



(10) 授权公告号 CN 113906022 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 09

(21) 申请号 202080021651.2

(22) 申请日 2020.01.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113906022 A

(43) 申请公布日 2022.01.07

(30) 优先权数据
62/798,180 2019.01.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.09.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/015294 2020.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/159905 EN 2020.08.06

(73) 专利权人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 T·黄 王晓钊

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2019/168847 A1, 2019.09.06

审查员 周俊廷

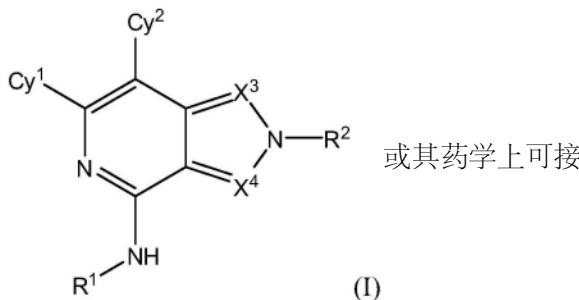
权利要求书6页 说明书83页

(54) 发明名称

作为A2A/A2B抑制剂的吡唑并吡啶和三唑并吡啶

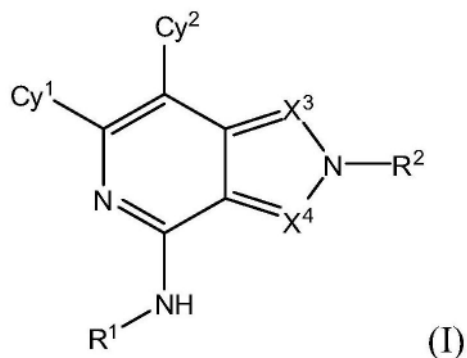
(57) 摘要

本申请涉及式(I)化合物,



受的盐,其调节腺苷受体、例如A2A和A2B亚型受体的活性,并且可用于治疗与所述腺苷受体活性相关的疾病,包括例如癌症、发炎性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病。

1. 一种式 (I) 化合物,



或其药学上可接受的盐,其中:

X^3 是 N 或 CR^3 ;

X^4 是 N 或 CR^4 ;

其中 X^3 和 X^4 中的至少一者是 N;

Cy^1 是苯基,所述苯基任选地被 1 个或 2 个独立选择的 R^5 取代基取代;

Cy^2 是 5-10 元杂芳基或 4-7 元杂环烷基,其中所述 5-10 元杂芳基和 4-7 元杂环烷基各自任选地被 1 个、2 个或 3 个独立选择的 R^6 取代基取代;

R^1 是 H;

R^2 是苯基- C_{1-3} 烷基-或 (5-6 元杂芳基)- C_{1-3} 烷基-,其中所述苯基- C_{1-3} 烷基-和 (5-6 元杂芳基)- C_{1-3} 烷基-各自任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个独立选择的 R^{2A} 取代基取代;

每一 R^{2A} 独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基;

R^3 是 H;

R^4 是 H;

每一 R^5 独立地选自卤基和 CN; 并且

每一 R^6 独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 OH 取代,或者,两个 R^6 基团一起形成氧代基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^3 是 N 并且 X^4 是 N。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^3 是 CR^3 并且 X^4 是 N。

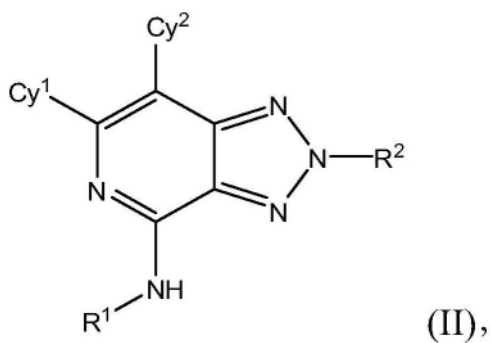
4. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^3 是 N 并且 X^4 是 CR^4 。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^1 是氰基苯基,所述氰基苯基任选地被氟取代。

6. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^2 选自嘧啶-4-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、吡啶-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(羟甲基)-2-甲基噁唑-5-基、4-甲基噁唑-5-基、噁唑-5-基、喹啉-6-基和喹喔啉-6-基。

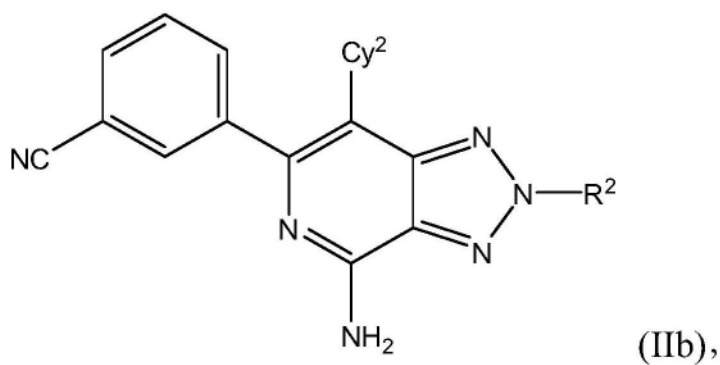
7. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 选自吡啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基、(3-氟吡啶-2-基) 甲基、(6-甲基吡啶-2-基) 甲基、1-(吡啶-2-基) 乙基、2-(吡啶-2-基) 乙基和 2-氟苯甲基。

8. 如权利要求 1 所述的化合物,所述化合物是式 (II) 化合物:



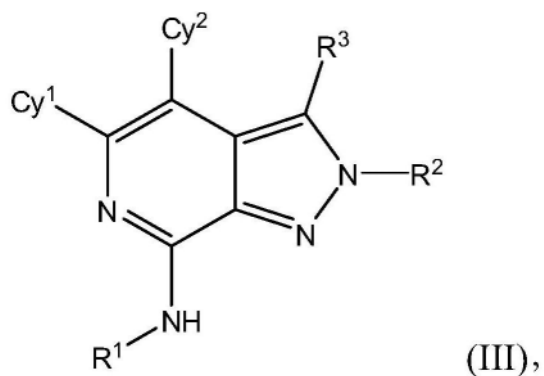
或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是式 (IIb) 化合物:



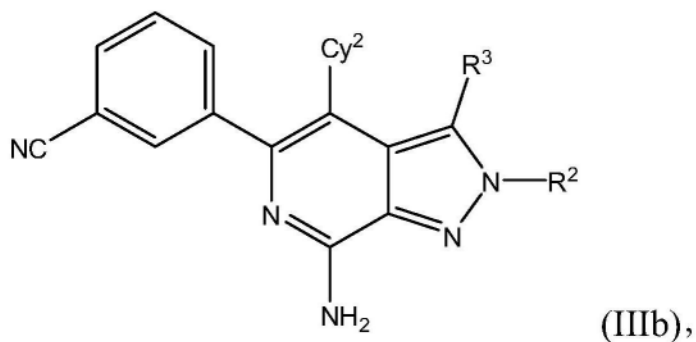
或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是式 (III) 化合物:



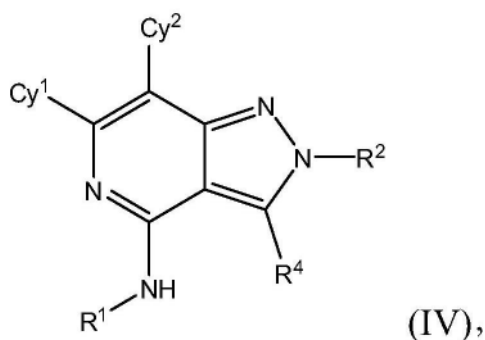
或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是式 (IIIb) 化合物:



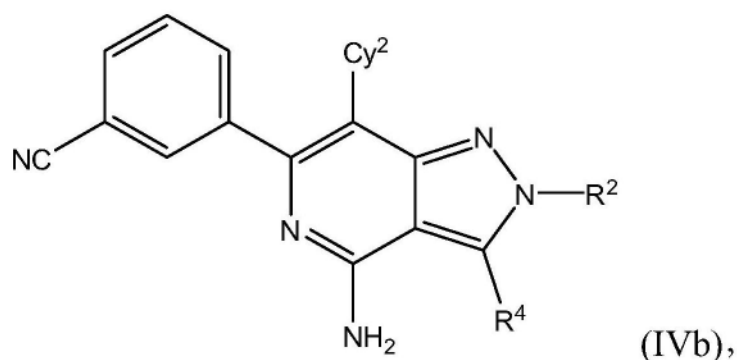
或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是式 (IV) 化合物:



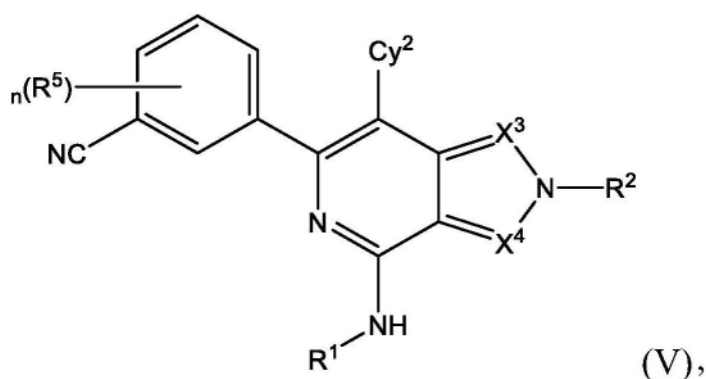
或其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是式 (IVb) 化合物:



或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是式 (V) 化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中n是0或1。

15. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:

3- (4-氨基-2- (吡啶-2-基甲基) -7- (嘧啶-4-基) -2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3- (4-氨基-7- (1-乙基-1H-吡唑-5-基) -2- (吡啶-2-基甲基) -2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3- (4-氨基-2- ((3-氟吡啶-2-基) 甲基) -7- (嘧啶-4-基) -2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3- (4-氨基-2- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基) -7- (嘧啶-4-基) -2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-(2-氟苯甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(7-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(4-(羟甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹喔啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(喹喔啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(4-(羟甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹喔啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,

5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3-(4-氨基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(1-(吡啶-2-基) 乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3-(4-氨基-2-(1-(吡啶-2-基) 乙基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;

3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基) 乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈;和

3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基) 乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈,

或其药学上可接受的盐。

16. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基) 甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈,或其药学上可接受的盐。

17. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

18. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

19. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途,其中所述疾病或病症是膀胱癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌或头颈癌。

20. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是头颈癌。

21. 如权利要求20所述的用途,其中所述头颈癌是头颈鳞状细胞癌。

22. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是肺癌。

23. 如权利要求22所述的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。

24. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是卵巢癌。

25. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是前列腺癌。

26. 如权利要求25所述的用途,其中所述前列腺癌是转移性去势抗性前列腺癌。

27. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是乳腺癌。

28. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是膀胱癌。

29. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是结直肠癌。

30. 如权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症是胰腺癌。

作为A2A/A2B抑制剂的吡唑并吡啶和三唑并吡啶

技术领域

[0001] 本发明提供了稠合杂环及其衍生物,其调节腺苷受体(例如A2A和A2B亚型)的活性,并且可用于治疗与腺苷受体活性相关的疾病,包括例如癌症、发炎性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病。

背景技术

[0002] 腺苷是可经由许多免疫细胞类型调节免疫反应的细胞外信号传导分子。Drury和Szent-György (Sachdeva, S.和Gupta, M. Saudi Pharmaceutical Journal, 2013, 21, 245-253)首次将腺苷识别为冠状血管紧张性的生理调节剂,然而直至1970年, Sattin和Rall才证明腺苷经由占据细胞表面上的特定受体来调节细胞功能(Sattin, A.和Rall, T.W., 1970. Mol. Pharmacol. 6, 13-23; Hasko', G.等人, 2007, Pharmacol. Ther. 113, 264-275)。

[0003] 腺苷在其他各种生理功能中起着至关重要的作用。腺苷参与核酸的合成,并且当与三个磷酸基团连接时,腺苷形成细胞能量系统的构成组分ATP。腺苷可通过细胞外ATP的酶促分解产生,或者还可通过穿过受损的质膜从损伤的神经元和神经胶质细胞释放(Tautenhahn, M.等人, Neuropharmacology, 2012, 62, 1756-1766)。腺苷经由对定位于细胞膜上的特定受体的作用,在外周和中枢神经系统(CNS)二者中产生各种药理学效应(Matsumoto, T.等人, Pharmacol. Res., 2012, 65, 81-90)。细胞外腺苷产生的替代途径已有阐述。这些途径包括通过CD38、CD203a和CD73的协同作用,由烟酰胺二核苷酸(NAD)而非ATP产生腺苷。腺苷的CD73非依赖性产生也可通过其他磷酸酯(例如碱性磷酸酶或前列腺特异性磷酸酶)进行。

[0004] 人类腺苷受体有四种已知亚型,包括A1、A2A、A2B和A3受体。A1和A2A是高亲和力受体,而A2B和A3是低亲和力受体。腺苷和其激动剂可经由这些受体中的一者或多者发挥作用,并且可调节腺苷酸环化酶的活性,所述腺苷酸环化酶是负责增加环状AMP(cAMP)的酶。不同受体对该酶具有差异刺激和抑制效应。细胞内cAMP浓度的增加可抑制免疫细胞和发炎细胞的活性(Livingston, M.等人, Inflamm. Res., 2004, 53, 171-178)。

[0005] A2A腺苷受体可在外周和CNS中进行信号传导,其中激动剂被探究作为抗发炎药物并且拮抗剂被探究用于神经退行性疾病(Carlsson, J.等人, J. Med. Chem., 2010, 53, 3748-3755)。在大多数细胞类型中, A2A亚型抑制细胞内钙水平,而A2B增强细胞内钙水平。A2A受体通常似乎抑制免疫细胞的发炎反应(Borrmann, T.等人, J. Med. Chem., 2009, 52 (13), 3994-4006)。

[0006] A2B受体在胃肠道、膀胱、肺中和肥大细胞上高度表达(Antonioli, L.等人, Nature Reviews Cancer, 2013, 13, 842-857)。A2B受体虽然在结构上与A2A受体密切相关并且能够活化腺苷酸环化酶,但在功能上不同。据推测,这种亚型可利用腺苷酸环化酶以外的信号转导系统(Livingston, M.等人, Inflamm. Res., 2004, 53, 171-178)。在所有腺苷受体中, A2B腺苷受体是低亲和力受体,认为所述低亲和力受体在生理条件下保持沉默,并且由于细胞外腺苷水平增加而活化(Ryzhov, S.等人, Neoplasia, 2008, 10, 987-995)。A2B腺苷受体的活化

可分别经由Gs和Gq蛋白的活化来刺激腺苷酸环化酶和磷脂酶C。还已阐述与丝裂原活化蛋白激酶的偶联(Borrmann, T.等人, J. Med. Chem., 2009, 52(13), 3994-4006)。

[0007] 在免疫系统中,腺苷信号传导的参与可能是保护组织免受过度免疫反应的关键调节机制。腺苷可经由许多免疫细胞类型(包括T细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突细胞、肥大细胞和骨髓源性抑制细胞)负调节免疫反应(Allard, B.等人, Current Opinion in Pharmacology, 2016, 29, 7-16)。

[0008] 在肿瘤中,这种途径由肿瘤微环境劫持并破坏免疫系统的抗肿瘤能力,从而促进癌症进展。在肿瘤微环境中,腺苷主要通过CD39和CD73从细胞外ATP产生。多种细胞类型可通过表达CD39和CD73产生腺苷。肿瘤细胞、T效应细胞、T调节细胞、肿瘤相关巨噬细胞、骨髓源性抑制细胞(MDSC)、内皮细胞、癌症相关成纤维细胞(CAF)和间充质基质/干细胞(MSC)都属于这种情况。肿瘤微环境中的缺氧、发炎和其他免疫抑制信号传导可诱导CD39、CD73的表达和后续腺苷产生。因此,与正常生理条件相比,实体肿瘤中的腺苷水平异常高。

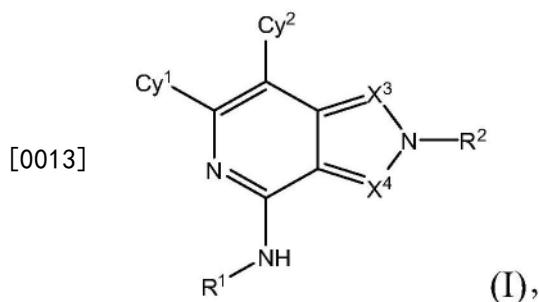
[0009] A2A主要在淋巴源性细胞(包括T效应细胞、T调节细胞和自然杀伤细胞)上表达。阻断性A2A受体可防止暂时使T细胞失活的下游免疫抑制信号。A2B受体主要在单核细胞源性细胞(包括树突细胞、肿瘤相关巨噬细胞、骨髓源性抑制细胞(MDSC)和间充质基质/干细胞(MSC))上表达。在临床前模型中阻断性A2B受体可抑制肿瘤生长,阻断转移,并增加肿瘤抗原的呈递。

[0010] 就ADORA2A/ADORA2B(A2A/A2B)阻断的安全性概况而言,A2A和A2B受体敲除(KO)小鼠都是有活力的,没有显示出生长异常并且是可育的(Allard, B.等人, Current Opinion in Pharmacology, 2016, 29, 7-16)。A2A KO小鼠仅在用LPS激发时显示出促炎细胞因子的水平升高,并且在基线时没有发炎迹象(Antonioli, L.等人, Nature Reviews Cancer, 2013, 13, 842-857)。A2B KO小鼠表现出正常的血小板、红血球和白细胞计数,但在原生A2B KO小鼠中在基线时的发炎(TNF- α 、IL-6)增加(Antonioli, L.等人, Nature Reviews Cancer, 2013, 13, 842-857)。LPS治疗后检测到TNF- α 和IL-6的过量产生。A2B KO小鼠也表现出介导炎症以及白细胞粘附/滚动的血管粘附分子增加;肥大细胞活化增强;对IgE介导的过敏反应的敏感性增加以及缺氧时血管渗漏和嗜中性粒细胞流入增加(Antonioli, L.等人, Nature Reviews Cancer, 2013, 13, 842-857)。

[0011] 总之,需要开发新的腺苷受体选择性配体(例如对于A2A和A2B亚型),用于治疗疾病,例如癌症、发炎性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病。本申请是针对这种需求和其他需求。

发明内容

[0012] 本发明尤其涉及式(I)化合物:



[0014] 或其药学上可接受的盐,其中组成成员定义于本文中。

[0015] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0016] 本发明还提供了抑制腺苷受体活性的方法,所述方法包括使受体与式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0017] 本发明还提供了治疗与腺苷受体的异常表达相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

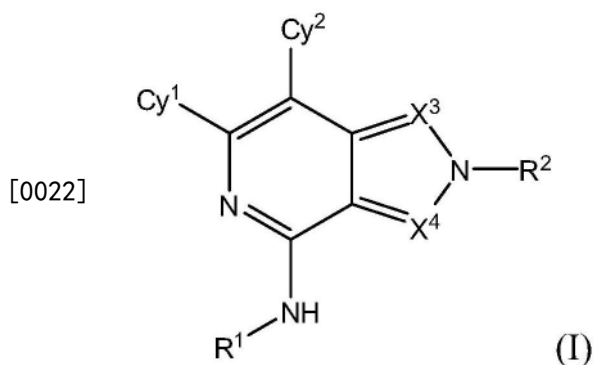
[0018] 本发明还提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于任一本文所述方法中。

[0019] 本发明还提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于任一本文所述方法中的药物。

具体实施方式

[0020] 化合物

[0021] 本申请尤其提供式 (I) 化合物:



[0023] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0024] X^3 是 N 或 CR^3 ;

[0025] X^4 是 N 或 CR^4 ;

[0026] Cy^1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基,其中 Cy^1 的所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基各自任选地被 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个独立选择的 R^5 取代基取代;

[0027] Cy^2 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基,其中 Cy^2 的所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基各自任选地被 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个独立选择的 R^6 取代基取代;

[0028] R^1 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中 R^1 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{1A} 取代基取代；

[0029] 每一 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤烷基，其中 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{1A} 取代基取代；

[0030] 每一 R^{e1} 独立地选自H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和 C_{1-6} 卤烷氧基；

[0031] 每一 R^{1A} 独立地选自OH、CN、卤基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基和二(C_{1-3} 烷基)氨基；

[0032] R^2 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中 R^2 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{2A} 取代基取代；

[0033] 每一 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{2A} 取代基取代；

[0034] 或者，连接至相同N原子的任何 R^{c2} 和 R^{d2} 与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{2A} 取代基取代；

[0035] 每一 R^{e2} 独立地选自H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基；

[0036] 每一 R^{2A} 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 、 $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)_2R^{b21}$ 、 $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ 、 $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $OS(O)_2R^{b21}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f21}R^{g21}$ 、 $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ 、 $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ 和 $BR^{j21}R^{k21}$ ，其中 R^{2A} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6

个独立选择的 R^{2B} 取代基取代；

[0037] 每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 和 R^{d21} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 和 R^{d21} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{2B} 取代基取代；

[0038] 或者，连接至相同N原子的任何 R^{c21} 和 R^{d21} 与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{2B} 取代基取代；

[0039] 每一 R^{e21} 独立地选自H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基；

[0040] 每一 R^{f21} 和 R^{g21} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-；

[0041] 每一 R^{h21} 和 R^{i21} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-；

[0042] 每一 R^{j21} 和 R^{k21} 独立地选自OH、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤烷氧基；

[0043] 或者，连接至相同B原子的任何 R^{j21} 和 R^{k21} 与其所连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，所述5元或6元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基的取代基取代；

[0044] 每一 R^{2B} 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a22} 、 SR^{a22} 、 $NHOR^{a22}$ 、C(O) R^{b22} 、C(O) $NR^{c22}R^{d22}$ 、C(O) $NR^{c22}(OR^{a22})$ 、C(O) OR^{a22} 、OC(O) R^{b22} 、OC(O) $NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ 、 $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$ 、 $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、C(=NR^{e22}) R^{b22} 、C(=NR^{e22}) $NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ 、S(O) R^{b22} 、S(O) $NR^{c22}R^{d22}$ 、S(O) $_2R^{b22}$ 、S(O) $_2NR^{c22}R^{d22}$ 、OS(O)(=NR^{e22}) R^{b22} 、OS(O) $_2R^{b22}$ 、 SF_5 、P(O) $R^{f22}R^{g22}$ 、OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²)、P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²)和BR^{j22}R^{k22}，其中 R^{2B} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{2C} 取代基取代；

[0045] 每一 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 和 R^{d22} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 和 R^{d22} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环

烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2c}取代基取代;

[0046] 或者,连接至相同N原子的任何R^{c22}和R^{d22}与其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2c}取代基取代;

[0047] 每一R^{e22}独立地选自H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆卤烷氧基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;

[0048] 每一R^{f22}和R^{g22}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆卤烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0049] 每一R^{h22}和Rⁱ²²独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0050] 每一R^{j22}和R^{k22}独立地选自OH、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆卤烷氧基;

[0051] 或者,连接至相同B原子的任何R^{j22}和R^{k22}与其所连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基,所述5元或6元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立地选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤烷基的取代基取代;

[0052] 每一R^{2c}独立地选自D、卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a23}、SR^{a23}、NHOR^{a23}、C(O)R^{b23}、C(O)NR^{c23}R^{d23}、C(O)NR^{c23}(OR^{a23})、C(O)OR^{a23}、OC(O)R^{b23}、OC(O)NR^{c23}R^{d23}、NR^{c23}R^{d23}、NR^{c23}C(O)R^{b23}、NR^{c23}C(O)OR^{a23}、NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}、C(=NR^{e23})R^{b23}、C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}、NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}、NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}、NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}、NR^{c23}S(O)R^{b23}、NR^{c23}S(O)₂R^{b23}、NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}、NR^{c23}S(O)₂NR^{c23}R^{d23}、S(O)R^{b23}、S(O)NR^{c23}R^{d23}、S(O)₂R^{b23}、S(O)₂NR^{c23}R^{d23}、OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}、OS(O)₂R^{b23}、SF₅、P(O)R^{f23}R^{g23}、OP(O)(OR^{h23})(ORⁱ²³)、P(O)(OR^{h23})(ORⁱ²³)和BR^{j23}R^{k23},其中R^{2c}的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2d}取代基取代;

[0053] 每一R^{a23}、R^{b23}、R^{c23}和R^{d23}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-,其中R^{a23}、R^{b23}、R^{c23}和R^{d23}的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2d}取代基取代;

[0054] 或者,连接至相同N原子的任何R^{c23}和R^{d23}与其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2d}取代基取代;

[0055] 每一R^{e23}独立地选自H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆卤烷氧基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;

[0056] 每一R^{f23}和R^{g23}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆卤烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、

C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0057] 每一R^{h23}和Rⁱ²³独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0058] 每一R^{j23}和R^{k23}独立地选自OH、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆卤烷氧基;

[0059] 或者,连接至相同B原子的任何R^{j23}和R^{k23}与其所连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基,所述5元或6元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立地选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤烷基的取代基取代;

[0060] 每一R^{2D}独立地选自D、卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6元杂芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-7元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a24}、SR^{a24}、NHOR^{a24}、C(O)R^{b24}、C(O)NR^{c24}R^{d24}、C(O)NR^{c24}(OR^{a24})、C(O)OR^{a24}、OC(O)R^{b24}、OC(O)NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}C(O)R^{b24}、NR^{c24}C(O)OR^{a24}、NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}、C(=NR^{e24})R^{b24}、C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}C(=NR^{e24})R^{b24}、NR^{c24}S(O)NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}S(O)R^{b24}、NR^{c24}S(O)₂R^{b24}、NR^{c24}S(O)(=NR^{e24})R^{b24}、NR^{c24}S(O)₂NR^{c24}R^{d24}、S(O)R^{b24}、S(O)NR^{c24}R^{d24}、S(O)₂R^{b24}、S(O)₂NR^{c24}R^{d24}、OS(O)(=NR^{e24})R^{b24}、OS(O)₂R^{b24}、SF₅、P(O)R^{f24}R^{g24}、OP(O)(OR^{h24})(ORⁱ²⁴)、P(O)(OR^{h24})(ORⁱ²⁴)和BR^{j24}R^{k24},其中R^{2D}的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-7元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2E}取代基取代;

[0061] 每一R^{a24}、R^{b24}、R^{c24}和R^{d24}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-7元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-,其中R^{a24}、R^{b24}、R^{c24}和R^{d24}的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-7元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2E}取代基取代;

[0062] 或者,连接至相同N原子的任何R^{c24}和R^{d24}与其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2E}取代基取代;

[0063] 每一R^{e24}独立地选自H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆卤烷氧基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;

[0064] 每一R^{f24}和R^{g24}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆卤烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-7元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0065] 每一R^{h24}和Rⁱ²⁴独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-7元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0066] 每一R^{j24}和R^{k24}独立地选自OH、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆卤烷氧基;

[0067] 或者,连接至相同B原子的任何R^{j24}和R^{k24}与其所连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基,所述5元或6元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立地选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤烷基

基的取代基取代；

[0068] 每一 R^{2E} 独立地选自OH、 NO_2 、CN、卤基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 卤烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亚磺酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-3} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基氨基、 C_{1-3} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氨基；

[0069] R^3 选自H、D、卤基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亚磺酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-3} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基氨基、 C_{1-3} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氨基；

[0070] R^4 选自H、D、卤基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亚磺酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-3} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基氨基、 C_{1-3} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氨基；

[0071] 每一 R^5 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $OS(O)_2R^{b5}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f5}R^{g5}$ 、 $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ 、 $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ 和 $BR^{j5}R^{k5}$ ，其中 R^5 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{5A} 取代基取代；

[0072] 每一 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 的所

述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{5A} 取代基取代；

[0073] 或者，连接至相同N原子的任何 R^{c5} 和 R^{d5} 与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{5A} 取代基取代；

[0074] 每一 R^{e5} 独立地选自H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基；

[0075] 每一 R^{f5} 和 R^{g5} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-；

[0076] 每一 R^{h5} 和 R^{i5} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-；

[0077] 每一 R^{j5} 和 R^{k5} 独立地选自OH、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤烷氧基；

[0078] 或者，连接至相同B原子的任何 R^{j5} 和 R^{k5} 与其所连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，所述5元或6元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基的取代基取代；

[0079] 每一 R^{5A} 独立地选自OH、 NO_2 、CN、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-6} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基氨基；

[0080] 每一 R^6 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $NHOR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $OS(O)_2R^{b6}$ 、 SF_6 、 $P(O)R^{f6}R^{g6}$ 、 $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ 、 $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ 和 $BR^{j6}R^{k6}$ ，其中 R^6 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{6A} 取代基取代；

[0081] 或者，两个 R^6 基团一起形成氧代基；

[0082] 每一 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳

基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 的所述 C_{1-6} 烷基-、 C_{2-6} 烯基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{6-10} 芳基-、 C_{3-10} 环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{6A} 取代基取代；

[0083] 或者，连接至相同N原子的任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1个、2个、3个、4个、5个或6个独立选择的 R^{6A} 取代基取代；

[0084] 每一 R^{e6} 独立地选自H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 卤烷基-、 C_{1-6} 卤烷氧基-、 C_{2-6} 烯基-和 C_{2-6} 炔基-；

[0085] 每一 R^{f6} 和 R^{g6} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 卤烷基-、 C_{1-6} 卤烷氧基-、 C_{2-6} 烯基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{6-10} 芳基-、 C_{3-10} 环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-；

[0086] 每一 R^{h6} 和 R^{i6} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 卤烷基-、 C_{2-6} 烯基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{6-10} 芳基-、 C_{3-10} 环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-；

[0087] 每一 R^{j6} 和 R^{k6} 独立地选自OH、 C_{1-6} 烷氧基-和 C_{1-6} 卤烷氧基-；

[0088] 或者，连接至相同B原子的任何 R^{j6} 和 R^{k6} 与其所连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，所述5元或6元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基-和 C_{1-6} 卤烷基-的取代基取代；并且

[0089] 每一 R^{6A} 独立地选自OH、 NO_2 、CN、卤基-、 C_{1-6} 烷基-、 C_{2-6} 烯基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{1-6} 卤烷基-、氰基- C_{1-6} 烷基-、HO- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 卤烷氧基-、氨基-、 C_{1-6} 烷基氨基-、二(C_{1-6} 烷基)氨基-、硫基-、 C_{1-6} 烷基硫基-、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基-、 C_{1-6} 烷基磺酰基-、氨基甲酰基-、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基-、二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基-、羧基-、 C_{1-6} 烷基羰基-、 C_{1-6} 烷氧基羰基-、 C_{1-6} 烷基羰基氨基-、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基-、 C_{1-6} 烷基羰基氧基-、氨基羰基氧基-、 C_{1-6} 烷基氨基羰基氧基-、二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基氧基-、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基-、氨基磺酰基-、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基-、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基-、氨基磺酰基氨基-、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基氨基-、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基氨基-、氨基羰基氨基-、 C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基-和二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基氨基-。

[0090] 在一些实施方案中， X^3 是N并且 X^4 是N。

[0091] 在一些实施方案中， X^3 是 CR^3 并且 X^4 是N。

[0092] 在一些实施方案中， X^3 是N并且 X^4 是 CR^4 。

[0093] 在一些实施方案中， R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基-。

[0094] 在一些实施方案中， R^3 选自H和甲基-。

[0095] 在一些实施方案中， R^3 是H。

[0096] 在一些实施方案中， R^4 选自H和 C_{1-6} 烷基-。

[0097] 在一些实施方案中， R^4 选自H和甲基-。

[0098] 在一些实施方案中， R^4 是H。

[0099] 在一些实施方案中， Cy^1 是 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基，其中所述 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^5 取代基取代。

[0100] 在一些实施方案中, Cy^1 是苯基, 所述苯基任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^5 取代基取代; 并且

[0101] 每一 R^5 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、和 $OS(O)_2R^{b5}$, 其中 R^5 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{5A} 取代基取代。

[0102] 在一些实施方案中, Cy^1 是苯基, 所述苯基任选地被1个或2个独立选择的 R^5 取代基取代; 并且

[0103] 每一 R^5 独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 CN 和 NO_2 。

[0104] 在一些实施方案中, Cy^1 是氰基苯基, 所述氰基苯基任选地被氟取代。

[0105] 在一些实施方案中, Cy^1 是氰基苯基。

[0106] 在一些实施方案中, Cy^1 是3-苯甲腈。

[0107] 在一些实施方案中, Cy^1 是3-(2-氟苯甲腈)。

[0108] 在一些实施方案中, Cy^2 是5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基, 其中所述5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^6 取代基取代。

[0109] 在一些实施方案中, Cy^2 是5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基, 其中所述5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^6 取代基取代; 并且

[0110] 每一 R^6 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $NHOR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$ 、和 $OS(O)_2R^{b6}$, 其中 R^6 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{6A} 取代基取代,

[0111] 或者, 两个 R^6 基团一起形成氧代基。

[0112] 在一些实施方案中, Cy^2 是5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基, 其中所述5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1个、2个或3个独立选择的 R^6 取代基取代; 并且

[0113] 每一 R^6 独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被OH取代,

[0114] 或者, 两个 R^6 基团一起形成氧代基。

[0115] 在一些实施方案中, Cy^2 选自嘧啶基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、噁唑基、喹啉基和喹喔啉基, 其中所述嘧啶基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、噁唑基、喹啉基和喹喔啉基各自任选地被1个、2个或3个独立选择的 R^6 取代基取代; 并且

[0116] 每一 R^6 独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被OH取代,

[0117] 或者, 两个 R^6 基团一起形成氧代基。

[0118] 在一些实施方案中, Cy^2 选自嘧啶-4-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、吡啶-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(羟甲基)-2-甲基噁唑-5-基、4-甲基噁唑-5-基、噁唑-5-基、喹啉-6-基和喹喔啉-6-基。

[0119] 在一些实施方案中, R^1 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤烷基。

[0120] 在一些实施方案中, R^1 是H。

[0121] 在一些实施方案中, R^2 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{2A} 取代基取代。

[0122] 在一些实施方案中, R^2 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-, 其中所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{2A} 取代基取代; 并且

[0123] 每一 R^{2A} 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 、 $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 和 $S(O)_2R^{b21}$ 。

[0124] 在一些实施方案中, R^2 是苯基- C_{1-3} 烷基-或(5-10元杂芳基)- C_{1-3} 烷基-, 其中所述苯基- C_{1-3} 烷基-和(5-10元杂芳基)- C_{1-3} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{2A} 取代基取代; 并且

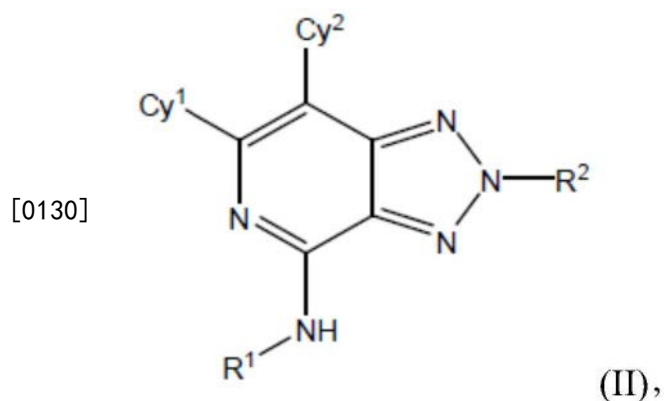
[0125] 每一 R^{2A} 独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基。

[0126] 在一些实施方案中, R^2 选自苯甲基、吡啶基甲基、吡唑基甲基和吡啶基乙基, 其中苯甲基、吡啶基甲基、吡唑基甲基和吡啶基乙基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{2A} 取代基取代; 并且

[0127] 每一 R^{2A} 独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基。

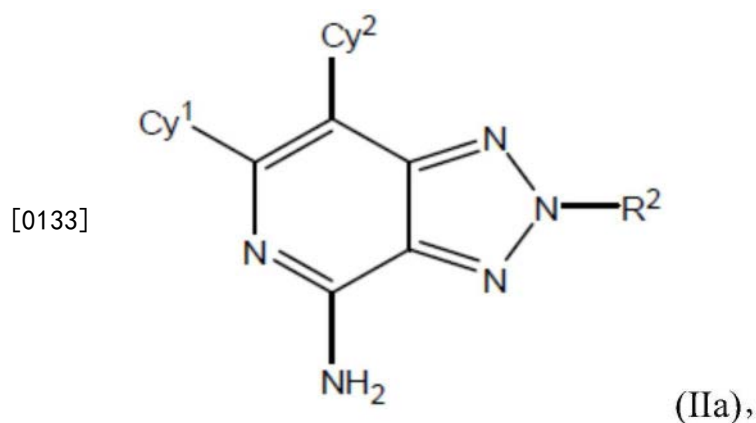
[0128] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、(3-氟吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、1-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-2-基)乙基和2-氟苯甲基。

[0129] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐是式(II)化合物:



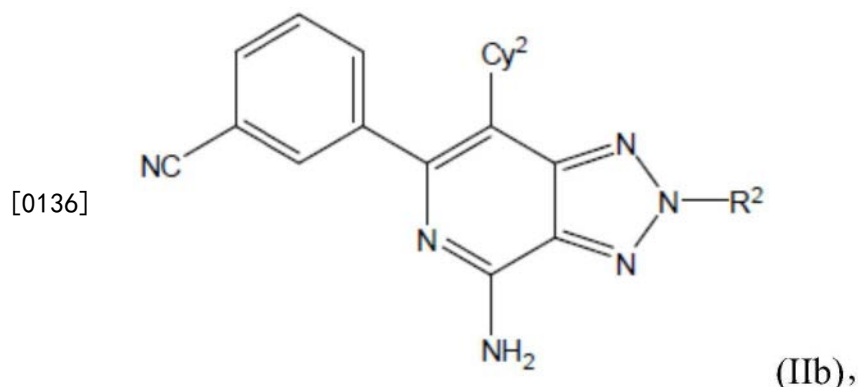
[0131] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^1 、 R^2 、 Cy^1 和 Cy^2 是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0132] 在一些实施方案中,式(I)或式(II)化合物或其药学上可接受的盐是式(IIa)化合物:



[0134] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^2 、 Cy^1 和 Cy^2 是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

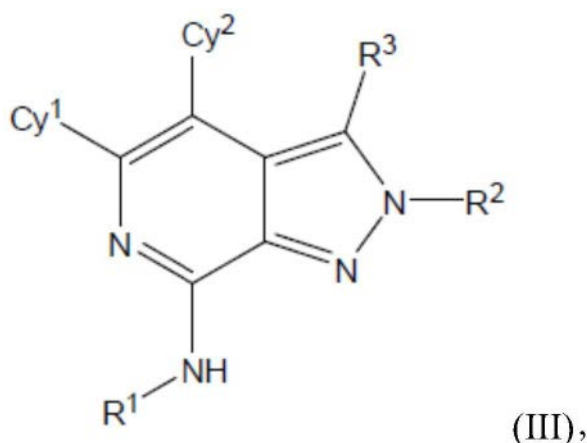
[0135] 在一些实施方案中,式(I)或式(II)化合物或其药学上可接受的盐是式(IIb)化合物:



[0137] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^2 和 Cy^2 是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0138] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐是式(III)化合物:

[0139]

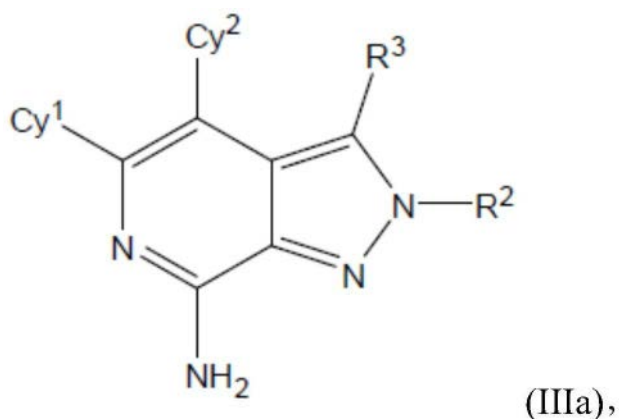


(III),

[0140] 或其药学上可接受的盐,其中变量R¹、R²、R³、Cy¹和Cy²是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0141] 在一些实施方案中,式(I)或式(III)化合物或其药学上可接受的盐是式(IIIa)化合物:

[0142]

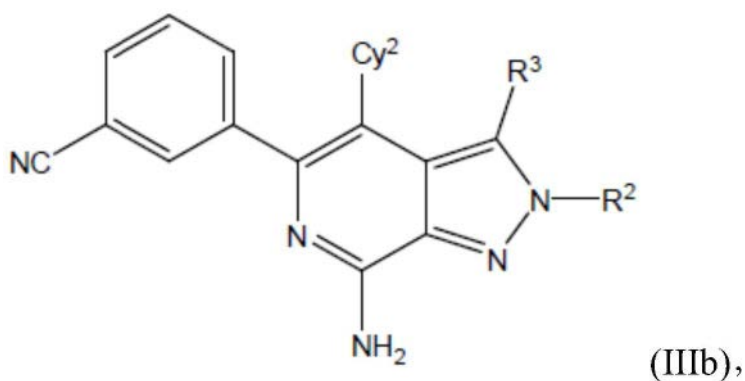


(IIIa),

[0143] 或其药学上可接受的盐,其中变量R²、R³、Cy¹和Cy²是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0144] 在一些实施方案中,式(I)或式(III)化合物或其药学上可接受的盐是式(IIIb)化合物:

[0145]

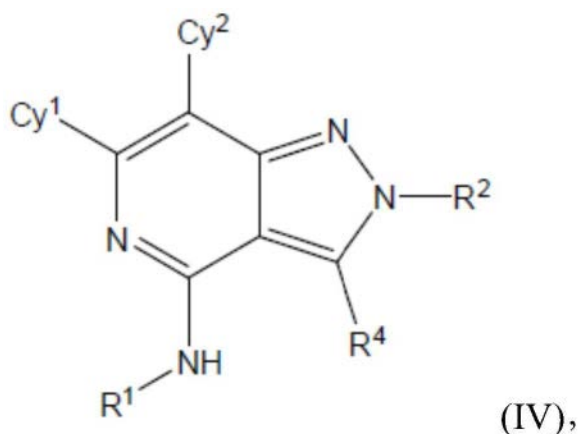


(IIIb),

[0146] 或其药学上可接受的盐,其中变量R²、R³和Cy²是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0147] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐是式(IV)化合物:

[0148]

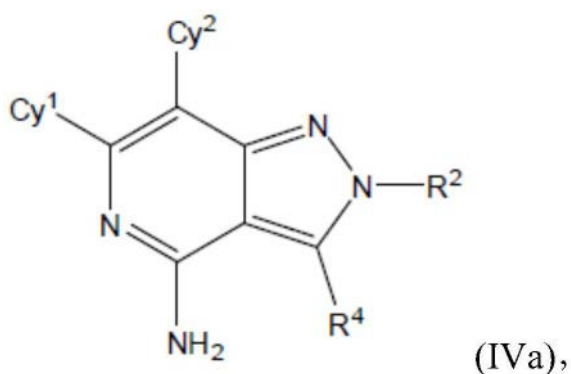


(IV),

[0149] 或其药学上可接受的盐,其中变量R¹、R²、R⁴、Cy¹和Cy²是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0150] 在一些实施方案中,式(I)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐是式(IVa)化合物:

[0151]

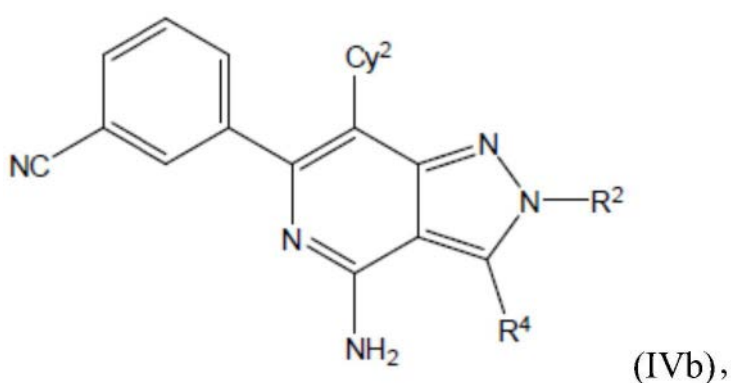


(IVa),

[0152] 或其药学上可接受的盐,其中变量R²、R⁴、Cy¹和Cy²是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0153] 在一些实施方案中,式(I)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐是式(IVb)化合物:

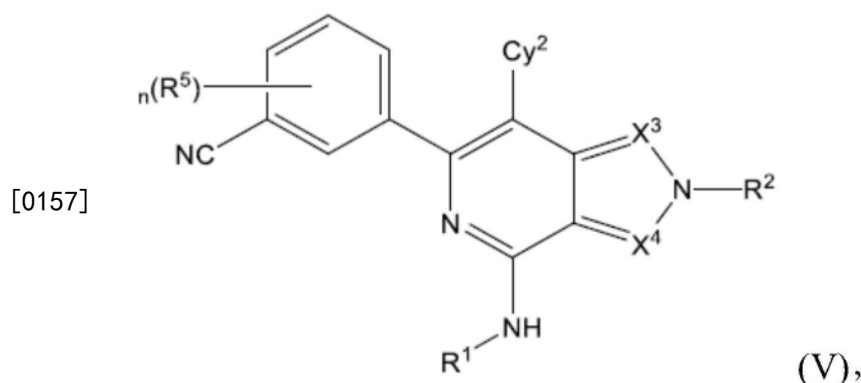
[0154]



(IVb),

[0155] 或其药学上可接受的盐,其中变量R²、R⁴和Cy²是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0156] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐是式(V)化合物:



[0158] 或其药学上可接受的盐，

[0159] 其中n是0、1或2；并且

[0160] 变量 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^5 和 Cy^2 是根据本文所提供、例如针对式(I)化合物的定义来定义。

[0161] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

[0162] X^3 是N或 CR^3 ；

[0163] X^4 是N或 CR^4 ；

[0164] Cy^1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基，其中 Cy^1 的所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^5 取代基取代；

[0165] Cy^2 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基，其中 Cy^2 的所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^6 取代基取代；

[0166] R^1 选自H和 C_{1-6} 烷基；

[0167] R^2 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^2 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{2A} 取代基取代；

[0168] 每一 R^{2A} 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 、 $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 和 $S(O)_2R^{b21}$ ；

[0169] 每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 和 R^{d21} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-；

[0170] 或者，连接至相同N原子的任何 R^{c21} 和 R^{d21} 与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基；

[0171] R^3 选自H、D、卤基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 卤烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、 $HO-C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亚磺酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-3} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基氨基、 C_{1-3} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氨基；

[0172] R^4 选自 H、D、卤基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、 $HO-C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亚磺酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-3} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基氨基、 C_{1-3} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-3} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-3} 烷基)氨基羧基氨基；

[0173] 每一 R^5 独立地选自 D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 和 $S(O)_2R^{b5}$ ，其中 R^5 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10 元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个独立选择的 R^{5A} 取代基取代；

[0174] 每一 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10 元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10 元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个独立选择的 R^{5A} 取代基取代；

[0175] 或者，连接至相同 N 原子的任何 R^{c5} 和 R^{d5} 与其所连接的 N 原子一起形成 4-10 元杂环烷基，其中所述 4-10 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个独立选择的 R^{5A} 取代基取代；

[0176] 每一 R^{5A} 独立地选自 OH、 NO_2 、CN、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、 $HO-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-6} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基氨基；

[0177] 每一 R^6 独立地选自 D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}

环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $NHOR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)_2R^{b6}$ ，其中 R^6 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{6A} 取代基取代，

[0178] 或者，两个 R^6 基团一起形成氧代基；

[0179] 每一 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{6A} 取代基取代；

[0180] 或者，连接至相同N原子的任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{6A} 取代基取代；并且

[0181] 每一 R^{6A} 独立地选自OH、 NO_2 、CN、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、硫基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-6} 烷基羧基氧基、氨基羧基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基羧基氧基、二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羧基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基氨基。

[0182] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

[0183] X^3 是N或 CR^3 ；

[0184] X^4 是N或 CR^4 ；

[0185] 其中 X^3 和 X^4 中的至少一者是N；

[0186] Cy^1 是 C_{6-10} 芳基，所述 C_{6-10} 芳基任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^5 取代基取代；

[0187] Cy^2 选自5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基，其中 Cy^2 的所述5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^6 取代基取代；

[0188] R^1 选自H和 C_{1-6} 烷基；

[0189] R^2 选自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^2 的所述 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-和(4-10元杂环烷基)- C_{1-6} 烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 R^{2A} 取代基取代；

[0190] 每一 R^{2A} 独立地选自D、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、

(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-、CN和OR^{a21},其中R^{2A}的所述C₁₋₆烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2B}取代基取代;

[0191] R^{a21}独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;

[0192] 每一R^{2B}独立地选自D、卤基-、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-、CN和OR^{a22},其中R^{2B}的所述C₁₋₆烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{2C}取代基取代;

[0193] R^{a22}独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;

[0194] 每一R^{2C}独立地选自D、卤基-、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-和OR^{a23}

[0195] R^{a23}独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基。

[0196] R³选自H和C₁₋₆烷基;

[0197] R⁴选自H和C₁₋₆烷基;

[0198] 每一R⁵独立地选自D、卤基-、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a5}和NR^{c5}R^{d5};

[0199] 每一R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0200] 或者,连接至相同N原子的任何R^{c5}和R^{d5}与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基;

[0201] 每一R⁶独立地选自D、卤基-、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a6}和NR^{c6}R^{d6},其中R⁶的所述C₁₋₆烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-各自任选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R^{6A}取代基取代,

[0202] 或者,两个R⁶基团一起形成氧代基;

[0203] 每一R^{a6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-、C₂₋₆烯基-、C₂₋₆炔基-、C₆₋₁₀芳基-、C₃₋₁₀环烷基-、5-10元杂芳基-、4-10元杂环烷基-、C₆₋₁₀芳基-、C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀环烷基-、C₁₋₆烷基-、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基-和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₆烷基-;

[0204] 或者,连接至相同N原子的任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与其所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基;并且

[0205] 每一 R^{6A} 独立地选自OH、 NO_2 、CN、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、氨基和 C_{1-6} 烷基氨基。

[0206] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0207] X^3 是N或CH;

[0208] X^4 是N或CH;

[0209] 其中 X^3 和 X^4 中的至少一者是N;

[0210] Cy^1 是苯基,所述苯基被1个或2个独立选择的 R^5 取代基取代;

[0211] Cy^2 选自嘧啶-4-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、吡啶-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(羟甲基)-2-甲基噁唑-5-基、4-甲基噁唑-5-基、噁唑-5-基、喹啉-6-基和喹喔啉-6-基;

[0212] R^1 是H;

[0213] R^2 选自吡啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、(3-氟吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、1-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-2-基)乙基和2-氟苯甲基;并且

[0214] 每一 R^5 独立地选自F和CN。

[0215] 在一些实施方案中,化合物是前述化合物中一者的(S)-对映异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是前述化合物中一者的(R)-对映异构体或其药学上可接受的盐。

[0216] 在一些实施方案中,连接至任何“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“苯基”、“环烷基”、“杂环烷基”或“杂芳基”取代基或“- C_{1-6} 烷基-”、“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”连接基团的碳原子的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个氢原子各自任选地被氘原子代替。

[0217] 应进一步理解,为了清楚起见,在单独实施方案的上下文中阐述的本发明的某些特征也可在单个实施方案中组合提供。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中阐述的本发明的各种特征也可单独或以任何合适的子组合提供。

[0218] 在本说明书的不同地方,阐述了二价连接取代基。特别期望每个二价连接取代基包括连接取代基的前向和后向形式。例如, $-NR(CR'R'')_n$ - 包括 $-NR(CR'R'')_n$ - 和 $(CR'R'')_nNR$ - 二者。当结构明确需要连接基团时,针对所述基团列出的马库什变量(Markush variable)应理解为连接基团。

[0219] 术语“n元”(其中n是整数)通常阐述部分中的成环原子的数量,其中成环原子的数量是n。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的实例,吡唑基是5元杂芳基环的实例,吡啶基是6元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的实例。

[0220] 如本文所用,短语“任选地被取代”意指未被取代或被取代。取代基是独立选择的,并且取代可在任何化学上可行的位置。如本文所用,术语“被取代”意指氢原子被去除并被取代基代替。单个二价取代基(例如氧代基)可代替两个氢原子。应理解,给定原子上的取代受化合价的限制。

[0221] 如本文所用,短语“每个‘变量’独立地选自”意指基本上与其中“在每次出现时‘变量’选自”相同。

[0222] 在所有定义中,术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m是整数并指示碳的数量。实例包括C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₆等。

[0223] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“C_{n-m}烷基”是指具有n至m个碳的饱和烃基,其可为直链或支链的。烷基部分的实例包括(但不限于)例如以下化学基团:甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)、异丙基(iPr)、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;更高级同系物,例如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。在一些实施方案中,烷基含有1至6个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。

[0224] 如本文所用,“C_{n-m}烯基”是指具有一个或多个碳碳双键并具有n至m个碳的烷基。示例烯基包括(但不限于)乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6个、2至4个或2至3个碳原子。

[0225] 如本文所用,“C_{n-m}炔基”是指具有一个或多个碳碳三键并具有n至m个碳的烷基。示例炔基包括(但不限于)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6个、2至4个或2至3个碳原子。

[0226] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“C_{n-m}烷氧基”是指式-O-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳。实例烷氧基包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基和叔丁氧基)等。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0227] 如本文所用,术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0228] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指芳族烃基,其可为单环或多环(例如具有2个、3个或4个稠合环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、二氢茚基、茚基等。在一些实施方案中,芳基具有5至10个碳原子。在一些实施方案中,芳基是苯基或萘基。在一些实施方案中,芳基是苯基。

[0229] 如本文所用,“卤基”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,卤基是F、Cl或Br。在一些实施方案中,卤基是F或Cl。在一些实施方案中,卤基是F。在一些实施方案中,卤基是Cl。

[0230] 如本文所用,“C_{n-m}卤烷氧基”是指具有n至m个碳原子的式-O-卤烷基的基团。示例卤烷氧基包括OCF₃和OCHF₂。在一些实施方案中,卤烷氧基仅被氟化。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0231] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“C_{n-m}卤烷基”是指具有一个卤素原子至2s+1个卤素原子的烷基,所述2s+1个卤素原子可相同或不同,其中“s”是烷基中碳原子的数量,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,卤烷基仅被氟化。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。示例卤烷基包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅等。

[0232] 如本文所用,术语“巯基”是指式-SH的基团。

[0233] 如本文所用,术语“氨甲酰基”是指式-C(O)NH₂的基团。

[0234] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“羰基”是指-C(O)-基团。

[0235] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基”是指式-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0236] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷氧基羰基”是指式-C(O)O-烷基的基团,其中烷基具有n至

m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0237] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基羰基”是指式-C(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0238] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基羰基氨基”是指式-NHC(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0239] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0240] 如本文所用,术语“氨基磺酰基”是指式-S(O)₂NH₂的基团。

[0241] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基磺酰基”是指式-S(O)₂NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0242] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)氨基磺酰基”是指式-S(O)₂N(烷基)₂的基团,其中每一烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每一烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0243] 如本文所用,术语“氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂NH₂的基团。

[0244] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0245] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂N(烷基)₂的基团,其中每一烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每一烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0246] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)NH₂的基团。

[0247] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0248] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)N(烷基)₂的基团,其中每一烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每一烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0249] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨甲酰基”是指式-C(O)-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0250] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基硫基”是指式-S-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0251] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基亚磺酰基”是指式-S(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0252] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基磺酰基”是指式-S(O)₂-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0253] 如本文所用,术语“氰基-C_{1-n}烷基”是指式-(C_{1-n}亚烷基)-CN的基团,其中烷基具有1至n个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子,例如-(C₁₋₃亚烷基)-CN。

[0254] 如本文所用,术语“HO-C_{1-n}烷基”是指式-(C_{1-n}亚烷基)-OH的基团,其中烷基具有1至n个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子,例如-(C₁₋₃亚

烷基)-OH。

[0255] 如本文所用,术语“ C_{1-n} 烷氧基- C_{1-n} 烷基”是指式-(C_{1-n} 亚烷基)-O(C_{1-n} 烷基)的基团,其中烷基具有1至n个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子,例如-(C_{1-6} 亚烷基)-O(C_{1-6} 烷基)。

[0256] 如本文所用,术语“羧基”是指式-C(O)OH的基团。

[0257] 如本文所用,术语“二(C_{n-m} -烷基)氨基”是指式-N(烷基)₂的基团,其中两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每一烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0258] 如本文所用,术语“二(C_{n-m} -烷基)氨甲酰基”是指式-C(O)N(烷基)₂的基团,其中两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每一烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0259] 如本文所用,术语“ C_{n-m} 烷基羰基氧基”是式-OC(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。

[0260] 如本文所用,“氨基羰基氧基”是式-OC(O)-NH₂的基团。

[0261] 如本文所用,“ C_{n-m} 烷基氨基羰基氧基”是式-OC(O)-NH-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。

[0262] 如本文所用,“二(C_{n-m} 烷基)氨基羰基氧基”是式-OC(O)-N(烷基)₂的基团,其中每一烷基独立地具有n至m个碳原子。

[0263] 如本文所用,“ C_{n-m} 烷氧基羰基氨基”是指式-NHC(O)O(C_{n-m} 烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。

[0264] 如本文所用,“环烷基”是指非芳族环状烃,包括环化烷基和烯基。环烷基可包括单环或多环(例如具有2个稠合环)基团、螺环和桥接环(例如桥接双环烷基)。环烷基的成环碳原子可任选地被氧代基或硫基取代(例如C(O)或C(S))。环烷基的定义还包括具有一个或多个稠合至环烷基环(即与环烷基环共用键)的芳族环的部分,例如环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的环烷基可经由任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。环烷基可具有3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个成环碳(即 C_{3-10})。在一些实施方案中,环烷基是 C_{3-10} 单环或双环环烷基。在一些实施方案中,环烷基是 C_{3-7} 单环环烷基。在一些实施方案中,环烷基是 C_{4-7} 单环环烷基。在一些实施方案中,环烷基是 C_{4-10} 螺环或桥接环烷基(例如桥接双环烷基)。示例环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基(norpinyl)、降莰烷基(norcarnyl)、立方烷、金刚烷、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、螺[3.3]庚基等。在一些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0265] 如本文所用,“杂芳基”是指具有至少一个选自N、O、S和B的杂原子环成员的单环或多环(例如具有2个稠合环)芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基环具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O、S和B的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任何成环N可为N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O、S和B的杂原子环成员的5-10元单环或双环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子环成员的5-10元单环或双环杂芳基。在一些实施方案中,杂

芳基是具有1个或2个独立地选自N、O、S和B的杂原子环成员的5-6单环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是具有1个或2个独立地选自N、O和S的杂原子环成员的5-6单环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基含有3至10、4至10、5至10、5至7、3至7或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂芳基具有1至4个成环杂原子、1至3个成环杂原子、1至2个成环杂原子或1个成环杂原子。当杂芳基含有一个以上杂原子环成员时,杂原子可相同或不同。示例杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、吡唑基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基(例如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基)、四唑基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃、苯并异噁唑、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基、三嗪基、噻吩并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,5-萘啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基和噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)。

[0266] 如本文所用,“杂环烷基”是指具有至少一个非芳族环(饱和或部分不饱和的环)的单环或多环杂环,其中杂环烷基的一个或多个成环碳原子被选自N、O、S和B的杂原子代替,并且其中杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选地被一个或多个氧代基或硫基取代(例如C(O)、S(O)、C(S)或S(O)₂等)。杂环烷基包括单环和多环(例如具有2个稠合环)系统。杂环烷基包括单环和多环3至10元、4至10元、5至10元、4至7元、5至7元或5至6元杂环烷基。杂环烷基也可包括螺环和桥接环(例如具有一个或多个成环碳原子的5至10元桥接双杂环烷基环,所述一个或多个成环碳原子被独立地选自N、O、S和B的杂原子代替)。杂环烷基将经由成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至2个双键。

[0267] 杂环烷基的定义还包括具有一个或多个稠合至非芳族杂环(即与非芳族杂环共用键)的芳族环的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂卓等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的杂环烷基可经由任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有3至10个成环原子、4至10个成环原子、3至7个成环原子或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至4个杂原子、1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基是单环4至6元杂环烷基,其具有1个或2个独立地选自N、O、S和B的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员。

[0268] 在一些实施方案中,杂环烷基是单环或双环5-10元杂环烷基,其具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O、S和B的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员。在一些实施方案中,杂环烷基是单环或双环5至10元杂环烷基,其具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员。在一些实施方案中,杂环烷基是单环5至6元杂环烷基,其具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员。

[0269] 杂环烷基的非限制性实例包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氢吡喃、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉、苯并氮杂环庚三烯、氮杂双环[3.1.0]己基、二氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂双环[2.1.1]己基、氮杂双环[2.2.1]庚基、二氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂双环[3.1.1]庚基、二氮杂双环[3.1.1]庚基、氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂双环[3.2.1]

辛基、氧杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂金刚烷基、二氮杂金刚烷基、氧杂-金刚烷基、氮杂螺[3.3]庚基、二氮杂螺[3.3]庚基、氧杂-氮杂螺[3.3]庚基、氮杂螺[3.4]辛基、二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂-氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.5]辛基、二氮杂螺[2.5]辛基、氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[4.4]壬基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬基、氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、氧杂-二氮杂螺[4.4]壬基等。杂环烷基的其他实例包括1,6-二氢吡啶基(例如6-氧代-1,6-二氢吡啶基)。

[0270] 如本文所用,“C_{o-p}环烷基-C_{n-m}烷基-”是指式环烷基-亚烷基-的基团,其中环烷基具有o至p个碳原子并且亚烷基连接基团具有n至m个碳原子。

[0271] 如本文所用“C_{o-p}芳基-C_{n-m}烷基-”是指式芳基-亚烷基-的基团,其中芳基具有o至p个碳原子并且亚烷基连接基团具有n至m个碳原子。

[0272] 如本文所用,“杂芳基-C_{n-m}烷基-”是指式杂芳基-亚烷基-的基团,其中亚烷基连接基团具有n至m个碳原子。

[0273] 如本文所用,“杂环烷基-C_{n-m}烷基-”是指式杂环烷基-亚烷基-的基团,其中亚烷基连接基团具有n至m个碳原子。

[0274] 如本文所用,“烷基连接基团”是二价直链或支链烷基连接基团(“亚烷基”)。例如,“C_{o-p}环烷基-C_{n-m}烷基-”、“C_{o-p}芳基-C_{n-m}烷基-”、“苯基-C_{n-m}烷基-”、“杂芳基-C_{n-m}烷基-”和“杂环烷基-C_{n-m}烷基-”含有烷基连接基团。“烷基连接基团”或“亚烷基”的实例包括亚甲基、乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基等。

[0275] 在某些地方,定义或实施方案是指特定环(例如氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有指示,否则这些环可连接至任何环成员上,条件是不超过原子的化合价。例如,氮杂环丁烷环可连接在环的任何位置,而吡啶-3-基环连接在3位。

[0276] 如本文所用,术语“氧代基”是指氧原子(即=O)作为二价取代基,在连接至碳时形成羰基(例如C=O或C(O))或者,连接至氮或硫杂原子时形成亚硝基、亚磺酰基或磺酰基。

[0277] 如本文所用,术语“独立地选自”意指变量或取代基(例如R^{2A})的每次出现在每次出现时独立地选自适用的列表。

[0278] 本文所述的化合物可为不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除非另有指示,否则所有立体异构体(例如对映异构体和非对映异构体)都是预期的。含有不对称取代碳原子的本公开的化合物可以光学活性或外消旋形式分离。从光学无活性起始材料制备光学活性形式的方法是本领域中已知的,例如通过外消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成来制备。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中,并且所有这些稳定异构体都涵盖于本发明中。阐述本公开的化合物的顺式和反式几何异构体,并且可以异构体的混合物或分离的异构体形式分离。在一些实施方案中,化合物具有(R)-构型。在一些实施方案中,化合物具有(S)-构型。本文所提供的式(例如式(I)、(II)等)包括所述化合物的立体异构体。

[0279] 化合物的外消旋混合物的拆分可通过本领域中已知的多种方法中的任一者进行。示例方法包括使用手性拆分酸进行分级重结晶,手性拆分酸是一种光学活性的成盐有机酸。适用于分级重结晶方法的拆分剂是例如光学活性酸,例如D和L形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸(例如β-樟脑磺酸)。适用于分级结晶方法的其他拆分剂包括α-甲基苯甲胺的立体异构纯形式(例如,S和R

形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0280] 外消旋混合物的拆分也可通过在填充有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行。本领域技术人员可确定合适的洗脱溶剂组成。

[0281] 本文提供的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式是由单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其是具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对,和环状形式,其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吲唑、2-羟基吡啶和2-吡啶酮以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可为平衡的或通过适当的取代空间锁定成一种形式。

[0282] 所有化合物及其药学上可接受的盐可与其他物质(例如水和溶剂)一起发现(例如水合物和溶剂化物),或者可以分离出来。

[0283] 在一些实施方案中,化合物的制备可涉及添加酸或碱,以影响例如期望反应的催化或盐形式(例如酸加成盐)的形成。

[0284] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其盐是基本上分离的。“基本上分离”是指化合物至少部分地或基本上与其形成或检测到的环境分离。部分分离可包括例如富含本文提供的化合物的组合物。基本分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本文所提供化合物或其盐的组合物。分离化合物及其盐的方法是本领域中的常规方法。

[0285] 如本文使用,术语“化合物”意在包括所绘示结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另有说明,否则本文通过名称或结构鉴定为一种特定互变异构形式的化合物旨在包括其他互变异构形式。

[0286] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症并且与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0287] 本申请还包括本文所述化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物是通过将现有的酸或碱部分转化成其盐形式而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性残基(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(例如羧酸)的碱或有机盐;等等。本公开的药学上可接受的盐包括例如母体化合物的由无毒无机酸或有机酸形成的常规无毒盐。本公开的药学上可接受的盐可由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,这些盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或两者的混合物中反应来制备;通常,非水性介质如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)是优选的。合适盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),所述文献中的每一者通过引用整体并入本文。

[0288] 合成

[0289] 如本领域技术人员将理解,本文提供的化合物(包括其盐和立体异构体)可使用已知的有机合成技术制备,并且可根据许多可能的合成路线中的任一者(例如下面方案中提供的那些合成路线)来合成。

[0290] 制备本文所述化合物的反应可在有机合成领域的技术人员可容易选择的合适溶剂中进行。合适的溶剂可在进行反应的温度(例如,可在溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度范围内的温度)下基本上不与起始材料(反应物)、中间体或产物反应。给定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,本领域技术人员可选择适用于特定反应步骤的溶剂。

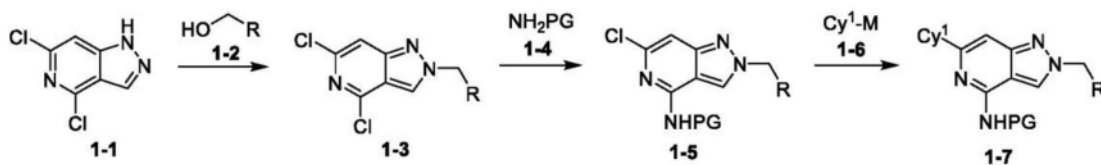
[0291] 如本文所用,表述“环境温度”或“室温”或“rt”在本领域中应理解为并且通常是指作为进行反应的房间的大致温度(例如约20℃至约30℃的温度)的温度,例如反应温度。

[0292] 本文所述化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可容易地确定保护和脱保护的需要以及适当保护基团的选择。保护基团的化学可见于例如 T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999)。

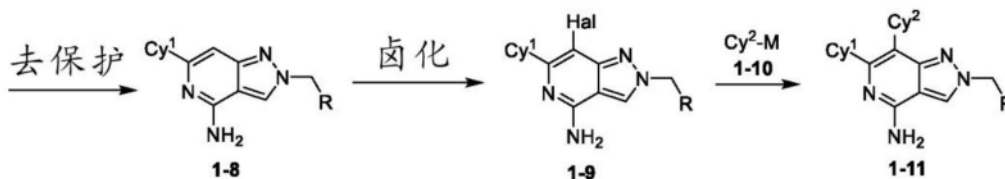
[0293] 可根据本领域中已知的任何合适的方法来监测反应。例如,可通过光谱手段(例如核磁共振光谱(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱、分光光度法(例如,UV-可见光)、质谱)或者通过色谱方法(例如高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)或薄层色谱法(TLC))来监测产物形成。本领域技术人员可通过多种方法纯化化合物,包括高效液相色谱法(HPLC)和正相二氧化硅色谱法。

[0294] 式(I)化合物可例如使用如下方案中所图示的工艺制备:

[0295] 方案1



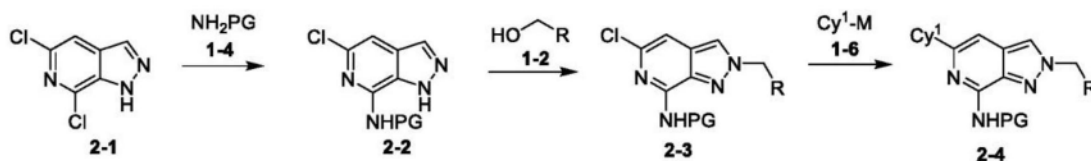
[0296]



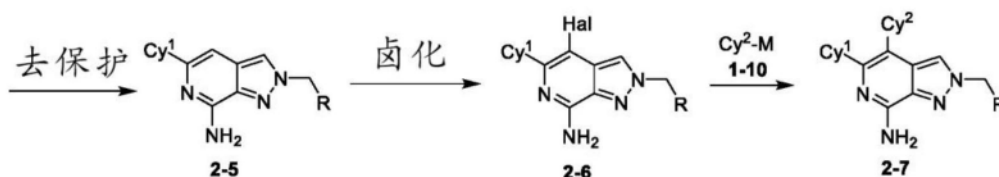
[0297] 式1-11化合物可经由方案1中概述的合成路线制备。起始材料1-1与1-2之间的适当反应(例如光延反应(Mitsunobu reaction))可在合适条件下(例如使用DEAD和 Ph_3P)进行,以产生中间体1-3。中间体1-3与胺1-4(PG是合适的保护基团,例如2,4-二甲氧基苯甲基)的亲核芳族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反应,得到化合物1-5。然后,化合物1-5可在标准铃木交叉偶联(Suzuki cross-coupling)条件下(例如,在钯催化剂和合适的碱存在下)或标准斯蒂尔交叉偶联(Stille cross-coupling)条件下(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联(Negishi cross-coupling)条件下(例如,在钯催化剂存在下),与式1-6的加合物(其中M是硼酸、硼酸酯或被适当取代的金属(例如,M是 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 或 Zn-Hal))交叉偶联,得到交叉偶联产物,所述交叉偶联产物经受保护基团去除以产生中间体1-8。用适当试剂(例如

N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS)) 卤化1-8,产生中间体1-9.然后可通过使用类似于从1-5制备1-7所述的反应条件的反应条件使化合物1-9与式1-10的加合物反应来制备最终产物1-11.上述合成步骤的顺序可根据需要重新排列,以适合每个类似合成。

[0298] 方案2

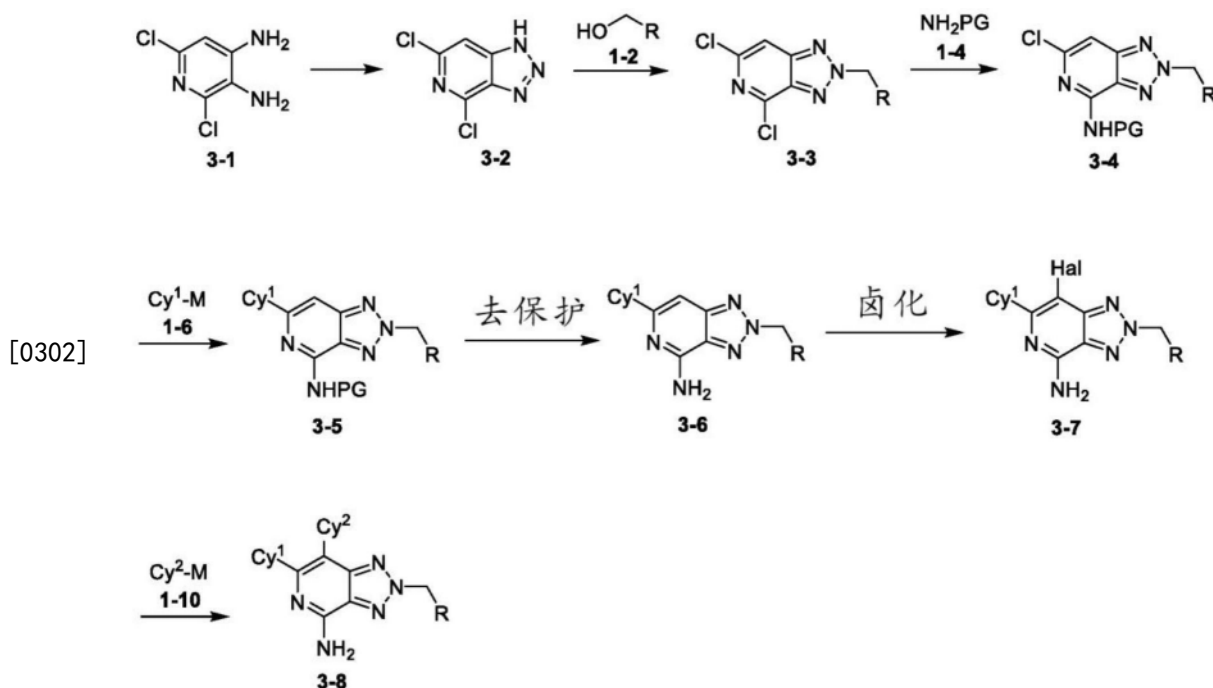


[0299]



[0300] 式2-7化合物可经由方案2中概述的合成路线制备。起始材料2-1与胺1-4 (其中PG是合适的保护基团,例如2,4-二甲氧基苯甲基) 的亲核芳族取代 (S_NAr) 反应,得到化合物2-2.然后可在合适的条件下 (例如使用DEAD和 Ph_3P) 进行2-2与醇1-2之间的适当反应,例如光延反应,以产生中间体2-3.化合物2-3可在标准铃木交叉偶联条件下 (例如,在钯催化剂和合适的碱存在下) 或标准斯蒂尔交叉偶联条件下 (例如,在钯催化剂存在下) 或在标准根岸交叉偶联条件下 (例如,在钯催化剂存在下),与式1-6的加合物 (其中M是硼酸、硼酸酯或被适当取代的金属 (例如,M是 $B(OR)_2$ 、 $Sn(烷基)_3$ 或 $Zn-Hal$)) 交叉偶联,得到交叉偶联产物,所述交叉偶联产物经受保护基团去除以产生中间体2-5.用适当的试剂 (例如N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS)) 卤化2-5,产生中间体2-6.然后可通过使用类似于从2-3制备2-4所述的反应条件的反应条件使化合物2-6与式1-10的加合物反应来制备最终产物2-7.上述合成步骤的顺序可根据需要重新排列,以适合每个类似合成。

[0301] 方案3



[0303] 式3-8化合物可经由方案3中概述的合成路线制备。使用适当的试剂(例如 NaNO_2 和 HCl)对起始材料3-1进行环化反应,得到双环化合物3-2。然后可在合适的条件下(例如使用 DEAD 和 Ph_3P)进行3-2与醇1-2之间的偶联反应(例如光延反应),产生中间体3-3。3-3与胺1-4(PG是合适的保护基团,例如2,4-二甲氧基苯甲基)的亲核芳族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反应,得到化合物3-4。然后可在标准铃木交叉偶联条件下(例如,在钯催化剂和合适的碱存在下)或标准斯蒂尔交叉偶联条件下(例如,在钯催化剂存在下)或在标准根岸交叉偶联条件下(例如,在钯催化剂存在下),使中间体3-4与式1-6的加合物(其中M是硼酸、硼酸酯或被适当取代的金属[例如,M是 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 或 Zn-Hal])交叉偶联,得到交叉偶联产物3-5,所述交叉偶联产物经受保护基团去除以产生3-6。用适当的试剂(例如N-溴代琥珀酰亚胺(NBS))卤化3-6,产生化合物3-7。然后可通过使用类似于从3-4制备3-5所述的反应条件的反应条件使化合物3-7与式1-10的加合物反应来制备最终产物3-8。上述合成步骤的顺序可根据需要重新排列,以适合每个类似合成。

[0304] 使用方法

[0305] 本公开的化合物可调节腺苷受体(例如A2A和A2B受体亚型)的活性。因此,本文所述的化合物、盐或立体异构体可用于抑制腺苷受体(例如,A2A和/或A2B受体)的方法中,所述方法是通过使受体与本文所述的化合物、盐或组合物中的任何一者或多者接触进行。在一些实施方案中,化合物或盐可用于抑制需要抑制的个体/患者中的腺苷受体活性的方法中,所述方法是通过施用有效量的本文所述化合物或盐进行。在一些实施方案中,调节是抑制。在一些实施方案中,接触是在体内。在一些实施方案中,接触是离体或在体外。

[0306] 本文所述的化合物或盐可为选择性的。“选择性”意指化合物分别以比至少一种其他受体、激酶等更大的亲和力或效能结合或抑制腺苷受体。本公开的化合物也可为腺苷受体(例如A2A和A2B腺苷受体)的双重拮抗剂(即抑制剂)。

[0307] 本公开的另一方面涉及通过向需要所述治疗的个体施用治疗有效量或剂量的一种或多种本公开的化合物或其药物组合物来治疗个体(例如患者)的腺苷受体相关疾病或

病症的方法。腺苷受体相关疾病或病症可包括与腺苷受体的表达或活性直接或间接相关的任何疾病、病症或疾患,包括过表达和/或异常活性水平。

[0308] 本公开的化合物可用于治疗与腺苷受体的活性相关的疾病,包括例如癌症、炎症性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、免疫调节病症、中枢神经系统疾病和糖尿病。

[0309] 基于腺苷(例如A2A、A2B)受体在多种免疫抑制机制中的重要作用,开发抑制剂可增强免疫系统抑制肿瘤进展。腺苷受体抑制剂可单独或与其他疗法组合用于治疗膀胱癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)、肺转移)、黑色素瘤(例如转移性黑色素瘤)、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、结直肠癌、胰腺癌、食管癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、甲状腺癌、肝癌、子宫癌、头颈癌和肾细胞癌(Antonioli, L.等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。也参见 <https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html>; Cekic C.等人, *J Immunol*, 2012, 188:198-205; Iannone, R.等人, *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181(研究表明, A2A和CD73阻断都增强B16F10鼠类黑色素瘤模型中抗CTLA-4mAb疗法的抗肿瘤活性); Iannone, R.等人, *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410和Beavis PA.等人, *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2013, 110:14711-14716(研究表明, A2A和CD73阻断减少具有CD73高表达的4T1乳房肿瘤模型中的转移)。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抗性前列腺癌(mCRPC)。在一些实施方案中,结直肠癌是结直肠癌(CRC)。

[0310] 在一些实施方案中,疾病或病症是肺癌(例如非小细胞肺癌)、黑色素瘤、胰腺癌、乳腺癌、头颈鳞状细胞癌、前列腺癌、肝癌、结肠癌、子宫内膜癌、膀胱癌、皮肤癌、子宫癌、肾癌、胃癌或肉瘤。在一些实施方案中,肉瘤是阿斯金肿瘤(Askin's tumor)、葡萄状肉瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性血管内皮瘤、恶性神经鞘瘤、骨肉瘤、腺泡软组织肉瘤、血管肉瘤、叶状囊肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤、韧带样瘤、促结缔组织增生性小圆细胞瘤、上皮样肉瘤、骨外骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纤维肉瘤、胃肠间质瘤(GIST)、血管外皮细胞瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、神经纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化的多形性肉瘤。

[0311] 在一些实施方案中,疾病或病症是间皮瘤或腺癌。在一些实施方案中,疾病或病症是间皮瘤。在一些实施方案中,疾病或病症是腺癌。

[0312] MDSC(骨髓源性抑制细胞)是骨髓谱系(来源于骨髓干细胞的细胞家族)的一组异源免疫细胞。MDSC在例如慢性感染和癌症等病理情况下会因造血功能改变而强烈扩增。MDSC与其他骨髓细胞类型不同,后者具有强免疫抑制活性而非免疫刺激特性。与其他骨髓细胞相似,MDSC与其他免疫细胞类型(包括T细胞、树突细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞)相互作用,以调节它们的功能。在一些实施方案中,本文所述的化合物等可用于与MDSC高浸润的癌组织(例如肿瘤)相关的方法中,包括具有高基底巨噬细胞水平和/或MDSC浸润的实体肿瘤。

[0313] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗肺部炎症,包括博来霉素(bleomycin)诱发的肺纤维化和与腺苷脱氨酶缺乏相关的损伤(Baraldi等人, *Chem. Rev.*,

2008,108,238-263)。

[0314] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作发炎性疾病(例如过敏反应(例如A2B腺苷受体依赖性过敏反应)和其他腺苷受体依赖性免疫反应)的治疗。可通过本公开的化合物治疗的其他发炎性疾病包括呼吸系统病症、败血症、再灌注损伤和血栓形成。

[0315] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作心血管疾病(例如冠状动脉疾病(心肌梗塞、心绞痛、心脏衰竭)、脑血管疾病(中风、短暂性缺血发作)、外周动脉疾病和动脉粥样硬化和动脉瘤)的治疗。动脉粥样硬化是许多类型的心血管疾病的潜在病因。动脉粥样硬化始于青春期,伴有脂肪条纹,成年后进展为斑块,并且最终导致血栓形成事件,引起血管阻塞,从而导致临床上显著的发病率和死亡率。A2B腺苷受体和A2A腺苷受体的拮抗剂可能有益于防止动脉粥样硬化斑块的形成(Eisenstein,A.等人,J.Cell Physiol.,2015,230(12),2891-2897)。

[0316] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作以下病症的治疗:运动活动病症;由纹状体黑质多巴胺系统退化引起的缺陷;和帕金森病(Parkinson's disease);抑郁症的一些动机症状(Collins,L.E.等人,Pharmacol.Biochem.Behav.,2012,100,498-505。)

[0317] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作糖尿病和相关病症(例如胰岛素抗性)的治疗。糖尿病影响腺苷的产生和刺激IL-6和CRP产生的A2B腺苷受体(A2BR)的表达、胰岛素抗性以及A_{2B}R基因单核苷酸多态性(ADORA2B SNP)与发炎标记物之间的关联。糖尿病中A2BR信号传导的增加可能部分地通过升高促炎介质来增加胰岛素抗性。选择性A2BR阻断剂可用于治疗胰岛素抗性(Figler,R.A.等人,Diabetes,2011,60(2),669-679)。

[0318] 据认为,本文提供的化合物(例如式(I)化合物)或其任何实施方案可具有令人满意的药理学概况和有前景的生物医药特性,例如毒理学概况、代谢和药物动力学特性、溶解性和渗透性。应理解,确定适当的生物医药特性在本领域技术人员知识范围内,例如确定细胞中的细胞毒性或抑制某些靶标或通道以确定潜在毒性。

[0319] 术语“个体”或“患者”可互换使用并且是指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,并且最优选人类。

[0320] 短语“治疗有效量”是指研究者、兽医、医生或其他临床医生正在寻求的在组织、系统、动物、个体或人类中引发生物或药物反应的活性化合物或医药剂的量。

[0321] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指以下中的一者或多者:(1)抑制疾病;例如,抑制正在经历或显示疾病、疾患或病症的病理或症状的个体的疾病、疾患或病症(即,阻止病理和/或症状的进一步发展);和(2)改善疾病;例如,改善正在经历或显示疾病、疾患或病症的病理或症状的个体的疾病、疾患或病症(即,逆转病理和/或症状),例如降低疾病的严重程度。

[0322] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于预防或降低发生本文所提及任一疾病的风险;例如,预防或降低在可能易患疾病、疾患或病症但尚未经历或显示所述疾病的病理或症状的个体中罹患疾病、疾患或病症的风险。

[0323] 组合疗法

[0324] I.免疫检查点疗法

[0325] 在一些实施方案中,本文提供的A2A和A2B双重抑制剂可与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用来治疗如本文所述的癌症。在一个实施方案中,与一种或多种如本文所述

免疫检查点抑制剂的组合可用于治疗黑色素瘤。本公开的化合物可与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用。示例性免疫检查点抑制剂包括针对免疫检查点分子(例如CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精氨酸酶、HPK1、CD137(也称为4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2)的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137的刺激检查点分子。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT和VISTA的抑制性检查点分子。在一些实施方案中,本文提供的本公开的化合物可与一种或多种选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR β 抑制剂的药剂组合使用。

[0326] 在一些实施方案中,本文提供的A2A和A2B双重抑制剂可与一种或多种免疫检查点分子(例如OX40、CD27、OX40、GITR和CD137(也称为4-1BB))的激动剂组合使用。

[0327] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是抗PD1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0328] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(**Imfinzi®**)、匹利珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122或AMP-224。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是MGA012。在一些实施方案中,抗PD1抗体是SHR-1210。其他抗癌剂包括抗体治疗剂,例如4-1BB(例如优瑞鲁单抗(urelumab)、优美鲁单抗(utomilumab))。

[0329] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(也称为RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A或MEDI4736。

[0330] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1和PD-L1的抑制剂,例如抗PD-1/PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1/PD-L1是MCLA-136。

[0331] 在一些实施方案中,抑制剂是MCLA-145。

[0332] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

[0333] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体是BMS-986016、LAG525或INCAGN2385。

[0334] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体是INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0335] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是GITR的抑制剂,例如抗GITR抗体。在一些实施方案中,抗GITR抗体是TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

[0336] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是OX40的激动剂,例如OX40激动剂

抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗OX40抗体是MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0337] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD20的抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体是奥妥珠单抗(obinutuzumab)或利妥昔单抗(rituximab)。

[0338] 本公开的化合物可与双特异性抗体组合使用。在一些实施方案中,双特异性抗体的一个结构域靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、肿瘤特异性抗原(例如CD70)或TGF β 受体。

[0339] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与一种或多种代谢酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中,代谢酶抑制剂是ID01、TD0或精氨酸酶的抑制剂。ID01抑制剂的实例包括爱帕司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099和LY338196。

[0340] 如全文所提供,额外化合物、抑制剂、药剂等可以单一或连续的剂型与本发明化合物组合,或者它们可以单独的剂型同时或依序施用。

[0341] II. 癌症疗法

[0342] 癌细胞生长和存活可受多种信号传导途径的影响。因此,将不同的酶/蛋白质/受体抑制剂组合起来治疗这些疾患是有用的,这些不同的酶/蛋白质/受体抑制剂在其调节活性的靶标中表现出不同的偏好。靶向一个以上的信号传导途径(或参与给定信号传导途径的一种以上的生物分子)可降低细胞群体中产生抗药性的可能性,和/或降低治疗的毒性。

[0343] 本公开的化合物可与一种或多种其他酶/蛋白质/受体抑制剂或一种或多种疗法组合使用来治疗疾病,例如癌症。可用组合疗法治疗的疾病和适应症的实例包括如本文所述的那些疾病和适应症。

[0344] 本公开的化合物可与一种或多种额外医药剂(例如化学治疗剂、免疫肿瘤剂、代谢酶抑制剂、趋化因子受体抑制剂和磷酸酶抑制剂)以及靶向疗法(例如Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF和FAK激酶抑制剂)组合使用。一种或多种额外医药剂可同时或依序施用于患者。

[0345] 例如,如本文所公开的化合物可与以下激酶的一种或多种抑制剂组合来治疗癌症和本文所述的其他疾病或病症: Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。可与本公开的化合物组合治疗癌症和本文所述的其他疾病和病症的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4,例如INCB54828、INCB62079和INCB63904)、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2,例如鲁索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或INCB39110)、IDO抑制剂(例如爱帕司他、NLG919或BMS-986205)、LSD1抑制剂(例如INCB59872和INCB60003)、TD0抑制剂、PI3K- δ 抑制剂(例如INCB50797和INCB50465)、Pim抑制剂、CSF1R抑制剂、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl和Mer)、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC)(例如HDAC8抑制剂)、血管生成抑制剂、白细胞介素受体抑制剂、溴和额外末端家族成员抑制剂(例如溴结构域抑制剂或BET抑制剂如INCB54329和INCB57643)和腺苷受体拮抗剂或其组合。

[0346] 用于组合疗法的示例抗体包括(但不限于)曲妥珠单抗(Trastuzumab)(例如抗HER2)、兰尼单抗(Ranibizumab)(例如抗VEGF-A)、贝伐珠单抗(Bevacizumab)(商品名Avastin,例如抗VEGF)、帕尼单抗(Panitumumab)(例如抗EGFR)、西妥昔单抗(Cetuximab)(例如抗EGFR)、美罗华(Rituxan)(抗CD20)和针对c-MET的抗体。

[0347] 以下药剂中的一者或多者可与本公开的化合物组合使用并呈现为非限制性列表: 细胞生长抑制剂、顺铂、多柔比星(doxorubicin)、泰索帝(taxotere)、紫杉醇(taxol)、依托泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、坎托斯塔(camptostar)、拓扑替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、埃博霉素(epothilone)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替莫唑胺(temozolomide)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS214662、IRESSA™(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA™(厄罗替尼(erlotinib))、针对EGFR的抗体、内含子、ara-C、阿霉素(adriamycin)、cytoxan、吉西他滨(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲霉素(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、6-巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、奥沙利铂(oxaliplatin)、甲酰四氢叶酸、ELOXATIN™(奥沙利铂)、喷司他丁(pentostatine)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博来霉素、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、多柔比星、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、光辉霉素(mithramycin)、脱氧助间型霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素(mitomycin)-C、L-天冬酰胺酶、替尼泊苷(teniposide) 17.α.-乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾酮、泼尼松(Prednisone)、氟羟甲睾酮、丙酸曲他雄酮(Dromostanolone propionate)、睾内酯、乙酸甲地孕酮、甲泼尼龙、甲基睾酮、泼尼松龙、去炎松(triamcinolone)、氯烯雌醚、羟孕酮、氨基格鲁米特(aminoglutethimide)、雌莫司汀(estramustine)、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡铂、羟基脲、安吖啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、诺维本(navelbene)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、卡培他滨(capecitabine)、瑞罗沙芬(reloxafine)、屈洛昔芬(droloxafine)、六甲基三聚氰胺、阿瓦斯汀(avastin)、HERCEPTIN™(曲妥珠单抗)、BEXXAR™(托西莫单抗(tositumomab))、VELCADE™(硼替佐米(bortezomib))、ZEVALIN™(替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan))、TRISENOX™(三氧化砷)、XELODA™(卡培他滨)、长春瑞滨(vinorelbine)、吡菲尔钠(porfimer)、ERBITUX™(西妥昔单抗)、塞替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、美法仑、曲妥珠单抗、来曲唑(lerozole)、氟维司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、异环磷酰胺、利妥昔单抗、C225(西妥昔单抗)、坎帕斯(Campath)(阿伦单抗(alemtuzumab))、氯法拉滨(clofarabine)、克拉屈滨(cladribine)、阿非迪霉素(aphidicolin)、美罗华、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、替扎他滨(tezacitabine)、Sml1、氟达拉滨(fludarabine)、喷司他丁、曲阿平(triapine)、地多西

(didox)、三米多西(trimidox)、阿米多西(amidox)、3-AP和MDL-101,731。

[0348] 本公开的化合物可进一步与其他治疗癌症的方法组合使用,例如通过化学疗法、放射疗法、肿瘤靶向疗法、辅助疗法、免疫疗法或手术。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗(例如干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、过继性T细胞转移、Toll受体激动剂、STING激动剂、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子,包括沙利度胺(thalidomide)或JAK1/2抑制剂等。化合物可与一种或多种抗癌药物(例如化学治疗剂)组合施用。示例化学治疗剂包括以下中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿伦单抗、阿利维A酸(alitretinoin)、异嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐珠单抗、贝沙罗汀(bexarotene)、巴瑞替尼、博来霉素、硼替佐米、硼替佐米、静脉内白消安、口服白消安、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、氮芥苯丁酸、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达肝素钠(dalteparin sodium)、柔红霉素、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素2(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛、多柔比星、丙酸曲他雄酮、依库珠单抗(eculizumab)、表柔比星、厄罗替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、柠檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林、乙酸组胺瑞林(histreltin acetate)、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素 α 2a、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、麦克劳胺(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、诺莫单抗(nofetumomab)、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronate)、帕尼单抗、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼、奎那克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗、鲁索替尼、卢卡帕尼(rucaparib)、链脲霉素、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、拓扑替康、托瑞米芬、曲美木单抗、曲妥珠单抗、维A酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他(vorinostat)、尼拉帕尼(niraparib)、维利帕尼(veliparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)和唑来膦酸(zoledronate)。

[0349] 化学治疗剂的额外实例包括蛋白体抑制剂(例如硼替佐米)、沙利度胺、瑞复美(revlimid)和DNA损伤剂,例如美法仑、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡莫司汀等。

[0350] 示例Bcr-Abl抑制剂包括甲磺酸伊马替尼(GLEEVECTM)、尼罗替尼(nilotinib)、达沙替尼、博舒替尼(bosutinib)和普纳替尼(ponatinib)以及药学上可接受的盐。其他合适的示例Bcr-Abl抑制剂包括美国专利第5,521,184号、第W0 04/005281号和美国专利第60/578,491号中所公开的属和种的化合物及其药学上可接受的盐。

[0351] 合适的示例Flt-3抑制剂包括米哌妥林(midostaurin)、来他替尼

(lestaurtinib)、利尼伐尼(linifanib)、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、索拉菲尼(sorafenib)、奎扎替尼(quizartinib)、克来拉尼(crenolanib)、帕克替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397和ASP2215及其药学上可接受的盐。其他合适的示例Flt-3抑制剂包括如WO 03/037347、WO 03/099771和WO 04/046120中所公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0352] 合适的示例RAF抑制剂包括达拉非尼(dabrafenib)、索拉菲尼和威罗菲尼(vemurafenib)及其药学上可接受的盐。其他合适的示例RAF抑制剂包括如WO 00/09495和WO 05/028444中所公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0353] 合适的示例FAK抑制剂包括VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520和GSK2256098及其药学上可接受的盐。其他合适的示例FAK抑制剂包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595和WO 01/014402中所公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0354] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与一种或多种其他激酶抑制剂(包括伊马替尼)组合使用,特别是用于治疗对伊马替尼或其他激酶抑制剂耐药的患者。

[0355] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与治疗癌症的化学治疗剂组合使用,并且与对单独化学治疗剂的反应相比,可改善治疗反应,而不会加重其毒性效应。在一些实施方案中,本公开的化合物可与本文提供的化学治疗剂组合使用。例如,用于治疗多种骨髓瘤的额外医药剂可包括(但不限于)美法仑、美法仑加泼尼松[MP]、多柔比星、地塞米松(dexamethasone)和Velcade(硼替佐米)。用于治疗多种骨髓瘤的其他额外药剂包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF和FAK激酶抑制剂。在一些实施方案中,所述药剂是烷化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷化剂的实例包括环磷酰胺(CY)、美法仑(MEL)和苯达莫斯汀(bendamustine)。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是卡非左米(carfilzomib)。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松(DEX)。在一些实施方案中,免疫调节剂是来那度胺(LEN)或泊马度胺(pomalidomide)(POM)。加和或协同效应是组合本公开的PI3K抑制剂与额外药剂的期望结果。

[0356] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与JAK或PI3Kδ的抑制剂组合使用。

[0357] 所述药剂可以单一或连续剂型与本发明化合物组合,或者所述药剂可作为单独剂型同时或依序施用。

[0358] 本公开的化合物可与一种或多种其他抑制剂或一种或多种疗法组合使用来治疗感染。感染的实例包括病毒感染、细菌感染、真菌感染或寄生虫感染。

[0359] 在一些实施方案中,将皮质类固醇(例如地塞米松)与本公开的化合物组合施用于患者,其中地塞米松是间歇施用而非连续施用。

[0360] 式(I)化合物或如本文所述的任一式、如任一权利要求所列举和本文所述的化合物或其盐可与另一种免疫原性剂组合,所述另一种免疫原性剂例如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和碳水化合物分子)、细胞和用编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞。可使用的肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽,例如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽,或经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞。

[0361] 式(I)化合物或如本文所述的任一式、如任一权利要求所列举和本文所述的化合物或其盐可与疫苗接种方案组合使用来治疗癌症。在一些实施方案中,肿瘤细胞被转导以

表达GM-CSF。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自与人类癌症相关的病毒的蛋白质,所述病毒例如人类乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)和卡波西疱疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些实施方案中,本公开的化合物可与肿瘤特异性抗原(例如自肿瘤组织本身分离的热休克蛋白)组合使用。在一些实施方案中,式(I)化合物或如本文所述的任一式、如任一权利要求所列举和本文所述的化合物或其盐可与树突细胞免疫组合以激活有效的抗肿瘤反应。

[0362] 本公开的化合物可与使表达 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的双特异性大环肽组合使用。本公开的化合物也可与激活宿主免疫反应性的大环肽组合。

[0363] 在一些其他实施方案中,可在骨髓移植或干细胞移植之前、期间和/或之后将本公开的化合物与其他治疗剂的组合施用于患者。本公开的化合物可与骨髓移植组合使用来治疗多种造血来源的肿瘤。

[0364] 式(I)化合物或如本文所述的任一式、如任一权利要求所列举和本文所述的化合物或其盐可与疫苗组合使用来刺激对病原体、毒素和自身抗原的免疫反应。这种治疗方法可能特别有用的病原体的实例包括目前没有有效疫苗的病原体,或常规疫苗不完全有效的病原体。这些病原体包括(但不限于)HIV、肝炎(甲型、乙型和丙型)、流感、疱疹、贾第虫属(*Giardia*)、疟疾(*Malaria*)、利什曼原虫属(*Leishmania*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、绿脓杆菌(*Pseudomonas Aeruginosa*)。

[0365] 引起可通过本公开的方法治疗的感染的病毒包括(但不限于)人类乳头瘤病毒、流感病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒或丁型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒、人类巨细胞病毒、严重急性呼吸综合征病毒、埃博拉病毒(*ebola virus*)、麻疹病毒、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、爱泼斯坦-巴尔病毒(*Epstein Barr virus*))、黄病毒、埃可病毒(*echovirus*)、鼻病毒、柯萨奇病毒(*coxsackie virus*)、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒(*mumpsvirus*)、轮状病毒、麻疹病毒、风疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革热病毒(*dengue virus*)、乳头瘤病毒、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒病毒脑炎病毒。

[0366] 引起可通过本公开的方法治疗的感染的病原菌包括(但不限于)衣原体属(*chlamydia*)、立克次体细菌(*rickettsial bacteria*)、分枝杆菌属(*mycobacteria*)、葡萄球菌属(*staphylococci*)、链球菌属(*streptococci*)、肺炎球菌(*pneumonococci*)、脑膜炎球菌(*meningococci*)和锥球菌(*conococci*)、克雷伯氏菌属(*klebsiella*)、变形杆菌属(*proteus*)、沙雷氏菌属(*serratia*)、假单胞菌属(*pseudomonas*)、军团菌属(*legionella*)、白喉(*diphtheria*)、沙门氏菌属(*salmonella*)、杆菌(*bacilli*)、霍乱(*cholera*)、破伤风(*tetanus*)、肉毒中毒(*botulism*)、炭疽(*anthrax*)、瘟疫(*plague*)、钩端螺旋体病(*leptospirosis*)和莱姆病细菌(*Lyme's disease bacteria*)。

[0367] 引起可通过本公开的方法治疗的感染的病原真菌包括(但不限于)念珠菌属(*Candida*) (白色念珠菌(*Candida albicans*)、克鲁斯念珠菌(*Candida krusei*)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)等)、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、曲霉菌属(*Aspergillus*) (烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)等)、毛霉属(*Genus Mucorales*) (毛霉(*Mucorales mucor*)、犁头毛霉(*Mucorales absidia*)、根毛霉(*Mucorales rhizophus*))、申克孢子丝菌(*Sporothrix schenkii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌

(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)和荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)。引起可通过本公开的方法治疗的感染的病原寄生虫包括(但不限于)溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、结肠小袋纤毛虫(*Balantidium coli*)、福氏耐格里变形虫(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴原虫(*Acanthamoeba* sp.)、蓝氏贾第鞭毛虫(*Giardia lamblia*)、隐孢子虫(*Cryptosporidium* sp.)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、小鼠巴贝斯虫(*Babesia microti*)、布鲁氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)、克鲁氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)、弓形虫(*Toxoplasma gondi*)和巴西鼠钩虫(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

[0368] 大多数这些化学治疗剂的安全有效施用方法是本领域技术人员已知的。另外,其施用阐述于标准文献中。例如,许多化学治疗剂的施用阐述于“Physicians’ Desk Reference”(PDR,例如1996版,Medical Economics Company, Montvale, NJ)中,其公开内容如同全文阐述一样通过引用并入本文。

[0369] 药物制剂和剂型

[0370] 当用作药物时,本公开的化合物可以药物组合物的形式施用。这些组合物可以制药领域中众所周知的方式制备,并且可通过多种途径施用,这取决于是否期望局部或全身治疗并取决于待治疗的区域。施用可为局部施用(包括透皮施用、表皮施用、眼部施用和粘膜施用,包括鼻内递送、阴道递送和直肠递送)、肺部施用(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外施用。肠胃外施用包括静脉内施用、动脉内施用、皮下施用、腹膜内施用、肌肉施用或注射或输注;或颅内施用,例如鞘内施用或室内施用。肠胃外施用可为单次团注剂量的形式,或者可为例如通过连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和散剂。常规药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必要的或合乎需要的。

[0371] 本公开还包括药物组合物,其含有作为活性成分的本公开的化合物或其药学上可接受的盐,与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)的组合。在一些实施方案中,组合物适于局部施用。在制备本公开的组合物时,活性成分通常与赋形剂混合,由赋形剂稀释或封装在呈例如胶囊、小袋、纸或其他容器形式的载体中。当赋形剂用作稀释剂时,其可为用作活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体材料。因此,组合物可为片剂、丸剂、散剂、糖锭、小袋、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳化剂、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体或于液体介质中)、含有例如高达10重量%活性化合物的软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[0372] 在制备制剂时,可在与其他成分组合之前将活性化合物研磨以提供适当的粒度。如果活性化合物基本上不可溶,则可将其研磨至小于200目的粒度。如果活性化合物基本上是水溶性的,则可通过研磨来调节粒度,以在制剂中提供基本上均匀的分布,例如约40目。

[0373] 本公开的化合物可使用已知的研磨程序(例如湿磨)来研磨,以获得适合片剂形成和其他制剂类型的粒度。本公开化合物的细粉状(纳米微粒)制剂可通过本领域中已知的工艺制备,例如参见国际申请第W0 2002/000196号。

[0374] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、

糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括：润滑剂，例如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂，例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯；甜味剂；和调味剂。本公开的组合物可被配制以通过采用本领域中已知的程序在施用于患者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0375] 组合物可被配制成单位剂型，每个剂量含有约5至约1000mg (1g)、更通常约100至约500mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位，每个单位含有与合适的药物赋形剂缔合的经计算以产生所需治疗效应的预定量的活性材料。

[0376] 在一些实施方案中，本公开的组合物含有约5至约50mg活性成分。本领域普通技术人员将理解，这包括组合物含有约5至约10mg、约10至约15mg、约15至约20mg、约20至约25mg、约25至约30mg、约30至约35mg、约35至约40mg、约40至约45mg或约45至约50mg活性成分。

[0377] 在一些实施方案中，本公开的组合物含有约50至约500mg活性成分。本领域普通技术人员将理解，这包括组合物含有约50至约100mg、约100至约150mg、约150至约200mg、约200至约250mg、约250至约300mg、约350至约400mg或约450至约500mg活性成分。

[0378] 在一些实施方案中，本公开的组合物含有约500至约1000mg活性成分。本领域普通技术人员将理解，这包括组合物含有约500至约550mg、约550至约600mg、约600至约650mg、约650至约700mg、约700至约750mg、约750至约800mg、约800至约850mg、约850至约900mg、约900至约950mg或约950至约1000mg活性成分。

[0379] 在本公开的方法和用途中，相似的剂量可用于本文阐述的化合物。

[0380] 活性化合物可在宽剂量范围内有效并且通常以药物有效量施用。然而，应理解，实际施用的化合物的量通常由医师根据相关情况来确定，包括待治疗的疾患、所选施用途径、施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0381] 为了制备固体组合物(例如片剂)，将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本公开化合物的均质混合物的固体预制组合物。当将这些预制组合物称为均质时，活性成分通常均匀地分散在整个组合物中，以使得组合物可容易地细分为同等有效的单位剂型，例如片剂、丸剂和胶囊。然后将这种固体预制物细分为上述类型的单位剂型，其含有例如约0.1至约1000mg的本公开的活性成分。

[0382] 本公开的片剂或丸剂可被包衣或以其他方式复合，以提供具有延长作用的优点的剂型。例如，片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分，后者是前者的包膜形式。所述两种组分可通过肠溶层分离，所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解，并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣，此类材料包括多种聚合酸和聚合酸与例如虫胶、十六醇和乙酸纤维素的混合物。

[0383] 可并入本公开的化合物和组合物用于经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、经适当调味的糖浆、水性悬浮液或油性悬浮液以及含有食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的调味乳液以及酞剂和类似药物媒介物。

[0384] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液，以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，为了局部或全身效果，通过口或鼻呼吸途径施用组合物。组合

物可通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可直接从雾化装置中吸入,或者雾化装置可连接至面罩、帐篷或间歇正压呼吸机上。溶液、悬浮液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0385] 局部制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏可含有水和一种或多种疏水性载体,所述一种或多种疏水性载体选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等。乳膏的载体组合物可基于水与甘油和一种或多种其他组分(例如甘油单硬脂酸酯、PEG-甘油单硬脂酸酯和鲸蜡硬脂醇)的组合。凝胶可适当地与其他组分(例如甘油、羟乙基纤维素等)组合使用异丙醇和水来配制。在一些实施方案中,局部制剂含有至少约0.1wt%、至少约0.25wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约2wt%或至少约5wt%的本公开的化合物。局部制剂可适当地包装在例如100g的管中,所述管任选地与治疗所选适应症(例如牛皮癣或其他皮肤疾患)的说明书相关联。

[0386] 向患者施用的化合物或组合物的量将取决于施用的物质、施用的目的(例如预防或治疗)、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可向已经患有疾病的患者施用足以治愈或至少部分阻止疾病及其并发症症状的量的组合物。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况以及主治医师根据例如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素的判断。

[0387] 施用于患者的组合物可为上述药物组合物的形式。这些组合物可通过常规灭菌技术灭菌,或者可无菌过滤。水溶液可按原样包装使用,或者冻干,冻干制剂在施用前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常介于3与11之间,更优选5至9,并且最优选7至8。应理解,使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将引起药物盐的形成。

[0388] 本公开的化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的具体用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及处方医师的判断而变化。本公开的化合物在药物组合物中的比例或浓度可取决于许多因素而变化,所述因素包括剂量、化学特性(例如疏水性)和施用途径。例如,本公开的化合物可在生理缓冲水溶液中提供,所述生理缓冲水溶液含有约0.1%至约10%w/v的用于肠胃外施用的化合物。一些典型的剂量范围是每天约1 μ g/kg至约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围为每天约0.01mg/kg至约100mg/kg体重。剂量可能取决于例如疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配制和其施用途径等变量。有效剂量可从体外或动物模型测试系统得出的剂量-反应曲线外推。

[0389] 本公开的组合物还可包含一种或多种额外医药剂,例如化学治疗剂、类固醇、抗炎化合物或免疫抑制剂,其实例在本文列出。

[0390] 被标记化合物和测定方法

[0391] 本公开的另一方面涉及本公开的被标记化合物(放射性标记、荧光标记等),其不仅可用于成像技术中,并且也可用于体外和体内测定中,用于对包括人类在内的组织样品中的A2A和/或A2B受体进行定位和定量,以及通过抑制被标记化合物的结合来鉴定A2A和/或A2B拮抗剂。本公开的化合物的一个或多个原子的取代也可用于产生分化的ADME(吸附、分布、代谢和排泄)。因此,本公开包括含有此类被标记或被取代化合物的腺苷受体(例如,A2A和/或A2B)测定。

[0392] 本公开还包括本公开的同位素标记的化合物。“同位素”或“放射性标记”化合物是

其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现(即,天然存在)的原子质量或质量数的原子代替或取代的本公开化合物。可并入本公开的化合物中的合适的放射性核素包括(但不限于) ^2H (对于氘也写作D)、 ^3H (对于氚也写作T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。例如,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可被氘原子代替(例如,式(I)的 C_{1-6} 烷基的一个或多个氢原子可任选地被氘原子取代,例如用 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些实施方案中,任一所公开式(例如式(I))中的烷基可被全氘化。

[0393] 本文所呈现化合物的一个或多个组成原子可用天然或非天然丰度的原子的同位素代替或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氘原子。例如,本文所呈现化合物中的一个或多个氢原子可被氘代替或取代(例如, C_{1-6} 烷基中的一个或多个氢原子可被氘原子代替,例如用 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些实施方案中,化合物包括两个或更多个氘原子。在一些实施方案中,化合物包括1-2个、1-3个、1-4个、1-5个或1-6个氘原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子可被氘原子代替或取代。

[0394] 在一些实施方案中,如本文所述,连接至任何“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“苯基”、“环烷基”、“杂环烷基”或“杂芳基”取代基或“ $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-”、“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”连接基团的碳原子的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个氢原子各自任选地被氘原子代替。

[0395] 将同位素纳入有机化合物中的合成方法是本领域中已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. 2007版, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位素标记的化合物可用于各种研究,例如NMR光谱、代谢实验和/或测定。

[0396] 用较重同位素(例如氘)取代可提供某些治疗优点,这是由更高的代谢稳定性引起,例如体内半衰期延长或剂量需求降低,因此这在一些情况下可能是优选的。(参见例如A. Kerekes等人, J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu等人, J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。特别地,在一个或多个代谢位点的取代可提供一个或多个治疗优点。

[0397] 并入本发明放射性标记化合物中的放射性核素将取决于所述放射性标记化合物的具体应用。例如,对于体外腺苷受体标记和竞争测定,并入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 的化合物可为有用的。对于放射成像应用, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 可为有用的。

[0398] 应理解,“放射性标记”或“被标记化合物”是已经并入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 组成的组。

[0399] 本公开可进一步包括用于将放射性同位素并入本公开的化合物中的合成方法。用于将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法在本领域中是众所周知的,并且本领域普通技术人员将容易认识到适用于本公开化合物的方法。

[0400] 本公开的被标记化合物可用于筛选测定以鉴定/评估化合物。例如,被标记的新合成或鉴定的化合物(即测试化合物)可通过监测其与腺苷受体接触时的浓度变化、经由跟踪

标记来评估其结合腺苷受体的能力。例如,可评估测试化合物(被标记)降低已知与腺苷受体结合的另一种化合物(即标准化合物)结合的能力。因此,测试化合物与标准化合物竞争结合至腺苷受体的能力与其结合亲和力直接相关。相反,在一些其他筛选测定中,标准化合物被标记,而测试化合物未被标记。因此,监测被标记的标准化合物的浓度,以评估标准化合物与测试化合物之间的竞争,从而确定测试化合物的相对结合亲和力。

[0401] 试剂盒

[0402] 本公开还包括可用于例如治疗或预防腺苷受体相关疾病或病症(例如癌症、炎性疾病、心血管疾病或神经退行性疾病)的药物试剂盒,其包括一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物。此类试剂盒还可包括(如果需要)多种常规药物试剂盒组分中的一者或多者,例如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、额外容器等,如本领域技术人员所显而易见的。指示待施用组分的量、施用指南和/或混合组分的指南的呈插页或标签形式的说明书也可包括在试剂盒中。

[0403] 将通过具体实施例更详细地阐述本发明。提供以下实施例用于说明的目的,而不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易认识到各种非关键参数,这些非关键参数可被改变或修改以产生基本相同的结果。根据本文所述的至少一种测定,已发现实施例的化合物抑制腺苷受体(例如,A_{2A}和/或A_{2B})的活性。

[0404] 实施例

[0405] 制备的一些化合物的制备型LC-MS纯化是在Waters质量导向分级系统中进行。文献中详细阐述了用于操作这些系统的基本设备设置、方案和控制软件(参见例如“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”,K.Blom,J.Combi.Chem., 4,295(2002);“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”,K.Blom,R.Sparks,J.Doughty,G.Everlof,T.Haque,A.Combs,J.Combi.Chem.,5,670(2003);和“Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”,K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Combi.Chem.,6,874-883(2004))。分离的化合物通常在以下条件下进行分析型液相色谱质谱(LCMS)以用于纯度分析:仪器:Agilent 1100系列,LC/MSD,柱:Waters Sunfire™ C₁₈ 5μm,2.1×50mm,缓冲液:流动相A:水中的0.025%TFA和流动相B:乙腈;梯度2%至80%的B,保持3分钟,流速为2.0mL/分钟。

[0406] 如实施例中所指示,也通过具有MS检测器的反相高效液相色谱(RP-HPLC)或快速色谱(硅胶)在制备规模上分离一些制备的化合物。

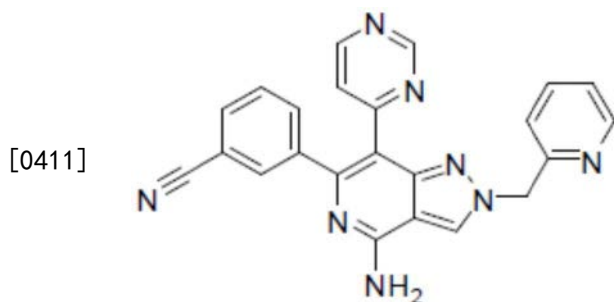
[0407] 典型的制备型反相高效液相色谱(RP-HPLC)柱条件如下:

[0408] pH=2纯化:Waters Sunfire™ C₁₈ 5μm,30×100mm或Waters XBridge™ C₁₈ 5μm,30×100mm柱,用流动相A:水中的0.1%TFA(三氟乙酸)和流动相B:乙腈洗脱;流速为60mL/分钟,使用如文献中所述的化合物特异性方法优化方案对每种化合物的分离梯度进行优化(参见例如“Preparative LCMS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”,K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Comb.Chem.,6,874-883(2004))。

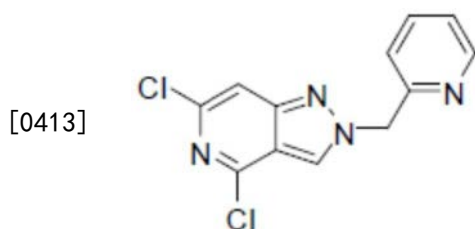
[0409] pH=10纯化:Waters XBridge™ C₁₈ 5μm,30×100mm柱,用流动相A:水中的0.1%NH₄OH和流动相B:乙腈洗脱;流速为60mL/分钟,使用如文献中所述的化合物特异性方法优化方案对每种化合物的分离梯度进行优化(参见例如“Preparative LCMS Purification:

Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)。

[0410] 实施例1. 3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

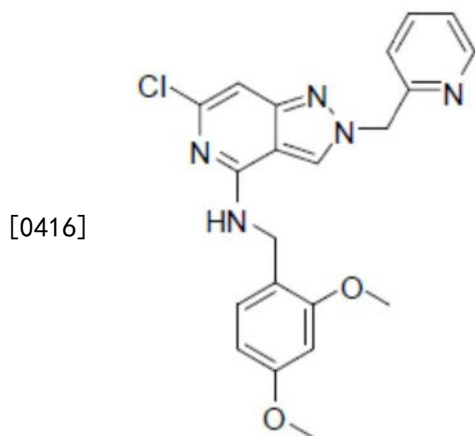


[0412] 步骤A. 4,6-二氯-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶



[0414] 在0℃下向4,6-二氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(1000mg, 5.32mmol)、吡啶-2-基甲醇(0.77mL, 7.98mmol)和三苯基膦(2790mg, 10.64mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.57mL, 7.98mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌过夜。硅胶柱上的直接色谱提供所需产物(571mg, 39%)。C₁₂H₉Cl₂N₄的LC-MS计算值: 279.0 (M+H)⁺; 实验值: 279.3 (M+H)⁺。

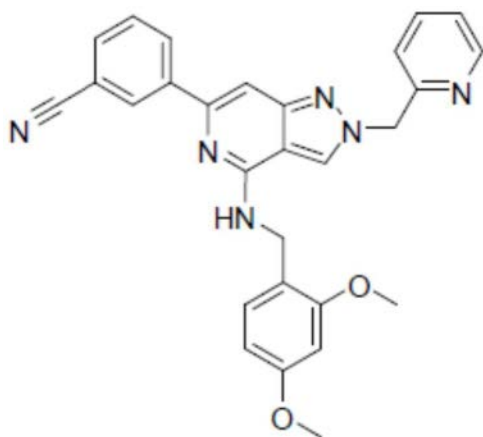
[0415] 步骤B. 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺



[0417] 向4,6-二氯-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶(500mg, 1.791mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.30mL, 1.97mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加三乙胺(0.30mL, 2.15mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌过夜。硅胶柱上的直接色谱提供所需产物(609mg, 83%)。C₂₁H₂₁ClN₅O₂的LC-MS计算值: 410.1 (M+H)⁺; 实验值: 410.3 (M+H)⁺。

[0418] 步骤C. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

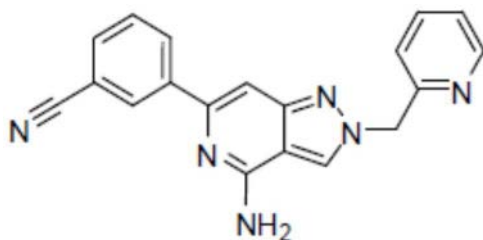
[0419]



[0420] 向6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(609mg, 1.486mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(327mg, 2.229mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物中添加碳酸铯(968mg, 2.97mmol)。将反应混合物在N₂下脱气并且然后添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(117mg, 0.149mmol)。将混合物在微波下在120℃下搅拌90分钟。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物。C₂₈H₂₅N₆O₂的LC-MS计算值:477.2(M+H)⁺;实验值:477.3(M+H)⁺。

[0421] 步骤D.3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

[0422]



[0423] 将3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈(500mg, 1.049mmol)于TFA(5.00mL)中的溶液在100℃下搅拌30分钟。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和NaHCO₃水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(273mg, 80%)。C₁₉H₁₅N₆的LC-MS计算值:327.1(M+H)⁺;实验值:327.3(M+H)⁺。

[0424] 步骤E.3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

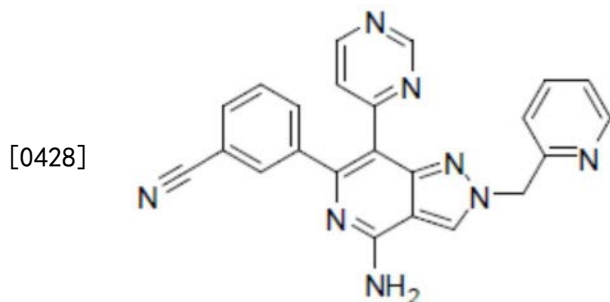
[0425]



[0426] 将3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈(273mg,

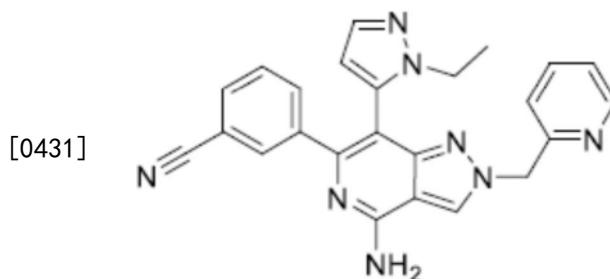
0.836mmol) 和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (156mg, 0.878mmol) 于 THF (10mL) 中的反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟并用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。分离有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化所得残余物以提供所需产物 (251mg, 74.0%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_6$ 的 LC-MS 计算值: $405.0 (\text{M}+\text{H})^+$ 和 $407.0 (\text{M}+\text{H})^+$; 实验值: $405.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 和 $407.3 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0427] 步骤 F.3- (4-氨基-2- (吡啶-2-基甲基) -7- (嘧啶-4-基) -2H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-6-基) 苯甲腈



[0429] 首先用 N_2 吹扫 3- (4-氨基-7-溴-2- (吡啶-2-基甲基) -2H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-6-基) 苯甲腈 (25mg, 0.062mmol)、4- (三丁基锡烷基) 嘧啶 (34.2mg, 0.093mmol) 和氯化铜 (I) (7.33mg, 0.074mmol)、氯化锂 (3.14mg, 0.074mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (7.13mg, 6.17 μ mol) 于 THF (1mL) 中的混合物, 并且然后在 90℃ 下加热并搅拌 2h。用甲醇稀释反应物并用制备型 LCMS (pH=2) 纯化以获得所需产物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_8$ 的 LC-MS 计算值: $405.2 (\text{M}+\text{H})^+$; 实验值: $405.3 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

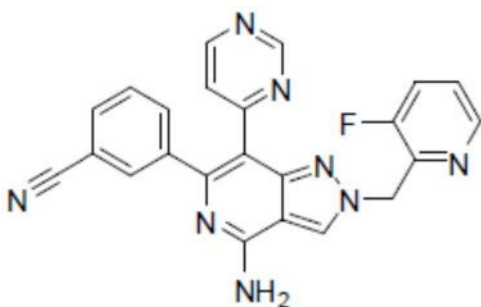
[0430] 实施例 2. 3- (4-氨基-7- (1-乙基-1H-吡唑-5-基) -2- (吡啶-2-基甲基) -2H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-6-基) 苯甲腈



[0432] 向 3- (4-氨基-7-溴-2- (吡啶-2-基甲基) -2H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-6-基) 苯甲腈 (20mg, 0.049mmol) 和 1-乙基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1H-吡唑 (21.92mg, 0.099mmol) 于 1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物中添加碳酸铯 (16.08mg, 0.049mmol)。将所得混合物用 N_2 鼓泡 2min 并且然后添加氯 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) [2- (2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯 (II) (3.88mg, 4.94 μ mol)。将反应混合物在 120℃ 下搅拌 1.5h 并且然后用甲醇稀释。制备型 HPLC 上的直接纯化提供所需产物。 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_8$ 的 LC-MS 计算值: $421.2 (\text{M}+\text{H})^+$; 实验值: $421.3 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0433] 实施例 3. 3- (4-氨基-2- ((3-氟吡啶-2-基) 甲基) -7- (嘧啶-4-基) -2H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-6-基) 苯甲腈

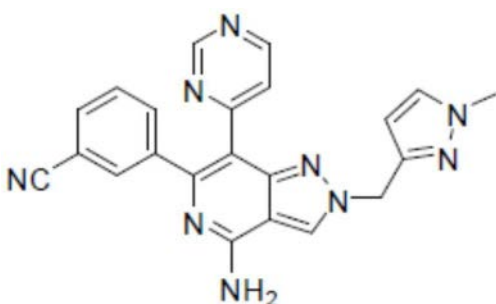
[0434]



[0435] 上述标题化合物是根据实施例1中所述的程序合成,不同之处在于使用(3-氟吡啶-2-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。 $C_{23}H_{16}FN_8$ 的LC-MS计算值:423.1 (M+H)⁺;实验值:423.3 (M+H)⁺。

[0436] 实施例4. 3-(4-氨基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

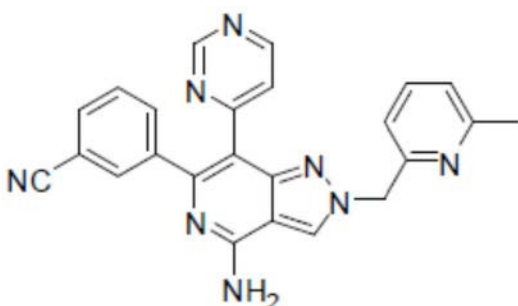
[0437]



[0438] 上述标题化合物是根据实施例1中所述的程序合成,不同之处在于使用(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。 $C_{22}H_{18}N_9$ 的LC-MS计算值:408.2 (M+H)⁺;实验值:408.3 (M+H)⁺。

[0439] 实施例5. 3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

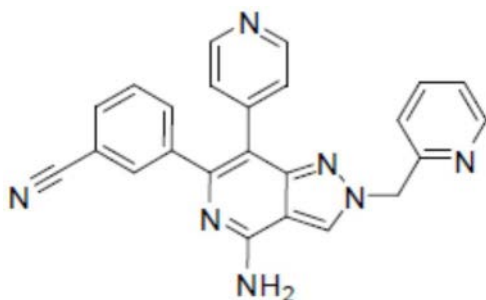
[0440]



[0441] 上述标题化合物是根据实施例1中所述的程序合成,不同之处在于使用(6-甲基吡啶-2-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。 $C_{24}H_{19}N_8$ 的LC-MS计算值:419.2 (M+H)⁺;实验值:419.3 (M+H)⁺。

[0442] 实施例6. 3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

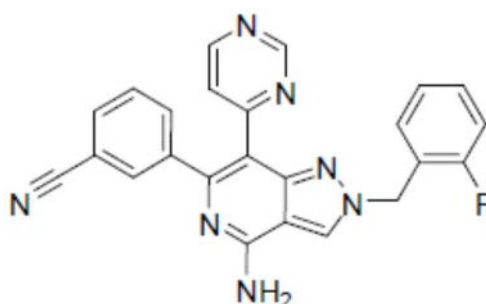
[0443]



[0444] 上述标题化合物是根据实施例2中所述的程序合成,不同之处在于使用吡啶-4-基硼酸而非使用1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。 $C_{24}H_{18}N_7$ 的LC-MS计算值:404.2 (M+H)⁺;实验值:404.3 (M+H)⁺。

[0445] 实施例7. 3-(4-氨基-2-(2-氟苯基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

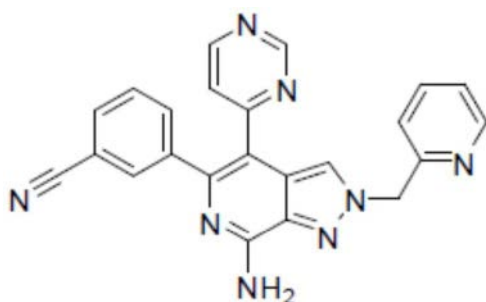
[0446]



[0447] 上述标题化合物是根据实施例1中所述的程序合成,不同之处在于使用(2-氟苯基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。 $C_{24}H_{17}FN_7$ 的LC-MS计算值:422.2 (M+H)⁺;实验值:422.3 (M+H)⁺。

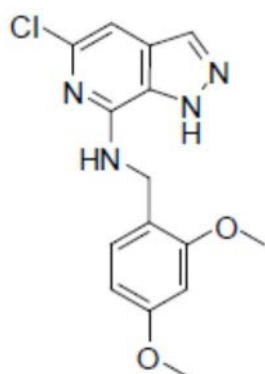
[0448] 实施例8. 3-(7-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

[0449]



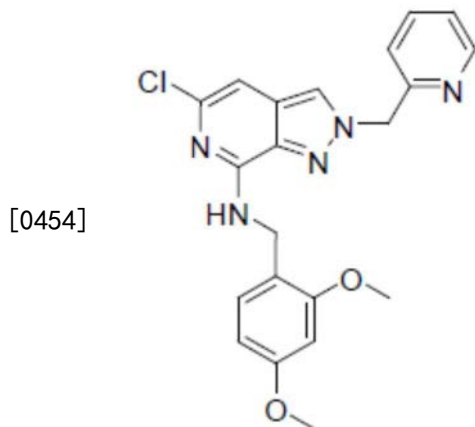
[0450] 步骤A.5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺

[0451]



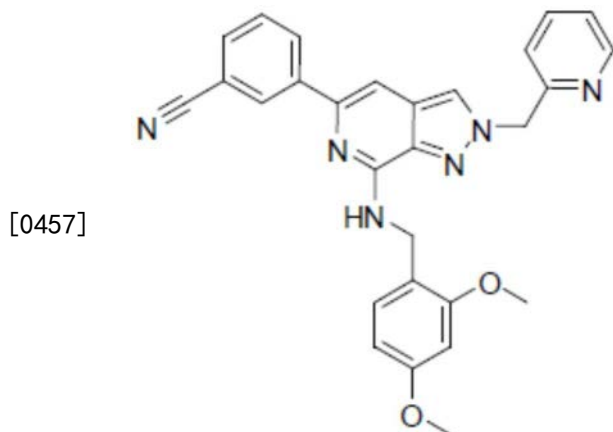
[0452] 将5,7-二氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(1000mg, 5.32mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.879mL, 5.85mmol)和三乙胺(0.890mL, 6.38mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的反应混合物在110℃下搅拌3天。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(1.35g, 80%)。 $C_{15}H_{16}ClN_4O_2$ 的LC-MS计算值: 319.1(M+H)⁺; 实验值: 319.3(M+H)⁺。

[0453] 步骤B.5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺



[0455] 在0℃下向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(1350mg, 4.24mmol)、吡啶-2-基甲醇(555mg, 5.08mmol)和三苯基膦(2222mg, 8.47mmol)于DCM(20mL)中的反应混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.0mL, 5.08mmol)。将反应物在0℃下搅拌过夜。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(535mg, 31%)。 $C_{21}H_{21}ClN_5O_2$ 的LC-MS计算值: 410.1(M+H)⁺; 实验值: 410.2(M+H)⁺。

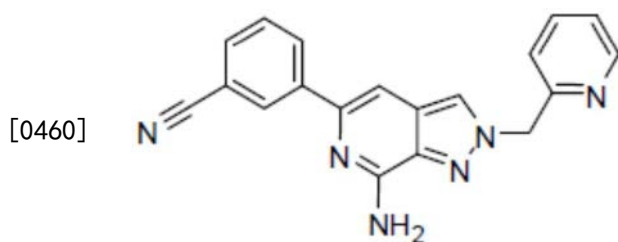
[0456] 步骤C.3-(7-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



[0458] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(535mg, 1.305mmol)和(3-氰基苯基)硼酸(384mg, 2.61mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物中添加碳酸铯(851mg, 2.61mmol)。用N₂吹扫混合物并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(103mg, 0.131mmol)。将反应混合物在微波照射下在120℃下搅拌90分钟。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(420mg, 68%)。 $C_{28}H_{25}N_6O_2$ 的LC-MS计

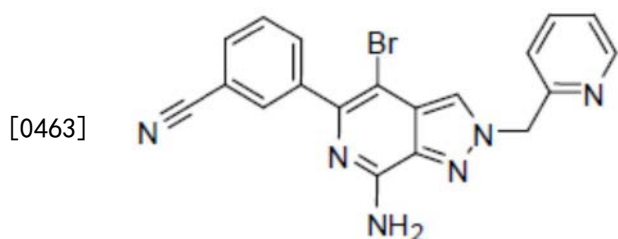
算值:477.2(M+H)⁺;实验值:477.3(M+H)⁺。

[0459] 步骤D.3- (7-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈



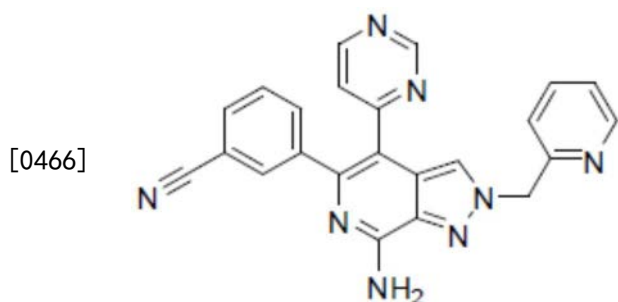
[0461] 将3-(7-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈(420.3mg,0.882mmol)于TFA(5mL)中的溶液在100℃下搅拌30分钟。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和NaHCO₃水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(244mg,85%)。C₁₉H₁₅N₆的LC-MS计算值:327.1(M+H)⁺;实验值:327.2(M+H)⁺。

[0462] 步骤E.3- (7-氨基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈



[0464] 将3-(7-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈(357mg,1.094mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(204mg,1.149mmol)于THF(10mL)中的混合物在0℃下搅拌1h并且然后用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。分离有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化所得残余物以提供所需产物(314mg,71%)。C₁₉H₁₄BrN₆的LC-MS计算值:405.0(M+H)⁺和407.0(M+H)⁺;实验值:405.1(M+H)⁺和407.2(M+H)⁺。

[0465] 步骤F.3- (7-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈

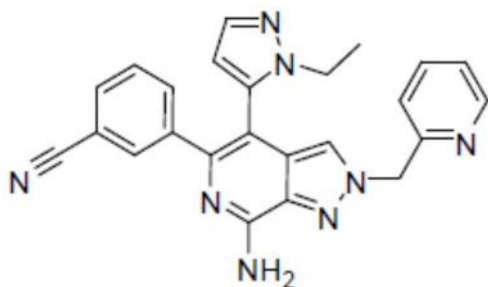


[0467] 首先用N₂吹扫3-(7-氨基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈(40mg,0.099mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(109mg,0.296mmol)和氯化铜(I)(11.73mg,0.118mmol)、氯化锂(5.02mg,0.118mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(11.41mg,9.87μmol)于THF(1ml)中的混合物,并且然后在90℃下加热并搅拌2h。用甲醇稀释反应物并用制

备型LCMS (pH 2) 纯化以获得所需产物。 $C_{23}H_{17}N_8$ 的LC-MS计算值:405.2 (M+H)⁺;实验值:405.3 (M+H)⁺。

[0468] 实施例9. 3-(7-氨基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

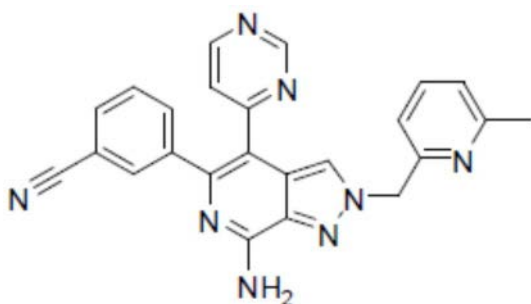
[0469]



[0470] 向3-(7-氨基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(162mg, 0.400mmol)和(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸(55.9mg, 0.400mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.2mL)的混合物中添加碳酸铯(260mg, 0.799mmol)。将所得混合物用N₂鼓泡2min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.040mmol)。将反应混合物在微波照射下在120℃下搅拌90min。用甲醇稀释反应混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{24}H_{21}N_8$ 的LC-MS计算值:421.2 (M+H)⁺;实验值:421.3 (M+H)⁺。

[0471] 实施例10. 3-(7-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

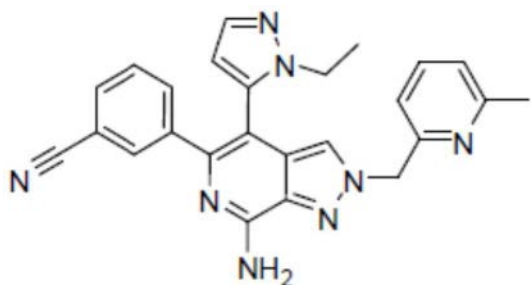
[0472]



[0473] 上述标题化合物是根据实施例8中所述的程序合成,不同之处在于使用(6-甲基吡啶-2-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。 $C_{24}H_{19}N_8$ 的LC-MS计算值:419.2 (M+H)⁺;实验值:419.3 (M+H)⁺。

[0474] 实施例11. 3-(7-氨基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

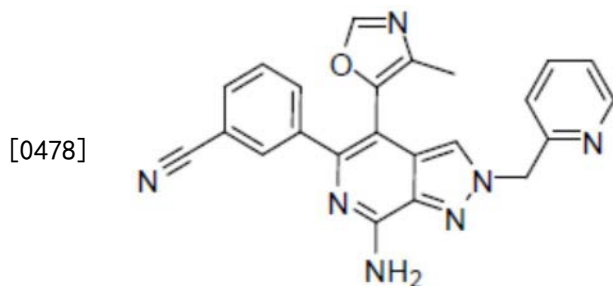
[0475]



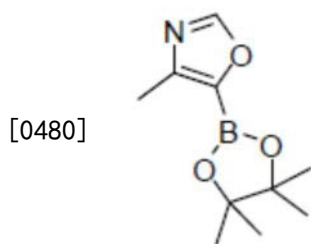
[0476] 向3-(7-氨基-4-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)

苯甲腈 (60mg, 0.143mmol) 和 (1-乙基-1H-吡唑-5-基) 硼酸 (20.03mg, 0.143mmol) 于 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物中添加碳酸铯 (93mg, 0.286mmol)。将所得混合物用 N_2 鼓泡 1min 并添加氯 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯 (II) (0.014mmol)。将反应混合物在微波照射下在 120℃ 下搅拌 90min。用甲醇稀释反应混合物。制备型 HPLC (pH=2) 上的直接纯化提供所需产物。 $C_{25}H_{23}N_8$ 的 LC-MS 计算值: 435.2 (M+H)⁺; 实验值: 435.3 (M+H)⁺。

[0477] 实施例 12. 3-(7-氨基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈

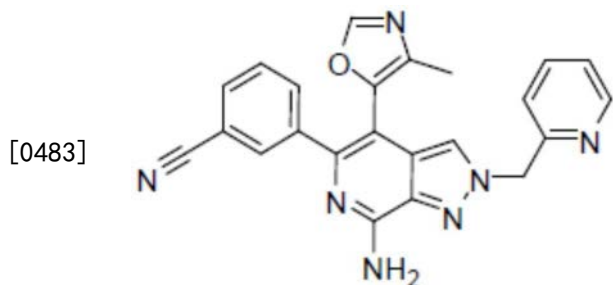


[0479] 步骤 A. 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 噁唑



[0481] 在 N_2 气氛下, 向烧瓶中装填 [Ir(OMe)(1,5-cod)]₂ (33mg, 0.050mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (0.22mL, 1.50mmol) 和 戊烷 (2.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌 10 至 15min。添加 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶基 (dtbpy) (26.8mg, 0.10mmol) 并且将反应混合物再搅拌 20 分钟。然后添加二乙醚 (2.0mL) 中的 4-甲基噁唑 (83.1mg, 1.0mmol) 并且将所得混合物在室温下搅拌直至完成。在减压下去除溶剂, 并用戊烷洗涤粗物质以提供所需产物。 $C_{10}H_{17}BNO_3$ 的 LC-MS 计算值: 210.1 (M+H)⁺; 实验值: 210.1 (M+H)⁺。

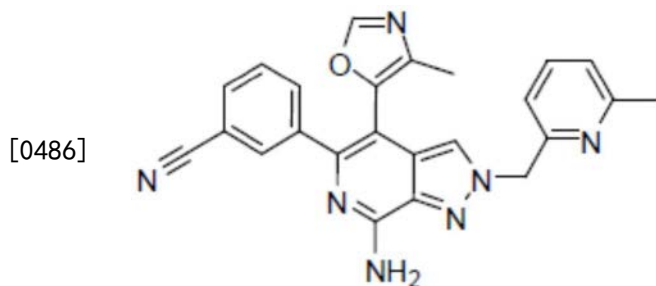
[0482] 步骤 B. 3-(7-氨基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈



[0484] 将碳酸铯 (80mg, 0.247mmol) 添加至 3-(7-氨基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基) 苯甲腈 (50mg, 0.123mmol) 和 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 噁唑 (25.8mg, 0.123mmol) 于 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物中。将所得混合物用 N_2 鼓泡 2min 并添加氯 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,

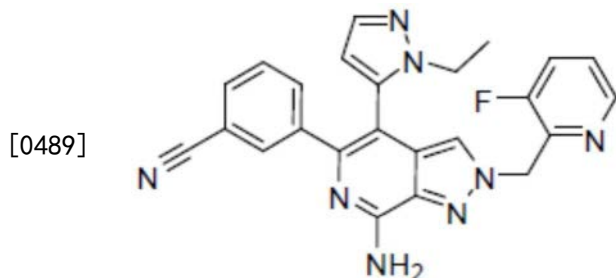
1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (9.71mg, 0.012mmol)。将反应混合物在微波照射下在120℃下搅拌90min。用甲醇稀释反应混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{23}H_{18}N_7O$ 的LC-MS计算值: 408.2 (M+H)⁺; 实验值: 408.2 (M+H)⁺。

[0485] 实施例13. 3-(7-氨基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

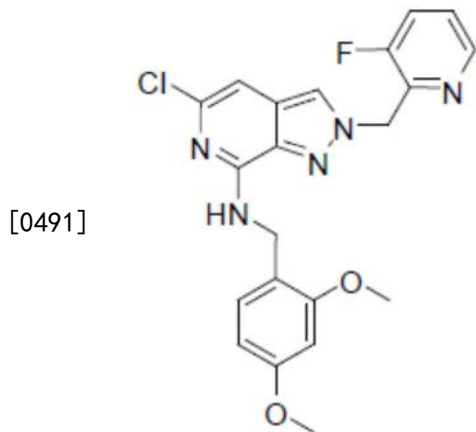


[0487] 将碳酸铯(78mg, 0.239mmol)添加至3-(7-氨基-4-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(50mg, 0.119mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑(24.93mg, 0.119mmol)于1,4-二噁烷(2.0ml)和水(0.2ml)中的混合物中并且然后将反应物用N₂鼓泡2min。添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (0.012mmol)后,将反应物在微波照射下在120℃下搅拌1.5h。用甲醇稀释反应混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{24}H_{20}N_7O$ 的LC-MS计算值: 422.2 (M+H)⁺; 实验值: 422.2 (M+H)⁺。

[0488] 实施例14. 3-(7-氨基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



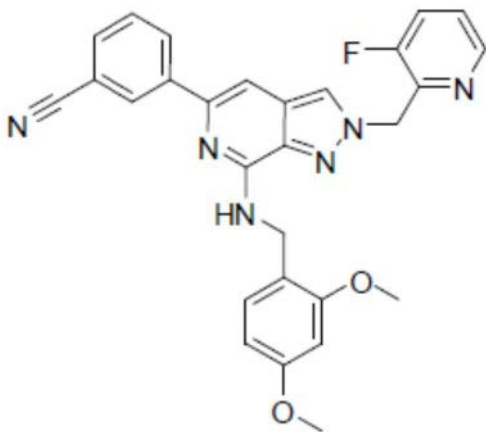
[0490] 步骤A. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺



[0492] 在0℃下向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺

(1000mg, 3.14mmol)、(3-氟吡啶-2-基)甲醇(0.379mL, 3.76mmol)和三苯基膦(1646mg, 6.27mmol)于DCM(15mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.741mL, 3.76mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌过夜。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(477mg, 36%)。 $C_{21}H_{20}ClFN_5O_2$ 的LC-MS计算值: 428.1 (M+H)⁺; 实验值: 428.2 (M+H)⁺。

[0493] 步骤B.3- (7-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



[0494]

[0495] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(1150mg, 2.69mmol)和(3-氰基苯基)硼酸(790mg, 5.38mmol)于1,4-二噁烷(10.0mL)和水(1.00mL)中的混合物中添加碳酸铯(1751mg, 5.38mmol)。将所得混合物用N₂鼓泡2min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(211mg, 0.269mmol)。将反应混合物在微波照射下在120℃下搅拌90分钟。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物, (647mg, 49%)。 $C_{28}H_{24}FN_6O_2$ 的LC-MS计算值: 495.2 (M+H)⁺; 实验值: 495.2 (M+H)⁺。

[0496] 步骤C.3- (7-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



[0497]

[0498] 将3- (7-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(647.3mg, 1.309mmol, 48.7%产率)于TFA(5mL)中的溶液在100℃下搅拌30min。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和NaHCO₃水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(374mg, 83%)。 $C_{19}H_{14}FN_6$ 的LC-MS计算值: 345.1 (M+H)⁺; 实验值: 345.3 (M+H)⁺。

[0499] 步骤D.3- (7-氨基-4-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

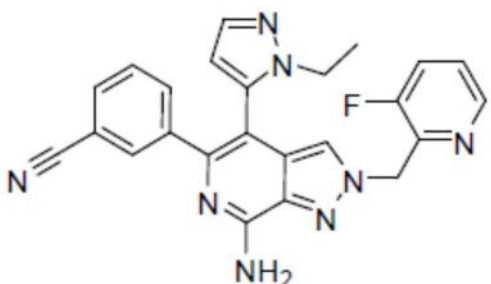
[0500]



[0501] 将3-(7-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(2000mg, 5.81mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(2067mg, 11.62mmol)于THF(10mL)中的混合物在0℃下搅拌1h。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物。 $C_{19}H_{13}BrFN_6$ 的LC-MS计算值: 423.0 (M+H)⁺和425.0 (M+H)⁺; 实验值: 423.0 (M+H)⁺和425.0 (M+H)⁺。

[0502] 步骤E. 3-(7-氨基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

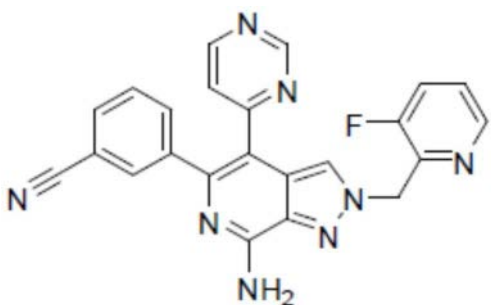
[0503]



[0504] 将碳酸铯(30.8mg, 0.095mmol)添加至3-(7-氨基-4-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(20mg, 0.047mmol)和1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(10.49mg, 0.047mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)和水(2mL)中的混合物中。将反应物用N₂鼓泡2min并且然后添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(4.73μmol)。将所得反应混合物在微波照射下在120℃下搅拌1.5h。用甲醇稀释反应混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{24}H_{20}FN_8$ 的LC-MS计算值: 439.2 (M+H)⁺; 实验值: 439.3 (M+H)⁺。

[0505] 实施例15. 3-(7-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

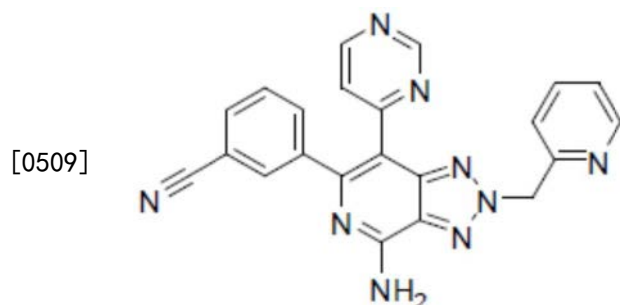
[0506]



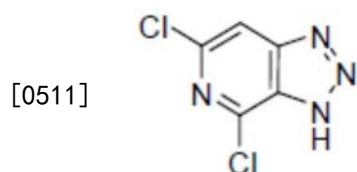
[0507] 首先用N₂吹扫3-(7-氨基-4-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(20mg, 0.047mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(52.3mg, 0.142mmol)、氯化铜(I)(5.61mg, 0.057mmol)、氯化锂(2.404mg, 0.057mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(5.46mg, 4.73μmol)于THF(1mL)中的混合物,并且然后在90℃下加热并搅拌2h。用甲醇稀释反应物并用制备型LCMS(pH=2)纯化以获得最终所需产物。 $C_{23}H_{16}FN_8$ 的LC-MS计算值: 423.1 (M+H)⁺; 实

验值:423.3(M+H)⁺。

[0508] 实施例16. 3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

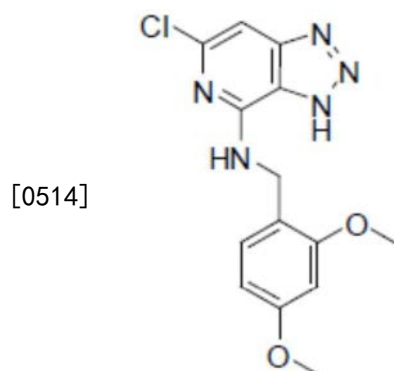


[0510] 步骤A.4,6-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶



[0512] 在0℃下将NaNO₂ (3.88g, 56.2mmol) 于水 (3mL) 中的溶液添加至2,6-二氯吡啶-3,4-二胺 (10g, 56mmol) 于37%盐酸 (5mL) 中的溶液中。将所述溶液搅拌30min。添加水 (20mL) 并过滤白色沉淀,用水洗涤,并干燥以获得所需产物。C₅H₃Cl₂N₄的LC-MS计算值:189.0(M+H)⁺; 实验值:189.0(M+H)⁺。

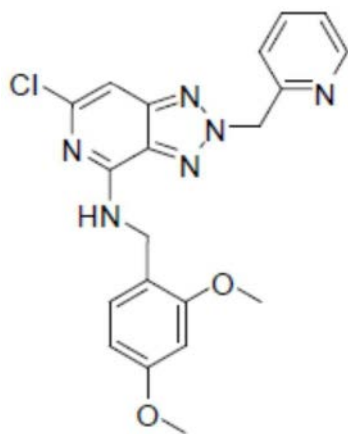
[0513] 步骤B.6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



[0515] 将4,6-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶 (600mg, 3.17mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (0.53mL, 3.49mmol) 和三乙胺 (0.53mL, 3.81mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物在110℃下搅拌3天。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物 (875mg, 86%)。C₁₄H₁₅ClN₅O₂的LC-MS计算值:320.1(M+H)⁺; 实验值:320.3(M+H)⁺。

[0516] 步骤C.6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

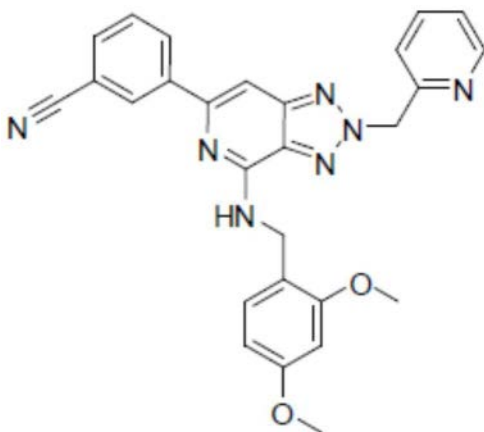
[0517]



[0518] 在0℃下向6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(875mg, 2.74mmol)、吡啶-2-基甲醇(0.317mL, 3.28mmol)和三苯基膦(1436mg, 5.47mmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.647mL, 3.28mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(375mg, 33.4%产率)。C₂₀H₂₀ClN₆O₂的LC-MS计算值: 411.1 (M+H)⁺; 实验值: 411.2 (M+H)⁺。

[0519] 步骤D. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

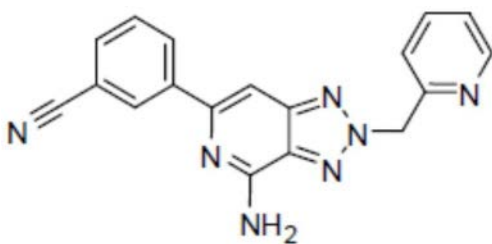
[0520]



[0521] 向6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(375mg, 0.913mmol)和(3-氰基苯基)硼酸(268mg, 1.825mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1.00mL)中的混合物中添加碳酸铯(595mg, 1.825mmol)。用N₂吹扫所得混合物并且然后添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(71.8mg, 0.091mmol)。将反应混合物在微波照射下在120℃下搅拌90min。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(300mg, 68.9%)。C₂₇H₂₄N₇O₂的LC-MS计算值: 478.2 (M+H)⁺; 实验值: 478.3 (M+H)⁺。

[0522] 步骤E. 3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

[0523]



[0524] 将3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(300.3mg, 0.629mmol)于TFA(5mL)中的溶液在100℃下搅拌30min。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和NaHCO₃水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(175mg, 85%)。C₁₈H₁₄N₇的LC-MS计算值:328.1(M+H)⁺;实验值:328.2(M+H)⁺。

[0525] 步骤F.3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

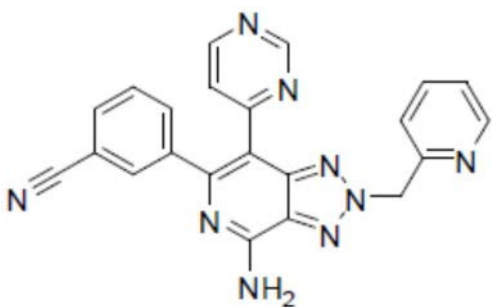
[0526]



[0527] 将3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(175mg, 0.535mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(100mg, 0.561mmol)于THF(10mL)中的混合物在0℃下搅拌30min并且然后用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。分离有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化所得残余物以提供所需产物(135mg, 62.2%)。C₁₈H₁₃BrN₇的LC-MS计算值:406.0(M+H)⁺和408.0(M+H)⁺;实验值:406.1(M+H)⁺和408.2(M+H)⁺。

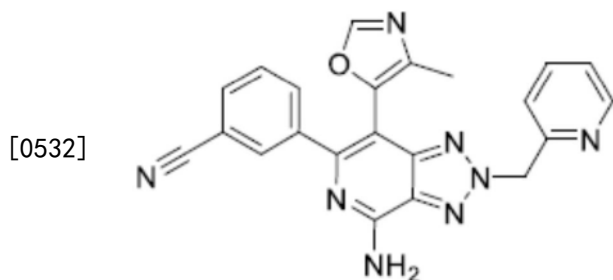
[0528] 步骤G.3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

[0529]



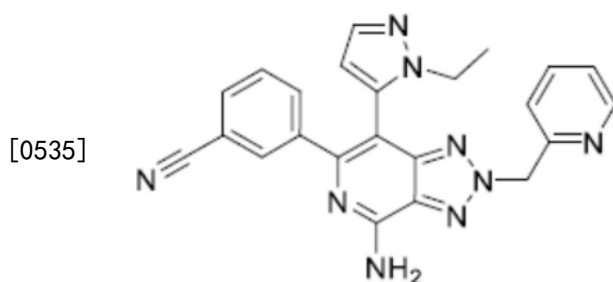
[0530] 首先用N₂吹扫3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(182mg, 0.448mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(496mg, 1.344mmol)和氯化铜(I)(53.2mg, 0.538mmol)、氯化锂(22.79mg, 0.538mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(51.8mg, 0.045mmol)于THF(1mL)中的混合物,并且然后在90℃下加热并搅拌2h。用甲醇稀释反应物并用制备型LCMS(pH=2)纯化以获得所需产物。C₂₂H₁₆N₉的LC-MS计算值:406.2(M+H)⁺;实验值:406.2(M+H)⁺。

[0531] 实施例17. 3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



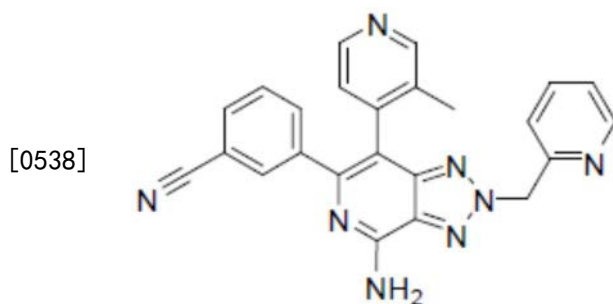
[0533] 将碳酸铯 (30.8mg, 0.095mmol) 添加至 3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈 (20mg, 0.047mmol) 和 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑 (9.88mg, 0.047mmol) 于 1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物中。将反应物用 N_2 鼓泡 2min 并添加氯 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯 (II) (3.5mg, 4.73 μ mol)。将反应物在微波照射下在 120℃ 下搅拌 1.5h。用甲醇稀释混合物。制备型 HPLC (pH=2) 上的直接纯化提供所需产物。 $C_{22}H_{17}N_8O$ 的 LC-MS 计算值: 409.2 (M+H)⁺; 实验值: 409.2 (M+H)⁺。

[0534] 实施例18. 3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



[0536] 将碳酸铯 (292mg, 0.896mmol) 添加至 3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈 (182mg, 0.448mmol) 和 (1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸 (62.7mg, 0.448mmol) 于 1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (2mL) 中的混合物中。将所得反应混合物用 N_2 鼓泡 2min 并且然后添加氯 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯 (II) (0.045mmol)。将反应混合物在 120℃ 下搅拌 1.5h。用甲醇稀释反应混合物。制备型 HPLC 上的直接纯化提供所需产物。 $C_{23}H_{20}N_9$ 的 LC-MS 计算值: 422.2 (M+H)⁺; 实验值: 422.3 (M+H)⁺。

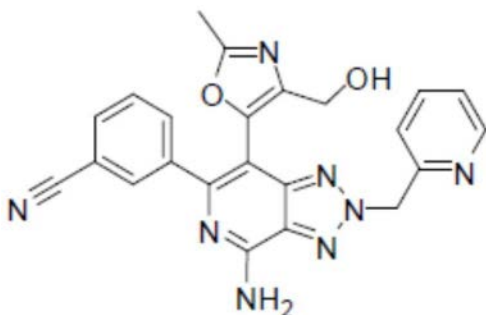
[0537] 实施例19. 3-(4-氨基-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



[0539] 上述标题化合物是根据实施例18中所述的程序合成,不同之处在于使用(3-甲基吡啶-4-基)硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。 $C_{24}H_{19}N_8$ 的LC-MS计算值:419.2(M+H)⁺;实验值:419.3(M+H)⁺。

[0540] 实施例20. 3-(4-氨基-7-(4-(羟甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

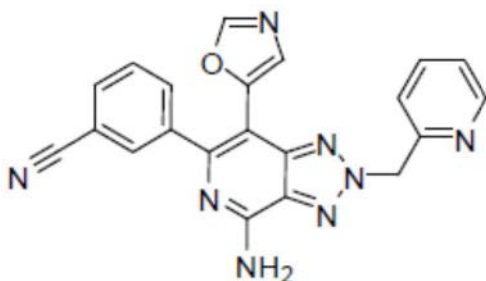
[0541]



[0542] 将碳酸铯(80mg,0.246mmol)添加至3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(50mg,0.123mmol)和4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)硼酸(66.8mg,0.246mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.2mL)中的混合物中。将反应物用N₂鼓泡1min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.012mmol)。将反应物在120℃下搅拌1.5h。添加TFA(1.0mL,12.98mmol)并且将反应混合物在100℃下搅拌60min。用甲醇稀释混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{23}H_{19}N_8O_2$ 的LC-MS计算值:439.2(M+H)⁺;实验值:439.3(M+H)⁺。

[0543] 实施例21. 3-(4-氨基-7-(噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

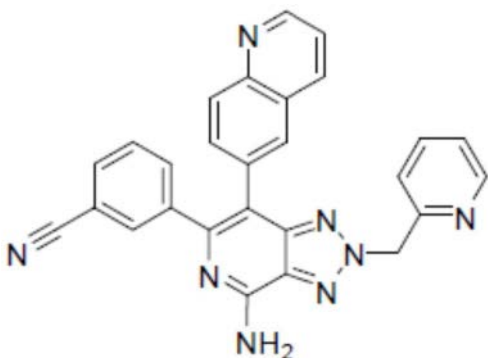
[0544]



[0545] 上述标题化合物是根据实施例18中所述的程序合成,不同之处在于使用噁唑-5-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。 $C_{21}H_{15}N_8O$ 的LC-MS计算值:395.1(M+H)⁺;实验值:395.3(M+H)⁺。

[0546] 实施例22. 3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

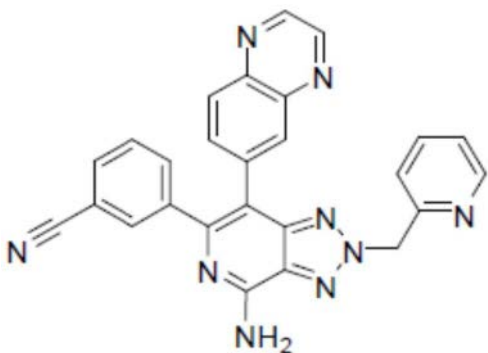
[0547]



[0548] 上述标题化合物是根据实施例18中所述的程序合成,不同之处在于使用喹啉-6-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。 $C_{27}H_{19}N_8$ 的LC-MS计算值:455.2 (M+H)⁺;实验值:455.3 (M+H)⁺。

[0549] 实施例23. 3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

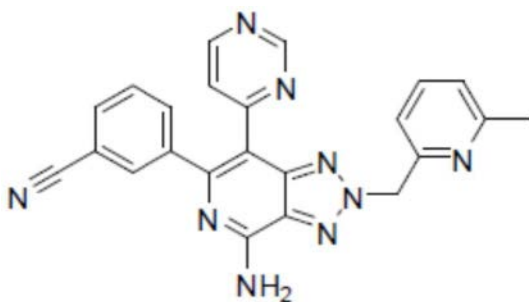
[0550]



[0551] 上述标题化合物是根据实施例18中所述的程序合成,不同之处在于使用喹啉-6-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。 $C_{26}H_{18}N_9$ 的LC-MS计算值:456.2 (M+H)⁺;实验值:456.3 (M+H)⁺。

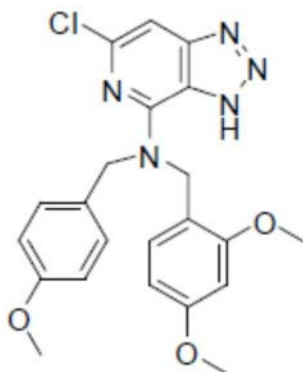
[0552] 实施例24. 3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

[0553]



[0554] 步骤A 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

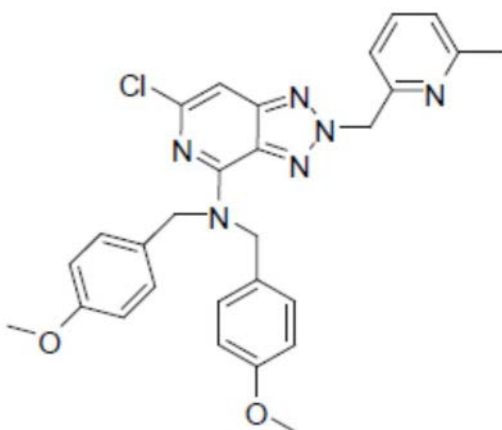
[0555]



[0556] 将4,6-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶 (600mg, 3.17mmol)、双(4-甲氧基苯甲基)胺 (899mg, 3.49mmol) 和三乙胺 (531 μ l, 3.81mmol) 于1,4-二噁烷 (1.7mL) 中的混合物在110℃下搅拌3天。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物 (875mg, 63%)。 $C_{22}H_{23}ClN_5O_3$ 的LC-MS计算值: 440.1 (M+H)⁺; 实验值: 440.3 (M+H)⁺。

[0557] 步骤B. 6-氯-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

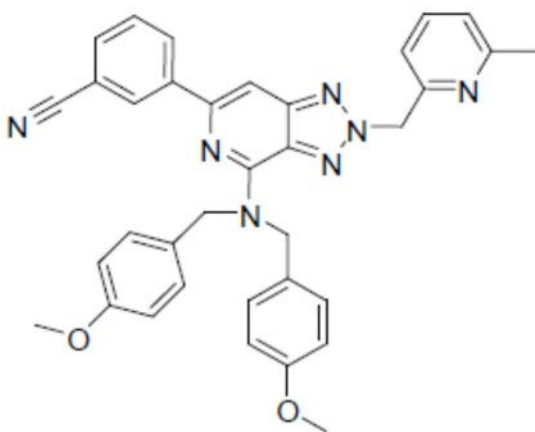
[0558]



[0559] 在0℃下向6-氯-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺 (875mg, 2.135mmol)、(6-甲基吡啶-2-基)甲醇 (315mg, 2.56mmol) 和三苯基膦 (1120mg, 4.27mmol) 于DCM (20mL) 中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.504mL, 2.56mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌过夜。硅胶上的直接纯化提供所需产物 (353mg, 32%)。 $C_{28}H_{28}ClN_6O_2$ 的LC-MS计算值: 515.2 (M+H)⁺; 实验值: 515.2 (M+H)⁺。

[0560] 步骤C. 3-(4-(双(4-甲氧基苯甲基)氨基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

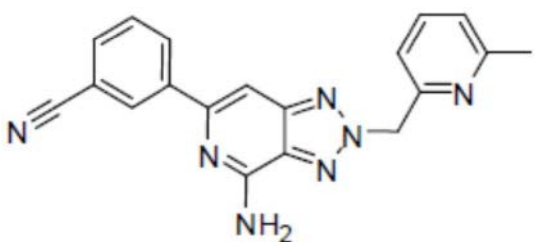
[0561]



[0562] 将碳酸铯(447mg,1.371mmol)添加至6-氯-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(353mg,0.685mmol)和(3-氰基苯基)硼酸(201mg,1.371mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1.00mL)中的混合物中。将所得反应混合物用N₂鼓泡2min。添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(53.9mg,0.069mmol)。将反应物在微波照射下在120℃下搅拌1.5h。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(280mg,70.3%)。C₃₅H₃₂N₇O₂的LC-MS计算值:582.3(M+H)⁺;实验值:582.3(M+H)⁺。

[0563] 步骤D.3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

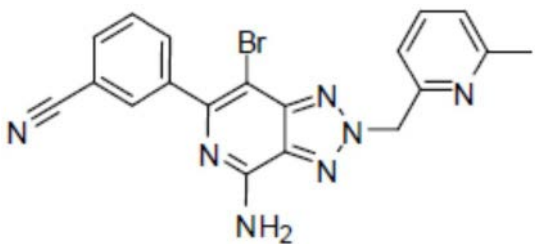
[0564]



[0565] 将3-(4-(双(4-甲氧基苯甲基)氨基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(280.3mg,0.482mmol)于TFA(5mL)中的溶液在100℃下搅拌1h。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和NaHCO₃水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(136mg,58%)。C₁₉H₁₆N₇的LC-MS计算值:342.1(M+H)⁺;实验值:342.3(M+H)⁺。

[0566] 步骤E.3-(4-氨基-7-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

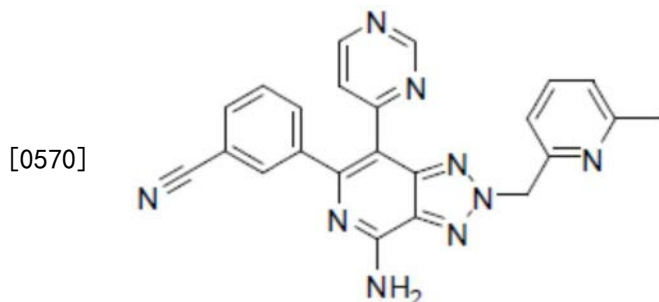
[0567]



[0568] 将3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-

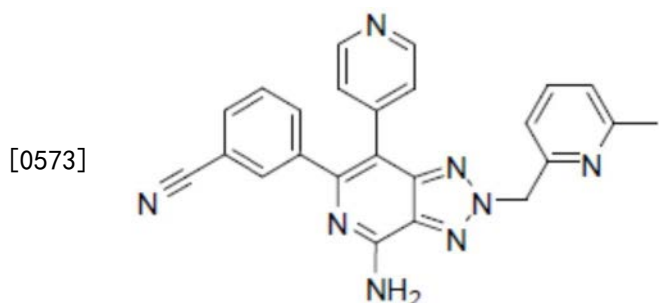
基) 苯甲腈 (136mg, 0.398mmol) 和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (142mg, 0.797mmol) 于 THF (10mL) 中的混合物在 0℃ 下搅拌 1h。硅胶上的直接纯化提供所需产物 (133mg, 79%)。 $C_{19}H_{15}BrN_7$ 的 LC-MS 计算值: 420.1 (M+H)⁺ 和 422.1 (M+H)⁺; 实验值: 420.1 (M+H)⁺ 和 422.2 (M+H)⁺。

[0569] 步骤 F.3- (4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈



[0571] 首先用 N_2 吹扫 3-(4-氨基-7-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈 (182mg, 0.433mmol)、4-(三丁基锡烷基) 嘧啶 (480mg, 1.299mmol) 和氯化铜(I) (51.4mg, 0.520mmol)、氯化锂 (22.03mg, 0.520mmol) 和四(三苯基膦) 钯(0) (50.0mg, 0.043mmol) 于 THF (1mL) 中的混合物, 并且然后在 90℃ 下加热并搅拌 2h。用甲醇稀释反应物并用制备型 LCMS (pH=2) 纯化以获得所需产物。 $C_{23}H_{18}N_9$ 的 LC-MS 计算值: 420.2 (M+H)⁺; 实验值: 420.3 (M+H)⁺。

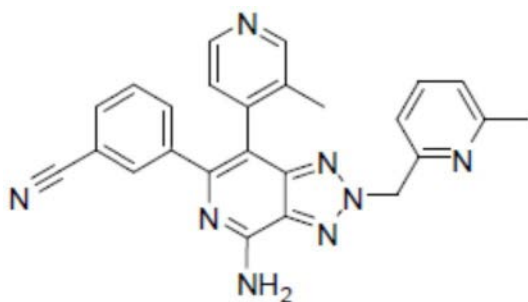
[0572] 实施例 25. 3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈



[0574] 将碳酸铯 (78mg, 0.238mmol) 添加至 3-(4-氨基-7-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈 (50mg, 0.119mmol) 和吡啶-4-基硼酸 (14.62mg, 0.119mmol) 于 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物中。将所得混合物用 N_2 鼓泡 25min 并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II) (9.36mg, 0.012mmol)。将反应物在微波照射下在 120℃ 下搅拌 1.5h。用甲醇稀释反应混合物。制备型 HPLC 上的直接纯化提供所需产物。 $C_{24}H_{19}N_8$ 的 LC-MS 计算值: 419.2 (M+H)⁺; 实验值: 419.3 (M+H)⁺。

[0575] 实施例 26. 3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

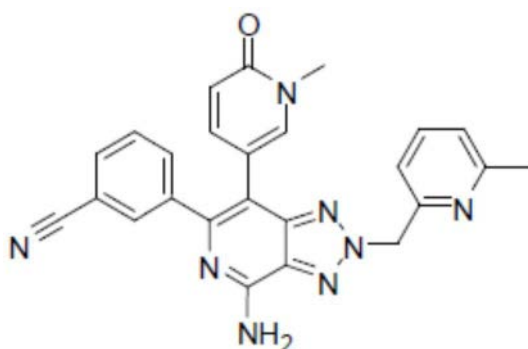
[0576]



[0577] 上述标题化合物是根据实施例25中所述的程序合成,不同之处在于使用(3-甲基吡啶-4-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{25}H_{21}N_8$ 的LC-MS计算值:433.2 (M+H)⁺;实验值:433.3 (M+H)⁺。

[0578] 实施例27. 3-(4-氨基-7-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

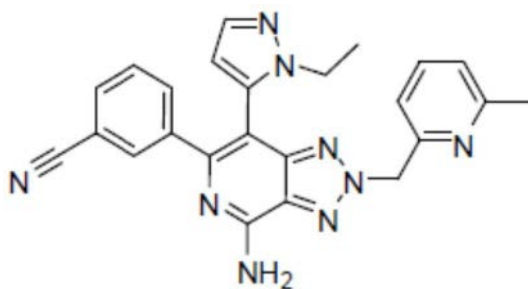
[0579]



[0580] 上述标题化合物是根据实施例25中所述的程序合成,不同之处在于使用(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{25}H_{21}N_8O$ 的LC-MS计算值:449.2 (M+H)⁺;实验值:449.3 (M+H)⁺。

[0581] 实施例28. 3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

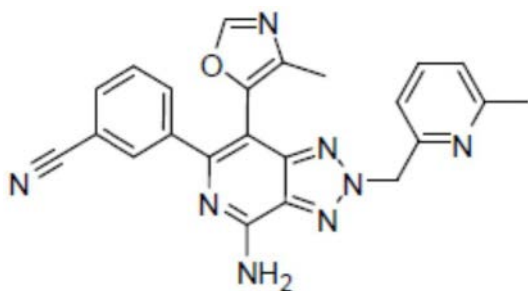
[0582]



[0583] 上述标题化合物是根据实施例25中所述的程序合成,不同之处在于使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{24}H_{22}N_9$ 的LC-MS计算值:436.2 (M+H)⁺;实验值:436.3 (M+H)⁺。

[0584] 实施例29. 3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

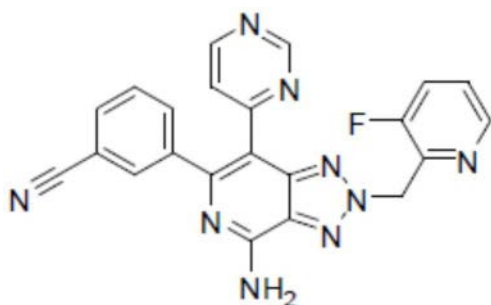
[0585]



[0586] 上述标题化合物是根据实施例25中所述的程序合成,不同之处在于使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{23}H_{19}N_8O$ 的LC-MS计算值:423.2(M+H)⁺;实验值:423.3(M+H)⁺。

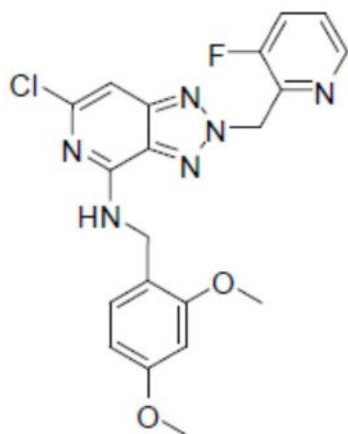
[0587] 实施例30. 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

[0588]



[0589] 步骤A.6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

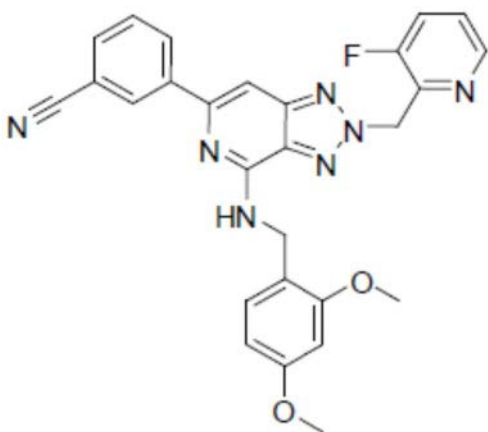
[0590]



[0591] 在0℃下向6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1000mg, 3.13mmol)、(3-氟吡啶-2-基)甲醇(477mg, 3.75mmol)和三苯基膦(1641mg, 6.25mmol)于DCM(1.7mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(739μl, 3.75mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(433mg, 32%)。 $C_{20}H_{19}ClFN_6O_2$ 的LC-MS计算值:429.1(M+H)⁺;实验值:429.3(M+H)⁺。

[0592] 步骤B.3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

[0593]



[0594] 将碳酸铯 (658mg, 2.019mmol) 添加至 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺 (433mg, 1.010mmol) 和 (3-氰基苯基) 硼酸 (297mg, 2.019mmol) 于 1,4-二噁烷 (10.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中。将所得混合物用 N_2 鼓泡 2min 并添加 (SP-4-4)-[2'-氨基[1,1'-联苯]-2-基]氯[二环己基[2',4',6'-叁(1-甲基乙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦]钯 (79mg, 0.101mmol)。将反应混合物在微波照射下在 120℃ 下搅拌 1.5h。用 20mL 乙酸乙酯和 20mL 水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物 (357mg, 71%)。 $C_{27}H_{23}FN_7O_2$ 的 LC-MS 计算值: 496.2 (M+H)⁺; 实验值: 496.3 (M+H)⁺。

[0595] 步骤 C.3- (4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

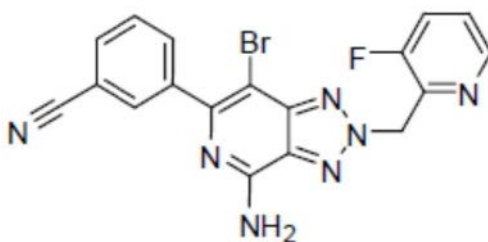
[0596]



[0597] 将 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈 (357.3mg, 0.721mmol) 于 TFA (5mL) 中的溶液在 100℃ 下搅拌 1h。在减压下蒸发 TFA 并且然后添加 20mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和 20mL 乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物 (213mg, 61%)。 $C_{18}H_{13}FN_7$ 的 LC-MS m/z 计算值: 346.1 (M+H)⁺; 实验值: 346.3 (M+H)⁺。

[0598] 步骤 D.3- (4-氨基-7-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

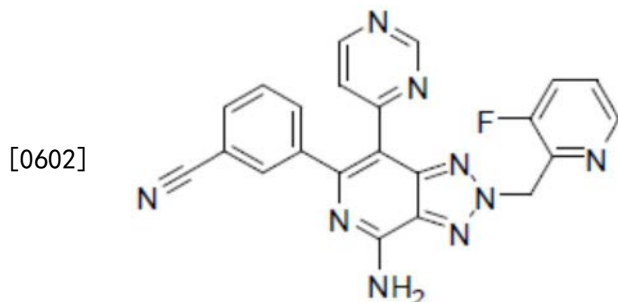
[0599]



[0600] 将 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)

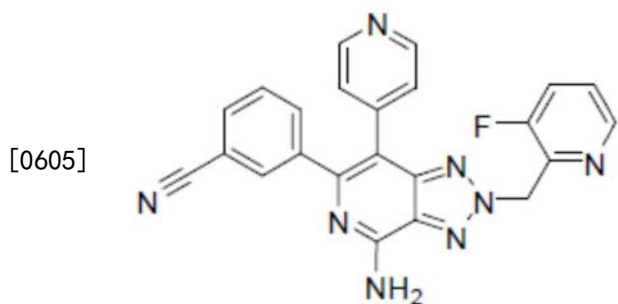
苯甲腈 (213mg, 0.617mmol) 和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (220mg, 1.234mmol) 于 THF (5mL) 中的混合物在 0℃ 下搅拌 1h。硅胶上的直接纯化提供所需产物 (175mg, 67%)。 $C_{18}H_{12}BrFN_7$ 的 LC-MS 计算值: 424.0 (M+H)⁺ 和 426.0 (M+H)⁺; 实验值: 424.3 (M+H)⁺ 和 426.3 (M+H)⁺。

[0601] 步骤 E.3- (4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈



[0603] 首先用 N_2 吹扫 3-(4-氨基-7-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈 (220mg, 0.519mmol)、4-(三丁基锡烷基) 嘧啶 (383mg, 1.037mmol) 和氯化铜(I) (61.6mg, 0.622mmol)、氯化锂 (26.4mg, 0.622mmol) 和四(三苯基膦) 钯(0) (59.9mg, 0.052mmol) 于 THF (1mL) 中的混合物, 并且然后在 90℃ 下加热并搅拌 2h。用甲醇稀释反应物并用制备型 LCMS (pH=2) 纯化以获得所需产物。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) ppm 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J_1=4.60$ Hz, $J_2=1.32$ Hz, 1H), 7.90-8.30 (bs, 2H), 7.76-7.89 (m, 3H), 7.66 (dd, $J_1=5.25$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 6.25 (s, 2H)。 $C_{22}H_{15}FN_9$ 的 LC-MS 计算值: 424.1 (M+H)⁺; 实验值: 424.3 (M+H)⁺。

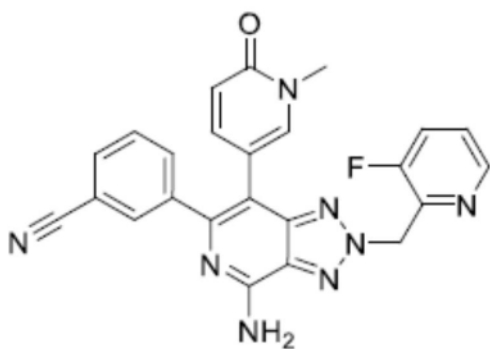
[0604] 实施例 31. 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈



[0606] 将碳酸铯 (46.1mg, 0.141mmol) 添加至 3-(4-氨基-7-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈 (30mg, 0.071mmol) 和吡啶-4-基硼酸 (17.38mg, 0.141mmol) 于 1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物中。将所得混合物用 N_2 鼓泡 2min 并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II) (5.56mg, 7.07 μ mol)。将反应混合物在微波照射下在 120℃ 下搅拌 1.5h。用甲醇稀释反应混合物。制备型 HPLC 上的直接纯化提供所需产物。 $C_{23}H_{16}FN_8$ 的 LC-MS 计算值: 423.1 (M+H)⁺; 实验值: 423.3 (M+H)⁺。

[0607] 实施例 32. 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

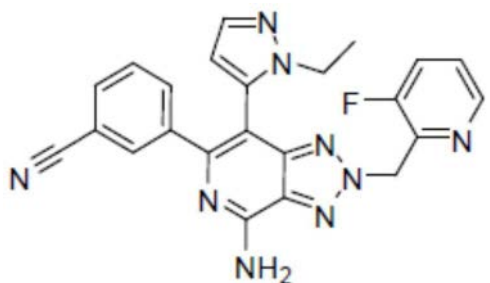
[0608]



[0609] 上述标题化合物是根据实施例31中所述的程序合成,不同之处在于使用(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{24}H_{18}FN_8O$ 的LC-MS计算值: 453.2(M+H)⁺;实验值:453.3(M+H)⁺。

[0610] 实施例33. 3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

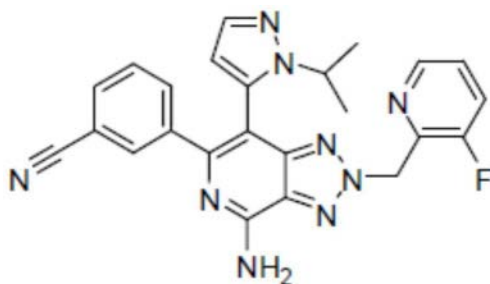
[0611]



[0612] 上述标题化合物是根据实施例31中所述的程序合成,不同之处在于使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{23}H_{19}FN_9$ 的LC-MS计算值:440.2(M+H)⁺;实验值:440.3(M+H)⁺。

[0613] 实施例34. 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

[0614]



[0615] 上述标题化合物是根据实施例31中所述的程序合成,不同之处在于使用(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{24}H_{21}FN_9$ 的LC-MS计算值:454.2(M+H)⁺;实验值:454.3(M+H)⁺。

[0616] 实施例35. 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

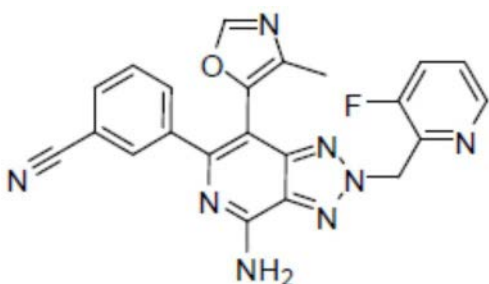
[0617]



[0618] 上述标题化合物是根据实施例31中所述的程序合成,不同之处在于使用(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{22}H_{17}FN_9$ 的LC-MS计算值:426.2(M+H)⁺;实验值:426.3(M+H)⁺。

[0619] 实施例36. 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

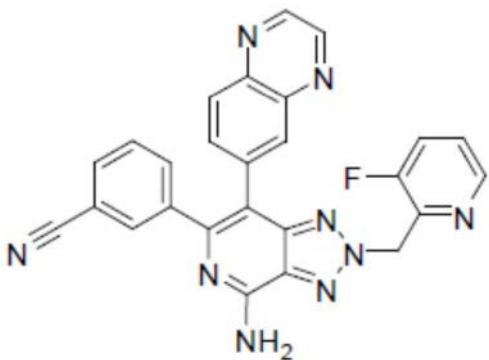
[0620]



[0621] 上述标题化合物是根据实施例31中所述的程序合成,不同之处在于使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{22}H_{16}FN_8O$ 的LC-MS计算值:427.1(M+H)⁺;实验值:427.3(M+H)⁺。

[0622] 实施例37. 3-(4-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(喹喔啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

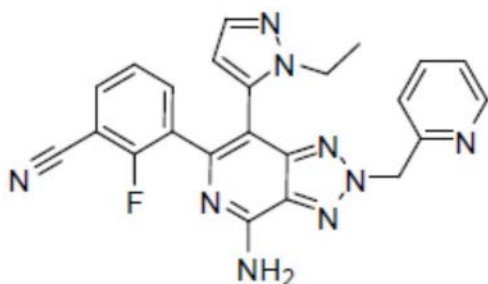
[0623]



[0624] 上述标题化合物是根据实施例31中所述的程序合成,不同之处在于使用喹喔啉-6-基硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{26}H_{17}FN_9$ 的LC-MS计算值:474.2(M+H)⁺;实验值:474.3(M+H)⁺。

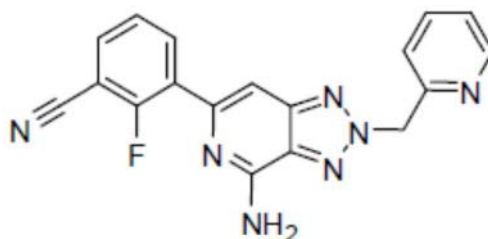
[0625] 实施例38. 3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

[0626]



[0627] 步骤A.3- (4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

[0628]



[0629] 向6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(300mg,0.730mmol)和(3-氰基-2-氟苯基)硼酸(241mg,1.460mmol)的混合物中添加碳酸铯(476mg,1.460mmol)。将反应物用N₂鼓泡2min。将反应物在120℃下搅拌1.5h。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(260mg,72%)。

[0630] 从前述步骤获得TFA(5.0mL)中的中间体(260mg,0.525mmol),并且将反应物在100℃下搅拌1h。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和NaHCO₃水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(151mg,83%)。C₁₈H₁₃FN₇的LC-MS计算值:346.1(M+H)⁺;实验值:346.3(M+H)⁺。

[0631] 步骤B.3- (4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

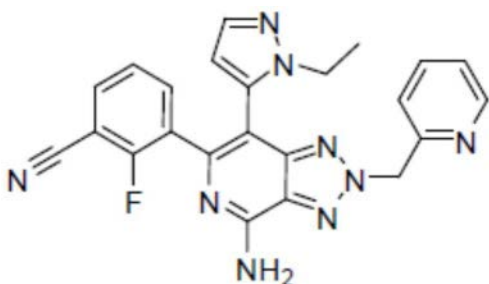
[0632]



[0633] 将3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈(151mg,0.437mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(86mg,0.481mmol)于THF(10mL)中的混合物在0℃下搅拌1h。硅胶上的直接纯化提供所需产物(144mg,78%)。C₁₈H₁₂BrFN₇的LC-MS计算值:424.0(M+H)⁺和426.0(M+H)⁺;实验值:424.3(M+H)⁺和426.3(M+H)⁺。

[0634] 步骤C.3- (4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

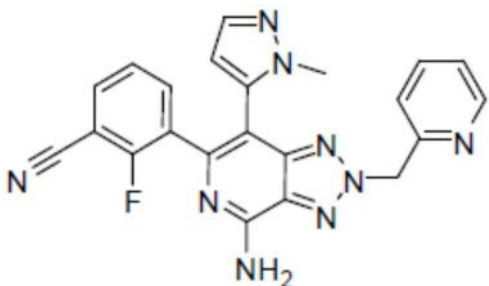
[0635]



[0636] 将碳酸铯 (23.04mg, 0.071mmol) 添加至 3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈 (30mg, 0.071mmol) 和 (1-乙基-1H-吡唑-5-基) 硼酸 (19.79mg, 0.141mmol) 于 1,4-二噁烷 (2.0ml) 和水 (0.2ml) 中的混合物中。将反应物用 N_2 鼓泡 2min 并添加氯 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯 (II) (7.07 μ mol)。将反应物在 120℃ 下搅拌 1.5h。制备型 HPLC 上的直接纯化提供所需产物。 $C_{23}H_{19}FN_9$ 的 LC-MS 计算值: 440.2 (M+H)⁺; 实验值: 440.3 (M+H)⁺。

[0637] 实施例 39. 3-(4-氨基-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

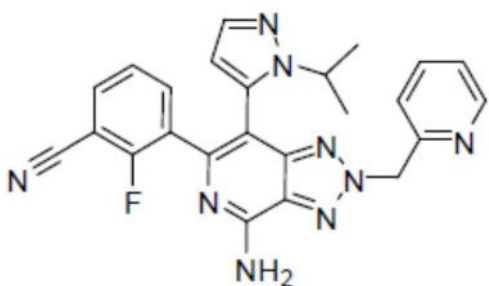
[0638]



[0639] 上述标题化合物是根据实施例 38 中所述的程序合成, 不同之处在于使用 (1-甲基-1H-吡唑-5-基) 硼酸而非使用 (1-乙基-1H-吡唑-5-基) 硼酸。 $C_{22}H_{17}FN_9$ 的 LC-MS 计算值: 426.2 (M+H)⁺; 实验值: 426.3 (M+H)⁺。

[0640] 实施例 40. 3-(4-氨基-7-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

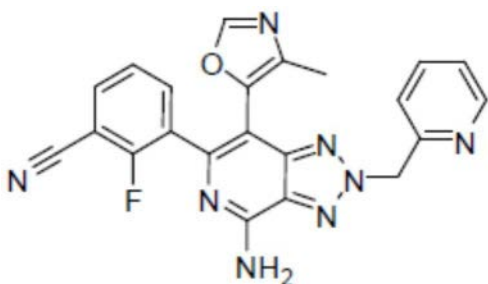
[0641]



[0642] 上述标题化合物是根据实施例 38 中所述的程序合成, 不同之处在于使用 (1-异丙基-1H-吡唑-5-基) 硼酸而非使用 (1-乙基-1H-吡唑-5-基) 硼酸。 $C_{24}H_{21}FN_9$ 的 LC-MS 计算值: 454.2 (M+H)⁺; 实验值: 454.3 (M+H)⁺。

[0643] 实施例 41. 3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

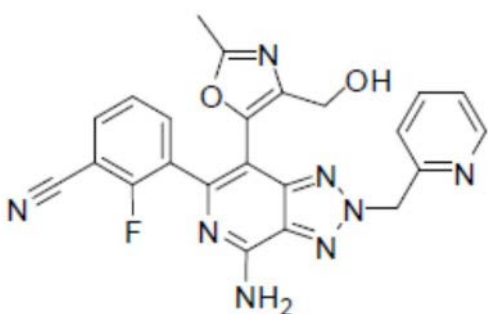
[0644]



[0645] 上述标题化合物是根据实施例38中所述的程序合成,不同之处在于使用(4-甲基噁唑-5-基)硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。 $C_{22}H_{16}FN_8O$ 的LC-MS计算值:427.1 (M+H)⁺;实验值:427.3 (M+H)⁺。

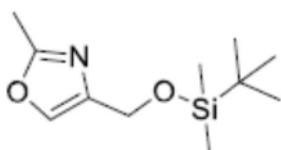
[0646] 实施例42. 3-(4-氨基-7-(4-(羟甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

[0647]



[0648] 步骤A.4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2-甲基噁唑

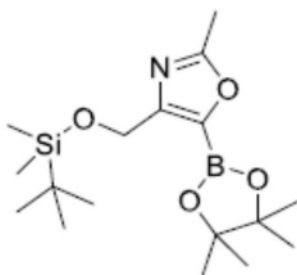
[0649]



[0650] 在圆底烧瓶中在N₂下在室温下,用叔丁基氯二甲基硅烷(8.52g,53.7mmol)、接着用咪唑(3.69g,53.67mmol)处理2-甲基噁唑-4-基)甲醇(5.40g,26.8mmol)于CH₂Cl₂(56.0mL)中的溶液并且将所得悬浮液在室温下搅拌1h。然后添加水,并且用CH₂Cl₂萃取混合物。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并经由柱色谱(庚烷/乙酸乙酯)纯化以获得所需产物。 $C_{11}H_{22}NO_2Si$ 的LC-MS计算值:228.1 (M+H)⁺;实验值:228.3 (M+H)⁺。

[0651] 步骤B.4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑

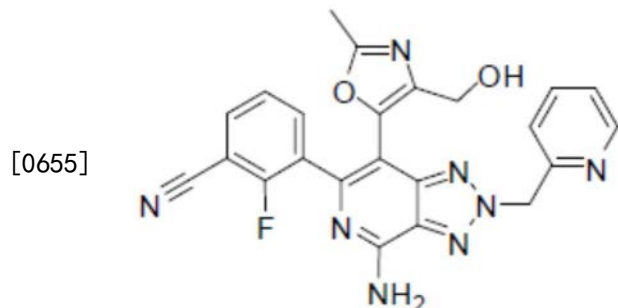
[0652]



[0653] 在N₂气氛下,向烧瓶中装填[Ir(OMe)(1,5-cod)]₂(13mg,0.019mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.085mL,0.58mmol)和戊烷(2.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌10至15min。添加4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶基(dtbpy)(10.5mg,0.039mmol),并且将

反应混合物再搅拌20min。然后添加二乙醚(2.0mL)中的4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2-甲基噁唑(83mg, 0.39mmol), 并且将所得混合物在室温下搅拌直至完成。在减压下去除溶剂, 并且用戊烷洗涤粗物质以提供所需产物。 $C_{17}H_{33}BN_4O_4Si$ 的LC-MS计算值: 354.2 (M+H)⁺; 实验值: 354.2 (M+H)⁺。

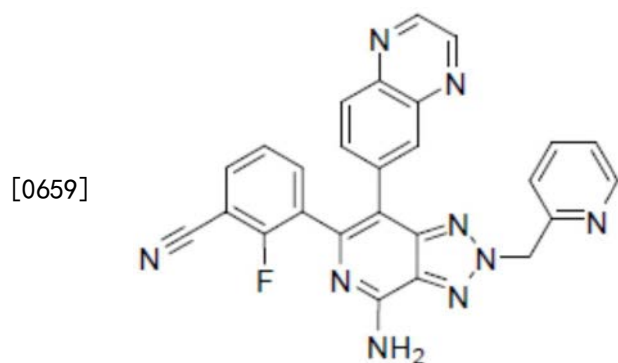
[0654] 步骤C.3- (4-氨基-7- (4- (羟甲基) -2-甲基噁唑-5-基) -2- (吡啶-2-基甲基) -2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) -2-氟苯甲腈



[0656] 将碳酸铯(77mg, 0.236mmol)添加至3- (4-氨基-7-溴-2- (吡啶-2-基甲基) -2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) -2-氟苯甲腈(50mg, 0.118mmol)和4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2-甲基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑(83mg, 0.236mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.20mL)中的混合物中。将反应物用N₂鼓泡2min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2- (2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(9.20mg, 0.012mmol)。将反应物在120℃下搅拌1.5h。

[0657] 向反应混合物中添加TFA(1.0mL, 12.98mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1h。用甲醇稀释反应混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{23}H_{18}FN_8O_2$ 的LC-MS计算值: 457.2 (M+H)⁺; 实验值: 457.3 (M+H)⁺。

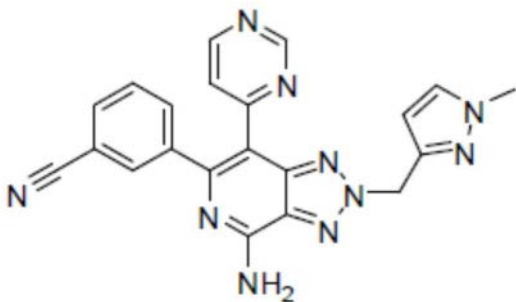
[0658] 实施例43. 3- (4-氨基-2- (吡啶-2-基甲基) -7- (喹啉-6-基) -2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) -2-氟苯甲腈



[0660] 标题化合物是根据实施例38中所述的程序合成, 不同之处在于使用喹啉-6-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。 $C_{26}H_{17}FN_9$ 的LC-MS计算值: 474.2 (M+H)⁺; 实验值: 474.3 (M+H)⁺。

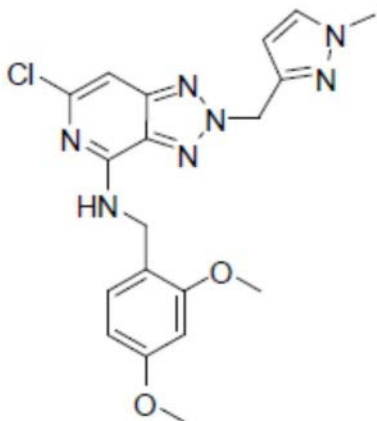
[0661] 实施例44. 3- (4-氨基-2- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基) -7- (嘧啶-4-基) -2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

[0662]



[0663] 步骤A 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

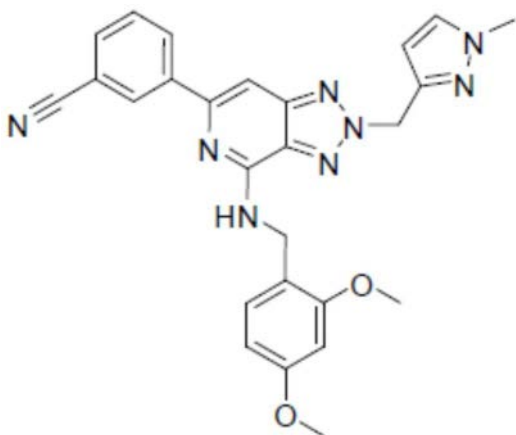
[0664]



[0665] 在0℃下向6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1000mg, 3.13mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇(421mg, 3.75mmol)和三苯基膦(1641mg, 6.25mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.739mL, 3.75mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(345mg, 27%)。C₁₉H₂₁ClN₇O₂的LC-MS计算值: 414.1 (M+H)⁺; 实验值: 414.2 (M+H)⁺。

[0666] 步骤B. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

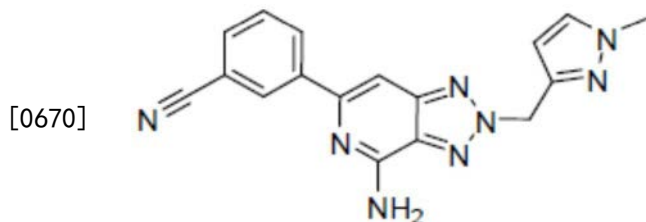
[0667]



[0668] 将碳酸铯(543mg, 1.667mmol)添加至6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(345mg, 0.834mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(245mg, 1.667mmol)于1,4-二噁烷(10ml)和水(1.00ml)中的混合物中。将反应物用N₂鼓泡2min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨

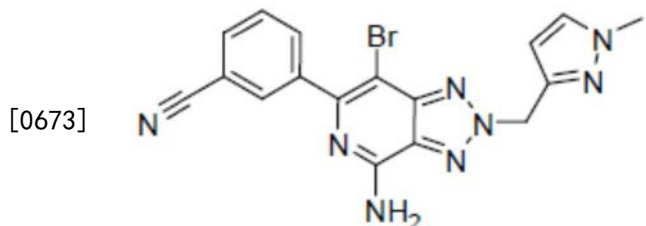
基-1,1'-联苯)]钯(II) (65.6mg, 0.083mmol)。将反应物在120℃下搅拌1.5h。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(305mg, 76%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2$ 的LC-MS计算值:481.2(M+H)⁺;实验值:481.3(M+H)⁺。

[0669] 步骤C.3- (4-氨基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



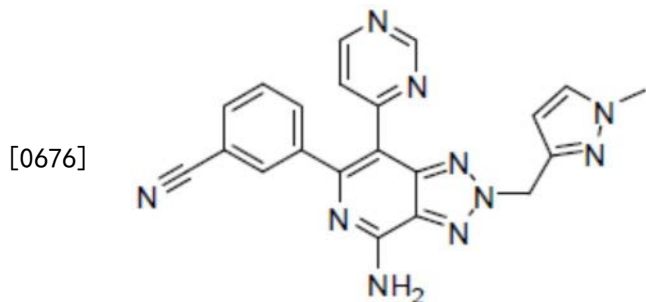
[0671] 将3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(305.3mg, 0.635mmol)于TFA(5mL)中的溶液在100℃下搅拌1h。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和 NaHCO_3 水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(159mg, 76%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_8$ 的LC-MS计算值:331.1(M+H)⁺;实验值:331.3(M+H)⁺。

[0672] 步骤D.3- (4-氨基-7-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



[0674] 将3-(4-氨基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(159mg, 0.481mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(90mg, 0.505mmol)于THF(10mL)中的混合物在0℃下搅拌1h。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(149mg, 76%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_8$ 的LC-MS计算值:409.1(M+H)⁺和411.1(M+H)⁺;实验值:409.3(M+H)⁺和411.3(M+H)⁺。

[0675] 步骤E.3- (4-氨基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



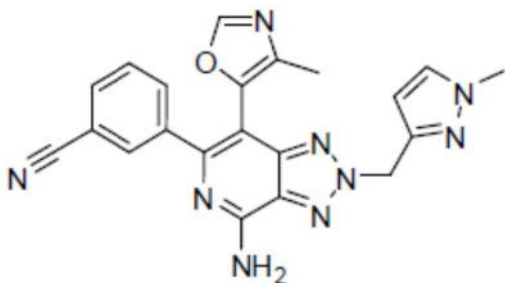
[0677] 首先用 N_2 吹扫3-(4-氨基-7-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(220mg, 0.538mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(50mg,

0.135mmol) 和氯化铜(I) (63.9mg, 0.645mmol)、氯化锂 (27.3mg, 0.645mmol) 和四(三苯基膦) 钯(0) (62.1mg, 0.054mmol) 于THF(1ml) 中的混合物, 并且然后在90℃下加热并搅拌2h。

[0678] 用甲醇稀释反应物并用制备型LCMS (pH 2) 纯化以获得所需化合物。 $C_{21}H_{17}N_{10}$ 的LC-MS计算值: 409.2 (M+H)⁺; 实验值: 409.3 (M+H)⁺。

[0679] 实施例45. 3-(4-氨基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

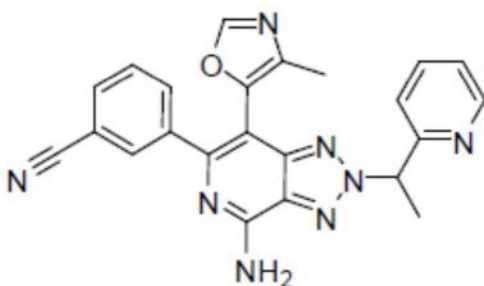
[0680]



[0681] 将碳酸铯 (159mg, 0.489mmol) 添加至3-(4-氨基-7-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈 (100mg, 0.244mmol) 和4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 噁唑 (102mg, 0.489mmol) 于1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物中。将反应物用N₂鼓泡2min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II) (17mg, 0.024mmol)。将反应物在120℃下搅拌1.5h。用甲醇稀释反应混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{21}H_{18}N_9O$ 的LC-MS计算值: 412.2 (M+H)⁺; 实验值: 412.3 (M+H)⁺。

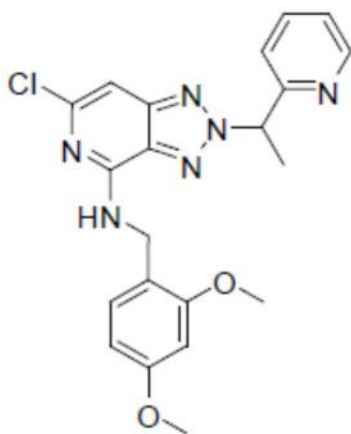
[0682] 实施例46. 3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(1-(吡啶-2-基) 乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

[0683]



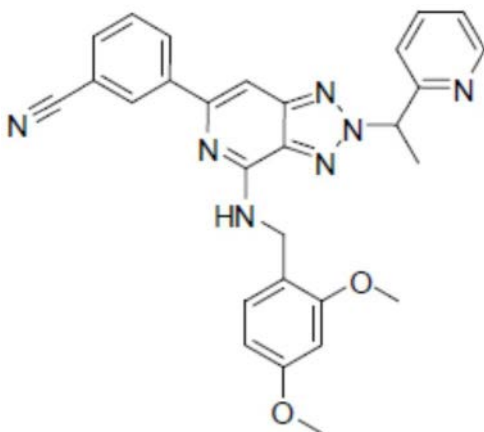
[0684] 步骤A.6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(1-(吡啶-2-基) 乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

[0685]



[0686] 将6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1000mg, 3.13mmol)、1-(吡啶-2-基)乙-1-醇(462mg, 3.75mmol)、三苯基膦(1641mg, 6.25mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.739mL, 3.75mmol)的混合物在0℃下搅拌1h。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(359mg, 27%)。 $C_{21}H_{22}ClN_6O_2$ 的LC-MS计算值: 425.1 (M+H)⁺; 实验值: 425.3 (M+H)⁺。

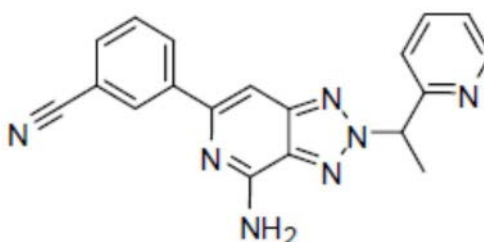
[0687] 步骤B.3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



[0688]

[0689] 将碳酸铯(551mg, 1.690mmol)添加至6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(359mg, 0.845mmol)和(3-氰基苯基)硼酸(248mg, 1.690mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1.00mL)中的混合物。将所得反应混合物用N₂鼓泡2min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(66.5mg, 0.084mmol)。将反应物在120℃下搅拌1.5h。用20mL乙酸乙酯和20mL水淬灭反应。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(347mg, 84%)。 $C_{28}H_{26}N_7O_2$ 的LC-MS计算值: 492.2 (M+H)⁺; 实验值: 492.3 (M+H)⁺。

[0690] 步骤C.3-(4-氨基-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



[0691]

[0692] 将3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)氨基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(347mg, 0.707mmol)于TFA(5.00mL)中的溶液在100℃下搅拌1h。在减压下蒸发TFA并且然后添加20mL饱和NaHCO₃水溶液和20mL乙酸乙酯。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水溶液两次。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。在硅胶柱上纯化残余物以提供所需产物(200mg, 83%)。 $C_{19}H_{16}N_7$ 的LC-MS计算值: 342.1 (M+H)⁺; 实验值: 342.3 (M+H)⁺。

[0693] 步骤D.3-(4-氨基-7-溴-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡

啉-6-基) 苯甲腈

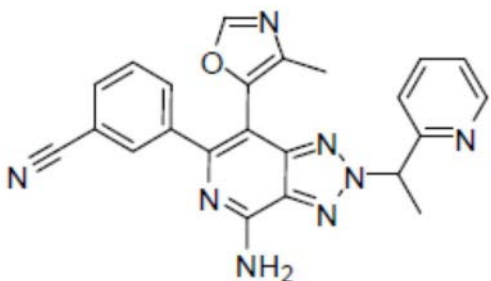
[0694]



[0695] 将3-(4-氨基-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈(200mg, 0.586mmol) 和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(115mg, 0.644mmol) 于THF (10ml) 中的混合物在0℃下搅拌1h。硅胶柱上的直接纯化提供所需产物(197mg, 80%)。 $C_{19}H_{15}BrN_7$ 的LC-MS计算值: 420.1 (M+H)⁺和422.1 (M+H)⁺; 实验值: 420.3 (M+H)⁺和422.3 (M+H)⁺。

[0696] 步骤E. 3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

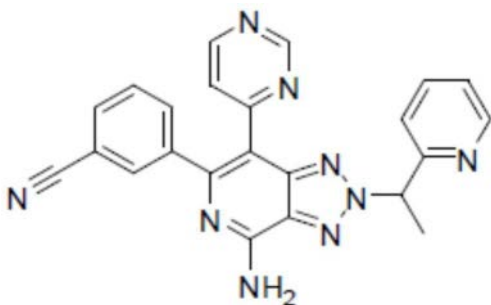
[0697]



[0698] 将碳酸铯(132mg, 0.404mmol) 添加至3-(4-氨基-7-溴-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈(85mg, 0.202mmol) 和4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 噁唑(85mg, 0.404mmol) 于1,4-二噁烷(2.0mL) 和水(0.2mL) 中的混合物中。将所得混合物用N₂鼓泡2min并添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II) (0.020mmol)。将反应物在120℃下搅拌1.5h。用甲醇稀释反应混合物。制备型HPLC上的直接纯化提供所需产物。 $C_{23}H_{19}N_8O$ 的LC-MS计算值: 423.2 (M+H)⁺; 实验值: 423.3 (M+H)⁺。

[0699] 实施例47. 3-(4-氨基-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈

[0700]

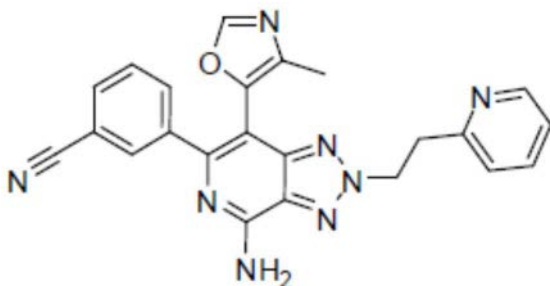


[0701] 首先用N₂吹扫3-(4-氨基-7-溴-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 苯甲腈(85mg, 0.202mmol)、4-(三丁基锡烷基) 嘧啶(50mg, 0.135mmol) 和氯化铜(I) (24.03mg, 0.243mmol)、氯化锂(10.29mg, 0.243mmol) 和四(三苯基膦) 钯(0) (23.37mg, 0.020mmol) 于THF (1ml) 中的混合物, 并且然后在90℃下加热并搅拌2h。用甲醇稀

释反应物并用制备型LCMS (pH=2) 纯化以获得所需产物。 $C_{23}H_{18}N_9$ 的LC-MS计算值: 420.2 (M+H)⁺; 实验值: 420.3 (M+H)⁺。

[0702] 实施例48. 3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

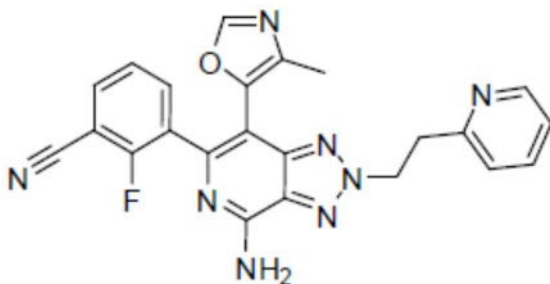
[0703]



[0704] 上述标题化合物是根据实施例46中所述的程序合成,不同之处在于在步骤A中使用2-(吡啶-2-基)乙-1-醇而非使用1-(吡啶-2-基)乙-1-醇。 $C_{23}H_{19}N_8O$ 的LC-MS计算值: 423.2 (M+H)⁺; 实验值: 423.3 (M+H)⁺。

[0705] 实施例49. 3-(4-氨基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

[0706]



[0707] 上述标题化合物是根据实施例48中所述的程序合成,不同之处在于使用(2-氟-3-氰基苯基)硼酸而非使用(3-氰基苯基)硼酸。 $C_{23}H_{18}FN_8O$ 的LC-MS计算值: 441.2 (M+H)⁺; 实验值: 441.3 (M+H)⁺。

[0708] 实施例A. 腺苷A2A受体环状AMP GS测定

[0709] 将稳定转染的表达人类腺苷A2A受体的HEK-293细胞(Perkin Elmer)维持在含有10%FBS和400 μ g/mL遗传霉素(Geneticin)的MEM培养基(Life Technologies)中。在测定前18至24小时,从培养物中去除遗传霉素。将利用FRET(荧光共振能量转移)技术的cisbio cAMP-GS动态试剂盒用于测量细胞中的cAMP累积。将适当浓度的本公开的化合物与白色96孔半区板(Perkin Elmer)中的10000个细胞/孔在RT轻轻摇动下混合30min。将4nM的激动剂CGS21680(R&D Technologies)在室温轻轻摇动下添加至每个孔持续60min。将检测试剂d2标记的cAMP(受体)和抗cAMP穴状化合物(供体)在室温轻轻摇动下添加至每个孔持续60min。在Pherastar(BMG Labtech)上读取板,计算荧光比率665/620,并通过使用GraphPad Prism拟合对照百分比对化合物浓度对数的曲线来进行EC₅₀测定。

[0710] 实施例B. 腺苷A2B受体环状AMP GS测定

[0711] 将稳定转染的表达人类腺苷A2B受体的HEK-293细胞(Perkin Elmer)维持在含有10%FBS和100 μ g/mL遗传霉素的MEM培养基(Life Technologies)中。在测定前18至24小时,从培养物去除遗传霉素。将利用FRET(荧光共振能量转移)技术的cisbio cAMP-GS动态试剂

盒用于测量细胞中的cAMP累积。将适当浓度的本公开的化合物与白色96孔半区板 (Perkin Elmer) 中的10000个细胞/孔在室温轻轻摇动下混合30min。将12nM的激动剂NECA (R&D Technologies) 在室温轻轻摇动下添加至每个孔持续60min。将检测试剂d2标记的cAMP (受体) 和抗cAMP穴状化合物 (供体) 在RT轻轻摇动下添加至每个孔持续60min。在Pherastar (BMG Labtech) 上读取板, 计算荧光比率665/620, 并通过使用GraphPad Prism拟合对照百分比对化合物浓度对数的曲线来进行EC₅₀测定。经由这种方法获得的实施例的EC₅₀数据显示于表1中。

[0712] 表1. 下文提供A_{2A}-Ki数据和A_{2B}-cAMP-EC₅₀数据。符号“†”指示A_{2A}-Ki或A_{2B}-cAMP-EC₅₀ ≤ 10nM, “††”指示A_{2A}-Ki或A_{2B}-cAMP-EC₅₀ > 10nM但 ≤ 100nM。 “†††”指示A_{2A}-Ki或A_{2B}-cAMP-EC₅₀ > 100nM但 ≤ 1μM; 并且 “††††”指示A_{2A}-Ki或A_{2B}-cAMP-EC₅₀ 大于1μM。

[0713]

实施例编号	A _{2A} -Ki (nM)	A _{2B} -cAMP-EC ₅₀ (nM)
1	†	††
2	†	†
3	†	††
4	†	††
5	NA	NA
6	†	†
7	†	†
8	†	†
9	†	†
10	†	†
11	†	††
12	†	††
13	†	††
14	†	†
15	NA	NA
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	†
20	†	†

[0714]

21	†	†
22	†	†
23	†	†††
24	†	†
25	†	†
26	†	†
27	†	††
28	†	†
29	†	†
30	†	†
31	†	†
32	†	††
33	†	†
34	†	†
35	†	†
36	†	†
37	†	††
38	†	†
39	†	†
40	†	†
41	†	†
42	†	††
43	†	†††
44	†	†
45	†	†
46	†	†
47	†	†††
48	†	††
49	†	††

[0715] 实施例C.A2A Tag-**lite**® HTRF测定

[0716] 在黑色低体积384孔聚苯乙烯板 (Greiner 784076-25) 中进行测定,最终体积为10 μ L。首先将测试化合物在DMSO中连续稀释,并将100nL添加至板孔,然后添加其他反应组分。DMSO的最终浓度为1%。将Tag-**lite**®腺苷A2A标记的细胞 (CisBio C1TT1A2A) 以1:5稀释至Tag-lite缓冲液 (CisBio LABMED) 中,并以1200g旋转5min。将团块以10.4X初始细胞悬液体积的体积重悬于Tag-lite缓冲液中,并添加腺苷A2A受体红色拮抗剂荧光配体 (CisBio L0058RED),其最终浓度为12.5nM。将10uL细胞和配体混合物添加至测定孔中,并在室温下温育45分钟,然后在配有HTRF 337/620/665光学模块的PHERAstarFS板读取器 (BMG Labtech) 上读取。计算荧光配体的结合百分比;其中100nM的A2A拮抗剂对照ZM 241385 (Tocris 1036) 置换配体100%,并且1%DMSO具有0%置换。将结合%数据对抑制剂浓度的对数拟合至单位点竞争结合模型 (GraphPad Prism 7.02版),其中配体常数=12.5nM并且

配体 $K_d=1.85\text{nM}$ 。经由这种方法获得的实施例的 K_i 数据显示于表1中(参见实施例B)。

[0717] 实施例D.A2B过滤结合测定

[0718] 在深孔聚丙烯板(Greiner 786201)中进行测定,最终体积为 $550\mu\text{L}$ 。首先将测试化合物于DMSO中连续稀释,然后将 $5.5\mu\text{L}$ 添加至板孔中,随后添加其他反应组分。DMSO的最终浓度为3%。将过表达人类腺苷受体A2B的HEK293细胞膜(Perkin Elmer ES-113-M400UA)在 50mM HEPES pH 7.0、 5mM MgCl_2 、 1mM EDTA(测定缓冲液)中稀释至 $40\mu\text{g/mL}$ 。将 $[3\text{H}]$ 8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤(Perkin Elmer NET974001MC)在测定缓冲液+22%DMSO中稀释至 24.2nM ,并且然后通过添加至稀释的膜中进一步稀释至 1nM 。将 $545\mu\text{L}$ 的膜和配体混合物添加至测定孔中,并在室温下在摇床上温育1小时。然后将膜混合物经预浸泡在 50mM HEPES pH 6.5、 5mM MgCl_2 、 1mM EDTA 0.5%BSA中的UniFilter GF/C滤板(Perkin Elmer 6005174)过滤,然后用 5mL 冰冷的 50mM HEPES pH 6.5、 5mM MgCl_2 、 1mM EDTA 0.2%BSA洗涤。添加 $50\mu\text{L}$ MicroScintTM混合液(Perkin Elmer 6013621),并在Topcount NXT FS(Perkin Elmer)上读取板。计算 $[3\text{H}]$ 配体的结合百分比,其中 1000nM 的LUF 5834(Tocris 4603)对照置换配体100%并且3%DMSO具有0%置换。将结合%数据与抑制剂浓度的对数拟合至单位点竞争结合模型(GraphPad Prism 7.02版),其中配体常数= 2nM 并且配体 $K_d=13\text{nM}$ 。

[0719] 实施例E.A1和A3 SPA结合测定

[0720] 两种测定都在最终体积为 $50\mu\text{L}$ 的白色384孔聚苯乙烯板(Greiner 781075)中进行。首先将抑制剂于DMSO中连续稀释并且将 100nL 添加至板孔中,然后添加其他反应组分。DMSO的最终浓度为2%。

[0721] 将小麦胚芽凝集素包被的硅酸钇SPA珠粒(Perkin Elmer RPNQ0023)和过表达每种人类腺苷受体的CHO-K1细胞膜在旋转搅拌器上于 4°C 在 50mM HEPES pH 7.0、 5mM MgCl_2 、 1mM EDTA(测定缓冲液)中温育2小时。通过以 6000g 离心1分钟使珠粒沉淀,然后丢弃带有未结合膜的上清液。将珠粒在测定缓冲液中重悬至原始体积。将每种放射性配体于测定缓冲液+22%DMSO中稀释,最终浓度为 12.2X ,然后添加至SPA珠粒悬浮液中。将 $50\mu\text{L}$ 的SPA珠粒反应混合物添加至测定孔中,并在室温下以 600rpm 将板摇动1小时。然后使珠粒沉降1小时,然后在Topcount NXT FS(Perkin Elmer)上读取。计算放射性标记配体的结合百分比,其中 $>100\text{X}$ K_i 的对照置换配体100%并且2%DMSO具有0%置换。将结合%数据与抑制剂浓度的对数拟合至单位点竞争结合模型(GraphPad Prism 7.02版)。测定条件提供于下表A中。

[0722] 表A.

测定组分	A1	A3
Hepes 缓冲液中的 SPA 珠粒	3 mg/mL	1.25 mg/mL
膜	60 µg/mL Perkin Elmer ES-010	20 µg/mL Perkin Elmer ES-012
放射性配体	1 nM [3H] DP-CPX (Perkin Elmer NET974) $K_D = 1\text{nM}$	0.1 nM [125I] MECA (Perkin Elmer NEX312) $K_D = 0.8\text{nM}$
对照	1 µM DPCPX (Tocris 0439)	0.1 µM IB-MECA (Tocris 1066)

[0724] 根据前面的描述,除了本文所述的那些修改外,本发明的各种修改对于本领域技术人员而言将显而易见。此类修改也旨在落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的每篇参考文献(包括所有专利、专利申请和出版物)都通过引用整体并入本文。