(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119930611 A
(43)申请公布日 2025.05.06

(21)申请号 202411937142.0
(22)申请日 2020.10.09
(30)优先权数据
62/914,114 2019.10.11 US
(62)分案原申请数据
202080085261.1 2020.10.09
(71)申请人 因赛特公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 J·胡梅尔 徐美忠 M·叶 Y·陈 M·法瓦塔 Y·罗 叶颖达 李振武 钱定权 S·温特顿 肖开炯 吴亮星 姚文庆
(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)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书12页 说明书149页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

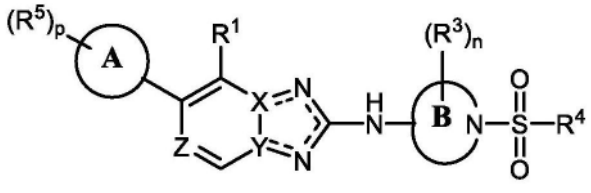
作为CDK2抑制剂的双环胺

(57)摘要

本申请提供作为周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)抑制剂的双环胺,以及其药物组合物,及使用所述双环胺和药物组合物治疗癌症的方法。

CN 119930611 A

1.一种式(I)化合物：



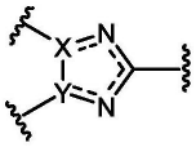
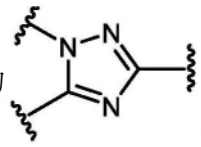
(I)

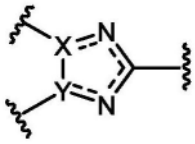
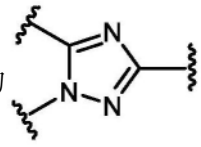
或其药学上可接受的盐,其中：

n为0、1、2、3或4；

p为0、1、2、3或4；

为单键或双键；

X为N,Y为C,并且环  为  或者 ；

X为C,Y为N,并且环  为  ；

Z为CR^2或N；

环部分A选自C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基；

环部分B为4-10元杂环烷基,其中环部分B连接至所述4-10元杂环烷基的饱和或部分饱和环的环成员处式(I)的-NH-基团；

R^1独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$NHOR^{a1}$、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$、$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$、$OS(O)_2R^{b1}$、$S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$、$SF_5$、$P(O)R^{f1}R^{g1}$、$OP(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$、$P(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$和$BR^{j1}R^{k1}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3、或4独立选择的R^{1A}取代基取代；

或者,连接至同一N原子的任何R^{c1}和R^{d1}连同其所连接的所述N原子形成4-10元杂环烷

基,其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

每个R^{e1}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{f1}和R^{g1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{h1}和R^{i1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{j1}和R^{k1}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基;

或者,连接至同一B原子的任何R^{j1}和R^{k1}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、SR^{a11}、$NHOR^{a11}$、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})R^{b11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$OS(O)_2R^{b11}$、$S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$SF_5$、$P(O)R^{f11}R^{g11}$、$OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$、$P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$和$BR^{j11}R^{k11}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1B}$取代基取代;

每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代;

或者,连接至同一N原子的任何R^{c11}和R^{d11}连同其所连接的所述N原子形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代;

每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代;

每个R^{e11}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{f11}和R^{g11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{h11}和R^{i11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{j11}和R^{k11}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或者,连接至同一B原子的任何R^{j11}和R^{k11}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{1B}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a12}、SR^{a12}、$NHOR^{a12}$、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(=NR^{e12})R^{b12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}S(O)R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$、$OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$、$OS(O)_2R^{b12}$、$S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$、$SF_5$、$P(O)R^{f12}R^{g12}$、$OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$、$P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$和$BR^{j12}R^{k12}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^G$取代基取代；

每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

或者,连接至同一N原子的任何R^{c12}和R^{d12}连同其所连接的所述N原子形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

每个R^{b12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

每个R^{e12}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{f12}和R^{g12}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-

C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{h12}和R^{i12}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{j12}和R^{k12}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，连接至同一B原子的任何R^{j12}和R^{k12}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

R^2独立地选自H、D、卤基、CN、OH、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、氨基、C_{1-4}烷基氨基、二(C_{1-4}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基、硫基、C_{1-4}烷基硫基、C_{1-4}烷基亚磺酰基、C_{1-4}烷基磺酰基、胺甲酰基、C_{1-4}烷基胺甲酰基、二(C_{1-4}烷基)胺甲酰基、羧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷基羰基氧基、C_{1-4}烷基羰基氨基、C_{1-4}烷氧基羰基氨基、C_{1-4}烷基氨基羰基氧基、C_{1-4}烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基氨基磺酰基、二(C_{1-4}烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C_{1-4}烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-4}烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-4}烷基氨基羰基氨基和二(C_{1-4}烷基)氨基羰基氨基；

每个R^3独立地选自H、D、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基和C_{3-4}环烷基；

R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代；

每个R^{4A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$和$BR^{j41}R^{k41}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代；

每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代；

或者，连接至同一N原子的任何R^{c41}和R^{d41}连同其所连接的所述N原子形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代；

每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代；

每个R^{e41}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{f41}和R^{g41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{h41}和R^{i41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{j41}和R^{k41}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，连接至同一B原子的任何R^{j41}和R^{k41}连同其所连接的所述B原子形成5元或10元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{4B}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(=NR^{e42})R^{b42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$OS(O)_2R^{b42}$、$S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$SF_5$、$P(O)R^{f42}R^{g42}$、$OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、$P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$和$BR^{j42}R^{k42}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4C}$取代基取代；

每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代；

或者,连接至同一N原子的任何R^{c42}和R^{d42}连同其所连接的所述N原子形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代;

每个R^{b42}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代;

每个R^{e42}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{f42}和R^{g42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{h42}和R^{i42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{j42}和R^{k42}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基;

或者,连接至同一B原子的任何R^{j42}和R^{k42}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

每个R^{4C}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$、$C(O)OR^{a43}$、$OC(O)R^{b43}$、$OC(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(O)R^{b43}$、$NR^{c43}C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(=NR^{e43})R^{b43}$、$C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)R^{b43}$、$S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$OS(O)_2R^{b43}$、$S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$SF_5$、$P(O)R^{f43}R^{g43}$、$OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、$P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$和$BR^{j43}R^{k43}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{G}$取代基取代;

每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{G}取代基取代;

或者,连接至同一N原子的任何R^{c43}和R^{d43}连同其所连接的所述N原子形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{G}取代基取代;

每个R^{b43}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{G}取代基取代;

每个R^{e43}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{f43}和R^{g43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{h43}和R^{i43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个R^{j43}和R^{k43}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基;

或者,连接至同一B原子的任何R^{j43}和R^{k43}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

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

每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

或者,连接至同一N原子的任何R^{c5}和R^{d5}连同其所连接的所述N原子形成4-10元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

每个R^{e5}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

每个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}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯

基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{h5}和R^{i5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{j5}和R^{k5}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，连接至同一B原子的任何R^{j5}和R^{k5}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{5A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(=NR^{e51})R^{b51}$、$C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)R^{b51}$、$S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$、$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$OS(O)_2R^{b51}$、$S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$SF_5$、$P(O)R^{f51}R^{g51}$、$OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$、$P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$和$BR^{j51}R^{k51}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

或者，连接至同一N原子的任何R^{c51}和R^{d51}连同其所连接的所述N原子形成4-7元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

每个R^{e51}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{f51}和R^{g51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{h51}和R^{i51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-

10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{j51}和R^{k51}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，连接至同一B原子的任何R^{j51}和R^{k51}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{5B}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(=NR^{e52})R^{b52}$、$C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)R^{b52}$、$S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$、$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$OS(O)_2R^{b52}$、$S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$SF_5$、$P(O)R^{f52}R^{g52}$、$OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、$P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$和$BR^{j52}R^{k52}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5C}$取代基取代；

每个R^{a52}、R^{c52}和R^{d52}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5C}取代基取代；

或者，连接至同一N原子的任何R^{c52}和R^{d52}连同其所连接的所述N原子形成4-7元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5C}取代基取代；

每个R^{b52}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5C}取代基取代；

每个R^{e52}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{f52}和R^{g52}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{h52}和R^{i52}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{j52}和R^{k52}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，连接至同一B原子的任何R^{j52}和R^{k52}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{5C}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a53}、SR^{a53}、$NHOR^{a53}$、$C(O)R^{b53}$、$C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$、$C(O)OR^{a53}$、$OC(O)R^{b53}$、$OC(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(O)R^{b53}$、$NR^{c53}C(O)OR^{a53}$、$NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(=NR^{e53})R^{b53}$、$C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}S(O)R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)R^{b53}$、$S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)_2R^{b53}$、$S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$OS(O)_2R^{b53}$、$S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$SF_5$、$P(O)R^{f53}R^{g53}$、$OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$、$P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$和$BR^{j53}R^{k53}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^G$取代基取代；

每个R^{a53}、R^{c53}和R^{d53}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

或者，连接至同一N原子的任何R^{c53}和R^{d53}连同其所连接的所述N原子形成4-7元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

每个R^{b53}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

每个R^{e53}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{f53}和R^{g53}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{h53}和R^{i53}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

每个R^{j53}和R^{k53}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，连接至同一B原子的任何R^{j53}和R^{k53}连同其所连接的所述B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；并且

每个R^G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}卤代烷基、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_{3-7}环烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、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、胺甲酰基、C_{1-3}烷基胺甲酰基、二(C_{1-3}烷基)胺甲酰基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基氧基、C_{1-3}烷基羰基氨基、C_{1-3}烷氧基羰基氨基、C_{1-3}烷基氨基羰基氧基、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、氨基羰基氨基、C_{1-3}烷基氨基羰基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基羰基氨基。

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R^1独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1A}$取代基取代。

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R^1独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代。

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R^1独立地选自H、C_{1-6}烷基、苯基、5-7元杂环烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、苯基和5-7元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代。

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R^1独立地选自H和OR^{a1}。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1B}$取代基取代;

每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

每个R^{1B}独立地选自H、D和OR^{a12};并且

每个R^{a12}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

7.如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代;

每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-2}烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OR^{a11}和$C(O)OR^{a11}$,其中所述C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;

每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;并且

每个R^{1B}独立地选自H、D和O-C_{1-4}烷基。

8.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^1为OR^{a1}并且R^{a1}为C_{1-3}烷基。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自H、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基和C_{3-4}环烷基。

10.如权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为H或卤基。

作为CDK2抑制剂的双环胺

[0001] 本申请是申请号为202080085261.1的中国专利申请(申请日:2020年10月9日,发明名称:作为CDK2抑制剂的双环胺)的分案申请。

[0002] 本申请要求2019年10月11日提交的美国临时申请号62/914,114的优先权权益,所述临时申请以引用方式整体并入本文中。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,所述序列表已以ASCII格式以电子方式提交并由此以引用方式整体并入。所述ASCII拷贝于2020年10月2日创建,名为20443-0634WO1_SL.txt且大小为15.3千字节。

技术领域

[0005] 本申请涉及抑制周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)且可用于治疗癌的双环胺。

背景技术

[0006] 周期蛋白依赖性激酶(CDK)是丝氨酸/苏氨酸激酶家族。与称为周期蛋白的调节性亚基二聚化的CDK变得完全活化并且调节关键性细胞过程,包括细胞周期进程和细胞分裂(Morgan,D.O.,Annu Rev Cell Dev Biol,1997.13:261-91)。不受控的增殖是癌细胞的标志。CDK活性失调与细胞周期的异常调节相关,并且在几乎所有形式的人癌症中被检测到(Sherr,C.J.,Science,1996.274(5293):1672-7)。

[0007] CDK2特别受到关注,因为CDK2活性失调频繁发生于多种人癌症中。CDK2在促进G1/S转变和S期进展方面起着至关重要的作用。在与周期蛋白E(CCNE)的复合物中,CDK2使视网膜母细胞瘤口袋蛋白家族成员(p107、p130、pRb)磷酸化,导致E2F转录因子去阻遏、G1/S转变相关基因的表达以及从G1期向S期的转变(Henley,S.A.和F.A.Dick,Cell Div,2012,7(1):p.10)。这进而能够激活CDK2/周期蛋白A,使得允许DNA合成、复制及中心体复制的内源性底物磷酸化(Ekholm,S.V.和S.I.Reed,Curr Opin Cell Biol,2000.12(6):676-84)。据报道,CDK2途径主要分别透过CCNE1和使CDK2内源性抑制剂失活的突变(例如,p27)扩增和/或过度表达来影响肿瘤形成(Xu,X.等人,Biochemistry,1999.38(27):8713-22)。

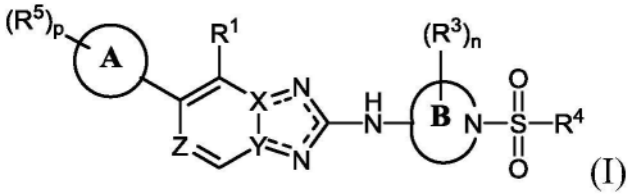
[0008] CCNE1拷贝数增加和过度表达已在卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、乳腺癌和其他癌症中鉴别出并且与这些肿瘤中的不良结果相关(Keyomarsi,K.等人,N Engl J Med,2002.347(20):1566-75;Nakayama,N.等人,Cancer,2010.116(11):2621-34;Au-Yeung,G.等人,Clin Cancer Res,2017.23(7):1862-1874;Rosen,D.G.等人,Cancer,2006.106(9):1925-32)。据报道CCNE1的扩增和/或过度表达还促成HER2+乳腺癌中曲妥珠单抗抗性以及雌激素受体阳性乳腺癌中对CDK4/6抑制剂的抗性(Scaltriti,M.等人,Proc Natl Acad Sci U S A,2011.108(9):3761-6;Herrera-Abreu,M.T.等人,Cancer Res,2016.76(8):2301-13)。靶向CDK2的各种方法已显示诱导细胞周期停滞和肿瘤生长抑制(Chen,Y.N.等人,Proc Natl Acad Sci U S A,1999.96(8):4325-9;Mendoza,N.等人,Cancer Res,2003.63(5):1020-4)。据报道CDK2的抑制修复临床前模型中抗性HER2+乳腺肿瘤对曲妥珠单抗治疗的敏感性

(Scaltriti,同上)。

[0009] 这些数据提供用于将CDK2视为与失调CDK2活性相关的癌症中的新药开发的潜在靶标的基本原理。在最近数十年内,开发CDK选择性抑制剂的兴趣逐渐增加。尽管付出大量努力,但迄今仍无靶向CDK2的批准过的剂(Cicenas,J.等人,Cancers(Basel),2014.6(4):p.2224-42)。因此,仍需要找到具有新型活性概况的CDK抑制剂,特别是靶向CDK2的那些抑制剂。本申请涉及此需要及其他需要。

发明内容

[0010] 本发明尤其涉及式(I)化合物:

[0011] 

[0012] 或其药学上可接受的盐,其中组成成员在本文中定义。

[0013] 本发明进一步提供了药物组合物,其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载剂。

[0014] 本发明进一步提供了抑制CDK2的方法,其包括使所述CDK2与本文所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0015] 本发明进一步提供了抑制患者中的CDK2的方法,其包括向所述患者施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

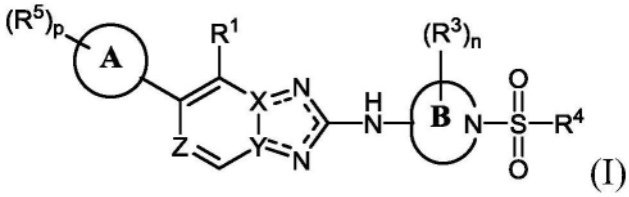
[0016] 本发明进一步提供了治疗患者中与CDK2相关的疾病或病症的方法,其包括向所述患者施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明进一步提供了本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于本文所述的任何方法中。

[0018] 本发明进一步提供了本文所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于本文所述的任何方法中的药剂的用途。

具体实施方式

[0019] 本申请尤其提供了一种式(I)化合物:

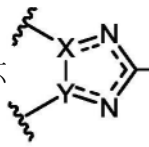
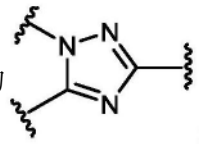
[0020] 

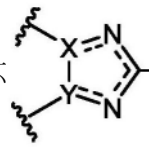
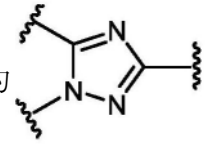
[0021] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0022] n为0、1、2、3或4;

[0023] p为0、1、2、3或4;

[0024] ----为单键或双键;

[0025] X为N,Y为C,并且环为或者;

[0026] X为C,Y为N,并且环为;

[0027] Z为CR^2或N;

[0028] 环部分A选自C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基;

[0029] 环部分B为4-10元杂环烷基,其中环部分B连接至所述4-10元杂环烷基的饱和或部分饱和环的环成员处式(I)的-NH-基团;

[0030] R^1独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$NHOR^{a1}$、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$、$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$、$OS(O)_2R^{b1}$、$S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$、$SF_5$、$P(O)R^{f1}R^{g1}$、$OP(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$、$P(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$和$BR^{j1}R^{k1}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0031] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3、或4独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0032] 或者,连接至同一N原子的任何R^{c1}和R^{d1}连同其所连接的N原子形成4-10元杂环烷基,其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0033] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0034] 每个R^{e1}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

[0035] 每个R^{f1}和R^{g1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-

C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0036] 每个R^{h1}和R^{i1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0037] 每个R^{j1}和R^{k1}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0038] 或者，连接至同一B原子的任何R^{j1}和R^{k1}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

[0039] 每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、SR^{a11}、$NHOR^{a11}$、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})R^{b11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$OS(O)_2R^{b11}$、$S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$SF_5$、$P(O)R^{f11}R^{g11}$、$OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$、$P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$和$BR^{j11}R^{k11}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1B}$取代基取代；

[0040] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代；

[0041] 或者，连接至同一N原子的任何R^{c11}和R^{d11}连同其所连接的N原子形成4-7元杂环烷基，其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代；

[0042] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代；

[0043] 每个R^{e11}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0044] 每个R^{f11}和R^{g11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0045] 每个R^{h11}和R^{i11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0046] 每个R^{j11}和R^{k11}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0047] 或者,连接至同一B原子的任何R^{j11}和R^{k11}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

[0048] 每个R^{1B}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a12}、SR^{a12}、$NHOR^{a12}$、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(=NR^{e12})R^{b12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}S(O)R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$、$OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$、$OS(O)_2R^{b12}$、$S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$、$SF_5$、$P(O)R^{f12}R^{g12}$、$OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$、$P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$和$BR^{j12}R^{k12}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^G$取代基取代;

[0049] 每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代;

[0050] 或者,连接至同一N原子的任何R^{c12}和R^{d12}连同其所连接的N原子形成4-7元杂环烷基,其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代;

[0051] 每个R^{b12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代;

[0052] 每个R^{e12}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

[0053] 每个R^{f12}和R^{g12}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

[0054] 每个R^{h12}和R^{i12}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;

[0055] 每个R^{j12}和R^{k12}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0056] 或者,连接至同一B原子的任何R^{j12}和R^{k12}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

[0057] R^2独立地选自H、D、卤基、CN、OH、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、氨基、C_{1-4}烷基氨基、二(C_{1-4}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基、硫基、C_{1-4}烷基硫基、C_{1-4}烷基亚磺酰基、C_{1-4}烷基磺酰

基、胺甲酰基、C_{1-4}烷基胺甲酰基、二(C_{1-4}烷基)胺甲酰基、羧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷基羰基氧基、C_{1-4}烷基羰基氨基、C_{1-4}烷氧基羰基氨基、C_{1-4}烷基氨基羰基氧基、C_{1-4}烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基氨基磺酰基、二(C_{1-4}烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C_{1-4}烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-4}烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-4}烷基氨基羰基氨基和二(C_{1-4}烷基)氨基羰基氨基;

[0058] 每个R^3独立地选自H、D、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基和C_{3-4}环烷基;

[0059] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0060] 每个R^{4A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$和$BR^{j41}R^{k41}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0061] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0062] 或者,连接至同一N原子的任何R^{c41}和R^{d41}连同其所连接的N原子形成4-10元杂环烷基,其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0063] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0064] 每个R^{e41}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、

C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0065] 每个R^{f41}和R^{g41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0066] 每个R^{h41}和R^{i41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0067] 每个R^{j41}和R^{k41}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0068] 或者，连接至同一B原子的任何R^{j41}和R^{k41}连同其所连接的B原子形成5元或10元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

[0069] 每个R^{4B}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(=NR^{e42})R^{b42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$OS(O)_2R^{b42}$、$S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$SF_5$、$P(O)R^{f42}R^{g42}$、$OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、$P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$和$BR^{j42}R^{k42}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4C}$取代基取代；

[0070] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0071] 或者，连接至同一N原子的任何R^{c42}和R^{d42}连同其所连接的N原子形成4-7元杂环烷基，其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0072] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0073] 每个R^{e42}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0074] 每个R^{f42}和R^{g42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯

基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0075] 每个R^{h42}和R^{i42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0076] 每个R^{j42}和R^{k42}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0077] 或者，连接至同一B原子的任何R^{j42}和R^{k42}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

[0078] 每个R^{4C}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$、$C(O)OR^{a43}$、$OC(O)R^{b43}$、$OC(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(O)R^{b43}$、$NR^{c43}C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(=NR^{e43})R^{b43}$、$C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)R^{b43}$、$S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$OS(O)_2R^{b43}$、$S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$SF_5$、$P(O)R^{f43}R^{g43}$、$OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、$P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$和$BR^{j43}R^{k43}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^G$取代基取代；

[0079] 每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

[0080] 或者，连接至同一N原子的任何R^{c43}和R^{d43}连同其所连接的N原子形成4-7元杂环烷基，其中所述4-7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

[0081] 每个R^{b43}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

[0082] 每个R^{e43}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0083] 每个R^{f43}和R^{g43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0084] 每个R^{h43}和R^{i43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0085] 每个R^{j43}和R^{k43}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0086] 或者,连接至同一B原子的任何R^{j43}和R^{k43}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

[0087] 每个R^5独立地选自H、D、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、$NHOR^{a5}$、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})R^{b5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$、$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$、$OS(O)_2R^{b5}$、$S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$、$SF_5$、$P(O)R^{f5}R^{g5}$、$OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$、$P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$和$BR^{j5}R^{k5}$;其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0088] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0089] 或者,连接至同一N原子的任何R^{c5}和R^{d5}连同其所连接的N原子形成4-10元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0090] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0091] 每个R^{e5}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

[0092] 每个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}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

[0093] 每个R^{h5}和R^{i5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基;

[0094] 每个R^{j5}和R^{k5}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0095] 或者,连接至同一B原子的任何R^{j5}和R^{k5}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基,其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

[0096] 每个R^{5A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳

基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(=NR^{e51})R^{b51}$、$C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)R^{b51}$、$S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$、$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$OS(O)_2R^{b51}$、$S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$SF_5$、$P(O)R^{f51}R^{g51}$、$OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$、$P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$和$BR^{j51}R^{k51}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

[0097] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

[0098] 或者，连接至同一N原子的任何R^{c51}和R^{d51}连同其所连接的N原子形成4-7元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

[0099] 每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

[0100] 每个R^{e51}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0101] 每个R^{f51}和R^{g51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0102] 每个R^{h51}和R^{i51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、6-10元芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0103] 每个R^{j51}和R^{k51}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0104] 或者，连接至同一B原子的任何R^{j51}和R^{k51}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

[0105] 每个R^{5B}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(=NR^{e52})R^{b52}$、$C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})$

$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)R^{b52}$、$S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$、$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$OS(O)_2R^{b52}$、$S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$SF_5$、$P(O)R^{f52}R^{g52}$、$OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、$P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$和$BR^{j52}R^{k52}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5C}$取代基取代；

[0106] 每个R^{a52}、R^{c52}和R^{d52}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5C}取代基取代；

[0107] 或者，连接至同一N原子的任何R^{c52}和R^{d52}连同其所连接的N原子形成4-7元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5C}取代基取代；

[0108] 每个R^{b52}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5C}取代基取代；

[0109] 每个R^{e52}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0110] 每个R^{f52}和R^{g52}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0111] 每个R^{h52}和R^{i52}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0112] 每个R^{j52}和R^{k52}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0113] 或者，连接至同一B原子的任何R^{j52}和R^{k52}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

[0114] 每个R^{5C}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a53}、SR^{a53}、$NHOR^{a53}$、$C(O)R^{b53}$、$C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$、$C(O)OR^{a53}$、$OC(O)R^{b53}$、$OC(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(O)R^{b53}$、$NR^{c53}C(O)OR^{a53}$、$NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(=NR^{e53})R^{b53}$、$C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}S(O)R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)R^{b53}$、$S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)_2R^{b53}$、$S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$OS(O)_2R^{b53}$、$S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$SF_5$、$P(O)R^{f53}R^{g53}$、$OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$、$P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$和$BR^{j53}R^{k53}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基

和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

[0115] 每个R^{a53}、R^{c53}和R^{d53}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

[0116] 或者，连接至同一N原子的任何R^{c53}和R^{d53}连同其所连接的N原子形成4-7元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

[0117] 每个R^{b53}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代；

[0118] 每个R^{e53}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0119] 每个R^{f53}和R^{g53}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0120] 每个R^{h53}和R^{i53}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；

[0121] 每个R^{j53}和R^{k53}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0122] 或者，连接至同一B原子的任何R^{j53}和R^{k53}连同其所连接的B原子形成5元或6元杂环烷基，其任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；并且

[0123] 每个R^G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}卤代烷基、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_{3-7}环烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、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、胺甲酰基、C_{1-3}烷基胺甲酰基、二(C_{1-3}烷基)胺甲酰基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基氧基、C_{1-3}烷基羰基氨基、C_{1-3}烷氧基羰基氨基、C_{1-3}烷基氨基羰基氧基、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、氨基羰基氨基、C_{1-3}烷基氨基羰基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基羰基氨基。

[0124] 在一些实施方案中，R^1独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择

的R^{1A}取代基取代。

[0125] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1A}$取代基取代。

[0126] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代。

[0127] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、OR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代。

[0128] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基和OR^{a1},其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代。

[0129] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基和OR^{a1},其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代。

[0130] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H、C_{1-6}烷基、苯基、5-7元杂环烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、苯基和5-7元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代。

[0131] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H和OR^{a1}。

[0132] 在一些实施方案中,每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0133] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0134] 每个R^{1A}独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}

环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1B}$取代基取代；

[0135] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代；

[0136] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1B}取代基取代；

[0137] 每个R^{1B}独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2R^{b12}$和$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$；

[0138] 每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；并且

[0139] 每个R^{b12}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0140] 在一些实施方案中，每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0141] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0142] 每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1B}$取代基取代；

[0143] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0144] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0145] 每个R^{1B}独立地选自H、D和OR^{a12}；并且

[0146] 每个R^{a12}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0147] 在一些实施方案中,每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0148] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0149] 每个R^{1A}独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

[0150] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;并且

[0151] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0152] 在一些实施方案中,每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0153] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

[0154] 每个R^{1A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基和C_{3-4}环烷基。

[0155] 在一些实施方案中,每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0156] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-2}烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

[0157] 每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OR^{a11}和$C(O)OR^{a11}$,其中所述C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;

[0158] 每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;并且

[0159] 每个R^{1B}独立地选自H、D和O-C_{1-4}烷基。

[0160] 在一些实施方案中,每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环

烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0161] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-2}烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

[0162] 每个R^{1A}独立地选自H、卤基、OH、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基。

[0163] 在一些实施方案中:

[0164] R^1为H、C_{1-6}烷基、苯基、5-7元杂环烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、或$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、苯基和5-7元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0165] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0166] 每个R^{1A}独立地选自D、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OR^{a11}和$C(O)OR^{a11}$,其中所述C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;

[0167] 每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-4}烷基;并且

[0168] 每个R^{1B}独立地选自H、D和O-C_{1-4}烷基。

[0169] 在一些实施方案中:

[0170] R^1为H或OR^{a1};

[0171] 每个R^{a1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

[0172] 每个R^{1A}独立地选自OH、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基。

[0173] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H和OR^{a1},其中R^{a1}为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基。

[0174] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H、C_{1-6}烷基、苯基、5-7元杂环烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、苯基和5-7元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0175] R^{a1}选自乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、CF_3CH_2-、CHF_2CH_2-、$CF_3CH_2CH_2$-、$CHF_2CF_2CH_2$-、$CH_3OCH_2CH_2$-、CD_3CD_2-、$(CH_3)_2$-CD-、$(CD_3)_2$-CH-、$(CD_3)_2$-CD-、环丙基、环丁基、3-甲基环丁基、3-二氟甲基环丁基、3,3-二氟环丁基、环戊基、3,3-二氟环戊基、4,4-二氟环己基、四氢-1H-吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基、3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基、2-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、MeO-C(O)-哌啶-4-基、环丙基-CH_2-、环丁基-CH_2-、1-三氟甲基环丁基-CH_2-、环戊基-CH_2-和(四氢呋喃-3-基)-CH_2-;

[0176] R^{c1}为H;

[0177] R^{d1}为苯基;并且

[0178] 每个R^{1A}独立地选自卤基、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0179] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H和OR^{a1},其中R^{a1}选自乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、CF_3CH_2-、CHF_2CH_2-、$CF_3CH_2CH_2$-、$CHF_2CF_2CH_2$-、$CH_3OCH_2CH_2$-、CD_3CD_2-、$(CH_3)_2$-CD-、$(CD_3)_2$-CH-、$(CD_3)_2$-CD-、环丙基、环丁基、3-甲基环丁基、3-二氟甲基环丁基、3,3-二氟环丁基、环戊基、3,3-二氟环戊基、4,4-二氟环已基、四氢-1H-吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基、3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基、2-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、MeO-C(O)-哌啶-4-基、环丙基-CH_2-、环丁基-CH_2-、1-三氟甲基环丁基-CH_2-、环戊基-CH_2-和(四氢呋喃-3-基)-CH_2-。

[0180] 在一些实施方案中,R^1独立地选自H和OR^{a1},其中R^{a1}为乙基、异丙基、异丁基、四氢-1H-吡喃-4-基、环丙基-CH_2-、(四氢呋喃-3-基)-CH_2-、$CH_3OCH_2CH_2$-、CF_3CH_2-和CHF_2CH_2-。

[0181] 在一些实施方案中,R^1选自C_{1-3}烷基。

[0182] 在一些实施方案中,R^1选自丙基和异丙基。

[0183] 在一些实施方案中,R^1为任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代的苯基,其中每个R^{1A}独立地选自卤基、CN和C_{1-3}卤代烷基。

[0184] 在一些实施方案中,R^1选自苯基、4-氟苯基、3-三氟甲基苯基和2-氟-3-氰基-苯基。

[0185] 在一些实施方案中,R^1选自5-7元杂环烷基任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代,其中每个R^{1A}独立地选自卤基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0186] 在一些实施方案中,R^1选自吡咯烷-1-基、3,3-二氟吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、3-氟哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1基、(4-三氟甲基)哌啶-1-基、3,3-二氟哌啶-1-基、3-(二氟甲基)吡咯烷基、2-甲基吡咯烷基、2-甲基哌啶基、3-(三氟甲基)哌啶基、氮杂双环[2.2.1]庚-7-基、氮杂双环[2.2.1]庚-2-基和(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基。

[0187] 在一些实施方案中,R^1选自SR^{a1},其中R^{a1}选自C_{1-3}烷基。

[0188] 在一些实施方案中,R^1选自SR^{a1},其中R^{a1}选自乙基、丙基和异丙基。

[0189] 在一些实施方案中,R^1选自$NR^{c1}R^{d1}$,其中R^{c1}和R^{d1}各自独立地选自H和苯基。

[0190] 在一些实施方案中,R^1选自$NR^{c1}R^{d1}$,其中R^{c1}为H并且R^{d1}为苯基。

[0191] 在一些实施方案中,R^1为OR^{a1}。

[0192] 在一些实施方案中,R^1为OR^{a1}并且R^{a1}为C_{1-3}烷基。

[0193] 在一些实施方案中,R^2选自H、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基和C_{3-4}环烷基。

[0194] 在一些实施方案中,R^2选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0195] 在一些实施方案中,R^2为H或卤基。

[0196] 在一些实施方案中,R^2为H或F。

[0197] 在一些实施方案中,R^2为H。

[0198] 在一些实施方案中,环部分B为单环4-7元杂环烷基。

[0199] 在一些实施方案中,环部分B为氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

[0200] 在一些实施方案中,环部分B为哌啶基。

[0201] 在一些实施方案中,n为0、1或2。

[0202] 在一些实施方案中,n为0或1。

[0203] 在一些实施方案中,n为0。

[0204] 在一些实施方案中,n为1。

[0205] 在一些实施方案中,每个R^3独立地选自H、卤基、C_{1-3}烷基和环丙基。

[0206] 在一些实施方案中,每个R^3独立地选自H、F和甲基。

[0207] 在一些实施方案中,每个R^3独立地选自H和甲基。

[0208] 在一些实施方案中,R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0209] 在一些实施方案中,R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0210] 在一些实施方案中,R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0211] 在一些实施方案中,R^4选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0212] 在一些实施方案中,R^4选自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0213] 在一些实施方案中,R^4为C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基。

[0214] 在一些实施方案中,R^4选自甲基、乙基、丙基、丁基和环丙基。

[0215] 在一些实施方案中,R^4选自甲基和环丙基。

[0216] 在一些实施方案中,R^4选自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代的5-6元杂芳基。

[0217] 在一些实施方案中,R^4选自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代的4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基。

[0218] 在一些实施方案中:

[0219] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4B}$取代基取代;

[0220] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环

烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0221] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0222] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$和$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4C}$取代基取代；

[0223] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0224] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0225] 每个R^{4C}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a43}、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$OC(O)R^{b43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(O)R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$S(O)_2R^{b43}$和$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$；

[0226] 每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；并且

[0227] 每个R^{b43}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0228] 在一些实施方案中：

[0229] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代；

[0230] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元

杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0231] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0232] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$和$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$；

[0233] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；并且

[0234] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0235] 在一些实施方案中：

[0236] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基和$C_{3-4}$环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代；

[0237] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0238] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基，其各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0239] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、OR^{a42}和$NR^{c42}R^{d42}$；

[0240] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；并且

[0241] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0242] 在一些实施方案中：

[0243] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$；

[0244] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；并且

[0245] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0246] 在一些实施方案中：

[0247] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OR^{a41}和$NR^{c41}R^{d41}$；

[0248] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H和C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；并且

[0249] 每个R^{b41}独立地为C_{1-3}烷基。

[0250] 在一些实施方案中，R^4为任选地被R^{4A}取代的C_{1-6}烷基，其中R^{4A}为$NR^{c41}R^{d41}$并且R^{c41}和R^{d41}各自独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0251] 在一些实施方案中，R^4选自二甲基氨基丙基、二乙基氨基丙基、乙基(甲基)氨基丙基、异丙基(甲基)氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、4-乙基(甲基)氨基丁基和2,2-二氟乙基氨基丁基。

[0252] 在一些实施方案中,R^4选自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代的5-6元杂芳基,其中每个R^{4A}独立地选自C_{1-3}烷基。

[0253] 在一些实施方案中,R^4选自1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基和2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基。

[0254] 在一些实施方案中,R^4选自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代的4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中每个R^{4A}独立地选自C_{1-3}烷基和OH。

[0255] 在一些实施方案中,R^4选自甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、吡唑-4-基、咪唑-4-基、1,2,3-三唑-4-基、吗啉-4-基-C_{1-4}烷基、哌啶基-C_{1-4}烷基、哌嗪基-C_{1-4}烷基、吡咯烷基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0256] 在一些实施方案中,R^4选自(吡咯烷-1-基)CH_2CH_2-、(吡咯烷-3-醇)CH_2CH_2-、(吡咯烷-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-、(3-二氟甲基吡咯烷-1-基)$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、(哌啶-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-、(4-甲基哌嗪-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-、(4-乙基哌嗪-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-和4-吗啉基丁基。

[0257] 在一些实施方案中,R^4选自甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、二甲基氨基丙基、二乙基氨基丙基、乙基(甲基)氨基丙基、异丙基(甲基)氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、4-乙基(甲基)氨基丁基、2,2-二氟乙基氨基丁基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基、(吡咯烷-1-基)CH_2CH_2-、(吡咯烷-3-醇)CH_2CH_2-、(吡咯烷-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-、(3-二氟甲基吡咯烷-1-基)$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、(哌啶-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-、(4-甲基哌嗪-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-、(4-乙基哌嗪-1-基)$CH_2CH_2CH_2$-和4-吗啉基丁基。

[0258] 在一些实施方案中,环部分A为5-10元杂芳基。

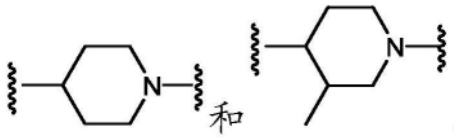
[0259] 在一些实施方案中,环部分A为5-6元杂芳基。

[0260] 在一些实施方案中,环部分A为1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡啶基或吡唑基。

[0261] 在一些实施方案中,环部分A为1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、吡啶-4-基或1H-吡唑-4-基。

[0262] 在一些实施方案中,环部分A为1H-吡唑-4-基。

[0263] 在一些实施方案中,环部分A为1H-吡唑-4-基且环部分B选自:

[0264] 

。

[0265] 在一些实施方案中,环部分A为1H-吡唑-4-基且环部分B为哌啶基。

[0266] 在一些实施方案中,p为0、1或2。

[0267] 在一些实施方案中,p为0或1。

[0268] 在一些实施方案中,p为0。

[0269] 在一些实施方案中,p为1。

[0270] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、$NHOR^{a5}$、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷

基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0271] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0272] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a5}和$NR^{c5}R^{d5}$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0273] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a5}和$NR^{c5}R^{d5}$;并且每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0274] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自H、C_{1-3}烷基和氨基。

[0275] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自CH_3或NH_2。

[0276] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自H和氨基。

[0277] 在一些实施方案中,每个R^5独立地选自H和C_{1-3}烷基。在一些实施方案中:

[0278] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;并且

[0279] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0280] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$和$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5B}$取代基取代;

[0281] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代;

[0282] 每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-

C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代;

[0283] 每个R^{5B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$和$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$;

[0284] 每个R^{a52}、R^{c52}和R^{d52}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0285] 每个R^{b52}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0286] 在一些实施方案中:

[0287] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0288] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0289] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$和$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

[0290] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;并且

[0291] 每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0292] 在一些实施方案中:

[0293] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;并且

[0294] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0295] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a51}和$NR^{c51}R^{d51}$;

[0296] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H和C_{1-3}烷基;并且

[0297] 每个R^{b51}独立地为C_{1-3}烷基。

[0298] 在一些实施方案中:

[0299] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基;并且

[0300] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基。

[0301] 在一些实施方案中:

[0302] n为0、1或2;

[0303] p为0、1或2;

[0304] 环部分A选自C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基;

[0305] 环部分B为单环4-7元杂环烷基；

[0306] R^1独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0307] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0308] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0309] 每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{1B}$取代基取代；

[0310] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0311] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0312] 每个R^{1B}独立地选自H、D和OR^{a12}；

[0313] 每个R^{a12}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0314] R^2选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；

[0315] 每个R^3独立地选自H、卤基、C_{1-3}烷基和环丙基；

[0316] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0317] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-

C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0318] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0319] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0320] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$和$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$；

[0321] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0322] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0323] 每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、$NHOR^{a5}$、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5A}$取代基取代；

[0324] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代；并且

[0325] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0326] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$和$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5B}$取代基取代；

[0327] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元

杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

[0328] 每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代；

[0329] 每个R^{5B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$和$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$；

[0330] 每个R^{a52}、R^{c52}和R^{d52}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；并且

[0331] 每个R^{b52}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0332] 在一些实施方案中：

[0333] n为0、1或2；

[0334] p为0、1或2；

[0335] 环部分A选自C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基；

[0336] 环部分B为单环4-7元杂环烷基；

[0337] R^1独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0338] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0339] 每个R^{b1}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0340] 每个R^{1A}独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；

[0341] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0342] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0343] R^2选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；

[0344] 每个R^3独立地选自H、卤基、C_{1-3}烷基和环丙基；

[0345] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基；其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0346] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代；

[0347] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0348] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0349] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$和$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$；

[0350] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0351] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0352] 每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、$NHOR^{a5}$、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5A}$取代基取代；

[0353] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元

杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;并且

[0354] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0355] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$和$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5B}$取代基取代;

[0356] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代;

[0357] 每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5B}取代基取代;

[0358] 每个R^{5B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$和$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$;

[0359] 每个R^{a52}、R^{c52}和R^{d52}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;并且

[0360] 每个R^{b52}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0361] 在一些实施方案中:

[0362] n为0、1或2;

[0363] p为0、1或2;

[0364] 环部分A选自C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基;

[0365] 环部分B为氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基;

[0366] R^1为H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0367] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0368] 每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基和$C_{3-4}$环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{1B}$取代基取代;

[0369] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0370] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0371] 每个R^{1B}独立地选自H、D和OR^{a12};

[0372] 每个R^{a12}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0373] R^2选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0374] 每个R^3独立地选自H、卤基、C_{1-3}烷基和环丙基;

[0375] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0376] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基和$C_{3-4}$环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代;

[0377] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0378] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0379] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、OR^{a42}和$NR^{c42}R^{d42}$;

[0380] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0381] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0382] 每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、$NHOR^{a5}$、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5A}$取代基取代;

[0383] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;并且

[0384] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-

C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0385] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$和$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

[0386] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;并且

[0387] 每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0388] 在一些实施方案中:

[0389] n为0、1或2;

[0390] p为0、1或2;

[0391] 环部分A选自C_{3-10}环烷基、6-10元芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基;

[0392] 环部分B为氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基;

[0393] R^1为H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、OR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0394] 每个R^{1A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$和$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

[0395] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0396] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0397] R^2选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0398] 每个R^3独立地选自H、卤基、C_{1-3}烷基和环丙基;

[0399] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0400] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基和$C_{3-4}$环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代;

[0401] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0402] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0403] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、OR^{a42}和$NR^{c42}R^{d42}$;

[0404] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0405] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

[0406] 每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元

杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、$NHOR^{a5}$、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-7}$环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、苯基-$C_{1-4}$烷基、4-7元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基和5-6元杂芳基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{5A}$取代基取代;

[0407] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;并且

[0408] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、苯基-C_{1-4}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基和5-6元杂芳基-C_{1-4}烷基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0409] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$和$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

[0410] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;并且

[0411] 每个R^{b51}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0412] 在一些实施方案中:

[0413] n为0或1;

[0414] p为0或1;

[0415] 环部分A为5-10元杂芳基;

[0416] 环部分B为哌啶基;

[0417] R^1为H、C_{1-6}烷基、苯基、5-7元杂环烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、或$NR^{c1}R^{d1}$,其中所述C_{1-6}烷基、苯基和5-7元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0418] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

[0419] 每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基和C(O)O-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基和C(O)O-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;

[0420] 每个R^{1B}独立地选自H、D和O-C_{1-4}烷基;

[0421] R^2为H或卤基;

[0422] 每个R^3独立地选自H、F或甲基;

[0423] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0424] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基和$C_{3-4}$环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代;

[0425] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0426] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0427] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、OR^{a42}和$NR^{c42}R^{d42}$;

[0428] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0429] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0430] 每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0431] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;并且

[0432] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0433] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a51}和$NR^{c51}R^{d51}$;

[0434] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H和C_{1-3}烷基;并且

[0435] 每个R^{b51}独立地为C_{1-3}烷基。

[0436] 在一些实施方案中:

[0437] n为0或1;

[0438] p为0或1;

[0439] 环部分A为5-10元杂芳基;

[0440] 环部分B为哌啶基;

[0441] R^1为H或OR^{a1};

[0442] 每个R^{a1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

[0443] 每个R^{1A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷

氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、氰基-C_{1-4}烷基、HO-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-4}烷基和C_{3-4}环烷基；

[0444] R^2为H或卤基；

[0445] 每个R^3独立地选自H、F或甲基；

[0446] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基；其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0447] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$，其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基和$C_{3-4}$环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代；

[0448] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0449] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基，其各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0450] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、OR^{a42}和$NR^{c42}R^{d42}$；

[0451] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；

[0452] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；

[0453] 每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代；

[0454] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代；并且

[0455] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基，其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0456] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a51}和$NR^{c51}R^{d51}$；

[0457] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H和C_{1-3}烷基；并且

[0458] 每个R^{b51}独立地为C_{1-3}烷基。

[0459] 在一些实施方案中：

[0460] n为0或1；

[0461] p为0或1；

[0462] 环部分A为5-10元杂芳基；

[0463] 环部分B为哌啶基；

[0464] R^1为H或OR^{a1}；

[0465] 每个R^{a1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元

杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代;并且

[0466] 每个R^{1A}独立地选自H、D、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OR^{a11}和$C(O)OR^{a11}$,其中所述C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;

[0467] 每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代;

[0468] 每个R^{b11}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0469] 每个R^{1B}独立地选自H、D和OR^{a12};

[0470] 每个R^{a12}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0471] R^2为H或卤基;

[0472] 每个R^3独立地选自H、F或甲基;

[0473] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0474] 每个R^{4A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基和$C_{3-4}$环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的$R^{4B}$取代基取代;

[0475] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0476] 每个R^{b41}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-4}环烷基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0477] 每个R^{4B}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、OR^{a42}和$NR^{c42}R^{d42}$;

[0478] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0479] 每个R^{b42}独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;

[0480] 每个R^5独立地选自H、卤基、NO_2、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;

[0481] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代;并且

[0482] 每个R^{b5}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{5A}取代基取代。

[0483] 每个R^{5A}独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a51}和$NR^{c51}R^{d51}$;

[0484] 每个R^{a51}、R^{c51}和R^{d51}独立地选自H和C_{1-3}烷基;并且

[0485] 每个R^{b51}独立地为C_{1-3}烷基。

[0486] 在一些实施方案中:

[0487] n为0或1；

[0488] p为0或1；

[0489] 环部分A为具有1或2个N成环原子的5-10元杂芳基；

[0490] 环部分B为哌啶基；

[0491] R^1独立地选自H、C_{1-6}烷基、苯基、5-7元杂环烷基、OR^{a1}、SR^{a1}和$NR^{c1}R^{d1}$，其中所述C_{1-6}烷基、苯基和5-7元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0492] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0493] 每个R^{1A}独立地选自D、卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a11}和C(O)OR^{a11}，其中所述C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代；

[0494] 每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{1B}取代基取代；

[0495] 每个R^{1B}独立地选自H、D和O-C_{1-4}烷基；

[0496] R^2为H或F；

[0497] 每个R^3独立地选自H或甲基；

[0498] R^4选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基；其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0499] 每个R^{4A}独立地选自H、C_{1-6}烷基、OH和$NR^{c41}R^{d41}$；

[0500] 每个R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0501] 每个R^5独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a5}和$NR^{c5}R^{d5}$；并且

[0502] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0503] 在一些实施方案中：

[0504] n为0或1；

[0505] p为0或1；

[0506] 环部分A为具有1或2个N成环原子的5-10元杂芳基；

[0507] 环部分B为哌啶基；

[0508] R^1独立地选自H和OR^{a1}；

[0509] 每个R^{a1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-3}烷基和4-6元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0510] 每个R^{1A}独立地选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OH、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基；

[0511] R^2为H或F；

[0512] 每个R^3独立地选自H或甲基；

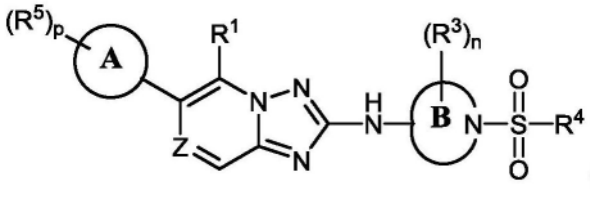
[0513] R^4选自C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基;其中所述C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0514] 每个R^{4A}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0515] 每个R^5独立地选自H、卤基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-4}环烷基、OR^{a5}和$NR^{c5}R^{d5}$;并且

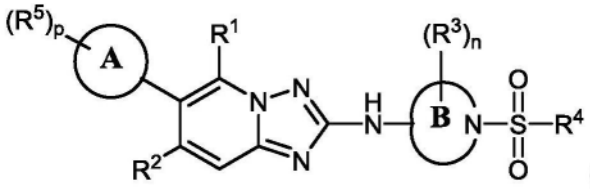
[0516] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0517] 在一些实施方案中,所述化合物为式(II)化合物:

[0518] 
(II)

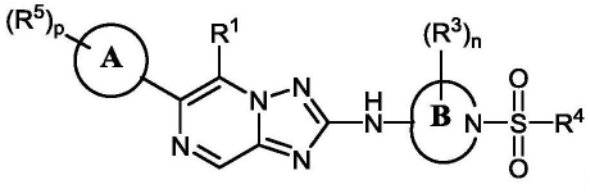
[0519] 或其药学上可接受的盐。

[0520] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IIa)化合物:

[0521] 
(IIa)

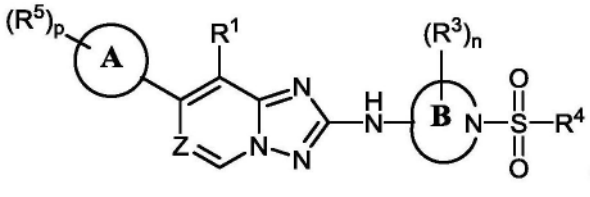
[0522] 或其药学上可接受的盐。

[0523] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IIb)化合物:

[0524] 
(IIb)

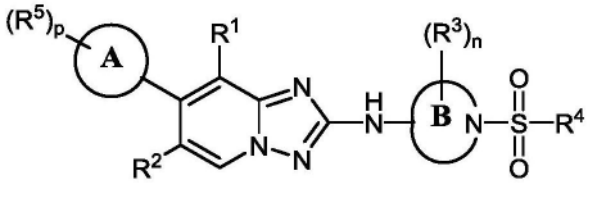
[0525] 或其药学上可接受的盐。

[0526] 在一些实施方案中,所述化合物为式(III)化合物:

[0527] 
(III)

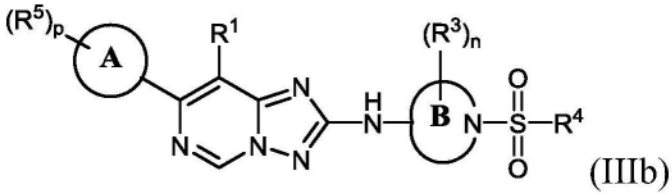
[0528] 或其药学上可接受的盐。

[0529] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IIIa)化合物:

[0530] 
(IIIa)

[0531] 或其药学上可接受的盐。

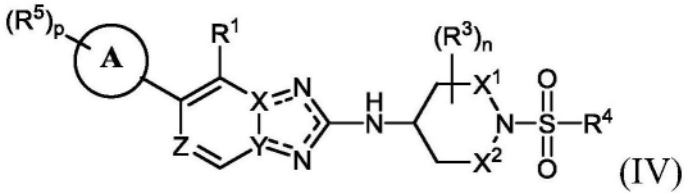
[0532] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IIIb)化合物:

[0533] 

(IIIb)

[0534] 或其药学上可接受的盐。

[0535] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IV)化合物:

[0536] 

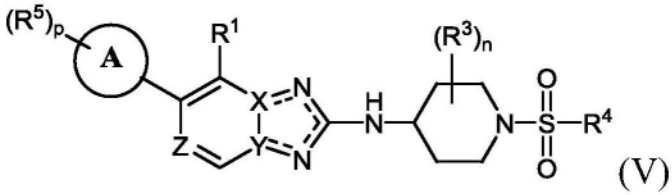
(IV)

[0537] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0538] X^1为键、CH_2、或CH_2CH_2;并且

[0539] X^2为键或CH_2。

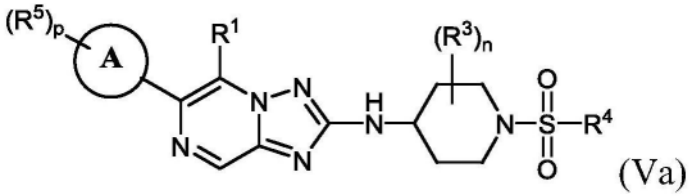
[0540] 在一些实施方案中,所述化合物为式(V)化合物:

[0541] 

(V)

[0542] 或其药学上可接受的盐。

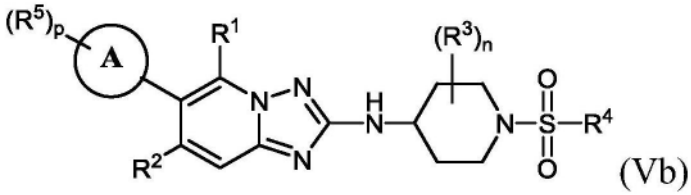
[0543] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Va)化合物:

[0544] 

(Va)

[0545] 或其药学上可接受的盐。

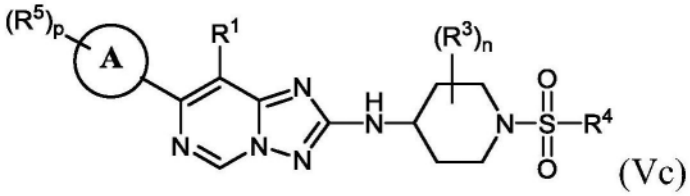
[0546] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Vb)化合物:

[0547] 

(Vb)

[0548] 或其药学上可接受的盐。

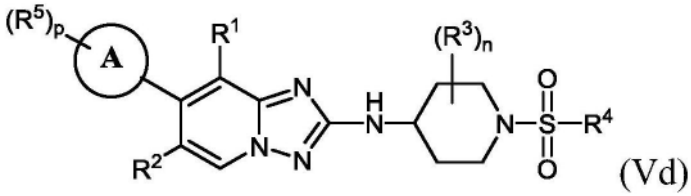
[0549] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Vc)化合物:

[0550] 

(Vc)

[0551] 或其药学上可接受的盐。

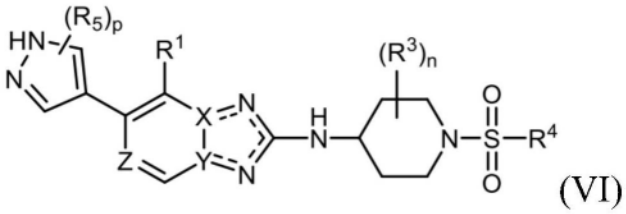
[0552] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Vd)化合物:

[0553] 

(Vd)

[0554] 或其药学上可接受的盐。

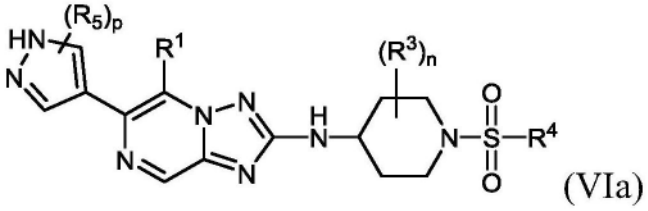
[0555] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VI)化合物:

[0556] 

(VI)

[0557] 或其药学上可接受的盐。

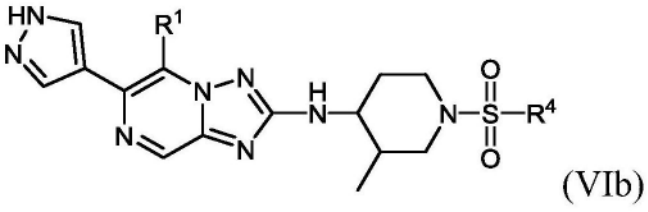
[0558] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VIa)化合物:

[0559] 

(VIa)

[0560] 或其药学上可接受的盐。

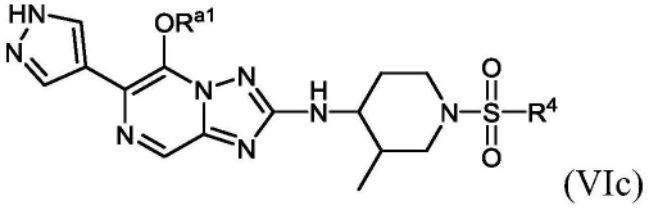
[0561] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VIb)化合物:

[0562] 

(VIb)

[0563] 或其药学上可接受的盐。

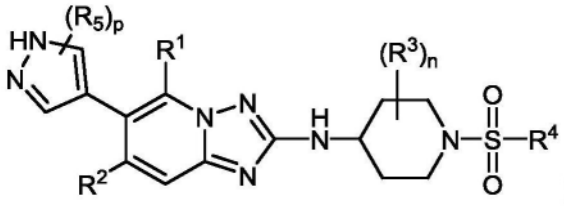
[0564] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VIc)化合物:

[0565] 

(VIc)

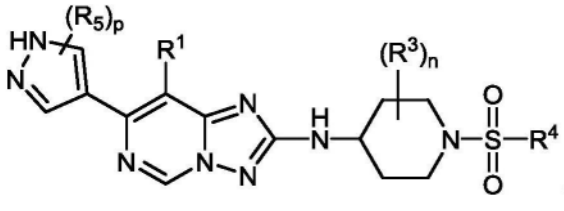
[0566] 或其药学上可接受的盐。

[0567] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VIIa)化合物:

[0568] 
(VIIa)

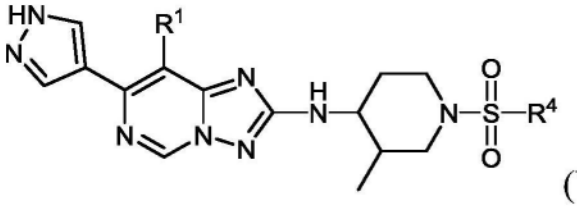
[0569] 或其药学上可接受的盐。

[0570] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VIIIa)化合物:

[0571] 
(VIIIa)

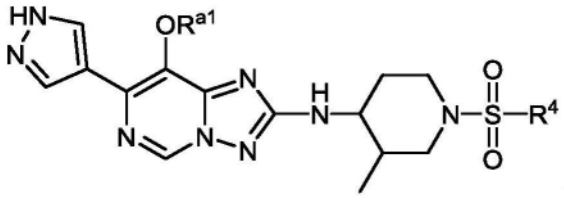
[0572] 或其药学上可接受的盐。

[0573] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VIIIb)化合物:

[0574] 
(VIIIb)

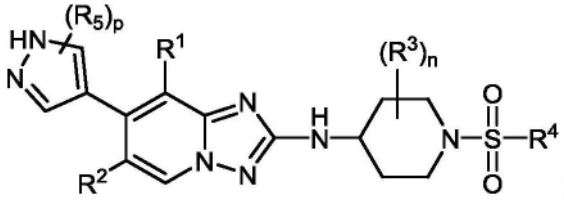
[0575] 或其药学上可接受的盐。

[0576] 在一些实施方案中,所述化合物为式(VIIIc)化合物:

[0577] 
(VIIIc)

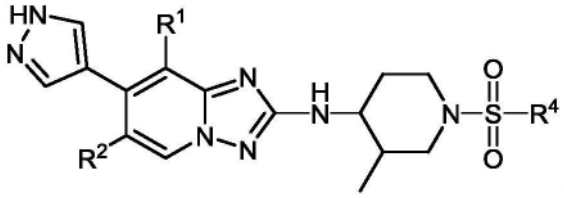
[0578] 或其药学上可接受的盐。

[0579] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IXa)化合物:

[0580] 
(IXa)

[0581] 或其药学上可接受的盐。

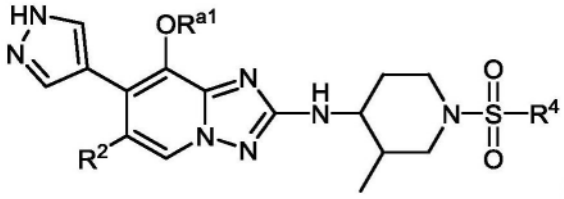
[0582] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IXb)化合物:

[0583] 

(IXb)

[0584] 或其药学上可接受的盐。

[0585] 在一些实施方案中,所述化合物为式(IXc)化合物:

[0586] 

(IXc)

[0587] 或其药学上可接受的盐。

[0588] 在一些实施方案中,Z为CR^2。

[0589] 在一些实施方案中,Z为N。

[0590] 在一些实施方案中,X为N;并且Y为C。

[0591] 在一些实施方案中,X为C;并且Y为N。

[0592] 在一些实施方案中,Z为N,X为N,并且Y为C。

[0593] 在一些实施方案中,Z为N,X为C,并且Y为N。

[0594] 在一些实施方案中,Z为CR^2,X为N,并且Y为C。

[0595] 在一些实施方案中,Z为CR^2,X为C,并且Y为N。

[0596] 在一些实施方案中,如本文所述,连接至“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_{1-4}烷基-”和“亚烷基”连接基团的碳原子的1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子任选地被氘原子置换。

[0597] 进一步预期,为清晰起见描述于各别实施方案的内容脉络中的某些本发明特征也可组合提供于单一实施方案中。相反地,为简洁起见描述于单一实施方案的内容脉络中的各种本发明特征也可分别地或以任何合适子组合提供。

[0598] 在本说明书中的各处,描述二价连接取代基。除非另外指明,否则明确意图各二价连接取代基包括连接取代基的正向和反向形式两者。举例而言,-NR(CR’R”)$_n$-包括-NR(CR’R”)$_n$-和-(CR’R”)$_n$NR-两者。当结构明确需要连接基团时,针对那个基团列出的马库西(Markush)变量应理解为连接基团。

[0599] 术语“n元”(其中n为整数)通常描述某一部分中的成环原子数,其中成环原子数为n。举例而言,哌啶基为6元杂环烷基环的实例,吡唑基为5元杂芳基环的实例,吡啶基为6元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘为10元环烷基的实例。

[0600] 如本文所用,短语“任选地被取代”意指未被取代或被取代。取代基独立地被选择,并且取代可在任何化学上可及的位置处。如本文所用,术语“被取代”意指氢原子被除去并置换为取代基。单一二价取代基(例如,氧代)可置换两个氢原子。应理解,在给定原子处的取代受限于原子价,不超过指定原子的正常原子价并且该取代产生稳定化合物。

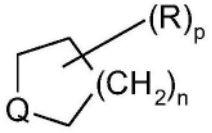
[0601] 如本文所用,术语“独立地选自”意指变量或取代基的每次出现在每次出现时独立

地选自适用列表。

[0602] 如本文所用,短语“各‘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。

[0603] 当任何变量(例如R^G)在化合物的任何组成或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。因此,举例而言,如果已显示一基团被1、2、3或4个独立选择的R^G取代基取代,则该基团可任选地被多达四个R^G基团取代并且R^G在每次出现时独立地选自R^G的定义。

[0604] 在一些实施方案中,当以下列形式指定任选的多个取代基时:

[0605] 

[0606] 则应了解取代基R可在环上出现p次,并且R在每次出现时可为不同部分。应了解每个R基团可置换连接于环原子的任何氢原子,包括$(CH_2)_n$氢原子中的一个或两个。此外,在以上实例中,如果定义变数Q包括氢,诸如当Q称为CH_2、NH等时,则以上实例中的任何浮动取代基(诸如R)都可置换Q变数的氢以及环的任何其他非可变组分中的氢。

[0607] 在整篇定义中,术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m为整数且指示碳数目。实例包括C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-6}等。

[0608] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“C_{n-m}烷基”是指可为直链或支链的具有n至m个碳的饱和烃基团。烷基部分的实例包括但不限于化学基团,诸如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)、异丙基(i-Pr)、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物,诸如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。

[0609] 如本文所用,“C_{n-m}烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键且具有n至m个碳的烷基。示例性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、2至4、或2至3个碳原子。

[0610] 如本文所用,“C_{n-m}炔基”是指具有一个或多个碳-碳参键且具有n至m个碳的烷基。示例性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、2至4、或2至3个碳原子。如本文所用,单独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。示例性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、1至4、或1至3个碳原子。

[0611] 如本文所用,术语“氨基”是指式-NH_2的基团。

[0612] 如本文所用,单独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。在一些实施方案中,芳基具有6至10个碳原子。在一些实施方案中,芳基为苯基或萘基。在一些实施方案中,芳基为苯基。

[0613] 如本文所用,“卤基”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,卤基为F、Cl或Br。在一些实施方案中,卤基为F或Cl。在一些实施方案中,卤基为F。在一些实施方案中,卤基为Cl。

[0614] 如本文所用,“C_{n-m}卤代烷氧基”是指具有n至m个碳原子的式-O-卤代烷基的基团。

示例性卤代烷氧基包括OCF_3和$OCHF_2$。在一些实施方案中,卤代烷氧基仅被氟化。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0615] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语"C_{n-m}卤代烷基"是指具有一个卤素原子至2s+1个可相同或不同的卤素原子的烷基,其中"s"为烷基中的碳原子数,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,卤代烷基仅被氟化。在一些实施方案中,卤代烷基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。示例性卤代烷基包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5等。

[0616] 如本文所用,术语"C_{n-m}氟烷基"是指具有一个氟原子至2s+1个氟原子的烷基,其中"s"为烷基中的碳原子数,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,氟烷基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。示例性氟烷基包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F等。

[0617] 如本文所用,术语"硫基"是指式-SH的基团。

[0618] 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,烷基氨基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0619] 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,烷氧基羰基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0620] 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,烷基羰基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0621] 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,烷基羰基氨基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0622] 如本文所用,术语"C_{n-m}烷氧基羰基氨基"是指式-NHC(O)O(C_{n-m}烷基)的基团,其中所述烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷氧基羰基氨基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0623] 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,烷基磺酰基氨基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0624] 如本文所用,术语"氨基磺酰基"是指式-S(O)$_2$$NH_2$的基团。

[0625] 如本文所用,术语"C_{n-m}烷基氨基磺酰基"是指式-S(O)$_2$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,烷基氨基磺酰基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0626] 如本文所用,术语"二(C_{n-m}烷基)氨基磺酰基"是指式-S(O)$_2$N(烷基)$_2$的基团,其中各烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,二烷基氨基磺酰基的各烷基独立地具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0627] 如本文所用,术语"氨基磺酰基氨基"是指式-NHS(O)$_2$$NH_2$的基团。

[0628] 如本文所用,术语"C_{n-m}烷基磺酰基氨基"是指式-NHS(O)$_2$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,烷基氨基磺酰基氨基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0629] 如本文所用,术语"二(C_{n-m}烷基)氨基羰基氨基"是指式-NHS(O)$_2$N(烷基)$_2$的基团,其中各烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,二烷基氨基磺酰基氨基的各烷基独立地具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0630] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)NH_2的基团。

[0631] 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,烷基氨基羰基氨基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0632] 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,其中各烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,二烷基氨基羰基氨基的各烷基独立地具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0633] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基胺甲酰基”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,烷基胺甲酰基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0634] 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,烷基硫基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0635] 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,烷基亚磺酰基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0636] 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,烷基磺酰基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0637] 如本文所用,术语“氰基C_{n-m}烷基”是指式-(C_{n-m}亚烷基)-CN的基团,其中所述亚烷基具有n至m个碳原子。如本文所用,术语“氰基-C_{1-6}烷基”是指式-(C_{1-6}亚烷基)-CN的基团。如本文所用,术语“氰基-C_{1-3}烷基”是指式-(C_{1-3}亚烷基)-CN的基团。

[0638] 如本文所用,术语“HO-C_{n-m}烷基”是指式-(C_{n-m}亚烷基)-OH的基团,其中所述亚烷基具有n至m个碳原子。如本文所用,术语“HO-C_{1-3}烷基”是指式-(C_{1-3}亚烷基)-OH的基团。

[0639] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷氧基-C_{o-p}烷基”是指式-(C_{n-m}亚烷基)-O(C_{o-p}烷基)的基团,其中所述亚烷基具有n至m个碳原子且该烷基具有o至p个碳原子。如本文所用,术语“C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基”是指式-(C_{1-6}亚烷基)-O(C_{1-6}烷基)的基团。如本文所用,术语“C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基”是指式-(C_{1-3}亚烷基)-O(C_{1-3}烷基)的基团。

[0640] 如本文所用,术语“羧基”是指式-C(O)OH的基团。

[0641] 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,二烷基氨基的各烷基独立地具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0642] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)胺甲酰基”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,二烷基胺甲酰基的各烷基独立地具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0643] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基羰基氧基”是指式-OC(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,烷基羰基氧基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0644] 如本文所用,“氨基羰基氧基”是指式-OC(O)-NH_2的基团。

[0645] 如本文所用,“C_{n-m}烷基氨基羰基氧基”是指式-OC(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,烷基氨基羰基氧基的烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0646] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)氨基羰基氧基”是指式-OC(O)-N(烷基)$_2$的基团,其中各烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,二烷基氨基羰基氧基的各烷基独立地具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0647] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷氧基羰基氨基”是指式-NHC(O)-O-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。

[0648] 如本文所用,术语“胺甲酰基”是指式-C(O)NH_2的基团。

[0649] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“羰基”是指-C(O)-基团。

[0650] 如本文所用,“环烷基”是指包括环化烷基和/或烯基的非芳族环状烃。环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环)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或硫离子基(例如C(O)或C(S))取代。环烷基的定义中还包括一个或多个芳族环稠合于环烷基环(即具有与环烷基环共用的键)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(包括该稠合芳族环的成环原子)经连接。环烷基可具有3、4、5、6、7、8、9或10个成环碳(即,C_{3-10})。在一些实施方案中,环烷基为C_{3-10}单环或双环环烷基。在一些实施方案中,环烷基为C_{3-7}单环环烷基。在一些实施方案中,环烷基为C_{4-7}单环环烷基。在一些实施方案中,环烷基为C_{4-10}螺环或桥接环环烷基(例如,桥接双环烷基)。示例性环烷基包括环丙基、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、环庚四烯基、降冰片基、降蒎烷基、降莰烷基、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、螺环[3.3]庚基等。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0651] 如本文所用,“杂芳基”是指具有至少一个选自N、O或S的杂原子环成员的单环或多环(例如,具有2、3或4个稠合环)。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,杂芳基为具有1、2、3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,杂芳基为具有1或2个选自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5至10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,这些杂原子可相同或不同。示例性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、唑基、噁唑基、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、苯并呋喃基、苯并异噁唑基、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、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、噁二唑(例如,1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、1,2-二氢-1,2-偶氮硼烷基等。

[0652] 如本文所用,“杂环烷基”是指具有至少一个非芳族环(饱和或部分不饱和环)的单环或多环杂环,其中所述杂环烷基的成环碳原子中的一个或多个被选自N、O或S的杂原子置换,并且其中所述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或硫离子基(例如,C(O)、S(O)、C(S)或S(O)$_2$等)取代。杂环烷基可包括单环或多环(例如具有2个稠合环)系统。杂环烷基中包括单环和多环4-10元、4-7元和5-6元杂环烷基。杂环烷基还可包括

螺环和桥接环。杂环烷基可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。

[0653] 杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个稠合于非芳族杂环(即具有与非芳族杂环共用的键)的芳族环的部分,例如哌啶、吗啉、氮呼等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的杂环烷基可透过任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)来连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有4至10个成环杂原子、4至7个成环杂原子、4至6个成环杂原子或5至6个成环杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至4杂原子、1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。

[0654] 在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子的4-10元单环、双环或三环杂环烷基,其中1、2、3或4个成环碳或杂原子可任选地被一个或多个氧代或硫离子基取代。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2、3或4个独立地选自N、O和S之成环杂原子的4-10元双环杂环烷基,其中1、2、3或4个成环碳或杂原子可任选地被一个或多个氧代或硫离子基取代。在一些实施方案中杂环烷基为具有1或2个独立地选自N、O和S的成环杂原子的4-7元单环杂环烷基,并且其中1、2或3个成环碳或杂原子可任选地被一个或多个氧代或硫离子基取代。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1或2个独立地选自N、O、S和B的杂原子且具有一个或多个氧化环成员的单环4-6元杂环烷基。

[0655] 杂环烷基的实例包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氢吡喃、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、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、氮杂环庚烷基、苯并氮卓、1,2,3,4-四氢异喹啉、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、氮杂双环[2.2.1]庚-7-基、氮杂双环[2.2.1]庚-2-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-氮杂螺[4.4]壬基等。

[0656] 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,其中所述环烷基具有o至p个碳原子且所述亚烷基连接基团具有n至m个碳原子。

[0657] 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,其中所述芳基具有o至p个碳环成员且所述亚烷基具有n至m个碳原子。

[0658] 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。

[0659] 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,其中亚烷基具有n至m个碳原子。

[0660] 如本文所用,术语“亚烷基”是指二价直链或支链烷基连接基团。“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。

[0661] 如本文所用,术语“亚烯基”是指二价直链或支链烯基连接基团。“亚烯基”的实例

包括乙烯-1,1-二基、乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、2-丁烯-1,4-二基、3-戊烯-1,5-二基、3-己烯-1,6-二基、3-己烯-1,5-二基等。

[0662] 如本文所用,术语“亚炔基”是指二价直链或支链炔基连接基团。“亚炔基”的实例包括丙炔-1,3-二基、2-丁炔-1,4-二基、3-戊炔-1,5-二基、3-己炔-1,6-二基、3-己炔-1,5-二基等。

[0663] 如本文所用,“烷基连接基团”为二价直链或支链烷基连接基团(“亚烷基”)。举例而言,“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、乙烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丙烷-1,1-二基等。

[0664] 如本文所用,术语“氧代”是指作为二价取代基的氧原子(即,=O),当连接于碳时形成羰基(例如,C=O或C(O)),或连接于氮或硫杂原子,从而形成亚硝基、亚磺酰基或磺酰基。

[0665] 如本文所用,术语“独立地选自”意指变量或取代基的每次出现在每次出现时独立地选自适用列表。

[0666] 在某些场合,定义或实施方案是指特定环(例如氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另外指示,否则此等环可连接至任何环成员,其限制条件在于不超过原子的价数。举例而言,氮杂环丁烷环可在该环的任何位置处连接,而吡啶-3-基环在3-位置处连接。

[0667] 本文所述的化合物可为非对称的(例如,具有一个或多个立构中心)。除非另外指示,否则意指所有立体异构体,诸如对映异构体和非对映异构体。含有非对称取代的碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。关于如何由光学活性起始材料制备光学活性形式的方法为本领域中已知的,诸如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所述的化合物中,并且所有这些稳定异构体均涵盖在本发明中。本发明化合物的顺式和反式几何异构体得到描述且可以异构体混合物形式或以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)包括化合物的立体异构体。

[0668] 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种来进行。示例性方法包括使用对掌性拆分酸的分步再结晶,对掌性拆分酸为一种光学活性、成盐有机酸。用于分步再结晶方法的合适拆分剂为例如光学活性酸,诸如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、杏仁酸、苹果酸、乳酸的D和L形式,或各种光学活性樟脑磺酸,诸如β-樟脑磺酸。适合用于分步结晶方法的其他拆分剂包括α-甲基苄胺的立体异构体纯形式(例如,S和R形式,或非对映异构体纯形式)、2-苯甘氨醇、降麻黄素、麻黄素、N-甲基麻黄素、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0669] 外消旋混合物的拆分也可通过在填充有光学活性拆分剂(例如硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组合物可由本领域技术人员确定。

[0670] 本文所提供的化合物还包括互变异构体形式。互变异构体形式由单键与相邻双键交换并伴随质子迁移而产生。互变异构体形式包括质子转移互变异构体,其为具有相同经验式和总电荷的异构体质子化状态。示例性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-亚胺对及其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环形式,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚和2H-异吲哚、2-羟基吡啶和2-吡啶酮、及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构体形式可处于平衡状态或通过适当取代而在空间上锁定为一种形式。

[0671] 所有化合物及其药学上可接受的盐均可连同其他物质诸如水和溶剂(例如,水合物和溶剂化物)一起被发现或可被分离。

[0672] 在一些实施方案中,化合物的制备可涉及添加酸或碱以实现例如所要反应的催化或诸如酸加成盐的盐形式的形成。

[0673] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐大体上被分离。“大体上被分离”意指化合物从其形成或检测时所处的环境至少部分或大体上分离。部分分离可包括例如富含本文所提供的化合物的组合物。大体上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%的本文所提供的化合物或其盐的组合物。用于分离化合物及其盐的方法是本领域中常规的。

[0674] 如本文所用,术语“化合物”意指包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另外规定,否则由名称或结构鉴别为一种特定互变异构体形式的本文化合物旨在包括其他互变异构体形式。

[0675] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范畴内适合与人和动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,符合合理的效益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0676] 本申请还包括本文所述的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,其中母体化合物通过使现有酸或碱部分转化成其盐形式来修饰。药学上可接受的盐之实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的无机酸或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐;等。本发明的药学上可接受的盐包括由例如无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言,此类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或有机溶剂或这两者的混合物中反应来制备;一般而言,如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)的非水性介质是优选的。合适的盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977)中,这些文献各自以引用的方式整体并入本文中。

[0677] 合成

[0678] 如本领域技术人员应了解,本文所提供的化合物(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众多可能的合成途径(诸如以下方案中所提供的那些)中的任一个来合成。

[0679] 制备本文所述的化合物的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可易于由有机合成领域的技术人员选择。在进行反应的温度,例如可从溶剂的冷冻温度变动至溶剂的沸腾温度的温度下,合适的溶剂可大体上不与起始材料(反应物)、中间体或产物反应。给定的反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。取决于具体反应步骤,用于具体反应步

骤的合适的溶剂可由熟练技术人员选择。

[0680] 如本文所用,表述“环境温度”或“室温”或“r.t”是本领域中了解的,并且通常是指温度(例如反应温度)大约为进行反应所处的空间的温度,例如约20℃至约30℃的温度。

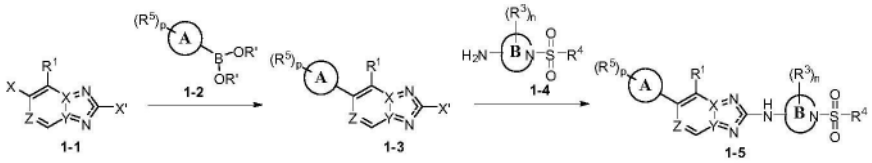
[0681] 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护与脱保护的需要以及对适当保护基的选择易于由本领域技术人员确定。保护基的化学描述于(例如)以下文献中:Kocienski,Protecting Groups,(Thieme,2007);Robertson,Protecting Group Chemistry,(Oxford University Press,2000);Smith等人,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第6版(Wiley,2007);Peturssion等人,“Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry”,J.Chem.Educ.,1997,74(11),1297;以及Wuts等人,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,(Wiley,2006)。

[0682] 反应可根据本领域中已知的任何合适的方法监测。举例而言,产物形成可通过光谱手段,诸如核磁共振光谱法(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如紫外-可见)、质谱法;或通过色谱方法,诸如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱法(LCMS)或薄层色谱(TLC)进行监测。化合物可由本领域技术人员通过多种方法纯化,这些方法包括高效液相色谱(HPLC)和正相硅石色谱。

[0683] 以下方案提供与制备本发明化合物有关的一般指导。本领域技术人员将了解可使用制备各种本发明化合物的有机化学的一般知识对所述方案中所示的制剂进行修改或优化。

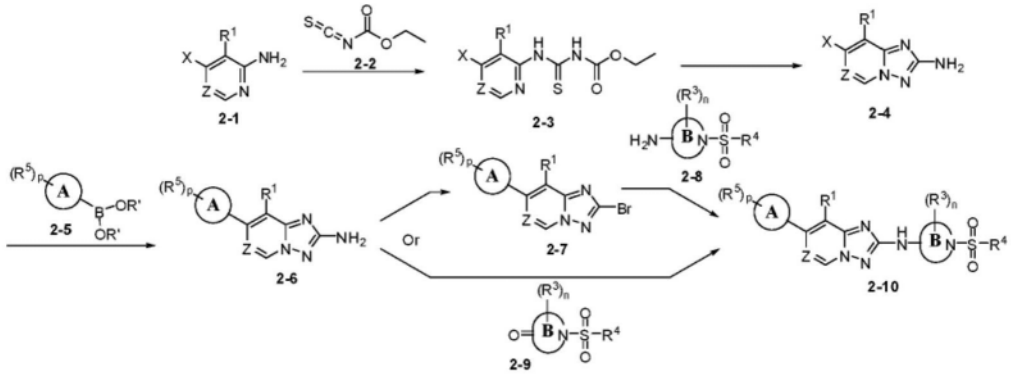
[0684] 可使用如方案1中所展示的方法合成式1-5化合物。使适当芳基卤化物1-1与硼酸/酯1-2进行钯催化的交叉偶合反应,得到式1-3化合物。过渡金属(包括但不限于Pd和Cu)催化的C-N键形成反应产生式1-5化合物。

[0685] 方案1.

[0686] 

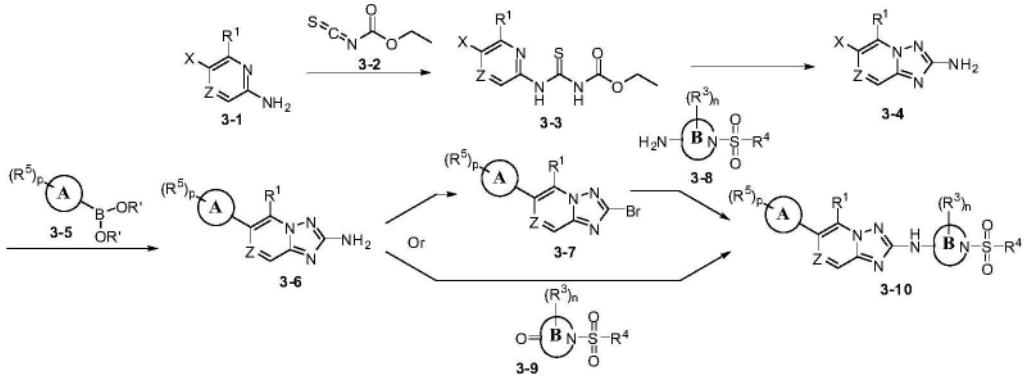
[0687] 也可使用如方案2中所示的方法合成式2-10化合物。用碳异硫氰酸O-乙酯2-2亲核取代化合物2-1,得到中间体化合物2-3。使用羟胺盐酸盐/DIPEA使2-3环化,可提供氨基双环核2-4。使化合物2-4与硼酸/酯2-5进行钯催化的交叉偶合反应,得到式2-6化合物。使化合物2-6发生桑德迈尔溴化,生成芳基溴化物2-7,其可在过渡金属催化的C-N键形成反应条件下与氨基化合物2-8反应,以提供化合物2-10。或者,式2-10化合物可使用还原性胺化方案直接由氨基化合物2-6生成。

[0688] 方案2.

[0689] 

[0690] 可使用如方案3中所示的方法合成式3-10化合物。用碳异硫氰酸O-乙酯3-2亲核取代化合物3-1,得到中间体化合物3-3。使用羟胺盐酸盐/DIPEA使3-3环化,可提供氨基双环核3-4。使化合物3-4与硼酸/酯3-5进行钯催化的交叉偶合反应,得到式3-6化合物。使化合物3-6发生桑德迈尔溴化,生成芳基溴化物3-7,其可在过渡金属催化的C-N键形成反应条件下与氨基化合物3-8反应,以提供化合物3-10。或者,式3-10化合物可使用还原性胺化方案直接由氨基化合物3-6生成。

[0691] 方案3.

[0692] 

[0693] 使用方法

[0694] 本公开的化合物可抑制CDK2且因此可用于治疗其中潜在病理完全或部分由CDK2介导的疾病。此类疾病包括癌症和其他具有增殖障碍的疾病。在一些实施方案中,本公开提供了使用使癌性肿瘤的生长受到抑制的式(I)化合物或其盐在体内对个体或患者的治疗。式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物或如权利要求中任一项所述和本文所述的化合物或其盐可用于抑制具有活化CDK2激酶活性的异常的癌性肿瘤的生长。这些癌性肿瘤包括但不限于特征为CCNE1的扩增或过度表达的疾病(例如,癌症),诸如卵巢癌、子宫肉瘤和乳腺癌,和特征为p27失活的疾病,诸如乳腺癌和黑色素瘤。因此,在这些方法的一些实施方案中,患者先前已确定具有周期蛋白E1(CCNE1)基因的扩增和/或在从人受试者获得的生物样品中高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平。或者,式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物或如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物或其盐可与如下文所述的其他剂或标准癌症治疗结合使用。在一个实施方案中,本公开提供了一种用于在体外抑制肿瘤细胞生长的方法。所述方法包括使肿瘤细胞在体外与式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物或如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物或其盐接触。在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于抑制在个体或患者中具有CCNE1扩增和过度表达的肿瘤细胞

的生长的方法。所述方法包括向有此需要的个体或患者施用治疗有效量的式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物或如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物或其盐或立体异构体。

[0695] 在一些实施方案中,本文提供了一种抑制CDK2的方法,所述方法包括使所述CDK2与式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物或如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物或其盐接触。在一些实施方案中,本文提供一种抑制患者中的CDK2的方法,所述方法包括向患者施用式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物、如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物或其盐。

[0696] 在一些实施方案中,本文提供一种用于治疗癌症的方法。所述方法包括向(有此需要)患者施用治疗有效量的式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物、如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物或其盐。在另一个实施方案中,癌症的特征在于CCNE1的扩增或过度表达。在一些实施方案中,癌症是特征在于CCNE1的扩增或过度表达的卵巢癌或乳腺癌。

[0697] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗患者中与CDK2相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物、如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物或其盐。在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症与周期蛋白E1(CCNE1)基因的扩增和/或CCNE1的过度表达相关。

[0698] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症为N-myc扩增的成神经细胞瘤细胞(参见Molenaar等人,Proc Natl Acad Sci USA 106(31):12968-12973)、K-Ras突变型肺癌(参见Hu,S.等人,Mol Cancer Ther,2015.14(11):2576-85及具有FBW7突变和CCNE1过度表达的癌症(参见Takada等人,Cancer Res,2017.77(18):4881-4893)。

[0699] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症为肺鳞状细胞癌、肺腺癌、胰腺癌、乳腺浸润性癌、子宫癌肉瘤、卵巢浆液性囊腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、间皮瘤或肉瘤。

[0700] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症为肺腺癌、乳腺浸润性癌、子宫癌肉瘤、卵巢浆液性囊腺癌或胃腺癌。

[0701] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症为腺癌、癌或囊腺癌。

[0702] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症为子宫癌、卵巢癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、胰脏癌或乳腺癌。

[0703] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症为癌症。

[0704] 在一些实施方案中,癌症的特征为CCNE1的扩增或过度表达。在一些实施方案中,癌症是特征为CCNE1的扩增或过度表达的卵巢癌或乳腺癌。

[0705] 在一些实施方案中,乳腺癌为化学疗法或放射疗法抗性乳腺癌、内分泌抗性乳腺癌、曲妥珠单抗抗性乳腺癌、或表现出对CDK4/6抑制的原发性或获得性抗性的乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌为晚期或转移性乳腺癌。

[0706] 可使用本公开的化合物治疗的癌症的实例包括但不限于骨癌、胰脏癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌(carcinoma of the endometrium)、子宫内膜癌(endometrial cancer)、子宫颈癌、阴道癌、会阴癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分

泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、儿童实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或尿道癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导型癌症(包括石绵诱导的那些癌症)和这些癌症的组合。本公开的化合物也可用于治疗转移癌。

[0707] 在一些实施方案中,可用本公开的化合物治疗的癌症包括黑色素瘤(例如,转移性恶性黑色素瘤、BRAF和HSP90抑制抗性黑色素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、鳞状细胞头颈癌、尿路上皮癌(例如,膀胱癌)和具有高微卫星不稳定性($MSI^{高}$)的癌症。另外,本公开包括难治性或复发性恶性肿瘤,其生长可使用本公开的化合物来抑制。

[0708] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的癌症包括但不限于实体瘤(例如,前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰脏癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、神经胶质母细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液学癌症(例如,淋巴瘤、白血病,诸如急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性骨随性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括滤泡性淋巴瘤,包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤)和这些癌症之组合。

[0709] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的癌症包括但不限于胆管癌(cholangiocarcinoma)、胆管癌(bileduct cancer)、三阴性乳腺癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝细胞癌、Ewing氏肉瘤、脑癌、脑肿瘤、星细胞瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、基底细胞癌、软骨肉瘤、上皮样肉瘤、眼癌、输卵管癌、胃肠癌、胃肠基质瘤、毛细胞白血病、肠癌、胰岛细胞癌、口腔癌、口癌、喉癌、喉头癌、唇癌、间皮瘤、颈癌、鼻腔癌、眼癌、眼黑色素瘤、盆腔癌、直肠癌、肾细胞癌、唾液腺癌、窦癌、脊髓癌、舌癌、乳腺小管癌、尿道癌和尿道癌。

[0710] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗镰状细胞疾病和镰状细胞贫血症。

[0711] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包括但不限于血液学癌症、肉瘤、肺癌、胃肠癌、生殖泌尿道癌、肝癌、骨癌、神经系统癌症、妇科癌症和皮肤癌。

[0712] 示例性血液学癌症包括淋巴瘤和白血病,诸如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞性白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如,原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET))、骨髓异常增生综合征(MDS)、T细胞急性淋巴母细胞性淋巴瘤(T-ALL)和多发性骨髓瘤(MM)。

[0713] 示例性肉瘤包括软骨肉瘤、Ewing氏肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤(rhabdosarcoma)、纤维瘤、脂瘤、错构瘤和畸胎瘤。

[0714] 示例性肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、支气管癌、鳞状细胞腺癌、未分化小细胞腺癌、未分化大细胞腺癌、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、软骨瘤性错构瘤和间皮瘤。

[0715] 示例性胃肠癌包括食道癌(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰脏癌(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、vip瘤)、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)和结肠直肠癌。

[0716] 示例性生殖泌尿道癌包括肾癌(腺癌、威尔姆斯瘤[肾胚细胞瘤])、膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)和睾丸癌(精细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂瘤)。

[0717] 示例性肝癌包括肝细胞瘤(肝细胞癌瘤)、胆管癌、肝母细胞癌、血管肉瘤、肝细胞腺瘤和血管瘤。

[0718] 示例性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、软骨肉瘤、Ewing氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤索脊瘤、骨软骨瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨胚细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤

[0719] 示例性神经系统癌症包括头骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、胚细胞瘤(松果体瘤)、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)和脊髓癌(神经纤维瘤、脑脊髓膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)、以及成神经细胞瘤和莱尔米特-杜克洛斯病。

[0720] 示例性妇科癌症包括子宫癌(子宫内膜癌)、子宫颈癌(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良)、卵巢癌(卵巢癌(严重囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、颗粒细胞和卵泡膜细胞肿瘤、Sertoli-Leydig细胞肿瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤))和输卵管癌(癌)。

[0721] 示例性皮肤癌包括黑色素瘤、基底细胞癌、默克尔细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、痣发育不良痣、脂瘤、血管瘤、皮纤维瘤和瘢瘤。在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包括但不限于镰状细胞疾病(例如镰状细胞贫血症)、三阴性乳腺癌(TNBC)、骨髓增生异常综合征、睾丸癌、胆道癌、食道癌和尿路上皮癌。

[0722] 据信式(I)化合物或其任何实施方案可具有令人满意的药理学曲线和有希望的生物制药性质,诸如毒理学曲线、代谢和药物代谢动力学性质、溶解度和渗透性。应了解适当生物制药性质的确定在本领域技术人员的知识范围内,例如测定细胞中的细胞毒性或某些靶标或通道的抑制以确定潜在毒性。

[0723] 可互换使用的术语“个体”、“患者”或“受试者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,并且最佳为人。

[0724] 短语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人中引发研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物反应或医学反应的活性化合物或药物剂的量。

[0725] 如本文所用,术语“治疗(treating或treatment)”是指以下中的一项或多项:(1)

抑制疾病;例如在正经历或显示疾病、疾患或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、疾患或病症(即,遏制病理和/或症状的进一步发展);以和(2)改善疾病;例如在正经历或显示疾病、疾患或病症的病理或症状的个体中改善疾病、疾患或病症(即,逆转病理和/或症状),诸如降低疾病的严重程度。

[0726] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于预防或降低发展本文所提及的任何疾病的风险;例如,在可易患疾病、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预防或降低发展所述疾病、疾患或病症的风险。

[0727] 组合疗法

[0728] I.癌症疗法

[0729] 癌细胞的生长和存活可受多重信号传导途径的功能异常的影响。因此,组合不同的酶/蛋白质/受体抑制剂是有用的,它们表现出对其调节活性的靶标的不同偏好,以便治疗此类疾患。靶向一个以上信号传导途径(或参与给定信号传导途径的一种以上生物分子)可降低在细胞群中出现抗药性的可能性和/或减小治疗的毒性。

[0730] 一种或多种额外药物剂,诸如例如化学治疗剂、抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂、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,诸如Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK和CDK4/6激酶抑制剂,诸如例如WO 2006/056399中所述的那些抑制剂,均可与本公开的化合物组合使用以用于治疗CDK2相关疾病、病症或疾患。诸如治疗抗体的其他剂可与本公开的化合物组合使用以用于治疗CDK2相关疾病、病症或疾患。所述一种或多种另外的药物剂可同时或依次向患者施用。

[0731] 在一些实施方案中,CDK2抑制剂与BCL2抑制剂或CDK4/6抑制剂组合施用或使用。

[0732] 如本文所公开的化合物可与一种或多种其他酶/蛋白/受体抑制剂疗法组合使用以用于治疗疾病诸如癌症和本文所述的其他疾病或病症。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。癌症的实例包括实体瘤和非实体瘤,诸如液体肿瘤和血液癌症。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。举例而言,本公开的化合物可与以下激酶的一种或多种抑制剂组合以用于治疗癌症:Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK4/6、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、PI3K(α、β、γ、δ及多重或选择性)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。举例而言,本公开的化合物可与以下抑制剂中的一种或多种组合以用于治疗癌症或感染。可与本公开的化合物组合用于治疗癌症和感染的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4,例如培米替尼(pemigatinib)(INCB54828)、INCB62079)、EGFR抑制剂(也称为ErB-1或HER-1;例如埃罗替尼、吉非替尼、凡德他尼、奥希替尼(orsimertinib)、西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗或帕尼单抗)、VEGFR抑制剂或途径阻断剂(例如贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、瑞格拉非尼、帕纳替尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、ziv-阿柏西普)、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼、卢卡帕尼、维利帕尼或尼拉帕尼)、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2,例如鲁索替尼或巴瑞替尼;JAK1,例如

伊他替尼(INCB39110)、INCB052793、或INCB054707)、IDO抑制剂(例如艾卡哚司他、NLG919、或BMS-986205、MK7162)、LSD1抑制剂(例如GSK2979552、INCB59872和INCB60003)、TDO抑制剂、PI3K-δ抑制剂(例如,帕西西布(INCB50465)或INCB50797)、PI3K-γ抑制剂诸如PI3K-γ选择性抑制剂、Pim抑制剂(例如INCB53914)、CSF1R抑制剂、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl和Mer;例如INCB081776)、腺苷受体拮抗剂(例如,A2a/A2b受体拮抗剂)、HPK1抑制剂、趋化因子受体抑制剂(例如CCR2或CCR5抑制剂)、SHP1/2磷酸酶抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC)诸如HDAC8抑制剂、血管生成抑制剂、白介素受体抑制剂、溴和额外末端家族成员抑制剂(例如,溴域抑制剂或BET抑制剂,诸如INCB54329和INCB57643)、c-MET抑制剂(例如,卡马替尼(capmatinib))、抗CD19抗体(例如坦昔妥单抗(tafasitamab))、ALK2抑制剂(例如INCB00928);或其组合。

[0733] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或盐与PI3Kδ抑制剂一起施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物或盐与JAK抑制剂一起施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物或盐与JAK1或JAK2抑制剂(例如,巴瑞替尼或鲁索替尼)一起施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物或盐与JAK1抑制剂一起施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物或盐与JAK1抑制剂一起施用,所述抑制剂选择性超过JAK2。

[0734] 用于组合疗法中的示例性抗体包括但不限于曲妥珠单抗(例如抗HER2)、兰尼单抗(例如抗VEGF-A)、贝伐单抗(AVASTIN™,例如抗VEGF)、帕尼单抗(例如抗EGFR)、西妥昔单抗(例如抗EGFR)、美罗华(rituxan)(例如抗CD20)和针对c-MET的抗体。

[0735] 以下剂中的一种或多种可与本公开的化合物组合使用且提供为非限制性清单:细胞生长抑制剂、顺铂、多柔比星、泰素帝(taxotere)、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、开普拓(camptosar)、拓扑替康、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇、埃博霉素、它莫西芬、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替莫唑胺、环磷酰胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS214662、IRESSA™(吉非替尼)、TARCEVA™(埃罗替尼)、EGFR抗体、内含子、ara-C、阿霉素、癌得星(cytoxan)、吉西他滨、尿嘧啶氮芥、氮芥、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、溴丙哌嗪(pipobroman)、曲他胺、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安、卡氮芥、罗氮芥、链脲霉素、达卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、奥沙利铂、亚叶酸、ELOXATIN™(奥沙利铂)、喷司他汀(pentostatine)、长春花碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、放线霉素、道诺霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、光神霉素、脱氧助间型霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、替尼泊苷17、α-乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾酮、强的松、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮、睾内酯、乙酸甲地孕酮、甲泼尼龙、甲基睾酮、泼尼松龙、曲安西龙、氯烯雌醚、羟助孕酮、胺鲁米特、雌二醇氮芥、乙酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、托瑞米芬、戈舍瑞林、卡铂、羟基脲、安吖啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、温诺平、阿那曲唑、来曲唑(letrazole)、凯西他宾、雷洛昔芬、度洛昔芬、六甲嘧胺、安维汀(avastin)、HERCEPTIN™(曲妥珠单抗)、BEXXAR™(托西莫单抗)、VELCADE™(硼替佐米)、ZEVALIN™(替伊莫单抗)、TRISENOX™(三氧化二砷)、XELODA™(卡培他滨)、长春瑞滨、叶吩姆钠、ERBITUX™(西妥昔单抗)、噻替派、六甲蜜胺、美法仑、曲妥珠单抗、来曲唑(lerozole)、氟维司群、依西美坦、异环磷酰胺、利妥昔单抗、C225(西妥昔单抗)、坎帕斯(Campath)(阿仑单抗)、氯法拉滨、克拉屈滨、阿非迪霉素(aphidicolon)、美罗华(rituxan)、舒尼替尼、达沙替

尼、替扎他滨、Sml1、氟达拉宾、喷司他汀、曲平(triapine)、代多克斯(didox)、曲米多克斯(trimidox)、阿米多克斯(amidox)、3-AP和MDL-101,731。

[0736] 本公开的化合物可进一步与例如通过以下方式进行的其他治疗癌症的方法组合使用:例如化学疗法、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、双特异性或多特异性抗体、抗体药物结合物、过继性T细胞转移、Toll受体激动剂、RIG-I激动剂、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子药物(包括沙利度胺或JAK1/2抑制剂)、PI3Kδ抑制剂等。这些化合物可与一种或多种抗癌药物(诸如化学治疗剂)组合施用。化学治疗剂的实例包括以下中的任一种:阿巴瑞克、阿地白介素、阿仑单抗、阿利维A酸、别嘌呤醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、贝伐单抗、贝沙罗汀、巴瑞替尼、博莱霉素、硼替佐米、静脉剂型白消安、口服剂型白消安、卡普睾酮、卡培他滨、卡铂、卡氮芥、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、达肝素钠、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地尼白介素、地尼白介素连接物(denileukin diftitox)、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、丙酸屈他雄酮、依库珠单抗、表柔比星、埃罗替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、柠檬酸芬太尼、非格司亭、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、乙酸戈舍瑞林、乙酸组氨瑞林、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素α2a、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼、来那度胺、来曲唑、亚叶酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲二乙胺、乙酸甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸南诺龙、奈拉滨、诺菲单抗、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、帕米膦酸钠(pamidronate)、帕尼单抗、培门冬酶、聚乙二醇非格司亭、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、丙卡巴肼、奎纳克林、拉布立酶、利妥昔单抗、鲁索替尼、索拉非尼、链脲霉素、舒尼替尼、苹果酸舒尼替尼、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他和唑来膦酸。

[0737] 化学治疗剂的额外实例包括蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、沙利度胺、来那度胺;和DNA损伤剂,诸如美法仑、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡氮芥等。

[0738] 示例性类固醇包括皮质类固醇,诸如地塞米松或强的松。

[0739] 示例性Bcr-Abl抑制剂包括甲磺酸伊马替尼(GLEEVAC™)、尼罗替尼、达沙替、博舒替尼和普纳替尼及药学上可接受的盐。其他示例性合适Bcr-Abl抑制剂包括美国专利号5,521,184、WO 04/005281和U.S.序号60/578,491中公开的属类和种类的化合物及其药学上可接受的盐。

[0740] 示例性合适的Flt-3抑制剂包括米哚妥林、来他替尼、利尼伐尼、舒尼替尼、苹果酸舒尼替尼、索拉非尼、奎扎替尼、克雷诺拉尼(crenolanib)、帕克替尼(pacritinib)、坦度替尼、PLX3397和ASP2215及其药学上可接受的盐。其他示例性合适Flt-3抑制剂包括如WO 03/037347、WO 03/099771和WO 04/046120中公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0741] 示例性合适的RAF抑制剂包括达拉非尼、索拉非尼和威罗菲尼(vemurafenib)和其药学上可接受的盐。其他示例性合适的RAF抑制剂包括如WO 00/09495和WO 05/028444中公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0742] 示例性合适的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。其他示例性合适的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中公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0743] 示例性合适的CDK4/6抑制剂包括帕博西尼、瑞博西尼、瑞拉西尼(trilaciclib)、莱若西尼(lerociclib)和阿贝西尼及其药学上可接受的盐。其他示例性合适的CDK4/6抑制剂包括如WO 09/085185、WO 12/129344、WO 11/101409、WO 03/062236、WO 10/075074和WO 12/061156中公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0744] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与包括伊马替尼的一种或多种其他激酶抑制剂组合使用以尤其用于治疗对伊马替尼或其他激酶抑制剂有抗性的患者。

[0745] 在一些实施方案中,本公开的化合物可在癌症治疗中与化学治疗剂组合使用,并且如与对单独化学治疗剂的反应相比可改善治疗反应,而不加剧其毒性效应。在一些实施方案中,本公开的化合物可与本文所提供的化学治疗剂组合使用。例如,用于治疗多发性骨髓瘤的额外药物剂可包括不限于美法仑、美法仑加强的松[MP]、多柔比星、地塞米松和万珂(硼替佐米)。用于治疗多发性骨髓瘤的其他额外剂包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF和FAK激酶抑制剂。在一些实施方案中,该剂为烷化剂、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)和苯达莫司汀。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是卡非佐米。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(POM)。累加或协同效应为将本公开的CDK2抑制剂与另一剂组合的所要结果。

[0746] 这些剂可与本发明化合物组合于单一或连续剂型中,或这些剂可以单独剂型同时或依序施用。

[0747] 本公开的化合物可与一种或多种其他抑制剂或用于治疗感染的一种或多种疗法组合使用。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。

[0748] 在一些实施方案中,诸如地塞米松的皮质类固醇与本公开的化合物组合施用于患者,其中与连续相反,间歇施用地塞米松。

[0749] 式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物、如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物、或其盐可与另一种免疫原性剂诸如癌性细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和碳水化合物分子)、细胞和经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肽,诸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MARTI和/或酪氨酸酶的肽或转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞。

[0750] 式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物、如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物、或其盐可与用于治疗癌症的疫苗接种方案组合使用。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,肿瘤疫苗包括来自以下牵涉于人癌症的病毒诸如人乳头状瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)以及卡波氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)的蛋白质。在一些实施方案中,本公开的化合物可与肿瘤特异性抗原诸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何式的化合物、如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物、或其盐可与树突状细胞免疫接种组合以激活强效抗肿瘤反应。

[0751] 本公开的化合物可与将Feα或Feγ受体表达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的大环肽组合。

[0752] 在一些其他实施方案中,本公开的化合物与其他治疗剂的组合可在骨髓移植或干细胞移植之前、期间和/或之后施用患者。本公开的化合物可与骨髓移植组合使用以用于治疗多种造血来源的肿瘤。

[0753] 式(I)化合物或如本文所述的任何式的化合物、如权利要求中任一项所述及本文所述的化合物、或其盐可与疫苗组合使用以刺激针对病原体、毒素和自身抗原的免疫反应。此治疗方法可特别有用的病原体的实例包括目前无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、肝炎病毒(甲型、乙型和丙型)、流感病毒、疱疹病毒、贾第鞭毛虫、疟疾、利什曼原虫属、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌。

[0754] 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乳突病毒、流感病毒、甲型、乙型、丙型或丁型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、单纯性疱疹病毒、人巨细胞病毒、急性严重呼吸道综合征病毒、伊波拉病毒、麻疹病毒、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、艾司坦-巴尔病毒)、黄病毒、肠道细胞病变性人类孤儿病毒(echovirus)、鼻病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒、呼吸道合胞体病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、麻疹病毒、德国麻疹病毒、微小病毒、痘疮病毒、HTLV病毒、登革热病毒、乳头瘤病毒、软疣病毒、脊髓灰白质病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒病毒脑炎病毒。

[0755] 引起可通过本公开的方法治疗的感染的病原性细菌包括但不限于披衣菌属、立克次体细菌、分枝杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌、脑膜炎球菌和淋球菌(conococci)、克雷白氏菌属、变形杆菌属、锯杆菌属、假单孢菌属、退伍军人症杆菌、白喉、沙氏杆菌属、杆菌、霍乱菌、破伤风菌、肉毒中毒菌、炭疽菌、瘟疫菌、钩端螺旋体症菌和莱姆病菌。

[0756] 引起可通过本公开的方法治疗的感染的病原性真菌包括但不限于念珠菌属(白色念珠菌、克鲁斯念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、新型隐球菌、曲菌(熏烟色曲菌、黑曲菌等)、毛霉目属(毛霉属、犁头霉属、根霉属)、申克氏孢子丝菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌和荚膜组织浆菌。

[0757] 引起可通过本公开的方法治疗的感染的病原性寄生虫包括但不限于溶组织内阿米巴、大肠纤毛虫、变形纤毛虫、棘状变形虫属、蓝氏贾第鞭毛虫、隐胞子虫属、肺胞囊虫、间日疟原虫、小鼠焦虫、布氏锥虫、克氏锥虫、黑热病原虫、弓形虫和巴西鼠钩虫。

[0758] 当向患者施用多于一种药物剂时,其可同时、单独、依次或组合(例如,对于多于两种剂而言)施用。

[0759] 用于安全和有效施用大多数这些化疗剂的方法是本领域技术人员已知的。另外,其施用描述于标准文献中。例如,多种化学治疗剂的施用描述于“Physicians' Desk Reference”(PDR,例如1996年版,Medical Economics Company,Montvale,NJ)中,其公开内容以引用的方式并入本文中,如同全文阐述一般。

[0760] II.免疫检查点疗法

[0761] 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以用于治疗诸如癌症或感染的疾病。示例性免疫检查点抑制剂包括针对诸如CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kδ、PI3Kγ、TAM、精氨酸酶、HPK1、CD137(也称为4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR(TLR7/8)、TIGIT、

CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1和PD-L2的免疫检查点分子的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点分子为选自以下的刺激性检查点分子:CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137。在一些实施方案中,免疫检查点分子为选自以下的抑制性检查点分子:A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT和VISTA。在一些实施方案中,本文所提供的化合物可与选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFRβ抑制剂的一种或多种剂组合使用。

[0762] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可与一种或多种免疫检查点分子例如OX40、CD27、GITR和CD137(也称为4-1BB)的激动剂组合使用。

[0763] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为抗PD1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0764] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-1和PD-L1的抑制剂,例如抗PD-1或抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1或抗PD-L1抗体为纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、西米普利单抗(cemiplimab)、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、替雷利珠单抗(tislelizumab)、斯巴达珠单抗(spartalizumab)(PDR001)、西瑞单抗(cetrelimab)(JNJ-63723283)、特瑞普利单抗(toripalimab)(JS001)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)(SHR-1210)、信迪利单抗(sintilimab)(IBI308)、AB122(GLS-010)、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、BMS936559、JTX-4014、BGB-108、SHR-1210、MEDI4736、FAZ053、BCD-100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR-1316、CBT-502(TQB2450)、A167(KL-A167)、STI-A101(ZKAB001)、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042、或LY3300054。在一些实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂为美国专利号7,488,802、7,943,743、8,008,449、8,168,757、8,217,149、WO 03042402、WO 2008156712、WO 2010089411、WO 2010036959、WO 2011066342、WO 2011159877、WO 2011082400、或WO 2011161699中所公开的抑制剂,这些专利各自以引用方式整体并入本文中。

[0765] 在一些实施方案中,抗体为抗PD-1抗体,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、斯巴达珠单抗、卡瑞利珠单抗、西瑞单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、或TSR-042。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、斯巴达珠单抗、卡瑞利珠单抗、西瑞单抗、特瑞普利单抗、或信迪利单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为纳武单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为西米普利单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为斯巴达珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为卡瑞利珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为西瑞单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为特瑞普利单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为信迪利单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为AB122。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为AMP-224。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为JTX-4014。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为BGB-108。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为BCD-100。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为BAT1306。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为LZM009。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为AK105。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为HLX10。在一些实施方案中,抗PD-1抗体为TSR-042。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体为纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体为MGA012。在一些实施方案中,抗PD1抗体为SHR-1210。其他抗癌剂包括抗

体治疗剂,诸如4-1BB(例如乌瑞鲁单抗(urelumab)、乌托米单抗(utomilumab))。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为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单克隆抗体为阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、替雷利珠单抗、BMS-935559、MEDI4736、阿特珠单抗(MPDL3280A;也称为RG7446)、阿维鲁单抗(MSB0010718C)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20或LY3300054。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、或替雷利珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为阿特珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为阿维鲁单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为德瓦鲁单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为替雷利珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为BMS-935559。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为MEDI4736。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为FAZ053。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为KN035。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为CS1001。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为SHR-1316。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为CBT-502。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为A167。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为STI-A101。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为CK-301。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为BGB-A333。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为MSB-2311。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为HLX20。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体为LY3300054。

[0766] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为结合至PD-L1的小分子或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为结合至PD-L1并使其内化的小分子或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为选自US 2018/0179201、US2018/0179197、US2018/0179179、US 2018/0179202、US2018/0177784、US2018/0177870、US序号16/369,654(2019年3月29日提交)和US序号62/688,164中的那些化合物的化合物或其药学上可接受的盐,这些专利各自以引用方式整体并入本文中。

[0767] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和TGFRβ的抑制剂。

[0768] 在一些实施方案中,抑制剂为MCLA-145。

[0769] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体为易普利单抗、替西木单抗、AGEN1884或CP-675,206。

[0770] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体为BMS-986016、LAG525、INCAGN2385或依替拉莫德α(eftilagimod alpha)(IMP321)。

[0771] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD73的抑制剂。在一些实施方案中,CD73的抑制剂为奥克鲁单抗(oleclumab)。

[0772] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为TIGIT的抑制剂。在一些实施方案中,TIGIT的抑制剂为OMP-31M32。

[0773] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为VISTA的抑制剂。在一些实施方案中,VISTA的抑制剂为JNJ-61610588或CA-170。

[0774] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为B7-H3的抑制剂。在一些实施方案中,B7-H3的抑制剂为伊诺株单抗(enoblituzumab)、MGD009或8H9。

[0775] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为KIR的抑制剂。在一些实施方案中,KIR的抑制剂为利鲁单抗(lirilumab)或IPH4102。

[0776] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为A2aR的抑制剂。在一些实施方案中,A2aR的抑制剂为CPI-444。

[0777] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为TGF-β的抑制剂。在一些实施方案中,TGF-β的抑制剂为特拉贝德森(trabedersen)、加卢替尼(galusertinib)或M7824。

[0778] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PI3K-γ的抑制剂。在一些实施方案中,PI3K-γ的抑制剂为IPI-549。

[0779] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD47的抑制剂。在一些实施方案中,CD47的抑制剂为Hu5F9-G4或TTI-621。

[0780] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD73的抑制剂。在一些实施方案中,CD73的抑制剂为MEDI9447。

[0781] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD70的抑制剂。在一些实施方案中,CD70的抑制剂为库妥珠单抗(cusatuzumab)或BMS-936561。

[0782] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体为INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0783] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD20的抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体为奥比妥珠单抗或利妥昔单抗。

[0784] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8和CD137(也称为4-1BB)的激动剂。

[0785] 在一些实施方案中,CD137的激动剂为乌瑞鲁单抗。在一些实施方案中,CD137的激动剂为乌托米单抗。

[0786] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为GITR的抑制剂。在一些实施方案中,GITR的激动剂为TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873或MEDI6469。在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为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抗体为INCAGN01949、MEDI0562(tavolimab)、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178或9B12。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白为MEDI6383。

[0787] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为CD40的激动剂。在一些实施方案中,CD40的激动剂为CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M或Chi Lob 7/4。

[0788] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为ICOS的激动剂。在一些实施方案中,ICOS的激动剂为GSK-3359609、JTX-2011、或MEDI-570。

[0789] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为CD28的激动剂。在一些实施方案中,CD28的激动剂为西拉利珠单抗(theralizumab)。

[0790] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为CD27的激动剂。在一些实施方案中,CD27的激动剂为瓦利鲁单抗(varlilumab)。

[0791] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为TLR7/8的激动剂。在一些实施方案中,TLR7/8的激动剂为MEDI9197。

[0792] 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或TGFβ受体。在一些实施方案中,双特异性抗体结合至PD-1和PD-L1。在一些实施方案中,结合至PD-1和PD-L1的双特异性抗体为MCLA-136。在一些实施方案中,双特异性抗体结合至PD-L1和CTLA-4。在一些实施方案中,结合至PD-L1和CTLA-4的双特异性抗体为AK104。

[0793] 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,代谢酶抑制剂为IDO1、TDO或精氨酸酶的抑制剂。IDO1抑制剂的实例包括艾卡哚司他、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099和LY338196。

[0794] 如通篇所提供,另外的化合物、抑制剂、剂等可以单一或连续剂型与本发明化合物组合,或者它们可作为单独剂型同时或依次施用。

[0795] 药物制剂和剂型

[0796] 当用作药物剂时,本公开的化合物可以药物组合物的形式施用。此等组合物可以制药技术中熟知的方式制备,并且取决于需要局部治疗抑或全身性治疗和待治疗的区域,可通过多种途径施用。施用可为局部(包括经皮、表皮、眼和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠传递)、肺(例如通过吸入或吹入粉剂或气溶胶,包括使用喷雾器;气管内或鼻内)、经口或胃肠外施用。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌肉内或注射或输注;或颅内,例如鞘内或室内施用。胃肠外施用可呈单一团式剂量形式,或可例如通过连续灌注泵达成。用于表面施用之药物组合物和制剂可包括经皮贴片、软膏剂、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规药物载剂、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可为必需或可需的。

[0797] 本公开还包括药物组合物,其含有本公开的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分与一种或多种药学上可接受的载剂(赋形剂)组合。在一些实施方案中,所述组合物适用于表面施用。在制备本公开的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或封入呈例如胶囊、药囊、纸或其他容器形式的载剂内。当赋形剂充当稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,其用作活性成分的媒介物、载剂或介质。因此,组合物可呈以下形式:片剂、丸剂、粉剂、口含锭、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳剂、溶液、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、含有例如至多10重量%活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液、以及无菌包装粉剂。

[0798] 在制备制剂时,活性化合物可在与其他成分组合之前进行研磨以提供适当粒度。如果活性化合物实质上不可溶,则其可研磨至小于200目的粒度。如果活性化合物大体上为水溶性,则可通过研磨调整粒度以在制剂中提供大体上均匀的分布,例如约40目。

[0799] 本公开的化合物可使用已知研磨程序(诸如湿磨)进行研磨以获得适于片剂形成和其他制剂类型的粒度。本公开的化合物的精细分散(纳米微粒)制剂可通过本领域中已知的工艺制备,例如参见国际申请号WO 2002/000196。

[0800] 合适的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、阿拉伯胶、磷酸钙、褐藻酸盐、黄蓍、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。这些制剂可另外包括:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如羟基-苯甲酸甲酯和羟基-苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。本公开的组合物可通过使用本领域已知的程序配制成在向患者施用之后提供活性成分的快速、持续或延缓的释放。

[0801] 这些组合物可配制成单位剂型,各剂含有约5至约1000mg(1g)或更多,诸如约100至约500mg活性成分。术语“单位剂型”是指作为整体剂量适用于人受试者和其他哺乳动物的物理上离散的单位,各单位含有预定量的活性材料,其量经过计算以产生所要治疗效果,该单位与合适的药物赋形剂结合。

[0802] 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。本领域技术人员应了解这体现含有约5至约10、约10至约15、约15至约20、约20至约25、约25至约30、约30至约35、约35至约40、约40至约45或约45至约50mg活性成分的组合物。

[0803] 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。本领域技术人员应了解这体现含有约50至约100、约100至约150、约150至约200、约200至约250、约250至约300、约350至约400、约450至约500mg活性成分的组合物。

[0804] 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。本领域技术人员应了解这体现含有约500至约550、约550至约600、约600至约650、约650至约700、约700至约750、约750至约800、约800至约850、约850至约900、约900至约950或约950至约1000mg活性成分的组合物。

[0805] 本文所述的化合物的类似剂量可用于本公开的方法和用途中。

[0806] 活性化合物可在广泛剂量范围内有效且通常以药学有效量施用。然而应了解,化合物的实际施用量通常将由医师根据相关情况确定,这些相关情况包括待治疗的疾患、所选施用途径、施用的实际化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0807] 为了制备固体组合物,诸如片剂,使主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称作均质时,活性成分通常均匀分散于组合物中,使得组合物可容易再分成同等有效单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。接着将此固体预制剂再分成上述类型的单位剂型,这些单位剂型含有例如约0.1至约1000mg本发明的活性成分。

[0808] 本发明的片剂或丸剂可包覆包衣或另外被混配以提供提供延长作用的优势的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分,后者呈包覆前者的外包体形式。两种组分可由用于抵抗胃中的崩解且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放的肠溶层分离。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诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0809] 可并有本发明的化合物和组合物以便经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适合调味的糖浆、水性或油性混悬液,及用可食用油(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液,以及酏剂和类似药物媒介物。

[0810] 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中的溶液和混悬液,或其混合物,和粉剂。液体或固体组合物可含有如上所述的药学上可接受的适合赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过经口或经鼻呼吸途径施用以达成局部或全身性作用。组合物可通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可直接自雾化装置呼吸,或雾化装置可连接于面罩、帐罩或间歇式正压呼吸机。溶液、混悬液或粉剂组合物可经口或经鼻自以适当方式递送制剂的装置施用。

[0811] 局部用制剂可含有一种或多种常规载剂。在一些实施方案中,软膏剂可含有水和一种或多种选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等疏水性载剂。霜剂的

载剂组成可基于水与甘油和一种或多种其他组分(例如单硬脂酸甘油酯、PEG-单硬脂酸甘油酯和十六基硬脂醇)的组合。可使用异丙醇和水,适当时与其他组分(诸如甘油、羟乙基纤维素等)组合来配制凝胶剂。在一些实施方案中,局部用制剂含有至少约0.1重量%、至少约0.25重量%、至少约0.5重量%、至少约1重量%、至少约2重量%或至少约5重量%本公开的化合物。局部用制剂可适当地封装于例如100g的管中,这些管任选地结合有治疗所选适应症(例如牛皮癣或其他皮肤疾患)的说明书。

[0812] 施用患者的化合物或组合物的量将根据所施用物、施用目的(诸如预防或疗法)、患者状态、施用方式及其类似因素而变化。在治疗应用中,组合物可以足以治愈或至少部分遏制疾病及其并发症的症状的量施用已罹患所述疾病的患者。有效剂量将取决于所治疗的疾疾患况,以及主治临床医师视诸如疾病严重性、患者年龄、体重和一般状况及其类似因素的因素所作的判断。

[0813] 施用患者的组合物可呈上述药物组合物形式。这些组合物可通过常规灭菌技术来灭菌,或可无菌过滤。水溶液可被封装以原样使用,或冻干,冻干制剂在施用之前与无菌水性载剂组合。化合物制剂的pH值通常将在3与11之间、更优选为5至9且最优选为7至8。应了解某些前述赋形剂、载剂或稳定剂的使用将导致形成药物盐。

[0814] 本公开化合物的治疗剂量可根据例如治疗所欲达成的特定用途、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。药物组合物中本公开化合物的比例或浓度可根据许多因素而变化,这些因素包括剂量、化学特征(例如,疏水性)和施用途径。举例而言,本公开的化合物可在含有约0.1w/v%至约10w/v%化合物的生理缓冲水溶液中提供以用于胃肠外施用。一些典型剂量范围为每天约1μg/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。剂量可能视诸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、赋形剂的配方和其施用途径的变量而定。有效剂量可从源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

[0815] 本公开的组合物可进一步包括一种或多种额外的药物剂,诸如化学治疗剂、类固醇、消炎化合物或免疫抑制剂,其实例列于本文中。

[0816] 标记的化合物和测定方法

[0817] 本公开的另一方面涉及本公开的标记化合物(放射性标记、荧光标记等),其不仅将可用于成像技术,而且可用于体外测定和体内测定,这些测定用于定位和定量组织样品(包括人)中的CDK2,并且用于通过抑制标记化合物的结合来鉴别CDK2活化物。本公开的化合物的一个或多个原子的取代也可用于生成分化的ADME(吸收、分布、代谢和排泄)。因此,本公开包括含有此类经标记或经取代化合物的CDK2测定。

[0818] 本公开进一步包括本公开的同位素标记的化合物。“同位素”或“放射性标记的”化合物为其中一个或多个原子由具有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质量或质量数的原子置换或取代的本发明化合物。可并入本发明化合物中的合适放射性核种包括但不限于^{2}H(也写成D,即氘)、^{3}H(也写成T,即氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I和^{131}I。例如,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可被氘原子置换(例如,式(I)化合物的C_{1-6}烷基的一个或多个氢原子可任选地被氘原子取代,诸如$-CD_3$取代$-CH_3$)。在一些实施方案中,所公开式(例如,式(I))的烷基可被全氘化。

[0819] 本文提供的化合物的一个或多个成分原子可以天然或非天然丰度被这些原子的同位素置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氘原子。举例而言,本文所呈现的化合物中的一个或多个氢原子可被氘置换(例如,C_{1-6}烷基的一个或多个氢原子可被氘原子置换,诸如-CD_3取代-CH_3)。在一些实施方案中,化合物包括两个或两个以上氘原子。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皆可被氘原子置换或取代。

[0820] 在一些实施方案中,如本文所述,连接至烷基、烯基、炔基、芳基、苯基、环烷基、杂环烷基、或杂芳基取代基或-C_{1-4}烷基-、亚烷基、亚烯基和亚炔基连接基团的碳原子的1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子任选地被氘原子置换。

[0821] 用于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 by Alan F.Thomas,New York,N.Y.,Appleton-Century-Crofts,1971;The Renaissance of H/DExchange by Jens Atzrodt,Volker Derdau,Thorsten Fey and Jochen Zimmermann,Angew.Chem.Int.Ed.2007,7744-7765;The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R.Hanson,Royal Society of Chemistry,2011)。同位素标记的化合物可用于各种研究诸如NMR光谱学、代谢实验和/或测定中。

[0822] 用诸如氘的较重同位素进行的取代可提供由于较大代谢稳定性(例如,体内半衰期增加或剂量需求减少)所致的某些治疗性优势,并且因此在某些情况下可为优选的。(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)。具体而言,在一个或多个代谢位点处的取代可产生一种或多种治疗优点。

[0823] 并入本发明的放射性标记的化合物中的放射性核素将取决于放射性标记的化合物的特定应用。例如,对于体外CDK2标记和竞争测定,并入^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I或^{35}S的化合物可为有用的。对于放射性成像应用,^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br或^{77}Br可为有用的。

[0824] 应理解,“放射性标记的”或“标记的化合物”为合并有至少一个放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自由下列各物组成的组:^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S和^{82}Br。

[0825] 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至有机化合物中的合成方法是本领域中熟知的,并且本领域技术人员将易于识别出适用于本公开的化合物的方法。

[0826] 本公开的经标记的化合物可在筛选测定中用于鉴别/评价化合物。举例而言,标记的新合成或鉴别的化合物(即,测试化合物)可在其与CDK2接触时,经由追踪标记,通过监测其浓度变化来评估其结合和活化CDK2的能力。举例而言,可评估测试化合物(标记的)降低结合已知抑制CDK2的另一化合物(即,标准化合物)的能力。相应地,测试化合物与该标准化合物竞争结合于CDK2的能力直接地与其结合亲和力相关。相反,在一些其他筛选测定中,标准化合物经标记且测试化合物未被标记。因此,监测标记的标准化合物的浓度以评价标准化合物与测试化合物之间的竞争,并由此判明测试化合物的相对结合亲和力。

[0827] 试剂盒

[0828] 本公开还包括可用于例如治疗或预防CDK2相关疾病或病症(诸如例如癌症、炎性

疾病、心血管疾病或神经退行性疾病)的药物试剂盒,其包括含有包含治疗有效量的本公开的化合物的药物组合物的一个或多个容器。此类试剂盒可进一步包括(若需要)各种常规药物试剂盒组分中的一个或多个,诸如具有一种或多种药学上可接受的载剂的容器、另外的容器等,如将容易为本领域技术人员显而易知。以插页或标签形式的说明书也可包括在试剂盒中,其指明有待施用的组分的量、施用指南和/或混合这些组分的指南。

[0829] 生物标记物和药效学标记物

[0830] 本公开进一步提供了预测性标记物(例如生物标记物和药效学标记物,例如基因拷贝数、基因序列、表达水平或磷酸化水平),以鉴别患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的那些人受试者,向所述受试者施用CDK2抑制剂(如本文所用,"CDK2抑制剂"是指本公开的化合物或其药学上可接受的盐)可能有效。本公开还提供了药效学标记物(例如磷酸化水平),以鉴别患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的那些人受试者,所述受试者应答于CDK2抑制剂。CCNE1、p16和Rb S780的使用进一步描述于WO 2020/168178(和美国申请号16/791,561)中,所述专利的附图和公开内容以引用方式整体并入本文。

[0831] 所述方法至少部分基于以下发现:周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A("CDKN2A",也称为"p16")的功能状态为用于预测在G1/S-特异性周期蛋白-E1-("CCNE1-")扩增细胞中对CDK2靶向疗法的敏感性且适用于供患者分级用的生物标记物。另外,本发明至少部分基于以下发现:在CCNE1扩增的细胞系中,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的人视网膜母细胞瘤相关蛋白("Rb")磷酸化水平为CDK2活性的药效学标记物且适用于在细胞测定或临床前和临床应用中测量CDK2酶促活性,诸如例如监测使用CDK2抑制剂进行的治疗的进展或对该治疗的反应。

[0832] CCNE1和p16

[0833] CCNE1和p16已在实例中鉴别为组合可用于预测患有与CDK2相关的疾病或病症的受试者对CDK2抑制剂的反应(例如,疾病改善,如通过疾病缓解/消退所证明)的基因。

[0834] p16(也称为周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A、周期蛋白依赖性激酶4抑制剂A、多重肿瘤抑制因子1和p16-INK4a)通过与CDK4和CDK6相互作用来充当正常细胞的增殖的负调节剂。p16由周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A("CDKN2A")基因(GenBank登录号NM_000077)编码。CDKN2A基因的细胞生成位置为9p21.3,其为在染色体9的短(p)臂的位置21.3。CDKN2A基因的分子位置为染色体9上的碱基对21,967,752至21,995,043(智人注释版本109,GRCh38.p12)。据信编码p16的基因的遗传和表观遗传异常导致逃离衰老和癌症形成(Okamoto等人,1994,PNAS 91(23):11045-9)。编码p16的基因的遗传异常的非限制性实例描述于下表A中。下文提供了人p16的氨基酸序列(GenBank登录号NP_000068/UniProtKB登录号P42771):

[0835]
```
  1 MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGRVEEVRA LLEAGALPNA PNSYGRRPIQ VMMMGSARVA
 61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA GARLDVRDAW GRLPVDLAEE
121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD
```
(SEQ ID NO:1)。

[0836] CCNE1为用于将细胞周期控制在G1/S转变下所必需的细胞周期因子(Ohtsubo等人,1995,Mol.Cell.Biol.15:2612-2624)。CCNE1充当CDK2的调节亚基,与CDK2相互作用以形成丝氨酸/苏氨酸激酶全酶复合物。此全酶复合物的CCNE1亚基提供该复合物的底物特异性(Honda等人,2005,EMBO 24:452-463)。CCNE1由周期蛋白E1("CCNE1")基因(GenBank登录

号NM_001238)编码。下文提供人CCNE1的氨基酸序列(GenBank登录号NP_001229/UniProtKB登录号P24864)：

[0837]

```
  1 mprerrerda kerdtmkedg gaefsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsq
61 pwdnnavcad pcsliptpdk edddrvypns tckpriiaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnkektylrd qhfleqhpll qpkmrailld wlmevcevyk lhretfylaq dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleeiyppkl hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lspltivswl nvymqvayln dlhevllpqy pqqifiqiae lldlcvldvd clefpygila
301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mvpfamvire tgssklkhfr gvadedahni

361 qthrdsldll dkarakkaml seqnrasplp sglltppqsg kkqssgpema
```

(SEQ ID NO:2)。

[0838] 这些实例证实CDK2敲除抑制CCNE1扩增的细胞系的增殖,而非CCNE1未扩增的细胞系的增殖。相反,这些实例显示CDK4/6抑制抑制了CCNE1未扩增的细胞系的增殖,而非CCNE1扩增的细胞系的增殖。这些实例进一步证实,对于在用CDK2抑制剂治疗的CCNE1扩增细胞中观测的细胞增殖抑制需要存在正常(例如,未突变或未缺失)p16基因。因此,CCNE1和p16一起为组合生物标记物:应答于使用CDK2抑制剂的治疗的细胞展示CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平,并且具有编码p16蛋白(例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白)的核苷酸序列(例如,基因或mRNA)和/或使p16蛋白存在,而不应答于使用CDK2抑制剂的治疗的对照细胞不具有CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平,并且倾向于具有编码p16蛋白和/或缺乏p16蛋白的表达的突变或缺失基因。

[0839] 因此,本公开提供了一种治疗患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症之风险下的人受试者的方法,所述方法包括向所述人受试者施用CDK2抑制剂,其中所述人受试者先前已确定:(i)(a)具有编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的核苷酸序列,(b)具有缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因,和/或(c)表达p16蛋白,并且(ii)(a)具有CCNE1基因的扩增和/或(b)在从人受试者获得的生物样品中具有高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平。在某些实施方案中,本文所述的预测方法预测该受试者将以至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％或100％准确度应答于使用CDK2抑制剂的治疗。举例而言,在一些实施方案中,如果本文所述的预测方法适用于10位患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的受试者,并且那些10位受试者中有8位基于本文所述的预测方法经预测应答于使用CDK2抑制剂的治疗,并且那些8位受试者中有7位确实应答于使用CDK2抑制剂的治疗,则该预发方法具有87.5％的准确度(将7除以8)。如果受试者显示疾病状态的任何改善,如通过例如症状的减少或减轻、疾病缓解/消退等所证明,则所述受试者被认为应答于CDK2抑制剂。

[0840] 在一些实施方案中,受试者患有与CDK2相关的疾病或病症。在一些实施方案中,人受试者先前已确定:(i)(a)具有编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的核苷酸序列,和/或(b)缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因,并且(ii)在从人受试者获得的生物样品中具有CCNE1基因的扩增。在一些实施方案中,CDKN2A基因编码包含氨基

酸序列SEQ ID NO:1的蛋白质。在具体实施方案中,CDKN2A基因编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的蛋白质。

[0841] 在具体实施方案中,CDKN2A基因中的一个或多个失活核酸取代基/或缺失描述于表A中。在具体实施方案中,CDKN2A基因中的一个或多个失活核酸取代和/或缺失描述于Yarbrough等人,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574,1999;Liggett和Sidransky,Biology of Neoplasia,Journal of Oncology,16(3):1197-1206,1998,以和Cairns等人,Nature Genetics,11:210-212,1995中,这些文献各自以引用方式整体并入本文中。

[0842] 表A.CDKN2A基因取代、缺失和修饰

[0843]

描述	参考文献
C 至 T 转变，其将 CDKN2A 基因的密码子 232 从精氨酸密码子转换为终止密码子	RefSNP 登录号 rs121913388；Kamb 等人, Science 264: 436-440, 1994
在核苷酸 225 处的 19-碱基对种系缺失，其引起读框移位，预计会严重截短 p16 蛋白	RefSNP 登录号 rs587776716; Gruis 等人, Nature Genet. 10: 351-353, 1995
在 CDKN2A 基因的核苷酸 363-368 处的 6-碱基对缺失	ClinVar 登录号 RCV000010017.2; Liu 等人, Oncogene 11: 405-412, 1995
在染色体 9:21971058 处的突变，预计以色氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 101 的甘氨酸	RefSNP 登录号 rs104894094; Ciotti 等人, Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
构成 CDKN2A 基因的外显子 2 中核苷酸 332 处的框内 3-碱基对复制的种系突变	ClinVar 登录号 RCV000010020.3; Borg 等人, Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
预计以异亮氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 53 的甲硫氨酸的突变	RefSNP 登录号 rs104894095；Harland 等人, Hum. Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
预计以脯氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 24 的精氨酸的突变	RefSNP 登录号 rs104894097；Monzon 等人, New Eng. J. Med. 338: 879-887, 1998
插入染色体 9 的 21974795 与 21974796 之间的 24-碱基对重复序列(正向链)	RefSNP 登录号 rs587780668；Pollock 等人, Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
在 CDKN2A 基因的核苷酸-34 处的 G 至 T 颠换	ClinVar 登录号 RCV000010024.5; Liu 等人, Nature Genet. 21: 128-132, 1999
CDKN2A 的 p14(ARF)-特异性外显子 1-β 的缺失	ClinVar 登录号 RCV000010026.2; Randerson-Moor 等人, Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
预计以异亮氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 126 的缬氨酸的突变	RefSNP 登录号 rs104894098；Goldstein 等人, Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001
CDKN2A 基因的内含子 2 内的转变(IVS2-105 A-G)，其形成外显子 3 的假 GT 剪接供体位点 105 碱基 5-引物，从而引起 mRNA 的异常剪接	ClinVar 登录号 RCV000010028.3; Harland 等人, Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
预计导致以精氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 122 的甘氨酸的突变	RefSNP 登录号 rs113798404；Hewitt 等人, Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
预计导致以精氨酸取代对应于 SEQ ID	RefSNP 登录号 rs113798404；

[0844]

描述	参考文献
NO:1 的氨基酸位置 59 的缬氨酸的突变	Yakobson 等人, Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
CDKN2A 基因中的串联种系 339G-C 颠换和 340C-T 转变，其导致以丝氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 114 的脯氨酸	RefSNP 登录号 rs113798404 和 Rs104894104; Kannengiesser 等人, Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
预计导致以异亮氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 56 的丝氨酸的突变	RefSNP 登录号 rs104894109；Kannengiesser 等人，Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
预计导致以天冬氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 89 的甘氨酸的突变	RefSNP 登录号 rs137854599；Goldstein 等人, J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
CDKN2A 基因的外显子 1B 中的杂合 A 向 G 的转变，影响 p14(ARF)同种型的剪接	ClinVar 登录号 RCV000022943.3; Binni 等人, Clin.Genet.77: 581-586, 2010
CDKN2A 基因中的杂合 5-bp 复制(19_23dup)，导致框移位和提前终止	ClinVar 登录号 RCV000030680.6; Harinck, F., Kluijt 等人, J. Med.Genet.49: 362-365, 2012
预计导致以缬氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 84 的天冬氨酸的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以甘氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 84 的天冬氨酸的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以脯氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 87 的精氨酸的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以亮氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 48 的脯氨酸的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以天冬酰胺取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 74 的天冬氨酸的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以亮氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 87 的精氨酸的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以丝氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 71 的天冬酰胺的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以亮氨酸取代对应于 SEQ ID NO:1 的氨基酸位置 80 的精氨酸的突变	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
预计导致以酪氨酸取代对应于 SEQ ID	Yarbrough 等人, Journal of the

[0845]

描述	参考文献
NO:1 的氨基酸位置 83 的组氨酸的突变	National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

[0846] 本公开还提供了一种治疗患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的受试者的方法,所述方法包括:(i)在从人受试者获得的生物样品中鉴别:(a)编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的核苷酸序列,(b)缺乏一个或多个失活核酸取代的CDKN2A基因,和/或(c)p16蛋白的存在;(ii)在从人受试者获得的生物样品中鉴别:(a)CCNE1基因的扩增和/或(b)高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平;并且(iii)向所述人受试者施用CDK2抑制剂。在一些实施方案中,受试者患有与CDK2相关的疾病或病症。在一些实施方案中,受试者疑似患有与CDK2相关的疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下。在一些实施方案中,所述方法包括:(i)在从人受试者获得的生物样品中鉴别:(a)编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的核苷酸序列,(b)缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因,和/或(c)p16蛋白的存在;(ii)在从人受试者获得的生物样品中鉴别:(a)CCNE1基因的扩增;和(iii)向人受试者施用CDK2抑制剂。

[0847] 本公开还提供了一种预测患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的受试者对CDK2抑制剂的反应的方法,所述方法包括:(i)在从人受试者获得的生物样品中确定:(a)CDKN2A基因的核苷酸序列,(b)缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在,和/或(c)p16蛋白的存在;和(ii)在从人受试者获得的生物样品中确定:(a)CCNE1基因的拷贝数和/或(b)CCNE1的表达水平,其中(1)(a)编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因的存在、(b)缺失一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在和/或(c)p16蛋白的存在,和(2)(a)CCNE1基因的扩增和/或(b)高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平,预测了所述人受试者将应答于CDK2抑制剂。在一些实施方案中,受试者患有与CDK2相关的疾病或病症。在一些实施方案中,受试者疑似患有与CDK2相关的疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下。在一些实施方案中,所述方法包括:(i)在从人受试者获得的生物样品中确定:(a)CDKN2A基因的核苷酸序列,和/或(b)缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在;和(ii)在从人受试者获得的生物样品中确定:(a)CCNE1基因的拷贝数,其中(1)(a)编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因的存在和/或(b)缺失一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在,和(2)(a)CCNE1基因的扩增,预测了所述人受试者将应答于CDK2抑制剂。

[0848] 在具体实施方案中,在向人受试者施用CDK2抑制剂之前(例如至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周、或至少4周、或6小时至16小时、6小时至20小时、或6小时至24小时、2天至3天、2天至4天、2天至5天、2天至6天、2天至7天、1周至2周、1周至3周、或1周至4周),(i)确定(a)CDKN2A基因的核苷酸序列、(b)缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在和/或(c)p16蛋白的存在。在具体实施方案中,在向人受试者施用CDK2抑制剂之前(例如至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周、或至少4周、或6小时至16小时、6小时至20小时、或6小时至24小时、2天至3天、2天至4天、2天至5天、2天至6天、2天至7天、1周至2周、1周

至3周、或1周至4周),(ii)在从人受试者获得的生物样品中确定(a)CCNE1基因的拷贝数和/或(b)CCNE1表达水平。

[0849] CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平,与编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因的存在、缺乏一个或多个失活氨基酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在和/或p16蛋白(例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白)的存在组合,指示/预测患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的人受试者将应答于CDK2抑制剂。

[0850] 在一些实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数3至25。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少3。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少5。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少7。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少10。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少12。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少14。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少21。

[0851] 在具体实施方案中,CCNE1的表达水平为CCNE1 mRNA的水平。在具体实施方案中,CCNE1的表达水平为CCNE1蛋白的水平。

[0852] 在前述方法的一些实施方案中,对照CCNE1表达水平为预先建立的截止值。在前述方法的一些实施方案中,对照CCNE1表达水平为自不应答于使用CDK2抑制剂的治疗的一个或多个受试者获得的一个或多个样品中的CCNE1表达水平。

[0853] 在前述方法的一些实施方案中,CCNE1的表达水平为CCNE1mRNA的表达水平。在前述方法的一些实施方案中,CCNE1的表达水平为CCNE1蛋白的表达水平。在CCNE1表达水平为CCNE1mRNA表达水平的一些实施方案中,CCNE1表达水平通过RNA测序、定量聚合酶链反应(PCR)、原位杂交、核酸阵列或RNA测序来测量。在CCNE1表达水平为CCNE1蛋白表达水平的一些实施方案中,CCNE1表达水平通过蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定或免疫组织化学染色来测量。

[0854] Rb S780

[0855] 本公开还提供了一种用于评定CDKN2A基因和CCNE1基因的方法,所述方法包括在自患有与CDK2相关的疾病或病症的人受试者获得的一个生物样品或多个生物样品中确定(i)(a)CDKN2A基因的核苷酸序列或(b)缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在,和(ii)CCNE1基因的拷贝数。

[0856] 本公开还提供了一种评估患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的人受试者对CDK2抑制剂的反应的方法,所述方法包括:(a)向所述人受试者施用CDK2抑制剂,其中所述人受试者先前已确定具有CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平;(b)在施用步骤(a)之后在从受试者获得的生物样品中测量在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的视网膜母细胞瘤相关蛋白(Rb)磷酸化水平,其中在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平与在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平相比有所降低,指示所述人受试者应答于CDK2抑制剂。在一些实施方案中,受试者患有与CDK2相关的疾病或病症。在一些实施方案中,受试者疑似患有与CDK2相关的疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下。在一些实施方案中,生物样品包含血液样品或肿瘤活

检物样品。

[0857] 在对应于SEQ ID NO:3之氨基酸位置780的丝氨酸处(在本文中称为“Ser780”或“S780”)的Rb磷酸化在实例中已鉴别为可用于评定患有具有CCNE1扩增的疾病或病症的人受试者对CDK2抑制剂的反应(例如,由CDK2进行的抑制)的药效学标记物。

[0858] Rb是细胞周期的调节剂且充当肿瘤抑制因子。Rb在通过Ser780和Ser795处的周期蛋白D-CDK4/6且通过Ser807和Ser811处的周期蛋白E/CDK2进行磷酸化时活化。Rb由RB转录辅抑制物1(“RB1”)基因(GenBank登录号NM_000321)编码。下文提供人Rb的氨基酸序列(GenBank登录号NP_000312/UniProtKB登录号P06400)(S780加粗且加下划线):

[0859]

```
  1 MPPKTPRKTA ATAAAAAAEP PAPPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE ETEEPDFTAL
 61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL DEMSFTFTEL
121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSR LLKKYDVLFA LFSKLERTCE LIYLTQPSSS
181 ISTEINSALV LKVSWITFLL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS PPMLLKEPYK
241 TAVIPINGSP RTPRRGQNRS ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN VYFKNFIPFM
301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSIDS FETQRTPRKS
361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMMILN SASDQPSENL ISYFNNCTVN PKESILKRVK
421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLGV RLYYRVMESM LKSEEERLSI QNFSKLLNDN
481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK VIESFIKAEG
541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC PLNLPLQNNH

601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF YKKVYRLAYL
661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG ICKVKNIDLK
721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEEYD SIIVFYNSVF MQRLKTNILQ YASTRPPTLS
781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR ILVSIGESFG
841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH LPGESKFQQK
901 LAEMTSTRTR MQKQKMNDSM DTSNKEEK (SEQ ID NO:3)。
```

[0860] 如上文所述,这些实例证实CDK2敲除抑制CCNE1扩增的细胞系中的增殖,而非CCNE1未扩增的细胞系中的增殖。这些实例证实CDK2敲除或抑制阻断了CCNE1扩增的细胞系中S780处的磷酸化,而非CCNE1未扩增的细胞系中的磷酸化。因此,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化为用于评定在CCNE1扩增的癌细胞或患有具有CCNE1扩增的疾病或病症的患者中对CDK2抑制的反应的药效学标记物。因此,本文提供涉及在患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的那些人受试者中使用在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平作为用于指示人受试者对CDK2抑制剂的反应的方法,其中所述人受试者具有增加的CCNE1表达水平。

[0861] 因此,本公开提供了一种用于测量样品中的蛋白质的量的方法,所述方法包括:(a)提供从患有与CDK2相关的疾病或病症的人受试者获得的生物样品;和(b)在所述生物样品中测量在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb蛋白磷酸化水平。在一些实施方案中,生物样品包含血液样品或肿瘤活检物样品。在一个具体实施方案中,本文提供了一种评估患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病

或病症的风险下的人受试者对CDK2抑制剂的反应的方法,所述方法包括:(a)向所述人受试者施用CDK2抑制剂,其中所述人受试者先前已确定具有CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平;和(b)在施用步骤(a)之后在从人受试者获得的生物样品中测量在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平,其中在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平与在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平相比有所降低,指示所述人受试者应答于CDK2抑制剂。在具体实施方案中,人受试者患有与CDK2相关的疾病或病症。

[0862] 在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平与在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平相比有所降低,与CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平组合,指示患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的人受试者应答于CDK2抑制剂。举例而言,在具有CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平的人受试者中,从使用CDK2抑制剂治疗后的受试者获得、具有低的(例如,与对照相比有所降低)或不可检测的在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平的生物样品指示该受试者应答于CDK2抑制剂。

[0863] 在向受试者施用CDK2抑制剂之后从受试者获得、在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平与在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平相比有所降低的生物样品,与以下组合:(i)CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平,和(ii)编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因的存在、缺乏一个或多个失活氨基酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在和/或p16蛋白(例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白)的存在,指示患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的人受试者应答于CDK2抑制剂。举例而言,在具有(i)CCNE1基因的扩增和/或高于对照CCNE1表达水平的CCNE1表达水平,和(ii)编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因的存在、缺乏一个或多个失活氨基酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在和/或p16蛋白(例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白)的存在的人受试者中,在向受试者施用CDK2抑制剂之后从人受试者获得、具有低的(例如,与对照相比有所降低)或不可检测的在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平的生物样品指示所述人受试者应答于CDK2抑制剂。

[0864] 在一些实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数3至25。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少3。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少5。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少7。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少10。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少12。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少14。在具体实施方案中,CCNE1基因被扩增到基因拷贝数至少21。在具体实施方案中,CCNE1的表达水平为CCNE1 mRNA的水平。在具体实施方案中,CCNE1的表达水平为CCNE1蛋白的水平。

[0865] 对照

[0866] 如上文所述,涉及生物标记物和药效学标记物的方法可涉及在来自患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的人受试

者的生物样品中测量一种或多种标记物(例如,生物标记物和药效学标记物,例如CCNE1基因的扩增、CCNE1表达水平、编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因的存在、缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在、p16蛋白(例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白)的存在及在对应于SEQ ID NO:3之氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化)。在具体实施方案中,人受试者患有与CDK2相关的疾病或病症。在具体实施方案中,人受试者疑似患有与CDK2相关的疾病或病症或处于发展所述疾病或病症之风险下。在某些方面中,与一种或多种生物标记的对照水平相比,一种或多种生物标记物的水平(例如,扩增(例如,CCNE1基因)、表达水平(例如,CCNE1或p16蛋白)、或磷酸化水平(例如,Rb))预测/指示人受试者对包含CDK2抑制剂的治疗的反应。在某些实施方案中,当(i)CCNE1基因扩增和/或CCNE1表达水平高于对照CCNE1表达水平,并且(ii)存在编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因,存在缺乏一个或多个失活氨基酸取代和/或缺失的CDKN2A基因,和/或存在p16蛋白(例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白)时,将人受试者鉴别为可能应答于CDK2抑制剂。在其他实施方案中,当(i)CCNE1基因扩增和/或CCNE1表达水平高于对照CCNE1表达水平,并且(ii)在已向人受试者施用CDK2抑制剂之后来自人受试者的生物样品中,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平低于在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平时,将人受试者鉴别为应答于CDK2抑制剂。在又另一个实施方案中,当(i)CCNE1基因扩增和/或CCNE1表达水平高于对照CCNE1表达水平,(ii)存在编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因,存在缺乏一个或多个失活氨基酸取代和/或缺失的CDKN2A基因,和/或存在p16蛋白(例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白),并且(iii)在向受试者施用CDK2抑制剂之后来自人受试者的生物样品中,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平低于在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平时,将人受试者鉴别为应答于CDK2抑制剂。在此上下文中,术语“对照”包括自已知不应答于CDK2抑制剂的人受试者获得的样品(来自相同组织类型)。术语“对照”还包括过去自已知不应答于CDK2抑制剂的人受试者获得且用作未来与自欲预测治疗性反应的人受试者获得的测试样品进行比较的参考物的样品。特定细胞类型或组织中特定生物标记物(例如CCNE1、p16、或Rb磷酸化)的“对照”水平(例如基因拷贝数、表达水平或磷酸化水平)可通过分析尚不应答于使用CDK2抑制剂的治疗的一个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、或40或更多个)人受试者中的生物标记物水平(例如,表达水平或磷酸化水平)来预先建立。此预先建立的参考值(其可为自不应答于该疗法的多个人受试者获得的平均或中值水平(例如,基因拷贝数、表达水平或磷酸化水平))然后可用于将“对照”生物标记物(例如CCNE1、p16或Rb磷酸化)水平与测试样品相比较。在一此类比较中,如果CCNE1基因扩增和/或CCNE表达水平高于预先建立的参考值,并且存在编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因,存在缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因和/或存在p16蛋白(例如包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白),则预测所述人受试者应答于CDK2抑制剂。在另一此类比较中,如果(i)CCNE1基因扩增和/或CCNE表达水平高于预先建立的参考值,并且(ii)在向所述人受试者施用CDK2抑制剂之后,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平低于预先建立的参考值,则预测所述人受试者应答于CDK2抑制剂。在另一此比较中,如果(i)CCNE1基因扩增和/或CCNE表达水平高于预先

建立的参考值,(ii)存在编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因,存在缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因和/或存在p16蛋白(例如包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白),并且(iii)在向人受试者施用CDK2抑制剂之后,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平低于预先建立的参考值,则指示所述人受试者应答于CDK2抑制剂。

[0867] 特定细胞类型或组织中特定生物标记物的"对照"水平可替代地通过分析应答于使用CDK2抑制剂的治疗的一个或多个人受试者中的生物标记物水平来预先建立。此预先建立的参考值(其可为自应答于疗法的多个人受试者获得的平均或中值水平(例如表达水平或磷酸化水平))然后可用作与测试样品相比较的"对照"水平(例如表达水平或磷酸化水平)。在此类比较中,如果被分析的生物标记物的水平(例如,CCNE1基因的拷贝数、CCNE1的表达水平、p16的表达水平、或在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平)等于或相当于(例如至少85%但小于115%)预先建立的参考值,则指示所述人受试者应答于CDK2抑制剂。

[0868] 在某些实施方案中,"对照"为预先建立的截止值。截止值通常为生物标记物的水平(例如,拷贝数、表达水平或磷酸化水平),高于或低于该值被认为预测人受试者对目标疗法的反应。因此,根据本文所述的方法和组合物,将参考值(例如CCNE1基因拷贝数、CCNE1表达、p16表达、或在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化)鉴别为截止值,高于或低于该值预测了对CDK2抑制剂的反应。经确定用于本文所述的方法中的截止值可与例如所公布的浓度范围相比较,但可对所用方法和患者群体进行个体化。

[0869] 在一些实施方案中,CCNE1表达水平与对照CCNE1表达水平相比有所增加。举例而言,所分析的CCNE1表达水平可比对照CCNE1表达水平高至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少20倍、至少25倍、至少50倍、至少75倍、或至少100倍,或高至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%、至少200%、至少300%、至少400%、至少500%、至少600%、至少700%、至少800%、至少900%、至少1,000%、至少1,500%、至少2,000%、至少2,500%、至少3,000%、至少3,500%、至少4,000%、至少4,500%、或至少5,000%。

[0870] 如果通过本领域中已知或本文所述的任何测定,诸如例如蛋白质印迹、免疫组织化学、荧光激活细胞分选和酶联免疫测定可检测到p16蛋白,则存在该蛋白质。在一些实施方案中,p16蛋白所存在的表达水平为健康对照的p16表达水平的至少5%、至少10%、至少20%、或至少30%。

[0871] 在一些实施方案中,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的被分析的Rb磷酸化水平与在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平相比有所降低。举例而言,在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的被分析的Rb磷酸化水平可比在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的对照Rb磷酸化水平低至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少20倍、至少25倍、至少50倍、至少75倍、或至少100倍,或低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

[0872] 生物样品

[0873] 用于本文所述的方法的合适生物样品包括含有从需要治疗的人受试者获得或得到的血液或肿瘤细胞的任何样品。举例而言,生物样品可含有来自罹患实体瘤的患者的活检物的肿瘤细胞。肿瘤活检物可通过本领域中已知的多种方式获得。或者,血液样品可从罹患血液学癌症的患者获得。

[0874] 生物样品可自患有与CDK2相关的疾病或病症、疑似患有所述疾病或病症或处于发展所述疾病或病症的风险下的人受试者获得。在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症为癌症(诸如,上文所述的那些)。

[0875] 用于获得和/或保存保留样品中分子(例如核酸或蛋白质)的活性或完整性的样品的方法为本领域技术人员熟知的。举例而言,生物流体可进一步与一种或多种保留样品中的分子或使其变化最小化的额外试剂,诸如缓冲剂和/或抑制剂(包括核酸酶、蛋白酶和磷酸酶抑制剂中的一种或多种)接触。

[0876] 评估生物标记物和药效学标记物

[0877] CCNE1或p16的表达水平可被检测为例如靶基因(即,编码CCNE1或p16的基因)的RNA表达。也就是说,CCNE1或p16的表达水平(量)可通过检测和/或测量编码CCNE1的基因的mRNA表达水平来确定。或者,CCNE1或p16的表达水平可被检测为例如靶基因(即,编码CCNE1或p16的基因)的蛋白表达。也就是说,CCNE1或p16的表达水平(量)可通过检测和/或测量编码CCNE1或p16的基因的蛋白表达水平来确定。

[0878] 在一些实施方案中,CCNE1或p16的表达水平通过测量RNA水平来确定。多种合适方法可用于检测和/或测量基因的mRNA表达水平。举例而言,mRNA表达可使用RNA印迹或斑点印迹分析、逆转录酶-PCR(RT-PCR;例如,定量RT-PCR)、原位杂交(例如,定量原位杂交)、核酸阵列(例如,寡核苷酸阵列或基因芯片)和RNA测序分析来确定。此类方法的细节描述于下文和例如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual第二版第1、2和3卷.Cold Spring Harbor Laboratory Press:Cold Spring Harbor,New York,USA,Nov.1989;Gibson等人(1999)Genome Res.,6(10):995-1001;以及Zhang等人(2005)Environ.Sci.Technol.,39(8):2777-2785;美国公布号2004086915;欧洲专利号0543942;和美国专利号7,101,663;Kukurba等人(2015)Cold Spring Harbor Protocols.,2015(11):951-69中;各文献的公开内容以引用方式整体并入本文中。

[0879] 在一个实例中,生物样品中一个或多个离散mRNA群体的存在或量可通过从生物样品分离总mRNA(参见例如Sambrook等人(同上)和美国专利号6,812,341)且使分离的mRNA经历琼脂糖凝胶电泳以按大小分离mRNA来确定。然后将按大小分离的mRNA转移(例如,通过扩散)至固体支撑物诸如硝基纤维素膜。生物样品中一个或多个mRNA群体的存在或量然后可使用一种或多种与目标mRNA序列互补且结合至其相应mRNA群体并因此使其可检测到的可检测标记的多核苷酸探针来确定。可检测标记包括例如荧光标记(例如伞酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯、异藻蓝素或藻红素)、发光标记(例如铕、铽、由Quantum Dot Corporation,Palo Alto,CA供应的Qdot™纳米粒子)、放射性标记(例如125I、131I、35S、32P、33P、或3H)和酶促标记(辣根过氧化酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶)。

[0880] 在一些实施方案中,CCNE1或p16的表达水平通过测量蛋白质水平来确定。多种合适方法可用于检测和/或测量靶基因的蛋白表达水平。举例而言,CCNE1或p16蛋白表达可使

用蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定(“ELISA”)、荧光激活细胞分选或免疫组织化学分析(例如,分别使用CCNE1特异性或p16特异性抗体)。此类方法的细节描述于下文和例如Sambrook等人,同上中。

[0881] 在一个实例中,生物样品中一种或多种离散蛋白群体(例如CCNE1或p16)的存在或量可通过蛋白质印迹分析,例如通过从生物样品分离总蛋白质(参见例如Sambrook等人(同上))且使分离的蛋白经历琼脂糖凝胶电泳以按大小分离该蛋白质来确定。然后将按大小分离的蛋白转移(例如,通过扩散)至固体支撑物诸如硝基纤维素膜。生物样品中一种或多种蛋白群体的存在或量可使用一种或多种抗体探针,例如对目标蛋白(例如CCNE1或p16)具有特异性的第一抗体和对第一抗体具有特异性且结合至相应蛋白群体并因此使其可检测的经可检测标记的第二抗体来确定。适用于蛋白质印迹分析的可检测标记为本领域中已知的。

[0882] 用于检测或测量基因表达(例如mRNA或蛋白表达)的方法可任选地以允许快速制备、处理和分析多个样品的格式进行。这可例如呈多孔测定板(例如96孔或386孔)或阵列(例如,核酸芯片或蛋白芯片)形式。可手动或由机器人提供各种试剂的储备溶液,并且可使用能够检测由测定生成的信号的可商购获得的分析软件、机器人和检测仪器由机器人进行后续样品制备(例如RT-PCR、标记、或细胞固定)、移液、稀释、混合、分布、洗涤、培育(例如杂交)、样品读取、资料收集(光学资料)和/或分析(计算机辅助成像分析)。此类检测器的实例包括但不限于分光光度计、光度计、荧光计和测量放射性同位素衰变的装置。示例性高通量基于细胞的测定(例如检测细胞中靶蛋白的存在或水平)可利用ArrayScan®VTI HCS读取器或KineticScan®HCS读取器技术(Cellomics Inc.,Pittsburg,PA)。

[0883] 在一些实施方案中,编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的p16蛋白的CDKN2A基因的存在和/或缺乏一个或多个失活核酸取代和/或缺失的CDKN2A基因的存在通过评估CDKN2A基因的DNA序列(例如基因组DNA或cDNA)或通过评估CDKN2A基因的RNA序列(例如RNA,例如mRNA)来确定。进行核酸测序分析的方法为本领域中已知且上文所述的。预防CDKN2A基因编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的蛋白的失活核酸取代和/或缺失的非限制性实例描述于上表A中。在具体实施方案中,CDKN2A基因中的一个或多个失活核酸取代和/或缺失描述于Yarbrough等人,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574,1999;Liggett和Sidransky,Biology of Neoplasia,Journal of Oncology,16(3):1197-1206,1998,以和Cairns等人,Nature Genetics,11:210-212,1995中,这些文献各自以引用方式整体并入本文中。

[0884] 在一些实施方案中,缺乏一个或多个失活核酸取代或缺失的基因的表达水平或基因的存在通过评估该基因的拷贝数变化(CNV)来确定。基因(例如CCNE1基因和/或CDKN2A基因)的CNV可通过多种合适方法来确定/鉴别。举例而言,CNV可使用荧光原位杂交(FISH)、多重连接依赖性探针扩增(MLPA)、阵列比较基因组杂交(aCGH)、单核苷酸多型性(SNP)阵列和下一代测序(NGS)技术来确定。

[0885] 在一个实例中,生物样品中一个或多个离散基因的拷贝数变化可通过MLPA,例如通过从生物样品萃取DNA样本(参见例如Sambrook等人(同上)和美国专利号6,812,341)且使用MLPA探针混合物扩增目标DNA序列(例如CCNE1或CDKN2A)来确定。各MLPA探针由与紧邻靶DNA序列(例如CCNE1或CDKN2A)杂交以便连接到单一探针中的两个寡核苷酸组成。经连接

探针透过PCR使用经荧光标记的一个PCR引物扩增,使得扩增产物在片段分离期间通过毛细管电泳目视检查。生物样品中一种或多种目标基因的存在、不存在或扩增通过测量PCR来源的荧光、在归一化后量化PCR产物的量且将其与对照DNA样品相比较来计算。

[0886] 在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平可通过多种合适方法来检测。举例而言,磷酸化状态可使用蛋白质印迹、ELISA、荧光激活细胞分选或免疫组织化学分析来确定。此类方法的细节描述于下文和例如Sambrook等人,同上中。

[0887] 如同用于检测或测量基因表达的方法(上文)一样,用于检测或测量在对应于SEQ ID NO:3的氨基酸位置780的丝氨酸处的Rb磷酸化水平的方法可任选地以允许快速制备、处理和分析多个样品的格式进行。

[0888] 本发明将借助于特定实施例更详细地加以描述。提供以下实施例以达成说明性目的,并且不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员应易于了解可改变或修改以生成基本上相同结果的多种非关键性参数。

[0889] 实施例

[0890] 下文提供本发明化合物的实验程序。在Waters质量定向分级分离系统上执行一些所制备的化合物的制备型LC-MS纯化。用于操作此等系统的基本设备装备、方案和控制软件已详细描述于文献中。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)。通常使分离的化合物经历分析型液相色谱质谱法(LCMS)以用于在以下条件下进行纯度检查:仪器:Agilent 1100系列,LC/MSD;柱:Waters Sunfire™ C_{18} 5μm粒度,2.1x 5.0mm;缓冲液:流动相A:水中的0.025% TFA,和流动相B:乙腈;梯度为在3分钟内2%至80% B,流速为2.0mL/min。

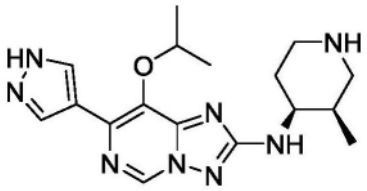
[0891] 一些所制备的化合物还如实施例中所指示以制备型规模通过具有MS检测器的逆相高效液相色谱(RP-HPLC)或快速色谱(硅胶)来分离。如下为典型的制备型逆相高效液相色谱(RP-HPLC)柱条件:

[0892] pH=2纯化:Waters Sunfire™ C_{18} 5μm粒度,19x 100mm柱,用以下洗脱:流动相A:水中的0.1% TFA(三氟乙酸),和流动相B:乙腈;流速为30mL/min,使用如文献中所述的化合物特定方法优化方案(参见“Preparative LCMS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization,”K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Comb.Chem.,6,874-883(2004))优化各化合物的分离梯度。一般而言,30×100mm柱所用的流速通常为60mL/min。

[0893] pH=10纯化:Waters XBridge C_{18} 5μm粒度,19x 100mm柱,用以下洗脱:流动相A:水中的0.15% NH_4OH,和流动相B:乙腈;流速为30mL/min,使用如文献中所述的化合物特定方法优化方案优化各化合物的分离梯度(参见“Preparative LCMS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization,”K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Comb.Chem.,6,874-883(2004))。一般而言,30×100mm柱所用的流速通常为

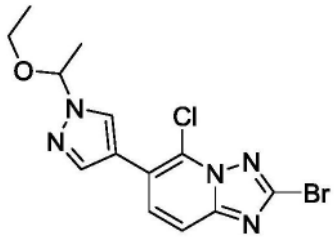
60mL/min。

[0894] 中间体1.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

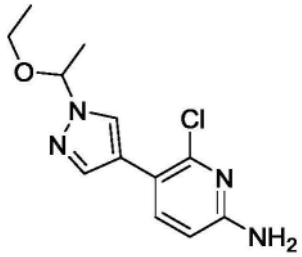
[0895] 

[0896] 向(3R,4S)-4-((7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例33,步骤3,528.7mg,1.00mmol)于MeOH(5.0mL)中的混合物中添加HCl于1,4-二噁烷中的4M溶液(5.0mL,20mmol),并且将反应混合物在70℃下搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩,以提供呈其HCl盐形式的所要产物。所获得的粗材料不经进一步纯化即直接使用。$C_{17}H_{25}N_8O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=357.2;实测值357.1。

[0897] 中间体2.2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

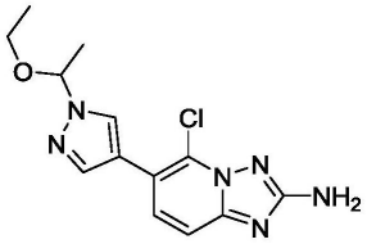
[0898] 

[0899] 步骤1:6-氯-5-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0900] 

[0901] 将5-溴-6-氯吡啶-2-胺(25.0g,121mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(32.1g,121mmol)、Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2加合物(4.92g,6.03mmol)和磷酸三钾(51.1g,241mmol)于1,4-二噁烷(502mL)和水(100mL)中的混合物用氮气吹扫并在100℃下搅拌4h。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。所获得的粗材料不经进一步纯化即直接使用。$C_{12}H_{16}ClN_4O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=267.1;实测值267.1。

[0902] 步骤2:5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

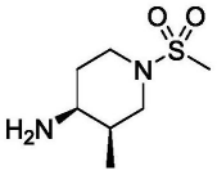
[0903] 

[0904] 向6-氯-5-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(步骤1)于CH_3CN(603mL)中的混合物中添加碳异硫氰酸O-乙酯(21.3mL,181mmol)并且将反应混合物用氮气吹扫并在90℃下搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,并向粗残余物中添加羟胺盐酸盐(25.1g,362mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(63.1mL,362mmol)于MeOH(301mL)和EtOH(301mL)中的混合物且将反应混合物在氮气下在90℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。所获得的粗材料不经进一步纯化即直接使用。$C_{13}H_{16}ClN_6O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=307.1;实测值307.1。

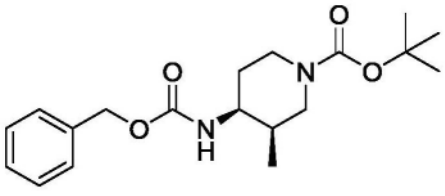
[0905] 步骤3:2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0906] 将溴化亚铜(II)(26.9g,121mmol)和亚硝酸叔丁酯(90重量%,38.2mL,289mmol)于CH_3CN(603mL)中的混合物加热至60℃达30min。将混合物倒入5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(步骤2)于CH_3CN(603mL)中的混合物中,并且将反应混合物在周围温度下搅拌30min,之后加热至60℃达30min。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥且经由SiO_2(25g)垫过滤。将滤饼用CH_2Cl_2洗涤且将滤液浓缩。通过快速柱色谱(330gSiO_2,EtOAc/己烷)纯化该粗残余物,以得到2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。$C_{13}H_{14}BrClN_5O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=370.0;实测值370.0。

[0907] 中间体3.(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺

[0908] 

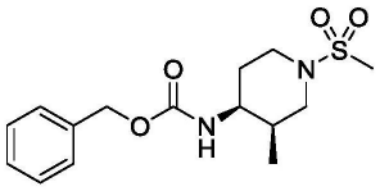
[0909] 步骤1:(3R,4S)-4-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0910] 

[0911] 将(3R,4S)-4-氨基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.072g,5.00mmol)于CH_2Cl_2(10.0mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10.0mL)中的搅拌混合物冷却至0℃,之后逐滴添加氯碳酸苄酯(1.43mL,10.0mmol),并使反应混合物升温至室温,过夜。收集有机相,并以CH_2Cl_2(3x 5mL)萃取水相。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速柱色谱(20g SiO_2,EtOAc/己

烷)纯化该粗残余物。$C_{15}H_{21}N_2O_4$(M+H-C_4H_8)$^+$的LC-MS计算值:m/z=293.1;实测值293.1。

[0912] 步骤2:((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯

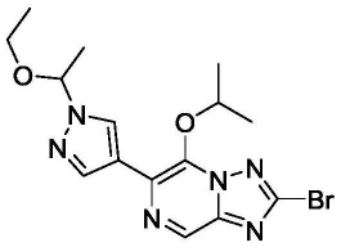
[0913] 

[0914] 向(3R,4S)-4-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(步骤1)于MeOH(20.0mL)中的混合物中添加HCl于1,4-二噁烷中的4M溶液(10.0mL,40.0mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌6h,之后在真空中浓缩该混合物。将粗残余物于CH_2Cl_2(25mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)中的搅拌混合物冷却至0℃,之后逐滴添加甲磺酰氯(0.78mL,10.0mmol),并使该反应混合物升温至室温,过夜。收集有机相,并以CH_2Cl_2(3x 5mL)萃取水相。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥且浓缩。将残余物用己烷研磨,以得到呈白色固体的((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯。所获得的粗材料不经进一步纯化即直接使用。$C_{15}H_{23}N_2O_4S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=327.1;实测值327.1。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.42-7.28(m,6H),5.08-5.00(m,2H),3.74-3.68(m,1H),3.17-3.02(m,3H),2.97-2.91(m,1H),2.81(s,3H),2.02-1.93(m,1H),1.71-1.62(m,2H),0.83(d,J=6.9Hz,3H)。

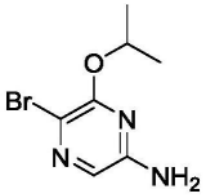
[0915] 步骤3:(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺

[0916] 向((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯(步骤2)于MeOH(20.0mL)中的混合物中添加Pd/C(10重量%,1.065g,1.00mmol)并且将反应混合物在氢气球下在室温下搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土垫过滤,并将滤饼用MeOH(5mL)和CH_2Cl_2(2x 5mL)洗涤且将滤液浓缩。将残余物溶解于CH_3CN和H_2O中,并将所得混合物冷冻且冻干,以得到呈白色固体的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺。所获得的粗材料不经进一步纯化即直接使用。$C_7H_{17}N_2O_2S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=193.1;实测值193.1。

[0917] 中间体4.2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0918] 

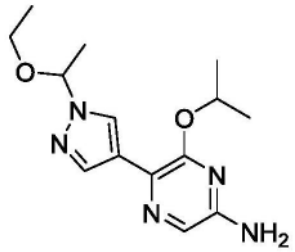
[0919] 步骤1:5-溴-6-异丙氧基吡嗪-2-胺

[0920] 

[0921] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,向丙-2-醇(0.764mL,10.0mmol)于1,4-二噁烷(10.0mL)中的混合物中分批添加NaH(240mg,10.00mmol)并且将反应混合物在氮气

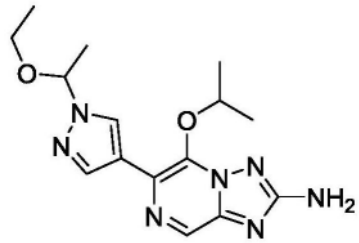
下在室温下搅拌15min。添加5-溴-6-氯吡嗪-2-胺(2.084g,10.0mmol)并且将反应混合物在氮气下在室温下搅拌15min,之后在150℃的微波反应器中照射该混合物2h。在冷却至室温后,将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释并用EtOAc和CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速柱色谱(SiO_2,EtOAc/己烷)纯化该粗残余物。$C_7H_{11}BrN_3O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=232.0;实测值232.1。

[0922] 步骤2:5-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-异丙氧基吡嗪-2-胺

[0923] 

[0924] 将5-溴-6-异丙氧基吡嗪-2-胺(步骤1)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(2.93g,11.0mmol)、Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2加合物(817mg,1.00mmol)和磷酸三钾(4.24g,20.0mmol)于CH_3CN(41.7mL)和H_2O(8.33mL)中的混合物用氮气吹扫并在90℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速柱色谱(SiO_2,EtOAc/己烷)纯化该粗残余物。$C_{14}H_{22}N_5O_2(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=292.2;实测值292.1。

[0925] 步骤3:6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[0926] 

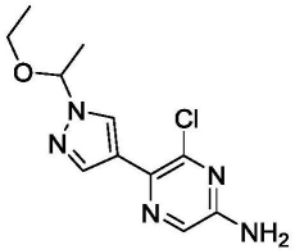
[0927] 向5-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-异丙氧基吡嗪-2-胺(步骤2)于CH_3CN(50.0mL)中的混合物中添加碳异硫氰酸O-乙酯(2.66mL,15.0mmol)并且将反应混合物用氮气吹扫并在90℃下搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,并向残余物中添加羟胺盐酸盐(2.084g,30.0mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.24mL,30.0mmol)于MeOH(25.0mL)和EtOH(25.0mL)中的混合物且将反应混合物在氮气下在90℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。所获得的粗材料不经进一步纯化即直接使用。$C_{15}H_{22}N_7O_2(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=332.2;实测值332.1。

[0928] 步骤4:2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0929] 向溴化亚铜(II)(2.23g,10.0mmol)于CH_3CN(50.0mL)中的混合物中添加亚硝酸叔丁酯(90重量%,3.17mL,24.0mmol)并且将反应混合物在60℃下搅拌30min。然后将混合物倒入6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(步骤3)于CH_3CN(50.0mL)中的混合物中并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物用

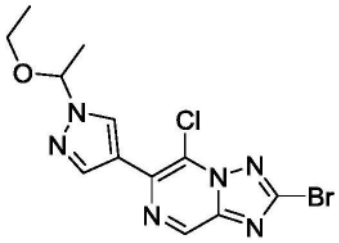
饱和$NaHCO_3$水溶液和CH_2Cl_2稀释并将混合物经硅藻土垫过滤。然后用CH_2Cl_2萃取该滤液,并将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速柱色谱(SiO_2,EtOAc/己烷)纯化该粗残余物。$C_{15}H_{20}BrN_6O_2$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=395.1;实测值:395.1。

[0930] 中间体5.6-氯-5-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-胺

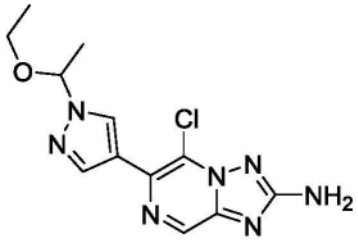
[0931] 

[0932] 将5-溴-6-氯吡嗪-2-胺(5.00g,24.0mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(6.38g,24.0mmol)、Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2加合物(0.980g,1.20mmol)和磷酸三钾(10.18g,48.0mmol)于1,4-二噁烷(100mL)和水(20.0mL)中的混合物用氮气吹扫并在90℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱(120g SiO_2,EtOAc/己烷)纯化该粗残余物,以得到呈淡黄色蜡状固体的6-氯-5-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-胺(5.07g,79%产率)。$C_{11}H_{15}ClN_5O$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=268.1;实测值268.1。

[0933] 中间体6.2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0934] 

[0935] 步骤1:5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[0936] 

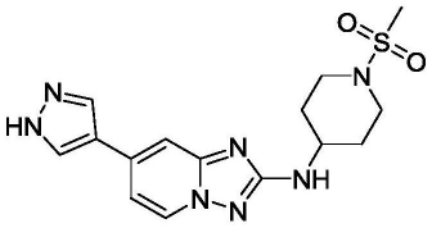
[0937] 向6-氯-5-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-胺(中间体5,5.07g,18.9mmol)于CH_3CN(95mL)中的混合物中添加碳异硫氰酸O-乙酯(3.35mL,28.4mmol)并且将反应混合物用氮气吹扫并在90℃下搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,并向残余物中添加羟胺盐酸盐(3.95g,56.8mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(9.92mL,56.8mmol)于MeOH(47.3mL)和EtOH(47.3mL)中的混合物且将反应混合物在氮气下在90℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干

燥,过滤,并浓缩。所获得的粗材料不经进一步纯化即直接使用。$C_{12}H_{15}ClN_7O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝308.1;实测值308.2。

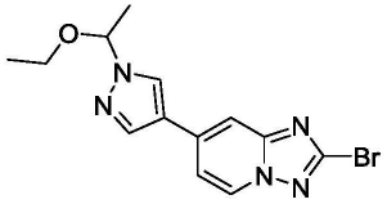
[0938] 步骤2:2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0939] 将溴化亚铜(II)(4.23g,18.94mmol)和亚硝酸叔丁酯(90重量%,6.01mL,45.5mmol)于CH_3CN(95mL)中的混合物在60℃下搅拌30min。将混合物倒入5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(步骤1)于CH_3CN(95mL)中的混合物中,并且将反应混合物在周围温度下搅拌30min,之后加热至60℃达30min。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥且经由SiO_2(5g)垫过滤。将滤饼用CH_2Cl_2洗涤且将滤液浓缩。通过快速柱色谱(120g SiO_2,EtOAc/己烷)纯化所获得的粗残余物。将含有所要产物的级分浓缩,并将残余物溶解于少量THF中,随后缓慢添加己烷,并将所得混合物浆液化30min。经由过滤收集固体沉淀,将其用己烷洗涤,并在空气下干燥,以得到呈灰白色固体的2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪。$C_{12}H_{13}BrClN_6O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝371.0;实测值371.0。

[0940] 实施例1.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0941] 

[0942] 步骤1:2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0943] 

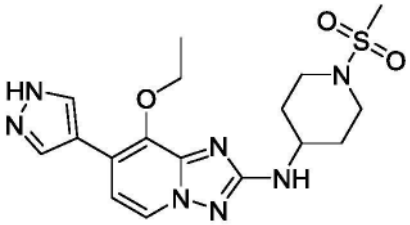
[0944] 向2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(AstaTech,目录号67344:60.0mg,0.217mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(AstaTech,目录号67344:57.7mg,0.217mmol)和磷酸钾(138mg,0.65mmol)于二噁烷(2mL)和水(0.4mL)中的溶液中添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(17.05mg,0.022mmol)。将小瓶用氮气冲洗,并将反应物在100℃下搅拌2h。将反应混合物用NH_4OH水溶液淬灭并然后萃取到乙酸乙酯中。将有机相合并,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。粗残余物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{13}H_{15}BrN_5O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝336.1、338.1;实测值336.2、338.2。

[0945] 步骤2:N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

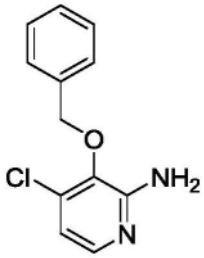
[0946] 向2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

(27.4mg,0.082mmol)、1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺(Combi-Blocks,目录号ST-7136:16mg,0.09mmol)和叔丁醇钠(31.4mg,0.326mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加AdBrettPhos Pd G3(7mg,0.0008mmol)。将小瓶用氮气冲洗,并将反应物在100℃下搅拌5h。在将反应物冷却至室温后,添加1M HCl水溶液(1mL),并且将反应混合物搅拌30min。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{15}H_{20}N_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=362.1;实测值362.1。

[0947] 实施例2.8-乙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

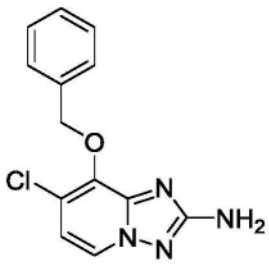
[0948] 

[0949] 步骤1:3-(苄基氧基)-4-氯吡啶-2-胺

[0950] 

[0951] 在0℃下向4-氯-3-羟基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(Matrix,目录号032309:1.0g,4.09mmol)和(溴甲基)苯(699mg,4.09mmol)于THF(14mL)中的溶液中添加氢化钠(矿物油中的60%分散体,196mg,4.9mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。将反应混合物用NH_4OH水溶液淬灭并然后萃取到乙酸乙酯中。将有机相合并,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。然后将粗残余物溶解于二噁烷(10mL)中。添加HCl(二噁烷中的4M,2mL),并且将反应混合物在室温下再搅拌2h。将反应物浓缩,并且粗残余物无需进一步纯化即直接用于下一个步骤中。$C_{12}H_{12}ClN_2O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=235.1;实测值235.1。

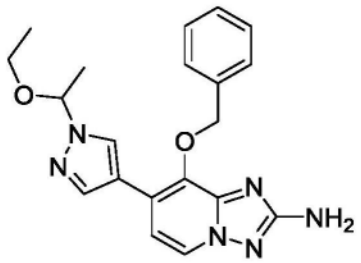
[0952] 步骤2:8-(苄基氧基)-7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0953] 

[0954] 向3-(苄基氧基)-4-氯吡啶-2-胺(939mg,4.0mmol)和碳异硫氰酸O-乙酯(525mg,4.0mmol)于二噁烷(16mL)中的溶液中添加DIPEA(0.7mL,4.0mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。然后将该反应混合物用NH_4OH水溶液淬灭,并萃取到乙酸乙酯中。将有机相合并,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。然后将粗残余物溶解于乙醇(15mL)中。在单独小瓶中,将羟胺盐酸盐(1.39g,20.0mmol)和DIPEA(2.1mL,12mmol)在乙醇(10mL)中在室温下搅拌5min。然后将两

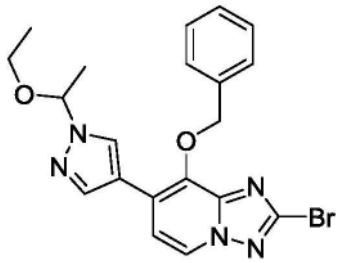
个反应混合物合并且在80℃下搅拌2h。然后将反应混合物用NH_4OH水溶液淬灭并萃取到乙酸乙酯中。将有机相合并,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。粗残余物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{13}H_{12}ClN_4O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=275.1;实测值275.1。

[0955] 步骤3:8-(苄基氧基)-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0956] 

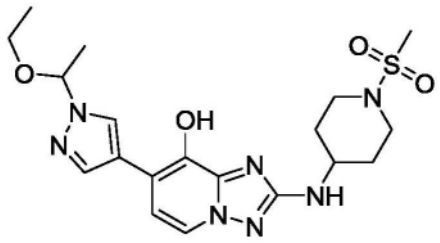
[0957] 此化合物使用如对于实施例1步骤1所述的类似程序,使用8-(苄基氧基)-7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺置换2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶来制备。$C_{20}H_{23}N_6O_2(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=379.2;实测值379.2。

[0958] 步骤4:8-(苄基氧基)-2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0959] 

[0960] 向8-(苄基氧基)-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(568.0mg,1.5mmol)和Cu(II)Br_2(335mg,1.5mmol)于乙腈(7.5mL)中的混合物中添加亚硝酸叔丁酯(0.428mL,3.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用DCM稀释,并用水和盐水洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,并然后浓缩。通过硅胶柱快速色谱(用DCM中的0%至5% MeOH洗脱)纯化粗产物,以得到所要产物。$C_{20}H_{21}BrN_5O_2(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=442.1、444.1;实测值442.1、444.1。

[0961] 步骤5:7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇

[0962] 

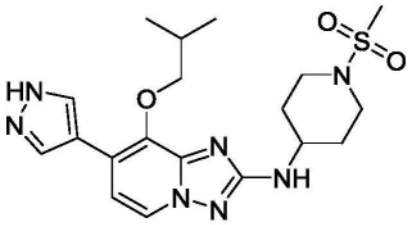
[0963] 此化合物使用如对于实施例1步骤2所述的类似程序,使用8-(苄基氧基)-2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶置换2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶来制备。Buchwald偶合步骤提供8-(苄基氧基)-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,

2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺。然而,在反应条件下约40%初始产物转化为脱保护醇。通过硅胶柱快速色谱(用DCM中的0%至5% MeOH洗脱)纯化粗产物,以得到所要醇产物。$C_{19}H_{28}N_7O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=450.2;实测值450.2。

[0964] 步骤6:8-乙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

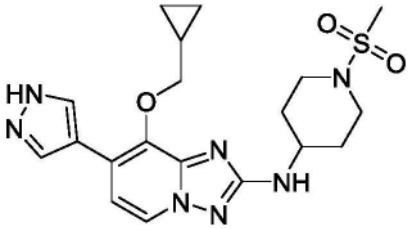
[0965] 向7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(33.0mg,0.073mmol)和碘乙烷(11.5mg,0.073mmol)于无水DMF(1.0ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(36mg,0.110mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌1h。在将反应物冷却至室温后,添加1M HCl水溶液(0.5mL),并且将反应混合物搅拌30min。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{17}H_{24}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=406.2;实测值406.2。

[0966] 实施例3.8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0967] 

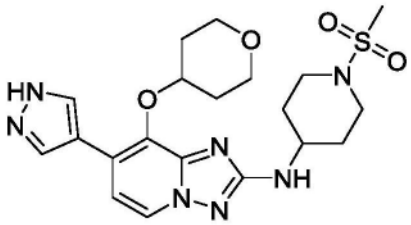
[0968] 此化合物使用如对于实施例2步骤6所述的类似程序,使用1-溴-2-甲基丙烷置换碘乙烷来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{19}H_{28}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=434.2;实测值434.2。

[0969] 实施例4.8-(环丙基甲氧基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0970] 

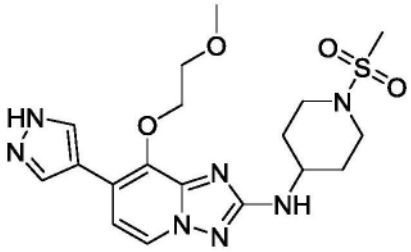
[0971] 此化合物使用如对于实施例2步骤6所述的类似程序,使用(溴甲基)环丙烷置换碘乙烷来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{19}H_{26}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=432.2;实测值432.2。

[0972] 实施例5.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0973] 

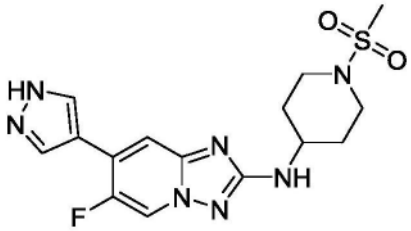
[0974] 此化合物使用如对于实施例2步骤6所述的类似程序,使用4-溴四氢-2H-吡喃置换碘乙烷来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{20}H_{28}N_7O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝462.2;实测值462.2。

[0975] 实施例6.8-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

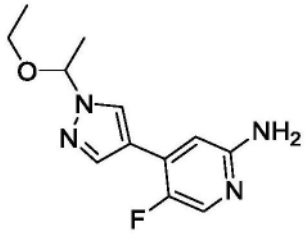
[0976] 

[0977] 此化合物使用如对于实施例2步骤6所述的类似程序,使用1-溴-2-甲氧基乙烷置换碘乙烷来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{26}N_7O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝436.2;实测值436.2。

[0978] 实施例7.6-氟-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

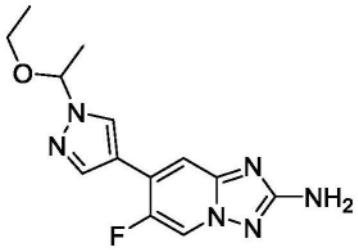
[0979] 

[0980] 步骤1:4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-氟吡啶-2-胺

[0981] 

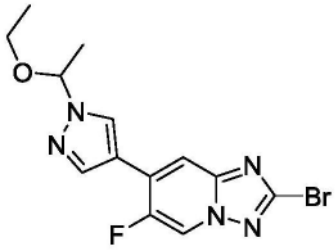
[0982] 此化合物使用如对于实施例1步骤1所述的类似程序,使用5-氟-4-碘吡啶-2-胺置换2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶来制备。$C_{12}H_{16}FN_4O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝251.2;实测值251.2。

[0983] 步骤2:7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0984] 

[0985] 此化合物使用如对于实施例2步骤2所述的类似程序,使用4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-氟吡啶-2-胺置换3-(苄基氧基)-4-氯吡啶-2-胺来制备。$C_{13}H_{16}FN_6O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=291.2;实测值291.2。

[0986] 步骤3:2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

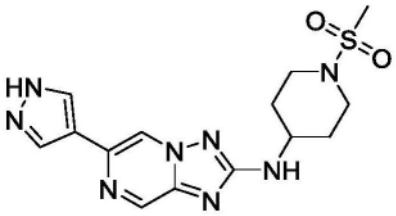
[0987] 

[0988] 此化合物使用如对于实施例2步骤4所述的类似程序,使用7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺置换8-(苄基氧基)-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺来制备。$C_{13}H_{14}BrFN_5O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=354.1、356.1;实测值354.1、356.1。

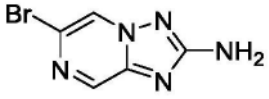
[0989] 步骤4:6-氟-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0990] 此化合物使用如对于实施例1步骤2所述的类似程序,使用2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶置换2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{15}H_{19}FN_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=380.2;实测值380.2。

[0991] 实施例8.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[0992] 

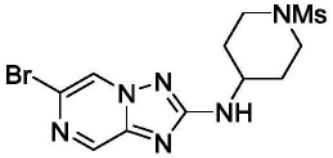
[0993] 步骤1:6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[0994] 

[0995] 向5-溴吡嗪-2-胺(500mg,2.87mmol)(Ark Pharm,目录号187079)于1,4-二噁烷

(14.4mL)中的溶液中添加碳异硫氰酸O-乙酯(356μL,3.02mmol)(Aldrich,目录号226327)。将所得溶液搅拌18h,并然后浓缩至干燥。添加MeOH(12mL)、DIPEA(1.51mL,8.62mmol)和羟胺盐酸盐(998mg,14.4mmol)。在室温下搅拌2h后,将反应混合物在60℃下再加热3h,之后用H_2O(100mL)稀释。透过烧结玻璃漏斗过滤反应混合物并且将滤饼用水(5mL x 3)冲洗并在真空下干燥,以得到呈白色粉末状的产物(441mg,72%)。$C_5H_5BrN_5$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=214.0、216.0;实测值214.1、216.1。

[0996] 步骤2:6-溴-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

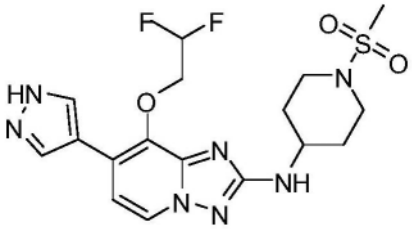
[0997] 

[0998] 向6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(50mg,0.234mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(41.4mg,0.234mmol)和HOAc(10μL)。30min后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(99mg,0.467mmol)。1h后,将饱和$NaHCO_3$(2mL)添加到反应混合物中,随后用二氯甲烷(1mL x 5)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。$C_{11}H_{16}BrN_6O_2S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=375.0;实测值375.1。

[0999] 步骤3:N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

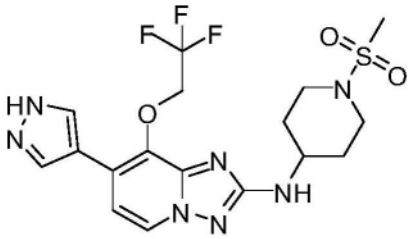
[1000] 向以上粗产物、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(137mg,0.467mmol)和碳酸钠(49.5mg,0.467mmol)于二噁烷(1.6mL)和水(0.4mL)中的溶液中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(38.2mg,0.047mmol)。将反应混合物加热至100℃。12h后,将三氟乙酸(0.5mL)添加到反应混合物中。3h后,将反应混合物用MeOH稀释并然后通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈TFA盐形式的所要产物。$C_{14}H_{19}N_8O_2S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=363.1;实测值363.2。

[1001] 实施例9.8-(2,2-二氟乙氧基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1002] 

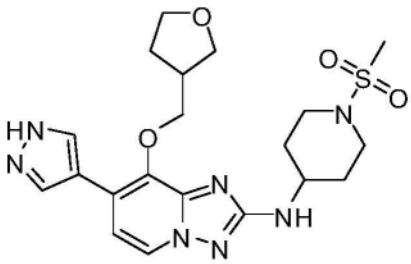
[1003] 此化合物使用如对于实施例2步骤6所述的类似程序,使用1,1-二氟-2-碘乙烷置换碘乙烷来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{17}H_{22}F_2N_7O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=442.2;实测值442.2。

[1004] 实施例10.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1005] 

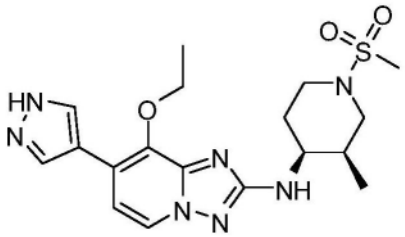
[1006] 此化合物使用如对于实施例2步骤6所述的类似程序,使用1,1,1-三氟-2-碘乙烷置换碘乙烷来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{17}H_{21}F_3N_7O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z＝460.2;实测值460.2。

[1007] 实施例11.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

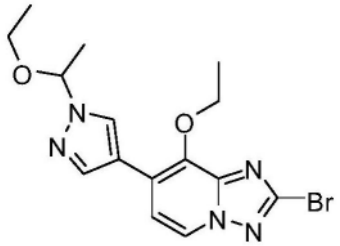
[1008] 

[1009] 此化合物使用如对于实施例2步骤6所述的类似程序,使用3-(碘甲基)四氢呋喃置换碘乙烷来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{20}H_{28}N_7O_4S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z＝462.2;实测值462.2。

[1010] 实施例12.8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

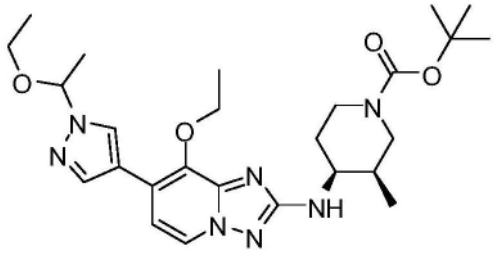
[1011] 

[1012] 步骤1:2-溴-8-乙氧基-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1013] 

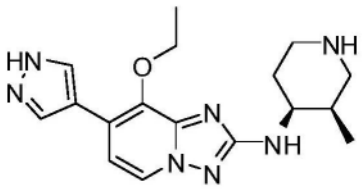
[1014] 此化合物使用如对于实施例2步骤1至4所述的类似程序,使用碘乙烷置换步骤1中的(溴甲基)苯来制备。$C_{15}H_{19}BrN_5O_2$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z＝380.1、382.1;实测值380.2、382.2。

[1015] 步骤2:(3R,4S)-4-((8-乙氧基-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1016] 

[1017] 此化合物使用如对于实施例1步骤2所述的类似程序,使用2-溴-8-乙氧基-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶置换2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,并使用(3R,4S)-4-氨基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(J&WPharmLab,目录号60R1020)置换1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{26}H_{40}N_7O_4$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=514.3;实测值514.4。

[1018] 步骤3:8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

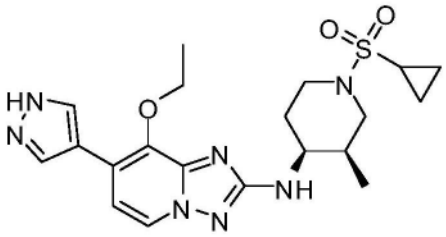
[1019] 

[1020] 将(3R,4S)-4-((8-乙氧基-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的粗样品溶解于含10% TFA的DCM中。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{14}H_{24}N_7O$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=342.2;实测值342.3。

[1021] 步骤4:8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

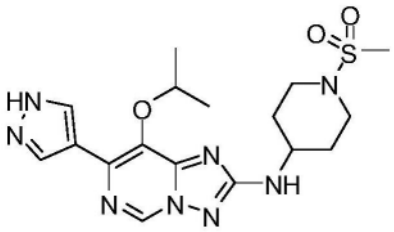
[1022] 向8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(5.0mg,0.015mmol)和DIPEA(5.12μL,0.029mmol)于MeCN(1.0mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(1.020μL,0.013mmol)。将所得溶液在室温下搅拌10min。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{26}N_7O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=420.2;实测值420.2。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.31(d,J=7.0Hz,1H),8.22(s,2H),7.17(d,J=7.0Hz,1H),6.74(d,J=8.6Hz,1H),4.52(q,J=7.0Hz,2H),3.86(m,1H),3.25(ddd,J=12.0,8.5,3.5Hz,1H),3.17-3.06(m,3H),2.86(s,3H),2.18(m,1H),1.84(dtd,J=13.5,6.9,3.6Hz,1H),1.75(ddt,J=12.7,8.0,3.9Hz,1H),1.35(t,J=7.0Hz,3H),0.92(d,J=6.9Hz,3H)。

[1023] 实施例13.N-((3R,4S)-1-(环丙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-乙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

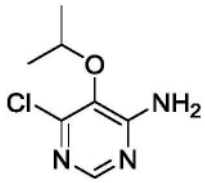
[1024] 

[1025] 此化合物使用如对于实施例12步骤4所述的类似程序,使用环丙烷磺酰氯置换甲磺酰氯来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{20}H_{28}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝446.2;实测值446.3。

[1026] 实施例14.8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

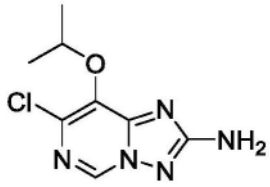
[1027] 

[1028] 步骤1:6-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺

[1029] 

[1030] 将4-氨基-6-氯嘧啶-5-醇(Aldlab,目录号AP95670:200mg,1.4mmol)、2-碘丙烷(0.27mL,2.75mmol)和K_2CO_3(380mg,2.75mmol)于无水DMF(4.58mL,0.3M)中的溶液在60℃下搅拌1h。然后,将EtOAc和H_2O添加到反应物中。将有机层用10％ LiCl(水溶液)(2x)和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,以得到呈奶油色固体的6-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(246.4mg,96％产率)。$C_7H_{11}ClN_3O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝188.1;实测值188.0。

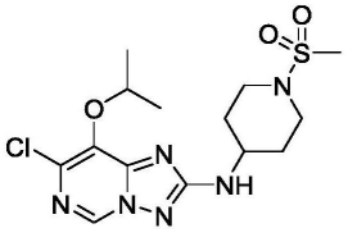
[1031] 步骤2:7-氯-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1032] 

[1033] 将6-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(246.4mg,1.3mmol)和异硫氰酸乙氧基羰基酯(0.16mL,1.4mmol)于无水二噁烷(4.4mL)中的溶液在60℃下搅拌过夜。然后,将反应物加热至100℃,并且将反应物在100℃下搅拌24h。将反应混合物冷却,用H_2O洗涤,萃取到EtOAc中3x,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物溶解于无水甲醇(3mL)和乙醇(3mL)中,并随后添加羟胺盐酸盐(456.0mg,6.6mmol)和DIPEA(0.69ml,3.9mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌5h。将反应物冷却并且将水添加到反应物中。将溶液萃取到EtOAc中3x,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,以得到呈奶油色固体的7-氯-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-

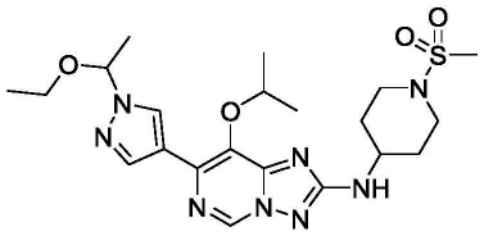
2-胺(187.3mg,63%产率)。$C_8H_{11}ClN_5O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=228.1;实测值228.0。

[1034] 步骤3:7-氯-8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1035] 

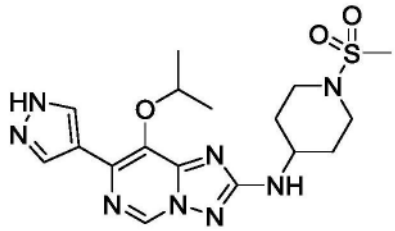
[1036] 将7-氯-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(30.0mg,0.13mmol)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(70.0mg,0.4mmol)于DMF(0.3mL)/TFA(0.3mL)(1:1)中的溶液在室温下搅拌24h。然后,在室温下逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(98.0mg,0.46mmol)于DMF(0.3mL)/TFA(0.3mL)(1:1)中的溶液,并且将反应物搅拌30min。然后,添加额外1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(35mg)。使反应物在室温下搅拌过夜。然后,将反应物用H_2O和饱和$NaHCO_3$淬灭。将溶液萃取到EtOAc中3x,用10% LiCl(水溶液)和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(ISCO,4g二氧化硅,己烷中的0至100%EtOAc)纯化残余物,以得到呈透明油状的7-氯-8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(33.8mg,66%产率)。$C_{14}H_{22}ClN_6O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=389.1;实测值389.3。

[1037] 步骤4:7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1038] 

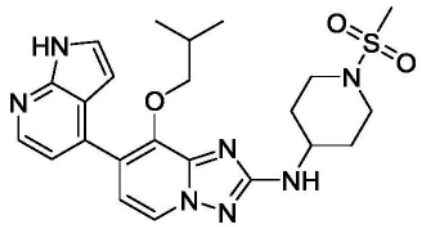
[1039] 将7-氯-8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(33.8mg,0.09mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(6.8mg,8.7μmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(35.0mg,0.1mmol)和磷酸钾(55.0mg,0.261mmol)的混合物添加到4打兰小瓶中。将小瓶用氮气吹扫3x并然后添加二噁烷(2.6mL)和水(0.6mL)。将溶液加热至100℃,并且将反应物在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却并添加EtOAc和H_2O。将溶液萃取到EtOAc中3x,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(ISCO,4g二氧化硅,己烷中的0至100% EtOAc)纯化残余物,以得到呈淡黄色油状的7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(16.8mg,39%产率)。$C_{21}H_{33}N_8O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=493.2;实测值493.2。

[1040] 步骤5:8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

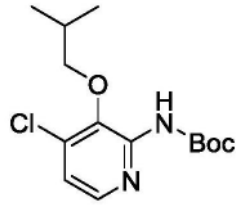
[1041] 

[1042] 将7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(16.8mg,0.03mmol)和1M HCl(水溶液)(0.5mL,0.5mmol)于二噁烷(1mL)中的溶液在室温下搅拌2h。然后,将反应物用CH_3CN/MeOH稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{17}H_{25}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=421.2;实测值421.2。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ 9.11(s,1H),8.24(s,2H),7.11(s,1H),5.59-5.51(m,1H),3.68-3.61(m,1H),3.55-3.49(m,2H),2.94-2.88(m,2H),2.88(s,3H),2.07-2.01(m,2H),1.63-1.55(m,2H),1.31(d,J=6.2Hz,6H)。

[1043] 实施例15.8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

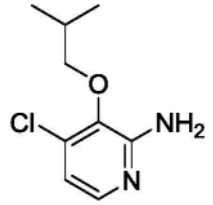
[1044] 

[1045] 步骤1:(4-氯-3-异丁氧基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1046] 

[1047] 在0℃下向(4-氯-3-羟基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Adesis,目录号2-492:1.20g,4.90mmol)、2-甲基丙-1-醇(0.727g,9.81mmol)和三苯基膦(.058g,7.85mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加DEAD(1.242mL,7.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩混合物。通过使用含0-20% EA的己烷的快速柱来纯化残余物,以得到所要产物。$C_{14}H_{22}ClN_2O_3(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=301.1;实测值301.1。

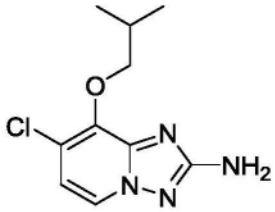
[1048] 步骤2:4-氯-3-异丁氧基吡啶-2-胺

[1049] 

[1050] 将1,4-二噁烷(4mL)中的4N HCl添加到MeOH(4mL)中的(4-氯-3-异丁氧基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(来自步骤1)中。在室温下将反应混合物搅拌过夜。在减压下浓缩混合

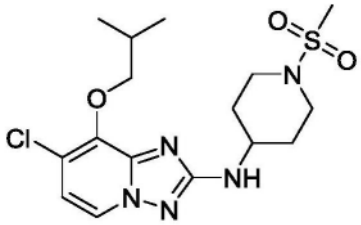
物,以得到呈其HCl盐形式的所要产物。$C_9H_{14}ClN_2O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝201.1;实测值201.1。

[1051] 步骤3:7-氯-8-异丁氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1052] 

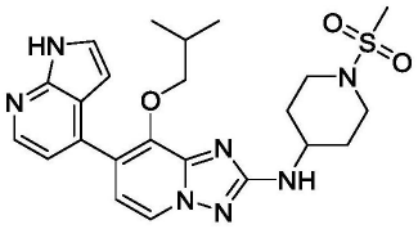
[1053] 此化合物使用如对于实施例2步骤2所述的类似程序,使用4-氯-3-异丁氧基吡啶-2-胺置换3-(苄基氧基)-4-氯吡啶-2-胺来制备。$C_{10}H_{14}ClN_4O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝241.1;实测值241.0。

[1054] 步骤4:7-氯-8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1055] 

[1056] 将7-氯-8-异丁氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.84g,3.49mmol)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(1.86g,10.47mmol)于DMF(6.0mL)和TFA(6.0mL)中的反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,在室温下逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.56g,12.08mmol)于DMF(2mL)和TFA(2mL)中的溶液。使反应混合物在室温下再搅拌30min。然后将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,并用乙酸乙酯(3x50 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用含0-10％乙酸乙酯的DCM的快速柱来纯化残余物,以得到所要产物。$C_{16}H_{25}ClN_5O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝402.1;实测值402.1。

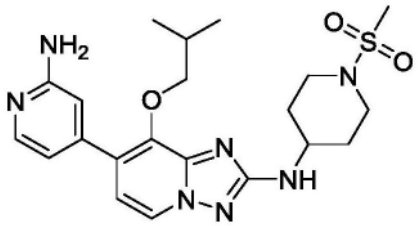
[1057] 步骤5:8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1058] 

[1059] 此化合物使用如对于实施例1步骤1所述的类似程序,使用7-氯-8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶置换2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{23}H_{30}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝484.2;实测值484.2。

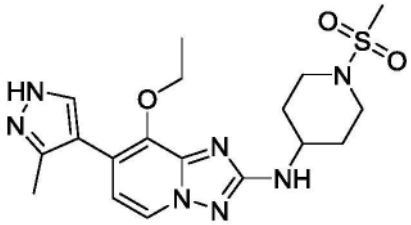
[1060] 实施例16.7-(2-氨基吡啶-4-基)-8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

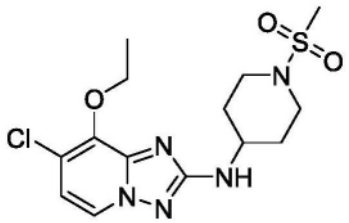
[1061] 

[1062] 此化合物使用如对于实施例1步骤1所述的类似程序,使用7-氯-8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)吡啶-2-胺置换2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{21}H_{30}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=460.2;实测值460.2。

[1063] 实施例17.8-乙氧基-7-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1064] 

[1065] 步骤1:7-氯-8-乙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

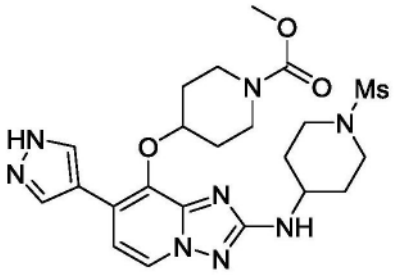
[1066] 

[1067] 此化合物使用如对于实施例15步骤1至4所述的类似程序,使用乙醇置换步骤1中的2-甲基丙-1-醇来制备。$C_{14}H_{21}ClN_5O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=374.1;实测值374.1。

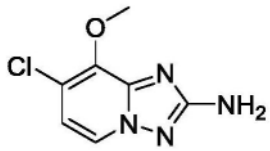
[1068] 步骤2:8-乙氧基-7-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1069] 此化合物使用如对于实施例1步骤1所述的类似程序,使用7-氯-8-乙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺和3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑置换2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑来制备。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{26}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=420.2;实测值420.2。

[1070] 实施例18.4-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)氧基)哌啶-1-甲酸甲酯

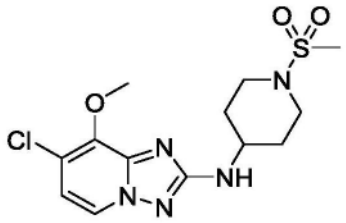
[1071] 

[1072] 步骤1:7-氯-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1073] 

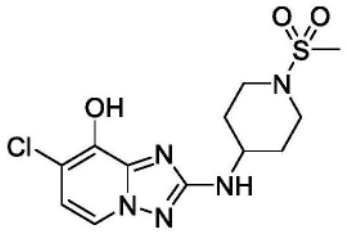
[1074] 此化合物使用如对于实施例2步骤1至2所述的类似程序,使用碘甲烷置换步骤1中的(溴甲基)苯来制备。$C_7H_8ClN_4O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=199.1;实测值199.1。

[1075] 步骤2:7-氯-8-甲氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1076] 

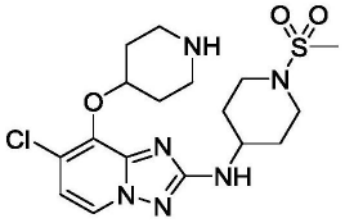
[1077] 此化合物使用如对于实施例15步骤4所述的类似程序,使用7-氯-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺置换7-氯-8-异丁氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺来制备。$C_{13}H_{19}ClN_5O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=360.1;实测值360.2。

[1078] 步骤3:7-氯-2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇

[1079] 

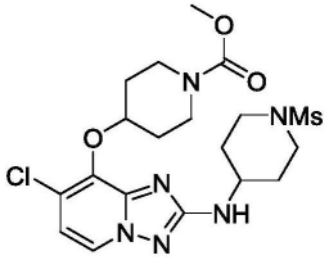
[1080] 在圆底烧瓶中,将7-氯-8-甲氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.72g,2mmol)溶解于6.7mL DCM中。将DCM中的1M BBr_3(8mL,8mmol)逐滴添加到烧瓶中。将反应物在60℃下加热3h。将粗混合物冷却至室温。添加饱和$NaHCO_3$水溶液并且将混合物用乙酸乙酯洗涤。将水相用1M HCl水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机相合并,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。粗残余物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{12}H_{17}ClN_5O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=346.1;实测值346.2。

[1081] 步骤4:7-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-(哌啶-4-基氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1082] 

[1083] 受Boc保护的哌啶使用如对于实施例2步骤1所述的类似程序,使用4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯置换(溴甲基)苯来制备。然后将粗残余物溶解于二噁烷中。添加二噁烷中的4M HCl,并且将反应混合物在室温下再搅拌2h。将反应物浓缩,并且粗残余物无需进一步纯化即直接用于下一个步骤中。$C_{17}H_{26}ClN_6O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=429.2;实测值429.4。

[1084] 步骤5:4-((7-氯-2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)氧基)哌啶-1-甲酸甲酯

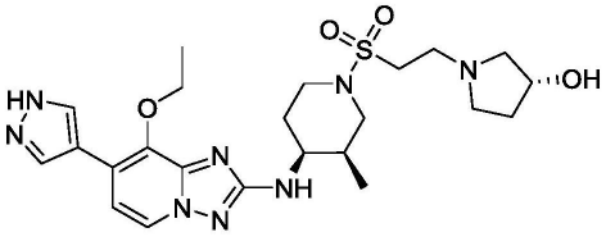
[1085] 

[1086] 此化合物使用如对于实施例12步骤4所述的类似程序,使用氯甲酸甲酯置换甲磺酰氯来制备。$C_{19}H_{28}ClN_6O_5S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=487.2;实测值487.3。

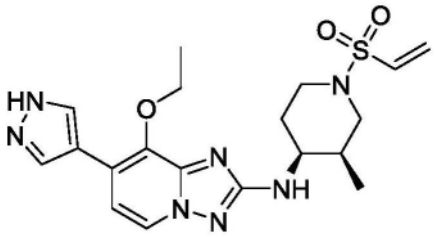
[1087] 步骤6:4-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

[1088] 该前体使用如对于实施例1步骤1所述的类似程序,使用4-((7-氯-2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)氧基)哌啶-1-甲酸甲酯置换2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶来制备。在将反应物冷却至室温后,添加1M HCl水溶液,并且将反应混合物搅拌30min。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{22}H_{31}N_8O_5S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=519.2;实测值519.3。

[1089] 实施例19.(R)-1-(2-(((3R,4S)-4-((8-乙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)磺酰基)乙基)吡咯烷-3-醇

[1090] 

[1091] 步骤1:8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

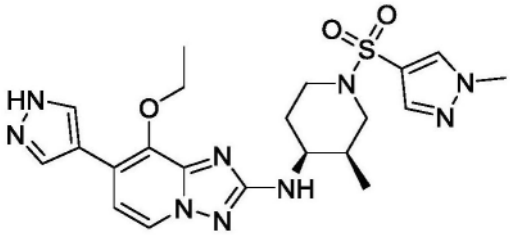
[1092] 

[1093] 此化合物使用如对于实施例12步骤4所述的类似程序,使用2-氯乙烷-1-磺酰氯置换甲磺酰氯来制备。$C_{19}H_{26}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=432.2;实测值432.3。

[1094] 步骤2:(R)-1-(2-(((3R,4S)-4-((8-乙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)磺酰基)乙基)吡咯烷-3-醇

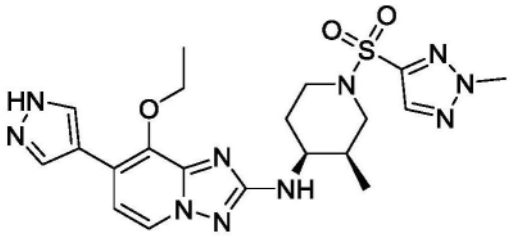
[1095] 向来自步骤1的粗反应混合物中添加额外DIPEA(2当量)和(R)-吡咯烷-3-醇(2当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{23}H_{35}N_8O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=519.3;实测值519.4。

[1096] 实施例20.8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1097] 

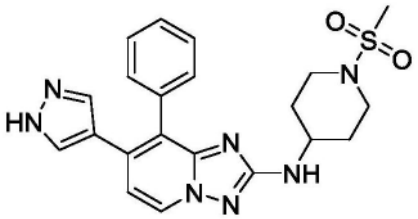
[1098] 此化合物使用如对于实施例12步骤4所述的类似程序,使用1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯置换甲磺酰氯来制备。$C_{21}H_{28}N_9O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=486.2;实测值486.4。

[1099] 实施例21.8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

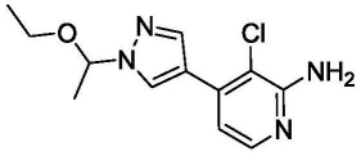
[1100] 

[1101] 此化合物使用如对于实施例12步骤4所述的类似程序,使用2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯置换甲磺酰氯来制备。$C_{20}H_{27}N_{10}O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=487.2;实测值487.4。

[1102] 实施例22.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

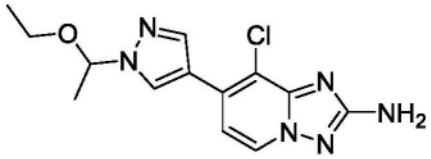
[1103] 

[1104] 步骤1:3-氯-4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[1105] 

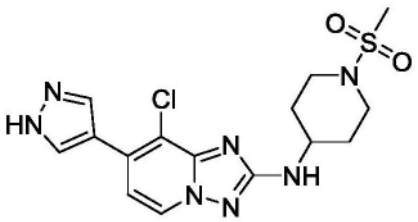
[1106] 将3,4-二氯吡啶-2-胺(440mg,2.70mmol)、氯(2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(212mg,0.270mmol)、磷酸钾(1719mg,8.10mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(790mg,2.97mmol)于1,4-二噁烷(10ml)和水(5ml)中的反应混合物在N_2下在60℃下搅拌2h。将混合物用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经由$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过使用含0-40%EtOAc的DCM的快速柱来纯化残余物,以得到所要产物。$C_{12}H_{16}ClN_4O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=267.1;实测值267.1。

[1107] 步骤2:8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1108] 

[1109] 在室温下向以上产物3-氯-4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.70g,2.62mmol)于MeCN(20mL)中的溶液中逐滴添加碳异硫氰酸O-乙酯(0.464mL,3.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。在单独容器中,将羟胺盐酸盐(0.547g,7.87mmol)和DIPEA(1.375mL,7.87mmol)在甲醇和乙醇(v/v,1:1,20mL)的混合物中在室温下搅拌5min。然后将这两个反应混合物合并且在室温下搅拌2h,随后在50℃下再搅拌2h。在减压下去除挥发物并且将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用含0-5% MeOH的DCM的快速柱来纯化残余物,以得到所要产物。$C_{13}H_{16}ClN_6O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=307.1;实测值307.1。

[1110] 步骤3:8-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1111] 

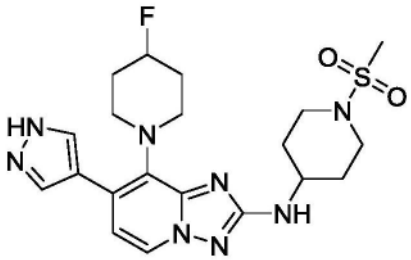
[1112] 将8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-

胺和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(0.698g,3.94mmol)于DMF/TFA(5mL/4mL)中的反应物在室温下搅拌1h。逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.890g,4.20mmol)于DMF/TFA(4mL/3mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h且用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用含0-5% MeOH的DCM的快速柱来纯化残余物,以得到所要产物。$C_{15}H_{19}ClN_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=396.1;实测值396.3。

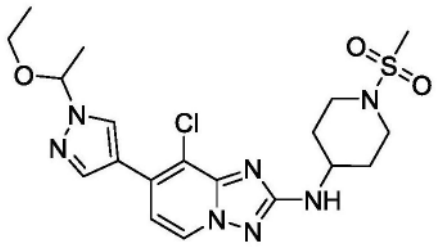
[1113] 步骤4:N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1114] 将8-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(10.0mg,0.025mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(1.988mg,2.53μmol)、Na_2CO_3(8.03mg,0.076mmol)、苯基硼酸(4.62mg,0.038mmol)于1,4-二噁烷(1mL)和水(0.5mL)中的反应混合物在N_2下在120℃下搅拌过夜。将混合物用TFA调节至pH 2,并通过HPLC(pH2)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{21}H_{24}N_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=438.2;实测值438.2。

[1115] 实施例23.8-(4-氟哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1116] 

[1117] 步骤1:8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1118] 

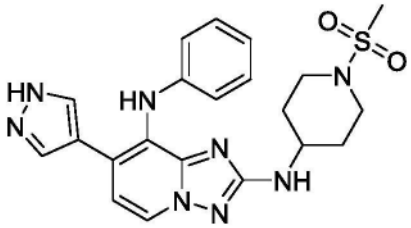
[1119] 将8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(实施例22,步骤2,0.35g,1.14mmol)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(607mg,3.42mmol)于DMF(1.9mL)和TFA(1.9mL)中的反应混合物在室温下搅拌5min。然后,在室温下逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(725mg,3.42mmol)于DMF(1mL)中的溶液。使反应混合物在室温下再搅拌30min。然后将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱纯化残余物以得到所要产物。$C_{19}H_{27}ClN_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=468.2;实测值468.2。

[1120] 步骤2:8-(4-氟哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1121] 向8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-

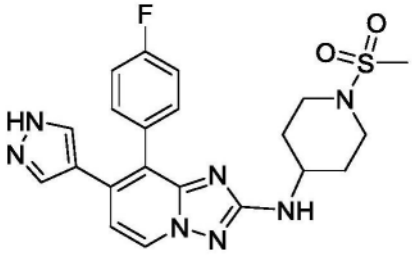
[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(20mg,0.043mmol)、4-氟哌啶(4.41mg,0.043mmol)和叔丁醇钠(16.43mg,0.171mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加RuPhos Pd G3(1.8mg,0.002mmol)。将小瓶用氮气冲洗,并将反应物在100℃下搅拌12h。在将反应物冷却至室温后,添加1M HCl水溶液(1mL),并且将反应混合物搅拌30min。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{20}H_{28}FN_8O_2S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=463.2;实测值463.2。

[1122] 实施例24.N^2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-N^8-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,8-二胺

[1123] 

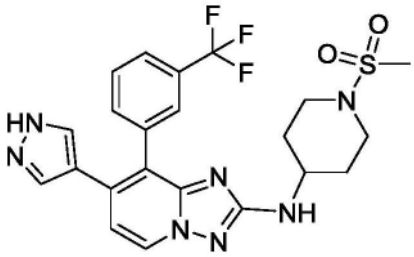
[1124] 向8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(实施例23,步骤1,20mg,0.043mmol)、苯胺(4mg,0.043mmol)、xantphos(2.473mg,4.27μmol)和Cs_2CO_3(27.8mg,0.085mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(3.91mg,4.27μmol)。将小瓶用氮气冲洗,并将反应物在120℃下搅拌12h。在将反应物冷却至室温后,添加1M HCl水溶液(1mL),并且将反应混合物搅拌30min。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{21}H_{25}N_8O_2S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=453.2;实测值453.4。

[1125] 实施例25.8-(4-氟苯基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1126] 

[1127] 此化合物使用对于实施例22步骤4所述的类似程序,使用(4-氟苯基)硼酸作为硼酸来制备。$C_{21}H_{23}FN_7O_2S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=456.2;实测值456.1。

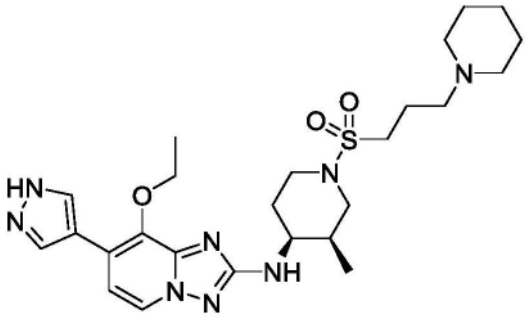
[1128] 实施例26.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-(3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1129] 

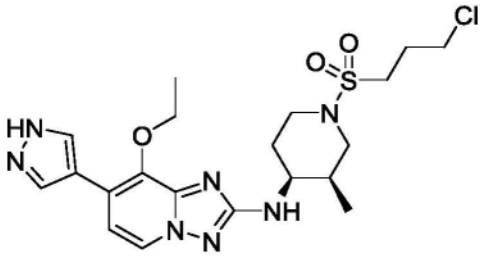
[1130] 此化合物使用对于实施例22步骤4所述的类似程序,使用(3-(三氟甲基)苯基)硼

酸作为硼酸来制备。$C_{22}H_{23}F_3N_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝506.2;实测值506.1。

[1131] 实施例27.8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((3-(哌啶-1-基)丙基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1132] 

[1133] 步骤1:N-((3R,4S)-1-((3-氯丙基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-乙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

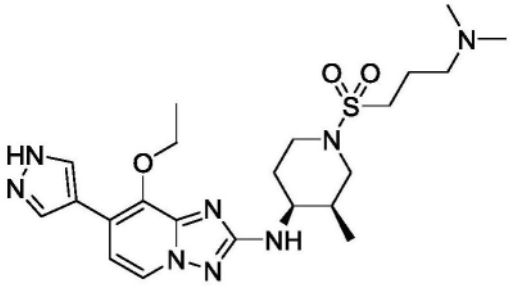
[1134] 

[1135] 此化合物使用如对于实施例12步骤4所述的类似程序,使用3-氯丙烷-1-磺酰氯置换甲磺酰氯来制备。$C_{20}H_{29}ClN_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝482.2;实测值482.1。

[1136] 步骤2:8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((3-(哌啶-1-基)丙基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

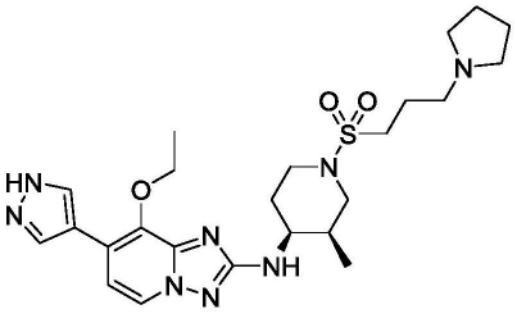
[1137] 向来自步骤1的粗反应混合物中添加额外DIPEA(2当量)和哌啶(2当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{25}H_{39}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝531.3;实测值531.4。

[1138] 实施例28.N-((3R,4S)-1-((3-(二甲基氨基)丙基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-乙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1139] 

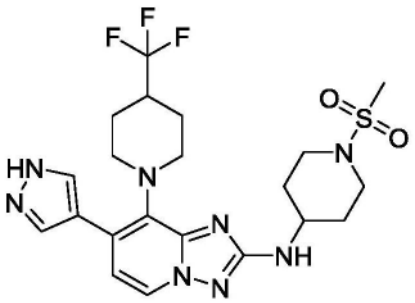
[1140] 此化合物使用对于实施例27所述的类似程序,使用二甲胺(2.0MTHF溶液)置换步骤2中的哌啶来制备。$C_{22}H_{35}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝491.3;实测值491.2。

[1141] 实施例29.8-乙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((3-(吡咯烷-1-基)丙基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1142] 

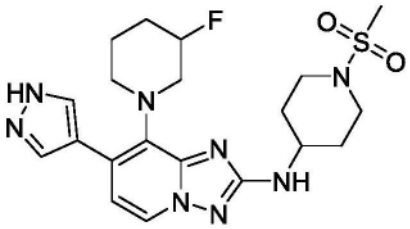
[1143] 此化合物使用对于实施例27所述的类似程序,使用吡咯烷置换步骤2中的哌啶来制备。$C_{24}H_{37}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=517.3;实测值517.3。

[1144] 实施例30.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1145] 

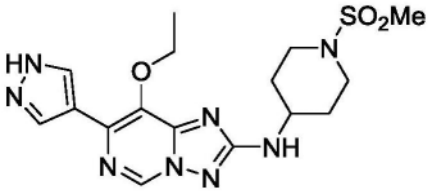
[1146] 此化合物以类似于实施例23的方式,使用4-(三氟甲基)哌啶置换步骤2中的4-氟哌啶来制备。$C_{21}H_{28}F_3N_8O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=513.2;实测值513.2。

[1147] 实施例31.8-(3-氟哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

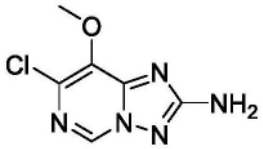
[1148] 

[1149] 此化合物以类似于实施例23的方式,使用3-氟哌啶置换步骤2中的4-氟哌啶来制备。$C_{20}H_{28}FN_8O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=463.2;实测值463.2。

[1150] 实施例32.8-乙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

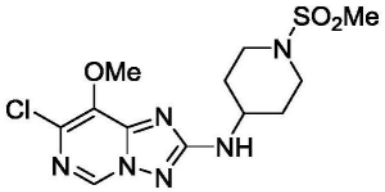
[1151] 

[1152] 步骤1.7-氯-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1153] 

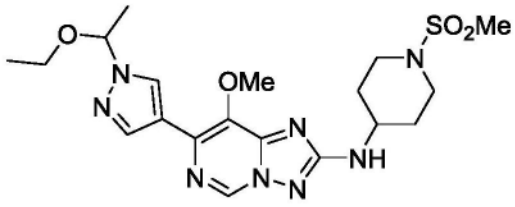
[1154] 将6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺(1.0g,6.3mmol)和碳异硫氰酸O-乙酯(0.8mL,6.6mmol)于无水二噁烷(12mL)中的溶液在80℃下搅拌30min。添加额外碳异硫氰酸O-乙酯(0.3mL)并且将溶液在80℃下搅拌过夜。在减压下去除挥发物。然后,将残余物溶解于无水甲醇/乙醇(v/v,1:1,6.6mL)中。添加羟胺盐酸盐(2.18g,31.3mmol)和Hunig氏碱(2.2mL,12.5mmol)。将溶液在60℃下搅拌90min。将反应物冷却并且将水添加到反应物中。将溶液萃取到乙酸乙酯中3x,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,以得到呈淡黄色固体的所要产物。$C_6H_7ClN_5O$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=200.0;实测值200.0。^1H NMR(400MHz,dmso-d_6)δ9.05(s,1H),6.62(s,2H),4.20(s,3H)。

[1155] 步骤2.7-氯-8-甲氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1156] 

[1157] 将7-氯-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(1.69g,8.17mmol)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(4.34g,24.5mmol)于DMF(20mL)/TFA(20mL)中的溶液在室温下搅拌24h。然后,在室温下逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.06g,28.6mmol)于DMF(20mL)/TFA(20mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌30h。将反应物用水和碳酸氢钠逐滴淬灭直至pH 7,然后萃取到乙酸乙酯中3x,用10%氯化锂(水溶液)和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。添加二氯甲烷和甲醇,产生不能溶解的微黄色固体。经由过滤收集固体,将其用二氯甲烷冲洗,并通过Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+(含0-20%甲醇的二氯甲烷)纯化,以提供呈黄色固体的所要产物(1.99g,65%)。$C_{12}H_{18}ClN_6O_3S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=361.1;实测值361.2。

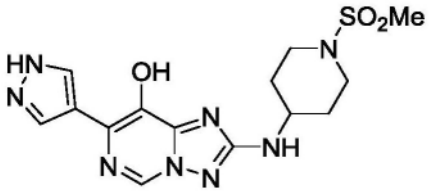
[1158] 步骤3.7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-甲氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1159] 

[1160] 将7-氯-8-甲氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(1.12g,3.10mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(1.24g,4.66mmol)、XPhos Pd G2(0.131mg,0.166mmol)和磷酸钾(2.12g,9.98mmol)添加到40-mL小瓶中。[对于总计2.16g 7-氯-8-甲氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌

啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺,设置三个反应。]将小瓶用氮气吹扫3x,并然后添加二噁烷(1.3mL)和水(0.3mL)。将溶液在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却,并且添加乙酸乙酯和水。将所有反应物合并在一起以进行处理和纯化。透过硅藻土过滤该溶液,然后将其萃取到乙酸乙酯中,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,透过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,以提供呈白色固体的所要产物(276.4mg,18%总产率)。$C_{19}H_{29}N_8O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=465.2;实测值465.4。

[1161] 步骤4.2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-醇

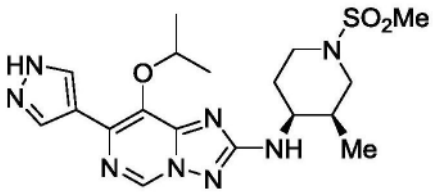
[1162] 

[1163] 在0℃下在氮气下将三溴化硼于二氯甲烷中的1.0M溶液(1.8mL,1.8mmol)逐滴添加到7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-甲氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(0.276g,0.595mmol)于无水二氯甲烷(3.0mL)中的溶液中。将溶液在0℃下搅拌90min。在0℃下将三溴化硼于二氯甲烷中的额外1.0M溶液(1.8mL,1.8mmol)添加到反应物中。使溶液在室温下搅拌2h。将三溴化硼于二氯甲烷中的额外1.0M溶液(1.8mL,1.8mmol)添加到反应物中。使溶液在室温下搅拌过周末。将三溴化硼于二氯甲烷中的额外1.0M溶液(3mL,3mmol)添加到反应物中。使溶液在室温下搅拌3h。将三溴化硼于二氯甲烷中的1.0M溶液(3mL)添加到反应物中,并使溶液在室温下搅拌22h。将三溴化硼于二氯甲烷(6mL)中的额外1.0M溶液添加到反应物中,并使溶液在室温下搅拌3h。将三溴化硼于二氯甲烷(6mL)中的额外1.0M溶液添加到反应物中,并使溶液在室温下搅拌过夜。然后,将溶液冷却至0℃并用甲醇逐滴淬灭。在室温下搅拌溶液过夜。在减压下浓缩反应物,以提供呈棕色固体的产物。$C_{14}H_{19}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=379.1;实测值379.1。

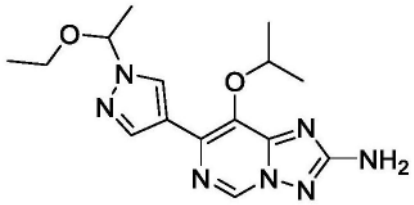
[1164] 步骤5.8-乙氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1165] 将2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-醇(0.150g,0.396mmol)、碘乙烷(0.03mL,0.4mmol)和碳酸钾(0.164g,1.19mmol)于无水DMF(2.0mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。将反应物过滤并然后通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,使用乙腈/含0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。$C_{16}H_{23}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=407.2;实测值407.1。^1H NMR(500MHz,dmso-d_6)δ9.11(s,1H),8.22(s,2H),7.12(d,J=6.6Hz,1H),4.62(q,J=7.0Hz,2H),3.69-3.60(m,1H),3.56-3.48(m,2H),2.94-2.89(m,2H),2.88(s,3H),2.07-2.01(m,2H),1.64-1.54(m,2H),1.38(t,J=7.1Hz,3H)。

[1166] 实施例33.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

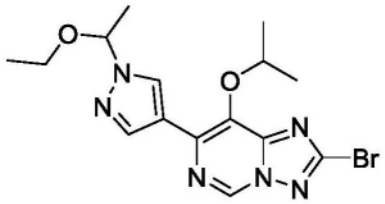
[1167] 

[1168] 步骤1.7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1169] 

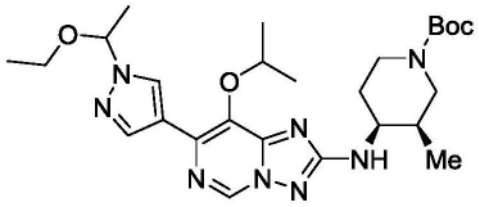
[1170] 将7-氯-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(实施例14,步骤2,0.1g,0.44mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(42.0mg,0.053mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(0.213g,7.99mmol)和磷酸钾(0.339g,1.60mmol)的混合物添加到40-打兰小瓶中。将小瓶用氮气吹扫3x,然后添加二噁烷(16mL)和水(4mL)。将溶液加热至100℃,并且将反应物在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却室温,并且添加乙酸乙酯和水。将溶液萃取到乙酸乙酯中3x,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化粗产物,以提供呈棕色固体的所要产物(47.4mg,32%产率)。$C_{15}H_{22}N_7O_2$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=332.2;实测值332.2。

[1171] 步骤2.2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

[1172] 

[1173] 将溴化亚铜(II)(0.030g,0.136mmol)和亚硝酸叔丁酯(0.039mL,0.326mmol)于无水乙腈(0.7mL)中的溶液加热至60℃达10min。然后,将溶液添加到7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(0.045g,0.136mmol)于无水乙腈(0.7mL)中的溶液中。将溶液在室温下搅拌90min。[使用总计127mg7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺,设置三个反应。将反应物合并以进行处理。]将溶液用二氯甲烷稀释,透过硅藻土过滤,用水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化粗产物,以提供呈淡黄色固体的所要产物(85.5mg,56%产率)。$C_{11}H_{12}BrN_6O$(M+H-PG)$^+$的LC-MS计算值:m/z=323.0;实测值323.0。

[1174] 步骤3.(3R,4S)-4-((7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

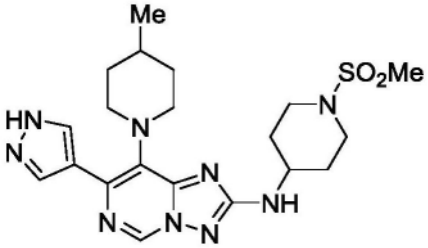
[1175] 

[1176] 将2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶(0.0829g,0.210mmol)、(3R,4S)-4-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.045g,0.210mmol)/AdBrettPhos Pd G3(10.6mg,10.5μmol)和叔丁醇钠(0.081g,0.839mmol)添加到4打兰小瓶中。将小瓶真空/氮气吹扫3x并添加无水二噁烷(3mL)。经由氮气喷射使溶液脱气。将溶液添加到100℃经预加热的搅拌板中,并将溶液在100℃下搅拌21h。将反应物冷却至室温,并且添加乙酸乙酯和水。将水层萃取到乙酸乙酯中3x。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化粗产物,以提供呈淡黄色固体的所要产物(11.5mg,10%产率)。$C_{26}H_{41}N_8O_4$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=529.3;实测值529.3。

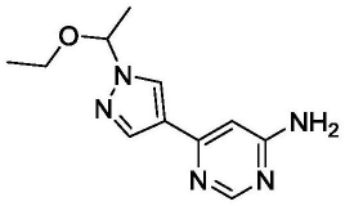
[1177] 步骤4.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1178] 将(3R,4S)-4-((7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-8-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(19.4mg,0.037mmol)和二噁烷中的4M HCl(0.15mL,0.6mmol)于无水甲醇(0.2mL)中的溶液在室温下搅拌1h。然后,在减压下浓缩反应物。将残余物溶解于无水THF(1mL)中并且在0℃下添加甲磺酰氯(2.86μL,0.037mmol)和Hunig氏碱(13μL,0.073mmol)。将溶液在0℃下搅拌10min。将溶液用甲醇/乙腈稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=435.2;实测值435.2。

[1179] 实施例34.8-(4-甲基哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1180] 

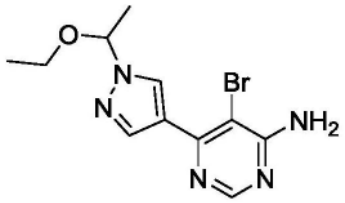
[1181] 步骤1.6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

[1182] 

[1183] 将6-氯嘧啶-4-胺(0.5g,3.9mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(1.54g,5.79mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三

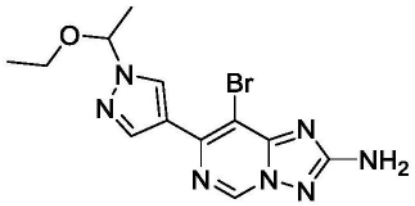
异丙基-1,1'-联苯基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(0.304g,0.386mmol)和磷酸钾(2.45g,11.6mmol)的混合物添加到40-mL小瓶中。将小瓶用氮气吹扫3x并然后添加二噁烷(10.3mL)/水(2.6mL)。[对于总计3.6克6-氯嘧啶-4-胺,设置六个反应。]将溶液在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却室温,并且添加乙酸乙酯和水。将所有反应物合并在一起以进行处理和纯化。将溶液萃取到乙酸乙酯中3x,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,透过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash™RF+(已烷中的0-40%乙酸乙酯,然后为二氯甲烷中的0-20%甲醇)纯化残余物,以提供所要产物(3.34g,52%总产率)。$C_{11}H_{16}N_5O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=234.1;实测值234.1。^1H NMR(400MHz,dmso-d_6)δ8.42(s,1H),8.31(d,J=0.98Hz,1H),7.97(s,1H),6.74(s,2H),6.60(d,J=1.1Hz,1H),5.58(q,J=6.0Hz,1H),3.49-3.39(m,1H),3.26-3.15(m,1H),1.61(d,J=6.0Hz,3H),1.04(t,J=7.1Hz,3H)。

[1184] 步骤2.5-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

[1185] 

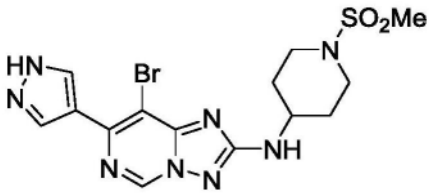
[1186] 将6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(0.879g,3.77mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(0.704g,3.96mmol)于乙醇(5.62mL)中的溶液在82℃下搅拌1h。[对于总计3.34克6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺,设置四个反应。]然后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将四个反应物合并以进行处理。将残余物用水和乙酸乙酯稀释,萃取到乙酸乙酯中3x,用碳酸氢钠和盐水洗涤,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash™RF+(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化有机残余物,以提供所要产物(1.99g,45%总产率)。$C_{11}H_{15}BrN_5O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=312.1;实测值312.1。

[1187] 步骤3.8-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1188] 

[1189] 将5-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(1.99g,6.38mmol)和碳异硫氰酸O-乙酯(0.790mL,6.70mmol)于无水二噁烷(12.8mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。[对于总计2.0g 5-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺,设置四个反应。]添加额外的碳异硫氰酸O-乙酯(0.08mL,6.8mmol),并且将反应物搅拌3h。在减压下去除挥发物。然后,将残余物溶解于无水甲醇/乙醇(v/v,1:1,2mL)中。添加羟胺盐酸盐(2.22g,31.9mmol)和Hunig氏碱(3.3mL,19.1mmol)。将反应物在60℃下搅拌1h。然后,将反应物冷却并且将水添加到反应物中。将溶液萃取到乙酸乙酯中3x,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO CombiFlash™RF+(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,以提供呈白色固体的所要产物(1.19g,53%总产率)。$C_{12}H_{15}BrN_7O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=352.1;实测值352.1。

[1190] 步骤4.8-溴-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

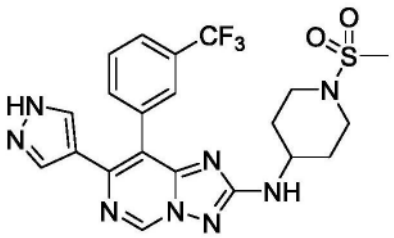
[1191] 

[1192] 将8-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(0.150g,0.426mmol)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(0.226g,1.28mmol)于DMF(1.1mL)/TFA(1.1mL)中的溶液在室温下搅拌24h。然后,在室温下逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.316g,1.491mmol)于DMF(1.1mL)/TFA(1mL)中的溶液,并将额外的1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(0.226g,1.28mmol)添加到反应物中。将反应物在室温下搅拌30min。然后,将额外的1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(100mg,0.6mmol)添加到反应物中。将反应物再搅拌一小时,之后添加更多1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(150mg,0.85mmol)。将反应物再搅拌2.5h,之后添加1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(150mg,0.85mmol)。将反应物搅拌过周末。然后,将反应物用水和饱和碳酸氢钠逐滴淬灭直至pH 7,然后萃取到乙酸乙酯中3x,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。[将两个反应物合并以进行处理和产率。]通过Teledyne ISCO CombiFlash™RF+(二氯甲烷中的0-20%甲醇)纯化残余物,以得到呈黄色粘性残余物的所要产物(135.4mg,33%产率)。$C_{14}H_{18}BrN_8O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=441.1;实测值441.1。

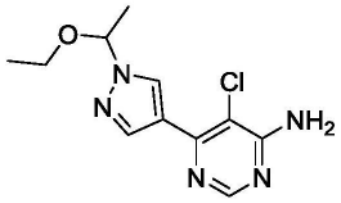
[1193] 步骤5.8-(4-甲基哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1194] 将8-溴-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(0.017g,0.039mmol)、4-甲基哌啶(0.01mL,0.077mmol)和碳酸钾(10.7mg,0.085mmol)于无水DMSO(0.2mL)中的溶液在80℃下搅拌90min。将额外的4-甲基哌啶(0.02mL,0.17mmol)添加到反应物中,并且将反应物在80℃下搅拌1.5h。将额外的4-甲基哌啶(0.01mL,0.077mmol)添加到反应物中,并且将反应物在80℃下搅拌过夜。将溶液冷却,用甲醇/乙腈稀释,并过滤。通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化溶液,提供呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{20}H_{30}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=460.2;实测值460.3。

[1195] 实施例35.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-(3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

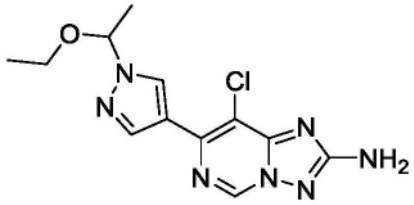
[1196] 

[1197] 步骤1.5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

[1198] 

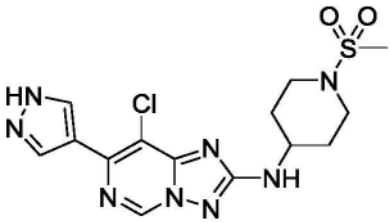
[1199] 将5,6-二氯嘧啶-4-胺(450mg,2.74mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(803mg,3.02mmol)、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(224mg,0.274mmol)和碳酸钠(873mg,8.23mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(2.5mL)中的溶液在氮气下在80℃下搅拌2h。将混合物用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速色谱法(已烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,以提供呈淡黄色固体的所要产物。$C_{11}H_{15}ClN_5O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=268.1;实测值268.1。

[1200] 步骤2.8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1201] 

[1202] 将碳异硫氰酸O-乙酯(0.264mL,2.24mmol)添加到5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(0.4g,1.5mmol)于乙腈(15mL)中的溶液中,并且将反应混合物在80℃下搅拌5h。在减压下去除挥发物。然后,将残余物溶解于甲醇和乙醇(v/v,1:1,20mL)中。添加羟胺盐酸盐(0.311g,4.48mmol)和Hunig氏碱(0.78mL,4.48mmol)。将反应物在60℃下搅拌3h。在减压下去除挥发物,并将残余物用水和碳酸氢钠处理并萃取到乙酸乙酯(3x 50mL)中。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速色谱法(二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化粗产物,以提供呈淡黄色固体的所要产物。$C_{12}H_{15}ClN_7O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=308.1;实测值308.0。

[1203] 步骤3.8-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1204] 

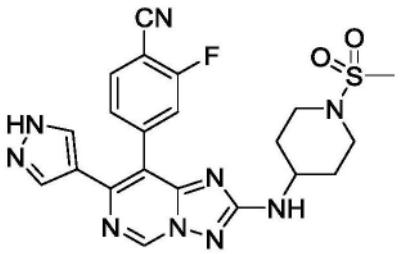
[1205] 将8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(200mg,0.650mmol)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(173mg,0.975mmol)于DMF(2.2mL)/TFA(1.1mL)中的溶液在室温下搅拌1h。逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(220mg,1.04mmol)于DMF(2.2mL)和TFA(1.1mL)中的溶液。将水(2mL)添加到反应物中。将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用碳酸氢钠淬灭,并且将反应物萃取到乙酸乙酯(3x 50mL)中。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速色谱法(二氯甲烷中

的0-5％甲醇)纯化粗产物,以提供呈淡黄色固体的所要产物。$C_{14}H_{18}ClN_8O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝397.1;实测值397.1。

[1206] 步骤4.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-(3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

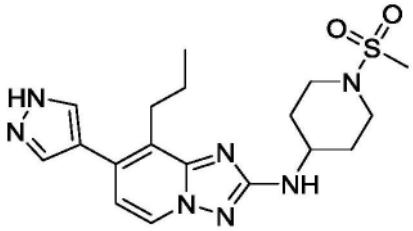
[1207] 将8-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(10mg,0.025mmol)、(4-(羟基甲基)苯基)硼酸(7.66mg,0.050mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(1.98mg,2.52μmol)和碳酸钠(8.01mg,0.076mmol)于1,4-二噁烷(1mL)和水(0.5mL)中的混合物用氮气吹扫,并且将反应物在110℃下搅拌2h。将反应物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并萃取到二氯甲烷中。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1％ TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化残余物,提供呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝507.2;实测值507.2。

[1208] 实施例36.2-氟-4-(2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)苯甲腈

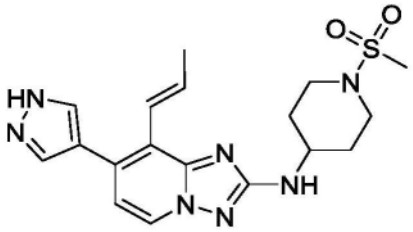
[1209] 

[1210] 此化合物以类似于实施例35步骤4的方式,使用3-氰基-2-氟苯基)硼酸作为硼酸来制备。$C_{21}H_{21}FN_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝482.2;实测值482.1。

[1211] 实施例37.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-丙基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1212] 

[1213] 步骤1:(E)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-(丙-1-烯-1-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1214] 

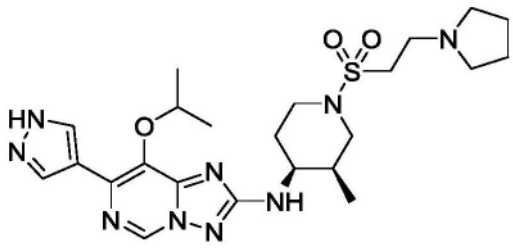
[1215] 将8-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(10.0mg,0.025mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯

基)(2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))钯(II)(1.988mg,2.53μmol)、Na_2CO_3(8.03mg,0.076mmol)、(E)-丙-1-烯-1-基硼酸(3.25mg,0.038mmol)于1,4-二噁烷(1mL)和水(0.5mL)中的混合物在N_2下在120℃下搅拌过夜。将混合物用TFA调节至pH 2,并通过HPLC(pH 2)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{24}N_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=402.2;实测值402.2。

[1216] 步骤2:N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-丙基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

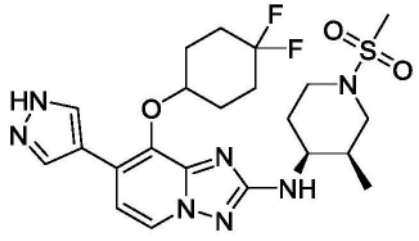
[1217] 将(E)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-(丙-1-烯-1-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(2.072mg,5.16μmol)和Pd/C(1mg)于MeOH(1.00mL)中的混合物在H_2下在室温下搅拌1h。将混合物过滤,用TFA调节至pH 2,并通过HPLC(pH 2)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{26}N_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=404.2;实测值404.2。

[1218] 实施例38.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

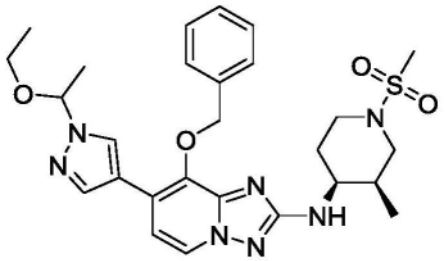
[1219] 

[1220] 将2-氯乙烷-1-磺酰氯(0.056g,0.343mmol)添加到8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺HCl盐(0.080g,0.172mmol)和DIPEA(0.150mL,0.859mmol)于乙腈/水(10mL/2mL)中的溶液中。在室温下搅拌30min后,将混合物用$NaHCO_3$水溶液淬灭,用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于DMF(1.0mL)中。添加吡咯烷(0.043mL,0.515mmol)和DIPEA(0.090mL,0.515mmol),并将混合物在110℃下搅拌2h。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{23}H_{36}N_9O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=518.3;实测值518.4。

[1221] 实施例39.8-((4,4-二氟环己基)氧基)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

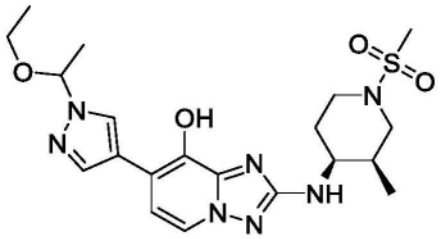
[1222] 

[1223] 步骤1:8-(苄基氧基)-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1224] 

[1225] 向8-(苄基氧基)-2-溴-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(实施例2,步骤4,325mg,0.735mmol)、(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺(170mg,0.882mmol)和叔丁醇钠(282mg,2.94mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加AdBrettPhos Pd G3(37mg,0.037mmol)。将小瓶用氮气冲洗,并将反应物在100℃下搅拌4h。然后将反应混合物用NH_4Cl水溶液淬灭并萃取到乙酸乙酯中。将有机相合并,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱快速色谱法纯化粗产物,得到所要产物。$C_{27}H_{36}N_7O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=554.2;实测值554.1。

[1226] 步骤2:7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇

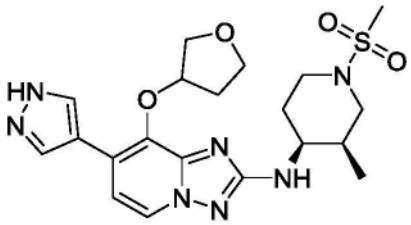
[1227] 

[1228] 将钯碳(10重量%负载量,40mg)添加到8-(苄基氧基)-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(407mg,0.735mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中。将混合物在4巴氢气下在50℃搅拌48h。将所得混合物过滤并浓缩。通过硅胶柱快速色谱法纯化粗产物,得到所要产物。$C_{20}H_{30}N_7O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=464.2;实测值464.1。

[1229] 步骤3:8-((4,4-二氟环己基)氧基)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

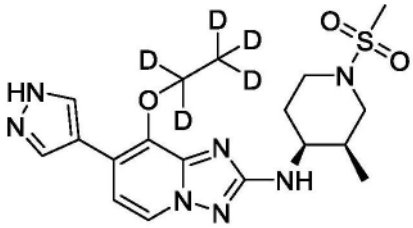
[1230] 向7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(5.0mg,0.011mmol)和4-溴-1,1-二氟环己烷(2.2mg,0.011mmol)于MeCN(0.5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(10.5mg,0.032mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌1h。在将反应物冷却至室温后,添加1M HCl水溶液(0.5mL),并且将反应混合物搅拌30min。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{22}H_{30}F_2N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=510.2;实测值510.1。

[1231] 实施例40.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-((四氢呋喃-3-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1232] 

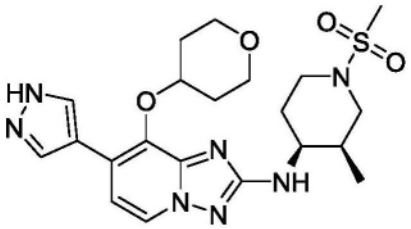
[1233] 此化合物使用对于实施例39所述的类似程序,使用3-3-溴四氢呋喃置换步骤3中的4-溴-1,1-二氟环己烷来制备。$C_{20}H_{28}N_7O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=462.2;实测值461.1。

[1234] 实施例41.8-(乙氧基-d5)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1235] 

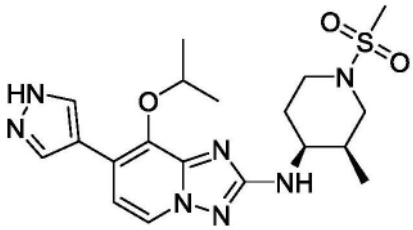
[1236] 此化合物使用对于实施例39所述的类似程序,使用碘乙烷-d_5置换步骤3中的4-溴-1,1-二氟环己烷来制备。$C_{18}H_{21}D_5N_7O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=425.2;实测值425.1。

[1237] 实施例42.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1238] 

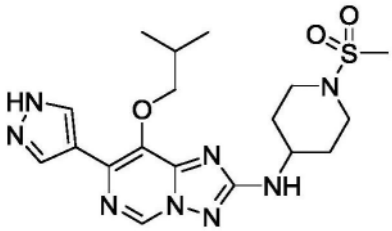
[1239] 此化合物使用对于实施例39所述的类似程序,使用4-溴四氢-2H-吡喃置换步骤3中的4-溴-1,1-二氟环己烷来制备。$C_{21}H_{30}N_7O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=476.2;实测值476.1。

[1240] 实施例43.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1241] 

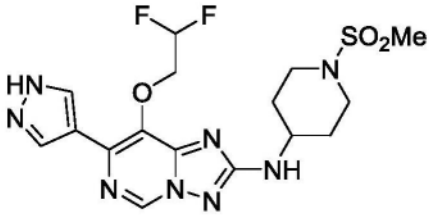
[1242] 此化合物使用对于实施例39所述的类似程序,使用2-碘丙烷置换步骤3中的4-溴-1,1-二氟环己烷来制备。$C_{19}H_{28}N_7O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=434.2;实测值434.1。

[1243] 实施例44.8-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1244] 

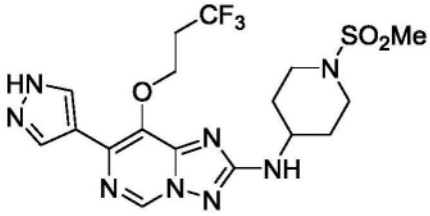
[1245] 此化合物以类似于实施例14的方式,使用1-碘-2-甲基丙烷置换步骤1中的2-碘丙烷来制备,以提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{27}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=435.2;实测值435.2。

[1246] 实施例45.8-(2,2-二氟乙氧基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1247] 

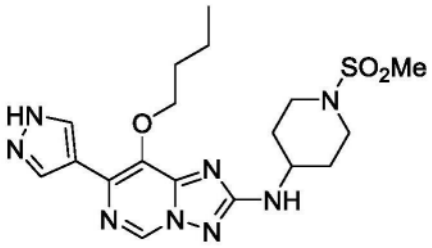
[1248] 此化合物使用实施例32的修改的程序,使用1,1-二氟-2-碘乙烷置换步骤5中的碘乙烷来制备。添加额外的碳酸钾(0.022g,0.159mmol,2当量)和1,1-二氟-2-碘乙烷(0.02mL,2当量),并且将反应混合物再搅拌2h。将混合物用甲醇和乙腈稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,使用乙腈/含有0.15% NH_4OH的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化。将含有所要产物的级分浓缩并通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以提供呈其TFA盐的透明残余物形式的所要产物。$C_{16}H_{21}F_2N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=443.1;实测值443.2。

[1249] 实施例46.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-(3,3,3-三氟丙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1250] 

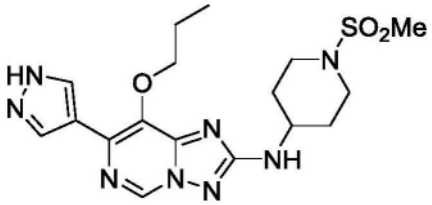
[1251] 此化合物使用实施例32的修改的程序,使用1,1,1-三氟-3-碘丙烷置换步骤5中的碘乙烷来制备。添加额外的碳酸钾(0.022g,0.159mmol,2当量)和1,1,1-三氟-3-碘丙烷(0.02mL,2当量),并且将反应物再搅拌2h。将混合物用甲醇和乙腈稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。$C_{17}H_{22}F_3N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=475.2;实测值475.2。

[1252] 实施例47.8-丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1253] 

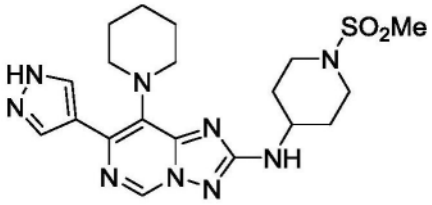
[1254] 此化合物以类似于实施例32的方式,使用1-碘丁烷置换步骤5中的碘乙烷来制备,以提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=435.2;实测值435.2。

[1255] 实施例48.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-丙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

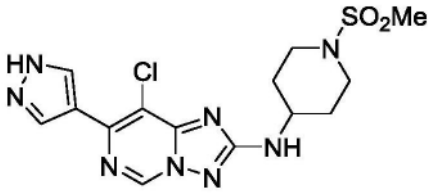
[1256] 

[1257] 此化合物以类似于实施例32的方式,使用1-碘丙烷置换步骤5中的碘乙烷来制备,以提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。$C_{17}H_{25}N_8O_3S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=421.2;实测值421.2。

[1258] 实施例49.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-(哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1259] 

[1260] 步骤1.8-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1261] 

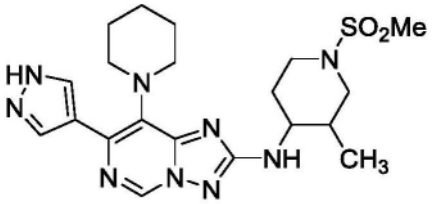
[1262] 将8-氯-7-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(0.1515g,0.492mmol)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(0.262g,1.477mmol)于DMF(1.2mL)/TFA(1.2mL)(1:1)中的溶液在室温下搅拌24h。然后,在室温下逐滴添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.365g,1.723mmol)于DMF(1.2mL)/TFA(1.2mL)(1:1)中的溶液。将反应物在室温下搅拌30min。添加额外的1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(0.262g,1.477mmol)并且将反应物搅拌过夜。将反应物用水和饱和碳酸氢钠(水溶液)逐滴淬灭直至pH 7,然后萃取到乙酸乙酯中3x,用10%氯化锂(水溶液)和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过Teledyne ISCO

CombiFlash® Rf+(ISCO,20g二氧化硅,二氯甲烷中的0至20%甲醇)纯化残余物,以得到呈白色固体的所要产物(61.8mg,32%)。$C_{14}H_{18}ClN_8O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=397.1;实测值397.1。

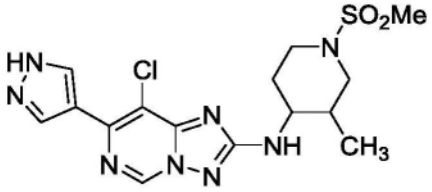
[1263] 步骤2.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-(哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1264] 将8-氯-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(0.015g,0.038mmol)、哌啶(10μL,0.101mmol)和碳酸钾(10.45mg,0.076mmol)于无水DMSO(0.189mL)中的溶液在80℃下搅拌1h。将额外的哌啶(0.02mL)添加到反应物中并且将反应物在80℃下搅拌90min。将额外的哌啶(0.04mL)和碳酸钾(10.45mg,0.076mmol)添加到反应物中,并且将反应物在80℃下搅拌过夜。将溶液用甲醇和乙腈稀释,并过滤。通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化该溶液,提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。$C_{19}H_{28}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=446.2;实测值446.3。

[1265] 实施例50.N-(3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-(哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1266] 

[1267] 步骤1.8-氯-N-(3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1268] 

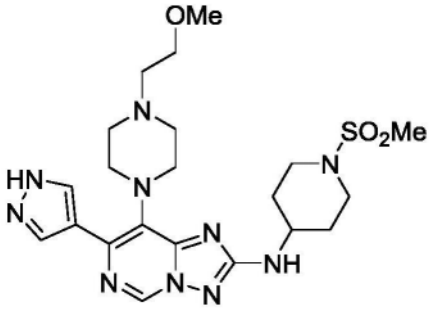
[1269] 此化合物以类似于实施例49的方式,使用3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮置换步骤1中的1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮来制备,以得到呈奶油色固体的所要产物(13.6mg,13%)。$C_{15}H_{20}ClN_8O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=411.1;实测值411.1。

[1270] 步骤2.N-(3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-8-(哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1271] 将8-氯-N-(3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺(13.6mg,0.033mmol)和哌啶(10μL,0.101mmol)于无水DMSO(0.165mL)中的溶液在80℃下搅拌30min。添加碳酸钾(9.15mg,0.066mmol),并将该溶液在80℃下搅拌1h。将额外的哌啶(0.02mL)和DMSO(0.4mL)添加到反应物中,并且将反应物在80℃下搅拌1h。将额外的碳酸钾(9.15mg,0.066mmol)添加到反应物中,并且将反应物在80℃下搅拌2h。将反应物冷却并在室温下静置两个月,在此期间完全转化为所要产物。将反应物用甲醇和乙腈稀释,并过滤。通过制备型-HPLC(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化溶液,提供呈白色固体的其TFA盐形式的所要产物。

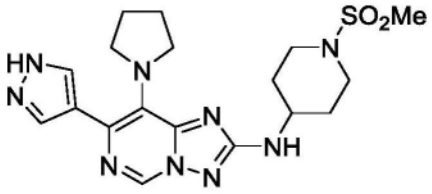
$C_{20}H_{30}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝460.2;实测值460.4。

[1272] 实施例51.8-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1273] 

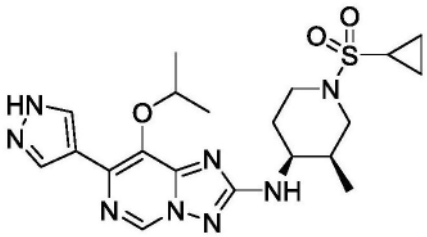
[1274] 此化合物以类似于实施例49的方式,使用1-(2-甲氧基乙基)哌嗪置换步骤2中的哌啶来制备,以提供呈白色固体的TFA盐形式的所要产物。$C_{21}H_{33}N_{10}O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝505.3;实测值505.3。

[1275] 实施例52.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-8-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1276] 

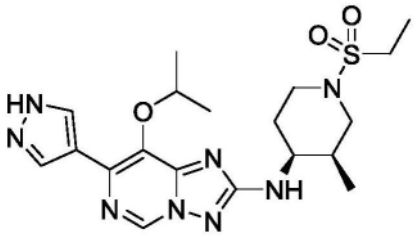
[1277] 此化合物以类似于实施例34的方式,使用吡咯烷置换步骤5中的4-甲基哌啶来制备,以提供呈白色固体的TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{26}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝432.2;实测值432.3。

[1278] 实施例53.N-((3R,4S)-1-(环丙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1279] 

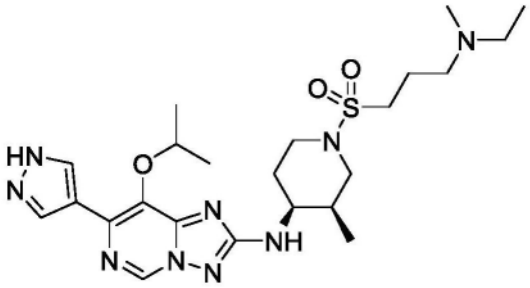
[1280] 向8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺盐酸盐(中间体1,547.5mg,1.39mmol)于CH_3CN(5.80mL)和H_2O(1.16mL)中的混合物中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(487μL,2.79mmol),随后逐滴添加环丙烷磺酰氯(196mg,1.39mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用水和乙腈稀释,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到其TFA盐形式的所要产物。$C_{20}H_{29}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝461.2;实测值461.2。

[1281] 实施例54.N-((3R,4S)-1-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1282] 

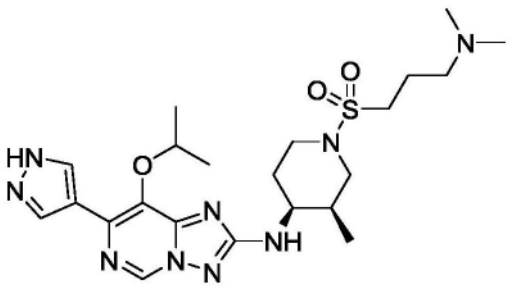
[1283] 此化合物根据实施例53中所述的程序,使用乙磺酰氯置换环丙烷磺酰氯来制备。$C_{19}H_{29}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=449.2;实测值449.1。

[1284] 实施例55.N-((3R,4S)-1-((3-(乙基(甲基)氨基)丙基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1285] 

[1286] 向8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺盐酸盐(中间体1,392.9mg,1.00mmol)于CH_3CN(4.17ml)和H_2O(0.833mL)中的混合物中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(348μL,2.00mmol),随后逐滴添加3-氯丙烷-1-磺酰氯(177mg,1.00mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30min。添加碳酸铯(1.63g,5.00mmol)、碘化钾(830mg,5.00mmol)和N-甲基乙胺(296mg,5.00mmol),并且将反应混合物用氮气吹扫并在130℃微波反应器中照射1h。在冷却至室温后,将反应混合物用水和乙腈稀释,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{23}H_{38}N_9O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=520.3;实测值520.2。^1H NMR(TFA盐,600MHz,DMSO-d_6)δ9.32(br s,1H),9.10(s,1H),8.24(s,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),5.59-5.52(m,1H),3.93-3.86(m,1H),3.40-3.32(m,1H),3.28-3.07(m,9H),2.78(d,J=4.9Hz,3H),2.24-2.15(m,1H),2.13-1.99(m,2H),1.88-1.72(m,2H),1.34-1.28(m,6H),1.21(t,J=7.2Hz,3H),0.92(d,J=6.8Hz,3H)。

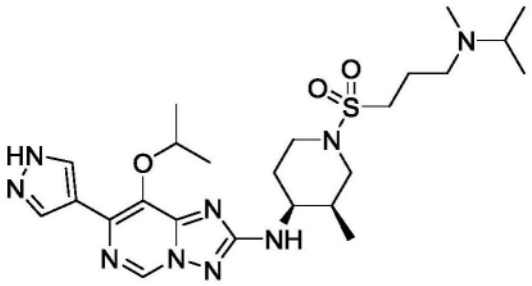
[1287] 实施例56.N-((3R,4S)-1-((3-(二甲基氨基)丙基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1288] 

[1289] 此化合物根据实施例55中所述的程序,使用二甲胺(THF中的2.0M溶液)置换N-甲基乙胺来制备。$C_{22}H_{36}N_9O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=506.3;实测值506.3。^1H NMR(TFA盐,600MHz,DMSO-d_6)δ9.51(br s,1H),9.10(s,1H),8.24(s,2H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),5.60-

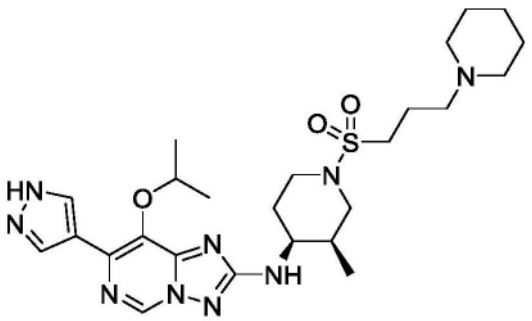
5.52(m,1H),3.93-3.86(m,1H),3.40-3.32(m,1H),3.28-3.10(m,7H),2.81(d,J＝4.6Hz,6H),2.24-2.15(m,1H),2.10-2.02(m,2H),1.88-1.72(m,2H),1.34-1.29(m,6H),0.92(d,J＝6.9Hz,3H)。

[1290] 实施例57.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-1-((3-(异丙基(甲基)氨基)丙基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1291] 

[1292] 此化合物根据实施例55中所述的程序,使用N-甲基丙-2-胺置换N-甲基乙胺来制备。$C_{24}H_{40}N_9O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z＝534.3;实测值534.3。^{1}H NMR(TFA盐,600MHz,DMSO-d_6)δ9.19(br s,1H),9.10(s,1H),8.24(s,2H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),5.59-5.52(m,1H),3.93-3.87(m,1H),3.60-3.54(m,1H),3.40-3.33(m,1H),3.28-3.11(m,6H),3.11-3.03(m,1H),2.71(d,J＝4.9Hz,3H),2.24-2.16(m,1H),2.15-2.00(m,2H),1.88-1.80(m,1H),1.80-1.72(m,1H),1.34-1.29(m,6H),1.24(d,J＝6.6Hz,3H),1.21(d,J＝6.6Hz,3H),0.92(d,J＝6.9Hz,3H)。

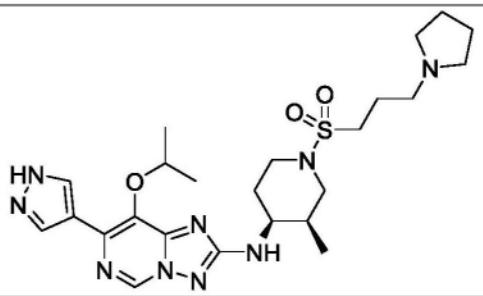
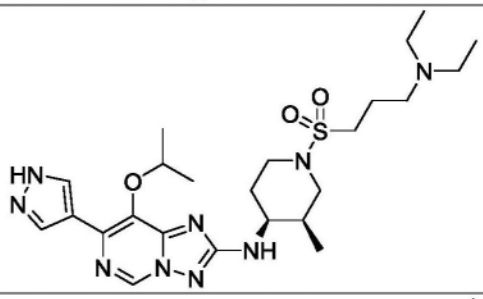
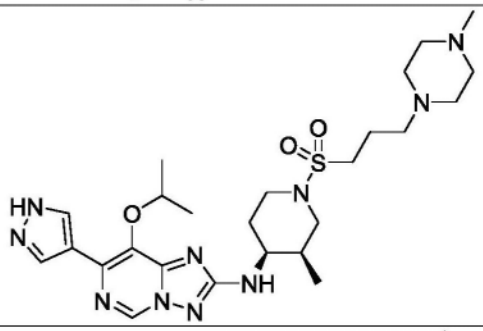
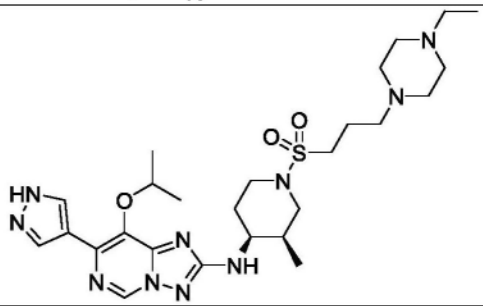
[1293] 实施例58.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((3-(哌啶-1-基)丙基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

[1294] 

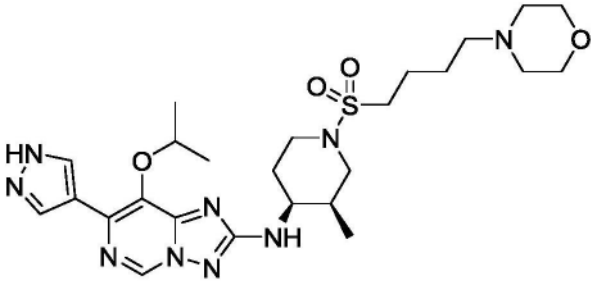
[1295] 此化合物根据实施例55中所述的程序,使用哌啶置换N-甲基乙胺来制备。$C_{25}H_{40}N_9O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z＝546.3;实测值546.4。

[1296] 表1.表1中的化合物根据实施例55中陈述的合成方案使用适当起始材料来制备。

[1297]

实施例	名称	结构	分析数据
59	8-异丙氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((3-(吡咯烷-1-基)丙基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 532.3
60	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(二乙基氨基)丙基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 534.4
61	8-异丙氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 561.4
62	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 575.4

[1298] 实施例63.8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((4-吗啉基丁基)磺酰基)哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺

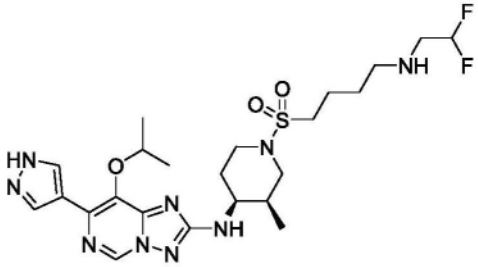
[1299] 

[1300] 向8-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-胺盐酸盐(中间体1,47.2mg,0.120mmol)于CH_3CN(0.5mL)和H_2O(0.1mL)中

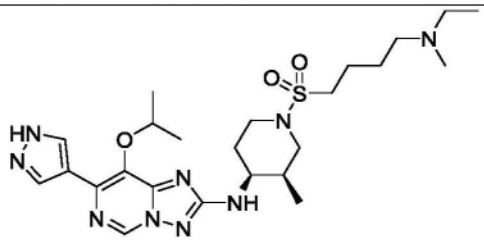
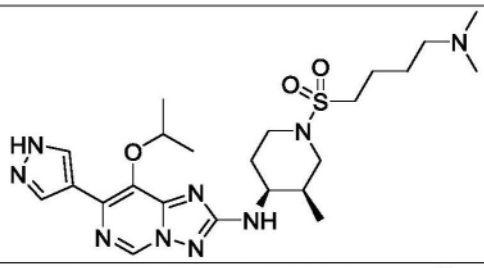
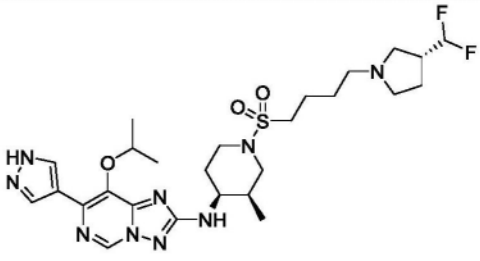
的混合物中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(41.7μL,0.240mmol),随后添加4-氯丁烷-1-磺酰氯(22.9mg,0.120mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30min,之后加热100℃达2h。在冷却至室温后,添加碳酸铯(195mg,0.599mmol)、碘化钾(99.0mg,0.599mmol)和吗啉(52.2mg,0.599mmol),并且将反应混合物用氮气吹扫并在130℃微波反应器中照射1h。在冷却至室温后,将反应混合物用水和乙腈稀释,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{25}H_{40}N_9O_4S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=562.3;实测值562.3。

[1301] 表2.表2中的化合物根据实施例63中陈述的合成方案使用适当起始材料来制备。

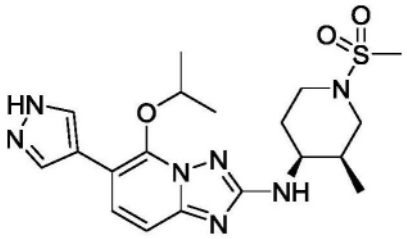
[1302]

实施例	名称	结构	分析数据
64	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-((2,2-二氟乙基)氨基)丁基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 556.2

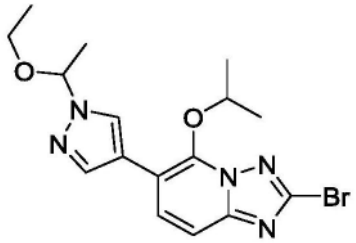
[1303]

65	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-(乙基(甲基)氨基)丁基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 534.2
66	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-(二甲基氨基)丁基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 520.2
67	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-((*R*)-3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)丁基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-8-异丙氧基-7-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-2-胺		LC-MS 实测值 596.3

[1304] 实施例68.5-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1305] 

[1306] 步骤1:2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1307] 

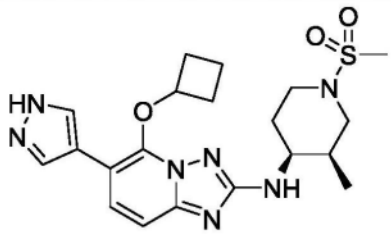
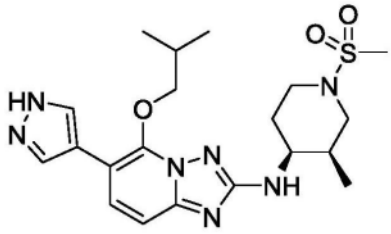
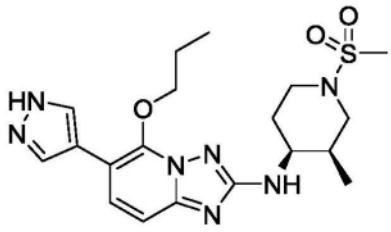
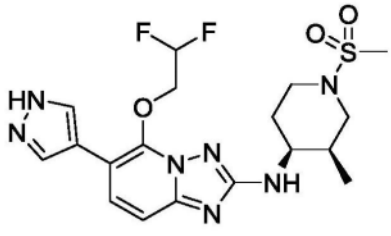
[1308] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,向丙-2-醇(60.3mg,1.00mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)中的混合物中分批添加NaH(24.1mg,1.00mmol)并且将反应混合物在氮气下在室温下搅拌15min。添加2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2,371.6mg,1.00mmol)并且将反应混合物在氮气下在室温下搅拌15min,之后将混合物在150℃微波反应器中照射4h。在冷却至室温后,将混合物浓缩并通过快速柱色谱(SiO_2,EtOAc/己烷)纯化粗残余物。$C_{16}H_{21}BrN_5O_2$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=394.1;实测值:394.1。

[1309] 步骤2:5-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

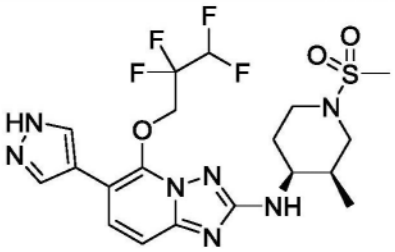
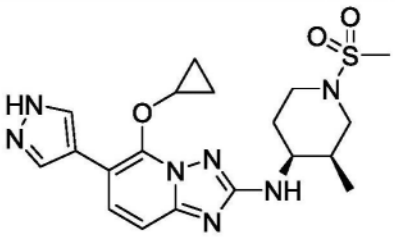
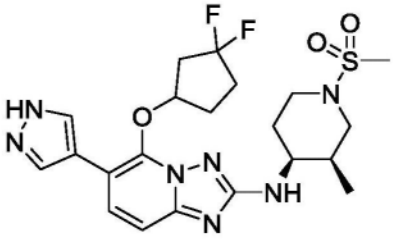
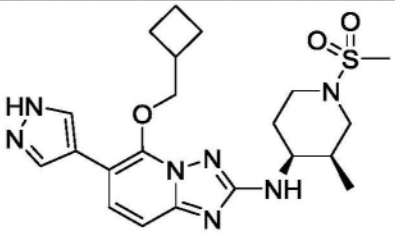
[1310] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,将2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(步骤1)、(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺(中间体3,193mg,1.00mmol)、甲磺酰基[2-(二-1-金刚烷基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基](2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(203mg,0.201mmol)和叔丁醇钠(193mg,2.00mmol)于1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物用氮气鼓泡并在110℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用MeOH(5mL)稀释并经SiliaPrep SPE二氧化硅基硫醇柱(2g)过滤。向滤液中添加HCl于1,4-二噁烷中的4M溶液(2.5mL,10.0mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15min。将混合物用水稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{19}H_{28}N_7O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=434.2;实测值434.3。^{1}H NMR(TFA盐,600MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,2H),7.81(d,J=9.0Hz,1H),7.19(d,J=9.0Hz,1H),6.87(br s,1H),5.46-5.37(m,1H),3.98-3.88(m,1H),3.31-3.24(m,1H),3.17-3.07(m,3H),2.86(s,3H),2.24-2.16(m,1H),1.88-1.73(m,2H),1.29-1.23(m,6H),0.92(d,J=6.8Hz,3H)。

[1311] 表3.表3中的化合物根据实施例68中陈述的合成方案使用适当起始材料来制备。

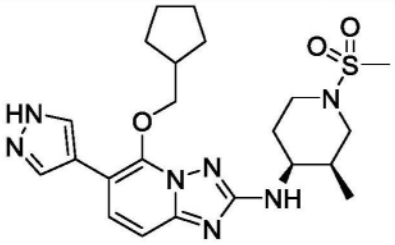
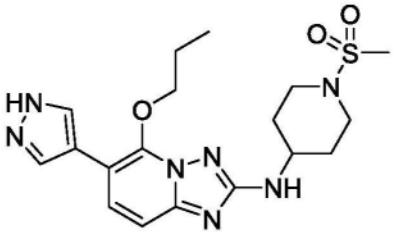
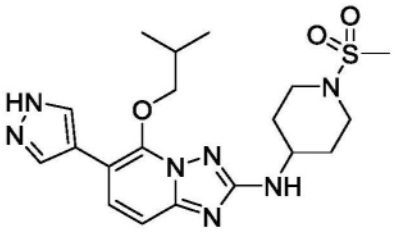
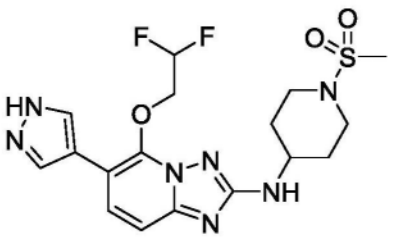
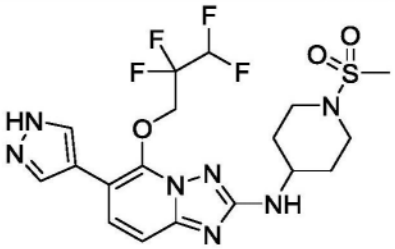
[1312]

实施例	名称	结构	分析数据
69	5-环丁氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 446.1.^{1}H NMR (TFA 盐, 600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 6H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
70	5-异丁氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 448.2
71	*N*-((3*R*,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-丙氧基-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 434.2
72	5-(2,2-二氟乙氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-		LC-MS 实测值 456.1

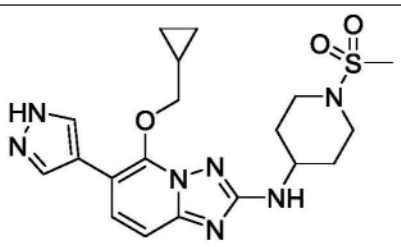
[1313]

	基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		
73	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 506.2
74	5-环丙氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 432.1
75	5-((3,3-二氟环戊基)氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 496.1
76	5-(环丁基甲氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 460.2

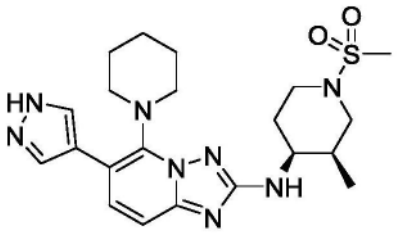
[1314]

77	5-(环戊基甲氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 474.2
78	*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-丙氧基-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 420.2
79	5-异丁氧基-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 434.2
80	5-(2,2-二氟乙氧基)-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 442.1
81	*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 492.2

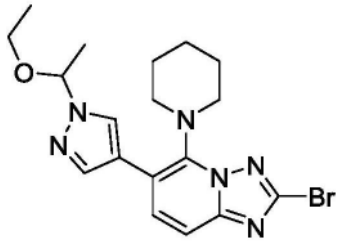
[1315]

82	5-(环丙基甲氧基)-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 432.1

[1316] 实施例83.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

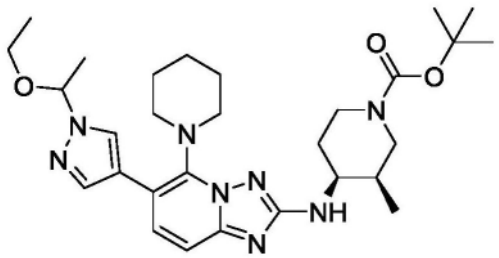
[1317] 

[1318] 步骤1:2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1319] 

[1320] 向2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2,185.8mg,0.501mmol)于DMSO(1.0mL)中的混合物中添加哌啶(42.7mg,0.501mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(175μL,1.00mmol)和氟化铯(76.0mg,0.501mmol),并且将反应混合物用氮气吹扫,并在150℃微波反应器中照射2h。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速柱色谱(12g SiO_2,EtOAc/己烷)纯化粗残余物。$C_{18}H_{24}BrN_6O(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=419.1;实测值419.2。

[1321] 步骤2:(3R,4S)-4-((6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1322] 

[1323] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,将2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(64.1mg,0.153mmol)、(3R,4S)-4-

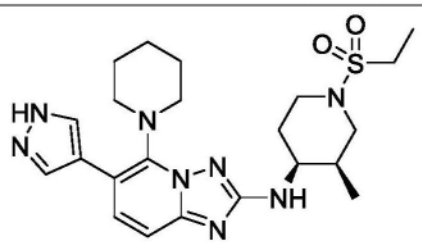
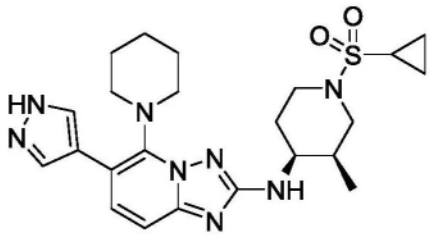
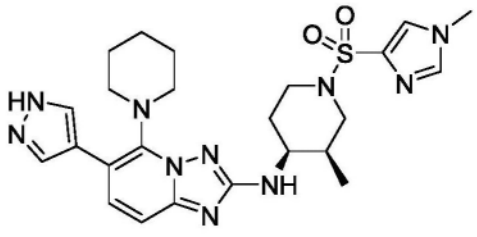
氨基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(32.8mg,0.153mmol)、甲磺酰基[2-(二-1-金刚烷基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基](2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(30.9mg,0.031mmol)和叔丁醇钠(29.4mg,0.306mmol)于1,4-二噁烷(0.76mL)中的混合物用氮气鼓泡并在110℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速柱色谱(12g SiO_2,EtOAc/己烷)纯化粗残余物。$C_{29}H_{45}N_8O_3$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=553.4;实测值553.4。

[1324] 步骤3:N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[1325] 向(3R,4S)-4-((6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(步骤1)于MeOH(0.76mL)中的混合物添加HCl于1,4-二噁烷中的4M溶液(0.76mL,3.0mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物在真空中浓缩,并向粗残余物于CH_3CN(637μL)和H_2O(127μL)中的混合物中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(53μL,0.30mmol),随后逐滴添加甲磺酰氯(17.5mg,0.153mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30min。将混合物用水和乙腈稀释,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{21}H_{31}N_8O_2S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=459.2;实测值459.2。

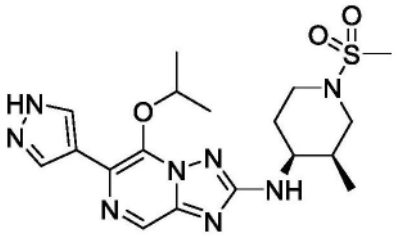
[1326] 表4.表4中的化合物根据实施例83中陈述的合成方案使用适当起始材料来制备。

[1327]

实施例	名称	结构	分析数据
84	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 473.2
85	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(环丙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 485.2
86	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 525.2

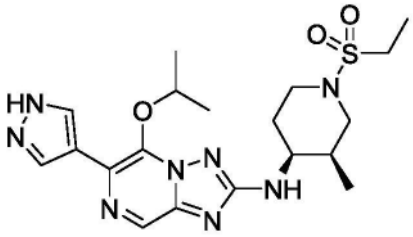
[1328] 实施例87.5-异丙氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-

吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

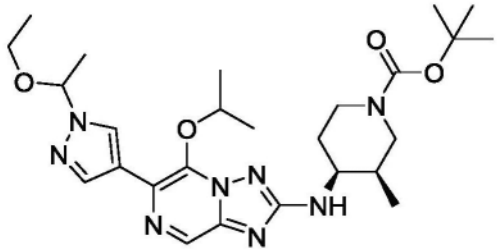
[1329] 

[1330] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,将2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(中间体4,908.4mg,2.30mmol)、(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺(中间体3,442mg,2.30mmol)、甲磺酰基[2-(二-1-金刚烷基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基](2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(465mg,0.460mmol)和叔丁醇钠(442mg,4.60mmol)于1,4-二噁烷(11.5mL)中的混合物用氮气鼓泡并在110℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用MeOH(11.5mL)稀释并经SiliaPrep SPE二氧化硅基硫醇柱(2g)过滤。向滤液中添加HCl于1,4-二噁烷中的4M溶液(5.75mL,23.0mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15min。将混合物用水稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{18}H_{27}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=435.2;实测值435.3。^1H NMR(TFA盐,600MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H),8.13(s,2H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),5.56-5.49(m,1H),4.01-3.95(m,1H),3.31-3.23(m,1H),3.17-3.08(m,3H),2.87(s,3H),2.23-2.16(m,1H),1.89-1.75(m,2H),1.36-1.31(m,6H),0.92(d,J=6.9Hz,3H)。

[1331] 实施例88.N-((3R,4S)-1-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-5-异丙氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1332] 

[1333] 步骤1:(3R,4S)-4-((6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1334] 

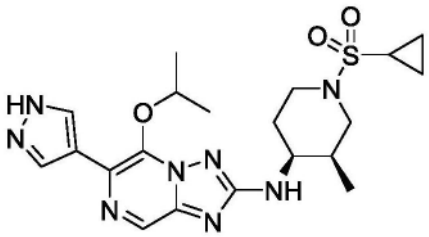
[1335] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,将2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(中间体4,110mg,0.278mmol)、(3R,4S)-4-氨基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(59.6mg,0.278mmol)、甲磺酰基[2-(二-1-金刚烷基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基](2'-氨基-1,1'-联苯基-2-

基)钯(II)(56.3mg,0.056mmol)和叔丁醇钠(53.5mg,0.557mmol)于1,4-二噁烷(1.39mL)中的混合物用氮气鼓泡并在110℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱(SiO_2,EtOAc/己烷)纯化粗残余物。$C_{26}H_{41}N_8O_4$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=529.3;实测值529.3。

[1336] 步骤2:N-((3R,4S)-1-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-5-异丙氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1337] 向(3R,4S)-4-((6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-异丙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(步骤1)于MeOH(1.39mL)中的混合物中添加HCl于1,4-二噁烷中的4M溶液(696μL,2.78mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,并向粗残余物于CH_3CN(1.16mL)和H_2O(232μL)中的混合物中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(97μL,0.557mmol),随后逐滴添加乙磺酰氯(35.8mg,0.278mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用水和乙腈稀释,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{19}H_{29}N_8O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=449.2;实测值449.2。

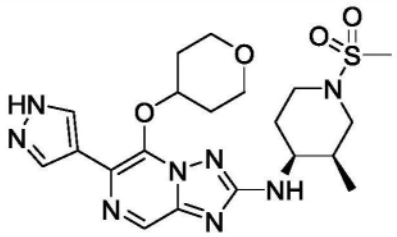
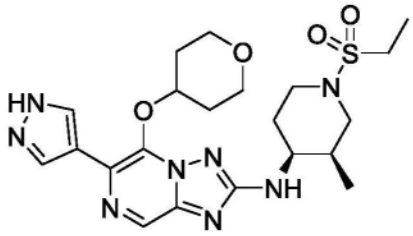
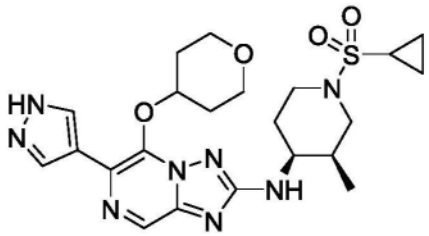
[1338] 实施例89.N-((3R,4S)-1-(环丙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-5-异丙氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1339] 

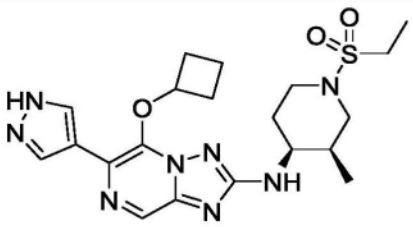
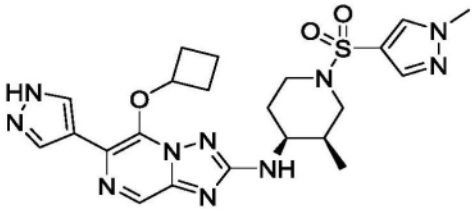
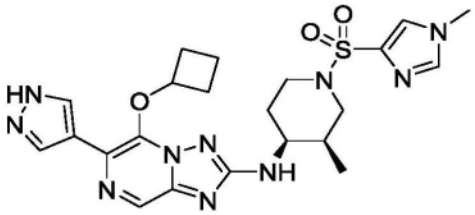
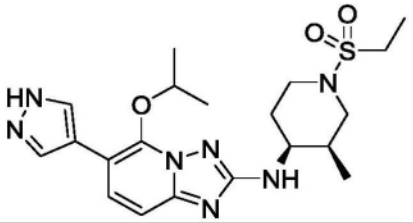
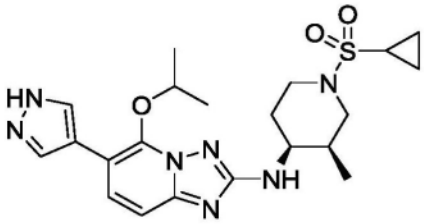
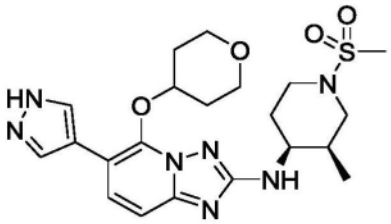
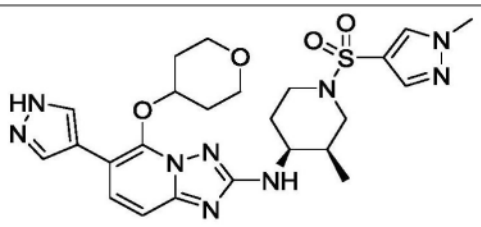
[1340] 此化合物根据实施例88中所述的程序,使用环丙烷磺酰氯置换步骤2中的乙磺酰氯来制备。$C_{20}H_{29}N_8O_3S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=461.2;实测值461.1。

[1341] 表5.表5中的化合物根据实施例88中陈述的合成方案使用适当起始材料来制备。

[1342]

实施例	名称	结构	分析数据
90	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 477.3
91	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 491.2
92	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(环丙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 503.2

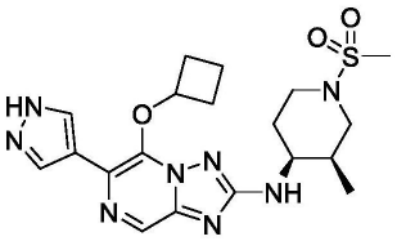
[1343]

93	5-环丁氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-1-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 461.1
94	5-环丁氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 513.1
95	5-环丁氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 513.2
96	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-5-异丙氧基-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 448.1
97	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(环丙基磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)-5-异丙氧基-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 460.1
98	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 476.2
99	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		LC-MS 实测值 542.3

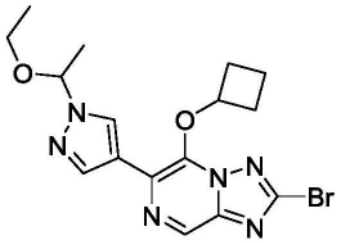
[1344]

	唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺		

[1345] 实施例100.5-环丁氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1346] 

[1347] 步骤1:2-溴-5-环丁氧基-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

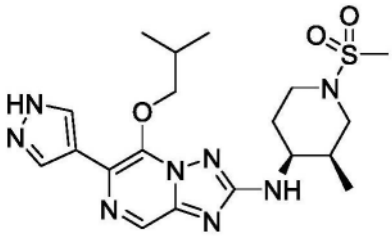
[1348] 

[1349] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的小瓶中,向环丁醇(72.1mg,1.00mmol)于1,4-二噁烷(2.00mL)中的混合物中分批添加NaH(24.0mg,1.00mmol)并且将反应混合物在氮气下在室温下搅拌15min。添加2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(中间体6,371.6mg,1.00mmol)并且将反应混合物在氮气下在室温下搅拌15min,之后将混合物在150℃微波反应器中照射4h。在冷却至室温后,将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱(20g SiO_2,EtOAc/己烷)纯化粗残余物。$C_{16}H_{20}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=407.1;实测值:407.1。

[1350] 步骤2:5-环丁氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

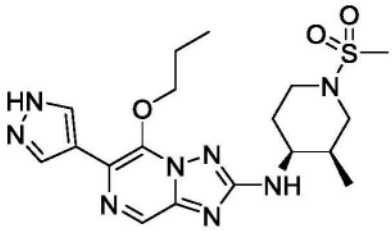
[1351] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,将2-溴-5-环丁氧基-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(步骤1)、(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺(中间体3,192mg,1.00mmol)、甲磺酰基[2-(二-1-金刚烷基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基](2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(202mg,0.200mmol)和叔丁醇钠(192mg,2.00mmol)于1,4-二噁烷(5.00mL)中的混合物用氮气鼓泡并在110℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用MeOH(5mL)稀释并经SiliaPrep SPE二氧化硅基硫醇柱(2g)过滤。向滤液中添加HCl于二噁烷中的4M溶液(2.5mL,10.0mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15min。将混合物用水稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{19}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=447.2;实测值447.2。

[1352] 实施例101.5-异丁氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1353] 

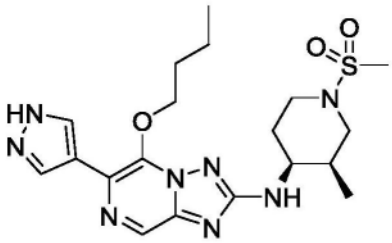
[1354] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用2-甲基丙-1-醇置换步骤1中的环丁醇来制备。$C_{19}H_{29}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝449.2;实测值449.1。

[1355] 实施例102.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-丙氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1356] 

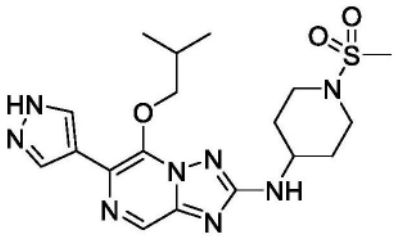
[1357] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用丙-1-醇置换步骤1中的环丁醇来制备。$C_{18}H_{27}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝435.2;实测值435.2。

[1358] 实施例103.5-丁氧基-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1359] 

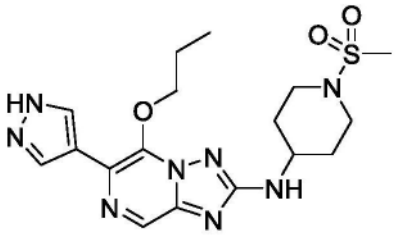
[1360] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用丁-1-醇置换步骤1中的环丁醇来制备。$C_{19}H_{29}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝449.2;实测值449.2。

[1361] 实施例104.5-异丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1362] 

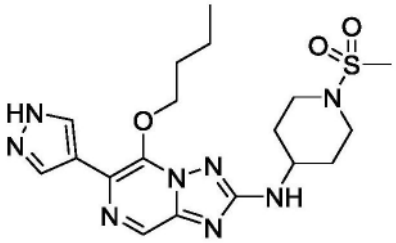
[1363] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用2-甲基丙-1-醇置换步骤1中的环丁醇并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{18}H_{27}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z＝435.2;实测值435.2。

[1364] 实施例105.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-丙氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1365] 

[1366] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用丙-1-醇置换步骤1中的环丁醇并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{17}H_{25}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=421.2;实测值421.2。

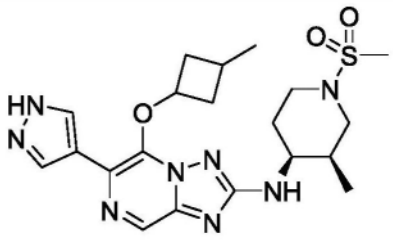
[1367] 实施例106.5-丁氧基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1368] 

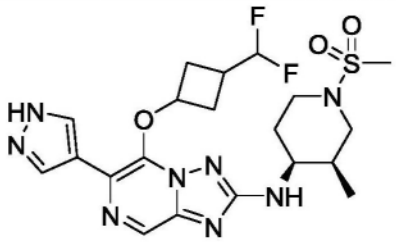
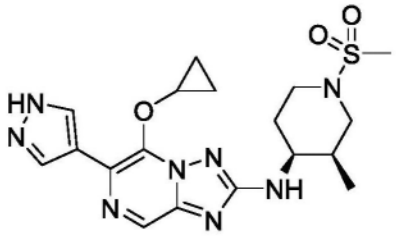
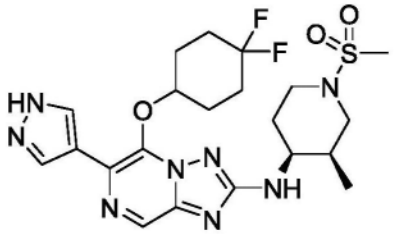
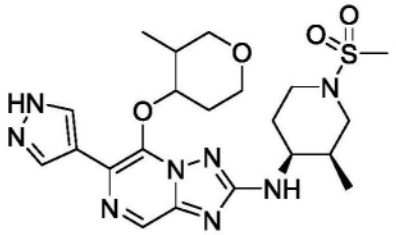
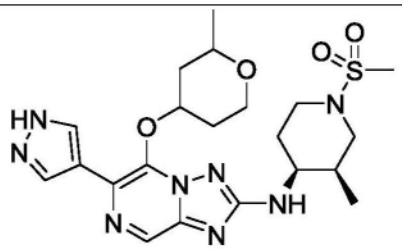
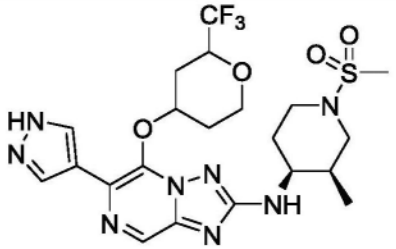
[1369] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用丁-1-醇置换步骤1中的环丁醇并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{18}H_{27}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=435.2;实测值435.2。

[1370] 表6.表6中的化合物根据实施例100中陈述的合成方案使用适当起始材料来制备。

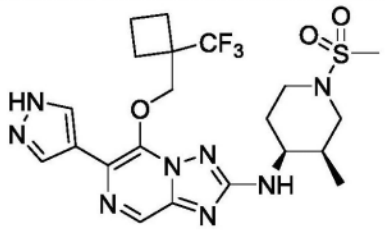
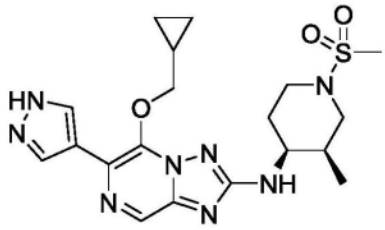
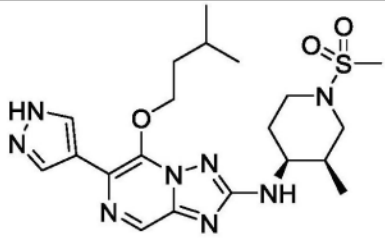
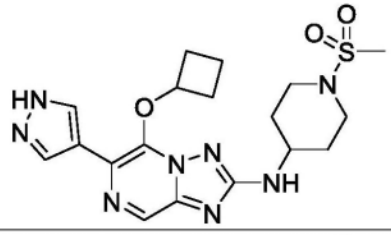
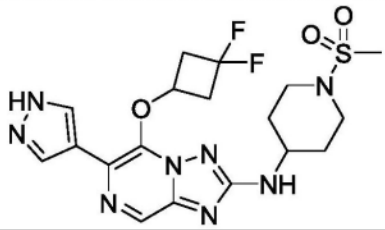
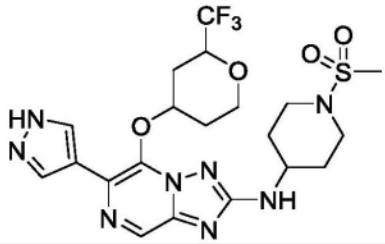
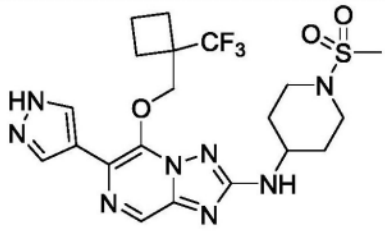
[1371]

实施例	名称	结构	分析数据
107	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-(3-甲基环丁氧基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 461.3

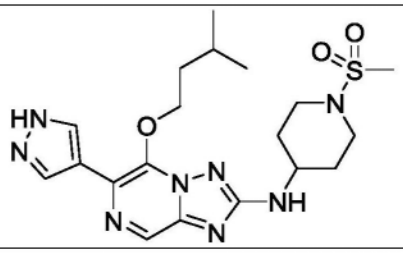
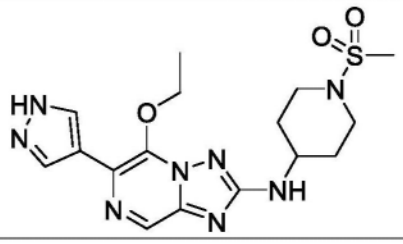
[1372]

108	5-(3-(二氟甲基)环丁氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 497.2
109	5-环丙氧基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 433.1
110	5-((4,4-二氟环己基)氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 511.2
111	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-((3-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 491.2
112	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-((2-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 491.2
113	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((2-(三氟甲基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 545.3

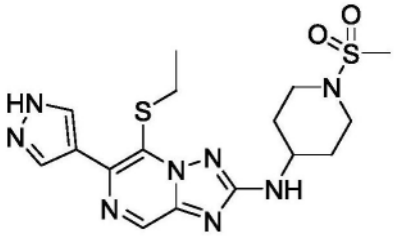
[1373]

114	*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 529.2
115	5-(环丙基甲氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 447.3
116	5-(异戊基氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 463.2
117	5-环丁氧基-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 433.3
118	5-(3,3-二氟环丁氧基)-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 469.2
119	*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((2-(三氟甲基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 531.3
120	*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 515.2

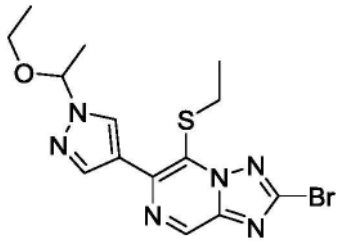
[1374]

121	5-(异戊基氧基)-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 449.2
122	5-乙氧基-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 407.2

[1375] 实施例123.5-(乙基硫基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1376] 

[1377] 步骤1:2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(乙基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[1378] 

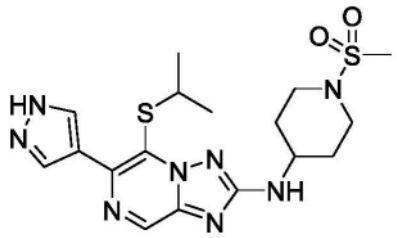
[1379] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,向乙硫醇(15.5mg,0.250mmol)于1,4-二噁烷(0.50mL)中的混合物中分批添加NaH(6.0mg,0.25mmol)并且将反应混合物在氮气下在室温下搅拌15min。添加2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(中间体6,92.9mg,0.250mmol)并且将反应混合物在氮气下在室温下搅拌15min,之后将混合物在150℃微波反应器中照射2h。在冷却至室温后,将混合物浓缩并通过快速柱色谱(SiO_2,EtOAc/己烷)纯化粗残余物。$C_{14}H_{18}BrN_6OS$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=397.0;实测值397.1。

[1380] 步骤2:5-(乙基硫基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1381] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,将2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(乙基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(步骤1)、1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺(44.6mg,0.250mmol)、甲磺酰基[2-(二-1-金刚烷基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基](2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(50.5mg,0.050mmol)和叔丁醇钠

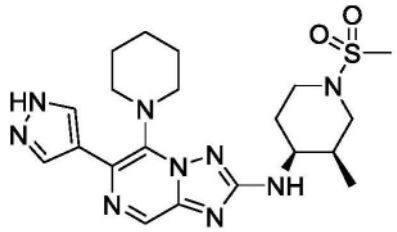
(24.0mg,0.250mmol)于1,4-二噁烷(1.25mL)中的混合物用氮气鼓泡并在110℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用MeOH(1.25mL)稀释并经SiliaPrep SPE二氧化硅基硫醇柱(500mg)过滤。向滤液中添加HCl于1,4-二噁烷中的4M溶液(625μL,2.50mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15min。将混合物用水稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{16}H_{23}N_8O_2S_2$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=423.1;实测值423.1。

[1382] 实施例124.5-(异丙基硫基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

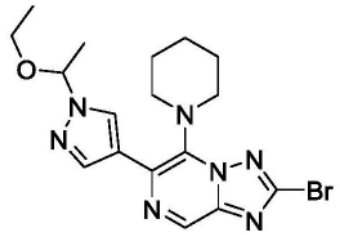
[1383] 

[1384] 此化合物根据实施例123中所述的程序,使用丙-2-硫醇置换步骤1中的乙硫醇来制备。$C_{17}H_{25}N_8O_2S_2$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=437.2;实测值437.1。

[1385] 实施例125.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1386] 

[1387] 步骤1:2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[1388] 

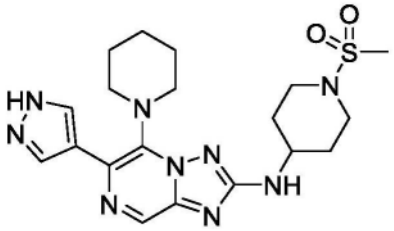
[1389] 向2-溴-5-氯-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(中间体6,371.6mg,1.00mmol)于DMSO(2.0mL)中的混合物中添加哌啶(85.0mg,1.00mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.35mL,2.0mmol)和CsF(152mg,1.00mmol),并且将反应混合物用氮气吹扫,并在150℃微波反应器中照射2h。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速柱色谱(20g SiO_2,EtOAc/己烷)纯化粗残余物。$C_{17}H_{23}BrN_7O$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=420.1;实测值420.2。

[1390] 步骤2:N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1H-

吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

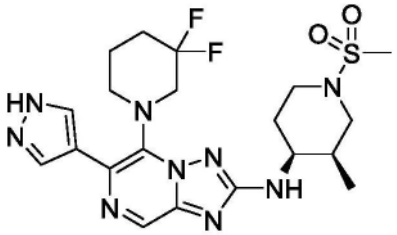
[1391] 在具有搅拌棒的烘箱干燥的微波小瓶中,将2-溴-6-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(步骤1)、(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺(中间体3,192mg,1.00mmol)、甲磺酰基[2-(二-1-金刚烷基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基](2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(202mg,0.200mmol)和叔丁醇钠(192mg,2.00mmol)于1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物用氮气鼓泡并在110℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用MeOH(5mL)稀释并经SiliaPrep SPE二氧化硅基硫醇柱(2g)过滤。向滤液中添加HCl于1,4-二噁烷(2.5mL,10.0mmol)中的4M溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌30min。将混合物用水稀释,过滤,并通过制备型-HPLC(Sunfire C18柱,使用乙腈/含有0.1% TFA的水的梯度洗脱,流速为60mL/min)纯化,以得到呈其TFA盐形式的所要产物。$C_{20}H_{30}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=460.2;实测值460.2。^1H NMR(TFA盐,600MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),8.18(s,2H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),4.01-3.94(m,1H),3.35-3.20(m,5H),3.20-3.08(m,3H),2.87(s,3H),2.25-2.18(m,1H),1.90-1.76(m,2H),1.76-1.69(m,4H),1.67-1.58(m,2H),0.92(d,J=6.9Hz,3H)。

[1392] 实施例126.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-(哌啶-1-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1393] 

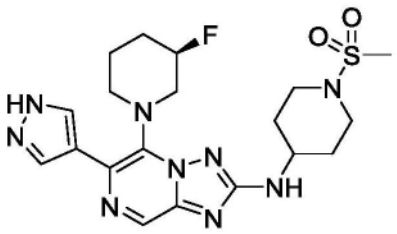
[1394] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺。$C_{19}H_{28}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=446.2;实测值446.2。

[1395] 实施例127.5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1396] 

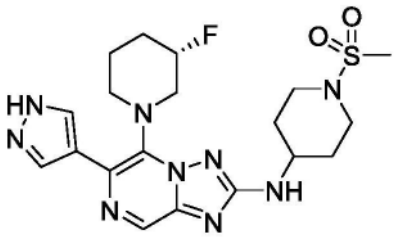
[1397] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用3,3-二氟哌啶盐酸盐置换步骤1中的哌啶来制备。$C_{20}H_{28}F_2N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=496.2;实测值496.3。

[1398] 实施例128.(R)-5-(3-氟哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1399] 

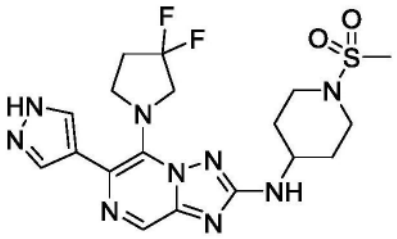
[1400] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用(R)-3-氟哌啶盐酸盐置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{19}H_{27}FN_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=464.2;实测值464.1。

[1401] 实施例129.(S)-5-(3-氟哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1402] 

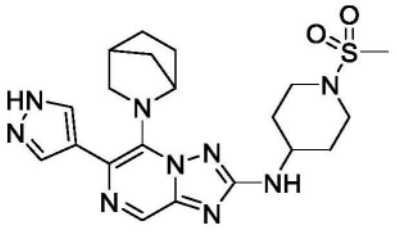
[1403] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用(S)-3-氟哌啶盐酸盐置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{19}H_{27}FN_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=464.2;实测值464.1。

[1404] 实施例130.5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1405] 

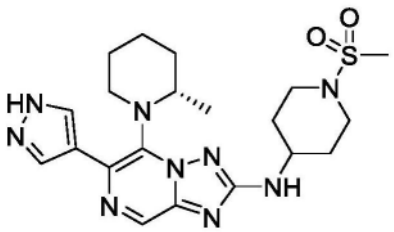
[1406] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用3,3-二氟吡咯烷置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{18}H_{24}F_2N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=468.2;实测值468.3。

[1407] 实施例131.5-(2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1408] 

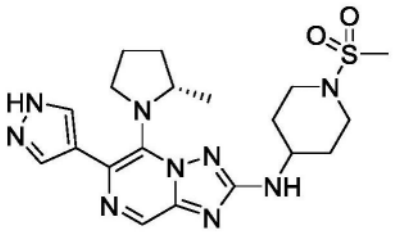
[1409] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用2-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{20}H_{28}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=458.2;实测值458.1。

[1410] 实施例132.(S)-5-(2-甲基哌啶-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1411] 

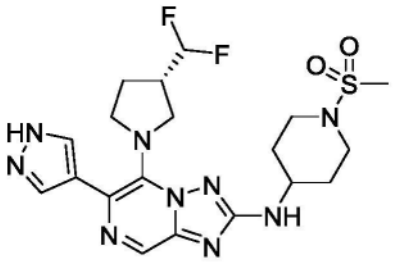
[1412] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用(S)-2-甲基哌啶置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{20}H_{30}N_9O_2S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=460.2;实测值460.2。

[1413] 实施例133.(S)-5-(2-甲基吡咯烷-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1414] 

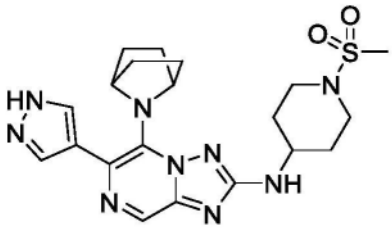
[1415] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用(S)-2-甲基吡咯烷置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{19}H_{28}N_9O_2S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=446.2;实测值446.1。

[1416] 实施例134.(S)-5-(3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1417] 

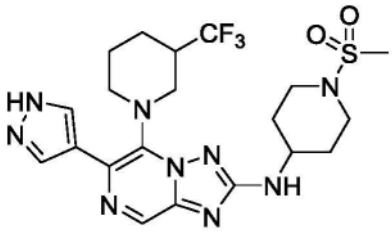
[1418] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用(S)-3-(二氟甲基)吡咯烷盐酸盐置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{19}H_{26}F_2N_9O_2S$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z=482.2;实测值482.3。

[1419] 实施例135.5-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1420] 

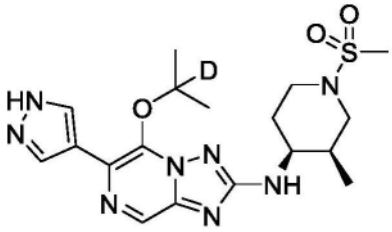
[1421] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{20}H_{28}N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=458.2;实测值458.3。

[1422] 实施例136.N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-5-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1423] 

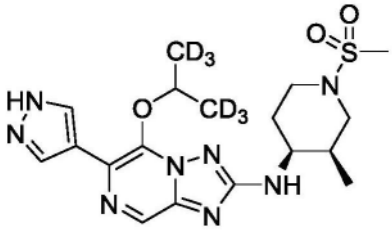
[1424] 此化合物根据实施例125中所述的程序,使用3-(三氟甲基)哌啶置换步骤1中的哌啶并使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺置换步骤2中的(3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺来制备。$C_{20}H_{27}F_3N_9O_2S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=514.2;实测值514.2。

[1425] 实施例137.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-((丙-2-基-2-d)氧基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1426] 

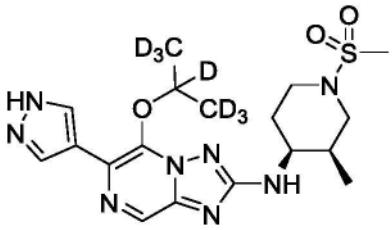
[1427] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用丙-2-d-2-醇置换步骤1中的环丁醇来制备。$C_{18}H_{26}DN_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=436.2;实测值436.3。

[1428] 实施例138.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-((丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)氧基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1429] 

[1430] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用丙-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇置换步骤1中的环丁醇来制备。$C_{18}H_{21}D_6N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=441.2;实测值441.4。

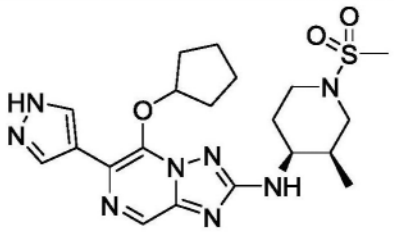
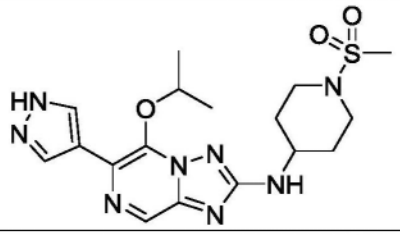
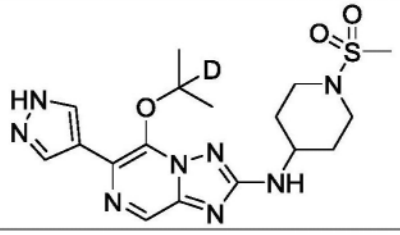
[1431] 实施例139.N-((3R,4S)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-((丙-2-基-d_7)氧基)-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺

[1432] 

[1433] 此化合物根据实施例100中所述的程序,使用丙-d_7-2-醇置换步骤1中的环丁醇来制备。$C_{18}H_{20}D_7N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=442.2;实测值442.3。

[1434] 表7.表7中的化合物根据实施例100中陈述的合成方案使用适当起始材料来制备。

[1435]

实施例	名称	结构	分析数据
140	5-(环戊基氧基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 461.1
141	5-异丙氧基-*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 421.2
142	*N*-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5-((丙-2-基-2-d)氧基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺		LC-MS 实测值 422.3

[1436]

[1437] 实施例A.CDK2/周期蛋白E1 HTRF酶活性测定

[1438] CDK2/周期蛋白E1酶活性测定利用在杆状病毒表达系统中与FLAG-周期蛋白E1共表达为N-末端GST-标记蛋白的全长人CDK2(Carna产品编号04-165)。在白色384孔聚苯乙烯板的8μL最终反应体积中进行测定。将CDK2/周期蛋白E1(0.25nM)与实施例的化合物(以DMSO连续稀释的40nL)在ATP(50μM或1mM)和50nM ULight™-标记的eIF4E-结合蛋白1(THR37/46)肽(PerkinElmer)存在下在测定缓冲液(含有50mM HEPES pH 7.5、1mM EGTA、10mM $MgCl_2$、2mM DTT、0.05mg/mL BSA和0.01% Tween 20)中在室温下培育60分钟。通过添加最终浓度分别为15mM和1.5nM的EDTA和铕标记的抗磷酸-4E-BP1抗体(PerkinElmer)来终止反应。在室温下1小时后在PHERAstar FS板读取器(BMG Labtech)上读取HTRF信号。使用IDBS XLFit和GraphPad Prism 5.0软件,使用三或四参数剂量反应曲线来分析数据,以确定各化合物的IC_{50}。在实施例A的测定中在1mM ATP下对实施例的化合物测量的IC_{50}数据示于表8中。

[1439] 表8

实施例	IC_{50} (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
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	+

[1440]

[1441]

48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+

[1442]

96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+

[1443] +是指≤20nM

[1444] 除本文所述的那些修改之外,本发明的各种修改也将为本领域技术人员根据以上

描述显而易知。这些修改也旨在落入所附权利要求书的范围内。本申请中引用的各参考文献,包括所有专利、专利申请和公布均以引用的方式整体并入本文中。