以单环、桥环、并环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环烯通常为含有1至3个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子（优选1或2个杂原子）的3至12元、3至10元、4至8元、5至8元、5至6元、3至7元或4至6元环。杂环烯基的非限制性实例包括但不限于二氢呋喃基、二氢吡咯烷基、二氢噻吩基、二氢吡啶基、四氢噻吩基（如1,2,3,4-四氢噻吩基）、四氢异噻吩基（如5,6,7,8-四氢异噻吩基、）等。所述杂环烯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

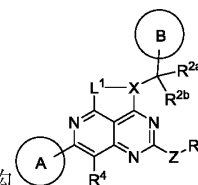
术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有1至3个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子（优选1或2个杂原子）的3至12元、3至10元、4至8元、5至8元、5至6元、3至7元或4至6元环。3元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡啶基，6元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。所述杂环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有6-20个碳原子，6-14个碳原子或6-12个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、和蒽基等。所述芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-

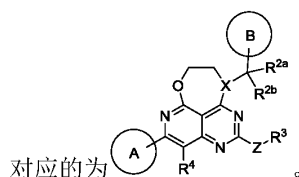
烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

术语“杂芳基”是指单环或耦合多环的芳香体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，通常具有 5 至 14 元、5 至 12 元、5 至 10 元、5 至 8 元、5 至 7 元或 5 至 6 元环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环，尤其是 5 至 6 元环，或包含 5 至 14 个，尤其是 5 至 10 个环原子的多个耦合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。所述杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

本公开中的基团-L¹-采用从左至右或者从右至左的阅读顺序，例如，所述从左至右的阅读顺序对应的



与通式中该基团连接的下侧基团及右侧基团连接，具体例如当-L¹-为-OCH₂CH₂-时，结构



对应的为。

术语“治疗”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，包括预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本公开化合物的用量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本公开的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本公开的化合物。

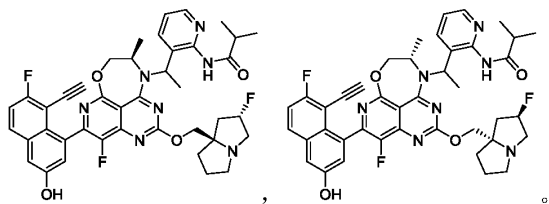
术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 *comprises* 或 *comprising* 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本公开还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

本公开化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。立体异构体的非限制性实例包括但不限于：



本公开化合物可以具有一个或多个阻转异构体，除非另有说明，所述阻转异构体是指由于单键之间的自由旋转受阻而产生的光活性异构体。本公开的含有手性轴的化合物可以以外消旋形式被分离出来。当本公开含有手性轴化合物的单键自由旋转的能垒足够高时，其阻转异构体可以以光活性纯的形式被分离出来。

本公开的药物组合物可通过将本公开的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本公开化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本公开的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本公开的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

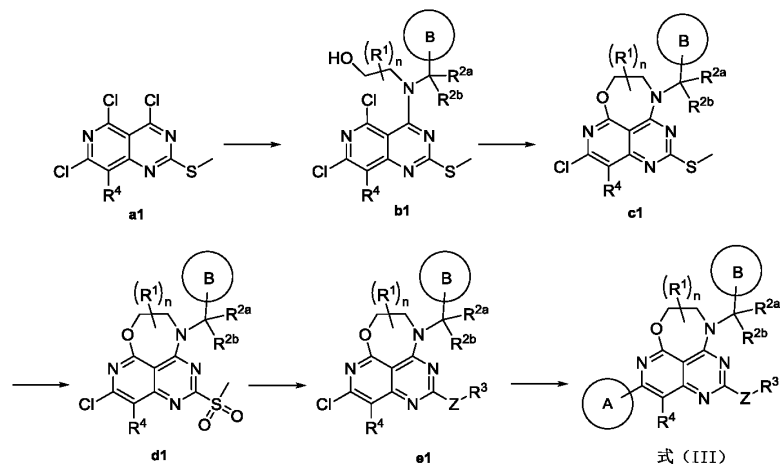
药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

本文所述的通式 I 化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重，本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括

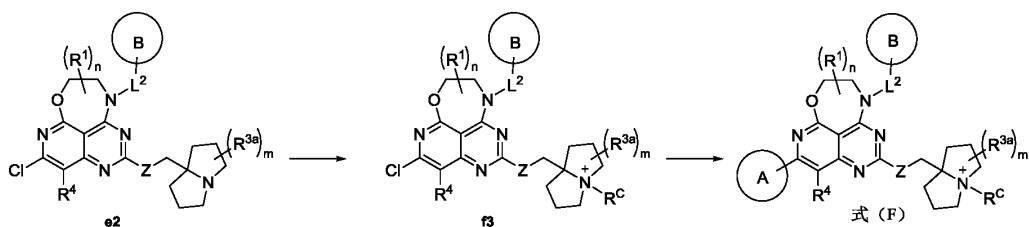
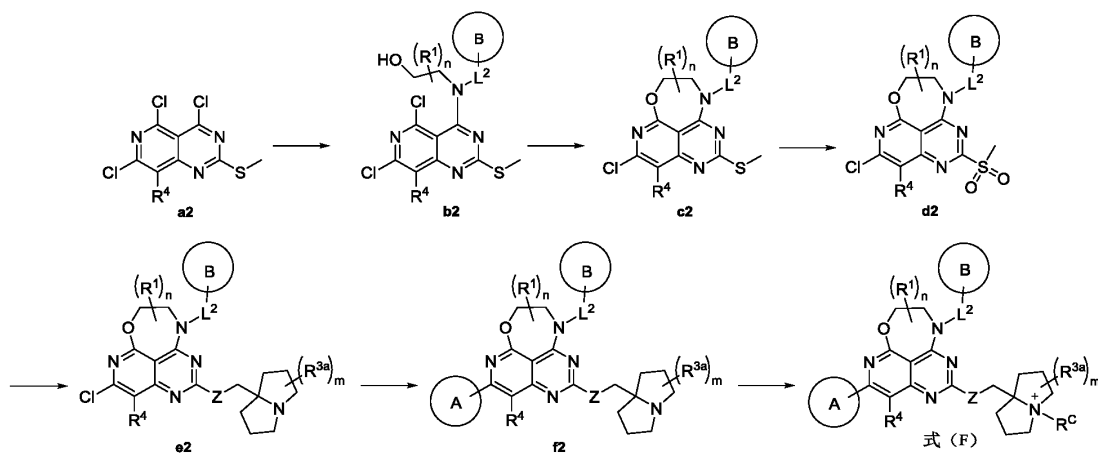
但不限于本公开的实施例。

本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本公开的式 (I) 化合物例如式 (III) 化合物可由有机合成领域技术人员通过路线 1 来制备，其中，n、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、Z、环 A 和环 B 部分如上定义。



本公开的式 (I) 化合物例如式 (F) 化合物可由有机合成领域技术人员通过路线 2 或路线 3 来制备，其中，n、m、 R^1 、 L^2 、 R^{3a} 、 R^C 、 R^4 、Z、环 A 和环 B 部分如上定义。



上述路线中反应所得的每一个产物可以通过传统分离技术来得到，这种传统技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。起始原料可以通过自己合成或从商业机构（例如，但不限于 Adrich 或 Sigma）

购买获得。这些原料可以使用常规手段进行表征，比如物理常数和光谱数据。本公开所描述的化合物可以使用合成方法得到单一的异构体或者是异构体的混合物。

本公开采用下述缩略词：

DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；PMB 代表对甲氧基苄基；TIPS 代表三异丙基硅基；MOM 代表甲氧基甲基；DIPEA 代表二异丙基乙胺；DMSO 代表二甲基亚砜。

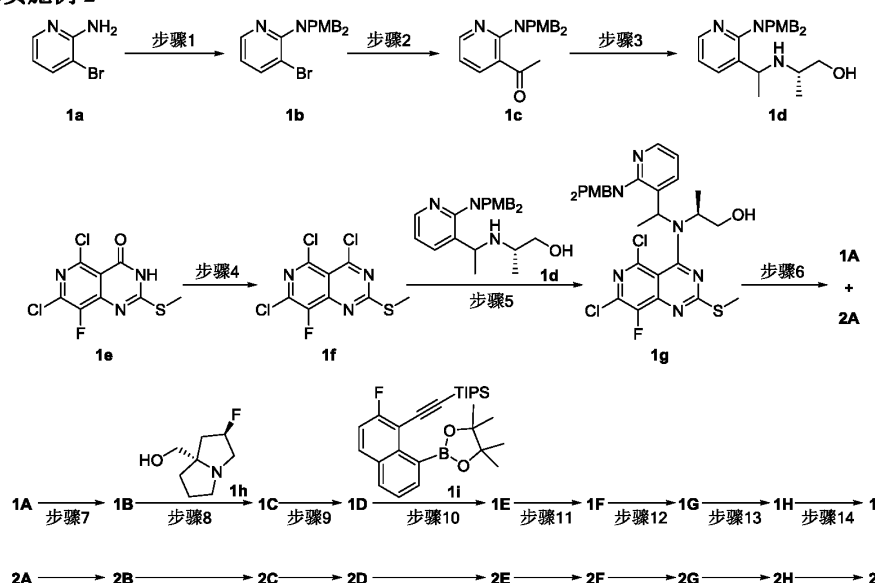
市售化合物采用供应商目录名称。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本发明，但是实施例并非限制本公开的范围。本文已详细描述了本公开，并公开了其具体实施例，对本领域的技术人员而言，在不脱离本公开的精神和范围的情况下针对本公开的实施例进行各种变化和改进将是显而易见的。

本公开所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

实施例

实施例 1 和实施例 2



步骤 1:

将 **1a** (7.25 g)、对甲氧基苄氯 (26.3 g) 分散于 DMF (80 mL) 中，室温搅拌下加入钠氢 (60%，5.9 g)，继续搅拌反应 2 h。反应完全后，加入氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭反应，加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (150 mL) 搅拌分液，水相用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取，合并有机相，有机相用 5% 食盐水 (100 mL*2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至无液体流出，柱层析 (乙酸乙酯：石油醚= 1:100~1:10) 纯化得到化合物 **1b**。LC-MS: $m/z = 413.16 [M+H]^+$ 。

步骤 2:

将 **1b** (1.25 g)、双二苯基膦二氯化钯 (0.21 g)、三丁基(1-乙氧基乙烯)锡 (3.1 mL) 分散于 DMF (10 mL) 中，氮气保护，升温至 80 °C 搅拌反应 8 h。反应完全后，反应液降温至室温，稀盐酸调节 pH 至酸性，加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL)，搅拌分液，水相用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取，合并有机相，有机相用 10% 碳酸氢钠溶液 (100 mL) 和 5% 食盐水 (100 mL) 各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至无液体流出，柱层析 (乙酸乙酯：石油醚= 1:50~1:5) 纯化得到化合物 **1c**。LC-MS: $m/z = 377.26 [M+H]^+$ 。

步骤 3:

将 **1c** (1.4 g)、L-氨基丙醇 (0.84 g)、钛酸四异丙酯 (4.5 g) 分散于甲醇 (28 mL) 中，升温至 80 °C

搅拌反应 16 h。反应液降温至 0 °C，加入硼氢化钠 (280 mg)，移至室温搅拌反应 4 h。反应完后，反应液经硅藻土过滤，滤液浓缩至无液体流出，柱层析 (甲醇: 二氯甲烷= 1:200~1:10) 纯化得到化合物 **1d**。LC-MS: $m/z = 436.40 [M+H]^+$ 。

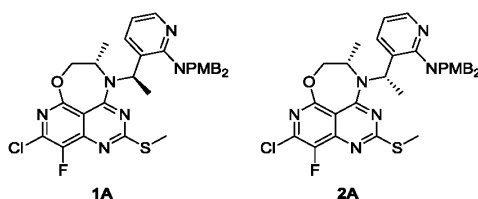
步骤 4:

将 **1e** (5 g) 分散于乙腈 (100 mL) 中，依次加入 DIPEA (13.8 g) 和三氯氧磷 (8.19 g)，氮气保护下升温至 80 °C 搅拌反应 2 h。反应完全后，反应液降温至室温，倒入冰水 (500 mL) 中，搅拌析晶 30 min，过滤。滤饼于 55 °C 真空干燥 6 h，得化合物 **1f**。

步骤 5:

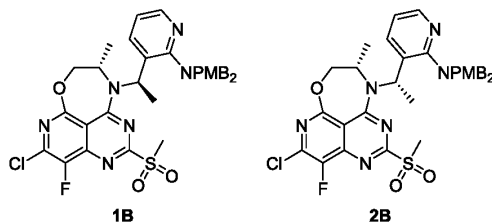
将 **1f** (1.4 g)、**1d** (700 mg)、DIPEA (630 mg) 分散于四氢呋喃 (45 mL) 中，搅拌反应过夜。反应液减压浓缩，柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚= 1:20~1:5) 纯化得到化合物 **1g**。LC-MS: $m/z = 697.31 [M+H]^+$ 。

步骤 6:



将 **1g** (1.5 g)、氟化铯 (3.3 g) 分散于 DMF (150 mL) 中，升温至 60 °C 搅拌反应 2 h。反应完全后，反应液浓缩至无液体流出，乙酸乙酯 (100 mL) 溶解残余物，加入水 (100 mL) 搅拌分液，水相用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取，合并有机相，有机相用 10% 食盐水 (100 mL*2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至无液体流出，经制备型 SFC (YMC-SA 10 μ m 30*150 色谱柱; 乙醇-CO₂ (50%-50%, 0-15 min 等度洗脱)) 依次得到 **1A** (Rt 10min, LC-MS: $m/z = 661.33 [M+H]^+$) 和 **2A** (Rt 12min, LC-MS: $m/z = 661.33 [M+H]^+$)。

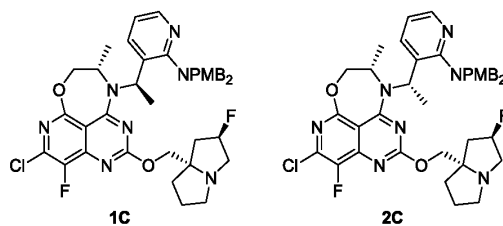
步骤 7:



将 **1A** (6.3 g) 分散于二氯甲烷 (252 mL) 中，降温至 0~5 °C，加入间氯过氧苯甲酸 (75%, 8.2 g)，保温搅拌 1 h。反应完全后，向反应液中加入 10% 硫代硫酸钠溶液 (100 mL)，二氯甲烷 (100 mL*2) 萃取，合并有机相，有机相用 5% 食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至无液体流出，得化合物 **1B**。LC-MS: $m/z = 693.28 [M+H]^+$ 。

参考化合物 **1B** 的合成方法，使用化合物 **2A** 代替化合物 **1A**，合成得到化合物 **2B**。LC-MS: $m/z = 693.28 [M+H]^+$ 。

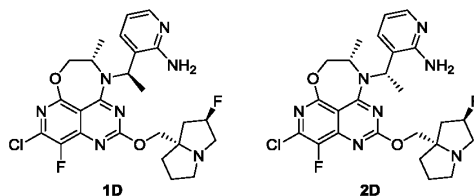
步骤 8:



将 **1B** (6.3 g)、**1h** (4.34 g) 分散于四氢呋喃 (12 mL) 中, 降温至 0 °C, 滴加双(三甲基硅基)氨基锂的四氢呋喃溶液 (1N, 13.6 mL), 保温搅拌 1 h。反应完全后, 向反应体系中加入饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭反应, 加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL) 搅拌分液, 乙酸乙酯 (80 mL*2) 萃取, 合并有机相, 有机相用 5% 食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至无液体流出, 柱层析 (甲醇: 二氯甲烷= 1:200~1:30) 纯化得到化合物 **1C**。LC-MS: $m/z = 772.38 [M+H]^+$ 。

参考化合物 **1C** 的合成方法, 使用化合物 **2B** 代替化合物 **1B**, 合成得到化合物 **2C**。LC-MS: $m/z = 772.33 [M+H]^+$ 。

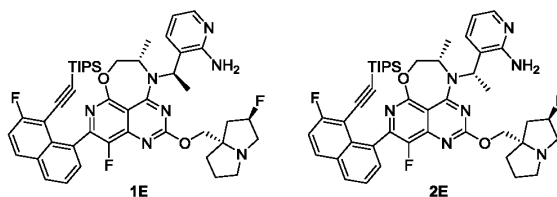
步骤 9:



将 **1C** (8.8 g) 分散于三氟乙酸 (88 mL) 中, 降温至 0 °C, 滴加甲烷磺酸 (13.2 mL), 移至室温搅拌反应 2 h。反应完全后, 反应液减压浓缩至无液体流出, 残余物用二氯甲烷 (200 mL) 溶解, 冰浴下用饱和碳酸氢钠溶液调节体系 pH 至碱性, 加入水 (100 mL) 和二氯甲烷 (100 mL) 搅拌分液, 二氯甲烷 (100 mL*2) 萃取, 合并有机相, 有机相用 10% 食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至无液体流出, 柱层析 (甲醇: 二氯甲烷= 1:200~1:10) 纯化得到化合物 **1D**。LC-MS: $m/z = 532.21 [M+H]^+$ 。

参考化合物 **1D** 的合成方法, 使用化合物 **2C** 代替化合物 **1C**, 合成得到化合物 **2D**。LC-MS: $m/z = 532.20 [M+H]^+$ 。

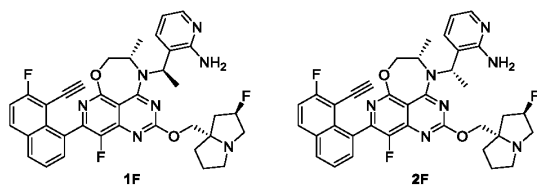
步骤 10:



将 **1D** (1.06 g)、**1i** (1.36 g)、氯[(4-(*N,N*-二甲氨基)苯基)二叔丁基膦(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)] (230 mg)、磷酸钾 (1.3 g)、水 (4.3 mL) 分散于 1,4-二氧六环 (21.3 mL) 中, 氮气保护, 升温至 90 °C 搅拌反应 1 h。反应液降温至室温, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 柱层析 (甲醇: 二氯甲烷= 1:200~1:10) 纯化得到化合物 **1E**。LC-MS: $m/z = 822.52 [M+H]^+$ 。

参考化合物 **1E** 的合成方法, 使用化合物 **2D** 代替化合物 **1D**, 合成得到化合物 **2E**。LC-MS: $m/z = 822.52 [M+H]^+$ 。

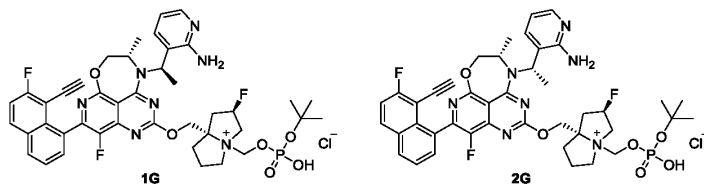
步骤 11:



将 **1E** (4.17 g)、氟化铯 (7.71 g) 分散于 DMF (40 mL) 中, 室温搅拌反应 1 h。反应完全后, 反应液减压浓缩至无液体流出, 残余物用二氯甲烷 (100 mL) 溶解, 加入水 (100 mL) 搅拌分液, 水相用二氯甲烷 (60 mL*2) 萃取, 合并有机相, 有机相用 10% 食盐水 (100 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1:100~1:10) 纯化得到化合物 **1F**。LC-MS: $m/z = 666.31$ $[M+H]^+$ 。

参考化合物 **1F** 的合成方法, 使用化合物 **2E** 代替化合物 **1E**, 合成得到化合物 **2F**。LC-MS: $m/z = 666.30$ $[M+H]^+$ 。

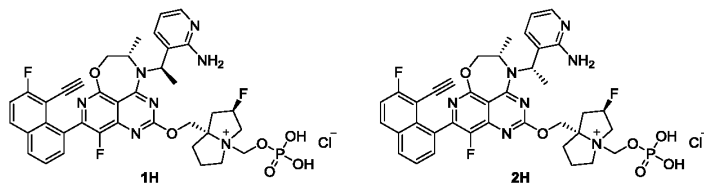
步骤 12:



将 **1F** (270 mg)、碘化钠 (900 mg)、碳酸钾 (830 mg)、二叔丁基氯甲基磷酸酯 (1040 mg) 分散于乙腈 (50 mL) 中, 室温搅拌反应过夜。反应液过滤, 滤液经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1:100~1:4) 纯化得到化合物 **1G**。LC-MS: $m/z = 832.43$ $[M]^+$ 。

参考化合物 **1G** 的合成方法, 使用化合物 **2F** 代替化合物 **1F**, 合成得到化合物 **2G**。LC-MS: $m/z = 832.41$ $[M]^+$ 。

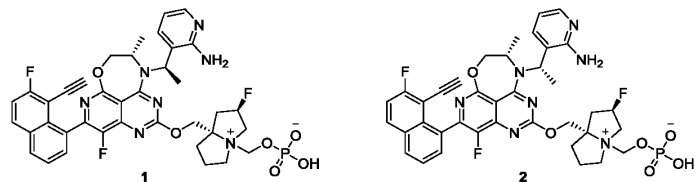
步骤 13:



将 **1G** (200 mg) 分散于二氯甲烷 (10 mL) 中, 向反应体系中滴加氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (4N, 1 mL), 室温搅拌反应 1 h。反应完全后, 将反应液减压浓缩至无液体流出, 得化合物 **1H**。LC-MS: $m/z = 776.26$ $[M]^+$ 。

参考化合物 **1H** 的合成方法, 使用化合物 **2G** 代替化合物 **1G**, 合成得到化合物 **2H**。LC-MS: $m/z = 776.26$ $[M]^+$ 。

步骤 14:

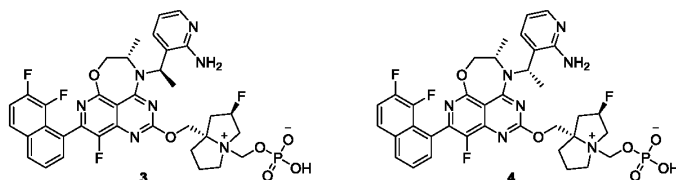


化合物 **1H** 经制备液相 (YMC TA C18 10 μ m 30*250 色谱柱; 甲醇-0.1% 氨水水溶液 (5%-75%/0-70min 梯度洗脱)) 纯化得到化合物 **1**。LC-MS: $m/z = 776.35$ $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.07 (m,

2H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.76-7.57 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 1H), 6.89-6.72 (m, 2H), 5.64 ($J = 55.0$ Hz, 1H), 5.29-5.12 (m, 2H), 5.07-4.94 (m, 2H), 4.76-4.48 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.32-4.00 (m, 3H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.68 (s, 0.4H), 3.44 (s, 0.6H), 3.12-2.90 (m, 1H), 2.74-2.31 (m, 5H), 1.85-1.64 (m, 3H), 0.88-0.70 (m, 3H)。

参考化合物 **1** 的纯化方法, 使用化合物 **2H** 代替化合物 **1H**, 纯化得到化合物 **2**。LC-MS: $m/z = 776.35$ $[M+H]^+$ 。

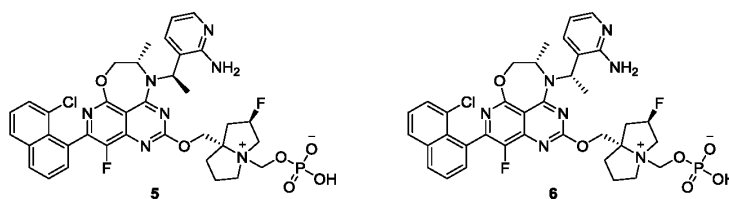
实施例 3 和实施例 4



参考实施例 1 中化合物 **1** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以 2-(7,8-二氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **3**。LC-MS: $m/z = 770.41$ $[M+H]^+$ 。

参考实施例 2 中化合物 **2** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以 2-(7,8-二氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **4**。LC-MS: $m/z = 770.43$ $[M+H]^+$ 。

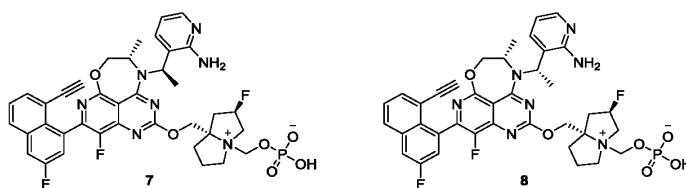
实施例 5 和实施例 6



参考实施例 1 中化合物 **1** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以 2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **5**。LC-MS: $m/z = 768.20$ $[M+H]^+$ 。

参考实施例 2 中化合物 **2** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以 2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **6**。LC-MS: $m/z = 768.18$ $[M+H]^+$ 。

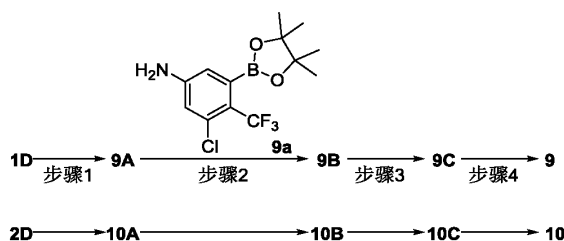
实施例 7 和实施例 8



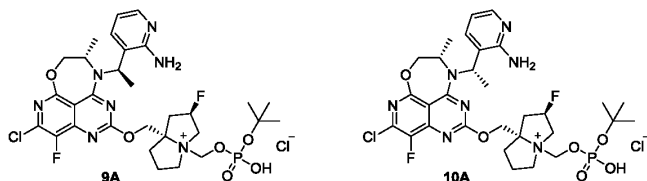
参考实施例 1 中化合物 **1** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以((6-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **7**。LC-MS: $m/z = 776.26$ $[M+H]^+$ 。

参考实施例 2 中化合物 **2** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以((6-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **8**。LC-MS: $m/z = 776.26$ $[M+H]^+$ 。

实施例 9 和实施例 10



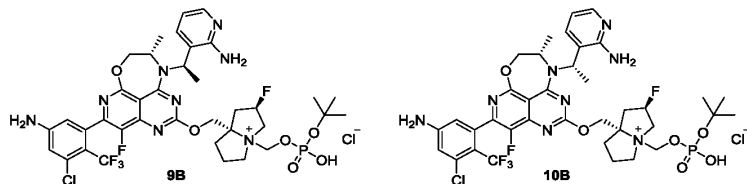
步骤 1:



将 **1D** (0.5 g)、碘化钠 (2.1 g)、碳酸钾 (1.95 g)、二叔丁基氯甲基磷酸酯 (2.45 g) 分散于乙腈 (25 mL) 中, 室温搅拌反应过夜。反应液过滤, 滤液经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷= 1:100~1:3) 纯化得到化合物 **9A**。LC-MS: $m/z = 698.25 [M]^+$ 。

参考化合物 **9A** 的合成方法, 使用化合物 **2D** 代替化合物 **1D**, 合成得到化合物 **10A**。LC-MS: $m/z = 698.24 [M]^+$ 。

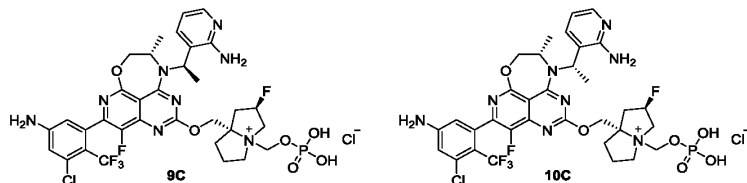
步骤 2:



将 **9A** (315 mg)、**9a** (315 mg)、氯[(4-(*N,N*-二甲氨基)苯基)二叔丁基膦(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)铯(II)] (52 mg)、磷酸钾 (290 mg)、水 (6 mL) 分散于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 氮气保护, 升温至 90 °C 搅拌反应 2 h。反应液降温至室温, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 柱层析 (甲醇: 二氯甲烷= 1:200~1:10) 纯化得到化合物 **9B**。LC-MS: $m/z = 857.35 [M]^+$ 。

参考化合物 **9B** 的合成方法, 使用化合物 **10A** 代替化合物 **9A**, 合成得到化合物 **10B**。LC-MS: $m/z = 857.35 [M]^+$ 。

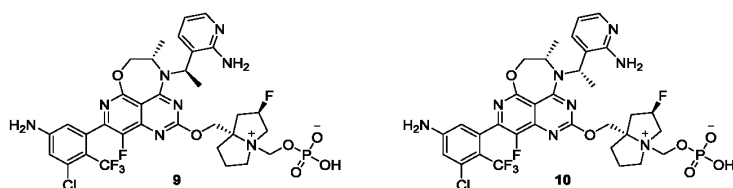
步骤 3:



将 **9B** (290 mg) 分散于二氯甲烷 (8 mL) 中, 向反应体系中滴加氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (4N, 0.8 mL), 室温搅拌反应 1 h。反应完全后, 将反应液减压浓缩至无液体流出, 得化合物 **9C**。LC-MS: $m/z = 801.23 [M]^+$ 。

参考化合物 **9C** 的合成方法, 使用化合物 **10B** 代替化合物 **9B**, 合成得到化合物 **10C**。LC-MS: $m/z = 801.27 [M]^+$ 。

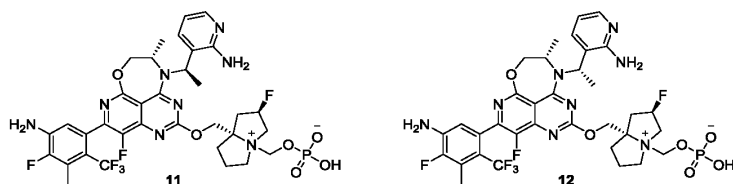
步骤 4:



化合物 **9C** 经制备液相 (YMC AQ C18 10 μ m 50*250 色谱柱; 乙腈-0.1%甲酸水溶液 (15%-75%/0-60min 梯度洗脱)) 纯化得到化合物 **9**。LC-MS: $m/z = 801.23$ $[M+H]^+$; 1H -NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.64-6.33 (m, 1H), 5.66 (dt, $J = 5.0$ Hz, 50.0 Hz, 1H), 5.35-5.24 (m, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.50-4.10 (m, 5H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.78-2.30 (m, 5H), 1.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

参考化合物 **9** 的纯化方法, 使用化合物 **10C** 代替化合物 **9C**, 纯化得到化合物 **10**。LC-MS: $m/z = 801.27$ $[M+H]^+$ 。

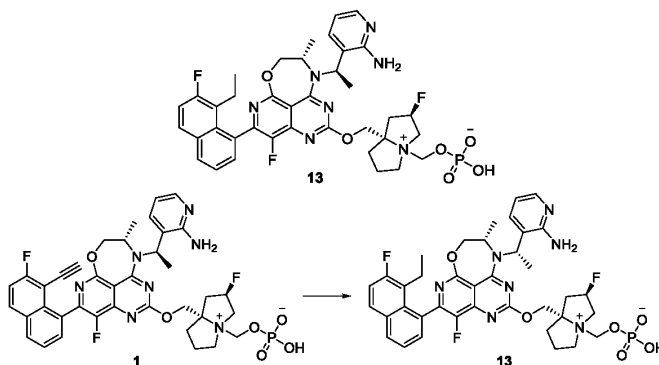
实施例 11 和实施例 12



参考实施例 9 中化合物 **9** 的制备过程, 在步骤 2 中, 以 2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替换化合物 **9a**, 制备得到化合物 **11**。LC-MS: $m/z = 799.33$ $[M+H]^+$ 。

参考实施例 10 中化合物 **10** 的制备过程, 在步骤 2 中, 以 2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替换化合物 **9a**, 制备得到化合物 **12**。LC-MS: $m/z = 799.34$ $[M+H]^+$ 。

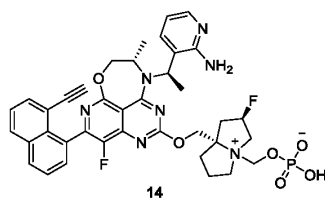
实施例 13



将 **1** (50 mg)、10%钯碳 (20 mg) 分散于甲醇 (10 mL) 中, 氢气置换, 于氢气环境下室温搅拌反应过夜。反应完全后, 反应液过滤, 滤液经制备液相 (YMC TA C18 10 μ m 30*250 色谱柱; 甲醇-0.1%甲酸水溶液 (20%-80%/0-60min 梯度洗脱)) 纯化得到化合物 **13**。LC-MS: $m/z = 780.33$ $[M+H]^+$ 。

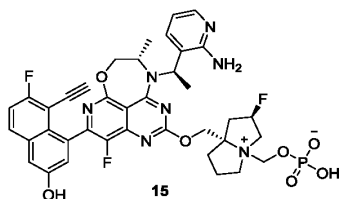
实施例 14

75



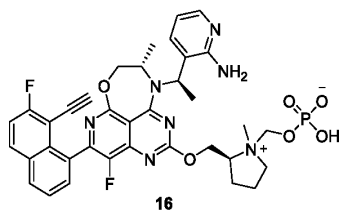
参考实施例 1 中化合物 **1** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **14**。LC-MS: $m/z = 758.28$ $[M+H]^+$ 。

实施例 15



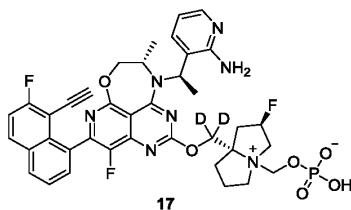
参考实施例 1 中化合物 **1** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **15**。LC-MS: $m/z = 792.33$ $[M+H]^+$ 。

实施例 16



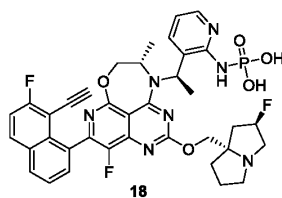
参考实施例 1 中化合物 **1** 的制备过程, 在步骤 8 中, 以 *N*-甲基-*L*-脯氨酸替换化合物 **1h**, 制备得到化合物 **16**。LC-MS: $m/z = 732.28$ $[M+H]^+$ 。

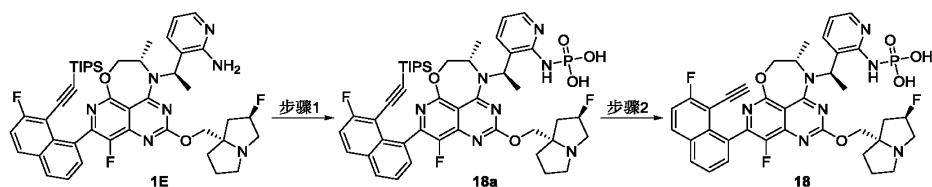
实施例 17



参考实施例 1 中化合物 **1** 的制备过程, 在步骤 8 中, 以((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲烷-*d*₂-醇替换化合物 **1h**, 制备得到化合物 **17**。LC-MS: $m/z = 778.36$ $[M+H]^+$ 。

实施例 18





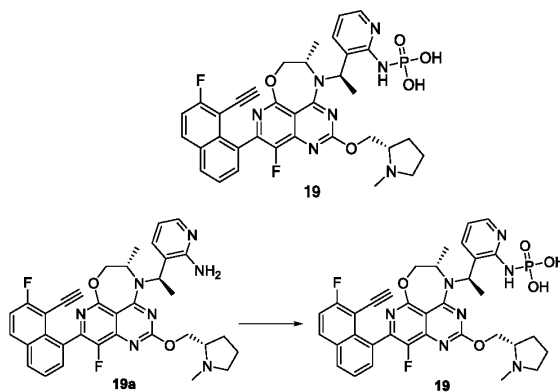
步骤 1:

将 **1E** (330 mg)、三乙胺 (6 mL) 分散于二氯甲烷 (40 mL) 中, 降温至 0 °C, 滴加三氯氧磷 (180 mg), 移至室温搅拌反应 1 h。向反应液中加入水 (10 mL) 搅拌分液, 有机相用饱和氯化铵溶液 (50 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至无液体流出, 得化合物 **18a**。LC-MS: $m/z = 902.53 [M+H]^+$ 。

步骤 2:

将 **18a** (200 mg)、氟化铯 (500 mg) 分散于 DMF (2.5 mL) 中, 室温搅拌反应 1 h。向反应液中加入水 (15 mL) 和二氯甲烷 (25 mL), 搅拌分液, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至无液体流出, 经制备液相 (YMC TA C18, 10 μ m, 30*250 色谱柱; 乙腈-0.1% 氨水水溶液 (10%-70%/0-50min 梯度洗脱)) 纯化得到化合物 **18**。LC-MS: $m/z = 746.37 [M+H]^+$ 。

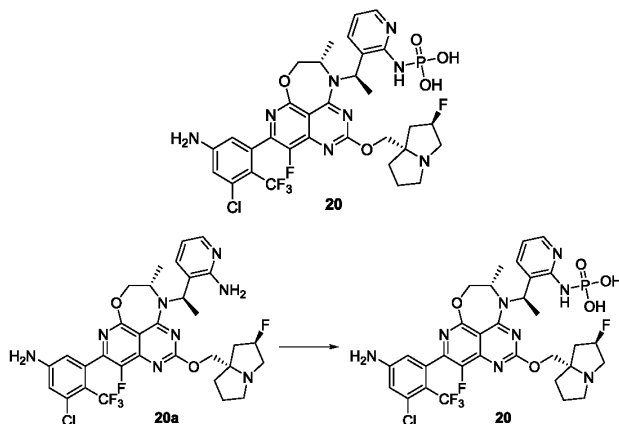
实施例 19



参考实施例 1 中化合物 **1F** 的制备过程, 在步骤 8 中, 以 *N*-甲基-*L*-脯氨酸替换化合物 **1h**, 制备得到化合物 **19a**。LC-MS: $m/z = 622.40 [M+H]^+$ 。

参考实施例 18 中化合物 **18a** 的制备方法, 将其中的 **1E** 替换为 **19a**, 制备得到化合物 **19**。LC-MS: $m/z = 702.22 [M+H]^+$ 。

实施例 20

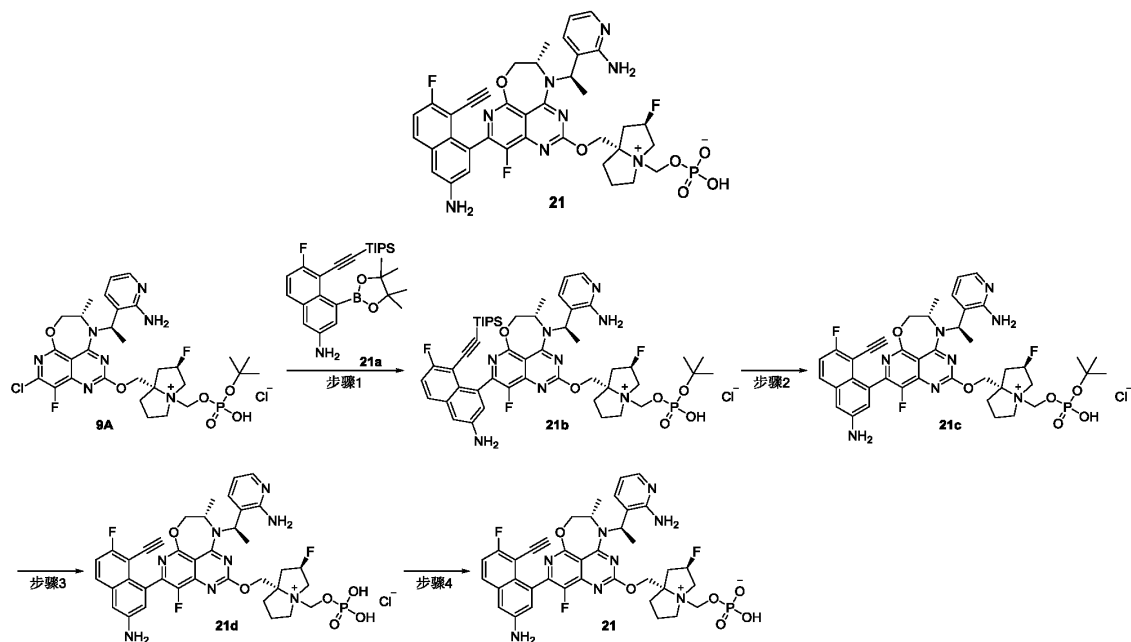


参考实施例 1 中化合物 **1E** 的制备过程, 在步骤 10 中, 以 **9a** 替换化合物 **1i**, 制备得到化合物 **20a**。

LC-MS: $m/z = 691.23 [M+H]^+$.

参考实施例 18 中化合物 **18a** 的制备方法, 将其中的 **1E** 替换为 **20a**, 制备得到化合物 **20**。LC-MS: $m/z = 771.24 [M+H]^+$ 。

实施例 21



步骤 1:

参考实施例 9 中化合物 **9B** 的制备方法, 将其中的 **9a** 替换为 **21a**, 制备得到化合物 **21b**。LC-MS: $m/z = 1003.46 [M]^+$ 。

步骤 2:

参考实施例 1 中化合物 **1F** 的制备方法, 将其中的 **1E** 替换为 **21b**, 制备得到化合物 **21c**。LC-MS: $m/z = 847.33 [M]^+$ 。

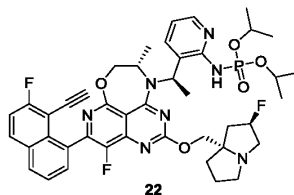
步骤 3:

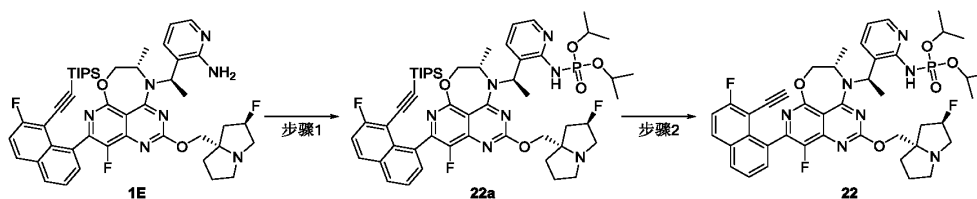
参考实施例 1 中化合物 **1H** 的制备方法, 将其中的 **1G** 替换为 **21c**, 制备得到化合物 **21d**。LC-MS: $m/z = 791.30 [M]^+$ 。

步骤 4:

化合物 **21d** 经制备液相 (YMC AQ C18 10 μ m 30*250 色谱柱; 甲醇-0.1% 乙酸水溶液 (10%-10%-15%-55%/0-4-5-85min 梯度洗脱)) 纯化得到化合物 **21**。LC-MS: $m/z = 791.30 [M+H]^+$ 。

实施例 22





步骤 1:

将 **1E** (300 mg)、三乙胺 (364 mg) 分散于二氯甲烷 (30 mL) 中, 降温至 0 °C, 滴加氯磷酸二异丙酯 (732 mg), 移至室温搅拌反应过夜。向反应液中加入水 (10 mL) 搅拌分液, 有机相用饱和氯化铵溶液 (50 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至无液体流出, 得化合物 **22a**。LC-MS: $m/z = 986.56$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2:

将 **22a** (400 mg)、氟化铯 (920 mg) 分散于 DMF (20 mL) 中, 室温搅拌反应 4 h。向反应液中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 搅拌分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 合并有机相, 有机相用 10% 食盐水 (50 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至无液体流出, 经制备液相 (YMC TA C18 10 μ m 50*250 色谱柱; 甲醇-0.1% 氨水水溶液 (30%-90%-100%/0-60-70min 梯度洗脱)) 纯化得到化合物 **22**。LC-MS: $m/z = 830.48$ $[M+H]^+$ 。

试验例 1: 核苷酸交换实验方法

1、试剂: His-KRAS G12D (1-169); SOS1^{cat} (564-1049); GDP (购自 Sigma); Anti-6HIS-Cryptate (购自 Cisbio); EDA-GTP-DY-647P1 (购自 Jena Bioscience)

2、配制缓冲液:

- 1) 分析缓冲液: HEPES pH 7.4、NaCl、MgCl₂、DTT、BSA、Igepal;
- 2) KRAS G12D 工作液: 用分析缓冲液配制含有 100 nM His-KRAS G12D 和 2 nM Anti-6HIS-Cryptate 的 KRAS G12D 工作液;
- 3) SOS1^{cat} 工作液: 用分析缓冲液配制含有 20 nM SOS1^{cat} 和 200 nM EDA-GTP-DY-647P1 的 SOS1^{cat} 工作液;
- 4) 空白对照工作液: 用分析缓冲液配制含有 2 nM Anti-6HIS-Cryptate 的空白对照溶液。

3、测试过程:

整个实验过程均在室温条件下完成。用黑色底透 384 孔板, 实验组和阴性组每孔加入 5 μ L KRAS G12D 工作液, 同时, 空白组每孔加入 5 μ L 空白对照工作液, 室温孵育 10 min。继而使用超微量加样器向实验组加入起始浓度为 100 μ M, 以连续 1:2 稀释 8 个浓度梯度的化合物, 室温孵育 30 min。最后, 每孔加入 5 μ L SOS1^{cat} 工作液, 室温孵育 15 min 后使用 PerkinElmer Envision HTS 多标记读取器检测 665nm/620nm 信号值。计算抑制率, 抑制率 (%) = (阴性对照组平均值 - 实验组平均值) / (阴性对照组平均值 - 空白组平均值) $\times 100\%$ 。以化合物浓度对数为横坐标, 抑制率为纵坐标, 使用四参数逻辑模型拟合曲线、计算 IC₅₀ 值。

试验例 2: AsPc-1 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 AsPc-1 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 3×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μ L/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 5000 nM - 0.31 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 同仁化学, 10 μ L/孔), 细胞培养箱中孵育 3 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC₅₀。

试验例 3: Capan-1 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 Capan-1 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1.5×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μ L/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 20000 nM - 9.1 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 5 天后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μ L/

孔), 细胞培养箱中孵育 4 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

试验例 4: NCI-H358 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 NCI-H358 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 3×10⁴ 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μL/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 10000 nM – 4.6 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μL/孔), 细胞培养箱中孵育 3 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

试验例 5: HCT-116 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 HCT-116 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1×10⁴ 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μL/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 20000 nM - 9.1 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 5 天后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μL/孔), 细胞培养箱中孵育 2 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

试验例 6: RPMI-8226 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 RPMI-8226 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 3×10⁴ 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μL/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 10000 nM – 4.6 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μL/孔), 细胞培养箱中孵育 4 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

试验例 7: NCI-H1975 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 NCI-H1975 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1×10⁴ 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μL/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 20000 nM - 9.1 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 5 天后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μL/孔), 细胞培养箱中孵育 2 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

本公开部分化合物的上述试验结果如表 1 所示。

表 1 部分化合物试验结果

化合物	AsPc-1 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	Capan-1 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	NCI-H358 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	HCT-116 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	RPMI-8226 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	NCI-H1975 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)
1	A	A	A	A	A	>10000
3		A				
5		A				
6		A				
9	A	A				
10		A				
13	A	A				
15	A	A				
16		A				
17	A	A				
18	A	A				
19	A	A				

20	A	A				
21	A	A				

注：A 代表 $IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$ ；
B 代表 $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；
C 代表 $500 \text{ nM} < IC_{50} \leq 999 \text{ nM}$ ；
—— 代表 IC_{50} 值未检测。

试验例 8：体外肝微粒体稳定性

肝微粒体温孵样本（种属：人、猴、大鼠及小鼠）制备为混合 PBS 缓冲液（PH7.4），肝微粒体溶液（0.5 mg/mL），受试化合物及 NADPH+ $MgCl_2$ 溶液于 37℃ 及 300 rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为混合 PBS 缓冲液（pH7.4），肝微粒体溶液（0.5 mg/mL），受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。结果如表 2 所示。

表 2. 体外肝微粒体代谢稳定性结果

化合物	剩余量 %（T = 60 min）（0.5 mg/mL）	
	人肝微粒体	小鼠肝微粒体
1	>40	>40
15	>40	>40
17	>40	>40

试验例 9：小鼠体内药代动力学评价

ICR 小鼠，体重 20~24 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，按 35 mg/kg 剂量灌胃实验化合物。
受试动物（ICR 小鼠）给药前禁食 12 h，给药后 4 h 给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。
灌胃给药后，0.25（15 min）、0.5（30 min）、1、2、4、6、8、10 h，每只小鼠采集 3~4 个时间点，每个时间点 3 只小鼠，于眼眶取血 0.1 mL 左右，EDTA-K2 抗凝后，30 min 内转移到 4℃，4000 rpm，10 min 条件下离心分离血浆。收集全部血浆后立即于 -20℃ 保存待测。
吸取 20 μL 待测血浆样品和标曲样品，加入 400 μL 含内标（20 ng/mL）的乙腈溶液，振荡混匀 10 min，13000 rpm 离心 10 min，取上清 50 μL ，加入 100 μL 超纯水稀释，混匀，吸取 0.5 μL 用于 LC/MS/MS 测定，记录色谱图。

实验结果：本申请化合物例如实施例化合物 1、3、5、9、17、18 在小鼠体内具有较好的口服药代动力学参数（包括 T_{max} 、 C_{max} 、AUC 等）。

试验例 10：大鼠体内药代动力学评价

SD 大鼠，体重 210~230 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 3 只，按 35 mg/kg 剂量灌胃实施例溶液。
采血时间点 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、32h，于眼眶取血制备待测血浆样品。
吸取 50 μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定，采用非房室模型拟合。

试验例 11：犬体内药代动力学评价

比格犬，体重 10~12 kg，适应 3~5 天后，随机分组，每组 3 只，按 17.5 mg/kg 剂量灌胃实施例溶液。
采血时间点 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、32h、48h，于前肢静脉取血制备待测血浆样品。
吸取 50 μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定，采用非房室模型拟合。

试验例 12：AsPc-1 细胞 NOD-SCID 小鼠皮下移植瘤模型药效学评价

在 SPF 级雌性 NOD-SCID 小鼠（来源：江苏华创信诺医药科技有限公司）右侧腋窝皮下接种 AsPc-1 细胞，1 $\times 10^7$ 个/只。待肿瘤平均体积达 200mm³ 左右时，将动物分组。
分组当天为第 0 天，从第 1 天开始，每天腹腔注射给药一次。每周测 2-3 次瘤体积，同时称小鼠体重，

记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下：

肿瘤体积， $TV\text{ (mm}^3\text{)} = 1/2 \times (a \times b^2)$ ；其中，a 为肿瘤长径，b 为肿瘤短径。

相对肿瘤体积， $RTV = TV_t/TV_0$ ；其中， TV_0 为第 0 天肿瘤体积， TV_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率， $T/C\text{ (}\%\text{)} = TRTV/CRTV \times 100\%$ ；其中，TRTV 为治疗组 RTV；CRTV 为溶媒对照组 RTV。

肿瘤生长抑制率， $TGI\text{ (}\%\text{)} = (1 - TW/TW_0) \times 100\%$ ；其中，TW 为治疗组瘤重， TW_0 为溶媒对照组瘤重。

体重变化率， $WCR\text{ (}\%\text{)} = (W_t - W_0)/W_0 \times 100\%$ ；其中， W_0 为第 0 天小鼠体重， W_t 为每一次测量时的小鼠体重。

试验例 13：NCI-H358 细胞 CB17-SCID 小鼠皮下移植瘤模型的药效评价

在 SPF 级雌性 CB17-SCID 小鼠(来源：上海灵畅生物科技有限公司)右侧腋窝皮下接种 NCI-H358 细胞， 5×10^6 个/只(1:1 混合 Matrigel 接种)。待肿瘤平均体积达 200mm^3 左右时，将动物分组。

分组当天为第 0 天，从第 0 天开始，每天灌胃给药一次 (1-10mg/kg)。每周测 2-3 次瘤体积，同时称小鼠体重，记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下：

肿瘤体积， $TV\text{ (mm}^3\text{)} = 1/2 \times (a \times b^2)$ ；其中，a 为肿瘤长径，b 为肿瘤短径。

相对肿瘤体积， $RTV = TV_t/TV_0$ ；其中， TV_0 为第 0 天肿瘤体积， TV_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率， $T/C\text{ (}\%\text{)} = TRTV/CRTV \times 100\%$ ；其中， $TRTV$ 为治疗组 RTV； $CRTV$ 为溶媒对照组 RTV。

肿瘤生长抑制率， $TGI\text{ (}\%\text{)} = (1 - TW/TW_0) \times 100\%$ ；其中，TW 为治疗组瘤重， TW_0 为溶媒对照组瘤重。

体重变化率， $WCR\text{ (}\%\text{)} = (W_t - W_0)/W_0 \times 100\%$ ；其中， W_0 为第 0 天小鼠体重， W_t 为每一次测量时的小鼠体重。

实验结果：给药两周后，本申请的部分化合物包括实施例化合物在 NCI-H358 细胞 CB17-SCID 小鼠皮下移植瘤模型中表现出优异的药效学指标，包括但不限于肿瘤生长抑制率（例如肿瘤生长抑制率大于 80% 或者大于 90%）。

试验例 14：Capan-1 细胞裸小鼠皮下移植瘤模型的药效评价

在 SPF 级雌性裸小鼠(来源：常州卡文斯实验动物有限公司)右侧腋窝皮下接种 Capan-1 细胞， 2×10^6 个/只。待肿瘤平均体积达 $200\text{-}250\text{mm}^3$ 左右时，将动物分组。

分组当天为第 0 天，从第 0 天开始，每天灌胃给药一次 (20-60mg/kg)。每周测 2-3 次瘤体积，同时称小鼠体重，记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下：

肿瘤体积， $TV\text{ (mm}^3\text{)} = 1/2 \times (a \times b^2)$ ；其中，a 为肿瘤长径，b 为肿瘤短径。

相对肿瘤体积， $RTV = TV_t/TV_0$ ；其中， TV_0 为第 0 天肿瘤体积， TV_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率， $T/C\text{ (}\%\text{)} = TRTV/CRTV \times 100\%$ ；其中， $TRTV$ 为治疗组 RTV； $CRTV$ 为溶媒对照组 RTV。

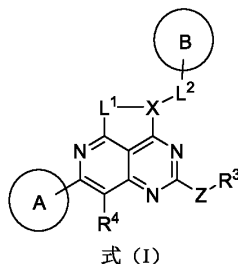
肿瘤生长抑制率， $TGI\text{ (}\%\text{)} = (1 - TW/TW_0) \times 100\%$ ；其中，TW 为治疗组瘤重， TW_0 为溶媒对照组瘤重。

体重变化率， $WCR\text{ (}\%\text{)} = (W_t - W_0)/W_0 \times 100\%$ ；其中， W_0 为第 0 天小鼠体重， W_t 为每一次测量时的小鼠体重。

实验结果：给药 37 天后，本申请的部分化合物包括实施例化合物在 Capan-1 细胞裸小鼠皮下移植瘤模型中表现出优异的药效学指标，包括但不限于肿瘤生长抑制率（例如肿瘤生长抑制率大于 80% 或者大于 90%）。

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

X 选自-N-、或任选地被 R^x 取代的-CH-;

R^x 选自氘、卤素、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷硫基、卤代 C₁₋₆烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆烷基氨基;

L^1 选自-O-、-S-、或任选地被一个或多个 R^1 取代的如下基团: -NH-、C₁₋₅亚烷基、C₁₋₄亚杂烷基、C₂₋₅亚烯基、或 C₁₋₄亚杂烯基;

每个 R^1 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷硫基、卤代 C₁₋₆烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆烷基氨基;

L^2 选自单键, 环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 3-12 元环烯基、3-12 元杂环烯基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;

或者, L^2 选自-C($R^{2a}R^{2b}$)-, 环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;

R^{2a} 选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{2a1} 取代的如下基团: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、3-12 元环烷基、或 3-12 元杂环基;

每个 R^{2a1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷硫基、卤代 C₁₋₆烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆烷基氨基;

R^{2b} 选自 H、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷硫基、卤代 C₁₋₆烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆烷基氨基;

或者, R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成=O;

每个 R^B 独立地选自氘、氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷硫基、卤代 C₁₋₆烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆烷基氨基;

环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团: 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;

每个 R^A 独立地选自氘、氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{A1} 取代的如下基团: C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;

每个 R^{A1} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基、二 C₁₋₄烷基氨基、卤代 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、卤代 C₁₋₄烷硫基、卤代 C₁₋₄烷基氨基、或卤代二 C₁₋₄烷基氨基;

Z 选自单键、-S-、-O-、或任选地被一个或多个 R^Z 取代的如下基团: -NH-、或-N(C₁₋₆烷基)-;

每个 R^7 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、卤代 C₁₋₆ 烷基氨基、或卤代二 C₁₋₆ 烷基氨基；

R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团：C₁₋₁₂ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基 C₁₋₆ 亚烷基、3-12 元杂环基 C₁₋₆ 亚烷基、6-10 元芳基 C₁₋₆ 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 亚烷基；

每个 R^{3a} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、或任选地被一个或多个 R^{3b} 取代的如下基团： $=NH$ 、 $=CH_2$ 、 $=N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $=CH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $=C(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、或二 C₁₋₆ 烷基氨基；

每个 R^{3b} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、或二 C₁₋₄ 烷基氨基；

每个 R^C 独立地选自 -NR^{C1}C(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)OR^{C2}、-NR^{C1}C(O)OC₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}R^{C2}、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-OC(O)R^{C2}、-OC(O)OR^{C2}、-OC(O)OC₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-OC(O)OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-OC(O)NR^{C1}R^{C2}、-OC(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OC(O)R^{C2}、-OC(O)NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-OP(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₆ 亚烷基 P(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₆ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-OP(O)HOR^{C2}、-OC₁₋₆ 亚烷基 P(O)HOR^{C2}、-OC₁₋₆ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、或 -OC₁₋₆ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}；

R^{C1} 独立地选自 H、或 C₁₋₆ 烷基；

R^{C2} 独立地选自 H、或任选地被一个或多个 R^{C3} 取代的如下基团：C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 杂烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基 C₁₋₆ 亚烷基、3-12 元杂环基 C₁₋₆ 亚烷基、6-10 元芳基 C₁₋₆ 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 亚烷基；

每个 R^{C3} 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷硫基、卤代 C₁₋₄ 烷基氨基、卤代二 C₁₋₄ 烷基氨基、-P(O)(OH)₂、-C₁₋₄ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1}P(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₄ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-NR^{C1}C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₄ 亚烷基 P(O)(OH)₂、-OC₁₋₄ 亚烷基 OP(O)(OH)₂、-OC₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OH)₂、-P(O)HOH、-C₁₋₄ 亚烷基 P(O)HOH、-C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)HOH、-C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1}P(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₄ 亚烷基 P(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₄ 亚烷基 OP(O)HOH、-NR^{C1}C₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-OP(O)HOH、-OC₁₋₄ 亚烷基 P(O)HOH、-OC₁₋₄ 亚烷基 OP(O)HOH、-OC₁₋₄ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOH、-C(O)NR^{C1}C₁₋₆ 烷基、-NR^{C1}C(O)C₁₋₆ 烷基、-NR^{C1}C(O)OC₁₋₆ 烷基、-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C₁₋₆ 烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-OC(O)C₁₋₆ 烷基、-OC(O)OC₁₋₆ 烷基、或 -OC(O)NR^{C1}C₁₋₆ 烷基；

R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、或卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

每个 R^x 、 L^1 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2a1} 、 R^{2b} 、 R^B 、 R^A 、 R^{A1} 、 R^Z 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^C 、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^4 各自独立地任选地被一个或多个取代基取代；

条件是，式 (I) 化合物包含至少一个 R^C 。

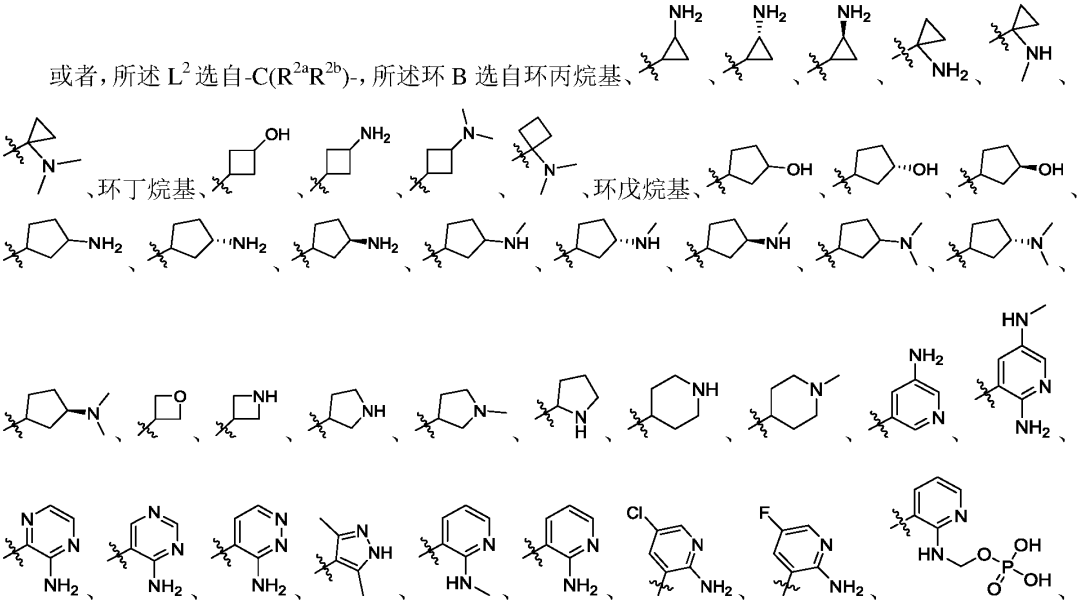
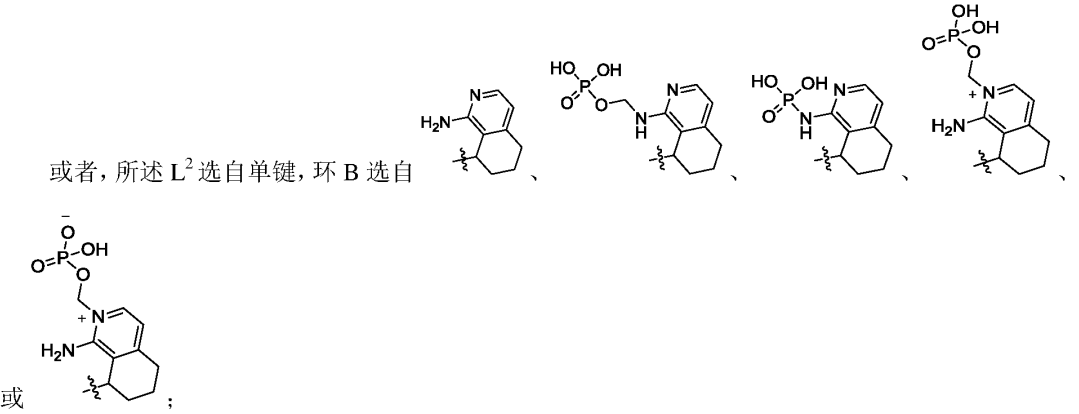
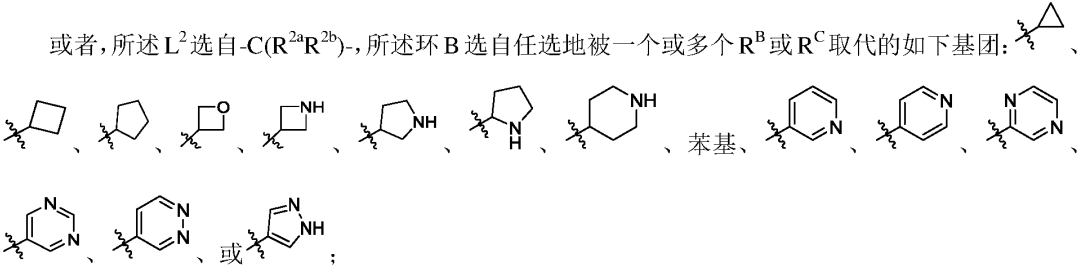
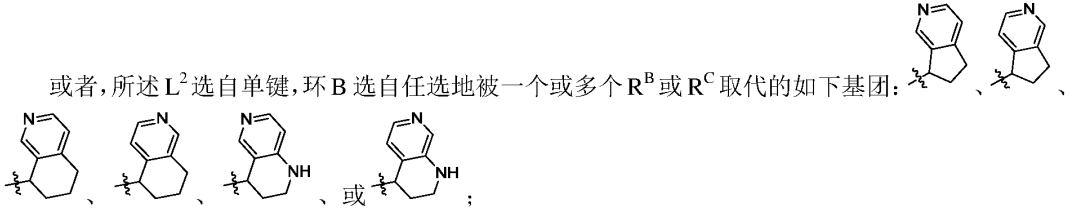
2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，X 选自 -N-、-CH-、-C(C₁₋₆ 烷基)-、或 -C(卤代 C₁₋₆ 烷基)-；

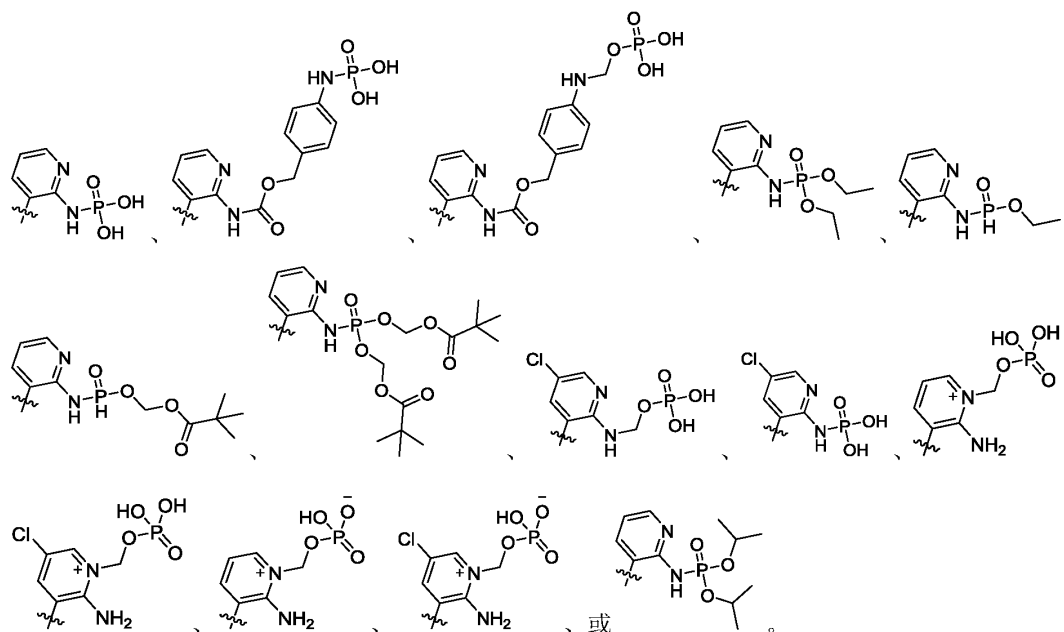
或者，X 选自 -N-、-CH-、-C(C₁₋₃ 烷基)-、或 -C(卤代 C₁₋₃ 烷基)-；

或者，X 选自 -N-。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 L^1 选自 -O-、-S-、或任选地被一个或多个 R^1 取代的如下基团: -NH-、 C_{2-4} 亚烷基、 C_{1-3} 亚杂烷基、 C_{2-4} 亚烯基、或 C_{1-3} 亚杂烯基;
- 或者, 所述 L^1 选自 -O-、或任选地被一个或多个 R^1 取代的如下基团: -NH-、 C_{2-4} 亚烷基、或 C_{1-3} 亚杂烷基;
- 或者, 所述 L^1 选自 -O-、或任选地被一个或多个 R^1 取代的如下基团: -NH-、-CH₂CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-OCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂O-、-O(CH₂)₃-、-CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂CH₂O-、-NHCH₂-、-NHCH₂CH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂CH₂NH-、-NH(CH₂)₃-、-CH₂NHCH₂CH₂-、-CH₂CH₂NHCH₂-、或 -CH₂CH₂CH₂NH-;
- 或者, 所述 L^1 选自任选地被一个或多个 R^1 取代的如下基团: -CH₂CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂-、-O(CH₂)₃-、-NHCH₂-、-NHCH₂CH₂-、或 -NH(CH₂)₃-;
- 或者, 所述 L^1 选自任选地被一个或多个 R^1 取代的如下基团: -(CH₂)₃-、-OCH₂CH₂-、或 -NHCH₂CH₂-;
- 或者, 所述 L^1 选自任选地被一个或多个 R^1 取代的 -OCH₂CH₂-。
4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述每个 R^1 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷硫基、卤代 C_{1-4} 烷基氨基、或卤代二 C_{1-4} 烷基氨基;
- 或者, 所述每个 R^1 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷硫基、卤代 C_{1-3} 烷基氨基、或卤代二 C_{1-3} 烷基氨基;
- 或者, 所述每个 R^1 独立地选自氘、氧代、卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、或卤代 C_{1-3} 烷氧基;
- 或者, 所述每个 R^1 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷基、或卤代 C_{1-3} 烷氧基;
- 或者, 所述每个 R^1 独立地选自氘、氧代、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-CH₂F、三氟甲基、或三氟甲氧基;
- 或者, 所述每个 R^1 独立地选自 C_{1-3} 烷基或氟代 C_{1-3} 烷基;
- 或者, 所述每个 R^1 独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、或 -CH₂F。
5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 L^2 选自单键, 环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 3-10 元环烯基、3-10 元杂环烯基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;
- 或者, 所述 L^2 选自 -C(R^{2a} R^{2b})-, 所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;
- 或者, 所述 L^2 选自单键, 环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的 5-10 元杂环烯基;
- 或者, 所述 L^2 选自 -C(R^{2a} R^{2b})-, 所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 3-6 元环烷基、4-7 元杂环烷基、苯基、或 5-6 元杂芳基;
- 或者, 所述 L^2 选自单键, 环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 二氢吡啶基、环戊烯并吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、或四氢萘啶基;
- 或者, 所述 L^2 选自 -C(R^{2a} R^{2b})-, 所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基;
- 或者, 所述 L^2 选自单键, 环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 环戊烯并吡啶基、四氢喹啉基、或四氢异喹啉基;
- 或者, 所述 L^2 选自 -C(R^{2a} R^{2b})-, 所述环 B 选自任选地被一个或多个 R^B 或 R^C 取代的如下基团: 环

丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吡啶基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基；





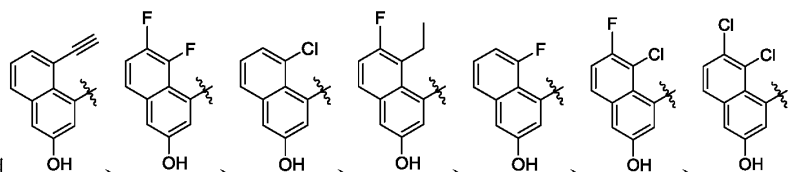
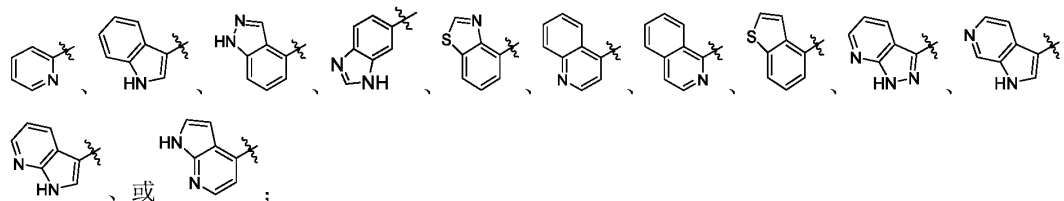
6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团: 3-6 元环烷基、5-10 元环烯基、5-10 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;

或者, 所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团: 苯并 4-6 元环烯基、苯并 4-6 元杂环基、6-10 元芳基、或 5-10 元杂芳基;

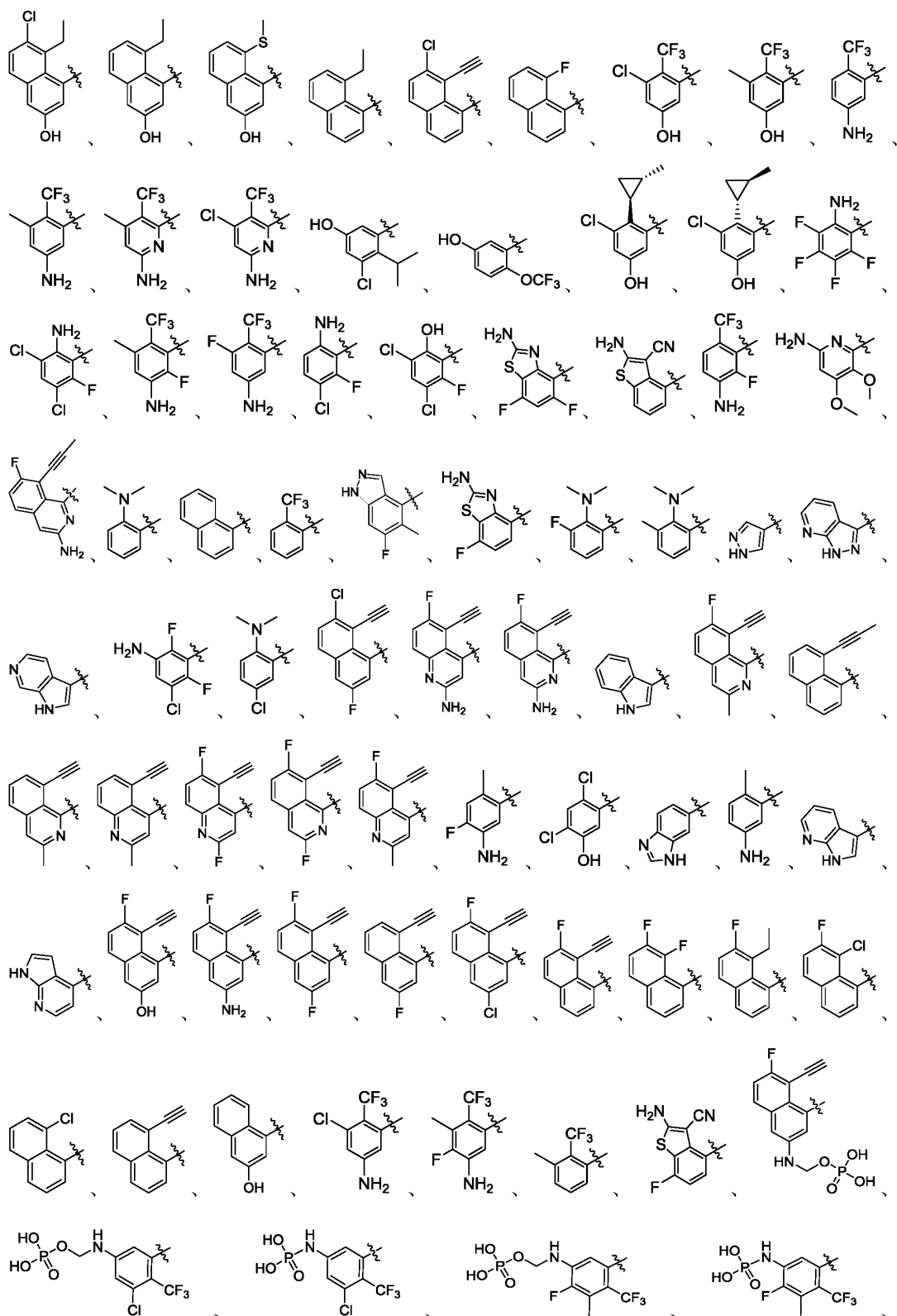
或者,所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团: 苯基、萘基、苯并环己烯基、苯并环戊烯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并嘧啶基、苯并噻吩基、吡啶并吡啶基、或吡啶并吡咯基;

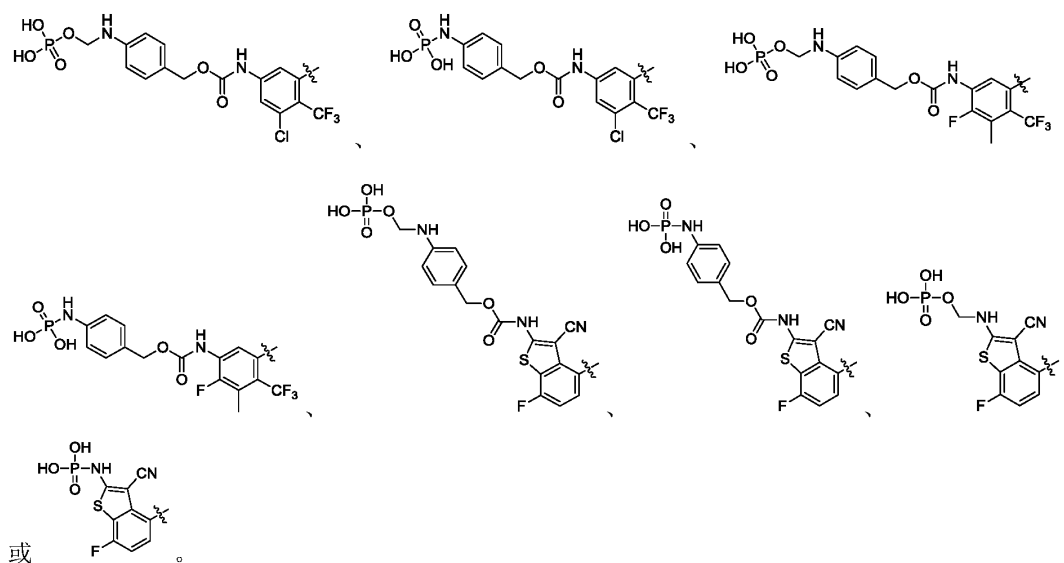
或者, 所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团: 苯基、萘基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、苯并吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、吡啶并吡唑基、或吡啶并吡咯基;

或者, 所述环 A 选自任选地被一个或多个 R^A 或 R^C 取代的如下基团: 



或者, 所述环 A 选自



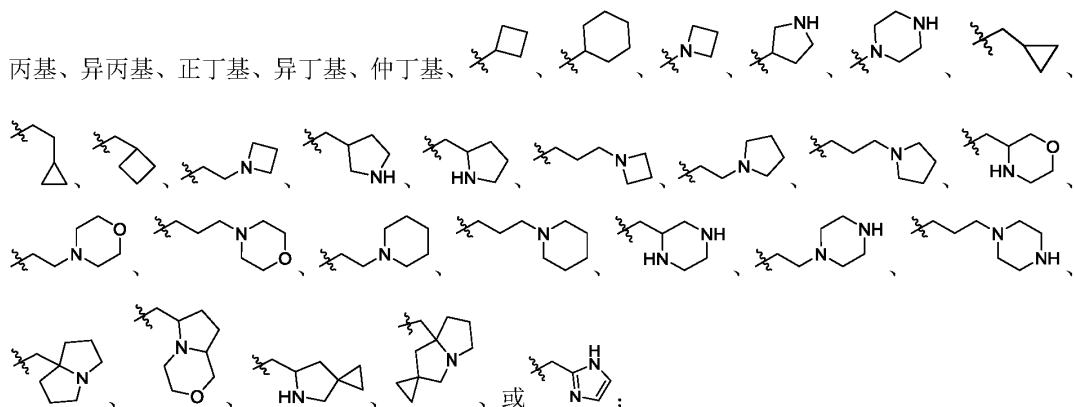


7. 根据权利要求 1-6 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 Z 选自单键、-S-、-O-、或任选地被一个或多个 R^z 取代的如下基团: -NH-、或-N(C_{1-6} 烷基)-;
- 或者, 所述 Z 选自单键、-S-、-O-、-NH-、或-N(C_{1-4} 烷基)-;
- 或者, 所述 Z 选自单键、-S-、-O-、-NH-、或-N(C_{1-3} 烷基)-;
- 或者, 所述 Z 选自单键、-O-、-NH-、或-N(CH_3)-;
- 或者, 所述 Z 选自-O-。
8. 根据权利要求 1-7 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-10 元环烷基 C_{1-4} 亚烷基、3-10 元杂环基 C_{1-4} 亚烷基、6-10 元芳基 C_{1-4} 亚烷基、或 5-10 元杂芳基 C_{1-4} 亚烷基;
- 或者, 所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、4-10 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、苯基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基;
- 或者, 所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、3-8 元环烷基、4-10 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、4-10 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、苯基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基;
- 或者, 所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、3-8 元环烷基、4-10 元杂环基、5-6 元杂芳基、3-8 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、4-10 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基;
- 或者, 所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、4-10 元杂环基、3-8 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、4-10 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基;
- 或者, 所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、4-10 元杂环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-3} 亚烷基、4-10 元杂环基 C_{1-3} 亚烷基、或 5-6 元杂芳基 C_{1-3} 亚烷基;
- 或者, 所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、六氢-1H-吡咯嗪基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基、四氢-1'H,3'H-吡咯并[环丙烷-1,2'-吡咯烷]、环丙基 C_{1-3} 亚烷基、环丁基 C_{1-3} 亚烷基、环戊基 C_{1-3} 亚烷基、环己基 C_{1-3} 亚烷基、氮杂环丁基 C_{1-3} 亚烷基、四氢吡咯基 C_{1-3} 亚烷基、吗啉基 C_{1-3} 亚烷基、哌啶基 C_{1-3} 亚烷基、哌嗪基 C_{1-3} 亚烷基、六氢-1H-吡咯嗪基 C_{1-3} 亚烷基、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基、六氢-1H-吡咯并

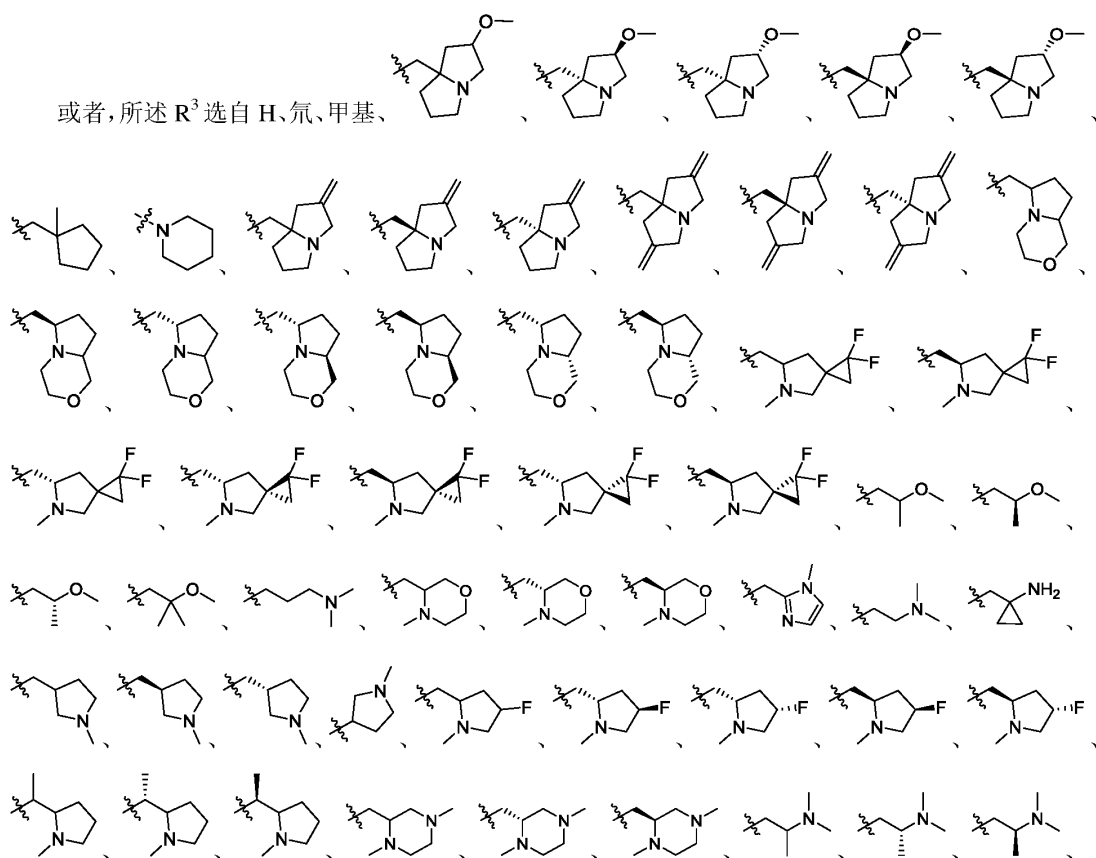
[2,1-c][1,4]噁嗪基 C_{1-3} 亚烷基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基 C_{1-3} 亚烷基、四氢-1'H,3'H-吡咯并[环丙烷-1,2'-吡咯烷] C_{1-3} 亚烷基、或咪唑基 C_{1-3} 亚烷基；

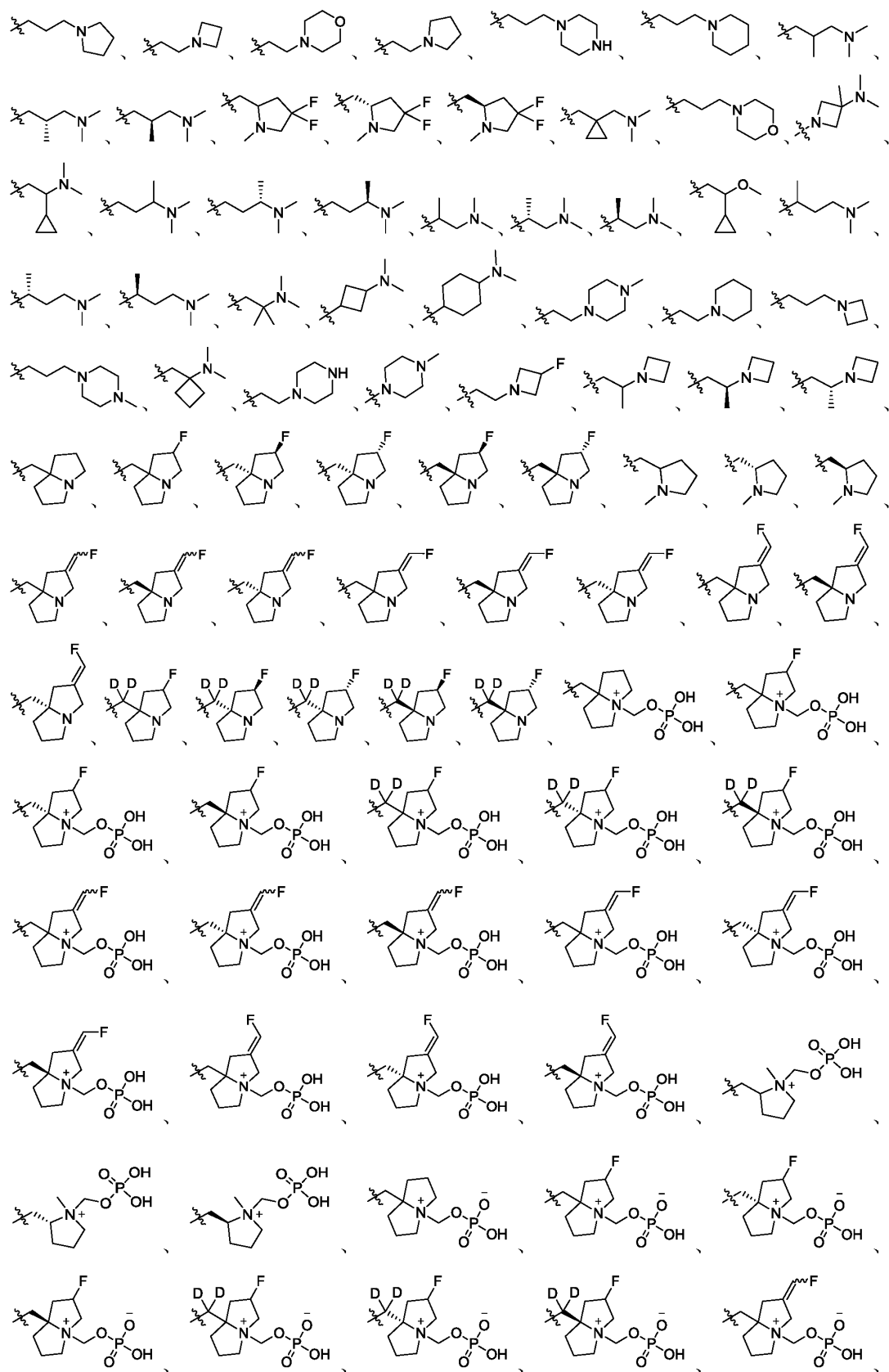
或者，所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环己基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、环丙基 C_{1-3} 亚烷基、环丁基 C_{1-3} 亚烷基、环戊基 C_{1-3} 亚烷基、氮杂环丁基 C_{1-3} 亚烷基、四氢吡咯基 C_{1-3} 亚烷基、吗啉基 C_{1-3} 亚烷基、哌啶基 C_{1-3} 亚烷基、哌嗪基 C_{1-3} 亚烷基、六氢-1H-吡咯嗪基 C_{1-3} 亚烷基、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基 C_{1-3} 亚烷基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基 C_{1-3} 亚烷基、四氢-1'H,3'H-吡咯并[环丙烷-1,2'-吡咯烷] C_{1-3} 亚烷基、或咪唑基 C_{1-3} 亚烷基；

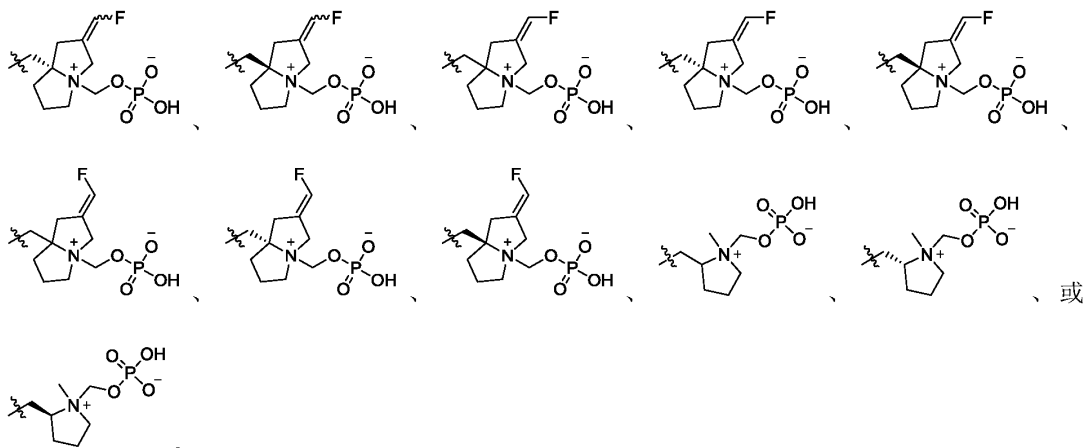
或者，所述 R^3 选自 H、氘、或任选地被一个或多个 R^{3a} 或 R^C 取代的如下基团：甲基、乙基、正



或者，所述 R^3 选自 H、氘、甲基、







9. 根据权利要求 1-8 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OC_{1-4}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OC_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)NR^{C1}R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OR^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-4}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-P(O)HOR^{C2}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $P(O)HOR^{C2}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $P(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $P(O)HOR^{C2}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、或 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$;

或者, 所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)NR^{C1}R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OR^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-P(O)HOR^{C2}$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(O)HOR^{C2}$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $P(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $P(O)HOR^{C2}$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、或 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$;

或者, 所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OR^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$ 、 $-OP(O)HOR^{C2}$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)HOR^{C2}$ 、或 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$;

或者, 所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OR^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基

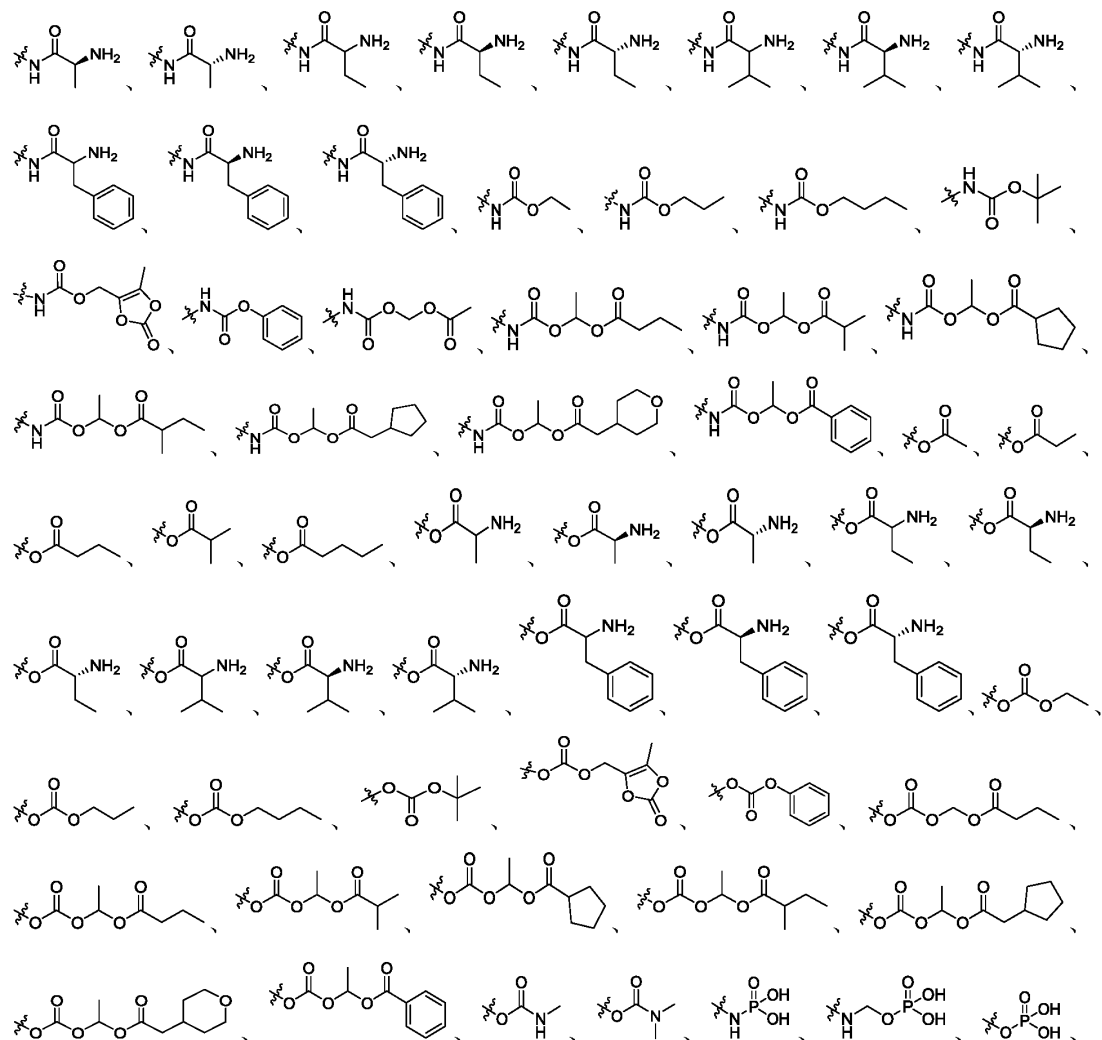
OC(O)R^{C2}、-OC(O)NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}C(O)R^{C2}、-C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-OP(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₃ 亚烷基 OP(O)(OR^{C2})₂、-OC₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)(OR^{C2})₂、-C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、-NR^{C1}C₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2}、-OP(O)HOR^{C2}、-OC₁₋₃ 亚烷基 OP(O)HOR^{C2}、或-OC₁₋₃ 亚烷基 NR^{C1}P(O)HOR^{C2};

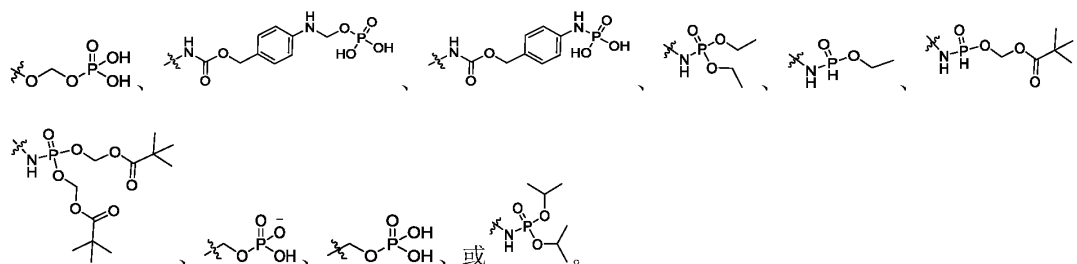
或者, 所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)R^{C2}$ 、 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)OR^{C2}$ 、 $-OC(O)OC_{1-3}$ 亚烷基 $OC(O)R^{C2}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}R^{C2}$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、或 $-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$;

或者, 所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OR^{C2})_2$ 、或 $-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$;

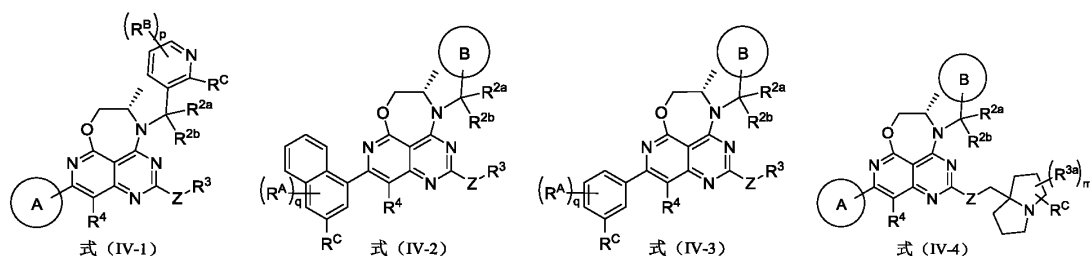
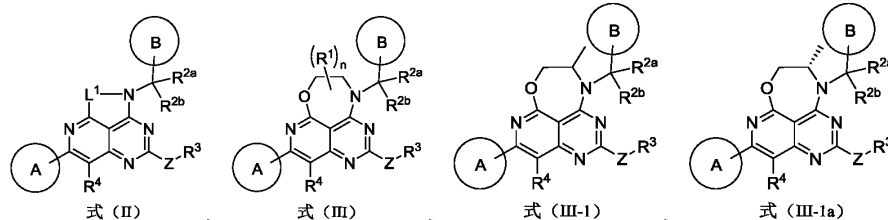
或者, 所述每个 R^C 独立地选自 $-NR^{C1}C(O)OR^{C2}$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OH)_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OH)_2$ 、 $-NR^{C1}P(O)(OR^{C2})_2$ 、 $-NR^{C1}C_{1-2}$ 亚烷基 $OP(O)(OH)_2$ 、或 $-NR^{C1}P(O)HOR^{C2}$;

或者, 所述每个 R^C 独立地选自





10. 根据权利要求 1-9 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、或 C_{1-4} 卤代烷氧基;
或者, R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、或 C_{1-3} 卤代烷氧基;
或者, R^4 选自 H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、或三氟甲氧基;
或者, R^4 选自 H、氘、-F、或 -Cl。
11. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II)、(III)、(III-1)、(III-1a)、(IV-1)、(IV-2)、(IV-3) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中, L^1 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、Z、环 A、环 B 部分如权利要求 1 定义;

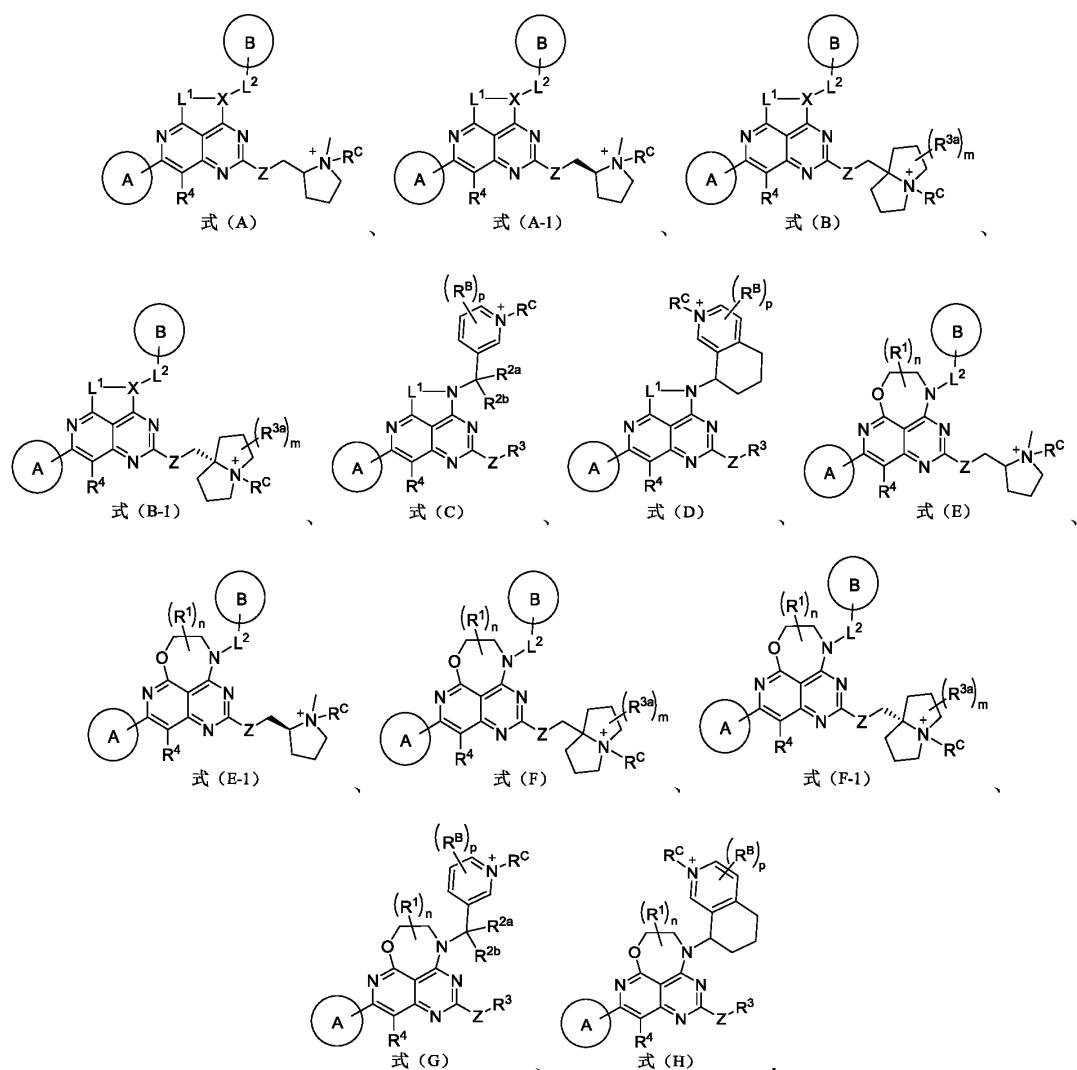
n 选自 0、1、2、3、4 或 5;

p 选自 0、1、2、3、4 或 5;

q 选自 0、1、2、3、4 或 5;

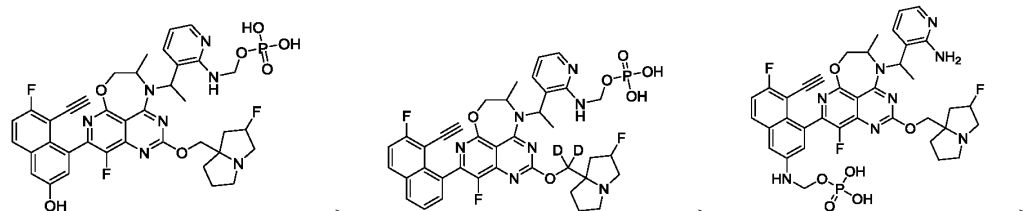
m 选自 0、1、2、3、4 或 5。

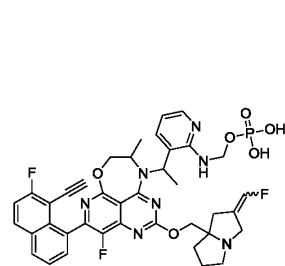
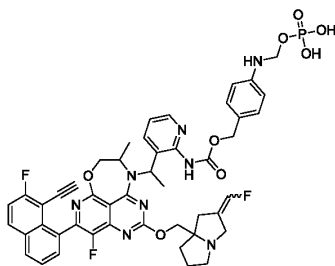
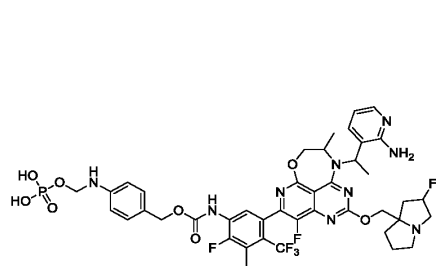
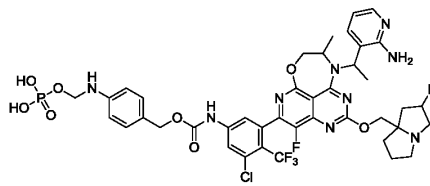
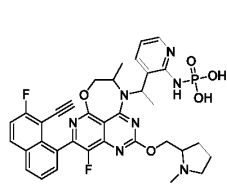
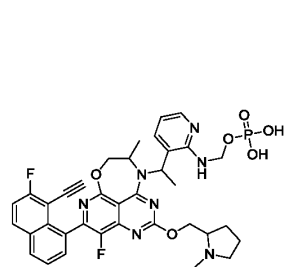
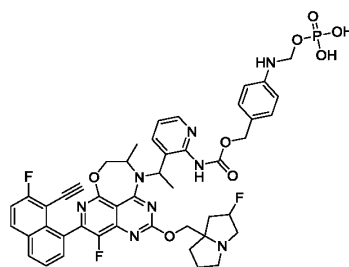
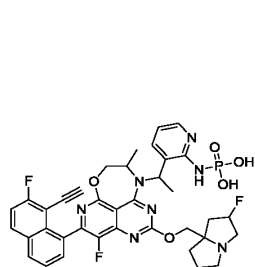
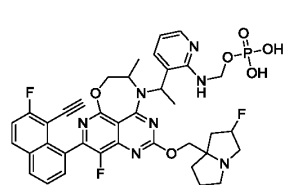
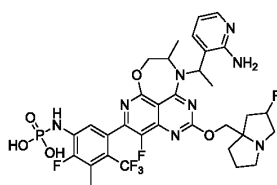
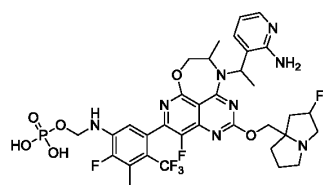
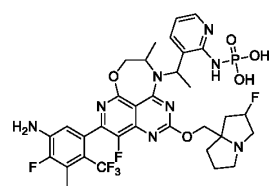
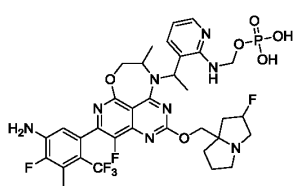
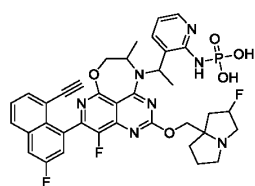
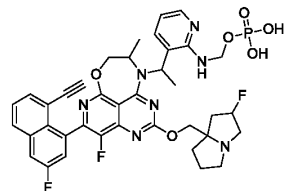
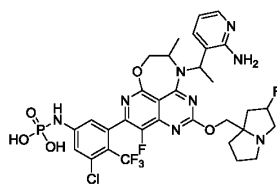
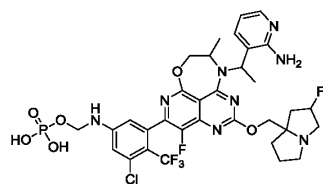
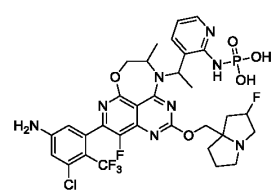
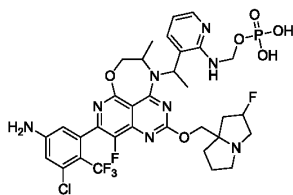
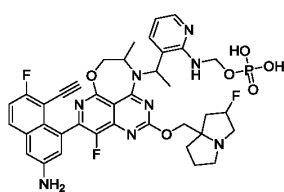
12. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其选自式 (A)、(A-1)、(B)、(B-1)、(C)、(D)、(E)、(E-1)、(F)、(F-1)、(G)、(H) 化合物或其药学上可接受的盐,

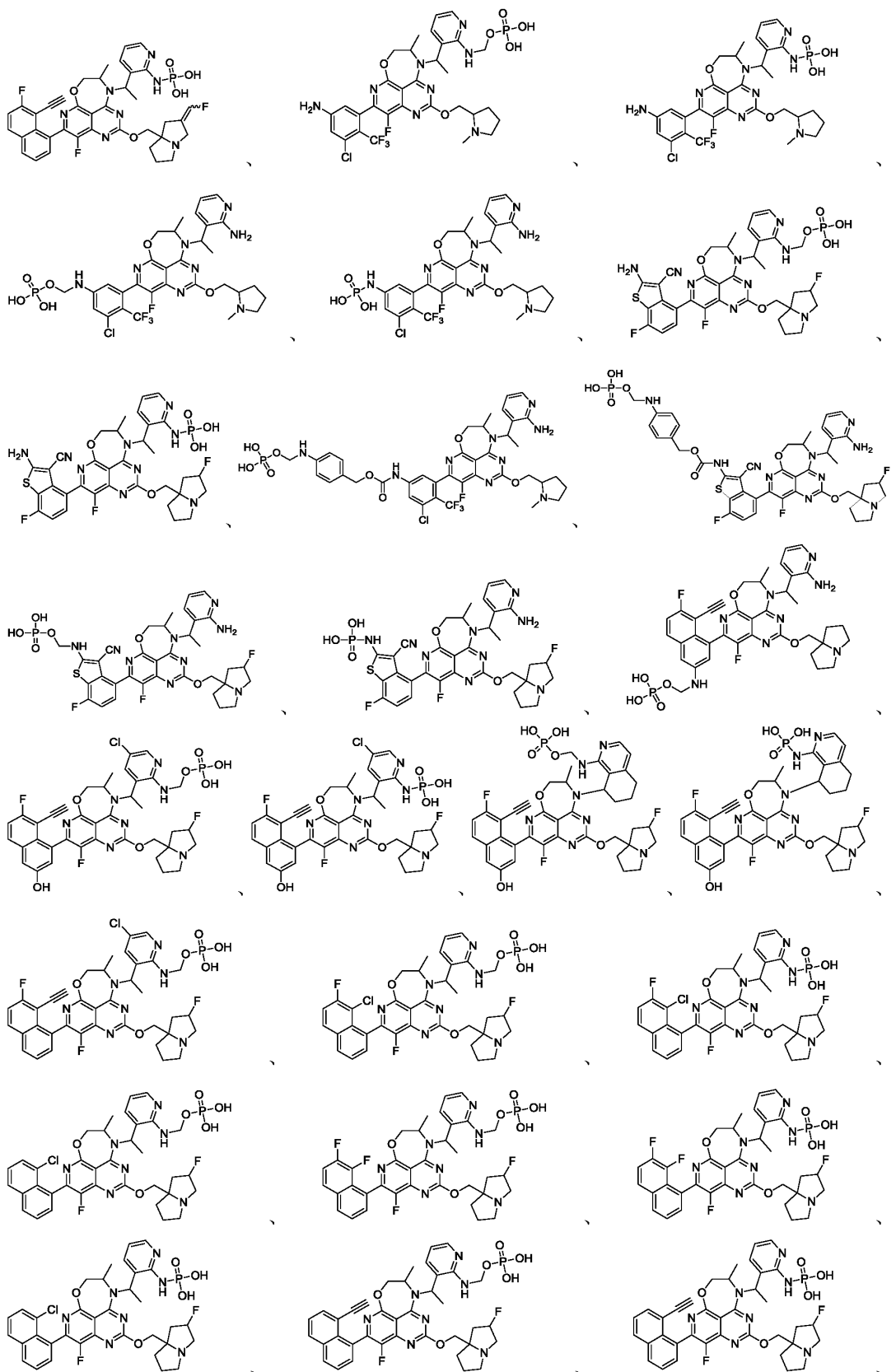


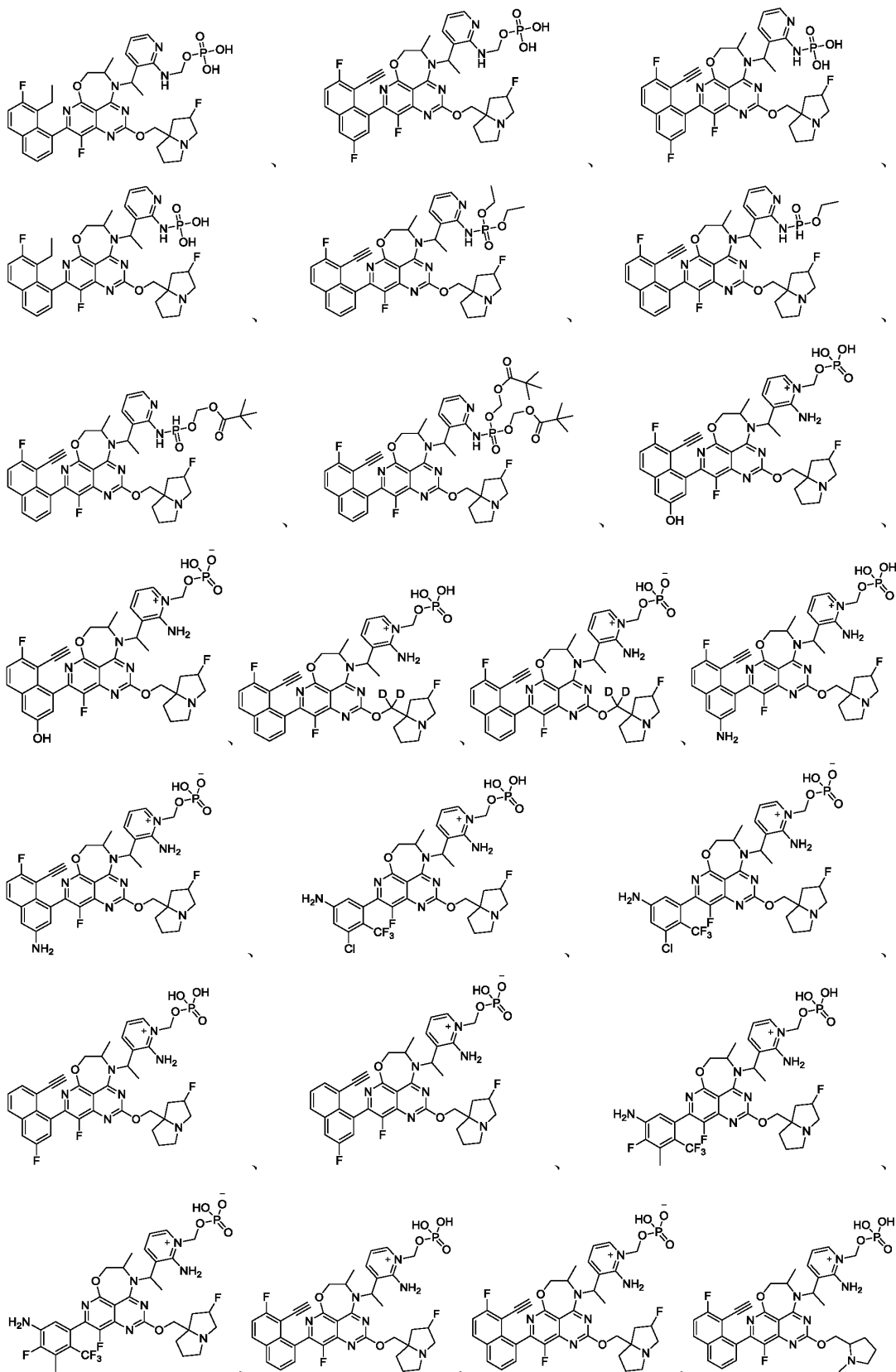
其中, L^1 、 L^2 、 X 、 R^{3a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^B 、 R^C 、 R^1 、 Z 、环 A、环 B 部分如权利要求 1 定义;
 n 选自 0、1、2、3、4 或 5;
 m 选自 0、1、2、3、4 或 5;
 p 选自 0、1、2、3、4 或 5。

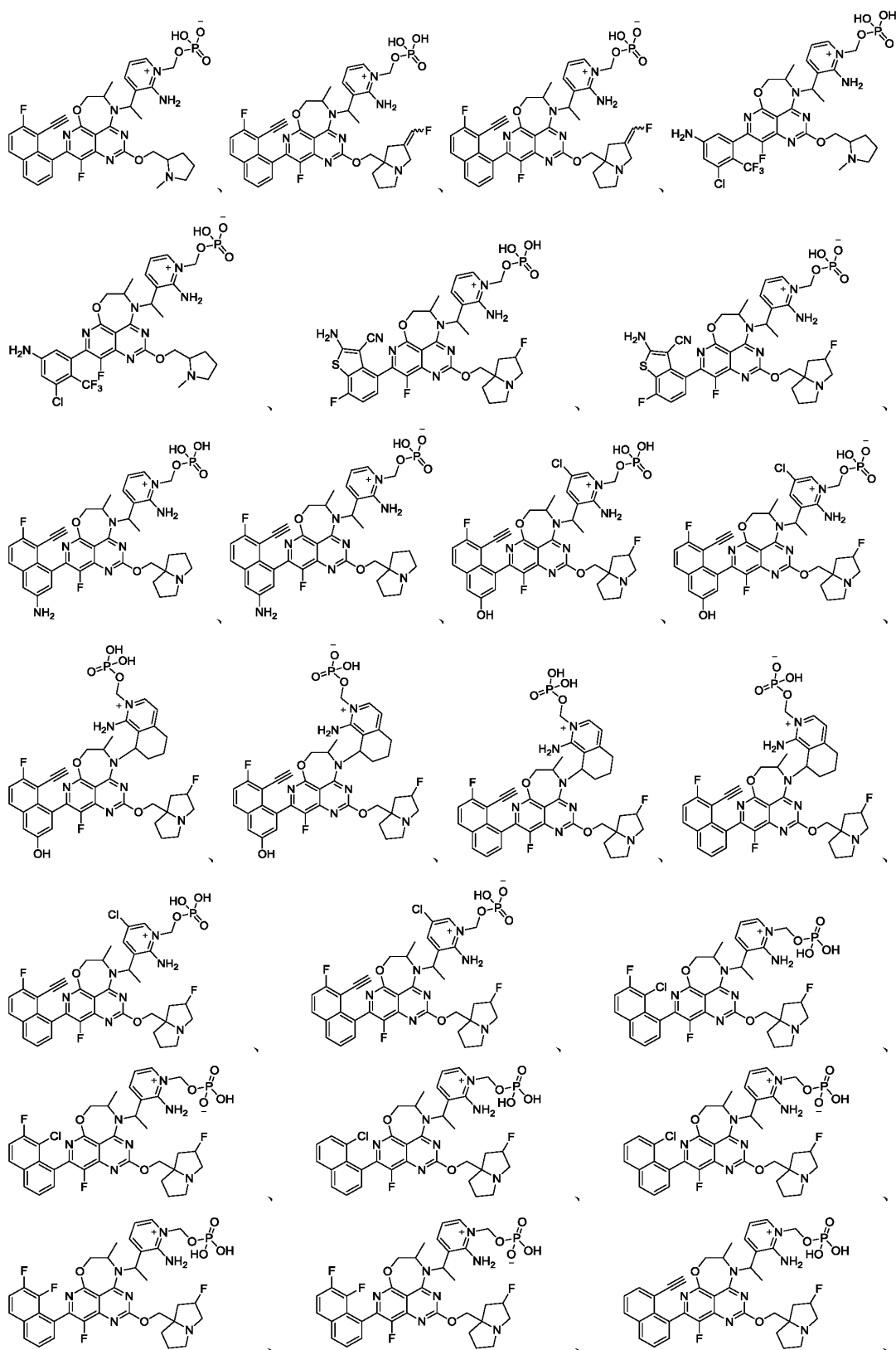
13. 根据权利要求 1-12 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其选自以下化合物或其药学上可接受的盐:

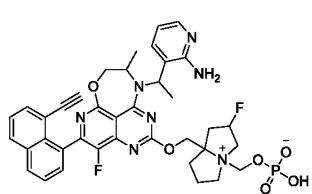
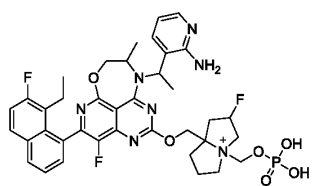
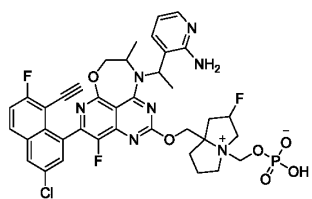
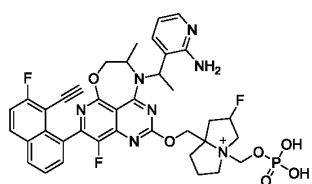
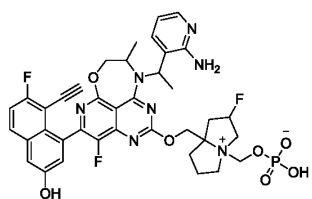
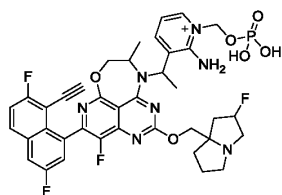
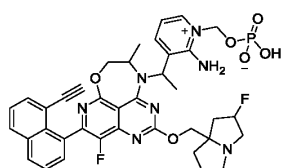


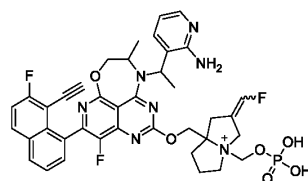
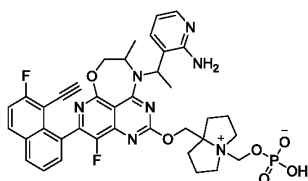
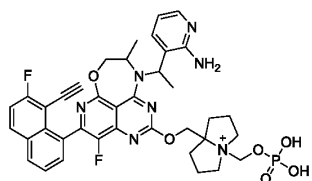
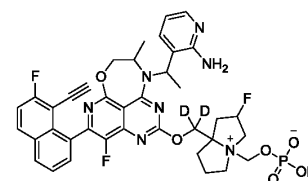
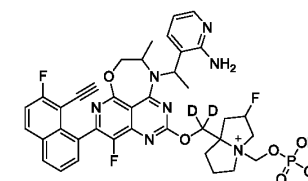
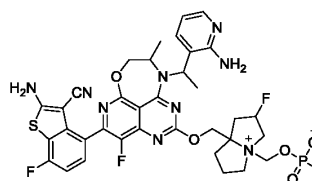
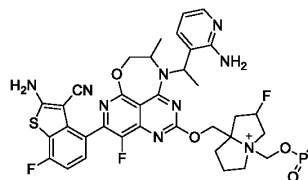
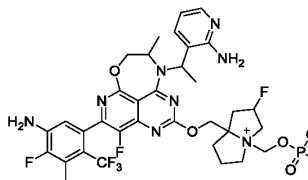
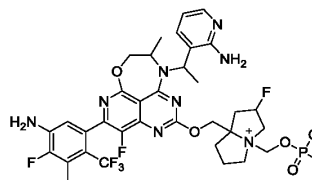
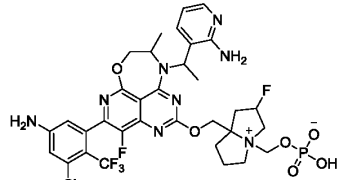
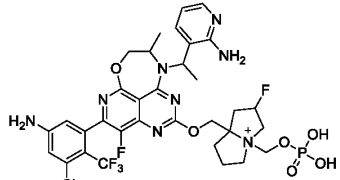
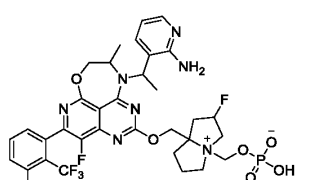
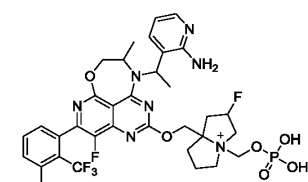
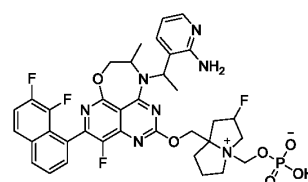
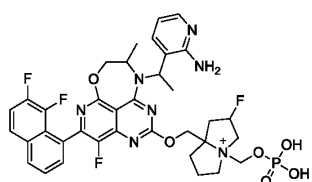
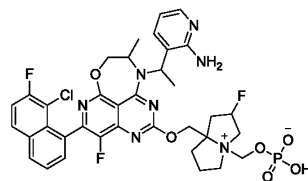
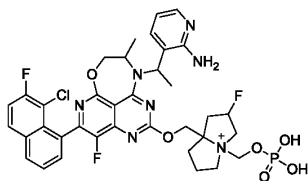
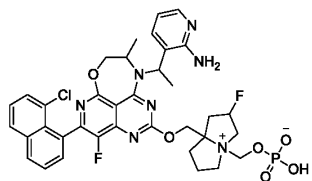
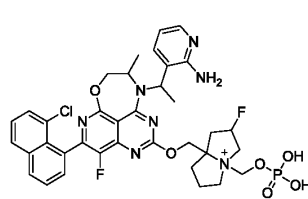
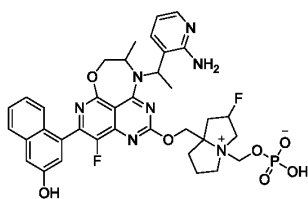
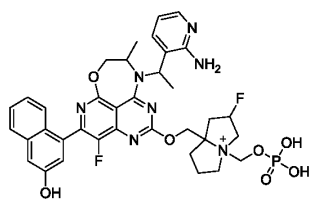


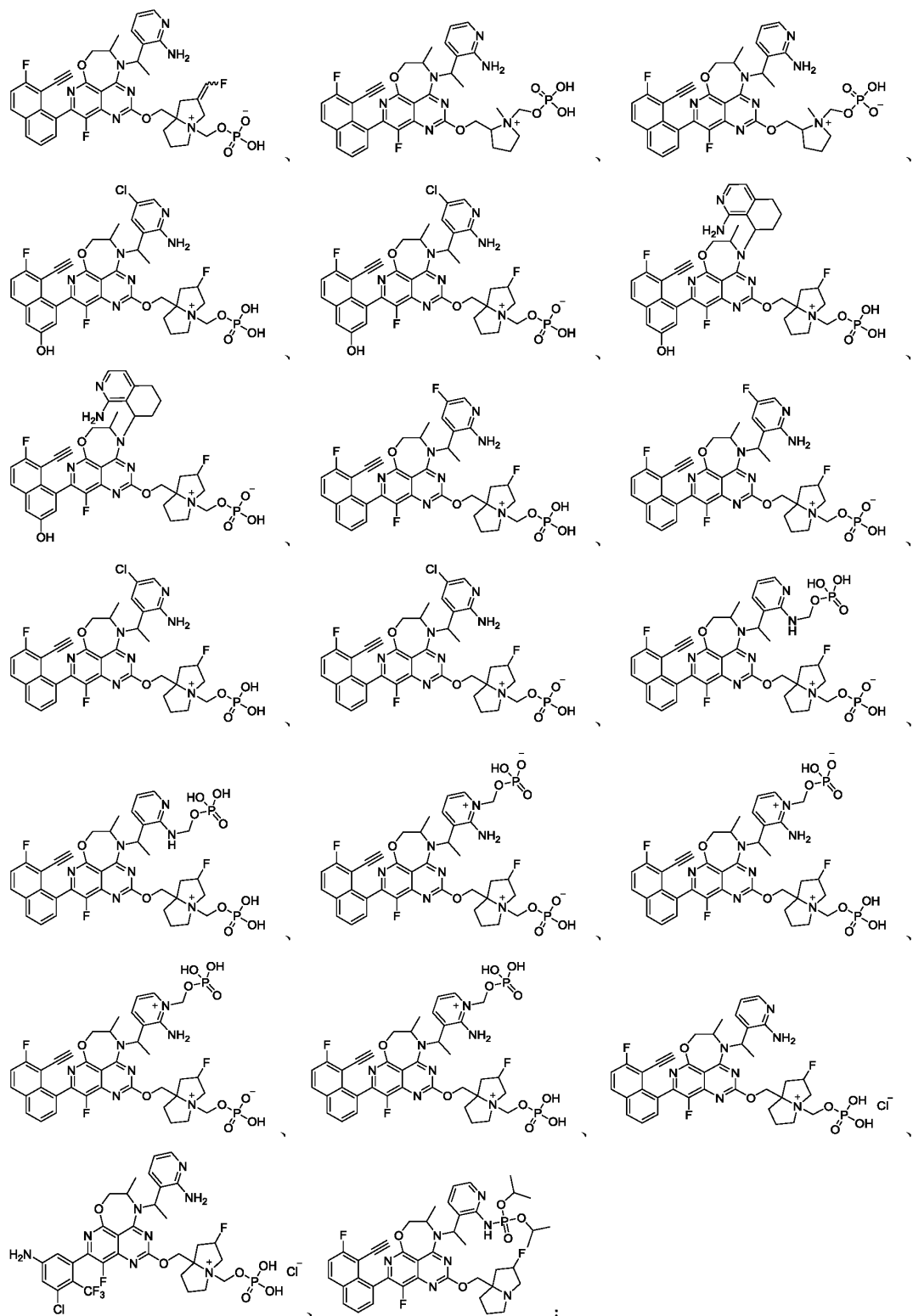


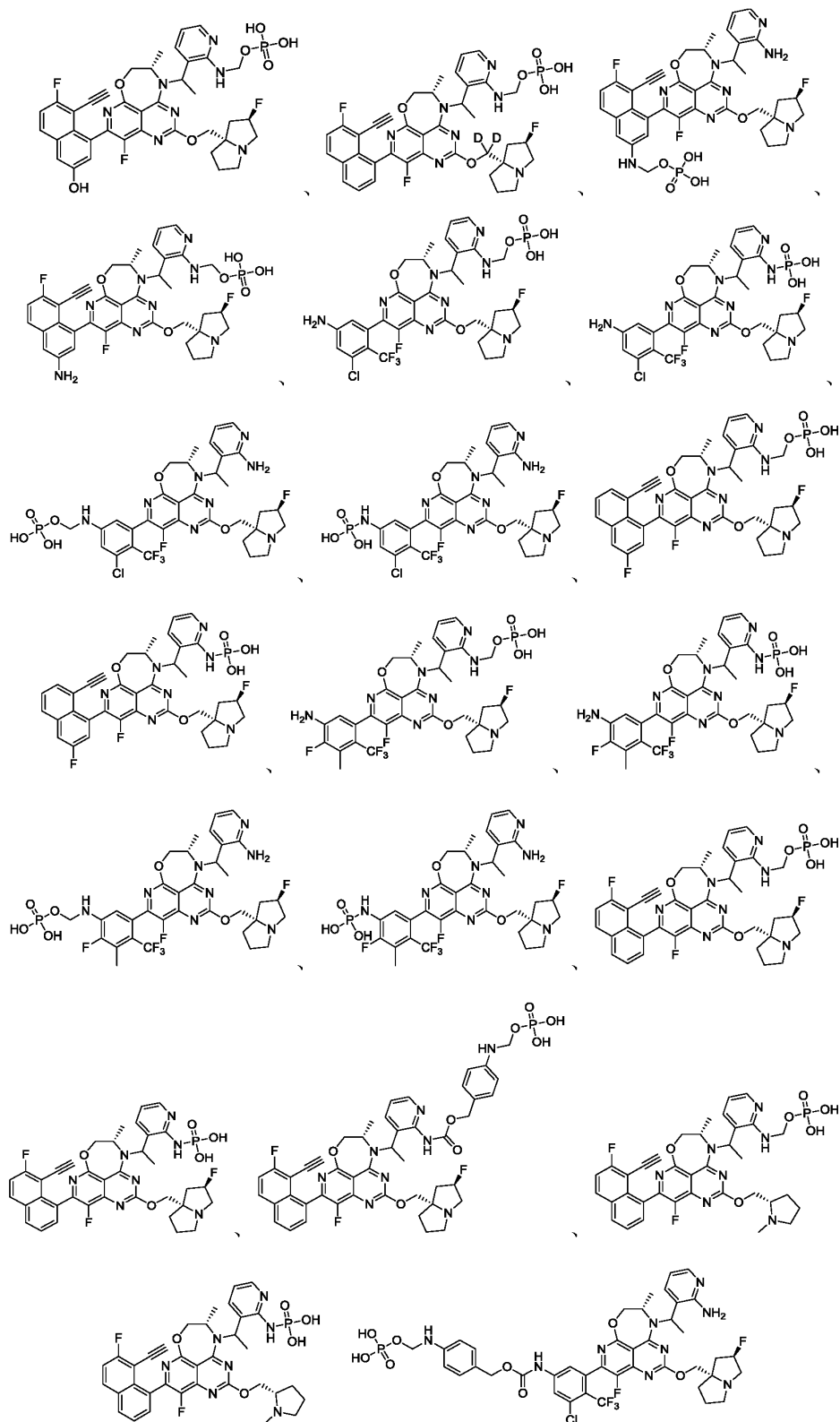


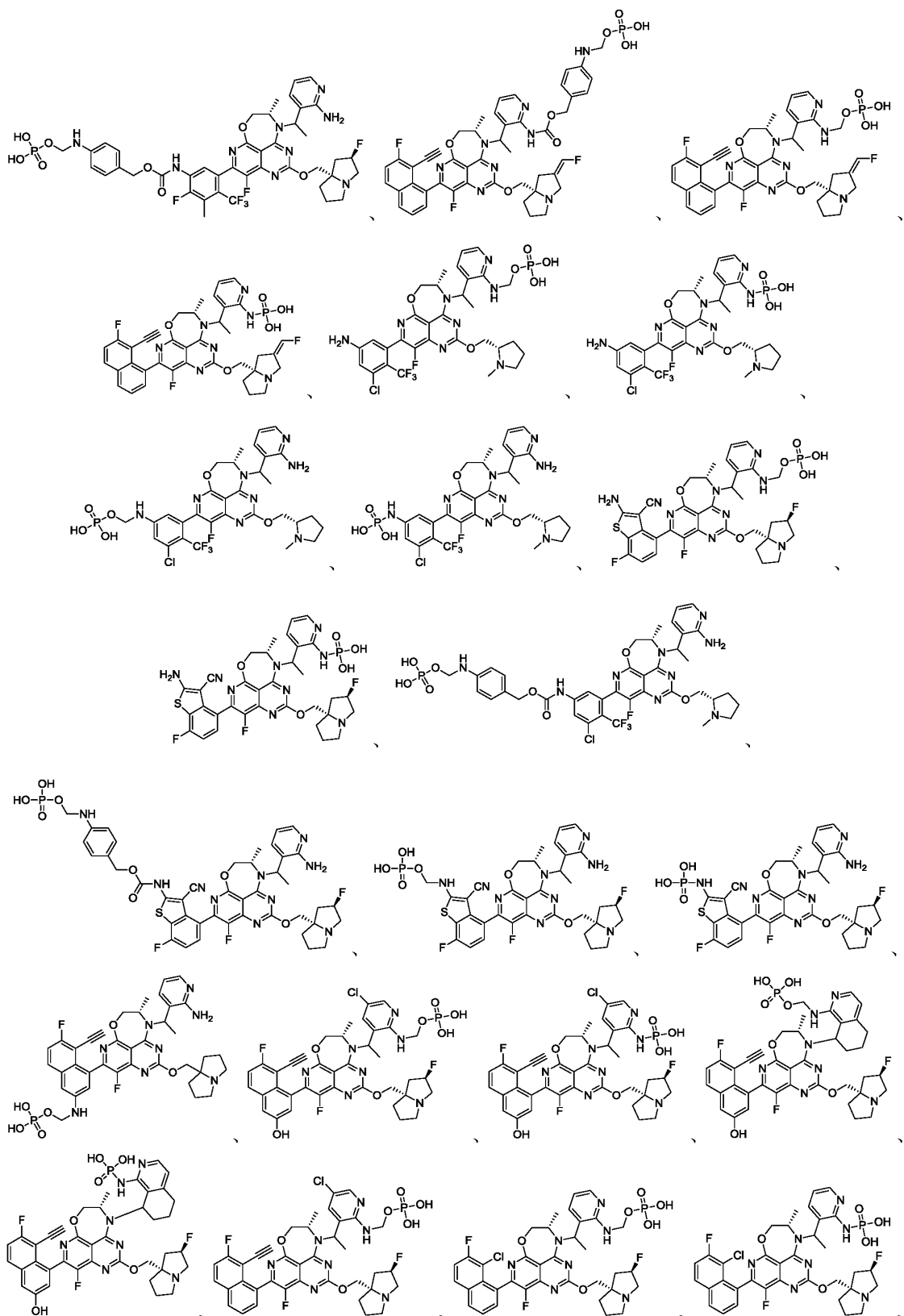


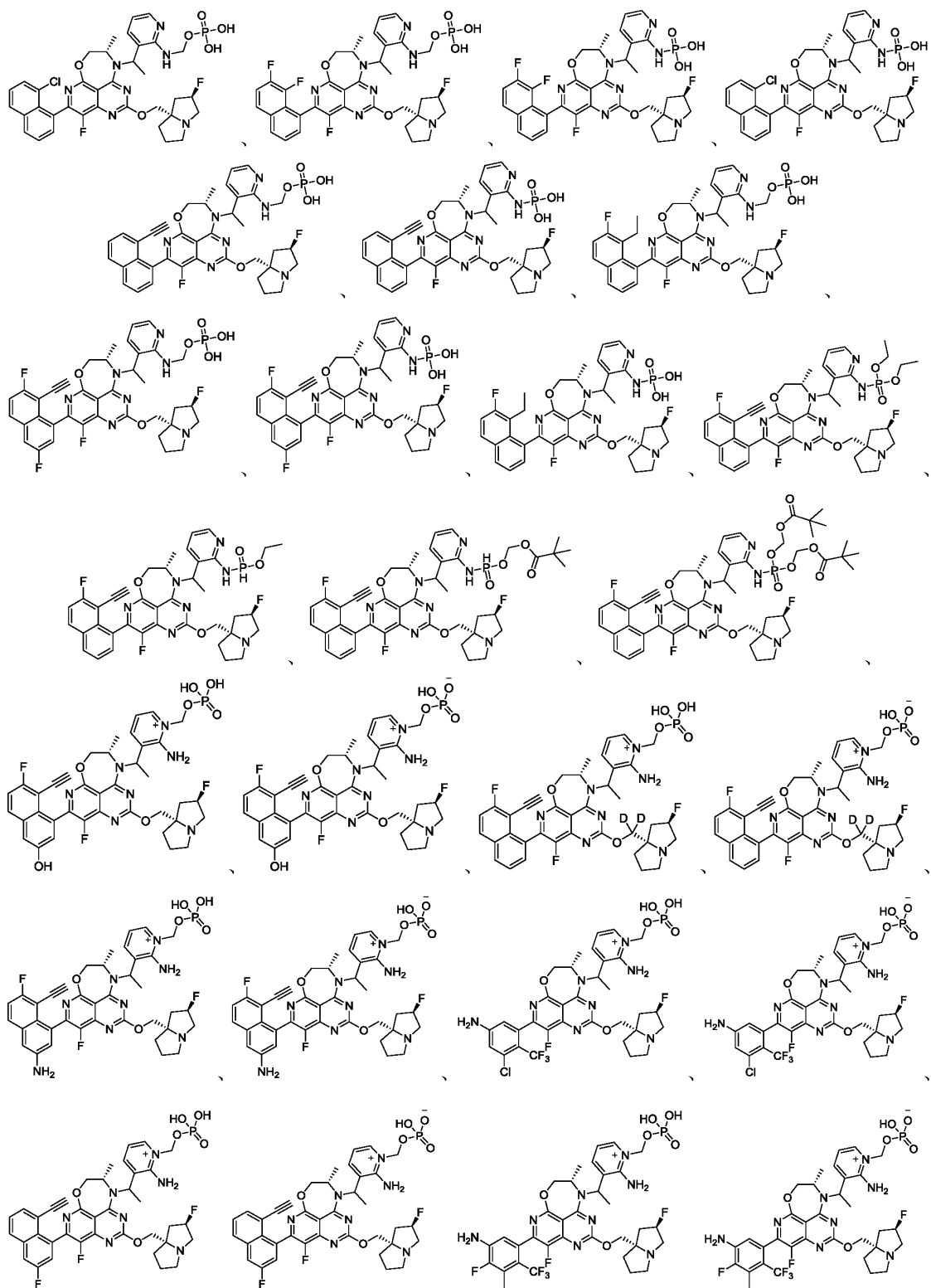


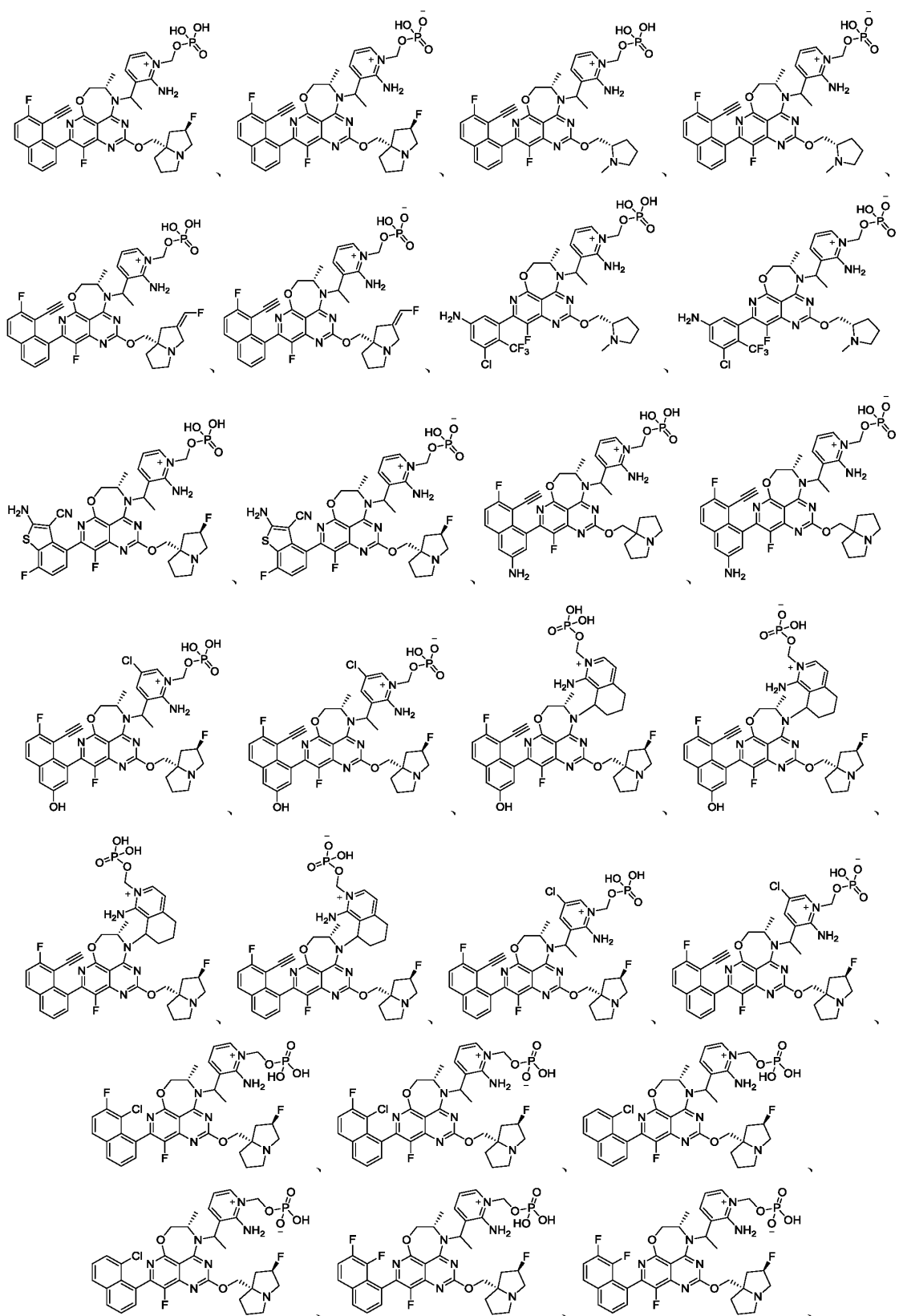


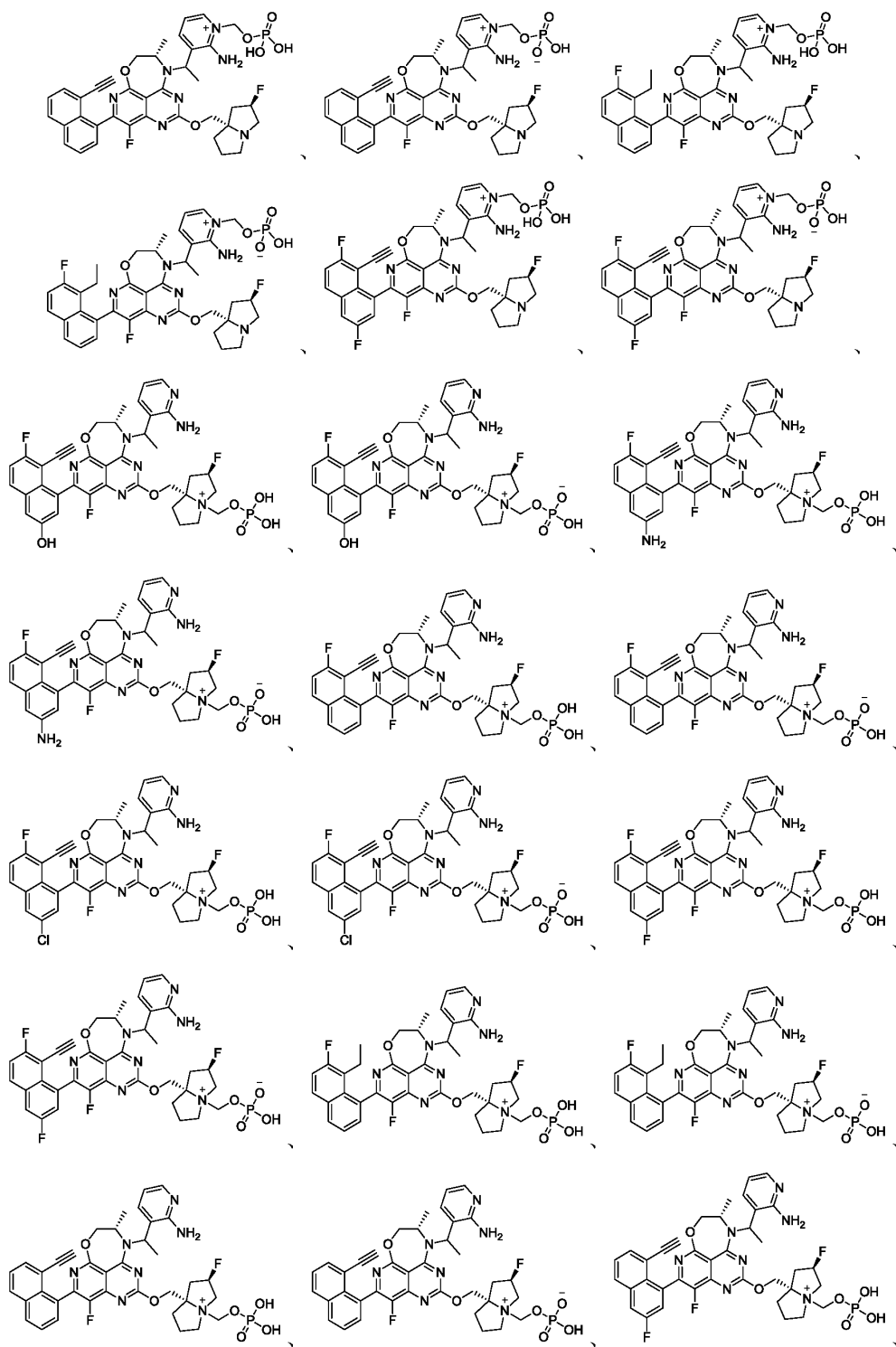


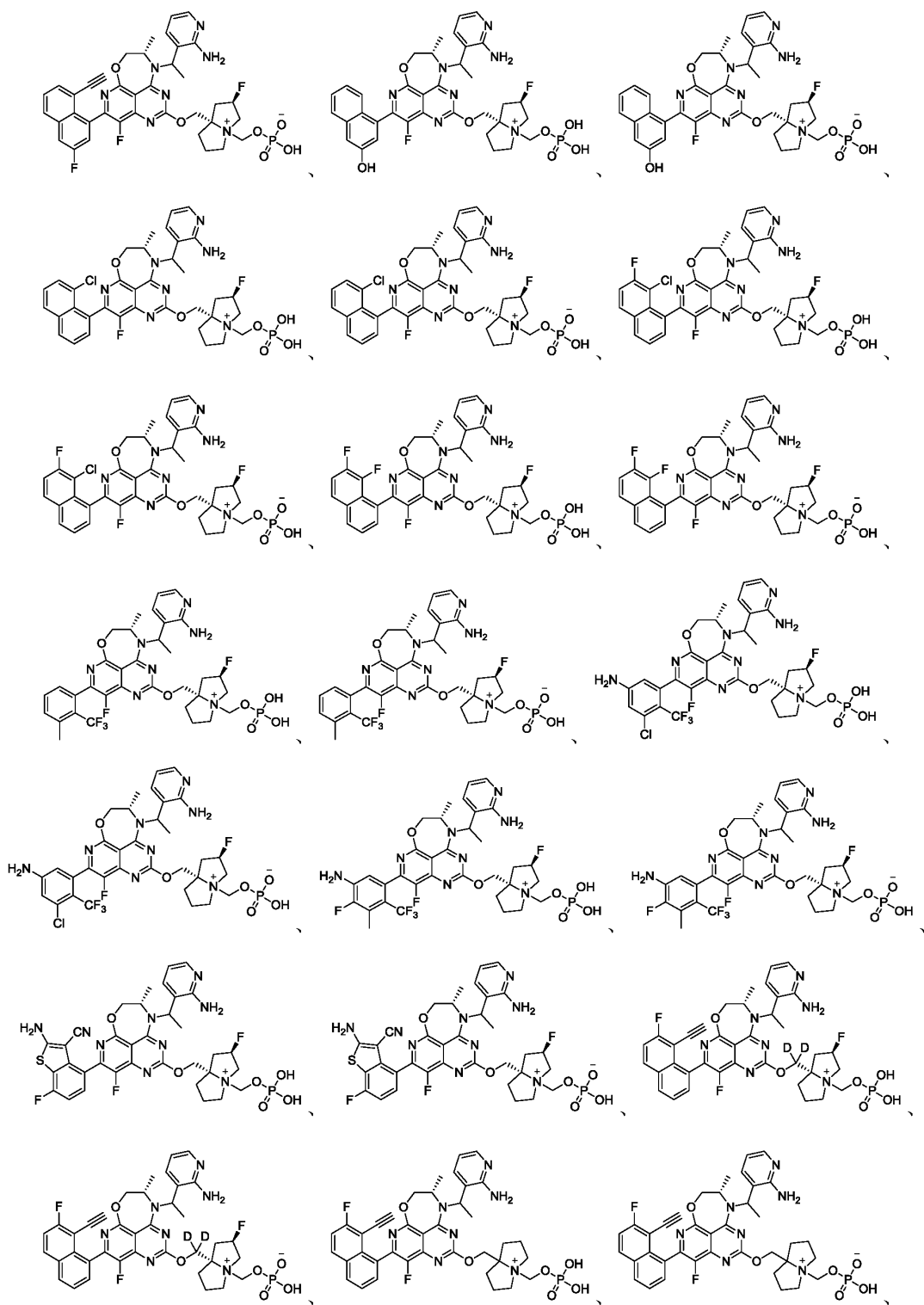


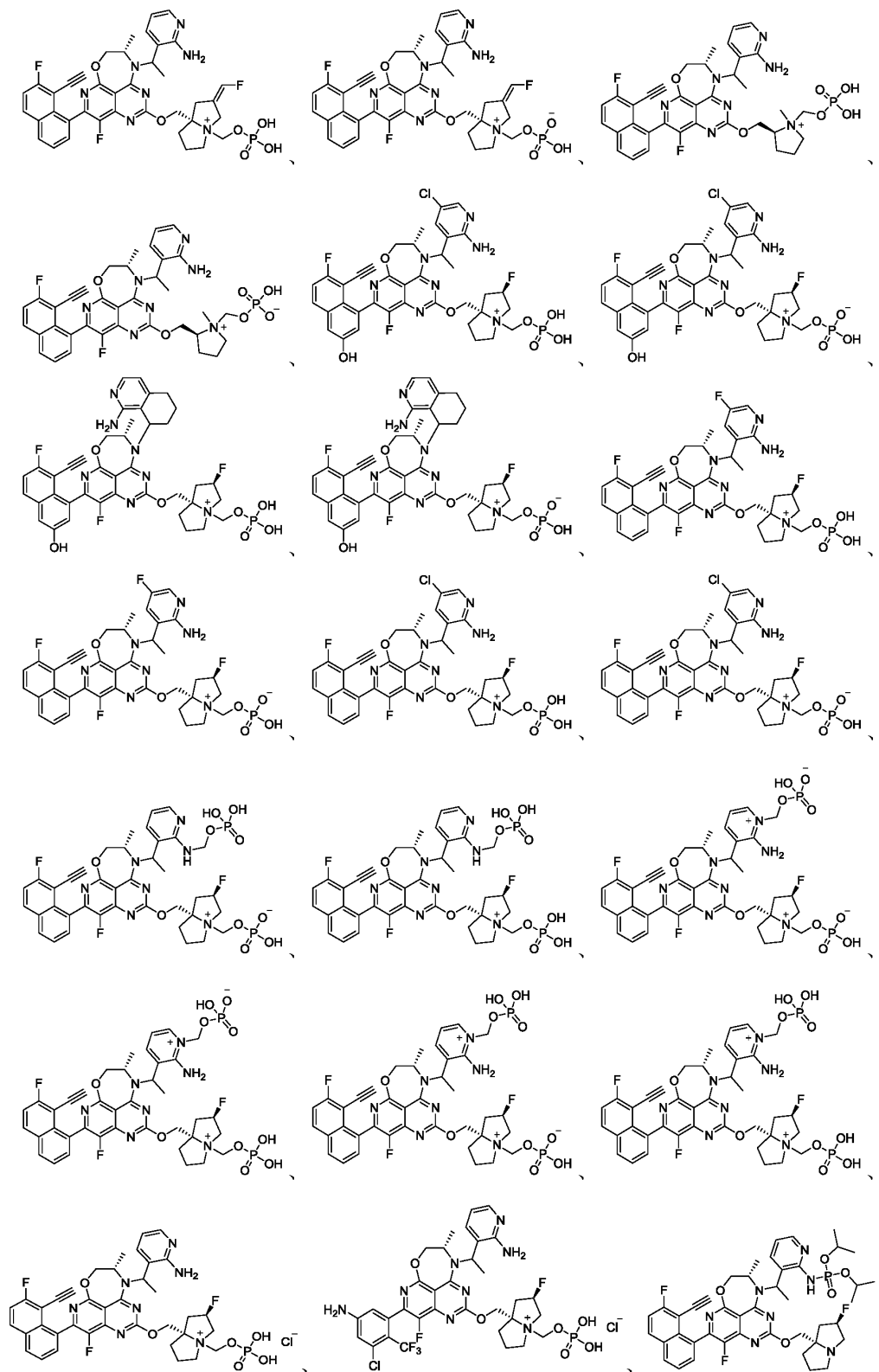


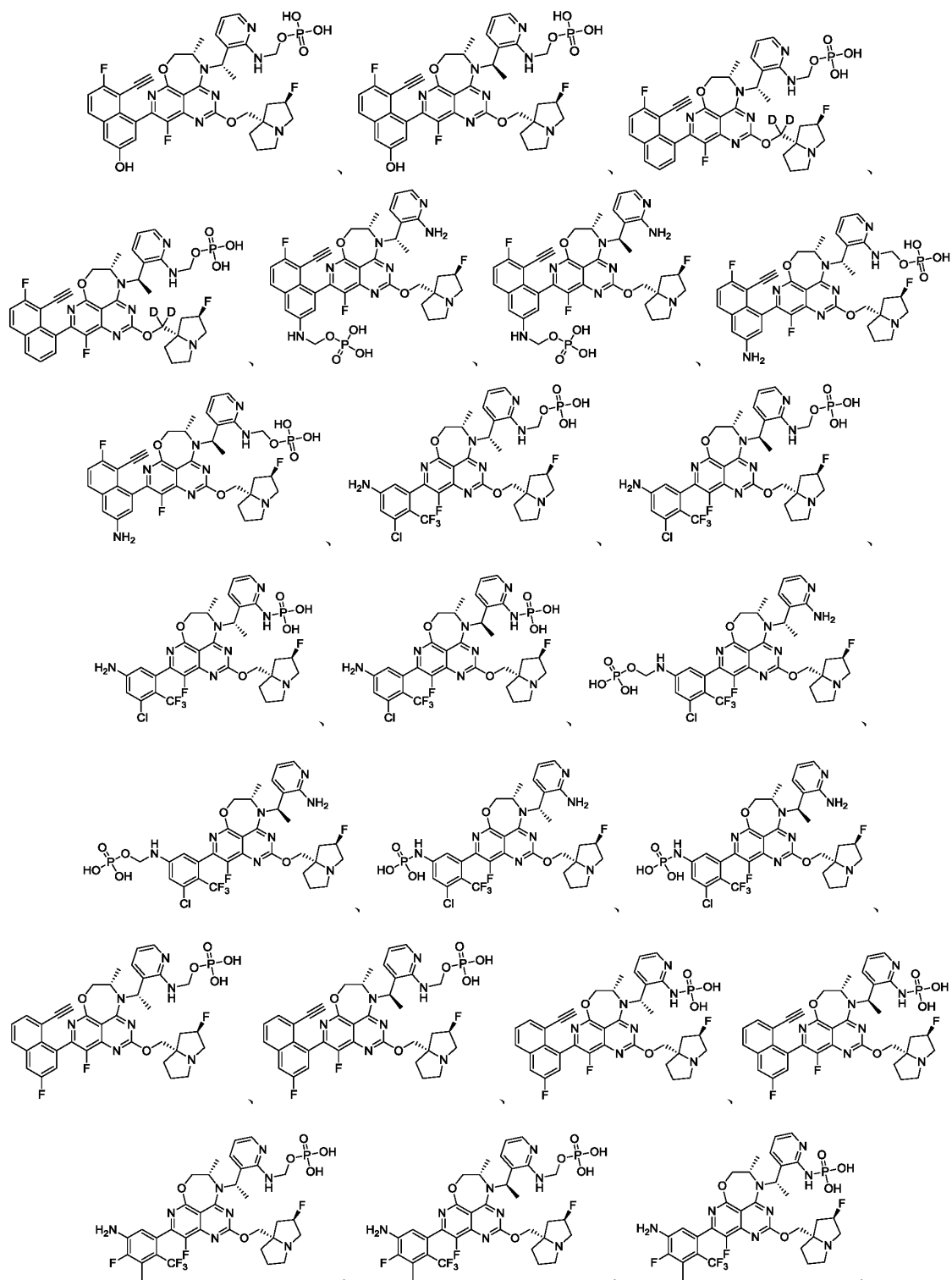


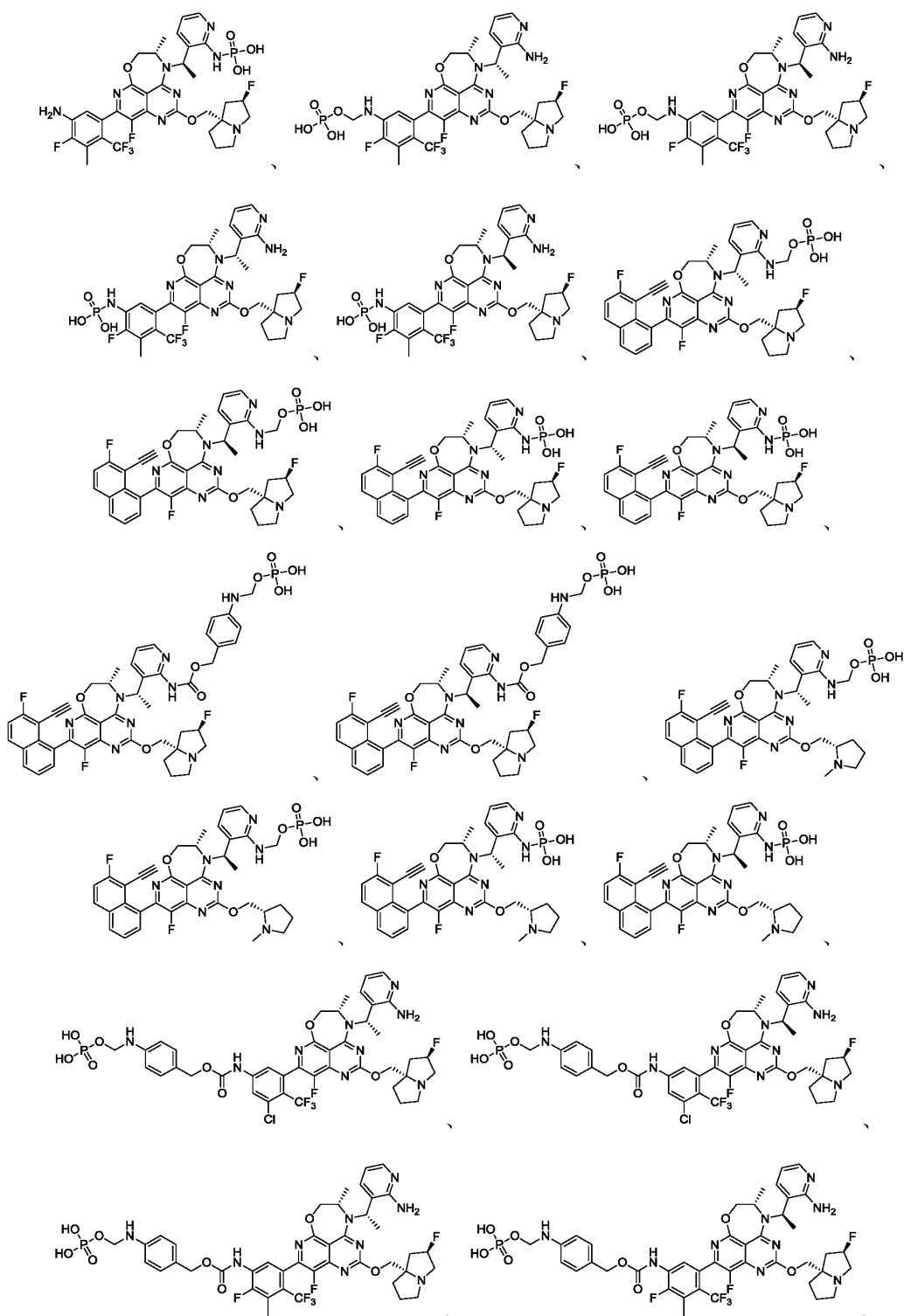


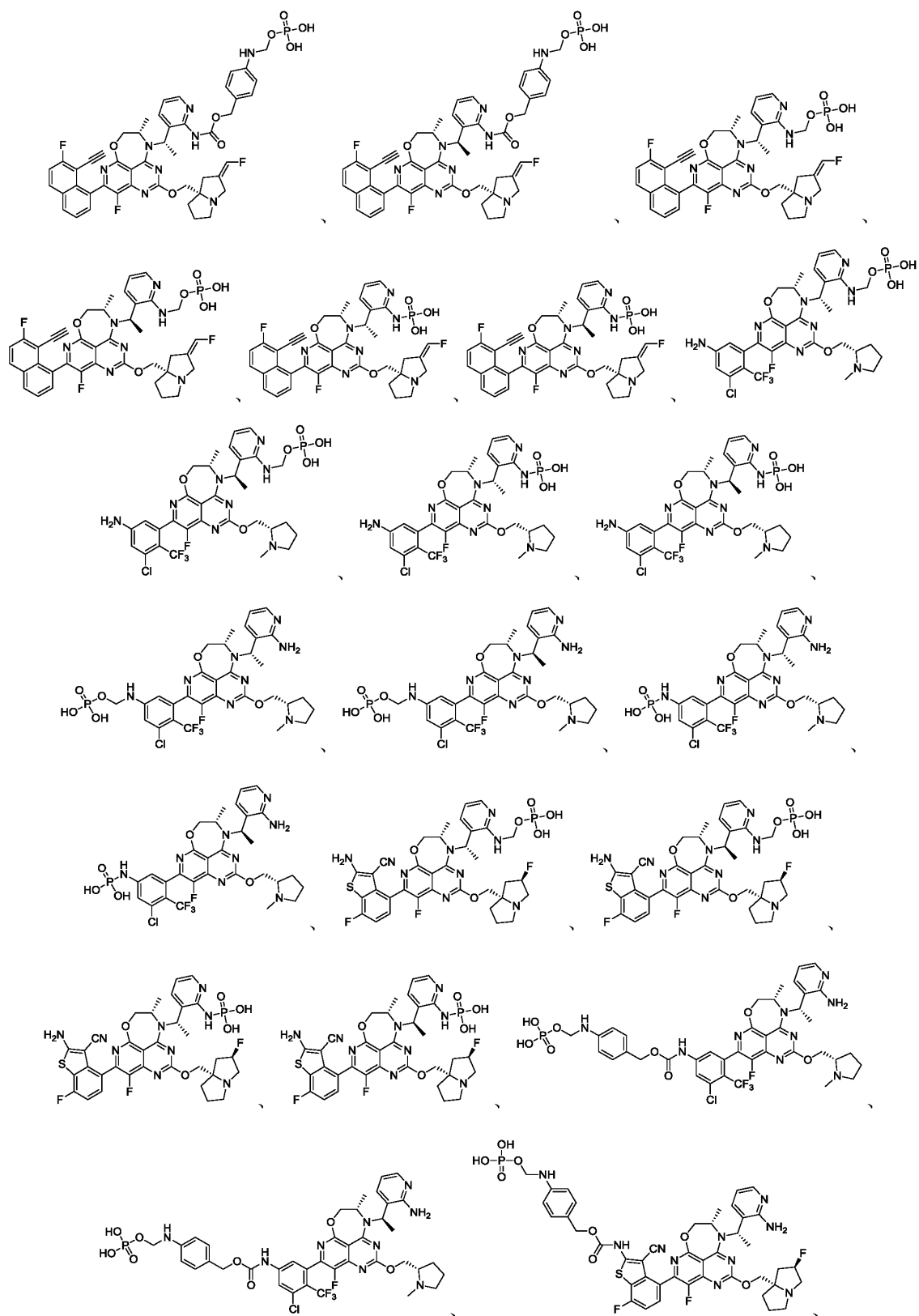


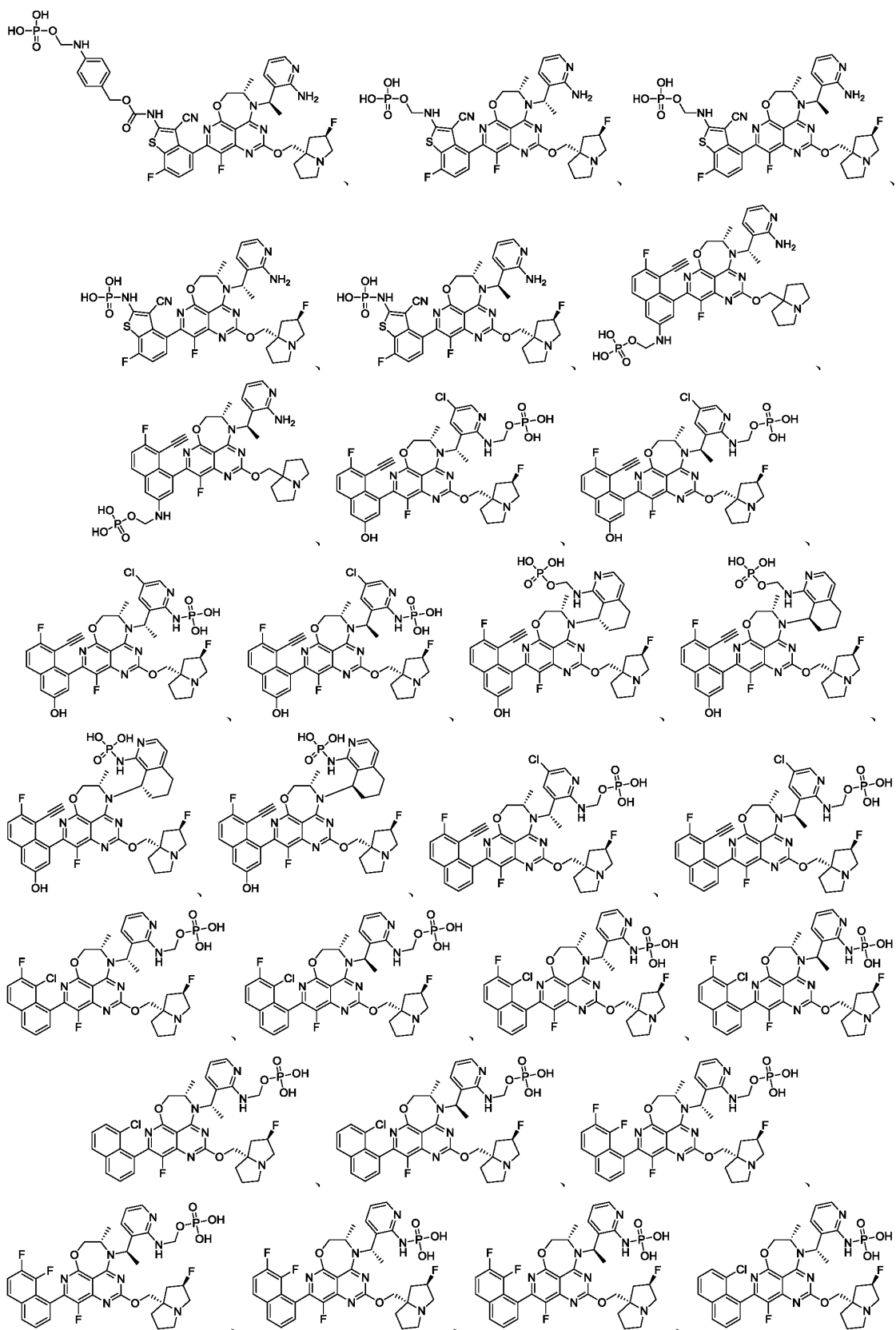


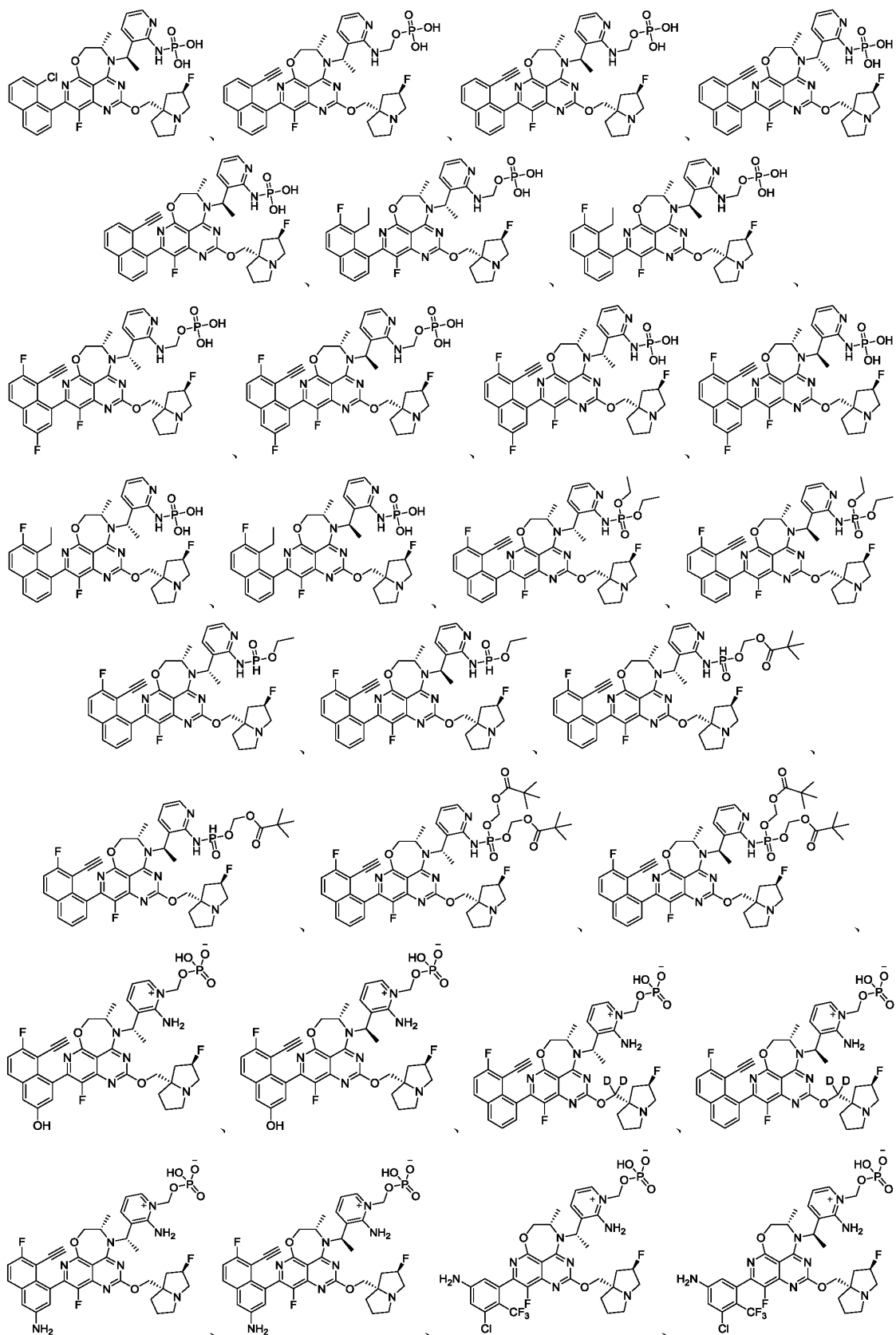


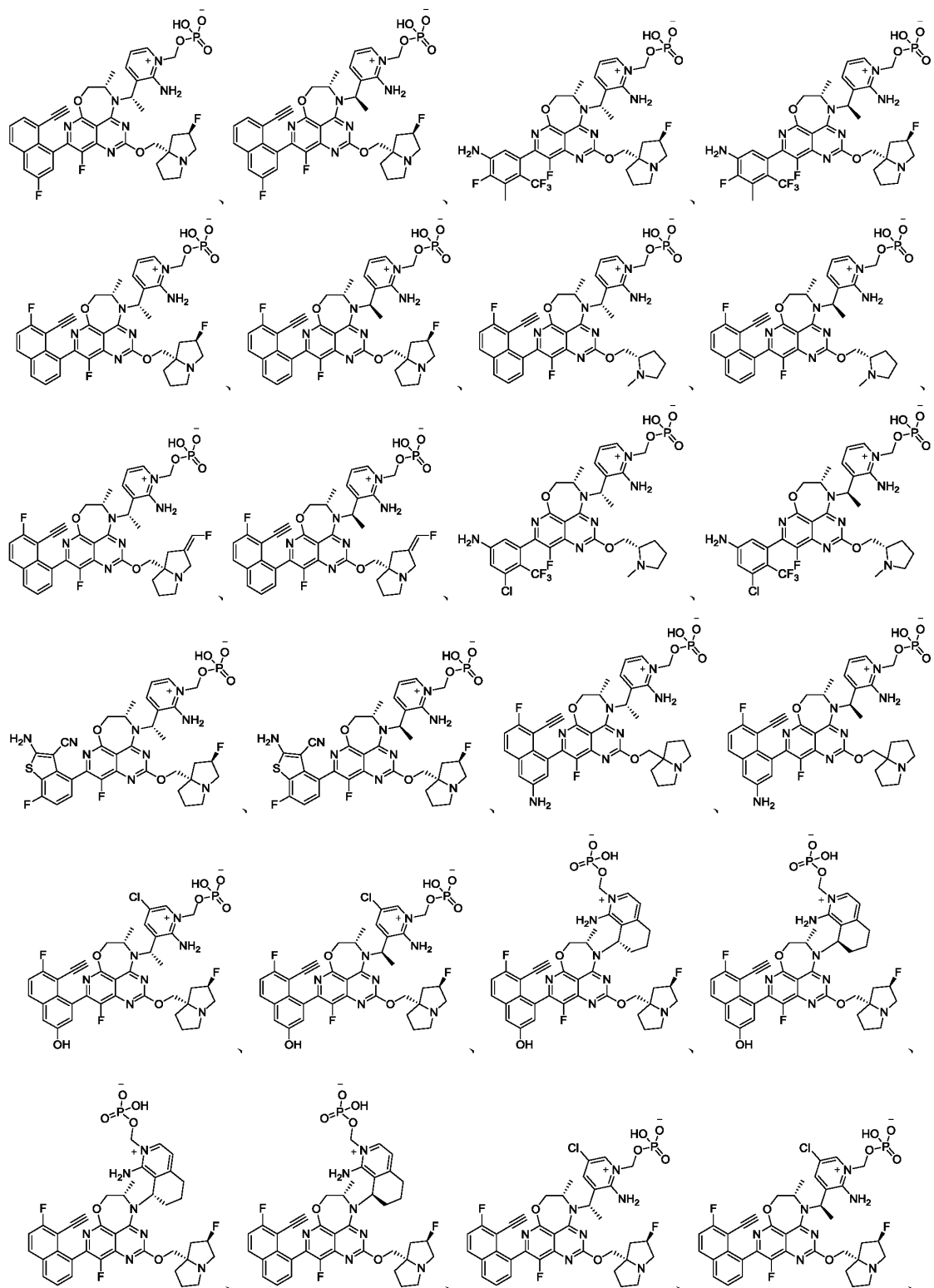


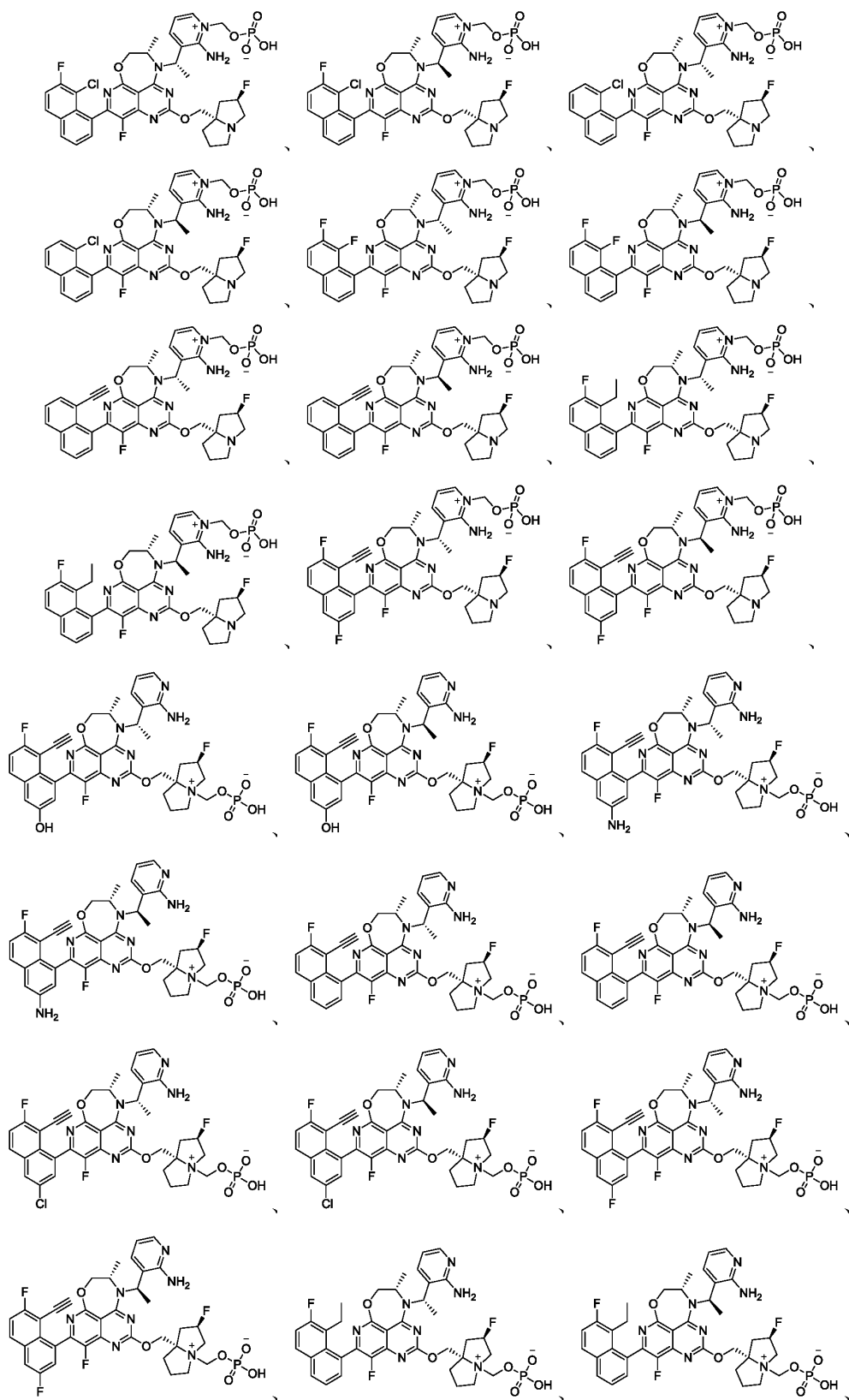


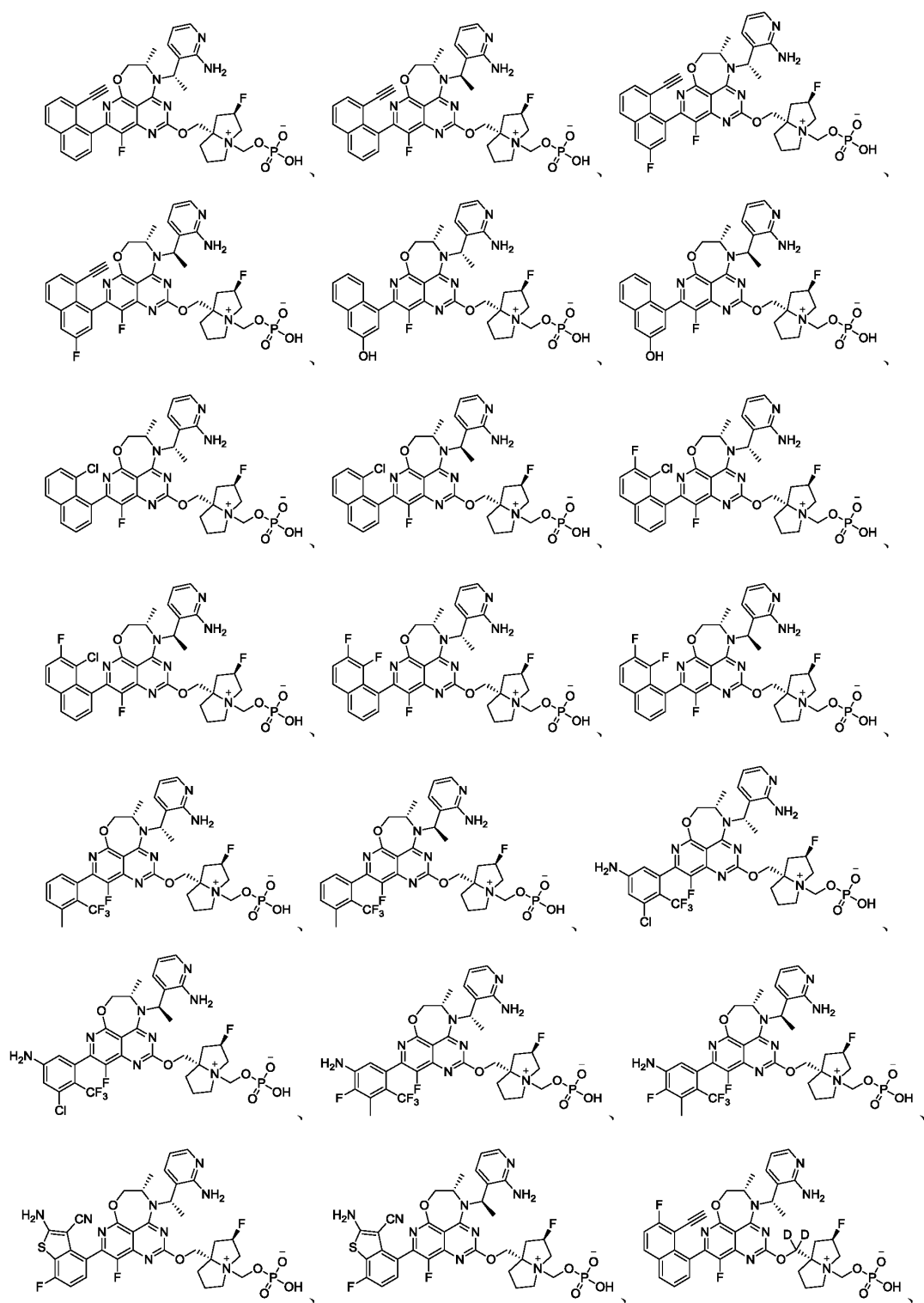


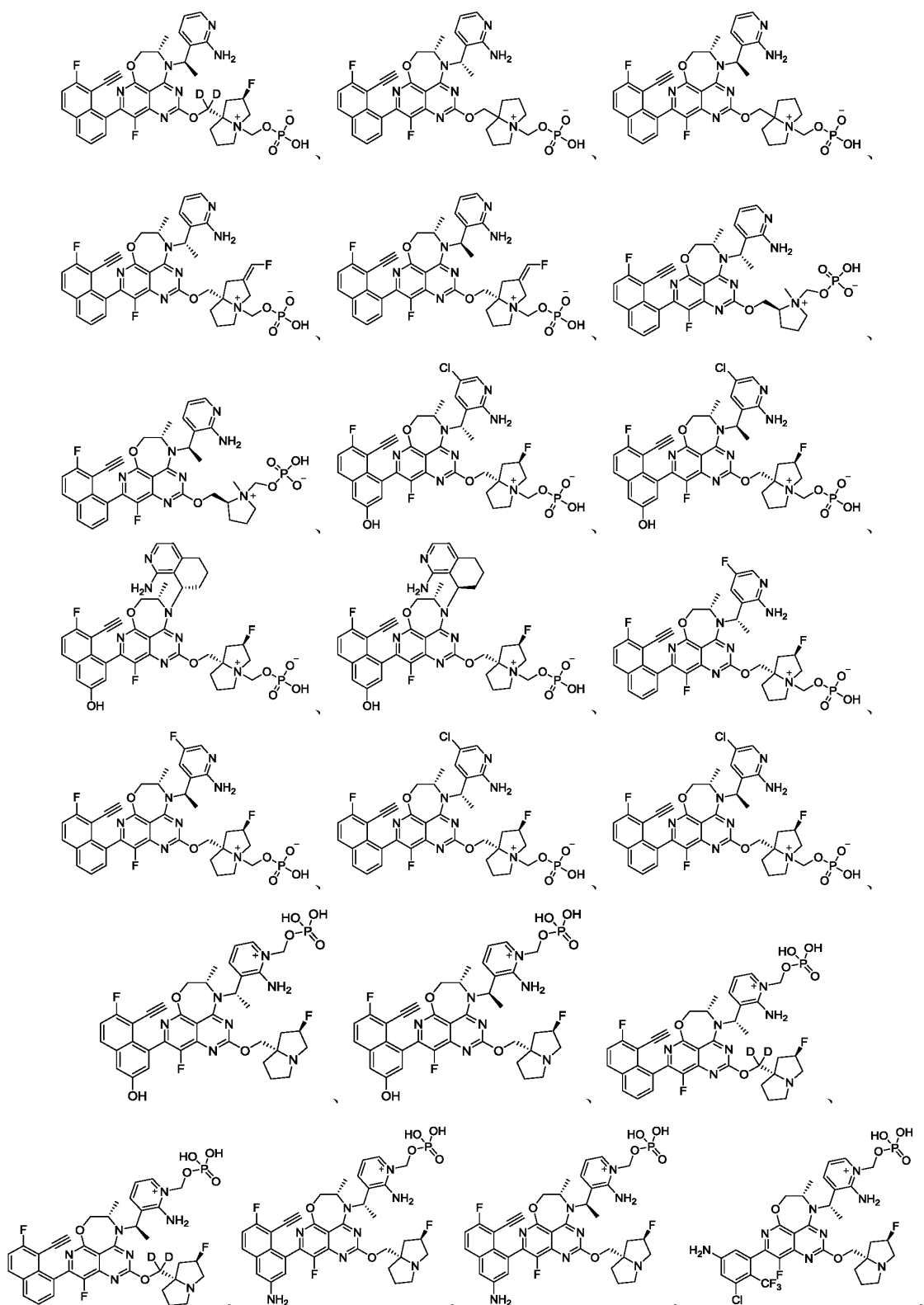


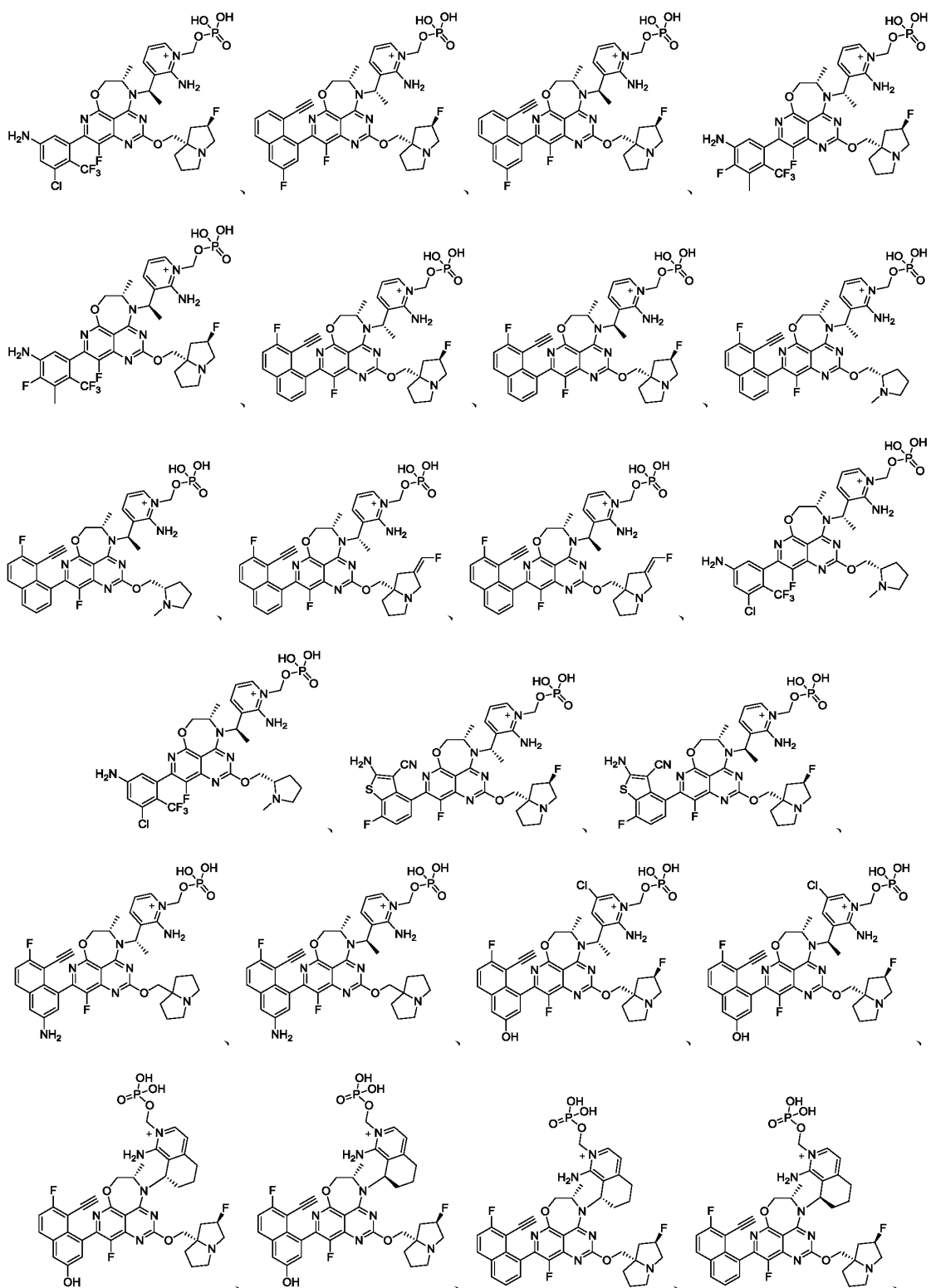


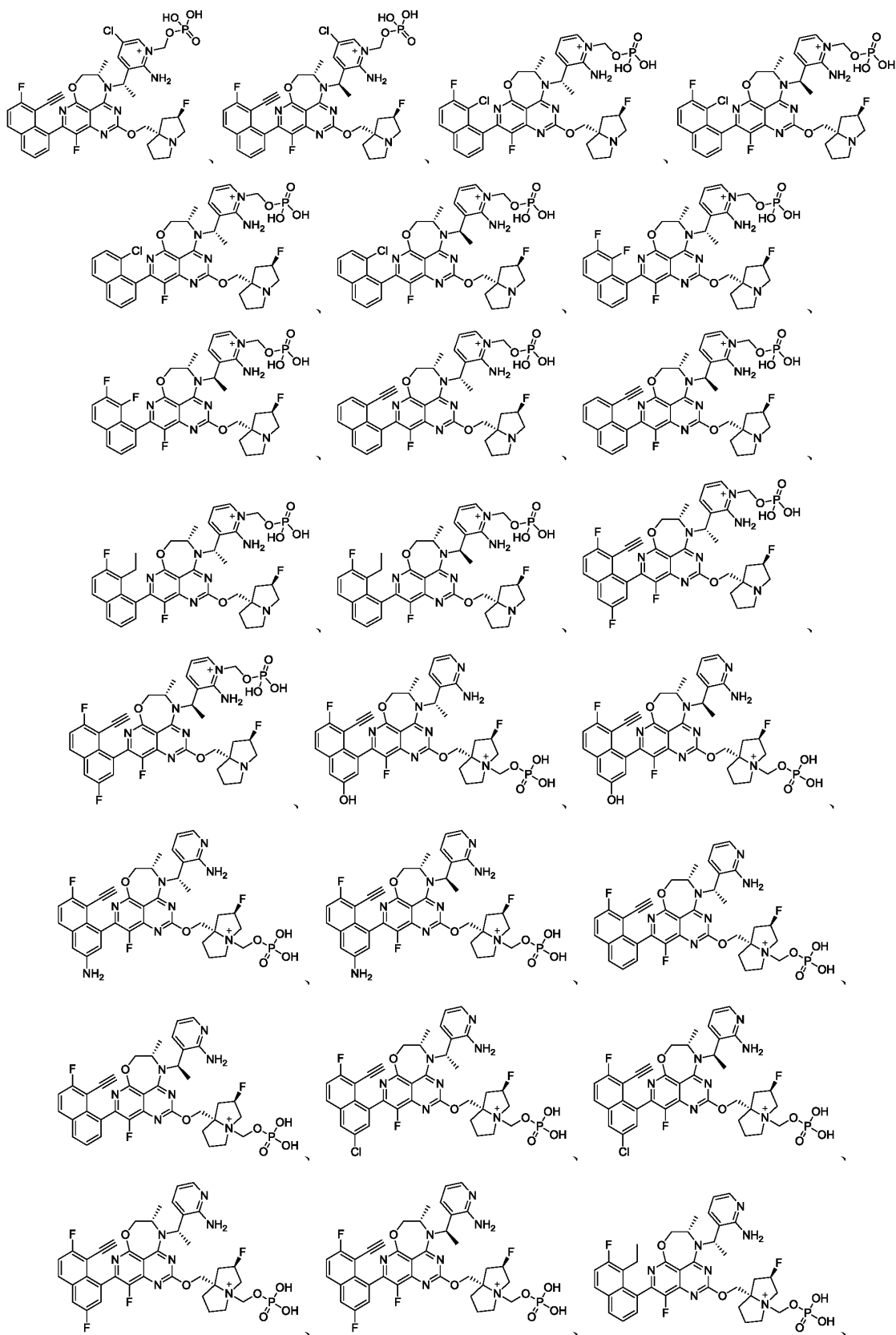


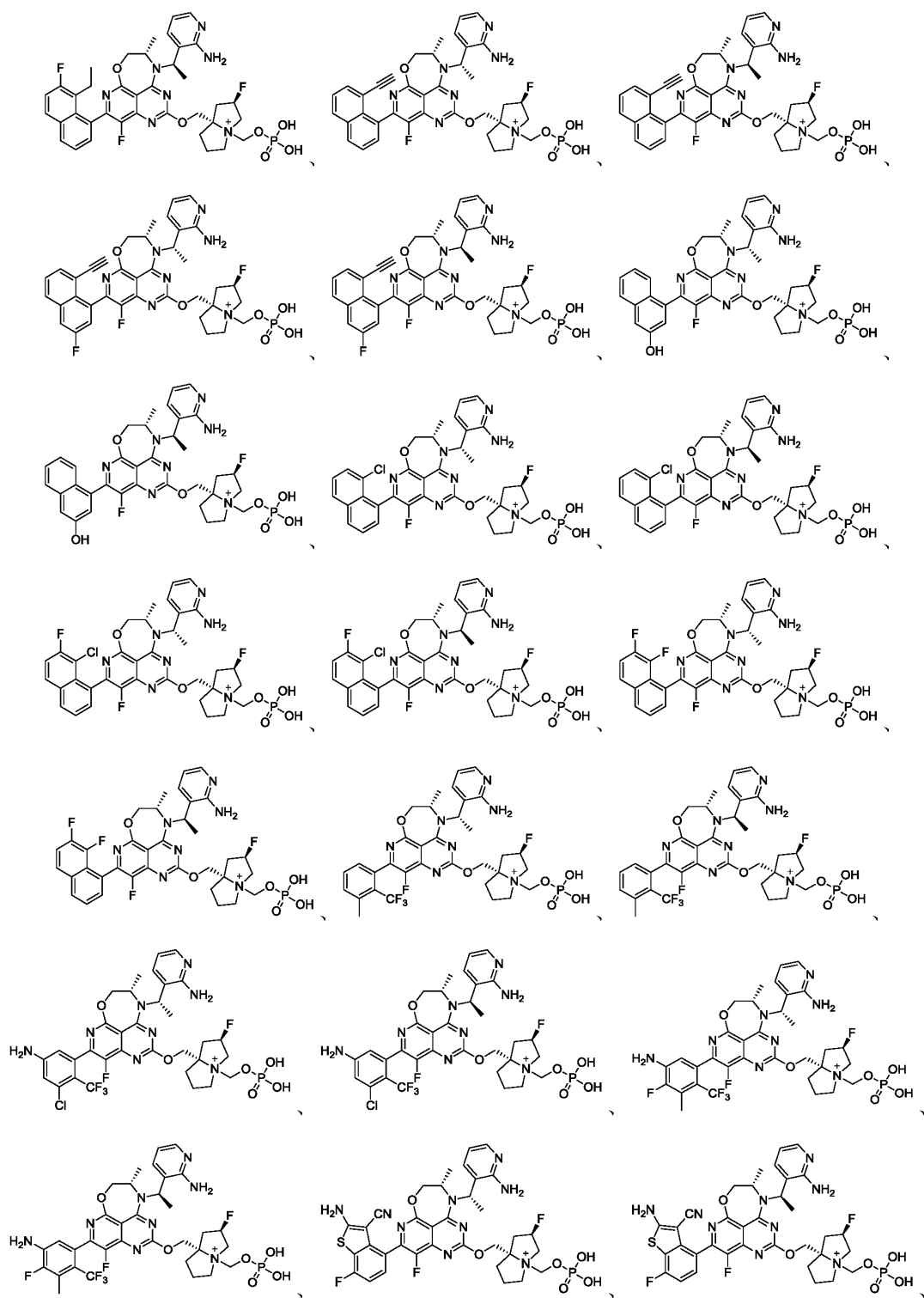


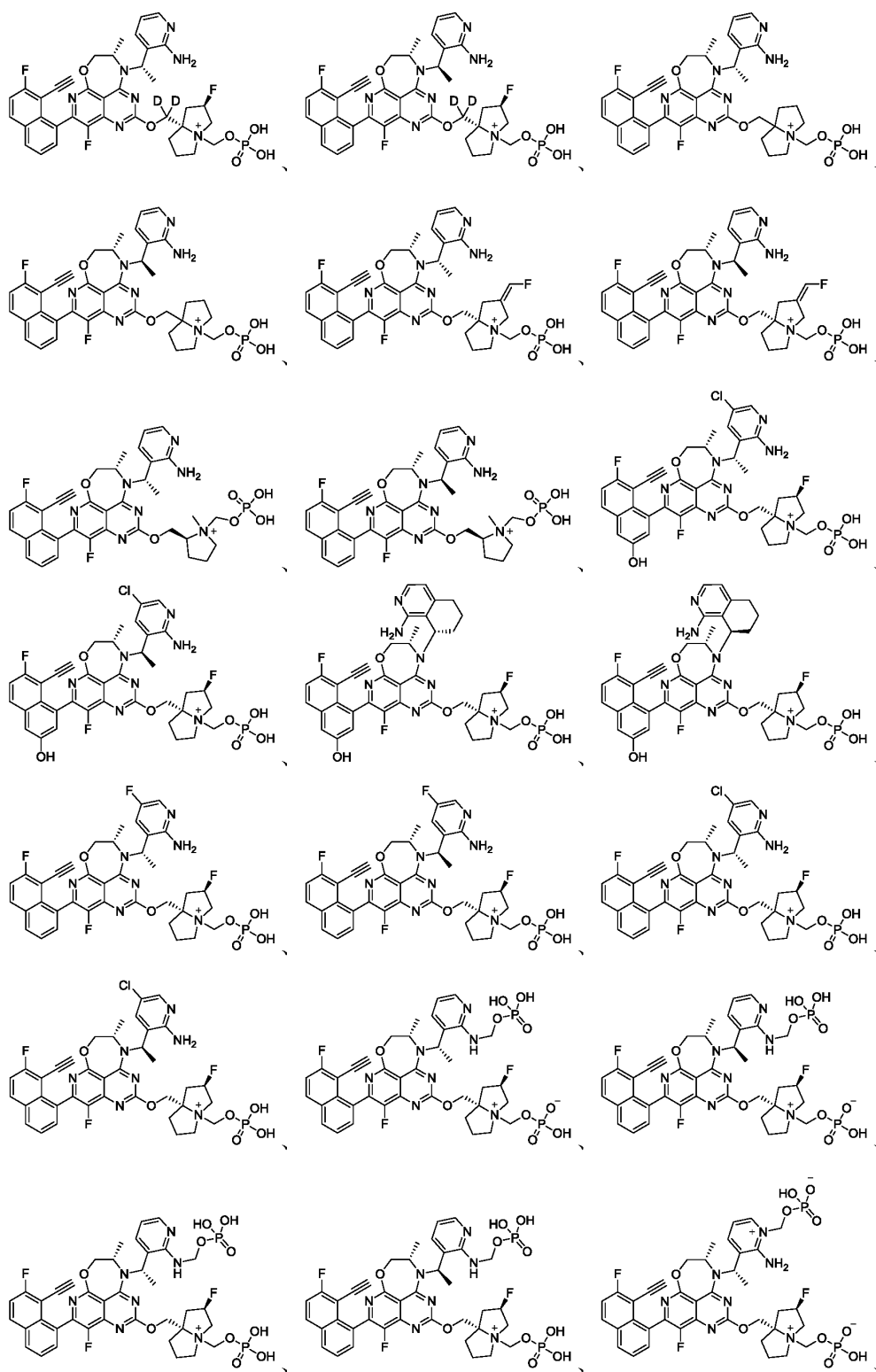


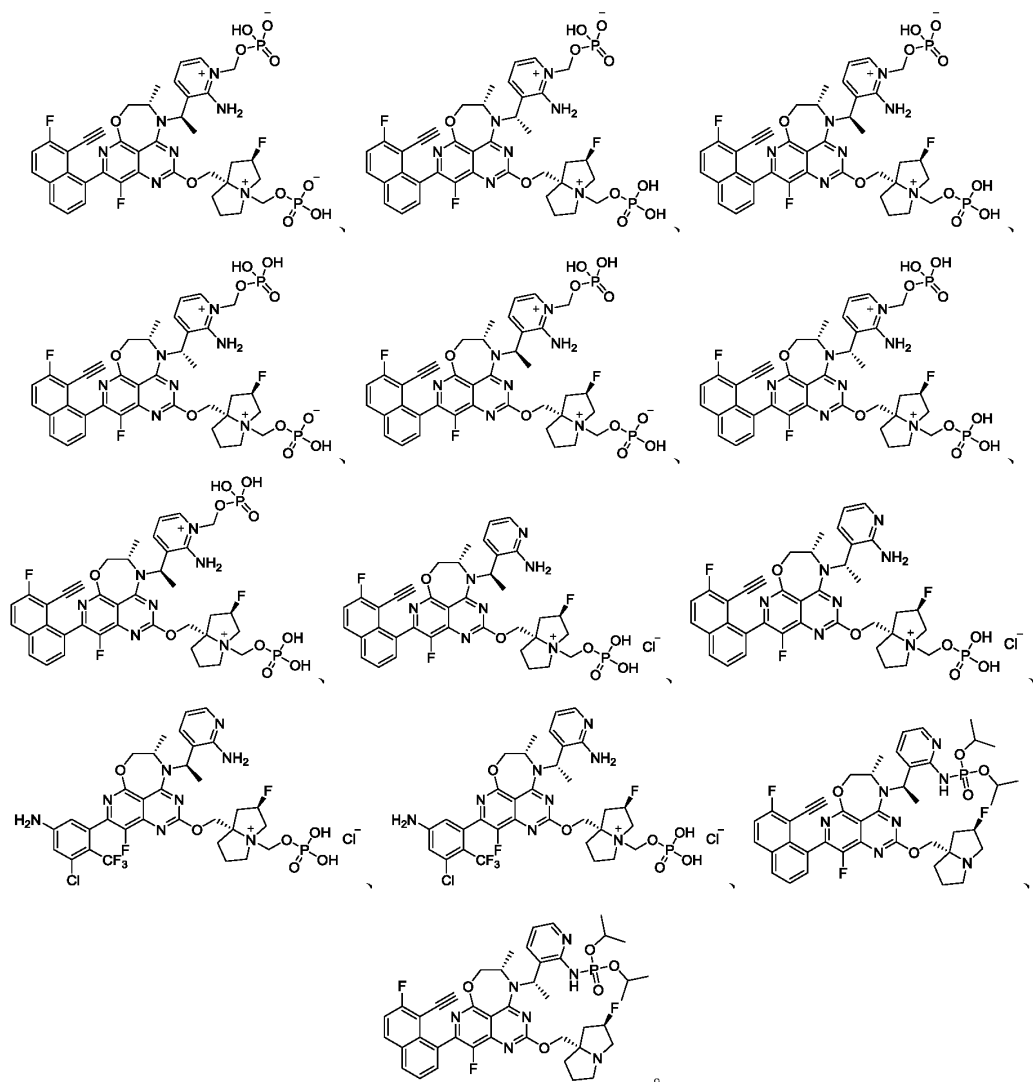












14. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-13 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐；任选地，还包括药学上可接受的辅料。
15. 权利要求 1-13 任意一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗疾病的药物中的用途。