(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113166153 B
(45)授权公告日 2024.11.01

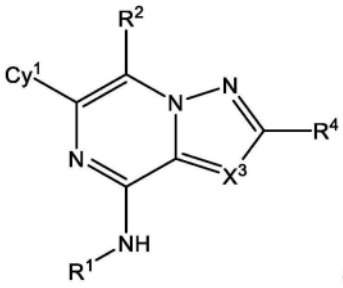
(21)申请号 201980057732.5
(22)申请日 2019.07.03
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113166153 A
(43)申请公布日 2021.07.23
(30)优先权数据
62/694,138 2018.07.05 US
62/755,845 2018.11.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/040496 2019.07.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/010197 EN 2020.01.09
(73)专利权人 因赛特公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 G·黄 王晓钊 P·N·卡尔森 P·甘 Y·李 C·齐 吴亮星 姚文庆 Z·于 W·朱
(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 487/04(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2018184590 A1,2018.10.11
WO 2019002606 A1,2019.01.03
审查员 张倩
权利要求书8页 说明书178页

(54)发明名称

作为A2A/A2B抑制剂的稠合吡嗪衍生物

(57)摘要

本申请涉及式(I)化合物,

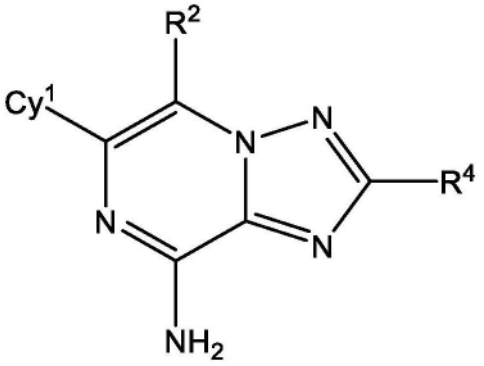


(I),

或其药学上可接受的盐,所述化合物调节腺苷受体、诸如亚型A2A和A2B受体的活性,并且可用于治疗与腺苷受体的活性有关的疾病,包括例如癌症、炎症性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病。

CN 113166153 B

1.一种式(IIIa)化合物:



(IIIa)

或其药学上可接受的盐,其中:

Cy^1是3-氰基苯基或3-氰基-2-氟苯基;

R^2选自H、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基,其中R^2的所述5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自未取代或被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

每个R^{2A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和OH,其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基未取代或被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;

每个R^{2B}独立地选自D、卤基和OH;

R^4选自苯基-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述苯基-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自未取代或被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代;

每个R^{a4}和R^{b4}独立地选自苯基、4-7元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-,其中R^{a4}和R^{b4}的所述苯基、4-7元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自未取代或被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代;

每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、5-6元杂芳基、(4-10元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a41}、$S(O)_2R^{b41}$和$NR^{c41}R^{d41}$,其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和(4-10元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-各自未取代或被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代;

每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和5-6元杂芳基,其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基和5-6元杂芳基各自未取代或被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代;

每个R^{4B}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、CN、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)OR^{a42}$和$NR^{c42}R^{d42}$,其中R^{4B}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自未取代或被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代;

每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环烷基,其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环烷基各自未取代或被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代;

每个R^{4C}独立地选自C_{1-6}烷基、CN、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$和$S(O)_2R^{b43}$,其中R^{4C}的所述C_{1-6}烷基未取代或被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代;

每个R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}

的所述C_{1-6}烷基各自未取代或被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代;

或者,连接至同一N原子的任一R^{c43}和R^{d43}与它们所连接的N原子一起形成4、5或6元杂环烷基,其中所述4、5或6元杂环烷基未取代或被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代;并且

每个R^{4D}独立地选自C_{1-3}烷基和OH。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中与任一烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基取代基或-C_{1-6}烷基-、亚烷基、亚烯基和亚炔基连接基团的碳原子连接的1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子各自任选地被氘原子置换。

3.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、嘧啶-4-基、3,6-二氢吡啶-4-基-1(2H)-甲酰胺、吡啶-4-基、4-(1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、(2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基。

4.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4选自苯基-C_{1-3}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-,其中R^4的所述苯基-C_{1-3}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立地选自OH和卤基的取代基取代。

5.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基,其中R^2的所述5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

每个R^{2A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和OH,其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;并且

每个R^{2B}独立地选自D、卤基和OH。

6.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、嘧啶-4-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基、4-甲基噁唑-5-基、4-乙基噁唑-5-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噁唑-5-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、6-羟基吡啶-3-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-氟吡啶-4-基和1-(甲基-d3)-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基。

7.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是H。

8.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4选自吡啶-2-基甲基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基、2-氟苯氧基、羟基(吡啶-2-基)甲基、2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基、(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基、(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基、(2H-吲唑-2-基)甲基、(1H-吲唑-1-基)甲基、(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基、(2,5-二氟苯基)(羟基)甲基、(2,3-二氟苯基)(羟基)甲基、(2-氟苯基)(羟基)甲基、(2-氯苯基)(羟基)甲基、羟基(苯基)甲基、苯基磺酰基、苯并[d]噁唑-4-基甲基、2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基、2-氟-6-((6-甲基-5-氧代基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基、2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基、2-氟-6-((3-氧代哌嗪-1-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)甲基)苄基、2-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基、氨基(2,6-二氟苯基)甲基、(2,6-

二氟苯基)(甲基氨基)甲基、(2,6-二氟苯基)((2-羟乙基)氨基)甲基、氨基(2-氟苯基)甲基、氨基(2,6-二氟苯基)甲基、(3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲基、2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基、(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)吡咯烷-2-基)甲基、2-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-6-氟苄基、(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基、2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基氨基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基、2-(1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟苄基、2-氟-6-(1-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(3-甲基吡啶-2-基)甲氧基、(3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基、(3-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基、(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基、2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苄基和(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基。

9.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中所述5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个C_{1-3}烷基取代;并且

R^4是苯基-C_{1-3}烷基-或吡啶基-C_{1-3}烷基-,其中所述苯基-C_{1-3}烷基-和吡啶基-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2或3个独立地选自OH和卤基的取代基取代。

10.如权利要求1或2所述的化合物,所述化合物选自:

3-(8-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

(S)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)吡咯烷-3-甲酸;

1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氮杂环丁烷-3-甲酸;

3-(2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(2-((7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(4-乙基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(3-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(2-((2H-吲唑-2-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(2-((1H-吲唑-1-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,5-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,3-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(羟基(苯基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(苯基磺酰基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(苯并[d]噁唑-4-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

(R)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((6-甲基-5-氧代基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苄基)-5-

(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

(S)-3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

2-((2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)乙酰胺;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((3-氧代哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

(1S,3S)-3-((2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)环丁烷-1-甲酸

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

(S)-3-(8-氨基-2-(2-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

(R)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸;

3-(8-氨基-2-(氨基(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(甲基氨基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)((2-羟乙基)氨基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(氨基(2-氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(氨基(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

(S)-3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((6-甲基-5-氧代基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(4-(2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(2-(2-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-6-氟苄基)-8-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

2-(4-(2-((8-氨基-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

2-(4-(2-((8-氨基-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基氨基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,

2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-(1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((3-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

(S)-3-(8-氨基-2-(2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(1-(甲基-d3)-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;和

3-(8-氨基-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,

或其药学上可接受的盐。

11.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,或其药学上可接受的盐。

12.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,或其药学上可接受的盐。

13.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是3-(8-氨基-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,或其药学上可接受的盐。

14.一种化合物,所述化合物选自:

(8-氨基-6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯;

3-(8-氨基-5-(6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;

3-(8-氨基-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈;和

3-(8-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(3-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,

或其药学上可接受的盐。

15.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂或载体。

16.如权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途,其中所述疾病或病症是膀胱癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌或头颈癌。

17.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是头颈癌。

18.如权利要求17所述的用途,其中所述头颈癌是头颈部鳞状细胞癌。

19.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是肺癌。

20.如权利要求19所述的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。

21.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是卵巢癌。

22.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是前列腺癌。

23.如权利要求22所述的用途,其中所述前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌。

24.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是乳腺癌。

25.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是膀胱癌。

26.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是结肠直肠癌。

27.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是胰腺癌。

作为A2A/A2B抑制剂的稠合吡嗪衍生物

技术领域

[0001] 本发明提供稠合吡嗪衍生物,所述稠合吡嗪衍生物调节腺苷受体(诸如亚型A2A和A2B)的活性,并且可用于治疗与腺苷受体的活性有关的疾病,包括(例如)癌症、炎症性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病。

背景技术

[0002] 腺苷是细胞外信号传导分子,其可通过许多免疫细胞类型调节免疫应答。腺苷首先被Drury和Szent-Györgyu认为是冠状血管紧张性的生理调节物(Sachdeva,S.和Gupta,M.Saudi Pharmaceutical Journal,2013,21,245-253),然而直至1970年,Sattin和Rall才证明腺苷经由占据细胞表面上的特异性受体来调控细胞功能(Sattin,A.和Rall,T.W.,1970.Mol.Pharmacol.6,13-23;Hasko′,G.等人,2007,Pharmacol.Ther.113,264-275)。

[0003] 腺苷在各种其他生理功能中起至关重要的作用。当连接至三个磷酸酯基时,其参与核酸的合成;其形成ATP,即细胞能量系统的组成组分。腺苷可通过细胞外ATP的酶促分解产生,或也可通过穿过损坏的质膜从受损的神经元和神经胶质细胞释放(Tautenhahn,M.等人Neuropharmacology,2012,62,1756-1766)。腺苷通过对定位于细胞膜上的特异性受体起作用而在外周和中枢神经系统二者中产生各种药理学效应(Matsumoto,T.等人Pharmacol.Res.,2012,65,81-90)。已描述细胞外腺苷产生的替代性路径。这些路径包括通过CD38、CD203a和CD73的协同作用从烟碱酰胺二核苷酸(NAD)而非ATP产生腺苷。腺苷的CD73非依赖性产生也可通过诸如碱性磷酸酶或前列腺特异性磷酸酶的其他磷酸酯来发生。

[0004] 人中存在四种已知的腺苷受体亚型,包括A1、A2A、A2B和A3受体。A1和A2A是高亲和力受体,而A2B和A3是低亲和力受体。腺苷及其激动剂可经由这些受体中的一者或多者起作用,并且可调节腺苷酸环化酶的活性,腺苷酸环化酶是负责增加环状AMP(cAMP)的酶。不同受体对这种酶具有不同的刺激性和抑制性效应。增加的细胞内cAMP浓度可抑制免疫和炎性细胞的活性(Livingston,M.等人,Inflamm.Res.,2004,53,171-178)。

[0005] A2A腺苷受体可在外周和CNS中发出信号,探索激动剂作为消炎药且探索拮抗剂用于神经退行性疾病(Carlsson,J.等人,J.Med.Chem.,2010,53,3748-3755)。在大多数细胞类型中,A2A亚型抑制细胞内钙水平,而A2B使其加强。A2A受体通常似乎抑制来自免疫细胞的炎症性应答(Borrmann,T.等人,J.Med.Chem.,2009,52(13),3994-4006)。

[0006] A2B受体高度表达于胃肠道、膀胱、肺中和肥胖细胞上(Antonioli,L.等人,Nature Reviews Cancer,2013,13,842-857)。尽管A2B受体在结构上与A2A受体密切相关且能够使腺苷酸环化酶活化,但其在功能上是不同的。已假定,这种亚型可利用除腺苷酸环化酶以外的信号转导系统(Livingston,M.等人,Inflamm.Res.,2004,53,171-178)。在所有腺苷受体中,A2B腺苷受体是低亲和力受体,其被认为在生理条件下保持沉默且因细胞外腺苷水平增加而活化(Ryzhov,S.等人,Neoplasia,2008,10,987-995)。A2B腺苷受体的活化可分别通过Gs和Gq蛋白的活化来刺激腺苷酸环化酶和磷脂酶C。也已描述与有丝分裂原活化的蛋白激

酶的偶联(Borrmann,T.等人,J.Med.Chem.,2009,52(13),3994-4006)。

[0007] 在免疫系统中,腺苷信号传导的参与可以是保护组织免疫过度免疫反应的关键调控机制。腺苷可通过许多免疫细胞类型负向调节免疫应答,所述免疫细胞类型包括T细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突细胞、肥胖细胞和骨髓源性抑制细胞(Allard,B.等人Current Opinion in Pharmacology,2016,29,7-16)。

[0008] 在肿瘤中,这种路径受肿瘤微环境劫持且破坏免疫系统的抗肿瘤能力,从而促进癌症进展。在肿瘤微环境中,腺苷主要通过CD39和CD73从细胞外ATP产生。多种细胞类型可通过表达CD39和CD73而产生腺苷。肿瘤细胞、T效应细胞、T调控性细胞、肿瘤相关巨噬细胞、骨髓源性抑制细胞(MDSC)、内皮细胞、癌症相关成纤维细胞(CAF)和间充质基质/干细胞(MSC)情况如此。肿瘤微环境中的低氧、炎症及其他免疫抑制性信号传导可诱导CD39、CD73的表达和随后的腺苷产生。因此,实体肿瘤中的腺苷水平与正常生理条件相比异常地高。

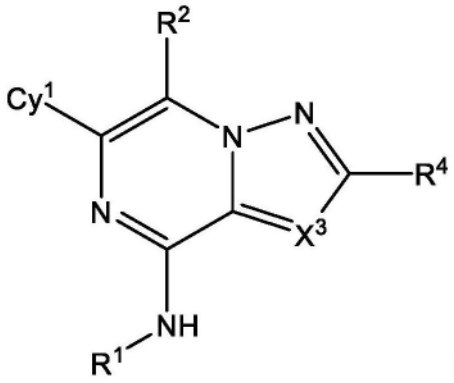
[0009] A2A主要表达在淋巴样源细胞上,包括T效应细胞、T调控性细胞和自然杀伤细胞。阻断A2A受体可阻止暂时使T细胞失活的下游免疫抑制信号。A2B受体主要表达在单核细胞源性细胞上,包括树突细胞、肿瘤相关巨噬细胞、骨髓源性抑制细胞(MDSC)和间充质基质/干细胞(MSC)。在临床前模型中阻断A2B受体可抑制肿瘤生长、阻断转移且增加肿瘤抗原的呈递。

[0010] 就ADORA2A/ADORA2B(A2A/A2B)阻断的安全性概况而言,A2A和A2B受体敲除小鼠均可存活,显示无生长异常且是可育的(Allard,B.等人Current Opinion in Pharmacology,2016,29,7-16)。A2AKO小鼠仅在受LPS激发时展示增加的促炎性细胞因子水平,并且在基线时无炎症证据(Antonioli,L.等人,Nature Reviews Cancer,2013,13,842-857)。A2B KO小鼠展现正常的血小板、红细胞和白细胞计数,但在未经处理的A2B KO小鼠中基线炎症增加(TNF-α、IL-6)(Antonioli,L.等人,Nature Reviews Cancer,2013,13,842-857)。在LPS处理后检测到TNF-α和IL-6的过度产生。A2B KO小鼠也展现增加的介导炎症以及白细胞粘附/滚动的血管粘附分子;增强的肥胖细胞活化;增加的对IgE介导的过敏反应的敏感性和在低氧下增加的血管渗漏和嗜中性粒细胞流入量(Antonioli,L.等人,Nature Reviews Cancer,2013,13,842-857)。

[0011] 总之,本领域中需要开发新的腺苷受体选择性配体(诸如对于亚型A2A和A2B),以供治疗诸如癌症、炎症性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病的疾病。本申请是针对这一需要及其他方面。

发明内容

[0012] 本发明尤其涉及式(I)化合物:

[0013] 

(I),

[0014] 或其药学上可接受的盐,其中组成成员定义于本文中。

[0015] 本发明进一步提供药物组合物,所述药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0016] 本发明进一步提供抑制腺苷受体的活性的方法,所述方法包括使所述受体与式(I)化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0017] 本发明进一步提供治疗与腺苷受体的异常表达相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

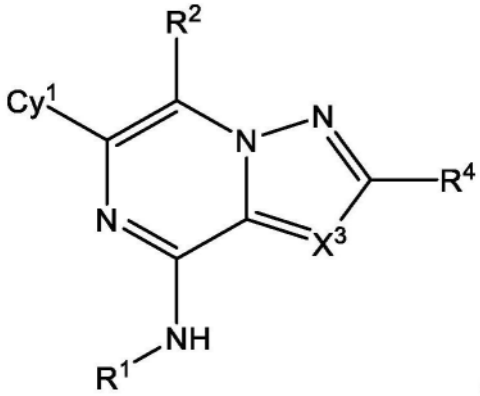
[0018] 本发明进一步提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于本文所述的任一方法中。

[0019] 本发明进一步提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于本文所述的任一方法中的药剂。

具体实施方式

[0020] 化合物

[0021] 本申请尤其提供式(I)化合物:

[0022] 

(I)

[0023] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0024] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$,其中R^1的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代;

[0025] 每个R^{a1}、R^{b1}、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}烯基和C_{2-6}炔基,其中R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地被1、2、3或4

个独立选择的R^{1A}取代基取代；

[0026] 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}烯基和C_{2-6}炔基；

[0027] 每个R^{1A}独立地选自OH、CN、卤基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、氨基、C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基；

[0028] X^3是N或CR^3；

[0029] R^3选自H、D、卤基、OH、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-5}环烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、硫基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}烷基亚磺酰基、C_{1-3}烷基磺酰基、氨甲酰基、C_{1-3}烷基氨甲酰基、二(C_{1-3}烷基)氨甲酰基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基氨基、C_{1-3}烷氧基羰基氨基、C_{1-3}烷基羰基氧基、氨基羰基氧基、C_{1-3}烷基氨基羰基氧基、二(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；

[0030] Cy^1选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基，其中Cy^1的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^7取代基取代；

[0031] 每个R^7独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a7}、SR^{a7}、$NHOR^{a7}$、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(=NR^{e7})R^{b7}$、$C(=NOH)R^{b7}$、$C(=NCN)R^{b7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NOH)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NCN)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}S(O)R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$、$OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$、$OS(O)_2R^{b7}$、$SF_5$、$P(O)R^{f7}R^{g7}$、$OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$、$P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$和$BR^{j7}R^{k7}$，其中$R^7$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{7A}$取代基取代；

[0032] 每个R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{7A}取代基取代；

[0033] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c7}和R^{d7}与它们所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{7A}取代基取代；

[0034] 每个R^{e7}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}烯基和C_{2-6}炔基；

[0035] 每个R^{f7}和R^{g7}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0036] 每个R^{h7}和R^{i7}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0037] 每个R^{j7}和R^{k7}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原子的任一R^{j7}和R^{k7}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被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^{7A}独立地选自OH、NO_2、CN、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、氰基-C_{1-6}烷基、HO-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{3-5}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、硫基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基亚磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨甲酰基、C_{1-6}烷基氨甲酰基、二(C_{1-6}烷基)氨甲酰基、羧基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷氧基羰基氨基、C_{1-6}烷基羰基氧基、氨基羰基氧基、C_{1-6}烷基氨基羰基氧基、二(C_{1-6}烷基)氨基羰基氧基、C_{1-6}烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C_{1-6}烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基氨基和二(C_{1-6}烷基)氨基羰基氨基；

[0040] R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、$OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$和$BR^{j2}R^{k2}$，其中$R^2$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{2A}取代基取代；

[0041] R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$和$BR^{j4}R^{k4}$，其中$R^4$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、

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

[0042] 条件是：

[0043] (a)当R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基，其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{2A}取代基取代时，

[0044] 则R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$和$BR^{j4}R^{k4}$，其中$R^4$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0045] 或者，可替代地，

[0046] (b)当R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、$OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$和$BR^{j2}R^{k2}$，其中$R^2$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{2A}取代基取代时，

[0047] 则R^4选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$和$BR^{j4}R^{k4}$，其中$R^4$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$

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

[0048] 每个R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}和R^{d2}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}和R^{d2}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{2A}取代基取代；

[0049] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{2A}取代基取代；

[0050] 每个R^{e2}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0051] 每个R^{f2}和R^{g2}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0052] 每个R^{h2}和R^{i2}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0053] 每个R^{j2}和R^{k2}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0054] 或者连接至同一B原子的任一R^{j2}和R^{k2}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被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；

[0055] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NOH)R^{b21}$、$C(=NCN)R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$和$BR^{j21}R^{k21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{2B}$取代基取代；

[0056] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷

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

[0057] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c21}和R^{d21}与它们所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2B}取代基取代；

[0058] 每个R^{e21}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0059] 每个R^{f21}和R^{g21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0060] 每个R^{h21}和R^{i21}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0061] 每个R^{j21}和R^{k21}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0062] 或者连接至同一B原子的任一R^{j21}和R^{k21}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被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；

[0063] 每个R^{2B}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a22}、SR^{a22}、$NHOR^{a22}$、C(O)R^{b22}、C(O)$NR^{c22}R^{d22}$、C(O)$NR^{c22}(OR^{a22})$、C(O)OR^{a22}、OC(O)R^{b22}、OC(O)$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(O)R^{b22}、NR^{c22}C(O)OR^{a22}、NR^{c22}C(O)$NR^{c22}R^{d22}$、C(=NR^{e22})R^{b22}、C(=NOH)R^{b22}、C(=NCN)R^{b22}、C(=NR^{e22})$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(=NR^{e22})$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(=NOH)$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(=NCN)$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}、NR^{c22}S(O)$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}S(O)R^{b22}、NR^{c22}S(O)$_2R^{b22}$、NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}、NR^{c22}S(O)$_2NR^{c22}R^{d22}$、S(O)R^{b22}、S(O)$NR^{c22}R^{d22}$、S(O)$_2R^{b22}$、S(O)$_2NR^{c22}R^{d22}$、OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}、OS(O)$_2R^{b22}$、SF_5、P(O)$R^{f22}R^{g22}$、OP(O)$(OR^{h22})(OR^{i22})$、P(O)$(OR^{h22})(OR^{i22})$和$BR^{j22}R^{k22}$，其中R^{2B}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2C}取代基取代；

[0064] 每个R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}和R^{d22}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}和R^{d22}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2C}取代基取代；

[0065] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c22}和R^{d22}与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其中所述4、5、6或7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2C}取代基取代；

[0066] 每个R^{e22}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}烯基和C_{2-6}炔基；

[0067] 每个R^{f22}和R^{g22}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0068] 每个R^{h22}和R^{i22}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0069] 每个R^{j22}和R^{k22}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0070] 或者连接至同一B原子的任一R^{j22}和R^{k22}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被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；

[0071] 每个R^{2C}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_{3-5}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}烷硫基、C_{1-3}烷基亚磺酰基、C_{1-3}烷基磺酰基、氨甲酰基、C_{1-3}烷基氨甲酰基、二(C_{1-3}烷基)氨甲酰基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基氨基、C_{1-3}烷氧基羰基氨基、C_{1-3}烷基羰基氧基、氨基羰基氧基、C_{1-3}烷基氨基羰基氧基、二(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；

[0072] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0073] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0074] 每个R^{e4}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}烯基和C_{2-6}炔基；

[0075] 每个R^{f4}和R^{g4}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0076] 每个R^{h4}和R^{i4}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0077] 每个R^{j4}和R^{k4}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0078] 或者连接至同一B原子的任一R^{j4}和R^{k4}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被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；

[0079] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NOH)R^{b41}$、$C(=NCN)R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$和$BR^{j41}R^{k41}$，其中$R^{4A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4B}$取代基取代；

[0080] 每个R^{a41}、R^{b41}、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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0081] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c41}和R^{d41}与它们所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0082] 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}烯基和C_{2-6}炔基；

[0083] 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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0084] 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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0085] 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；

[0086] 或者连接至同一B原子的任一R^{j41}和R^{k41}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被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^{4B}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(=NR^{e42})R^{b42}$、$C(=NOH)R^{b42}$、$C(=NCN)R^{b42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}$、

$NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$OS(O)_2R^{b42}$、$SF_5$、$P(O)R^{f42}R^{g42}$、$OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、$P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$和$BR^{j42}R^{k42}$，其中$R^{4B}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4C}$取代基取代；

[0088] 每个R^{a42}、R^{b42}、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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0089] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c42}和R^{d42}与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其中所述4、5、6或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；

[0090] 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}烯基和C_{2-6}炔基；

[0091] 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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0092] 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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0093] 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；

[0094] 或者连接至同一B原子的任一R^{j42}和R^{k42}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被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；

[0095] 每个R^{4C}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$、$C(O)OR^{a43}$、$OC(O)R^{b43}$、$OC(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(O)R^{b43}$、$NR^{c43}C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(=NR^{e43})R^{b43}$、$C(=NOH)R^{b43}$、$C(=NCN)R^{b43}$、$C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NOH)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NCN)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)R^{b43}$、$S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$OS(O)_2R^{b43}$、$SF_5$、$P(O)R^{f43}R^{g43}$、$OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、$P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$和$BR^{j43}R^{k43}$，其中$R^{4C}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂

芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0096] 每个R^{a43}、R^{b43}、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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0097] 或者,连接至同一N原子的任一R^{c43}和R^{d43}与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基,其中所述4、5、6或7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0098] 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}烯基和C_{2-6}炔基;

[0099] 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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-;

[0100] 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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-;

[0101] 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;

[0102] 或者连接至同一B原子的任一R^{j43}和R^{k43}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基,所述杂环烷基任选地被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;

[0103] 每个R^{4D}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-7元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-7元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a44}、SR^{a44}、$NHOR^{a44}$、$C(O)R^{b44}$、$C(O)NR^{c44}R^{d44}$、$C(O)NR^{c44}(OR^{a44})$、$C(O)OR^{a44}$、$OC(O)R^{b44}$、$OC(O)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(O)R^{b44}$、$NR^{c44}C(O)OR^{a44}$、$NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}$、$C(=NR^{e44})R^{b44}$、$C(=NOH)R^{b44}$、$C(=NCN)R^{b44}$、$C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}S(O)R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)_2R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$、$S(O)R^{b44}$、$S(O)NR^{c44}R^{d44}$、$S(O)_2R^{b44}$、$S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$、$OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}$、$OS(O)_2R^{b44}$、$SF_5$、$P(O)R^{f44}R^{g44}$、$OP(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$、$P(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$和$BR^{j44}R^{k44}$,其中$R^{4D}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、苯基、$C_{3-7}$环烷基、5-7元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-7元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4E}$取代基取代;

[0104] 每个R^{a44}、R^{b44}、R^{c44}和R^{d44}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、苯基、C_{3-7}环烷基、5-7元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-7元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^{a44}、R^{b44}、R^{c44}和R^{d44}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-7元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、

C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-7元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4E}取代基取代；

[0105] 或者,连接至同一N原子的任一R^{c44}和R^{d44}与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基,其中所述4、5、6或7元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4E}取代基取代；

[0106] 每个R^{e44}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}烯基和C_{2-6}炔基；

[0107] 每个R^{f44}和R^{g44}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、苯基、C_{3-7}环烷基、5-7元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-7元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0108] 每个R^{h44}和R^{i44}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、苯基、C_{3-7}环烷基、5-7元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-7元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

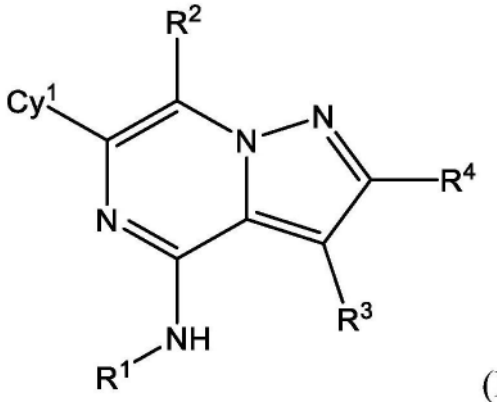
[0109] 每个R^{j44}和R^{k44}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0110] 或者连接至同一B原子的任一R^{j44}和R^{k44}与它们所连接的B原子一起形成5或6元杂环烷基,所述杂环烷基任选地被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

[0111] 每个R^{4E}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_{3-5}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}烷硫基、C_{1-3}烷基亚磺酰基、C_{1-3}烷基磺酰基、氨甲酰基、C_{1-3}烷基氨甲酰基、二(C_{1-3}烷基)氨甲酰基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基氨基、C_{1-3}烷氧基羰基氨基、C_{1-3}烷基羰基氧基、氨基羰基氧基、C_{1-3}烷基氨基羰基氧基、二(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。

[0112] 在一些实施方案中,与“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“环烷基”、“杂环烷基”或“杂芳基”取代基或“-C_{1-6}烷基-”、“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”连接基团中的任一者的碳原子连接的1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子各自任选地被氘原子置换。

[0113] 在一些实施方案中,本文所提供的式(I)化合物或其药学上可接受的盐是式(II)化合物：

[0114] 

(II),

[0115] 或其药学上可接受的盐。

[0116] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^1的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代。

[0117] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基。

[0118] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^1是H或C_{1-3}烷基。

[0119] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^1是H。

[0120] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^3选自H、D、卤基、OH、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-5}环烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基、二(C_{1-3}烷基)氨基、硫基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}烷基亚磺酰基、C_{1-3}烷基磺酰基、氨甲酰基、C_{1-3}烷基氨甲酰基、二(C_{1-3}烷基)氨甲酰基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基氨基、C_{1-3}烷氧基羰基氨基、C_{1-3}烷基羰基氧基、氨基羰基氧基、C_{1-3}烷基氨基羰基氧基、二(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。

[0121] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^3选自H、D、卤基、OH、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0122] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^3是CN或H。

[0123] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^3是H。

[0124] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基和C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基和C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0125] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0126] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$。

[0127] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$。

[0128] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环

烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立选择的R^{2B}取代基取代。

[0129] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基。

[0130] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代;并且

[0131] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$。

[0132] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中R^2的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0133] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$。

[0134] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基。

[0135] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中R^2的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0136] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$;并且

[0137] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基。

[0138] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自环丙基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡啶-(2H)-基和吡啶酮基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0139] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$。

[0140] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0141] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自环丙基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡啶-(2H)-基和吡啶酮基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0142] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$;并且

[0143] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0144] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基,其中R^2的所述苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0145] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$,其中$R^{2A}$的所述苯基、$C_{3-7}$环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;

[0146] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;并且

[0147] 每个R^{2B}独立地选自卤基、OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基。

[0148] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中R^2的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0149] 每个R^{2A}独立地选自卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和$C(O)NR^{c21}R^{d21}$,其中R^{2A}的所述C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;

[0150] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}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^{2B}独立地选自卤基和OH。

[0152] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自环丙基、噁唑基、三唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡啶-(2H)-基和吡啶酮基,其各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0153] 每个R^{2A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$,其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基任选地被1、2或3个独立选择的$R^{2B}$取代基取代;

[0154] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基;并且

[0155] 每个R^{2B}独立地选自卤基和OH。

[0156] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自1-(三氟甲基)环丙-1-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、嘧啶-4-基、3,6-二氢吡啶-4-基-1(2H)-甲酰胺、吡啶-4-基、4-(1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、2,2-二氟-

1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基。

[0157] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自1-(三氟甲基)环丙-1-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、嘧啶-4-基、3,6-二氢吡啶-4-基-1(2H)-甲酰胺、吡啶-4-基、4-(1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基。

[0158] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自1-(三氟甲基)环丙-1-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、嘧啶-4-基、3,6-二氢吡啶-4-基-1(2H)-甲酰胺和吡啶-4-基。

[0159] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0160] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$,其中$R^{4A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代。

[0161] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{4B}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-。

[0162] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$。

[0163] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;并且

[0164] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$。

[0165] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$和$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-6}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0166] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2和OR^{a41}。

[0167] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0168] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0169] 在一些实施方案中，连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0170] 在一些实施方案中，连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-10元杂环烷基，其中所述4-10元杂环烷基任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0171] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$和$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-6}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0172] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2和OR^{a41}；

[0173] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；并且

[0174] 每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0175] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自C_{1-6}烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0176] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2和OR^{a41}。

[0177] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤

代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0178] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基。

[0179] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0180] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0181] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基，其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0182] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$，其中$R^{4A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、苯基、$C_{3-7}$环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂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；

[0183] 每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基，其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；并且

[0184] 每个R^{4B}独立地选自卤基、OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基。

[0185] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-和(4-7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^{4A}取代基取代；

[0186] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、苯基和4-7元杂环烷基，其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C_{1-6}烷基、苯基和4-7元杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0187] 每个R^{4A}独立地选自卤基、4-7元杂环烷基和OH，其中R^{4A}的所述4-7元杂环烷基任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代；并且

[0188] 每个R^{4B}独立地选自卤基、OH和C_{1-4}烷基。

[0189] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0190] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2和OR^{a41}；

[0191] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0192] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基；并且

[0193] 每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0194] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)-氮杂环丁烷基、C(O)-吡咯烷基、C(O)-哌啶基、C(O)$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NHC(O)OC_{1-6}$烷基、(氮杂环丁烷基)-C_{1-6}烷基、(吡啶基)-C_{1-6}烷基、(苯基)-C_{1-6}烷基、(氟苯基)-C_{1-6}烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、NH-(苯基)和吡啶基。

[0195] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)-氮杂环丁烷基、C(O)-吡咯烷基、C(O)-哌啶基、C(O)$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NHC(O)OC_{1-6}$烷基、(氮杂环丁烷基)-C_{1-6}烷基、(吡啶基)-C_{1-6}烷基、(苯基)-C_{1-6}烷基、(氟苯基)-C_{1-6}烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、NH-(苯基)、吡啶基和(吡咯并[3,2-b]吡啶基)-C_{1-6}烷基，

[0196] 其中每个C_{1-6}烷基和氮杂环丁烷基任选地被1或2个OH基团取代；并且每个吡啶基任选地被甲基哌嗪基取代。

[0197] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)-氮杂环丁烷基、C(O)-吡咯烷基、C(O)-哌啶基、C(O)$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NHC(O)OC_{1-6}$烷基、(氮杂环丁烷基)-C_{1-6}烷基、(吡啶基)-C_{1-6}烷基、(苯基)-C_{1-6}烷基、(氟苯基)-C_{1-6}烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、NH-(苯基)和吡啶基，

[0198] 其中每个C_{1-6}烷基和氮杂环丁烷基任选地被1或2个OH基团取代；并且每个吡啶基任选地被甲基哌嗪基取代。

[0199] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自C(O)$NHCH_2CH_3$、C(O)$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、C(O)$N(CH_2CH_3)_2$、$NHC(O)OCH_2CH_3$、C(O)-氮杂环丁烷基、C(O)-羟基氮杂环丁烷基、C(O)-吡咯烷基、C(O)-哌啶基、CH_2-氮杂环丁烷基、CH_2-吡啶基、CH_2-氟苯基、CH(OH)-氟苯基、NH-苯基、3,6-二氢-2H-吡喃基、(甲基哌嗪基)吡啶基和(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基。

[0200] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^4选自C(O)$NHCH_2CH_3$、C(O)$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、C(O)$N(CH_2CH_3)_2$、$NHC(O)OCH_2CH_3$、C(O)-氮杂环丁烷基、C(O)-羟基氮杂环丁烷基、C(O)-吡咯烷基、C(O)-哌啶基、CH_2-氮杂环丁烷基、CH_2-吡啶基、CH_2-氟苯基、CH(OH)-氟苯基、NH-苯基、3,6-二氢-2H-吡喃基和(甲基哌嗪基)吡啶基。

[0201] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)$NR^{c2}R^{d2}$、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)$NR^{c2}R^{d2}$、S(O)R^{b2}和S(O)$_2R^{b2}$。

[0202] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}和R^{d2}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0203] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)$NR^{c2}R^{d2}$、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)$NR^{c2}R^{d2}$、S(O)R^{b2}和S(O)$_2R^{b2}$；并且

[0204] 每个R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}和R^{d2}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0205] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和CN。

[0206] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^2选自H、二氟乙基、溴和CN。

[0207] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}和S(O)$_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0208] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0209] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、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)$NR^{c41}R^{d41}$、S(O)R^{b41}和S(O)$_2R^{b41}$。

[0210] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}和S(O)$_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0211] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基;并且

[0212] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、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)$NR^{c41}R^{d41}$、S(O)R^{b41}和S(O)$_2R^{b41}$。

[0213] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^4选自苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$和NR^{c4}C(O)OR^{a4},其中每个C_{1-6}烷基任选地被1或2个OH基团取代;并且所述苯基-C_{1-6}烷基-任选地被1或2个独立选择的卤基取代。

[0214] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0215] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,每个R^4选自苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和C(O)$NR^{c4}R^{d4}$,其中R^4的所述苯基-C_{1-6}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立地选自OH和卤基的取代基取代;并且

[0216] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0217] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^4选自苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(O)OR^{a4},其中每个C_{1-6}烷基任选地被1或2个OH基团取代;并且所述苯基-C_{1-6}烷基-任选地被1或2个独立选择的卤基取代;并且

[0218] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0219] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,R^4选自C(O)NHCH_2CH_3、-CH_2-吡啶基、CH_2-氟苯基和CH(OH)-氟苯基。

[0220] 在式(II)的一些实施方案中,R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、

SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、$OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$和$BR^{j2}R^{k2}$，其中$R^2$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{2A}取代基取代；并且

[0221] R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$和$BR^{j4}R^{k4}$，其中$R^4$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0222] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是C_{6-10}芳基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^7取代基取代。

[0223] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是苯基，其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代。

[0224] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0225] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是苯基，其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代；并且

[0226] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0227] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是被1或2个独立选择的R^7取代基取代的苯基；并且

[0228] 每个R^7独立地选自卤基和CN。

[0229] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是未取代的苯基。

[0230] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是氰基苯基。

[0231] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是3-氰基苯基。

[0232] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是3-氰基苯基或3-氰基-2-氟苯基。

[0233] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，Cy^1是被$C(O)NR^{c7}R^{d7}$取代的苯基，其中R^{c7}和R^{d7}各自独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0234] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,Cy^1是被$C(O)NH_2$取代的苯基。

[0235] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,Cy^1是3-甲酰基苯基。

[0236] 在式(I)和(II)的一些实施方案中:

[0237] R^1是H;

[0238] Cy^1是C_{6-10}芳基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^7取代基取代;并且

[0239] R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0240] 在式(I)和(II)的一些实施方案中:

[0241] R^1是H;

[0242] Cy^1是苯基,其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代;并且

[0243] R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0244] 在式(I)和(II)的化合物的一些实施方案中:

[0245] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基;

[0246] R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0247] R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0248] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$;

[0249] 每个R^{c21}和R^{d21}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_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;

[0250] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$;

[0251] Cy^1是C_{6-10}芳基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^7取代基取代;

[0252] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^4独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基;

[0253] 或者,连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基;

[0254] 每个R^{a41}、R^{b41}、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}烯基和C_{2-6}炔基;并且

[0255] 每个R^{7}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0256] 在式(I)和(II)的化合物的一些实施方案中:

[0257] R^{1}选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基;

[0258] R^{2}选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$和$S(O)_2R^{b2}$;

[0259] R^{4}选自C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^{4}的所述C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0260] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$;

[0261] Cy^{1}是C_{6-10}芳基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{7}取代基取代;

[0262] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基;

[0263] 或者,连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基;

[0264] 每个R^{a41}、R^{b41}、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}烯基和C_{2-6}炔基;并且

[0265] 每个R^{7}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0266] 在式(I)和(II)的化合物的一些实施方案中:

[0267] R^{1}是H;

[0268] R^{2}选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中R^{2}的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0269] R^{4}选自C_{1-6}烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$,其中R^{4}的所述C_{1-6}烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0270] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$;

[0271] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基;

[0272] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、

C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2和OR^{a41}；

[0273] Cy^1是苯基，其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代；

[0274] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0275] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基；

[0276] 每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；并且

[0277] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0278] 在式(I)和(II)的化合物的一些实施方案中：

[0279] R^1是H；

[0280] R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和CN；

[0281] R^4选自苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$，其中每个C_{1-6}烷基任选地被1或2个OH基团取代；并且所述苯基-C_{1-6}烷基-任选地被1或2个独立选择的卤基取代；

[0282] Cy^1是苯基，其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代；

[0283] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0284] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基；并且

[0285] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0286] 在式(I)和(II)的化合物的一些实施方案中：

[0287] R^1是H；

[0288] R^2选自环丙基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡啶-(2H)-基和吡啶酮基，其各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代；

[0289] R^4选自$C(O)NHC_{1-6}$烷基、C(O)-氮杂环丁烷基、C(O)-吡咯烷基、C(O)-哌啶基、$C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$、$NHC(O)OC_{1-6}$烷基、(氮杂环丁烷基)-C_{1-6}烷基、(吡啶基)-C_{1-6}烷基、(苯基)-C_{1-6}烷基、(氟苯基)-C_{1-6}烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、NH-(苯基)和吡啶基，其中每个C_{1-6}烷基和氮杂环丁烷基任选地被1或2个OH基团取代；并且每个吡啶基任选地被甲基哌嗪基取代；

[0290] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$；

[0291] Cy^1是氰基苯基；并且

[0292] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0293] 在式(I)和(II)的化合物的一些实施方案中：

[0294] R^1是H；

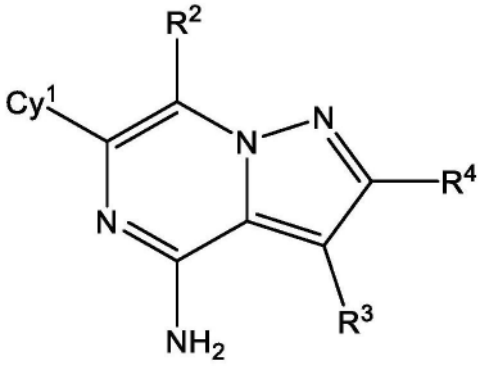
[0295] R^2选自H、二氟乙基、溴和CN；

[0296] R^4选自苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$，其中每个C_{1-6}烷基任选地被1或2个OH基团取代；并且所述苯基-C_{1-6}烷基-任选地被1或2个独立选择的卤基取代；

[0297] Cy^1是氰基苯基；并且

[0298] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0299] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,化合物是式(IIa)化合物:

[0300] 

(IIa),

[0301] 或其药学上可接受的盐,其中变量R^2、R^3、R^4和Cy^1是根据本文针对式(I)和(II)的化合物所提供的定义来定义。

[0302] 在式(IIa)的一些实施方案中,

[0303] R^3是H或CN;

[0304] Cy^1是被1或2个独立选择的R^7取代基取代的苯基;

[0305] 每个R^7独立地选自卤基和CN;

[0306] R^2选自苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基,其中R^2的所述苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0307] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$,其中$R^{2A}$的所述苯基、$C_{3-7}$环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;

[0308] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0309] 每个R^{2B}独立地选自卤基、OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基;

[0310] R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0311] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基,其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0312] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)$

$NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基和4-7元杂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；

[0313] 每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基，其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；并且

[0314] 每个R^{4B}独立地选自卤基、OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基。

[0315] 在式(IIa)的一些实施方案中，

[0316] R^3是H或CN；

[0317] Cy^1是3-氰基苯基或3-氰基-2-氟苯基；

[0318] R^2选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基，其中R^2的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代；

[0319] 每个R^{2A}独立地选自卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和$C(O)NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代；

[0320] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；并且

[0321] 每个R^{2B}独立地选自卤基和OH。

[0322] R^4选自苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-和(4-7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^{4A}取代基取代；

[0323] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、苯基和4-7元杂环烷基，其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C_{1-6}烷基、苯基和4-7元杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0324] 每个R^{4A}独立地选自卤基、4-7元杂环烷基和OH，其中R^{4A}的所述4-7元杂环烷基任选地被1或2个独立选择的R^{4B}取代基取代；并且

[0325] 每个R^{4B}独立地选自卤基、OH和C_{1-4}烷基。

[0326] 在式(IIa)的一些实施方案中，

[0327] R^3是H或CN；

[0328] Cy^1是被1或2个独立选择的R^7取代基取代的苯基；

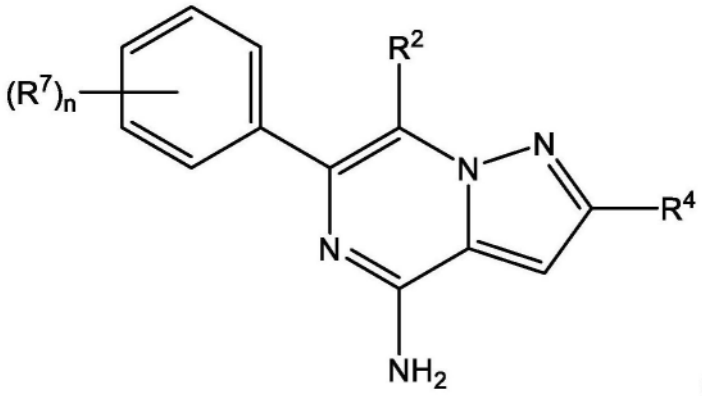
[0329] 每个R^7独立地选自卤基和CN；

[0330] R^2选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和CN；

[0331] R^4选自苯基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和$C(O)NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述苯基-C_{1-6}烷基-和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立地选自OH和卤基的取代基取代；并且

[0332] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

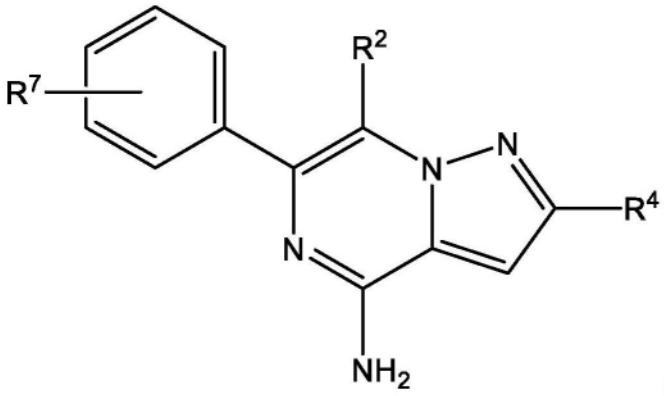
[0333] 在式(I)和(II)的一些实施方案中，化合物是式(IIb)化合物：

[0334] 

(IIb),

[0335] 或其药学上可接受的盐,其中n是0至4的整数,并且其中变量R^2、R^4和R^7是根据本文针对式(I)和(II)的化合物所提供的定义来定义。

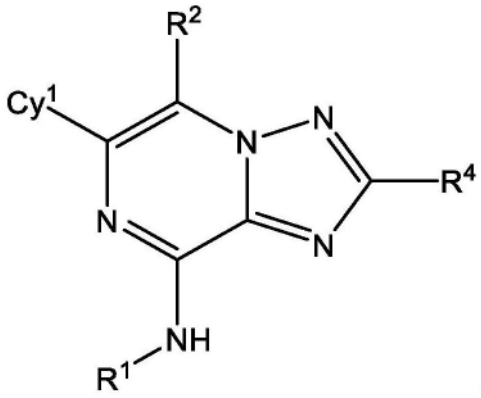
[0336] 在式(I)和(II)的一些实施方案中,化合物是式(IIc)化合物:

[0337] 

(IIc),

[0338] 或其药学上可接受的盐,其中变量R^2、R^4和R^7是根据本文针对式(I)和(II)的化合物所提供的定义来定义。

[0339] 在一些实施方案中,本文所提供的式(I)化合物或其药学上可接受的盐是式(III)化合物:

[0340] 

(III),

[0341] 或其药学上可接受的盐。

[0342] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^1的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{1A}取代基取代。

[0343] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤

代烷基。

[0344] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^1是H或C_{1-6}烷基。

[0345] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^1是H。

[0346] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自H、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0347] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0348] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$。

[0349] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0350] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$,其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;

[0351] 每个R^{a21}、R^{241}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^{a21}、R^{241}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;并且

[0352] 每个R^{2B}独立地选自D、卤基、OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基。

[0353] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代;并且

[0354] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$。

[0355] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基,其中R^2的所述5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0356] 每个R^{2A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和OH,其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;并且

[0357] 每个R^{2B}独立地选自D、卤基和OH。

[0358] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中R^2的所述5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0359] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$。

[0360] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0361] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中R^2的所述5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0362] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$;并且

[0363] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0364] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是5-6元杂芳基,其任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0365] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是5-6元杂芳基。

[0366] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是5-6元杂环烷基。

[0367] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、嘧啶-4-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基、4-甲基噁唑-5-基、4-乙基噁唑-5-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基、2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噁唑-5-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、6-羟基吡啶-3-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-氟吡啶-4-基和1-(甲基-d3)-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基。

[0368] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、嘧啶-4-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基、1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基、4-甲基噁唑-5-基、4-乙基噁唑-5-基和3-甲基吡啶-4-基。

[0369] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是吡啶酮基。

[0370] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基。

[0371] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是嘧啶-4-基。

[0372] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自由以下组成的组:1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基、嘧啶-4-基和2,6-二甲基吡啶-4-基。

[0373] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1或2个独立选择的R^{4A}取代基取代。

[0374] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$和$S(O)_2R^{b41}$,其中$R^{4A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基-、$C_{3-10}$环烷基-$C_{1-6}$烷基-、(5-10元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-10元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的$R^{4B}$取代基取代。

[0375] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0376] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4是H。

[0377] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0378] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是H。

[0379] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基或咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基;并且R^4是H。

[0380] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^2是H;并且R^4是-$NHC(O)OC_{1-6}$烷基。

[0381] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$。

[0382] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0383] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$;并且

[0384] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0385] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$。

[0386] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4是$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$。

[0387] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0388] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$;并且

[0389] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0390] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4是-$NHC(O)OC_{1-6}$烷基。

[0391] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4是-$NHC(O)OCH_2CH_3$。

[0392] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0393] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳

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

[0394] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和$S(O)_2R^{b41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0395] 每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基，其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代；

[0396] 每个R^{4B}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-3}烷基-、(C_{3-6}环烷基)-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-、CN、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$和$S(O)_2R^{b42}$，其中R^{4B}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-3}烷基-、(C_{3-6}环烷基)-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-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0397] 每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基，其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代；

[0398] 每个R^{4C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a43}、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$和$S(O)_2R^{b43}$，其中R^{4C}的所述C_{1-6}烷基任选地被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代；

[0399] 每个R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基，其中R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}的所述C_{1-6}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代；

[0400] 或者，连接至同一N原子的任一R^{c43}和R^{d43}与它们所连接的N原子一起形成4、5或6元杂环烷基，其中所述4、5或6元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代；并且

[0401] 每个R^{4D}独立地选自C_{1-3}烷基和OH。

[0402] 在式(I)和(III)的一些实施方案中，R^4选自苯基-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述苯基-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代；

[0403] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自苯基、4-7元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-，其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述苯基、4-7元杂环烷基和(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^{4A}取代基取代；

[0404] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、5-6元杂芳基、(4-10元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a41}、$S(O)_2R^{b41}$和$NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和(4-10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^{4B}取代基取代;

[0405] 每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和5-6元杂芳基,其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0406] 每个R^{4B}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、CN、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)OR^{a42}$和$NR^{c42}R^{d42}$,其中R^{4B}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基和(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^{4C}取代基取代;

[0407] 每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环烷基,其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代;

[0408] 每个R^{4C}独立地选自C_{1-6}烷基、CN、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$和$S(O)_2R^{b43}$,其中R^{4C}的所述C_{1-6}烷基任选地被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0409] 每个R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}的所述C_{1-6}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0410] 或者,连接至同一N原子的任一R^{c43}和R^{d43}与它们所连接的N原子一起形成4、5或6元杂环烷基,其中所述4、5或6元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0411] 每个R^{4D}独立地选自C_{1-3}烷基和OH。

[0412] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-6}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;并且

[0413] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、SR^{a41}和$NR^{c41}R^{d41}$,其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4B}取代基取代。

[0414] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}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;

[0415] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、CN、OR^{a41}、SR^{a41}和$NR^{c41}R^{d41}$,其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-和(4-10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^{4B}取代基取代;

[0416] 每个R^{4B}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OR^{a42}、$COOR^{a42}$和$NR^{c42}R^{d42}$;

[0417] 每个R^{a4}和R^{b4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基和氮杂环丁烷基,其中所述苯基任选地被1或2个选自卤基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的基团取代;

[0418] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H和C_{1-6}烷基;并且

[0419] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0420] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0421] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和OR^{a41};并且

[0422] 每个R^{a41}独立地选自H和C_{1-3}烷基。

[0423] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4是C_6芳基-C_{1-3}烷基-,其任选地被1、2或3个独立地选自OH和卤基的取代基取代。

[0424] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自吡啶-2-基甲基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基、2-氟苯氧基、羟基(吡啶-2-基)甲基、2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基、(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基、(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基、(2H-吲唑-2-基)甲基、(1H-吲唑-1-基)甲基、(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基、(2,5-二氟苯基)(羟基)甲基、(2,3-二氟苯基)(羟基)甲基、(2-氟苯基)(羟基)甲基、(2-氯苯基)(羟基)甲基、羟基(苯基)甲基、苯基磺酰基、氮杂环丁烷-1-羰基、苯并[d]噁唑-4-基甲基、2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基、2-氟-6-((6-甲基-5-氧代基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基、2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基、2-氟-6-((3-氧代哌嗪-1-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)甲基)苄基、2-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基、氨基(2,6-二氟苯基)甲基、(2,6-二氟苯基)(甲基氨基)甲基、(2,6-二氟苯基)((2-羟乙基)氨基)甲基、氨基(2-氟苯基)甲基、氨基(2,6-二氟苯基)甲基、(3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲基、2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基、(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)吡咯烷-2-基)甲基、2-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-6-氟苄基、(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基、2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苯基)(羟基)甲基、2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基氨基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基、2-(1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟苄基、2-氟-6-(1-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(3-甲基吡啶-2-基)甲氧基、(3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基、(3-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基、(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基、2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苄基和(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基。

[0425] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,R^4选自吡啶-2-基甲基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基、2-氟苯氧基、羟基(吡啶-2-基)甲基、2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲基、吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基、(2H-吲唑-2-基)甲基、1H-吲唑-1-基)甲基、(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基、(2,5-二氟苯基)(羟基)甲基、(2,3-二氟苯基)(羟基)甲基、(2-氟苯基)(羟基)甲基、(2-氯苯基)(羟基)甲基、羟

基(苯基)甲基、苯基磺酰基和氮杂环丁烷-1-羰基。

[0426] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是C_{6-10}芳基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^7取代基取代。

[0427] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是苯基,其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代。

[0428] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0429] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是苯基,其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代;并且

[0430] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0431] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是被1或2个独立选择的R^7取代基取代的苯基;并且

[0432] 每个R^7独立地选自卤基和CN。

[0433] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是苯基,其任选地被1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、卤基和CN的取代基取代。

[0434] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是苯基,其任选地被1或2个独立地选自C_{1-6}烷基和CN的取代基取代。

[0435] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是未取代的苯基。

[0436] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是氰基苯基或氰基氟苯基。

[0437] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是氰基苯基。

[0438] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,Cy^1是3-氰基苯基或3-氰基-2-氟苯基。

[0439] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

[0440] R^1是H;

[0441] Cy^1是C_{6-10}芳基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^7取代基取代;并且

[0442] R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0443] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

[0444] R^1是H;

[0445] Cy^1是苯基,其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代;并且

[0446] R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代。

[0447] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

[0448] R^1是H或C_{1-6}烷基;

[0449] R^2是5-6元杂芳基,其任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0450] R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0451] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、CN、OR^{a41}、SR^{a41}和$NR^{c41}R^{d41}$,其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-和(4-10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^{4B}取代基取代;

[0452] 每个R^{4B}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OR^{a42}、$COOR^{a42}$和$NR^{c42}R^{d42}$。

[0453] Cy^1是苯基,其任选地被1、2或3个独立选择的R^7取代基取代;

[0454] 每个R^{a4}和R^{b4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基和氮杂环丁烷基,其中所述苯基任选地被1或2个选自卤基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的基团取代;

[0455] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0456] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H和C_{1-6}烷基;并且

[0457] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和CN。

[0458] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

[0459] R^1是H或C_{1-6}烷基;

[0460] R^2是5-6元杂芳基,其任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0461] R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0462] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和OR^{a41};

[0463] Cy^1是苯基,其任选地被1或2个独立地选自C_{1-6}烷基和CN的取代基取代;并且

[0464] 每个R^{a41}独立地选自H和C_{1-3}烷基。

[0465] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

[0466] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基;

[0467] R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基;

[0468] R^4选自$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$;

[0469] Cy^1是C_{6-10}芳基,其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^7取代基取代;

[0470] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基;并且

[0471] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0472] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

[0473] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基;

[0474] R^2选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0475] R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基;

[0476] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)$

$NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$；

[0477] Cy^1是C_{6-10}芳基，其任选地被1、2、3或4个独立选择的R^7取代基取代；

[0478] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；并且

[0479] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0480] 在式(I)和(III)的一些实施方案中：

[0481] R^1是H；

[0482] R^2选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0483] R^4选自$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$；

[0484] Cy^1是苯基，其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代；

[0485] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{1-6}烷基；并且

[0486] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0487] 在式(I)和(III)的一些实施方案中：

[0488] R^1是H；

[0489] R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基，其中R^2的所述5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{2A}取代基取代；

[0490] R^4选自H、D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0491] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$S(O)R^{b21}$；

[0492] Cy^1是苯基，其任选地被1或2个独立选择的R^7取代基取代；

[0493] 每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H和C_{1-6}烷基；并且

[0494] 每个R^7独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2。

[0495] 在式(I)和(III)的一些实施方案中：

[0496] R^1是H；

[0497] R^2是H；

[0498] R^4是$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$；

[0499] Cy^1是氰基苯基；并且

[0500] R^{a4}和R^{c4}各自独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0501] 在式(I)和(III)的一些实施方案中：

[0502] R^1是H；

[0503] R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；

[0504] R^4是H；并且

[0505] Cy^1是氰基苯基。

[0506] 在式(I)和(III)的一些实施方案中：

[0507] R^1是H；

[0508] R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个C_{1-3}烷基取代；

[0509] R^4是苯基-C_{1-3}烷基-或吡啶基-C_{1-3}烷基-,其中所述苯基-C_{1-3}烷基-和吡啶基-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2或3个独立地选自OH和卤基的取代基取代;并且

[0510] Cy^1是氰基苯基。

[0511] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

[0512] R^1是H;

[0513] R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基;

[0514] R^4是苯基-C_{1-3}烷基-,其任选地被1、2或3个独立地选自OH和卤基的取代基取代;并且

[0515] Cy^1是氰基苯基。

[0516] 在式(I)和(III)的一些实施方案中:

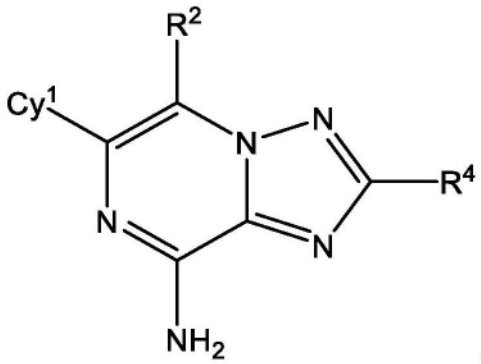
[0517] R^1是H;

[0518] R^2是嘧啶-4-基;

[0519] R^4是苯基-C_{1-3}烷基-,其任选地被1、2或3个独立地选自OH和卤基的取代基取代;并且

[0520] Cy^1是氰基苯基。

[0521] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,化合物是式(IIIa)化合物:

[0522] 

(IIIa),

[0523] 或其药学上可接受的盐,其中变量R^2、R^4和Cy^1是根据本文针对式(I)和(III)的化合物所提供的定义来定义。

[0524] 在式(IIIa)的一些实施方案中,

[0525] Cy^1是被1或2个独立选择的R^7取代基取代的苯基;

[0526] 每个R^7独立地选自卤基和CN;

[0527] R^2选自H、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中R^2的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0528] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$和$S(O)_2R^{b21}$,其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;

[0529] 每个R^{a21}、R^{241}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^{a21}、R^{241}、R^{c21}

和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;并且

[0530] 每个R^{2B}独立地选自D、卤基、OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基。

[0531] R^4选自C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0532] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0533] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和$S(O)_2R^{b41}$,其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0534] 每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0535] 每个R^{4B}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-3}烷基-、(C_{3-6}环烷基)-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-、CN、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$和$S(O)_2R^{b42}$,其中R^{4B}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基、5-6元杂芳基、苯基-C_{1-3}烷基-、(C_{3-6}环烷基)-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-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代;

[0536] 每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基,其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代;

[0537] 每个R^{4C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a43}、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$和$S(O)_2R^{b43}$,其中R^{4C}的所述C_{1-6}烷基、4-7元杂环烷基和(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^{4D}取代基取代;

[0538] 每个R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}的所述C_{1-6}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0539] 或者,连接至同一N原子的任一R^{c43}和R^{d43}与它们所连接的N原子一起形成4、5或6元杂环烷基,其中所述4、5或6元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代;并且

[0540] 每个R^{4D}独立地选自C_{1-3}烷基和OH。

[0541] 在式(IIIa)的一些实施方案中,

[0542] Cy^1是3-氰基苯基或3-氰基-2-氟苯基;

[0543] R^2选自H、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基,其中R^2的所述5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{2A}取代基取代;

[0544] 每个R^{2A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和OH,其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^{2B}取代基取代;

[0545] 每个R^{2B}独立地选自D、卤基和OH;

[0546] R^4选自苯基-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$,其中R^4的所述苯基-C_{1-3}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-和(5-10元杂芳基)-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4A}取代基取代;

[0547] 每个R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自苯基、4-7元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-,其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述苯基、4-7元杂环烷基和(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^{4A}取代基取代;

[0548] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、5-6元杂芳基、(4-10元杂环烷基)-C_{1-3}烷基-、OR^{a41}、$S(O)_2R^{b41}$和$NR^{c41}R^{d41}$,其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和(4-10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^{4B}取代基取代;

[0549] 每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和5-6元杂芳基,其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4B}取代基取代;

[0550] 每个R^{4B}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、4-7元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-3}烷基-、CN、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)OR^{a42}$和$NR^{c42}R^{d42}$,其中R^{4B}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基和(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^{4C}取代基取代;

[0551] 每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环烷基,其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^{4C}取代基取代;

[0552] 每个R^{4C}独立地选自C_{1-6}烷基、CN、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$和$S(O)_2R^{b43}$,其中R^{4C}的所述C_{1-6}烷基、4-7元杂环烷基和(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^{4D}取代基取代;

[0553] 每个R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基,其中R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}和R^{d43}的所述C_{1-6}烷基各自任选地被1或2个独立选择的R^{4D}取代基取代;

[0554] 或者,连接至同一N原子的任一R^{c43}和R^{d43}与它们所连接的N原子一起形成4、5或6元杂环烷基,其中所述4、5或6元杂环烷基任选地被1、2、3或4个独立选择的R^{4D}取代基取代;并且

[0555] 每个R^{4D}独立地选自C_{1-3}烷基和OH。

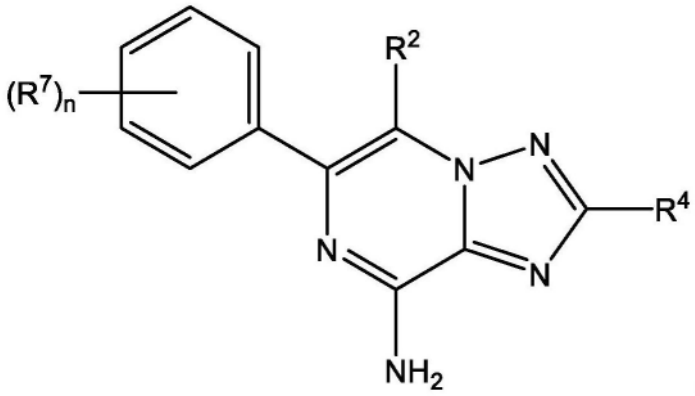
[0556] 在式(IIIa)的一些实施方案中,

[0557] R^2选自5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基,其中所述5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地被1或2个C_{1-3}烷基取代;

[0558] R^4是苯基-C_{1-3}烷基-或吡啶基-C_{1-3}烷基-,其中所述苯基-C_{1-3}烷基-和吡啶基-C_{1-3}烷基-各自任选地被1、2或3个独立地选自OH和卤基的取代基取代;并且

[0559] Cy^1是3-氰基苯基。

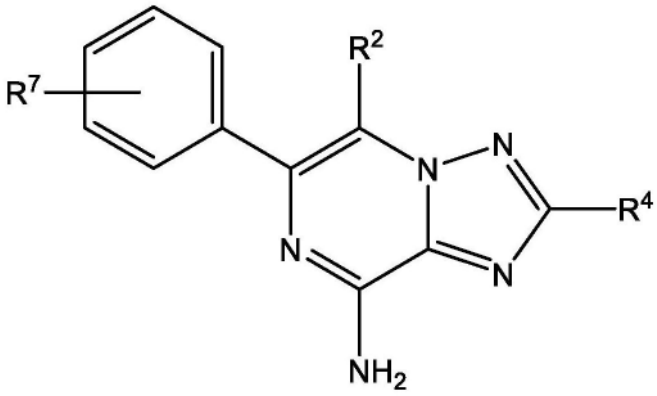
[0560] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,化合物是式(IIIb)化合物:

[0561] 

(IIIb),

[0562] 或其药学上可接受的盐,其中n是0至4的整数,并且其中变量R^2、R^4和R^7是根据本文针对式(I)和(III)的化合物所提供的定义来定义。

[0563] 在式(I)和(III)的一些实施方案中,化合物是式(IIIc)化合物:

[0564] 

(IIIc),

[0565] 或其药学上可接受的盐,其中变量R^2、R^4和R^7是根据本文针对式(I)和(III)的化合物所提供的定义来定义。

[0566] 在一些实施方案中,化合物是前述化合物中的一者的(S)-对映异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是前述化合物中的一者的(R)-对映异构体或其药学上可接受的盐。

[0567] 应进一步了解,为清晰起见描述于单独实施方案的上下文中的本发明的某些特征也可在单一实施方案中组合提供。相反,为简便起见描述于单一实施方案的上下文中的本发明的各个特征也可单独地或以任何适合的子组合提供。

[0568] 在本说明书中的各个位置处,描述二价连接取代基。每个二价连接取代基明确地意图包括所述连接取代基的正向和反向形式二者。举例而言,-NR(CR'R")$_n$-包括-NR(CR'R")$_n$-和-(CR'R")$_n$NR-二者。如果结构明确需要连接基团,则针对所述基团列出的马库什变量(Markush variable)应理解为是连接基团。

[0569] 术语"n元"(其中n是整数)通常描述部分中成环原子的数量,其中成环原子的数量为n。举例而言,哌啶基是6元杂环烷基环的实例,吡唑基是5元杂芳基环的实例,吡啶基是6

元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的实例。

[0570] 如本文所用,短语“任选取代的”意指未取代的或取代的。取代基被独立地选择,并且取代可在任何化学可及的位置处。如本文所用,术语“取代的”意味着氢原子被除去且被取代基置换。单一二价取代基(例如氧代基)可置换两个氢原子。应理解,给定原子处的取代受化合价限制。

[0571] 如本文所用,短语“每个‘变量’独立地选自”的含义与其中“在每次出现时‘变量’选自”实质上相同。

[0572] 在整个定义中,术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m是整数且指示碳数。实例包括C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-6}和诸如此类。

[0573] 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”是指具有n至m个碳的可为直链或支链的饱和烃基。烷基部分的实例包括但不限于诸如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)、异丙基(iPr)、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基的化学基团;更高碳数同系物,诸如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基和诸如此类。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。

[0574] 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。实例烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基和诸如此类。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6个、2至4个或2至3个碳原子。

[0575] 如本文所用,“C_{n-m}炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键且具有n至m个碳的烷基。实例炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基和诸如此类。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6个、2至4个或2至3个碳原子。

[0576] 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。实例烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(例如,正丁氧基和叔丁氧基)和诸如此类。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0577] 如本文所用,术语“氨基”是指式-NH_2的基团。

[0578] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指芳香族烃基,其可为单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括(例如)苯基、萘基、蒽基、菲基、二氢茚基、茚基和诸如此类。在一些实施方案中,芳基具有5至10个碳原子。在一些实施方案中,芳基是苯基或萘基。在一些实施方案中,芳基是苯基。

[0579] 如本文所用,“卤基”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,卤基是F、Cl或Br。在一些实施方案中,卤基是F或Cl。在一些实施方案中,卤基是F。在一些实施方案中,卤基是Cl。

[0580] 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。实例卤代烷氧基包括OCF_3和$OCHF_2$。在一些实施方案中,卤代烷氧基是仅氟化烷氧基。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0581] 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1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”是烷基中碳原子的数目,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,卤代烷基是仅氟化烷基。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。实例卤代烷基包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F、CCl_3、$CHCl_2$、

C_2Cl_5和诸如此类。

[0582] 如本文所用,术语“硫基”是指式-SH的基团。

[0583] 如本文所用,术语“氨甲酰基”是指式-C(O)NH_2的基团。

[0584] 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。

[0585] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基”是指式-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0586] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷氧基羰基”是指式-C(O)O-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0587] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基羰基”是指式-C(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0588] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基羰基氨基”是指式-NHC(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0589] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)$_2$-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0590] 如本文所用,术语“氨基磺酰基”是指式-S(O)$_2NH_2$的基团。

[0591] 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,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0592] 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,其中每个烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每个烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0593] 如本文所用,术语“氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)$_2NH_2$的基团。

[0594] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基磺酰基氨基”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,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0595] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)$_2$N(烷基)$_2$的基团,其中每个烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每个烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0596] 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。

[0597] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0598] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)N(烷基)$_2$的基团,其中每个烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每个烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0599] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨甲酰基”是指式-C(O)-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0600] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷硫基”是指式-S-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0601] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基亚磺酰基”是指式-S(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0602] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基磺酰基”是指式-$S(O)_2$-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0603] 如本文所用,术语“氰基-C_{1-n}烷基”是指式-(C_{1-n}亚烷基)-CN的基团,其中烷基具有1至n个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子,例如-(C_{1-3}亚烷基)-CN。

[0604] 如本文所用,术语“HO-C_{1-n}烷基”是指式-(C_{1-n}亚烷基)-OH的基团,其中烷基具有1至n个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子,例如-(C_{1-3}亚烷基)-OH。

[0605] 如本文所用,术语“C_{1-n}烷氧基-C_{1-n}烷基”是指式-(C_{1-n}亚烷基)-O(C_{1-n}烷基)的基团,其中烷基具有1至n个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子,例如-(C_{1-6}亚烷基)-O(C_{1-6}烷基)。

[0606] 如本文所用,术语“羧基”是指式-C(O)OH的基团。

[0607] 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,其中所述两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每个烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0608] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}-烷基)氨甲酰基”是指式-C(O)N(烷基)$_2$的基团,其中所述两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每个烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0609] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基羰基氧基”是式-OC(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。

[0610] 如本文所用,“氨基羰基氧基”是式-OC(O)-NH_2的基团。

[0611] 如本文所用,“C_{n-m}烷基氨基羰基氧基”是式-OC(O)-NH-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。

[0612] 如本文所用,“二(C_{n-m}烷基)氨基羰基氧基”是式-OC(O)-N(烷基)$_2$的基团,其中每个烷基独立地具有n至m个碳原子。

[0613] 如本文所用,“C_{n-m}烷氧基羰基氨基”是指式-NHC(O)O(C_{n-m}烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。

[0614] 如本文所用,“环烷基”是指非芳香族环状烃,包括环化烷基和烯基。环烷基可包括单环或多环(例如,具有2个稠环)基团、螺环和桥接环(例如,桥接二环烷基)。环烷基的成环碳原子可任选地被氧代基或硫离子基(例如,C(O)或C(S))取代。环烷基的定义中也包括一个或多个芳香族环与环烷基环稠合(即,具有共同键)的部分,例如环戊烷、环己烷和诸如此类的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族环的环烷基可通过任一成环原子(包括稠合芳香族环的成环原子)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,环烷基是C_{3-10}单环或二环环烷基。在一些实施方案中,环烷基是C_{3-7}单环环烷基。在一些实施方案中,环烷基是C_{4-7}单环环烷基。在一些实施方案中,环烷基是C_{4-10}螺环或桥接环烷基(例如,桥接二环烷基)。实例环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基(norpinyl)、降莰烷基(norcarnyl)、立方烷、金刚烷、二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、螺[3.3]庚基和诸如此类。在一些实施方案中,环烷基是

环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0615] 如本文所用,“杂芳基”是指具有至少一个选自N、O、S和B的杂原子环成员的单环或多环(例如,具有2个稠环)芳香族杂环。在一些实施方案中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立地选自N、O、S和B的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任一成环N可以是N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基是具有1、2、3或4个独立地选自N、O、S和B的杂原子环成员的5-10元单环或二环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是具有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元单环或二环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是具有1或2个独立地选自N、O、S和B的杂原子环成员的5-6元单环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子环成员的5-6元单环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基含有3至10个、4至10个、5至10个、5至7个、3至7个或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂芳基具有1至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,所述杂原子可相同或不同。实例杂芳基包括但不限于噻吩基(thienyl)(或噻吩基(thiophenyl))、呋喃基(furyl)(或呋喃基(furanyl))、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基和1,2-二氢-1,2-氮杂烃基硼、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、唑基(azolyl)、三唑基、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-萘啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、三唑并[4,3-a]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基和诸如此类。

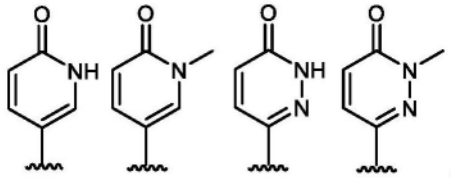
[0616] 如本文所用,“杂环烷基”是指具有至少一个非芳香族环(饱和或部分不饱和环)的单环或多环杂环,其中杂环烷基的一个或多个成环碳原子被选自N、O、S和B的杂原子置换,并且其中杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选地被一个或多个氧代基或硫离子基(例如,C(O)、S(O)、C(S)或$S(O)_2$等)取代。当杂环烷基的成环碳原子或杂原子任选地被一个或多个氧代基或硫化物取代时,所述基团的O或S是本文所指定成环原子数的补充(例如,1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基是6元杂环烷基,其中成环碳原子被氧代基取代,并且其中所述6元杂环烷基进一步被甲基取代)。杂环烷基包括单环和多环(例如,具有2个稠环)系统。杂环烷基包括单环和多环3元至10元、4至10元、5至10元、4至7元、5至7元或5至6元杂环烷基。杂环烷基也可包括螺环和桥接环(例如,一个或多个成环碳原子被独立地选自N、O、S和B的杂原子置换的5至10元桥接二杂环烷基环)。杂环烷基可通过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。

[0617] 杂环烷基的定义中也包括一个或多个芳香族环与非芳香族杂环稠合(即,具有共同键)的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂卓等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族环的杂环烷基可通过任一成环原子(包括稠合芳香族环的成环原子)连接。

[0618] 在一些实施方案中,杂环烷基含有3至10个成环原子、4至10个成环原子、3至7个成环原子或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至4个杂原子、1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基是具有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。在一些实施方案中，杂环烷基是具有1、2、3或4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或二环5-10元杂环烷基。在一些实施方案中，杂环烷基是具有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子且具有一个或多个氧化环成员的单环或二环5-10元杂环烷基。在一些实施方案中，杂环烷基是具有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子且具有一个或多个氧化环成员的单环5-6元杂环烷基。

[0619] 实例杂环烷基包括吡咯烷-2-酮(或2-氧代吡咯烷基)、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、1,2,3,4-四氢异喹啉、苯并氮杂环庚三烯、氮杂二环[3.1.0]己基、二氮杂二环[3.1.0]己基、氧代二环[2.1.1]己基、氮杂二环[2.2.1]庚基、二氮杂二环[2.2.1]庚基、氮杂二环[3.1.1]庚基、二氮杂二环[3.1.1]庚基、氮杂二环[3.2.1]辛基、二氮杂二环[3.2.1]辛基、氧代二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂金刚烷基、二氮杂金刚烷基、氧代基-金刚烷基、氮杂螺[3.3]庚基、二氮杂螺[3.3]庚基、氧代基-氮杂螺[3.3]庚基、氮杂螺[3.4]辛基、二氮杂螺[3.4]辛基、氧代基-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、氧代基-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、氧代基-二氮杂螺[4.4]壬基、氧代基-二氢哒嗪基、氧代基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、3-氧代基哌嗪基、氧代基-吡咯烷基、氧代基-吡啶基和诸如此类。举例而言，杂环烷基包括以下基团(具有和不具有N-甲基取代)：

[0620] 。

[0621] 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。

[0622] 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个碳原子且所述亚烷基连接基团具有n至m个碳原子。

[0623] 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。

[0624] 如本文所用，“杂环烷基-C_{n-m}烷基-”是指式杂环烷基-亚烷基-的基团，其中亚烷基连接基团具有n至m个碳原子。

[0625] 如本文所用，“烷基连接基团”是二价直链或具支链烷基连接基团(“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-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基和诸如此类。

[0626] 在某些地方，定义或实施方案是指特定环(例如，氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有指示，否则所述环可连接至任一环成员，条件是不超过原子的化合价。举例而言，氮杂环丁烷环可在环的任一位置连接，而吡啶-3-基环是在3位连接。

[0627] 如本文所用,术语“氧代基”是指作为二价取代基的氧原子(即,=O),其在连接至碳时形成羰基(例如,C=O或C(O)),或在连接至氮或硫杂原子时形成亚硝基、亚磺酰基或磺酰基。

[0628] 如本文所用,术语“独立地选自”意指变量或取代基(例如,R^7或R^{2A})的每次出现独立地在每次出现时选自适用清单。

[0629] 本文所述化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除非另有指示,否则预期所有立体异构体(诸如对映异构体和非对映异构体)。含有不对称取代的碳原子的本公开化合物可以光学活性或外消旋形式分离。关于如何从无光学活性起始材料制备有光学活性形式的方法为本领域中所已知,诸如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。本文所述化合物中也可存在烯烃的许多几何异构体、C=N双键和诸如此类,并且所有此类稳定异构体均涵盖在本发明中。描述本公开化合物的顺式和反式几何异构体,并且可将其分离为异构体的混合物或单独的异构形式。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。

[0630] 拆分化合物的外消旋混合物可通过本领域中已知的众多方法中的任一者来实施。实例方法包括使用手性拆分酸(其为光学活性的成盐有机酸)的分段再结晶。用于分段再结晶方法的适合拆分剂是(例如)光学活性酸,诸如D和L形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苦杏仁酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸(诸如β-樟脑磺酸)。适于分段结晶方法的其他拆分剂包括α-甲基苄基胺的立体异构纯形式(例如,S和R形式或非镜像异构纯形式)、2-苯基甘氨醇、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷和诸如此类。

[0631] 外消旋混合物的拆分也可通过在装填有光学活性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上进行洗脱来实施。适合洗脱溶剂组合物可由本领域技术人员来确定。

[0632] 本文所提供的化合物也包括互变异构形式。互变异构形式式从单键与毗邻双键的交换以及伴随的质子迁移而产生。互变异构形式包括具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态的质子移变互变异构体。实例质子移变互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和环形形式,其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吲哚、2-羟基吡啶和2-吡啶酮和1H-和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡或通过适当取代在空间上锁定为一种形式。

[0633] 所有化合物及其药学上可接受的盐均可与诸如水和溶剂等其他物质一起存在(例如水合物和溶剂合物)或可分离。

[0634] 在一些实施方案中,化合物的制备可涉及添加酸或碱以影响(例如)所需反应的催化或盐形式(诸如酸加成盐)的形成。

[0635] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐实质上分离。“实质上分离”意指化合物至少部分地或实质上与其在其中形成或检测到的环境分离。部分分离可包括(例如)富含本文所提供的化合物的组合物。实质分离可包括含有按重量计至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%或至少约99%的本文所提供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。

[0636] 如本文所用的术语“化合物”意图包括所绘示结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另有指定,否则本文中通过名称或结构鉴别为一种特定互变异构形式的化合物意图包括其他互变异构形式。

[0637] 短语“药学上可接受在”本文中用以指在合理医学判断范围内适用于与人和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症且与合理效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

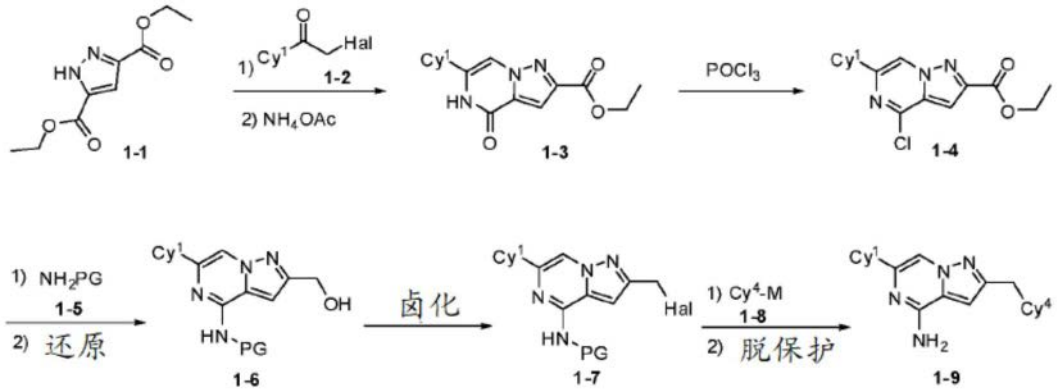
[0638] 本申请也包括本文所述化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过将现有酸或碱部分转化为其盐形式来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱式盐或有机盐;和诸如此类。本公开的药学上可接受的盐包括(例如)从无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐。本公开的药学上可接受的盐可通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物来合成。通常,此类盐可通过使所述化合物的游离酸或碱形式与于水中或于有机溶剂中或于所述两者的混合物中的化学计量量的适当碱或酸反应来制备;通常,如醚、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。适合盐的清单参见Remington’s Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),其各自以引用的方式整体并入本文中。

[0639] 合成

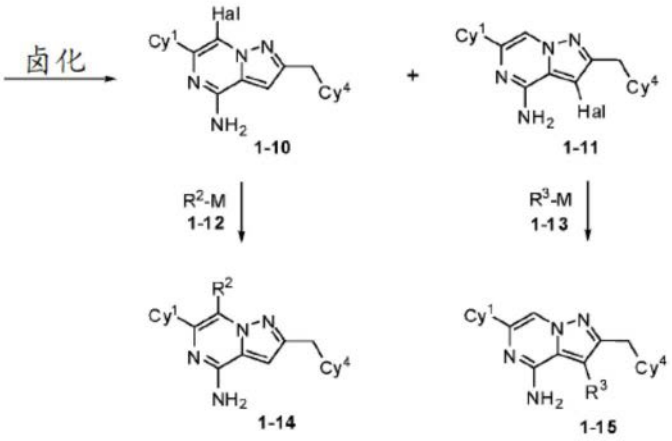
[0640] 如本领域技术人员应了解,本文所提供的化合物(包括其盐和立体异构体)可使用已知有机合成技术来制备且可根据众多可能合成途径中的任一者来合成。

[0641] 式1-14和1-15的化合物可经由方案1中所概述的合成途径来制备。利用羰基加合物1-2(Hal是卤化物,诸如F、Cl、Br或I)使市售起始材料1-1烷基化,之后使用适当试剂(诸如乙酸铵)在升高温度下进行缩合反应,生成二环化合物1-3。接着可使化合物1-3与诸如磷酰氯($POCl_3$)的试剂反应,产生中间体1-4。中间体1-4与胺加合物1-5(PG是适合保护基团,诸如2,4-二甲氧基苄基)进行亲核芳香族取代(S_NAr)反应,之后利用适合还原剂(例如,DIBAL-H)还原酯官能团,得到醇1-6。利用适当试剂(诸如三溴化磷(PBr_3))使1-6卤化,生成中间体1-7。接着可使化合物1-7与式1-8加合物(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$或Zn-Hal]在标准铃木(Suzuki)交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒(Stille)交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸(Negishi)交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下交叉偶联以得到交叉偶联产物,其经历保护基团除去以生成中间体1-9。在一些实施方案中,Cy^4可以是R^4或R^4-R^{4a}。利用适当试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))使1-9卤化,得到两种异构体1-10和1-11。接着可通过使用与针对从1-7制备1-9所述的反应条件类似的反应条件,使所述两种异构体1-10和1-11与任一加合物1-12或1-13反应来制备终产物1-14和1-15。

[0642] 方案1.

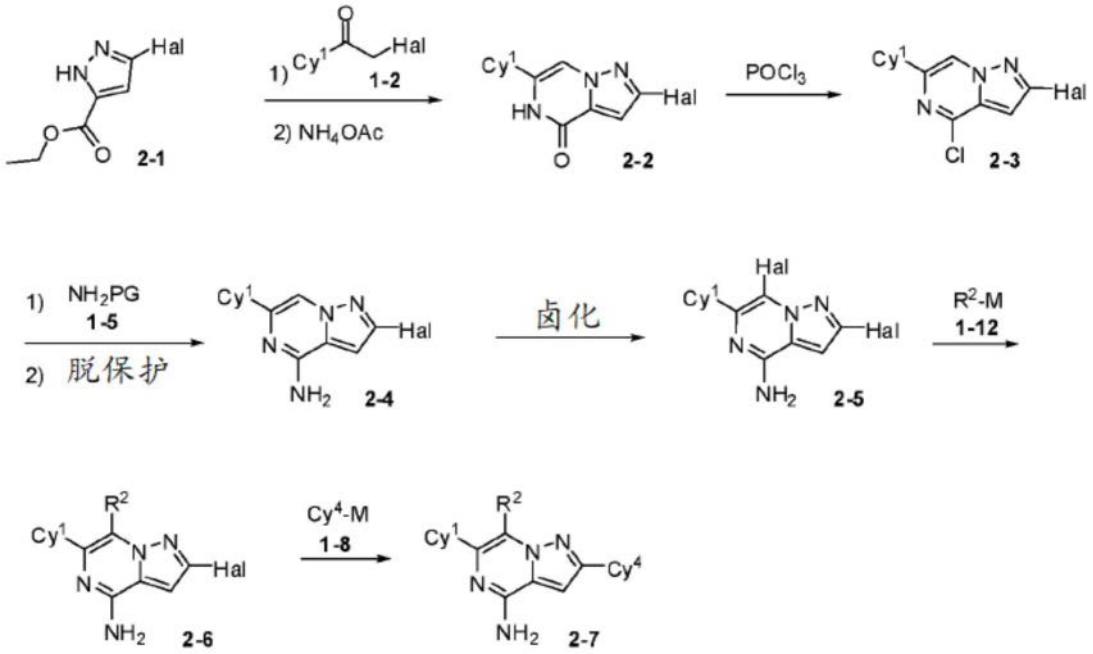


[0643]



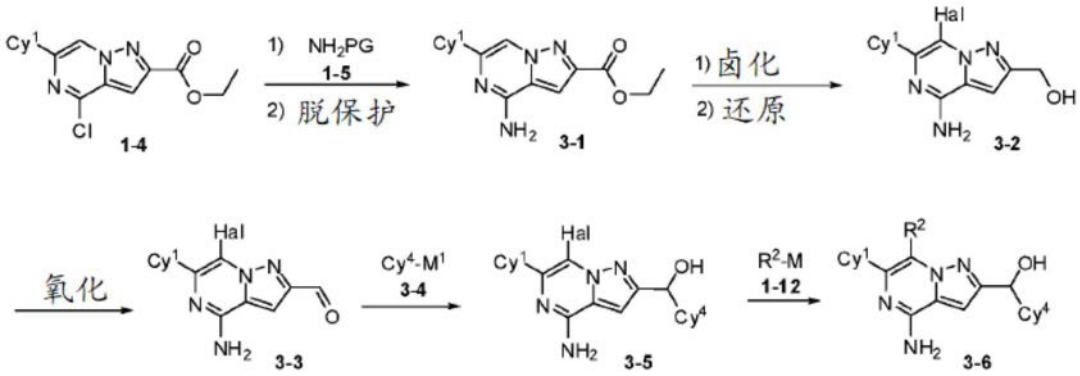
[0644] 式2-7化合物可经由方案2中所概述的合成途径来制备。利用羰基加合物1-2使市售起始材料2-1(Hal是卤化物,诸如F、Cl、Br或I)烷基化,之后使用适当试剂(诸如乙酸铵)在升高温度下进行缩合,生成二环化合物2-2。接着可使化合物2-2与适合试剂(诸如磷酰氯($POCl_3$))反应,产生中间体2-3。中间体2-3与胺加合物1-5(PG是适合保护基团,诸如2,4-二甲氧基苄基)进行亲核芳香族取代(S_NAr)反应,之后除去保护基团,得到化合物2-4。利用适合试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))使2-4卤化,产生化合物2-5。可使中间体2-5与式1-12加合物(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$或Zn-Hal]在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下交叉偶联,得到化合物2-6。接着使用与针对从2-5制备2-6所描述类似的程序,使中间体2-6经历与化合物1-8的第二交叉偶联反应,生成产物2-7。

[0645] 方案2.

[0646] 

[0647] 式3-6化合物可经由方案3中所概述的合成途径来制备。化合物1-4(使用方案1中所述的程序制备)与胺加合物1-5(PG是适合保护基团,诸如2,4-二甲氧基苄基)进行亲核芳香族取代(S_NAr)反应,之后除去保护基团,得到中间体3-1。利用适当试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))使3-1卤化,之后利用适合还原剂(例如,DIBAL-H)使酯官能团还原,生成醇3-2。接着可利用适当氧化剂(例如,戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane))使中间体3-2氧化,得到醛3-3。接着3-3与3-4(M^1是金属基团,诸如MgBr或Li)之间进行加成反应,得到二级醇3-5。可在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下经由中间体3-5与式1-12加合物(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$或Zn-Hal]之间的交叉偶联反应来制备终产物3-6。

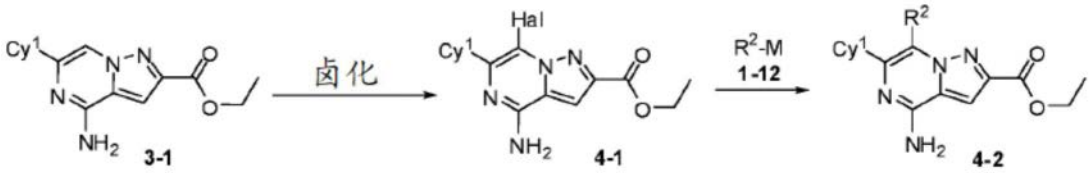
[0648] 方案3.

[0649] 

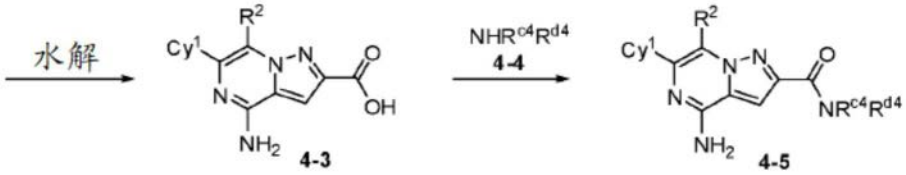
[0650] 式4-5化合物可经由方案4中所概述的合成途径来制备。化合物3-1(使用来自方案3的程序制备)与适当试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))的卤化反应得到化合物4-1(Hal是卤化物,诸如F、Cl、Br或I)。接着可使化合物4-1与式1-12加合物(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$或Zn-Hal]在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下交叉偶联,生成中间体4-2。利用

适合试剂(诸如氢氧化钠)水解4-2,产生羧酸4-3。接着可使化合物4-3与胺4-4在标准酰胺偶联条件下(诸如使用HATU作为偶联剂且DIPEA作为碱)反应,生成产物4-5。

[0651] 方案4.

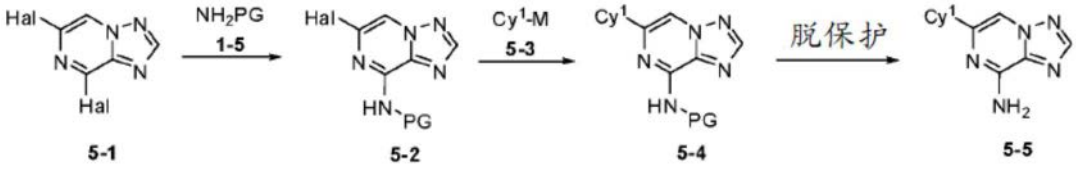


[0652]

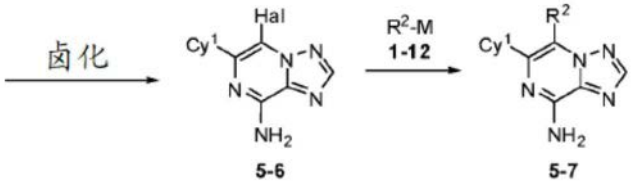


[0653] 式5-7化合物可经由方案5中所概述的合成途径来制备。市售起始材料5-1(Hal是卤化物,诸如F、Cl、Br或I)与胺1-5(PG是适合保护基团,诸如2,4-二甲氧基苄基)进行亲核芳香族取代(S_NAr)反应,得到化合物5-2。接着可使化合物5-2与式5-3加合物(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$或Zn-Hal]在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下交叉偶联,生成中间体5-4。可将5-4中的保护基团除去,产生化合物5-5。利用适当试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))使5-5卤化,得到中间体5-6。接着可使用与针对从5-2制备5-4所描述类似的程序,使化合物5-6与式1-12加合物交叉偶联,产生产物5-7。

[0654] 方案5.



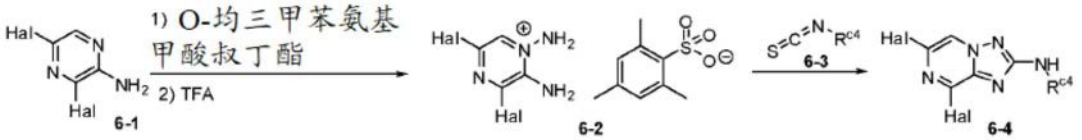
[0655]



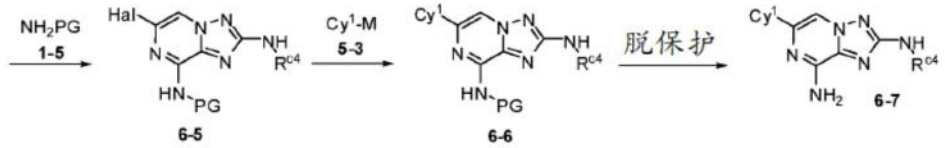
[0656] 式6-9化合物可经由方案6中所概述的合成途径来制备。市售起始材料6-1(Hal是卤化物,诸如F、Cl、Br或I)可与适当试剂(诸如O-均三甲苯氨基甲酸叔丁酯(Journal of Heterocyclic Chemistry,1975,12,107))反应,以形成吡嗪鎓盐6-2。接着中间体6-2可经历与式6-3加合物的缩合反应,以形成化合物6-4。6-4与胺1-5(PG是适合保护基团,诸如2,4-二甲氧基苄基)进行亲核芳香族取代(S_NAr)反应,得到化合物6-5。接着可在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下经由中间体6-5与式5-3加合物(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$

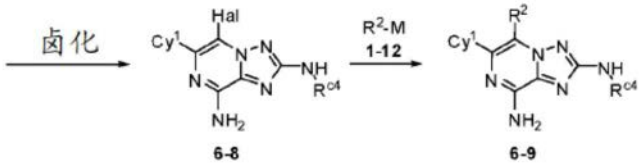
或Zn-Hal]之间的交叉偶联反应制备化合物6-6。可除去6-6中的保护基团,得到化合物6-7,使用适当试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))使其经历卤化反应,以形成化合物6-8。使用与针对从6-5制备化合物6-6所描述类似的程序,通过使6-8与式1-12加合物偶联可合成终产物6-9。

[0657] 方案6.



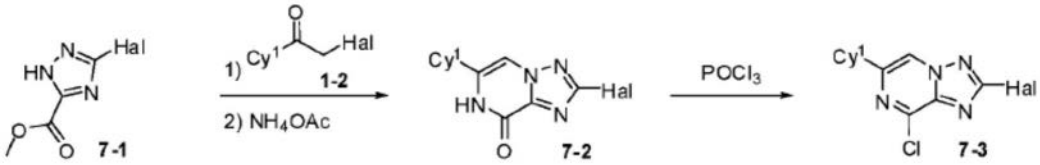
[0658]



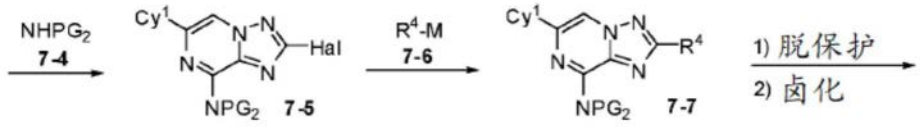


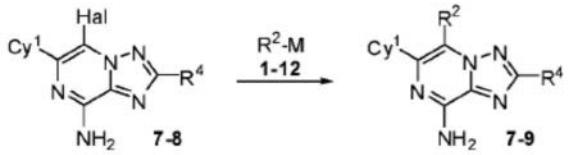
[0659] 式7-9化合物可经由方案7中所概述的合成途径来制备。利用羰基加合物1-2使市售起始材料7-1(Hal是卤化物,诸如F、Cl、Br或I)烷基化,之后使用适当试剂(诸如乙酸铵)在升高温度下进行缩合反应,生成二环化合物7-2。接着可使化合物7-2与诸如磷酰氯($POCl_3$)的试剂反应,产生中间体7-3。中间体7-3与胺加合物7-4(PG是适合保护基团,诸如4-甲氧基苄基)进行亲核芳香族取代(S_NAr)反应,得到中间体7-5。接着可使化合物7-5与式7-6加合物(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$或Zn-Hal]在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下交叉偶联,生成化合物7-7。除去7-7中的保护基团,并且使所得中间体经历与适当试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))的卤化反应,得到加合物7-8。接着可使用与针对从7-5制备化合物7-7所描述类似的程序,通过使7-8与式1-12加合物偶联来合成终产物7-9。

[0660] 方案7



[0661]



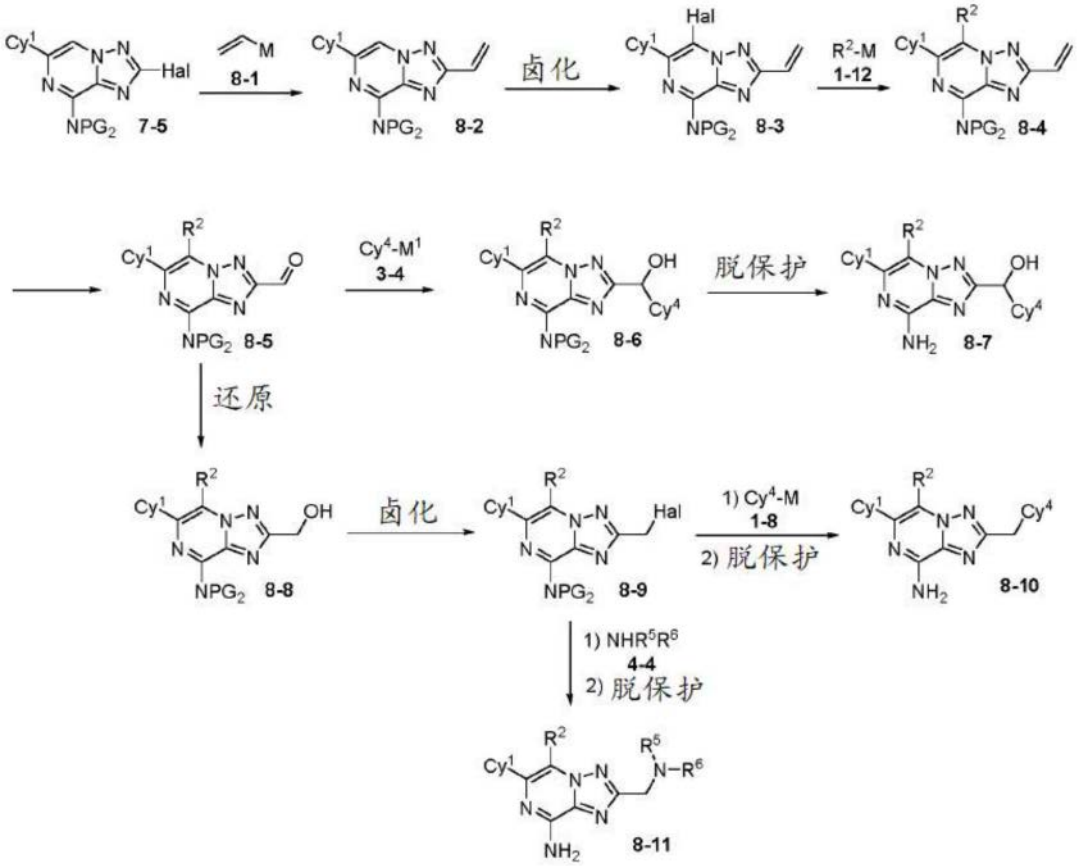


[0662] 式8-7、8-10和8-11的化合物可经由方案8中所概述的合成途径来制备。化合物7-5(可如方案7中所述来制备)可首先与式8-1的试剂(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是B(OR)$_2$、Sn(烷基)$_3$或Zn-Hal]在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下交叉偶联以生成化合物8-2。接着可使用适当试剂(诸如1-溴吡咯烷-2,5-二酮)实施8-2的卤化反应,得到中间体8-3。接着可使用与针对从7-5至8-2的转化所描述类似的条件实施8-3与试剂1-12之间的另一交叉偶联反应,以递送化合物8-4。在适合条件下(诸如使用氧化锇(VIII)和过碘酸钠)裂解8-4中的乙烯基,并且使所得醛8-5与3-4(M^1是金属基团,诸如MgCl或Li)在1,2-加成反应中反应以生成醇8-6。接着可除去8-6中的保护基团(PG)以生成所需产物8-7。

[0663] 另一方面,可使用适当试剂(诸如$NaBH_4$)使醛8-5经历还原反应,得到醇8-8。接着使用诸如PBr_3等试剂进行8-8的卤化反应,得到中间体8-9。8-9与1-8之间进行交叉偶联反应(使用针对从7-5合成8-2所述的条件),之后除去保护基团(PG),将生成产物8-10。或者,8-9可在亲核取代(S_N2)反应中与胺4-4反应,之后除去保护基团(PG),得到产物8-11。可重新排列且相应地调整此方案中所述的反应顺序以适合每个类似合成的需要。

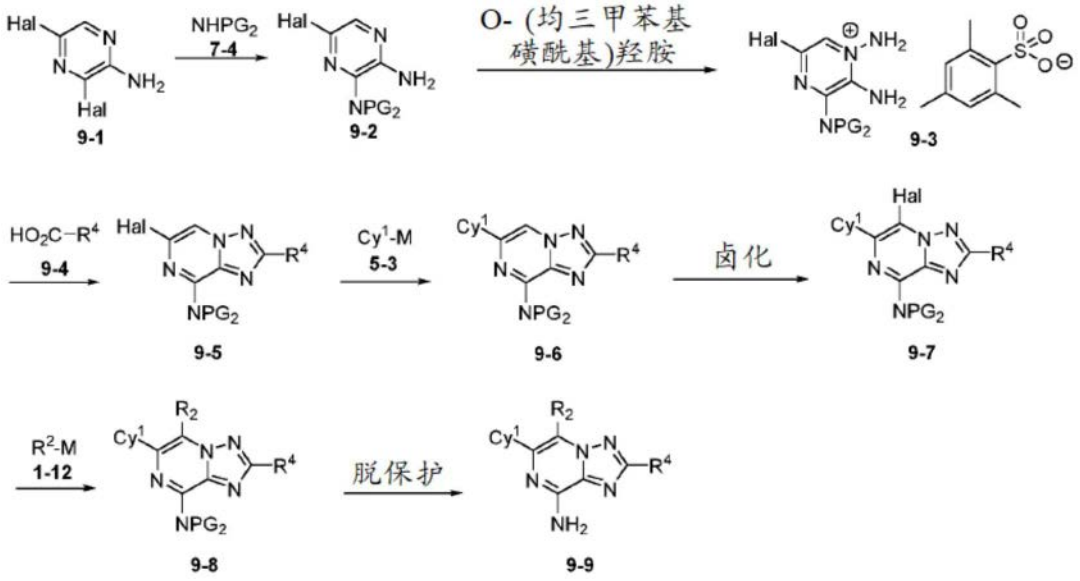
[0664] 方案8

[0665]



[0666] 式9-9化合物可使用方案9中所概述的合成途径来制备。可使市售起始材料9-1(Hal是卤化物,诸如F、Cl、Br或I)经受与胺7-4(PG是适合保护基团,诸如4-甲氧基苄基)的亲核芳香族取代(S_NAr),得到化合物9-2。中间体9-2可与适当试剂(诸如O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(Journal of Heterocyclic Chemistry,1975,12,107))反应以形成吡嗪鎓盐9-3。接着中间体9-3可经历与式9-4中间体的缩合反应以形成化合物9-5。接着可在标准铃木交叉偶联条件(例如,在钯催化剂和适合碱存在下)或标准施蒂勒交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)或标准根岸交叉偶联条件(例如,在钯催化剂存在下)下使用中间体9-5与式5-3中间体(其中M是有机硼酸、有机硼酸酯或经适当取代的金属)[例如,M是$B(OR)_2$、$Sn(烷基)_3$或Zn-Hal]之间的交叉偶联反应来制备化合物9-6。可使用适当试剂(诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS))使化合物9-6经历卤化,以形成化合物9-7。可通过使用与针对从9-5制备化合物9-6所描述类似的程序使9-7与式1-12中间体偶联来合成化合物9-8。可在除去中间体9-8中的保护基团之后形成终产物9-9。可重新排列和/或省略本文所述的某些合成步骤以制备不同类似物。

[0667] 方案9.

[0668] 

[0669] 使用方法

[0670] 本公开的化合物可调节腺苷受体(诸如亚型A2A和A2B受体)的活性。因此,本文所述的化合物、盐或立体异构体可用于抑制腺苷受体(例如,A2A和/或A2B受体)的方法中,所述方法通过使所述受体与本文所述化合物、盐或组合物中的任一者或多者接触来实施。在一些实施方案中,所述化合物或盐可用于抑制需要所述抑制的个体/患者中的腺苷受体活性的方法中,所述方法通过施用有效量的本文所述化合物或盐来实施。在一些实施方案中,调节是抑制。在一些实施方案中,接触是在体内。在一些实施方案中,接触是在离体或体外。

[0671] 本文所述的化合物或盐可为选择性的。“选择性”意指与至少一种其他受体、激酶等相比,所述化合物分别以更大的亲和力或功效结合至或抑制腺苷受体。本公开的化合物也可以是腺苷受体(例如A2A和A2B腺苷受体)的双重拮抗剂(即抑制剂)。

[0672] 本公开的另一方面涉及治疗个体(例如,患者)的腺苷受体相关疾病或病症的方法,所述方法通过向需要这种治疗的个体施用治疗有效量或剂量的一种或多种本公开的化合物或其药物组合物来实施。腺苷受体相关疾病或病症可包括直接或间接地与腺苷受体的表达或活性(包括过表达和/或异常活性水平)相关的任一疾病、病症或疾患。

[0673] 本公开的化合物可用于治疗与腺苷受体的活性有关的疾病,包括(例如)癌症、炎症性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、免疫调节性病症、中枢神经系统疾病和糖尿病。

[0674] 基于腺苷(例如A2A、A2B)受体在多种免疫抑制机制中的引人注目的作用,所以开发抑制剂可增强免疫系统以抑制肿瘤进展。腺苷受体抑制剂单独或与其他疗法组合可用于治疗膀胱癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)、肺转移)、黑色素瘤(例如,转移性黑色素瘤)、乳腺癌、子宫颈癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、食管癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、甲状腺癌、肝癌、子宫癌、头颈癌和肾细胞癌(Antonioli,L.等人,Nature Reviews Cancer,2013,13,842-857)。也参见https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html;Cekic C.等人,J Immunol,2012,188:198-205;Iannone,R.等人,Am.J.Cancer Res.2014,4:172-181(研究显

示阻断A2A和CD73二者均增强B16F10鼠类黑色素瘤模型中抗CTLA-4mAb疗法的抗肿瘤活性);Iannone,R.等人,Neoplasia,2013,15:1400-1410和Beavis PA.,等人,Proc Natl Acad Sci.USA,2013,110:14711-14716(研究显示A2A和CD73阻断降低具有高CD73表达的4T1乳房肿瘤模型中的转移)。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。在一些实施方案中,结肠直肠癌症是结肠直肠癌(CRC)。

[0675] 在一些实施方案中,疾病或病症是肺癌(例如,非小细胞肺癌)、黑色素瘤、胰腺癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、肝癌、结肠癌、子宫内膜癌、膀胱癌、皮肤癌、子宫癌、肾癌、胃癌或肉瘤。在一些实施方案中,肉瘤是阿斯金氏肿瘤(Askin's tumor)、葡萄状肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性血管内皮瘤、恶性神经鞘瘤、骨肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、血管肉瘤、叶状囊肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤、硬纤维瘤、促结缔组织增生性小圆细胞瘤、上皮样肉瘤、骨外软骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纤维肉瘤、胃肠基质瘤(GIST)、血管外皮细胞瘤、血管肉瘤、卡波济氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、神经纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化的多形性肉瘤。

[0676] 在一些实施方案中,疾病或病症是间皮瘤或腺癌。在一些实施方案中,疾病或病症是间皮瘤。在一些实施方案中,疾病或病症是腺癌。

[0677] MDSC(骨髓源性抑制细胞)是来自髓系(源自骨髓干细胞的细胞家族)的异源免疫细胞群体。由于造血发生改变,因此MDSC在诸如慢性感染和癌症等病理情况中迅猛地扩张。MDSC由于其具有强免疫抑制活性而非免疫刺激性质而与其他骨髓细胞类型区别开来。与其他骨髓细胞类似,MDSC与其他免疫细胞类型(包括T细胞、树突细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞)相互作用以调控其功能。在一些实施方案中,本文所述的化合物等可用于与具有高MDSC浸润的癌组织(例如,肿瘤),包括具有高基础水平的巨噬细胞和/或MDSC浸润的实体肿瘤相关的方法中。

[0678] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗肺部炎症,包括博来霉素(bleomycin)诱导的肺纤维化和与腺苷脱氨酶缺乏有关的损伤(Baraldi,等人,Chem.Rev.,2008,108,238-263)。

[0679] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作诸如过敏反应(例如,A2B腺苷受体依赖性过敏反应)及其他腺苷受体依赖性免疫反应等炎症性疾病的治疗。本公开的化合物可治疗的其他炎症性疾病包括呼吸病症、败血症、再灌注损伤和血栓形成。

[0680] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作诸如冠状动脉疾病(心肌梗塞、心绞痛、心脏衰竭)、脑血管疾病(中风、暂时性脑缺血发作)、外周动脉疾病和主动脉粥样硬化和动脉瘤等心血管疾病的治疗。动脉粥样硬化是许多类型的心血管疾病的潜在病因。动脉粥样硬化始于青春期且伴有脂肪条纹,其在成年期进展至斑块且最终导致引起血管闭塞的血栓事件,这导致临床上显著的发病率和死亡率。针对A2B腺苷受体和A2A腺苷受体的拮抗剂可有益于预防动脉粥样硬化斑块形成(Eisenstein,A.等人,J.Cell Physiol.,2015,230(12),2891-2897)。

[0681] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作以下疾病的治疗:运动活动障碍;由纹状体黑质多巴胺系统退行引起的缺陷;和帕金森氏病(Parkinson's disease);抑郁症的一些动机症状(Collins,L.E.等人,Pharmacol.Biochem.Behav.,2012,100,498-505。)。

[0682] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用作糖尿病和相关病症(诸如胰岛素抗性)的治疗。糖尿病影响腺苷的产生和刺激IL-6和CRP产生的A2B腺苷受体(A2BR)的表达、胰岛素抗性和$A_{2B}R$基因单核苷酸多型性(ADORA2B SNP)与炎症标记物之间的关联。糖尿病中增加的A2BR信号传导可部分地通过升高促炎症介质来增加胰岛素抗性。选择性A2BR阻断剂可用于治疗胰岛素抗性(Figler,R.A.等人,Diabetes,2011,60(2),669-679)。

[0683] 据信,本文所提供的化合物(例如,式(I)化合物)或其任一实施方案可具有令人满意的药理学概况和有前途的生物医药性质,诸如毒物学概况、代谢和药代动力学性质、溶解性和渗透性。应理解,适当生物医药性质的测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抑制某些靶标或通道以测定潜在毒性。

[0684] 术语“个体”或“患者”可互换使用,其是指任一动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,并且最优选人。

[0685] 短语“治疗有效量”是指活性化合物或药剂在组织、系统、动物、个体或人中引发研究者、兽医师、医师或其他临床医师所寻求的生物或医学反应的量。

[0686] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”是指以下中的一者或多者:(1)抑制疾病;例如,抑制经历或展现疾病、疾患或病症的病理或症状的个体的所述疾病、疾患或病症(即,阻止所述病理和/或症状进一步发展);和(2)改善疾病;例如,改善经历或展现疾病、疾患或病症的病理或症状的个体的所述疾病、疾患或病症(即,逆转所述病理和/或症状),诸如降低疾病的严重程度。

[0687] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于预防或降低发生本文所提及的任一疾病的风险;例如,预防或降低可易患疾病、疾患或病症但尚未经历或展现所述疾病的病理或症状的个体发生所述疾病、疾患或病症的风险。

[0688] 组合疗法

[0689] I.免疫检查点疗法

[0690] 在一些实施方案中,本文所提供的A2A和A2B双重抑制剂可与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用以用于治疗如本文所述的癌症。在一个实施方案中,与一种或多种如本文所述的免疫检查点抑制剂的组合可用于治疗黑色素瘤。本公开的化合物可与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用。示例性免疫检查点抑制剂包括对抗免疫检查点分子的抑制剂,所述免疫检查点分子诸如CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kδ、PI3Kγ、TAM、精氨酸酶、HPK1、CD137(也称为4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2。在一些实施方案中,免疫检查点分子选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137的刺激性检查点分子。在一些实施方案中,免疫检查点分子选自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT和VISTA的抑制性检查点分子。在一些实施方案中,本文所提供的本公开化合物可与一种或多种选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFRβ抑制剂的剂组合使用。

[0691] 在一些实施方案中,本文所提供的A2A和A2B双重抑制剂可与免疫检查点分子(例如OX40、CD27、OX40、GITR和CD137(也称为4-1BB))的一种或多种激动剂组合使用。

[0692] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是抗PD1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0693] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是PD-1抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(Imfinzi®)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122或AMP-224。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是MGA012。在一些实施方案中,抗PD1抗体是SHR-1210。其他抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如4-1BB(例如乌瑞鲁单抗(urelumab)或乌托鲁单抗(utomilumab))。

[0694] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是PD-L1抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(也称为RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A或MEDI4736。

[0695] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是PD-1和PD-L1的抑制剂,例如抗PD-1/PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1/PD-L1是MCLA-136。

[0696] 在一些实施方案中,抑制剂是INCB086550。

[0697] 在一些实施方案中,抑制剂是MCLA-145。

[0698] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是CTLA-4抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

[0699] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是LAG3抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体是BMS-986016、LAG525或INCAGN2385。

[0700] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是TIM3抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体是INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0701] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是GITR抑制剂,例如抗GITR抗体。在一些实施方案中,抗GITR抗体是TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

[0702] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是OX40激动剂,例如OX40激动剂抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗OX40抗体是MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0703] 在一些实施方案中,免疫检查点分子抑制剂是CD20抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体是奥比妥珠单抗(obinutuzumab)或利妥昔单抗(rituximab)。

[0704] 本公开的化合物可与双特异性抗体组合使用。在一些实施方案中,双特异性抗体的一个结构域靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、肿瘤特异性抗原(例如,CD70)或TGFβ受体。

[0705] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与一种或多种代谢酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中,代谢酶抑制剂是IDO1、TDO或精氨酸酶的抑制剂。IDO1抑制剂的实例包括爱帕司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099和LY338196。

[0706] 如自始至终所提供,其他化合物、抑制剂、剂等可与本发明化合物组合于单一或连续剂型中,或其可作为分开剂型同时或依序施用。

[0707] II.癌症疗法

[0708] 癌细胞生长和存活可受多种信号传导路径影响。因此,将不同的酶/蛋白质/受体抑制剂(其在其所调节活性的靶标中展现不同偏好)组合以治疗此类疾患是有用的。靶向一种以上的信号传导路径(或参与给定信号传导路径的一种以上生物分子)可降低细胞群体中产生耐药性的可能性,和/或降低治疗的毒性。

[0709] 本公开的化合物可与一种或多种其他酶/蛋白质/受体抑制剂或一种或多种用于治疗疾病(诸如癌症)的疗法组合使用。可利用组合疗法治疗的疾病和适应症的实例包括如本文所述的那些疾病和适应症。

[0710] 本公开的化合物可与一种或多种其他药剂(例如化学治疗剂、免疫肿瘤学作用剂(immune-oncology agent)、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和FAK激酶抑制剂)组合使用。所述一种或多种其他药剂可同时或依序施用至患者。

[0711] 举例而言,如本文所公开的化合物可与以下激酶的一种或多种抑制剂组合用于治疗癌症和本文所述的其他疾病或病症:Akt1、Akt2、Akt3、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。可与本公开的化合物组合用于治疗癌症和本文所述的其他疾病和病症的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4,例如INCB54828、INCB62079和INCB63904)、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2,例如鲁索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或INCB39110)、IDO抑制剂(例如,爱帕司他、NLG919或BMS-986205)、LSD1抑制剂(例如,INCB59872和INCB60003)、TDO抑制剂、PI3K-δ抑制剂(例如,INCB50797和INCB50465)、Pim抑制剂、CSF1R抑制剂、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl和Mer)、组蛋白去乙酰酶抑制剂(HDAC)(诸如HDAC8抑制剂)、血管生成抑制剂、白介素受体抑制剂、布罗莫(bromo)和超末端家族成员抑制剂(例如,布罗莫结构域抑制剂或BET抑制剂,诸如INCB54329和INCB57643)和腺苷受体拮抗剂或其组合。

[0712] 用于组合疗法中的实例抗体包括但不限于曲妥珠单抗(Trastuzumab)(例如抗HER2)、兰尼单抗(Ranibizumab)(例如抗VEGF-A)、贝伐单抗(Bevacizumab)(商标名Avastin,例如抗VEGF)、帕尼单抗(Panitumumab)(例如抗EGFR)、西妥昔单抗(Cetuximab)(例如抗EGFR)、美罗华(Rituxan)(抗CD20)和针对c-MET的抗体。

[0713] 以下各剂中的一者或多者可与本公开的化合物组合使用且呈现为非限制性清单:细胞生长抑制剂、顺铂(cisplatin)、阿霉素(doxorubicin)、泰素帝(taxotere)、紫杉醇、依托泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、开普拓(camptostar)、托泊替康(topotecan)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、埃博霉素(epothilone)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、氨甲喋呤、替莫唑胺(temozolomide)、环磷酰胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS214662、IRESSA™(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA™(埃罗替尼(erlotinib))、针对EGFR的抗体、内含子、阿糖胞苷(ara-C)、阿霉素(adriamycin)、癌得星(cytoxan)、吉西他滨(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷

胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲霉素(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、奥沙利铂(oxaliplatin)、甲酰四氢叶酸(leucovirin)、ELOXATIN™(奥沙利铂)、喷司他丁(pentostatine)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博来霉素、更生霉素(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、阿霉素、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、光神霉素(mithramycin)、脱氧助间型霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、替尼泊苷17.α.-乙炔基雌二醇(teniposide 17.alpha.-ethinylestradiol)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾固酮、强的松(Prednisone)、氟羟甲基睾酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睾内酯、乙酸甲地孕酮(megestrolacetate)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、甲基睾固酮、泼尼松龙(prednisolone)、曲安奈德(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羟孕酮(hydroxyprogesterone)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、雌氮芥(estramustine)、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡铂(carboplatin)、羟基脲、安吖啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、诺维本(navelbene)、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑(letrazole)、卡培他滨(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、卓洛昔芬(droloxafine)、六甲基三聚氰胺、avastin、HERCEPTIN™(曲妥珠单抗)、BEXXAR™(托西莫单抗(tositumomab))、VELCADE™(硼替佐米(bortezomib))、ZEVALIN™(替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan))、TRISENOX™(三氧化砷)、XELODA™(卡培他滨)、长春瑞滨(vinorelbine)、卟吩姆(porfimer)、ERBITUX™(西妥昔单抗)、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、美法仑、曲妥珠单抗、来曲唑、氟维司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、异环磷酰胺、利妥昔单抗、C225(西妥昔单抗)、Campath(阿伦单抗(alemtuzumab))、氯法拉滨(clofarabine)、克拉屈滨(cladribine)、艾菲地可宁(aphidicolon)、美罗华、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、替扎他滨(tezacitabine)、Sml1、氟达拉滨、喷司他丁、曲阿平(triapine)、地多西(didox)、曲米多西(trimidox)、阿米多西(amidox)、3-AP和MDL-101,731。

[0714] 本公开的化合物可进一步与其他治疗癌症的方法组合使用,所述其他治疗癌症的方法例如通过化学疗法、辐照疗法、肿瘤靶向疗法、辅助疗法、免疫疗法或手术。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗(例如,干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、过继性T细胞转移、Toll受体激动剂、STING激动剂、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子(包括沙利度胺(thalidomide)或JAK1/2抑制剂)和诸如此类。所述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。实例化学治疗剂包括以下各项中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺、阿那曲唑、三氧化砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐单抗、贝沙罗汀(bexarotene)、巴瑞替尼、博来霉素、硼替佐必(bortezombi)、硼替佐米、静脉内白消安、口服白消安、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、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、更生霉素、达肝素钠(dalteparin sodium)、道诺霉素、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素毒素复合物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛、阿霉素、丙酸屈他雄酮、依库珠单抗(eculizumab)、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(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林、乙酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素α2a、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑、甲酰四氢叶酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、氨甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗、培门冬酶(pegaspargase)、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼、喹吖因(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗、鲁索替尼、卢卡帕尼(rucaparib)、链脲霉素、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他(vorinostat)、尼拉帕尼(niraparib)、维利帕尼(veliparib)、他唑帕尼(talazoparib)和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0715] 化学治疗剂的其他实例包括蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、沙利度胺、瑞复美(revlimid)和DNA损害剂,诸如美法仑、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡莫司汀和诸如此类。

[0716] 实例Bcr-Abl抑制剂包括甲磺酸伊马替尼(GLEEVAC™)、尼罗替尼(nilotinib)、达沙替尼、伯舒替尼(bosutinib)和普纳替尼(ponatinib)和药学上可接受的盐。其他适合实例Bcr-Abl抑制剂包括美国专利号5,521,184、WO 04/005281和美国申请号60/578,491中所公开属和种类的化合物及其药学上可接受的盐。

[0717] 适合实例Flt-3抑制剂包括米哚妥林(midostaurin)、来他替尼(lestaurtinib)、利尼伐尼(linifanib)、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、索拉菲尼(sorafenib)、奎扎替尼(quizartinib)、克莱拉尼(crenolanib)、帕克替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397和ASP2215以及其药学上可接受的盐。其他适合实例Flt-3抑制剂包括如WO 03/037347、WO 03/099771和WO 04/046120中所公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0718] 适合实例RAF抑制剂包括达拉菲尼(dabrafenib)、索拉菲尼和威罗菲尼(vemurafenib)以及其药学上可接受的盐。其他适合实例RAF抑制剂包括如WO 00/09495和WO 05/028444中所公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0719] 适合实例FAK抑制剂包括VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520和GSK2256098以及其药学上可接受的盐。其他适合实例FAK抑制剂包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595和WO 01/014402中所公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0720] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与一种或多种其他激酶抑制剂(包括伊马替尼)组合使用,以尤其用于治疗对伊马替尼或其他激酶抑制剂具有抗性的患者。

[0721] 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,并且与对单独的化学治疗剂的治疗应答相比可使应答改善,而不会加剧其毒性效应。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。举例而言,在治疗多发性骨髓瘤中所使用的额外药剂可包括但不限于美法仑、美法仑加普赖松[MP]、阿霉素、地塞米松(dexamethasone)和Velcade(硼替佐米)。在治疗多发性骨髓瘤中所使用的其他额外剂包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF和FAK激酶抑制剂。在一些实施方案中,所述剂是烷基化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷基化剂的实例包括环磷酰胺(CY)、美法仑(MEL)和苯达莫司汀(bendamustine)。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是卡非佐米(carfilzomib)。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松(DEX)。在一些实施方案中,免疫调节剂是来那度胺(LEN)或泊马度胺(POM)。将本公开的PI3K抑制剂与额外剂组合的加性或协同效应是合意的结果。

[0722] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与JAK或PI3Kδ的抑制剂组合使用。

[0723] 所述剂可与本发明化合物组合于单一或连续剂型中,或所述剂可作为分开剂型同时或依序施用。

[0724] 本公开的化合物可与一种或多种其他抑制剂或一种或多种疗法组合使用以用于治疗感染。感染的实例包括病毒感染、细菌感染、真菌感染或寄生虫感染。

[0725] 在一些实施方案中,将诸如地塞米松的皮质类固醇与本公开的化合物组合施用至患者,其中地塞米松是间歇而非连续地施用。

[0726] 式(I)或如本文所述任一式的化合物、如任一技术方案中所列举且描述于本文中的化合物或其盐可与另一免疫原性剂组合,所述免疫原性剂诸如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白质、肽和碳水化合物分子)、细胞和编码的免疫刺激性细胞因子的基因转染的细胞。可用肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽,诸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MARTI和/或酪氨酸酶的肽,或经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞。

[0727] 式(I)或如本文所述任一式的化合物、如任一技术方案中所列举且描述于本文中的化合物或其盐可与疫苗接种方案组合使用以用于治疗癌症。在一些实施方案中,肿瘤细胞经转导以表达GM-CSF。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自参与人癌症的病毒(诸如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)和卡波济氏疱疹肉瘤病毒(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(诸如从肿瘤组织自身分离的热休克蛋白)组合使用。在一些实施方案中,式(I)或如本文所述任一式的化合物、如任一技术方案中所列举且描述于本文中的化合物或其盐可与树突细胞免疫组合以活化强效的抗肿瘤应答。

[0728] 本公开的化合物可与双特异性大环肽组合使用,所述大环肽将表达Feα或Fe γ受体的效应细胞靶向至肿瘤细胞。本公开的化合物也可与活化宿主免疫反应性的大环肽组合。

[0729] 在一些其他实施方案中,可在骨髓移植或干细胞移植之前、期间和/或之后向患者施用本公开的化合物与其他治疗剂的组合。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起源的肿瘤。

[0730] 式(I)或如本文所述任一式的化合物、如任一技术方案中所列举且描述于本文中的化合物或其盐可与疫苗组合使用,以刺激对病原体、毒素和自身抗原的免疫应答。这种治疗方法对其可尤其有用的病原体的实例包括当前对其无有效疫苗的病原体或常规疫苗对其并不完全有效的病原体。所述病原体包括但不限于HIV、肝炎(A型、B型和C型)、流行性感冒、疱疹、贾第鞭毛虫(Giardia)、疟疾、利什曼原虫(Leishmania)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas Aeruginosa)。

[0731] 可通过本公开的方法治疗的病毒引起的感染包括但不限于人乳头瘤病毒、流行性感冒、A型、B型、C型或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、严重急性呼吸道综合征病毒、埃博拉病毒(ebola virus)、麻疹病毒、疱疹病毒(例如,VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein Barr virus))、黄病毒(flavivirus)、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒、柯萨奇病毒(coxsackie virus)、冠状病毒、呼吸道融合病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、麻疹病毒、风疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革热病毒(dengue virus)、乳头瘤病毒、软疣病毒、脊髓灰白质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒病毒性脑炎病毒。

[0732] 可通过本公开的方法治疗的病原性细菌引起的感染包括但不限于衣原体(chlamydia)、立克次体菌(rickettsial bacteria)、分枝杆菌(mycobacteria)、葡萄球菌(staphylococci)、链球菌(streptococci)、肺炎球菌(pneumonococci)、脑膜炎球菌(meningococci)和淋球菌(gonococci)、克雷伯氏菌(klebsiella)、变形杆菌(proteus)、沙雷氏菌(serratia)、假单胞菌(pseudomonas)、军团菌(legionella)、白喉(diphtheria)、沙门氏菌(salmonella)、杆菌(bacilli)、霍乱(cholera)、破伤风(tetanus)、肉毒症(botulism)、炭疽(anthrax)、鼠疫(plague)、钩端螺旋体病(leptospirosis)和莱姆病(Lyme's disease)细菌。

[0733] 可通过本公开的方法治疗的病原性真菌引起的感染包括但不限于念珠菌(Candida)(白色念珠菌(Candida albicans)、克鲁斯念珠菌(Candida krusei)、光滑念珠菌(Candida glabrata)、热带念珠菌(Candida tropicalis)等)、新型隐球菌(Cryptococcus neoformans)、曲霉菌(Aspergillus)(烟曲霉菌(Aspergillus fumigatus)、黑曲霉(Aspergillus niger)等)、毛霉菌目属(Genus Mucorales)(毛霉菌(Mucorales mucor)、犁头霉(Mucorales absidia)、根霉(Mucorales rhizophus))、申克氏孢子丝菌(Sporothrix schenkii)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)和荚膜组织胞浆菌(Histoplasma capsulatum)。可通过本公开的方法治疗的病原性寄生虫引起的感染包括但不限于溶组织内阿米巴(Entamoeba histolytica)、大肠纤毛虫(Balantidium coli)、福氏耐格里变形虫(Naegleriafowleri)、棘状变形虫属某种(Acanthamoeba sp.)、蓝氏贾第鞭毛虫(Giardia lamblia)、隐孢子虫属某种(Cryptosporidium sp.)、卡氏肺囊虫(Pneumocystis carinii)、间日疟原虫(Plasmodium vivax)、微小巴贝虫(Babesia microti)、布氏锥虫(Trypanosoma brucei)、克氏锥虫(Trypanosoma cruzi)、黑热病利什曼原虫(Leishmania donovani)、弓形虫(Toxoplasma gondi)和巴西日圆线虫(Nippostrongylus brasiliensis)。

[0734] 用于安全且有效施用大多数所述化学治疗剂的方法为本领域技术人员所已知。另

外,其施用描述于标准文献中。举例而言,许多化学治疗剂的施用描述于“Physicians'Desk Reference”(PDR,例如1996版,Medical Economics Company,Montvale,NJ)中,其公开内容如同以全文描述一般以引用的方式并入本文中。

[0735] 药物制剂和剂型

[0736] 当用作药物时,本公开的化合物可以药物组合物的形式施用。所述组合物可以药物领域中所熟知的方式来制备,并且可取决于所需局部抑或全身性治疗和待治疗的区域通过多种途径来施用。施用可为局部(包括经皮、表皮、经眼和向粘膜施用,包括鼻内、经阴道和经直肠递送)、经肺(例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过雾化器;气管内或鼻内)、经口或胃肠外。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或注射或输注施用;或颅内施用,例如鞘内或室内。胃肠外施用可呈单一浓注剂量的形式,或可(例如)通过连续灌注帮浦进行。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳霜、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。可能需要或所需常规药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂和诸如此类。

[0737] 本公开也包括药物组合物,所述药物组合物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体(赋形剂)的组合。在一些实施方案中,所述组合物适于局部施用。在制备本公开的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,由赋形剂稀释或包封于呈(例如)胶囊、小药囊、纸或其他容器形式的这样一种载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,其对活性成分起媒介物、载体或介质作用。因此,组合物可呈以下形式:片剂、丸剂、粉末、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶(作为固体或于液体介质中)、含有(例如)多达10重量%的活性化合物的软膏剂、软质和硬质明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉末。

[0738] 在制备制剂时,可将活性化合物碾磨以在与其他成分组合之前提供适当粒度。如果活性化合物实质上不溶,则可将其碾磨至粒度小于200目。如果活性化合物实质上可溶于水,则可通过碾磨来调整粒度以在制剂中提供实质上均匀的分布,例如约40目。

[0739] 可使用已知的碾磨程序(诸如湿碾法)来碾磨本公开的化合物以获得适用于片剂形成及其他制剂类型的粒度。本公开化合物的精细(纳米微粒)制剂可通过本领域中已知的制程来制备,例如参见国际申请号WO 2002/000196。

[0740] 适合赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如苯甲酸甲酯和苯甲酸丙基羟基酯;甜味剂;和调味剂。本公开的组合物可经配制以便通过采用本领域中已知的程序在施用至患者之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0741] 组合物可以单位剂型来配制,每个剂量含有约5mg至约1000mg(1g)、更通常约100mg至约500mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适于作为单一剂量用于人受试者及其他哺乳动物的物理离散单元,每个单元含有经计算以产生所需治疗效应的预定量的活性材料以及适合的药物赋形剂。

[0742] 在一些实施方案中,本公开的组合物含有约5mg至约50mg的活性成分。本领域技术人员应了解,这涵盖含有约5mg至约10mg、约10mg至约15mg、约15mg至约20mg、约20mg至约

25mg、约25mg至约30mg、约30mg至约35mg、约35mg至约40mg、约40mg至约45mg或约45mg至约50mg活性成分的组合物。

[0743] 在一些实施方案中,本公开的组合物含有约50mg至约500mg的活性成分。本领域技术人员应了解,这涵盖含有约50mg至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约350mg至约400mg或约450mg至约500mg活性成分的组合物。

[0744] 在一些实施方案中,本公开的组合物含有约500mg至约1000mg的活性成分。本领域技术人员应了解,这涵盖含有约500mg至约550mg、约550mg至约600mg、约600mg至约650mg、约650mg至约700mg、约700mg至约750mg、约750mg至约800mg、约800mg至约850mg、约850mg至约900mg、约900mg至约950mg或约950mg至约1000mg活性成分的组合物。

[0745] 在本公开的方法和用途中可使用类似剂量的本文所述化合物。

[0746] 活性化合物可在宽剂量范围内有效且通常以药学上有效的量施用。然而应理解,化合物的实际施用量通常将由医师根据包括以下各项的相关情况来确定:待治疗的疾患、所选施用途径、实际施用的化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度和诸如此类。

[0747] 为制备诸如片剂等固体组合物,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本公开化合物的均匀混合物的固体预配制组合物。在提及所述预配制组合物为均匀时,活性成分通常均匀分散于整个组合物中,使得可易于将组合物细分为同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。接着,将这种固体预制剂细分为上文所述类型的单位剂型,其含有(例如)约0.1mg至约1000mg的本公开的活性成分。

[0748] 本公开的片剂或丸剂可经包衣或以其他方式复合以提供具有持久作用优点的剂型。举例而言,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者为前者的包膜形式。所述两种组分可由肠溶性层分开,所述肠溶性层用以抵抗胃中的分解且允许内部组分完整地进入十二指肠中或延迟释放。此类肠溶性层或包衣可使用多种材料,此类材料包括大量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。

[0749] 可掺入本公开的化合物和组合物以供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、水性或油性悬浮液和利用可食用油(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。

[0750] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉末。所述液体或固体组合物可含有如上文所述的适合药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物通过经口或经鼻呼吸途径施用以获得局部或全身性效应。可通过使用惰性气体使组合物雾化。雾化的溶液可直接从雾化装置吸入或可将所述雾化装置附装至面罩、帷罩或间歇式正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可经口或经鼻从以适当方式递送制剂的装置施用。

[0751] 局部制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏剂可含有水和一种或多种选自(例如)以下的疏水性载体:液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(white Vaseline)和诸如此类。乳霜的载体组合物可基于水与甘油和一种或多种其他组分(例如,甘油单硬脂酸酯、PEG-甘油单硬脂酸酯和鲸蜡基硬脂醇)的组合。凝胶可使用异丙醇和水、适合地与其他组分(例如,甘油、羟乙基纤维素和诸如此类)组合来配制。在一些实施

方案中,局部制剂含有至少约0.1wt%、至少约0.25wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约2wt%或至少约5wt%的本公开的化合物。局部制剂可适合地包装于(例如)100g的管中,其任选地具有用于治疗所选适应症(例如,银屑病或其他皮肤疾患)的说明书。

[0752] 施用至患者的化合物或组合物的量将取决于所施用药物、施用目的(诸如预防或治疗)、患者状态、施用方式和诸如此类而变化。在治疗应用中,可将组合物以足以治愈或至少部分地阻止疾病及其并发症的症状的量施用已患所述疾病的患者。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况以及临床主治医师根据诸如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况和诸如此类等因素所作出的判断。

[0753] 施用至患者的组合物可呈上文所述的药物组合物形式。这些组合物可通过常规灭菌技术来灭菌,或可经无菌过滤。水溶液可经包装以按原样使用或冻干,在施用之前将冻干制剂与无菌水性载体合并。化合物制剂的pH通常将介于3与11之间,更优选5至9且最优选7至8。应理解,使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂将会形成药物盐。

[0754] 本公开的化合物的治疗剂量可根据(例如)所进行治疗的具体用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及开处医师的判断而变化。本公开的化合物在药物组合物中的比例或浓度可取决于多种因素而变化,所述因素包括剂量、化学特性(例如,疏水性)和施用途径。举例而言,本公开的化合物可以含有约0.1%w/v至约10%w/v的所述化合物的生理缓冲水溶液提供以用于胃肠外施用。一些典型剂量范围是每天约1μg/kg至约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围是每天约0.01mg/kg至约100mg/kg体重。剂量可能取决于诸如疾病或病症的类型和进展程度、具体患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物学效能、赋形剂的制剂及其施用途径等变量。有效剂量可从源自体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

[0755] 本公开的组合物还可包含一种或多种其他药剂,诸如化学治疗剂、类固醇、抗炎性化合物或免疫抑制剂,其实例列于本文中。

[0756] 标记的化合物和测定方法

[0757] 本公开的另一方面涉及本公开的标记的化合物(放射性标记、荧光标记等),其将不仅可用于成像技术中且也可用于体外和体内二者的测定中,以用于定位和定量组织样品(包括人)中的A2A和/或A2B受体,并且用于通过抑制标记的化合物的结合来鉴别A2A和/或A2B拮抗剂。取代本公开化合物的一个或多个原子也可用于产生有差异的ADME(吸附、分布、代谢和排泄。)因此,本公开包括含有此类标记或取代的化合物的腺苷受体(例如,A2A和/或A2B)测定。

[0758] 本公开还包括本公开的同位素标记的化合物。“同位素标记”或“放射性标记”的化合物是其中一个或多个原子由原子质量或质量数不同于通常在自然界中所发现(即,天然存在)的原子质量或质量数的原子置换或取代的化合物。可掺入本公开的化合物中的适合放射性核素包括但不限于^{2}H(对于氘也写作D)、^{3}H(对于氚也写作T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I和^{131}I。举例而言,本公开化合物中的一个或多个氢原子可被氘原子置换(例如,式(I)的C_{1-6}烷基的一个或多个氢原子可任选地被氘原子取代,诸如$-CD_3$取代$-CH_3$)。在一些实施方案中,任一所公开式(例如式(I))的烷基可全氘化。

[0759] 本文所呈现化合物的一个或多个组成原子可以天然或非天然丰度被所述原子的

同位素置换或取代。在一些实施方案中,化合物包含至少一个氘原子。举例而言,本文所呈现化合物中的一个或多个氢原子可被由氘置换或取代(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,化合物包含两个或更多个氘原子。在一些实施方案中,化合物包含1至2、1至3、1至4、1至5或1至6个氘原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子均可被氘原子置换或取代。

[0760] 在一些实施方案中,与如本文所述的任一“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“苯基”、“环烷基”、“杂环烷基”或“杂芳基”取代基或“-C_{1-6}烷基-”、“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”连接基团的碳原子连接的1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子各自任选地被氘原子置换。

[0761] 将同位素掺入至有机化合物中的合成方法为本领域中所已知(Alan F.Thomas的Deuterium Labeling in Organic Chemistry(New York,N.Y.,Appleton-Century-Crofts,1971);Jens Atzrodt,Volker Derdau,Thorsten Fey和Jochen Zimmermann,The Renaissance of H/D Exchange,Angew.Chem.Int.Ed.2007,7744-7765;James R.Hanson,The Organic Chemistry of Isotopic Labelling,Royal Society of Chemistry,2011)。同位素标记的化合物可用于各种研究中,诸如NMR光谱法、代谢实验和/或测定中。

[0762] 利用较重同位素(诸如氘)取代可提供源自较大代谢稳定性的某些治疗优点,例如体内半衰期延长或剂量需求降低,并且因此在一些情况下可以是优选的。(例如,参见A.Kerekes等人,J.Med.Chem.2011,54,201-210;R.Xu等人,J.Label Compd.Radiopharm.2015,58,308-312)。特定而言,在一个或多个代谢位点处的取代可提供一个或多个治疗优点。

[0763] 本发明的放射性标记的化合物中所掺入的放射性核素将取决于所述放射性标记的化合物的具体应用。举例而言,对于体外腺苷受体标记和竞争测定而言,掺入^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I或^{35}S的化合物可以是有用的。对于放射性成像应用而言,^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br或^{77}Br可以是有用的。

[0764] 应理解,“放射性标记的”或“标记的化合物”是已掺入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自由以下组成的组:^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S和^{82}Br。

[0765] 本公开还可包括将放射性同位素掺入本公开化合物中的合成方法。将放射性同位素掺入有机化合物中的合成方法为本领域中所熟知,并且本领域技术人员将容易地认识到适用于本公开化合物的方法。

[0766] 本公开的标记的化合物可用于筛选测定中以鉴别/评估化合物。举例而言,可经由追踪标记通过监测标记的新近合成或鉴别的化合物(即,测试化合物)在与腺苷受体接触时的浓度变化来评估其结合腺苷受体的能力。举例而言,可评估测试化合物(经标记)的降低已知与腺苷受体结合的另一化合物(即,标准化合物)的结合的能力。因此,测试化合物与标准化合物竞争结合至腺苷受体的能力直接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经标记。因此,监测经标记标准化合物的浓度以评估标准化合物与测试化合物之间的竞争,并且由此确定测试化合物的相对结合亲和力。

[0767] 药盒

[0768] 本公开也包括可用于(例如)治疗或预防腺苷受体相关疾病或病症(诸如癌症、炎症性疾病、心血管疾病或神经退行性疾病)的药物药盒,所述药盒包括一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物。如本领域技术人员将

容易地明了,如果需要,此类药盒还可包括各种常规药物药盒部件中的一者或多者(诸如含有一种或多种药学上可接受的载体的容器、其他容器等)。药盒中也可包括指示待施用组分的量的说明书(作为插页或作为标记)、施用指南和/或将组分混合的指南。

[0769] 将通过具体实施例更详细地描述本发明。以下实施例是出于说明性目的而提供,并且不意图以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地识别多种非关键参数,可对所述参数进行改变或修改以获得基本上相同的结果。根据至少一个本文所述的测定,已发现实施例的化合物抑制腺苷受体(例如,A2A和/或A2B)的活性。

[0770] 实施例

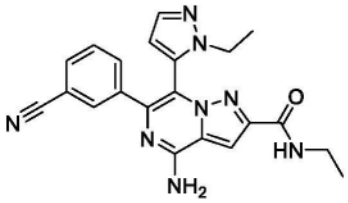
[0771] 在Waters质量定向分馏系统上实施一些所制备化合物的制备型LC-MS纯化。基本设备设置、方案和用于操作所述系统的控制软件已详细描述于文献中(例如,参见"Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS",K.Blom,J.Combi.Chem.,4,295(2002);"Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification",K.Blom,R.Sparks,J.Doughty,G.Everlof,T.Haque,A.Combs,J.Combi.Chem.,5,670(2003);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在以下条件下经受分析型液相色谱质谱(LCMS)以供纯度分析:仪器;Agilent 1100系列,LC/MSD,柱:Waters Sunfire™ C_{18} 5μm,2.1×50mm,缓冲液:移动相A:于水中的0.025% TFA和移动相B:乙腈;梯度3分钟内2%至80%的B,流速2.0mL/分钟。

[0772] 如实施例中所指示,一些所制备化合物也通过具有MS检测器的反相高效液相色谱(RP-HPLC)或快速色谱(硅胶)以制备规模分离。典型制备型反相高效液相色谱(RP-HPLC)柱条件如下:

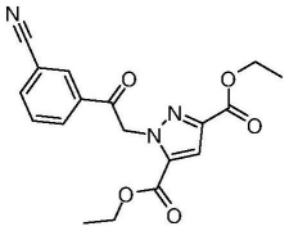
[0773] pH=2纯化:Waters Sunfire™ C_{18} 5μm,30×100mm或Waters XBridge™ C_{18} 5μm,30×100mm柱,利用移动相A:于水中的0.1%TFA(三氟乙酸)和移动相B:乙腈进行洗脱;流速为60mL/分钟,使用如文献中所描述的化合物特定方法优化方案针对每个化合物优化分离梯度(例如,参见"Preparative LCMS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization",K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Comb.Chem.,6,874-883(2004))。

[0774] pH=10纯化:Waters XBridge™ C_{18} 5μm,30×100mm柱,利用移动相A:于水中的0.1% NH_4OH和移动相B:乙腈进行洗脱;流速为60mL/分钟,使用如文献中所描述的化合物特定方法优化方案针对每个化合物优化分离梯度(例如,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))。

[0775] 实施例1.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

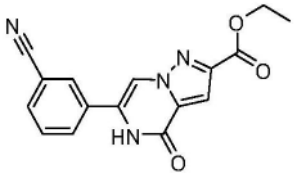
[0776] 

[0777] 步骤1:1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[0778] 

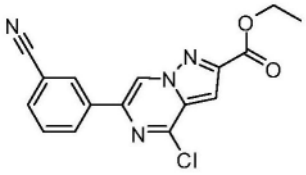
[0779] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(12.9g,60.8mmol)、3-(2-溴乙酰基)苯甲腈(13.62g,60.8mmol)于丙酮(253mL)中的溶液添加碳酸钾(9.24g,66.9mmol)。将混合物在室温(rt或RT)下搅拌12小时。将反应混合物浓缩,并且使残余物溶于水和二氯甲烷(DCM)中。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(21.6g,100%)。$C_{18}H_{18}N_3O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=356.1;实测值356.1。

[0780] 步骤2:6-(3-氰基苯基)-4-氧代基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[0781] 

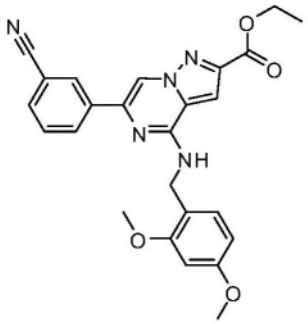
[0782] 将1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(21.6g,60.8mmol)溶解于乙酸(260mL)中,并且添加乙酸铵(46.9g,608mmol)。将混合物在110℃下搅拌36小时。在冷却至室温后,用水稀释所述混合物,经由过滤收集沉淀物,用水洗涤且干燥以产生产物。$C_{16}H_{13}N_4O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=309.1;实测值309.1。

[0783] 步骤3:4-氯-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[0784] 

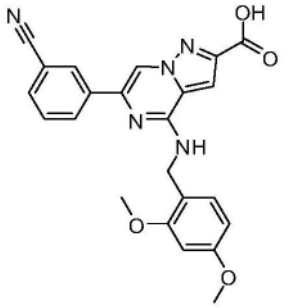
[0785] 将6-(3-氰基苯基)-4-氧代基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(15.8g,51.2mmol)和$POCl_3$(96mL,1025mmol)的混合物在110℃下加热4小时。在冷却至室温后,将所述混合物缓慢添加至含有冰和碳酸氢钠的烧瓶。收集所得沉淀物,用水洗涤且干燥,产生产物(15.8g,94%)。$C_{16}H_{12}ClN_4O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=327.1;实测值327.1。

[0786] 步骤4.6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[0787] 

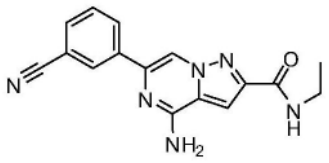
[0788] 向微波小瓶中装填4-氯-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(1.22g,3.73mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.749g,4.48mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA,1.304mL,7.47mmol)和丁-1-醇(13.0mL)。于微波反应器中将混合物在180℃下加热30分钟。用水稀释所述混合物,并且经由过滤收集所得沉淀物,用水洗涤且干燥,产生产物(1.5g,88%)。$C_{25}H_{24}N_5O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=458.2;实测值458.2。

[0789] 步骤5:6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[0790] 

[0791] 将6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(1.35g,2.95mmol)、氢氧化钠(5.90mL,5.90mmol)和乙腈(20mL)的混合物在室温下搅拌2小时。用1N HCl(6mL)稀释反应物。经由过滤收集沉淀物,用水洗涤且干燥,产生产物(1.0g,79%)。$C_{23}H_{20}N_5O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=430.1;实测值430.1。

[0792] 步骤6.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0793] 

[0794] 向小瓶添加6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(0.5g,1.164mmol)、PyBOP(0.727g,1.397mmol)和二甲基甲酰胺(DMF,1.0mL),之后添加于四氢呋喃中的2.0M乙胺(THF,1.164mL,2.329mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.017mL,5.82mmol)。在室温(rt)下搅拌2小时后,用水和DCM稀释反应混合物。使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。将粗制物用三氟乙酸(TFA,0.5mL)处理且在90℃下加热30分钟。除去溶剂后,用水和乙酸乙酯洗涤所得沉淀物,产生呈白色固体的所需产物(0.32g,90%)。$C_{16}H_{15}N_6O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=307.1;实测值307.1。

[0795] 步骤7.4-氨基-7-溴-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

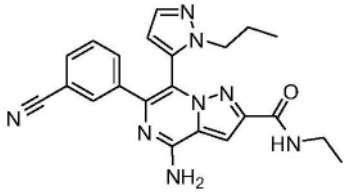
[0796] 

[0797] 向4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(747mg,2.439mmol)于DCM(5mL)和DMF(1.250mL)中的溶液添加N-溴琥珀酰亚胺(NBS,421mg,2.365mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用DCM和水稀释反应混合物。使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。收集沉淀物且用乙酸乙酯洗涤,产生呈白色固体的所需产物(0.75g,80%)。$C_{16}H_{14}BrN_6O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=385.0、387.0;实测值385.0、387.0。

[0798] 步骤8.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

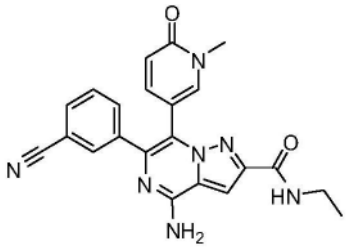
[0799] 将4-氨基-7-溴-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(14mg,0.036mmol)、1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(9.69mg,0.044mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.86mg,3.63μmol)和磷酸三钾水合物(18.41mg,0.080mmol)于1,4-二噁烷(0.6mL)/水(0.200mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将残余物溶解于甲醇和1N HCl中,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{21}H_{21}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=401.2;实测值401.2。^1H NMR(600MHz,DMSO)δ8.07(t,J=6.0Hz,1H),7.80-7.73(m,3H),7.73-7.70(m,1H),7.56-7.46(m,4H),6.32(d,J=1.8Hz,1H),3.87(m,1H),3.75(m,1H),3.27(m,2H),1.16(t,J=7.2Hz,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。

[0800] 实施例2.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-丙基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0801] 

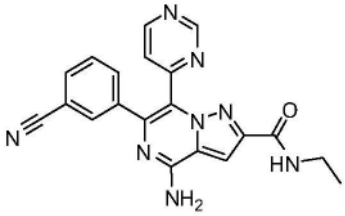
[0802] 标题化合物是使用与针对实施例1所描述类似的程序,用1-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑替代步骤8中的1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{23}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=415.2;实测值415.2。

[0803] 实施例3.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0804] 

[0805] 标题化合物是使用与针对实施例1所描述类似的程序,用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮替代步骤8中的1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{20}N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=414.2;实测值414.2。

[0806] 实施例4.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0807] 

[0808] 首先用N_2吹扫4-氨基-7-溴-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(实施例1,步骤7;10mg,0.026mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(14.4mg,0.039mmol)和氯化铜(I)(3.1mg,0.031mmol)、氯化锂(1.3mg,0.031mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(3.0mg,2.60μmol)于THF(1.0mL)中的混合物,并且接着在90℃下加热并搅拌2小时。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物(4.2mg,42%)。$C_{20}H_{17}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=385.1;实测值385.1。

[0809] 实施例5.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-N-乙基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0810] 

[0811] 向小瓶添加4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(实施例1,步骤6;20.0mg,0.065mmol)、1,1-二氟乙烷-1-亚磺酸钠(59.6mg,0.392mmol)、碳酸二乙酯(2.0mL)、水(1.3mL)和叔丁基过氧化氢(0.090mL,0.653mmol)。将所得混合物在90℃下加热3小时。通过制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物(5.6mg,23%)。$C_{18}H_{17}F_2N_6O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=371.1;实测值371.1。

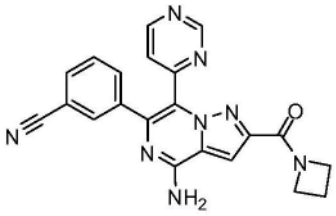
[0812] 实施例6.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-(三氟甲基)环丙基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0813] 

[0814] 标题化合物是使用与针对实施例5所描述类似的程序,用1-(三氟甲基)环丙烷-1-亚磺酸钠替代1,1-二氟乙烷-1-亚磺酸钠来制备。通过制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{20}H_{18}F_3N_6O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=415.1;实

测值415.1。

[0815] 实施例7.3-(4-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

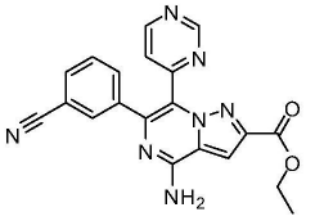
[0816] 

[0817] 步骤1.4-氨基-7-溴-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[0818] 

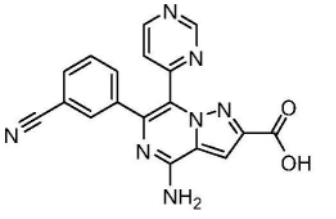
[0819] 将6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(实施例1,步骤4;8.35g,18.26mmol)的溶液用TFA(20mL)处理且在90℃下加热30分钟。除去溶剂后,用水和乙酸乙酯洗涤所得沉淀物。将粗产物溶解于DCM(73.0mL)和DMF(18.26mL)中,向此溶液添加NBS(3.15g,17.71mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用DCM和水稀释反应混合物。经由过滤收集沉淀物且用水洗涤,产生呈白色固体的所需产物(5.6g,79%)。$C_{16}H_{13}BrN_5O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=386.0;实测值386.0。

[0820] 步骤2.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[0821] 

[0822] 首先用N_2吹扫4-氨基-7-溴-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(904mg,2.341mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(1.3g,3.51mmol)、氯化铜(I)(278mg,2.81mmol)、氯化锂(119mg,2.81mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(270mg,0.234mmol)于THF(15mL)中的混合物,并且接着在90℃下加热并搅拌2小时。用乙酸乙酯和水稀释反应物,并且用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(0.34g,38%)。$C_{20}H_{16}N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=386.1;实测值386.2。

[0823] 步骤3.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[0824] 

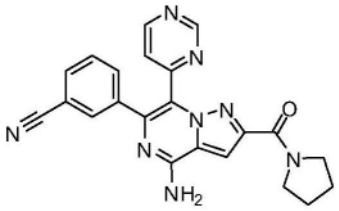
[0825] 将4-氨基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(340mg,0.882mmol)、1.0M氢氧化钠(4.41mL,4.41mmol)、乙腈(10mL)和THF(5.00mL)的混合

物在室温下搅拌2小时。将反应物用1N HCl淬灭至pH 4。在除去大部分有机溶剂后,经由过滤收集沉淀物,用水洗涤且在真空下干燥,产生呈白色固体的所需产物(295mg,94%)。$C_{18}H_{12}N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=358.1;实测值358.1。

[0826] 步骤4.3-(4-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

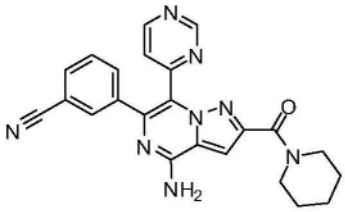
[0827] 向4-氨基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(8.0mg,0.022mmol)和HATU(8.51mg,0.022mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液添加氮杂环丁烷(3.02μl,0.045mmol)和DIEA(7.82μl,0.045mmol)。在室温下搅拌2小时后,通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物(2.5mg,28%)。$C_{21}H_{17}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=397.1;实测值397.1。^1H NMR(500MHz,DMSO)δ9.11(m,1H),8.94(d,J=5.2Hz,1H),7.96-7.90(m,2H),7.79-7.73(m,3H),7.55(m,2H),7.47(t,J=7.7Hz,1H),4.29(t,J=7.7Hz,2H),4.03(t,J=7.7Hz,2H),2.24(m,2H)。

[0828] 实施例8.3-(4-氨基-7-(嘧啶-4-基)-2-(吡咯烷-1-羰基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0829] 

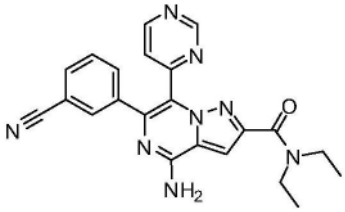
[0830] 标题化合物是使用与针对实施例7所描述类似的程序,用吡咯烷替代步骤4中的氮杂环丁烷来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{19}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=411.2;实测值411.2。

[0831] 实施例9.3-(4-氨基-2-(哌啶-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0832] 

[0833] 标题化合物是使用与针对实施例7所描述类似的程序,用哌啶替代步骤4中的氮杂环丁烷来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{21}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=425.2;实测值425.3。

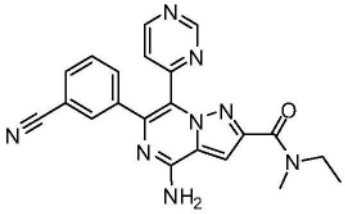
[0834] 实施例10.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N,N-二乙基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0835] 

[0836] 标题化合物是使用与针对实施例7所描述类似的程序,用二乙胺替代步骤4中的氮

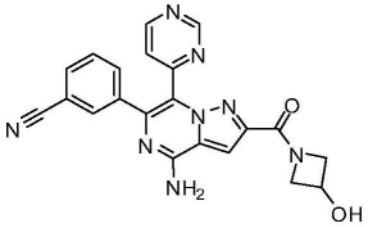
杂环丁烷来制备。通过制备型HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{21}N_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z＝413.2;实测值413.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.16(d,J＝1.3Hz,1H),8.93(d,J＝5.2Hz,1H),8.02-7.95(m,2H),7.87(m,1H),7.83-7.75(m,2H),7.58-7.38(m,3H),3.50(q,J＝6.8Hz,2H),3.41(q,J＝7.0Hz,2H),1.12(t,J＝7.0Hz,3H),1.00(t,J＝6.9Hz,3H)。

[0837] 实施例11.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-N-甲基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0838] 

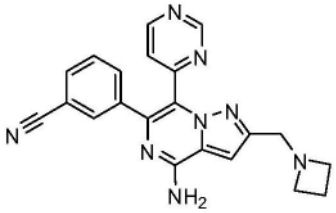
[0839] 标题化合物是使用与针对实施例7所描述类似的程序,用N-甲基乙胺替代步骤4中的氮杂环丁烷来制备。通过制备型HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{21}H_{19}N_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z＝399.2;实测值399.2。

[0840] 实施例12.3-(4-氨基-2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

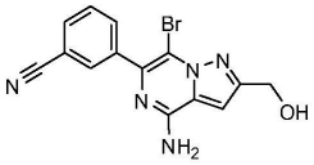
[0841] 

[0842] 标题化合物是使用与针对实施例7所描述类似的程序,用氮杂环丁-3-醇替代步骤4中的氮杂环丁烷来制备。通过制备型HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{21}H_{17}N_8O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z＝413.1;实测值413.1。

[0843] 实施例13.3-(4-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0844] 

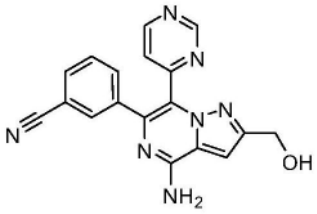
[0845] 步骤1.3-(4-氨基-7-溴-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0846] 

[0847] 在0℃下向4-氨基-7-溴-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(实施例7,步骤1;0.547g,1.416mmol)于CH_2Cl_2(7.08mL)和THF(7.08mL)中的溶液添加于THF中的

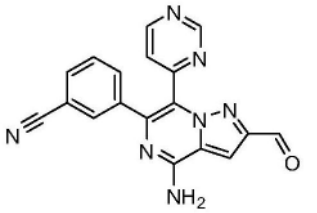
1.0M DIBAL-H(4.25mL,4.25mmol)。使所得混合物升温至室温且搅拌过夜。用DCM和1NNaOH溶液稀释反应物。将有机层分离且经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。粗制物不经纯化即用于下一步骤中。$C_{14}H_{11}BrN_5O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=344.0;实测值344.0。

[0848] 步骤2.3-(4-氨基-2-(羟甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0849] 

[0850] 首先用N_2吹扫3-(4-氨基-7-溴-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(487mg,1.415mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(575mg,1.556mmol)、氯化铜(I)(168mg,1.698mmol)、氯化锂(72.0mg,1.698mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(164mg,0.141mmol)于THF(12mL)中的混合物,并且接着在90℃下加热并搅拌2小时。用乙酸乙酯和水稀释反应物,将水层用乙酸乙酯萃取一次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(0.16g,34%,2步)。$C_{18}H_{14}N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=344.1;实测值344.1。

[0851] 步骤3.3-(4-氨基-2-甲酰基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

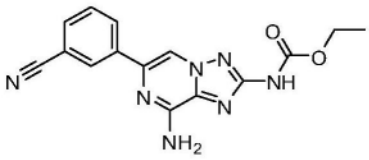
[0852] 

[0853] 将3-(4-氨基-2-(羟甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(160mg,0.466mmol)、戴斯-马丁高碘烷(237mg,0.559mmol)和CH_2Cl_2(4660μL)的混合物在室温下搅拌2小时。用DCM和饱和$NaHCO_3$溶液稀释反应物。在搅拌30分钟后,将有机层分离且经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。粗制物不经纯化即用于下一步骤中。$C_{18}H_{12}N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=342.1;实测值342.1。

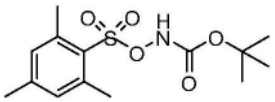
[0854] 步骤4.3-(4-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0855] 向3-(4-氨基-2-甲酰基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.029mmol)和氮杂环丁烷(3.35mg,0.059mmol)于DCM(1mL)中的混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(12.4mg,0.059mmol)。在室温下搅拌2.5小时后,将溶剂在真空中除去。将所得残余物溶解于甲醇和1N HCl(1N)中,并且利用制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{21}H_{19}N_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=383.2;实测值383.2。

[0856] 实施例14.(8-氨基-6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯

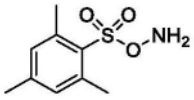
[0857] 

[0858] 步骤1.((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯

[0859] 

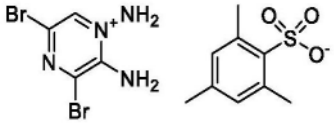
[0860] 在0℃下向2,4,6-三甲苯磺酰氯(9.10g,41.6mmol)和N-羟基氨基甲酸叔丁酯(5.54g,41.6mmol)于甲基叔丁基醚(MTBE,90mL)中的溶液逐滴添加三乙胺(TEA,6.09mL,43.7mmol),同时搅拌。将所得悬浮液在0℃下再搅拌30分钟,并且接着升温至环境温度。接着用水(90mL)稀释反应物且利用1N HCl调整至pH 4。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,产生所需产物。$C_{14}H_{22}NO_5S$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=316.1;实测值316.1。

[0861] 步骤2.O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺

[0862] 

[0863] 在0℃下向TFA(37.7mL,490mmol)缓慢添加((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯(12.56g,39.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时,并且接着利用依序添加碎冰和水来淬灭。将所得白色悬浮液在环境温度下剧烈搅拌5分钟。在不使滤饼干燥的情形下,通过小心真空过滤收集固体,之后用水进行随后冲洗直至滤液达到pH 6为止。使湿滤液溶于DCM中,并且分离所得双相溶液。使DCM层经$MgSO_4$干燥30分钟,并且接着过滤并用DCM冲洗,以提供呈溶液的化合物。$C_9H_{14}NO_3S$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=216.1;实测值216.1。

[0864] 步骤3.2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3,5-二溴吡嗪-1-鎓

[0865] 

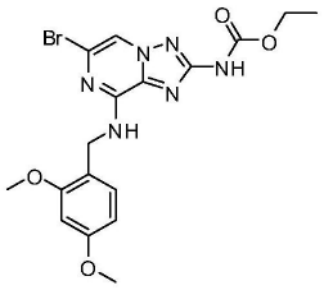
[0866] 向O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(2.468g,11.47mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的溶液添加3,5-二溴吡嗪-2-胺(2.90g,11.47mmol),并且将所得溶液在环境温度下搅拌过夜。经由过滤收集沉淀物且在真空下干燥。$C_4H_5Br_2N_4$的LC-MS计算值$(M)^+$:m/z=266.9;实测值266.9。

[0867] 步骤4.(6,8-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯

[0868] 

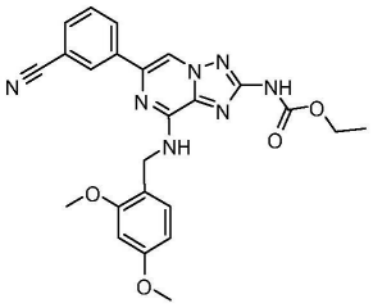
[0869] 向2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3,5-二溴吡嗪-1-鎓(190mg,0.406mmol)于DCM(1.0mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的悬浮液添加异硫氰酰甲酸O-乙酯(52.7μl,0.446mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。用DCM和水稀释反应混合物。将有机层分离且经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(10mg,8%)。$C_8H_8Br_2N_5O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=365.9;实测值365.8。

[0870] 步骤5.(6-溴-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯

[0871] 

[0872] 向(6,8-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯(10mg,0.027mmol)和(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(4.58mg,0.027mmol)于DCM(1mL)中的混合物添加DIEA(9.57μl,0.055mmol)。在40℃下搅拌2.5小时后,将溶剂在真空中除去。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(6.0mg,49%)。$C_{17}H_{20}BrN_6O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=451.1、453.1;实测值451.1、453.1。

[0873] 步骤6.(6-(3-氰基苯基)-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯

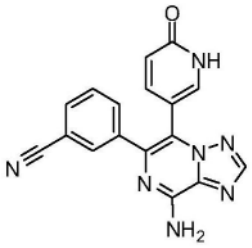
[0874] 

[0875] 将(6-溴-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯(6.0mg,0.013mmol)、(3-氰基苯基)有机硼酸(1.954mg,0.013mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(1.046mg,1.330μmol)和磷酸三钾水合物(6.74mg,0.029mmol)于1,4-二噁烷(0.6mL)/水(0.200mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。将所得残余物溶解于甲醇和1N HCl中,并且利用制备型LCMS(pH 2)纯化,产生呈白色固体的所需产物(4.2mg,66%)。$C_{24}H_{24}N_7O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=474.2;实测值474.2。

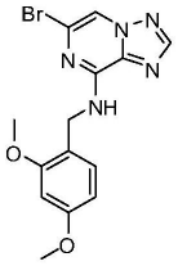
[0876] 步骤7.(8-氨基-6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯

[0877] 将(6-(3-氰基苯基)-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基甲酸乙酯(6.3mg,0.013mmol)和三氟乙酸(0.3mL)的混合物在90℃下搅拌30分钟。将挥发性物质除去且将所得残余物用甲醇稀释并利用制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物(0.3mg,7%)。$C_{15}H_{14}N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=324.1;实测值324.1。

[0878] 实施例15.3-(8-氨基-5-(6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

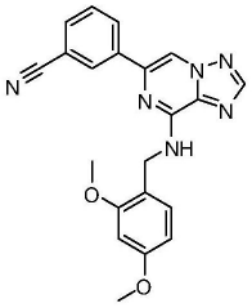
[0879] 

[0880] 步骤1.6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0881] 

[0882] 向小瓶中装填6,8-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(720mg,2.59mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(433mg,2.59mmol)、DIEA(679μl,3.89mmol)、2-丙醇(6mL)和N,N-二甲基甲酰胺(6mL)。将混合物在90℃下加热2小时,并且接着用水稀释。经由过滤收集所得沉淀物(0.94g,100%)。$C_{14}H_{15}BrN_5O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=364.0、366.0;实测值364.0、366.0

[0883] 步骤2.3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0884] 

[0885] 将6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.94g,2.58mmol)、(3-氰基苯基)有机硼酸(0.417g,2.84mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.203g,0.258mmol)和磷酸三钾水合物(1.486g,6.45mmol)于1,4-二噁烷(9.68mL)/水(3.23mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,用水稀释所述混合物。经由过滤收集所得沉淀物(0.7g,70%)。$C_{21}H_{19}N_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=387.1;实测值387.1。

[0886] 步骤3.3-(8-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0887] 

[0888] 将3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.70g,1.812mmol)和三氟乙酸(4.19mL,54.3mmol)的混合物在90℃下加热30分钟。将挥发

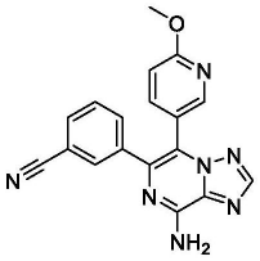
性物质在真空中除去。用水和乙酸乙酯洗涤所得固体且在真空下干燥(0.35g,82%)。$C_{12}H_9N_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=237.1;实测值237.1。

[0889] 步骤4.3-(8-氨基-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0890] 

[0891] 向3-(8-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(129mg,0.546mmol)于DCM(5mL)和DMF(1.250mL)中的溶液添加NBS(94mg,0.530mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用DCM和水稀释反应混合物。经由过滤收集沉淀物且用水和乙酸乙酯洗涤(135mg,78%)。$C_{12}H_8BrN_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=315.0、317.0;实测值315.0、317.0。

[0892] 步骤5.3-(8-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

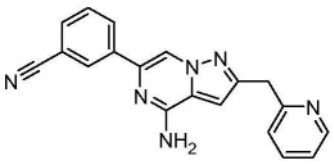
[0893] 

[0894] 将3-(8-氨基-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20mg,0.063mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基)有机硼酸(9.71mg,0.063mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(5.0mg,6.35μmol)和磷酸三钾水合物(32.2mg,0.140mmol)于1,4-二噁烷(0.6mL)/水(0.200mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。将残余物溶解于甲醇和1N HCl中,并且利用制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈白色固体的所需产物(12mg,55%)。$C_{18}H_{14}N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=344.1;实测值344.1。

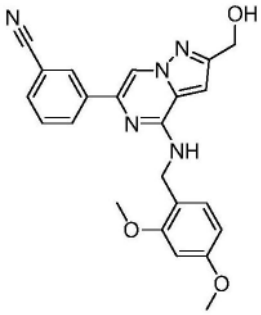
[0895] 步骤6.3-(8-氨基-5-(6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0896] 将3-(8-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.029mmol)、碘化钾(14.50mg,0.087mmol)和乙酸(1.0mL)的混合物在90℃下加热1小时。用甲醇稀释所述混合物,并且利用制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物(3.5mg,37%)。$C_{17}H_{12}N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=330.1;实测值330.1。

[0897] 实施例16.3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

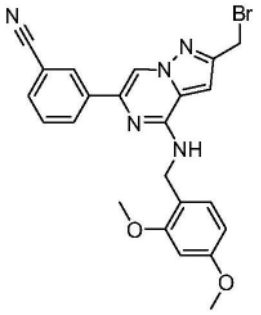
[0898] 

[0899] 步骤1:3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0900] 

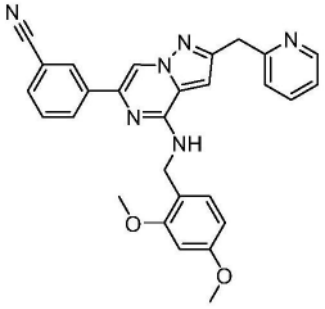
[0901] 在-78℃下向6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(实施例1,步骤4;4.00g,8.74mmol)于THF(200mL)中的溶液添加二异丁基氢化铝(1.0M甲苯溶液,35.0mL,35.0mmol)。使反应混合物升温至室温且在室温下搅拌30分钟。通过添加300mL饱和罗谢尔盐(Rochelle's salt)水溶液使反应混合物淬灭。将所得混合物在室温下搅拌1小时,接着将其浓缩且用DCM萃取残余物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(2.1g,58%)。$C_{23}H_{22}N_5O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=416.1;实测值416.2。

[0902] 步骤2:3-(2-(溴甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0903] 

[0904] 将3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(3.0g,7.22mmol)溶解于DCM(200mL)中,并且添加PBr_3(1.4mL,14.44mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。完成后,通过添加饱和$NaHCO_3$使反应物淬灭,接着用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(2.4g,69%)。$C_{23}H_{21}BrN_5O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=478.1;实测值478.1。

[0905] 步骤3:3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0906] 

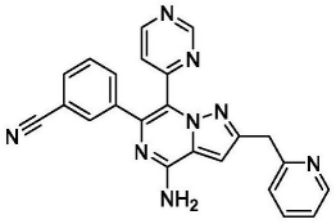
[0907] 于微波反应器中将3-(2-(溴甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(700mg,1.46mmol)、CuI(55.7mg,0.293mmol)、CsF(445mg,2.93mmol)、四

(三苯基膦)钯(0)(169mg,0.146mmol)和2-(三丁基锡烷基)吡啶(646mg,1.756mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在140℃下加热1小时。用水稀释反应物且用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(428mg,62%)。$C_{28}H_{25}N_6O_2$的LC-MS计算值(M+H)+:m/z=477.2;实测值477.2。

[0908] 步骤4.3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0909] 向反应小瓶中装填3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(428mg,0.9mmol)和TFA(1mL)。将混合物在70℃下加热20分钟。用水稀释所述混合物且用饱和$NaHCO_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈浅黄色固体的所需产物(260mg,89%)。$C_{19}H_{15}N_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=327.1;实测值327.2。

[0910] 实施例17.3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0911] 

[0912] 步骤1:3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

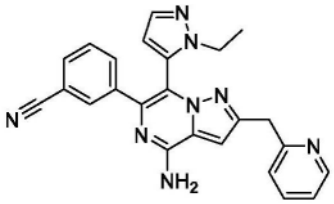
[0913] 

[0914] 在0℃下向3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例16,步骤4;260mg,0.8mmol)于DMF(2mL)中的溶液逐滴添加N-溴琥珀酰亚胺(122mg,0.68mmol)的DMF(0.5mL)溶液。将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。用水稀释反应混合物。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物(202mg,62%)。$C_{19}H_{14}BrN_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=405.0;实测值405.1。

[0915] 步骤2.3-(4-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

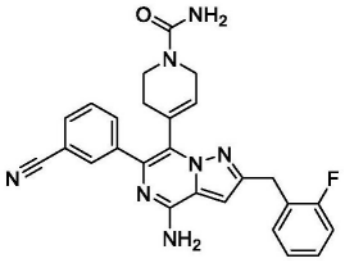
[0916] 于微波反应器中将3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15mg,0.037mmol)、CuI(1.4mg,0.007mmol)、CsF(11mg,0.074mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(4.2mg,0.004mmol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(16.4mg,0.044mmol)于1,4-二噁烷中的混合物在140℃下加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩且将所得残余物溶解于甲醇中,添加几滴TFA,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{17}N_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=405.2,实测值405.2。

[0917] 实施例18.3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

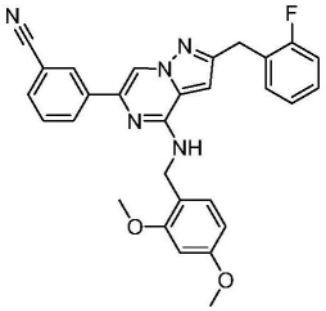
[0918] 

[0919] 将3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例17,步骤1;15mg,0.037mmol)、1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(9.69mg,0.044mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.86mg,3.63μmol)和Cs_2CO_3(23.2mg,0.071mmol)于1,4-二噁烷(1mL)/水(0.200mL)中的混合物在90℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且将所得残余物溶解于甲醇中,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{21}N_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=421.2;实测值421.2。

[0920] 实施例19.4-(4-氨基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酰胺

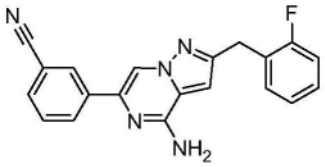
[0921] 

[0922] 步骤1.3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0923] 

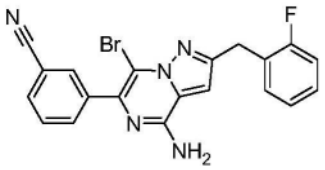
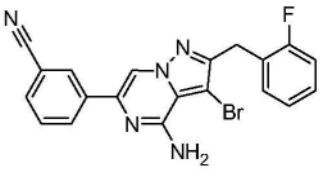
[0924] 将3-(2-(溴甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例16,步骤2;200mg,0.42mmol)、(2-氟苯基)有机硼酸(70.2mg,0.502mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(32.9mg,0.042mmol)和Cs_2CO_3(272mg,0.836mmol)于1,4-二噁烷(2mL)/水(0.2mL)中的混合物在90℃下搅拌3小时。通过水稀释反应物且用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(157mg,76%)。$C_{29}H_{25}FN_5O_2$的LC-MS计算值(M+H)+:m/z=494.2;实测值494.1。

[0925] 步骤2.3-(4-氨基-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0926] 

[0927] 向反应小瓶中装填3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(157mg,0.32mmol)、TFA(1mL)。将混合物在70℃下加热20分钟。用水稀释所述混合物,并且用饱和$NaHCO_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(96mg,87%)。$C_{20}H_{15}FN_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=344.1;实测值344.2。

[0928] 步骤3.3-(4-氨基-7-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈和3-(4-氨基-3-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

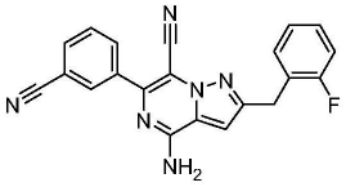
[0929]  

[0930] 在0℃下向3-(4-氨基-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(96mg,0.28mmol)于DMF(1mL)中的溶液逐滴添加N-溴琥珀酰亚胺(39.8mg,0.22mmol)的DMF(0.5mL)溶液。将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。用水稀释反应混合物且用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生两种区域异构体(101mg,0.24mmol 86%),其直接用于下一步骤中。$C_{20}H_{14}FBrN_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=422.0;实测值422.1。

[0931] 步骤4.4-(4-氨基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酰胺

[0932] 将3-(4-氨基-7-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈、3-(4-氨基-3-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15mg,0.037mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酰胺(13.4mg,0.053mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.86mg,3.63μmol)和Cs_2CO_3(23.2mg,0.071mmol)于1,4-二噁烷(0.6mL)/水(0.200mL)中的混合物在90℃下搅拌1小时。将反应物在真空下浓缩且将残余物溶解于甲醇中,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生两种化合物。保留时间较短的化合物指定为呈TFA盐的标题化合物。$C_{26}H_{23}FN_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=468.2;实测值468.2。

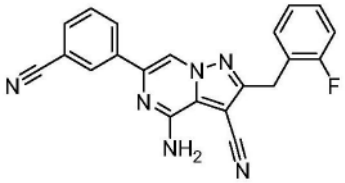
[0933] 实施例20.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲腈

[0934] 

[0935] 将3-(4-氨基-7-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈、3-(4-氨基-3-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15mg,0.037mmol)(实施例19,步骤3)、氰化锌(8.3mg,0.071mmol)和tBuXPhos-Pd-G3(2.8mg,3.6μmol)于1,4-二噁烷(1mL)/水

(1mL)中的混合物在100℃下搅拌4小时。将反应混合物在真空下浓缩且将所得残余物溶解于甲醇中,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生两种化合物。保留时间较短的化合物指定为呈TFA盐的标题化合物。$C_{21}H_{14}FN_6$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=369.1;实测值369.2。

[0936] 实施例21.4-氨基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈

[0937] 

[0938] 标题化合物是使用与针对实施例20所描述相同的程序来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生两种化合物。保留时间较长的化合物指定为呈TFA盐的标题化合物。$C_{21}H_{14}FN_6$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=369.1;实测值369.2。

[0939] 实施例22.3-(4-氨基-7-溴-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0940] 

[0941] 步骤1.3-(4-氨基-7-溴-2-甲酰基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

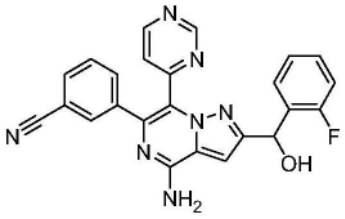
[0942] 

[0943] 向3-(4-氨基-7-溴-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例13,步骤1;1.06g,3.1mmol)于DCM(30mL)中的溶液添加戴斯-马丁高碘烷(1.44g,3.39mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。用饱和$NaHCO_3$稀释反应混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(0.64g,61%)。$C_{14}H_9BrN_5O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=342.0;实测值342.0。

[0944] 步骤2.3-(4-氨基-7-溴-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

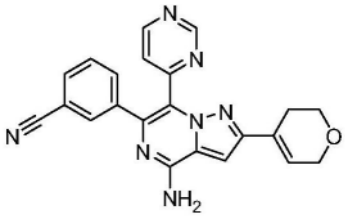
[0945] 在-20℃下向1-氟-2-碘苯(0.31mL,2.7mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴添加于THF中的异丙基溴化镁(0.8mL,2.3mmol),并且将溶液搅拌1小时。接着向所述溶液添加3-(4-氨基-7-溴-2-甲酰基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(228mg,0.67mmol)的THF(2mL)溶液。将混合物搅拌12小时,同时升温至室温。完成后,通过添加饱和NH_4Cl使反应物淬灭。用DCM萃取水相,并且将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物(0.18g,63%)。$C_{20}H_{14}BrFN_5O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=438.0;实测值438.1。

[0946] 实施例23.3-(4-氨基-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

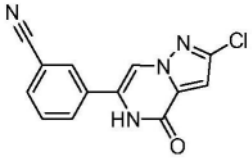
[0947] 

[0948] 于微波反应器中将3-(4-氨基-7-溴-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例22;16.0mg,0.037mmol)、CuI(1.4mg,0.007mmol)、CsF(11.0mg,0.074mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(4.2mg,0.004mmol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(16.4mg,0.044mmol)于1,4-二噁烷中的混合物在140℃下加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩且将所得残余物溶解于甲醇中,与几滴TFA混合,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{17}FN_7O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=438.1,实测值438.2。

[0949] 实施例24.3-(4-氨基-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

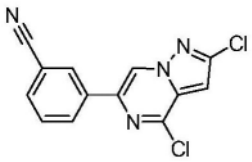
[0950] 

[0951] 步骤1.3-(2-氯-4-氧代基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0952] 

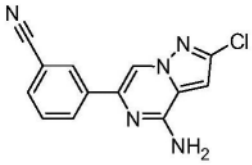
[0953] 向3-氯-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(901mg,5.61mmol)和3-(2-溴乙酰基)苯甲腈(1257mg,5.61mmol)于丙酮(253mL)中的溶液添加碳酸钾(853mg,6.17mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时。接着浓缩反应混合物且将所得残余物溶于水和DCM中。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。将残余物溶解于乙酸(30mL)中,并且添加乙酸铵(4.7g,60.8mmol)。将混合物在110℃下搅拌36小时。在冷却至室温后,用水稀释所述混合物且经由过滤收集沉淀物并用水洗涤,产生呈白色固体的所需产物。$C_{13}H_8ClN_4O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=271.0;实测值271.1。

[0954] 步骤2.3-(2,4-二氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0955] 

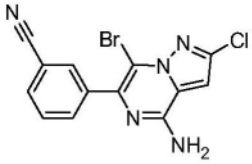
[0956] 将3-(2-氯-4-氧代基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(1.6g,5.9mmol)和$POCl_3$(2mL,20.1mmol)的混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,将所述混合物添加至含有冰的烧瓶。收集所得沉淀物且用水洗涤,产生呈白色固体的所需产物。(1.18g,69%)。$C_{13}H_7Cl_2N_4$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=289.0;实测值289.1。

[0957] 步骤3.3-(4-氨基-2-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0958] 

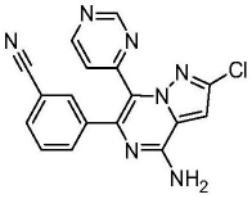
[0959] 向微波小瓶中装填3-(2,4-二氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(1.4g,4.84mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.90g,5.4mmol)、DIEA(1.304mL,7.47mmol)和丁-1-醇(10mL)。于微波反应器中将混合物在150℃下加热30分钟。用水稀释所述混合物,并且经由过滤收集所得沉淀物。接着用TFA(10mL)处理固体且在70℃下加热30分钟。接着用饱和$NaHCO_3$使反应物淬灭,并且经由过滤收集所得固体并用水洗涤,产生呈白色固体的所需产物(860mg,3.2mmol,67%)。$C_{13}H_9ClN_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=270.0;实测值270.0。

[0960] 步骤4.3-(4-氨基-7-溴-2-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0961] 

[0962] 向3-(4-氨基-2-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(860mg,3.2mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加NBS(570mg,3.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。用水稀释反应混合物。收集所得沉淀物且用水洗涤,产生呈白色固体的所需产物(972mg,88%)。$C_{13}H_8ClBrN_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=348.0;实测值348.0。

[0963] 步骤5.3-(4-氨基-2-氯-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

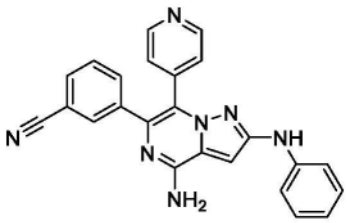
[0964] 

[0965] 于微波反应器中将3-(4-氨基-7-溴-2-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(100mg,0.288mmol)、CuI(14mg,0.07mmol)、CsF(110mg,0.74mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(42mg,0.04mmol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(118mg,0.34mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在140℃下加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩且使用快速色谱纯化所得残余物,产生呈白色固体的所需产物(52mg,52%)。$C_{17}H_{11}ClN_7$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=348.1;实测值348.1。

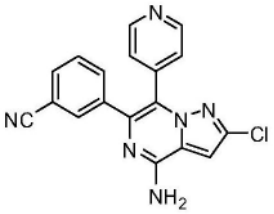
[0966] 步骤6.3-(4-氨基-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0967] 将3-(4-氨基-2-氯-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(13mg,0.037mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(8.4mg,0.04mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.86mg,3.63μmol)和Cs_2CO_3(23.2mg,0.071mmol)于1,4-二噁烷(1mL)/水(0.200mL)中的混合物在90℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且将所得残余物溶解于甲醇中,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{18}N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=396.2;实测值396.1。

[0968] 实施例25.3-(4-氨基-2-(苯基氨基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0969] 

[0970] 步骤1:3-(4-氨基-2-氯-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

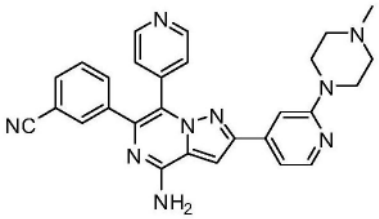
[0971] 

[0972] 用N_2吹扫3-(4-氨基-7-溴-2-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例24步骤4;129mg,0.370mmol)、吡啶-4-基有机硼酸(45.5mg,0.370mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(30.2mg,0.037mmol)、碳酸钠(78mg,0.740mmol)于1,4-二噁烷(1682μL)和水(168μL)中的混合物,并且在95℃下加热5h。接着将所述混合物浓缩且通过硅胶色谱利用于DCM中的0%至13% MeOH进行洗脱来纯化,得到所需产物。$C_{18}H_{12}ClN_6$的LCMS计算值$(M+H)^+$:347.1;实测值347.1。

[0973] 步骤2:3-(4-氨基-2-(苯基氨基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0974] 用N_2吹扫3-(4-氨基-2-氯-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.029mmol)、苯胺(8.06mg,0.087mmol)、碳酸铯(18.79mg,0.058mmol)、氯[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(2.56mg,2.88μmol)(XantPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(144μl)中的混合物,并且在95℃下加热1小时。将所述混合物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{18}N_7$的LCMS计算值$(M+H)^+$:404.2;实测值404.1。

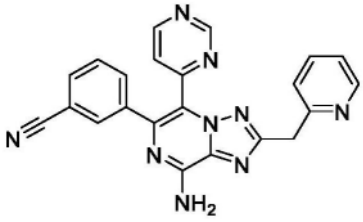
[0975] 实施例26.3-(4-氨基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0976] 

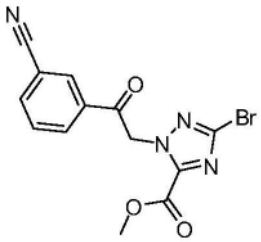
[0977] 将氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(11.34mg,0.014mmol)添加至3-(4-氨基-2-氯-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例25,步骤1;50mg,0.144mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(52.5mg,0.173mmol)、碳酸钠(15.28mg,0.144mmol)于1,4-二噁烷(655μl)和水(65.5μl)中的混合物。用N_2吹扫所述混合物且在90

℃下加热2小时。将所得混合物浓缩且通过制备型LCMS(pH2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的产物。$C_{28}H_{26}N_9$的LCMS计算值(M+H)$^+$:488.2;实测值488.1。

[0978] 实施例27.3-(8-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

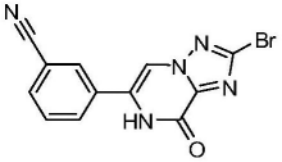
[0979] 

[0980] 步骤1:3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯

[0981] 

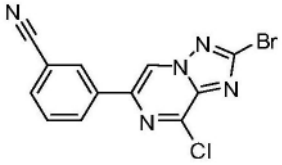
[0982] 向3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(5.0g,24.3mmol)、3-(2-溴乙酰基)苯甲腈(5.44g,24.3mmol)于DMF(100mL)中的溶液添加碳酸钾(3.35g,24.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。经由快速色谱纯化所得残余物,产生呈白色固体的所需产物(5.2g,61%)。$C_{13}H_{10}BrN_4O_3$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=349.0;实测值349.0。

[0983] 步骤2:3-(2-溴-8-氧代基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0984] 

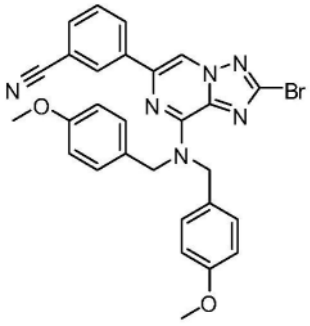
[0985] 将3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(10.5g,30.1mmol)溶解于乙酸(100mL)中,并且添加乙酸铵(23.18g,301mmol)。将混合物在110℃下搅拌12小时。在冷却至室温后,用水稀释反应混合物。经由过滤收集所得沉淀物,用水洗涤且在真空下干燥,得到产物(8.4g,88%)。$C_{12}H_7BrN_5O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=316.0;实测值316.0。

[0986] 步骤3:3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0987] 

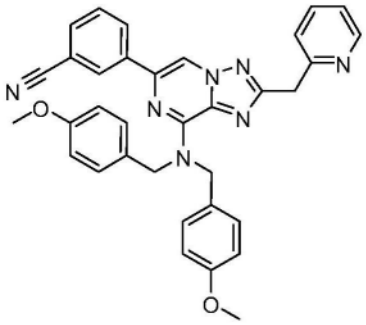
[0988] 将3-(2-溴-8-氧代基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(8.4g,26.6mmol)和$POCl_3$(49.5mL,531mmol)的混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物缓慢添加至含有冰和碳酸氢钠的烧瓶。收集所得沉淀物,用水洗涤且干燥,得到产物(8.8g,99%)。$C_{12}H_6BrClN_5$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=333.9;实测值334.0。

[0989] 步骤4.3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0990] 

[0991] 将3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(8.99g,26.9mmol)、双(4-甲氧基苄基)胺(10.37g,40.3mmol)和DIPEA(9.4mL,53.7mmol)于DMF(134mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。使反应混合物冷却至室温,并且用水稀释。经由过滤收集所得沉淀物且干燥,得到产物(14.1g,94%)。$C_{28}H_{24}BrN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=555.1;实测值555.1。

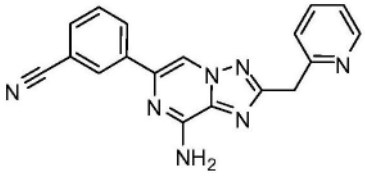
[0992] 步骤5:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0993] 

[0994] 在-78℃下向2-甲基吡啶(0.050g,0.540mmol)于THF(0.5mL)中的溶液添加2.5M正丁基锂(0.216mL,0.540mmol)。将所得溶液在相同温度下搅拌1小时,之后添加于2-甲基四氢呋喃(0.284mL,0.540mmol)中的1.9M氯化锌,并且将所得混合物在室温下搅拌10分钟。

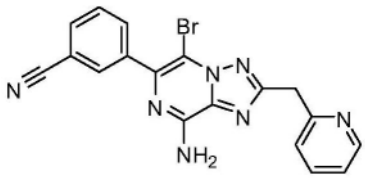
[0995] 将装填有3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.15g,0.270mmol)、乙酸钯(1.1mg,4.7μmol)和2'-(二环己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺(4.1mg,9.5μmol)的微波小瓶在高真空下抽真空且用氮气回填。接着将THF(2.0mL)和甲苯(0.5mL)添加至反应小瓶。使混合物冷却至0℃且经由注射器缓慢添加至先前步骤制备的锌试剂。接着将反应混合物在60℃下搅拌过夜,冷却至室温,并且在乙酸乙酯与饱和NH_4Cl溶液之间分配。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥且浓缩。经由快速色谱纯化所得残余物,得到产物(0.11g,71%)。$C_{34}H_{30}N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=568.2;实测值568.3。

[0996] 步骤6.3-(8-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[0997] 

[0998] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(110mg,0.194mmol)和TFA(746μl,9.69mmol)的混合物在80℃下搅拌30分钟,冷却至室温,并且浓缩。经由制备型LCMS(pH 2)纯化所得残余物,产生呈白色固体(TFA盐)的产物(57mg,90%)。$C_{18}H_{14}N_7$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=328.1;实测值328.1。

[0999] 步骤7.3-(8-氨基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

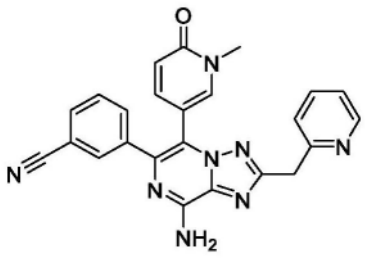
[1000] 

[1001] 向3-(8-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(TFA盐)(35mg,0.079mmol)于DMF(0.5mL)/DCM(0.5mL)中的溶液添加NBS(14.1mg,0.079mmol)。接着将反应混合物在室温下搅拌1小时且浓缩以得到粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。$C_{18}H_{13}BrN_7$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=406.0;实测值406.0。

[1002] 步骤8.3-(8-氨基-2-(吡啶-2-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1003] 用N_2吹扫3-(8-氨基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15mg,0.037mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(20mg,0.055mmol)和氯化铜(I)(4.4mg,0.044mmol)、氯化锂(1.9mg,0.044mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(4.3mg,3.7μmol)于THF(1mL)中的混合物,并且在90℃下搅拌2小时。接着使反应混合物冷却至室温,用甲醇稀释,并且经由制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{16}N_9$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=406.2;实测值406.2。

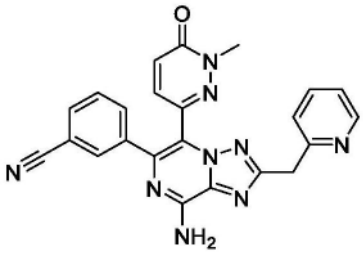
[1004] 实施例28.3-(8-氨基-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1005] 

[1006] 用N_2吹扫3-(8-氨基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例27,步骤7;10mg,0.025mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(10mg,0.042mmol)、碳酸铯(37.6mg,0.116mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(2.26mg,2.88μmol)(XPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(500μl)和水(100μl)中的混合物,并且在

95℃下加热1小时。将所述混合物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{19}N_8O$的LCMS计算值$(M+H)^+$:435.2;实测值435.2。

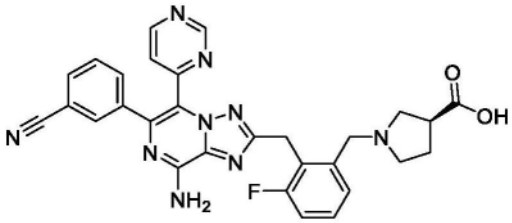
[1007] 实施例29.3-(8-氨基-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1008] 

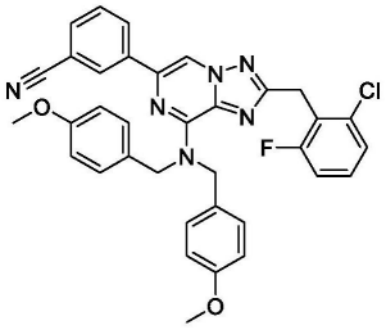
[1009] 将6-氯-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(30mg,0.21mmol)、双(频哪醇基)二硼(53mg,0.21mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(15.7mg,0.02mmol)(XPhos Pd G2)和乙酸钾(61.7mg,0.63mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在100℃下搅拌1小时。接着将3-(8-氨基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例27,步骤7;10mg,0.025mmol)、碳酸铯(37.6mg,0.116mmol)和水(0.2mL)添加至反应混合物。将所得混合物在90℃下加热1小时。将混合物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{18}N_9O$的LCMS计算值$(M+H)^+$:436.2;实测值436.2。

[1010] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ8.66-8.62(d,J=5.1Hz,1H),8.09-8.02(d,J=1.8Hz,1H),7.88-7.85(t,J=1.8Hz,1H),7.85-7.81(m,3H),7.78-7.72(d,J=9.6Hz,1H),7.66-7.51(m,4H),7.10-7.06(d,J=9.6Hz,1H),4.59-4.48(s,2H),3.53-3.43(s,3H)。

[1011] 实施例30.(S)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)吡咯烷-3-甲酸

[1012] 

[1013] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1014] 

[1015] 向微波小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例27,步骤4;0.15g,0.270mmol)、乙酸钯(1.1mg,4.7μmol)和2'-

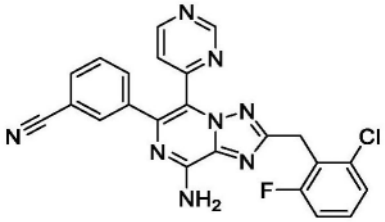
(二环己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺(4.1mg,9.5μmol),接着将小瓶在高真空下抽真空且用氮气回填。接着将THF(2.0mL)添加至反应小瓶。使混合物冷却至0℃,并且经由注射器缓慢添加(2-氯-6-氟苄基)氯化锌(II)(0.5M THF溶液,1.08mL)。接着将反应混合物在60℃下搅拌2小时,冷却至室温,并且在乙酸乙酯与饱和NH_4Cl溶液之间分配。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥且浓缩。经由快速色谱纯化所得残余物,得到产物。$C_{35}H_{29}ClFN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=619.2;实测值619.3。

[1016] 步骤2:3-(8-氨基-5-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1017] 

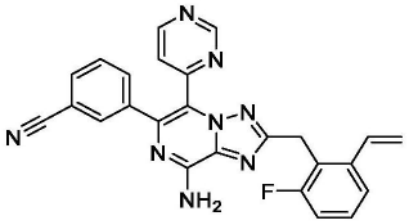
[1018] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(100mg,0.161mmol)和TFA(746μl,9.69mmol)的混合物在100℃下搅拌10分钟,冷却至室温且浓缩。将所得残余物溶解于DMF中,并且在0℃下逐滴添加N-溴琥珀酰亚胺(28mg,0.161mmol)的DMF(0.5mL)溶液。将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。用饱和$NaHCO_3$稀释反应混合物。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{19}H_{12}BrClFN_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.0;实测值457.1。

[1019] 步骤3:3-(8-氨基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1020] 

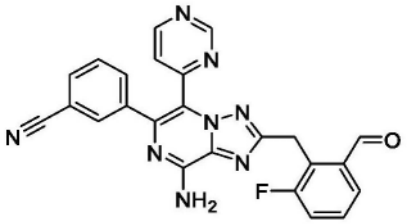
[1021] 于微波反应器中将3-(8-氨基-5-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(51mg,0.11mmol)、CuI(4.2mg,0.021mmol)、CsF(33mg,0.22mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(12mg,0.012mmol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(49mg,0.13mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在140℃下加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{23}H_{15}ClFN_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.1,实测值457.1。

[1022] 步骤4:3-(8-氨基-2-(2-氟-6-乙烯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1023] 

[1024] 将3-(8-氨基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(50mg,0.11mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(34mg,0.22mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(8.5mg,10.8μmol)和K_3PO_4(47mg,0.22mmol)于1,4-二噁烷(2mL)/水(0.4mL)中的混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{25}H_{18}FN_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=449.2;实测值449.1。

[1025] 步骤5:3-(8-氨基-2-(2-氟-6-甲酰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

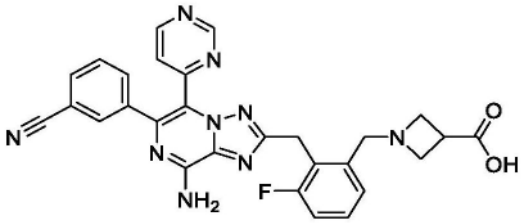
[1026] 

[1027] 向3-(8-氨基-2-(2-氟-6-乙烯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(40mg,0.089mmol)于THF(1mL)和水(1mL)中的溶液添加于水中的0.157M四氧化锇(0.02mmol)。2分钟后,添加偏过碘酸钠(86mg,0.4mmol)。将反应混合物在60℃下加热1小时,之后用饱和$Na_2S_2O_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈浅黄色油状物的产物。$C_{24}H_{16}FN_8O$的LC-MS计算值(M+H)+:m/z=451.1;实测值451.1

[1028] 步骤6:(S)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)吡咯烷-3-甲酸

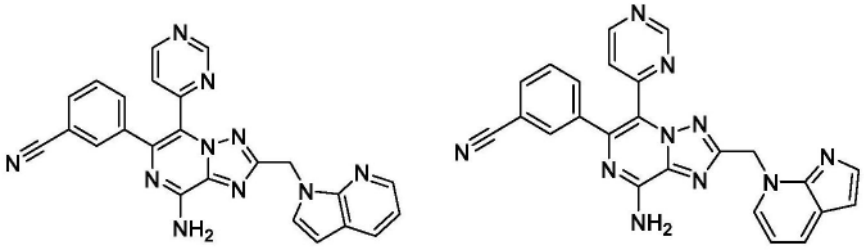
[1029] 向3-(8-氨基-2-(2-氟-6-甲酰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.02mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液添加(S)-吡咯烷-3-甲酸(4.6mg,0.04mmol),接着添加乙酸(4μl,0.08mmol)。1小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(8.5mg,0.04mmol)添加至反应物。将反应物搅拌过夜且将混合物浓缩并通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{29}H_{25}FN_9O_2$的LCMS计算值$(M+H)^+$:550.2,实测值550.2。

[1030] 实施例31.1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氮杂环丁烷-3-甲酸

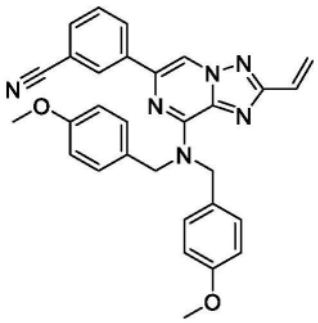
[1031] 

[1032] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用氮杂环丁烷-3-甲酸替代步骤6中的(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH＝2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{23}FN_9O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:536.2,实测值536.2。

[1033] 实施例32和实施例33.3-(2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈和3-(2-((7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

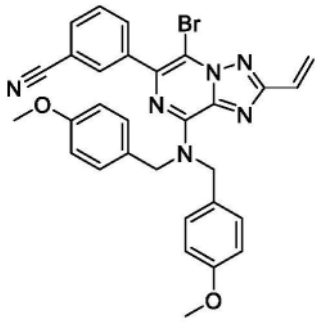
[1034] 

[1035] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1036] 

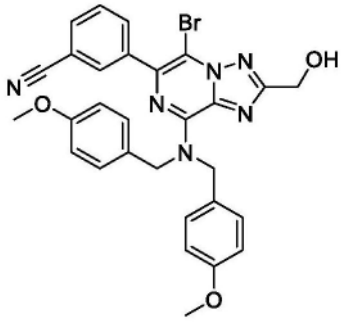
[1037] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(362mg,0.66mmol)(来自实施例27,步骤4)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(204mg,1.32mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(51mg,64.8μmol)和K_3PO_4(282mg,1.32mmol)于1,4-二噁烷(5mL)/水(1mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{30}H_{27}N_6O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z＝503.2;实测值503.2。

[1038] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1039] 

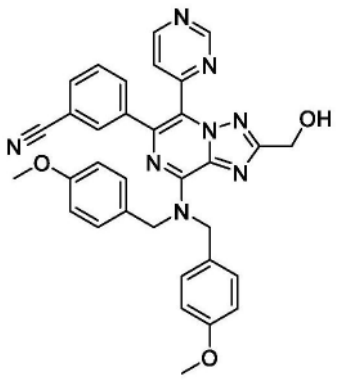
[1040] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(241mg,0.48mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加NBS(84.6mg,0.48mmol)。接着将反应混合物在室温下搅拌1小时且浓缩以得到粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。$C_{30}H_{26}BrN_6O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=581.1;实测值581.1。

[1041] 步骤3:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(羟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1042] 

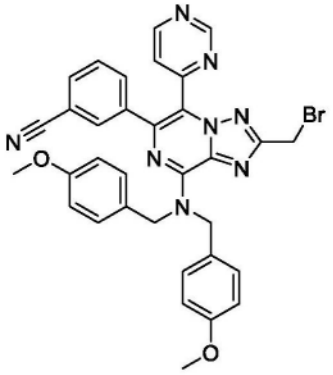
[1043] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(203mg,0.35mmol)于THF(4mL)和水(4mL)中的溶液添加于水中的0.157M四氧化锇(0.1mmol)。2分钟后,添加偏过碘酸钠(430mg,2mmol)。将反应混合物在60℃下加热1小时,之后用饱和$Na_2S_2O_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于DCM(1mL)和MeOH(3mL)中,使其冷却至-78℃,之后添加$NaBH_4$(13mg,0.35mmol)。使所得混合物升温至0℃且在此温度下搅拌10分钟。接着添加水(10mL)且用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈浅黄色油状物的产物。$C_{29}H_{26}BrN_6O_3$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=585.1;实测值585.1

[1044] 步骤4:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(羟甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1045] 

[1046] 于微波反应器中将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(羟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(257mg,0.44mmol)、CuI(17mg,0.084mmol)、CsF(132mg,0.88mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(48mg,0.048mmol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(196mg,0.52mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物在140℃下加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{33}H_{29}N_8O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=585.2,实测值585.2。

[1047] 步骤5:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1048] 

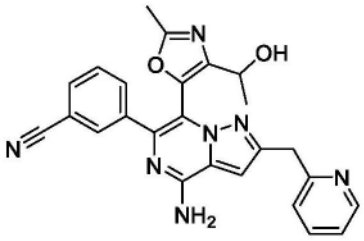
[1049] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(羟甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(234mg,0.4mmol)溶解于THF(5mL)中,并且添加PBr_3(0.077mL,0.8mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时。完成后,通过添加饱和$NaHCO_3$使反应物淬灭,接着用EtOAc萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈白色固体的所需产物。$C_{33}H_{28}BrN_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=647.1;实测值647.2。

[1050] 步骤6:3-(2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈和

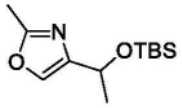
[1051] 3-(2-((7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1052] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20mg,0.031mmol)溶解于MeCN(2mL)中,添加K_2CO_3(8.6mg,0.062mmol)和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7.3mg,0.062)。将混合物在70℃下搅拌6小时。完成后,将溶剂在真空下除去且将1mL TFA添加至残余物。将混合物在100℃下加热10分钟。将反应混合物在真空下浓缩且将所得残余物溶解于甲醇中,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化。将第一峰分离为实施例32,其呈TFA盐形式。$C_{24}H_{17}N_{10}$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=445.2,实测值445.1。将第二峰分离为实施例33,其也呈TFA盐形式。$C_{24}H_{17}N_{10}$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=445.2,实测值445.1。

[1053] 实施例34.3-(4-氨基-7-(4-(1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

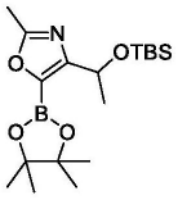
[1054] 

[1055] 步骤1:4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基噁唑

[1056] 

[1057] 于配备有磁力搅拌棒的经火焰干燥的圆底烧瓶中,在室温下将1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇(1g,7.87mmol)于DCM(10mL)中的溶液用叔丁基氯二甲基硅烷(1.3g,7.88mmol)处理,之后用咪唑(0.54g,7.87mmol)处理,并且将所得悬浮液在室温下搅拌1小时。添加水。用DCM萃取水层,并且使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且将溶剂在减压下除去。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物。$C_{12}H_{24}NO_2Si$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=242.2;实测值242.2。

[1058] 步骤2:4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑

[1059] 

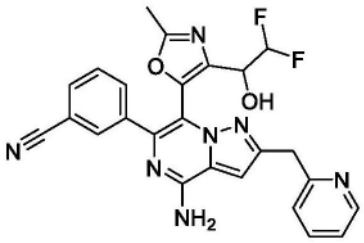
[1060] 于配备有磁力搅拌棒的经火焰干燥的圆底烧瓶中装填(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(30mg,0.045mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(190mg,1.5mmol)和戊烷(2.0mL)。将混合物在室温下搅拌10分钟。接着将4,4′-二-叔丁基-2,2′-二吡啶基(24mg,0.09mmol)添加至此混合物,并且将反应物再搅拌20分钟。将溶解于Et_2O(2mL)中的4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基噁唑(300mg,1.24mmol)添加至活性催化剂混合物。将反应物在室温下搅拌直至完成为止。将溶剂在减压下除去,并且利用快速色谱纯化粗制材料,产生所需产物。相应有机硼酸$C_{12}H_{25}BNO_4Si$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=286.2;实测值286.2。

[1061] 步骤3:3-(4-氨基-7-(4-(1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

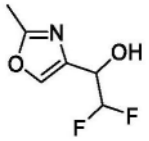
[1062] 将3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例17,步骤1;15mg,0.037mmol)、4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(29mg,0.08mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.86mg,3.63μmol)和Cs_2CO_3(23.2mg,0.071mmol)于1,4-二噁烷(1mL)/水(0.200mL)中的混合物在90℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温,之后添加6N HCl(1mL),并且将所得反应混合物在60℃下搅拌30分钟。接着用甲醇稀释反应物,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈

外消旋材料的所需产物。接着利用手性HPLC,使用AM-1柱和于己烷中的30％ EtOH(20ml/min)溶剂系统进行手性分离。峰2收集为所需产物。$C_{25}H_{22}N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝452.2;实测值452.2。

[1063] 实施例35.3-(4-氨基-7-(4-(2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

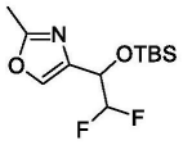
[1064] 

[1065] 步骤1:2,2-二氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇

[1066] 

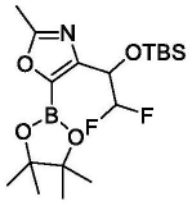
[1067] 向(溴二氟甲基)三甲基硅烷(2.4mL,15.07mmol)于无水乙腈(10.1ml)中的溶液添加3-溴-4-甲基苯甲醛(2g,10.05mmol)和三苯基膦(3.16g,12.06mmol)。使所得悬浮液冷却至0℃且逐滴添加1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(2.4mL,20.10mmol)[DMPU]。将冷却浴移除且使反应混合物升温至室温并搅拌1小时。将反应烧瓶置于室温水浴中,经由加料漏斗逐滴添加3M KOH水溶液(1.7g,30.1mmol)。将浴移除,并且将反应混合物快速搅拌1.5小时。接着通过2M HCl水溶液(10.1mL,20.10mmol)使反应物中和,并且用MTBE(2×75ml)萃取混合物。将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈棕色油状物的粗产物,利用快速色谱对其进行纯化,产生所需产物。$C_6H_8F_2NO_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝164.0;实测值164.0。

[1068] 步骤2:4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基噁唑

[1069] 

[1070] 于配备有磁力搅拌棒的经火焰干燥的圆底烧瓶中,在室温下将2,2-二氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇(1.29g,7.87mmol)于DCM(10mL)中的溶液用叔丁基氯二甲基硅烷(1.3g,7.88mmol)处理,之后用咪唑(0.54g,7.87mmol)处理,并且将所得悬浮液在室温下搅拌1小时。添加水。用萃取水层,并且使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且将溶剂在减压下除去。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物。$C_{12}H_{22}F_2NO_2Si$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝278.1;实测值278.1。

[1071] 步骤3:4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑

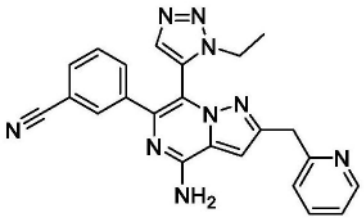
[1072] 

[1073] 于配备有磁力搅拌棒的经火焰干燥的圆底烧瓶中装填(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(60mg,0.09mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(834mg,3.0mmol)和戊烷(4.0mL)。将混合物在室温下搅拌10分钟。接着将4,4′-二-叔丁基-2,2′-二吡啶基(48mg,0.18mmol)添加至此混合物,并且将反应物再搅拌20分钟。将溶解于Et_2O(4mL)中的4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基噁唑(600mg,2.4mmol)添加至活性催化剂混合物。将反应物在室温下搅拌直至完成为止。将溶剂在减压下除去,并且利用快速色谱纯化粗制材料,产生所需产物。相应有机硼酸$C_{12}H_{22}BF_2NO_4Si$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=322.2;实测值322.1。

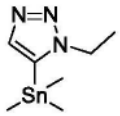
[1074] 步骤4:3-(4-氨基-7-(4-(2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1075] 将3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例17,步骤1;15mg,0.037mmol)、4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(32mg,0.08mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.86mg,3.63μmol)和Cs_2CO_3(23.2mg,0.071mmol)于1,4-二噁烷(1mL)/水(0.200mL)中的混合物在90℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温,之后添加6N HCl(1mL),并且将所得反应混合物在60℃下搅拌30分钟。接着用甲醇稀释反应物,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈外消旋材料的所需产物。接着利用手性HPLC,使用Phenomenex LUX Amylose-1柱和于己烷中的45% EtOH(20ml/min)溶剂系统进行手性分离。峰1收集为所需产物。$C_{25}H_{20}F_2N_7O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=488.2;实测值488.2。

[1076] 实施例36.3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1077] 

[1078] 步骤1:1-乙基-5-(三甲基锡烷基)-1H-1,2,3-三唑

[1079] 

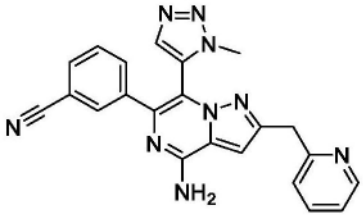
[1080] 在-78℃下在氮气气氛下经10分钟向1-乙基-1H-1,2,3-三唑(0.58g,6.0mmol)于无水四氢呋喃(50mL)中的搅拌溶液逐滴添加正丁基锂(于己烷中的2.5M溶液,2.6mL,6.6mmol)。在添加完成后,使反应物升温至-30℃且搅拌2小时。经10分钟逐滴添加氯三甲基锡烷(1.3g,6.6mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液,接着经2小时使反应混合物升温至室温。

通过添加饱和氯化铵溶液(5mL)使反应物淬灭,接着用水(20mL)稀释。将溶剂在真空中蒸发,并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取水相。使合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到呈淡色油状物的所需产物。$C_7H_{16}N_3Sn$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=262.0;实测值262.0。

[1081] 步骤2:3-(4-氨基-7-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

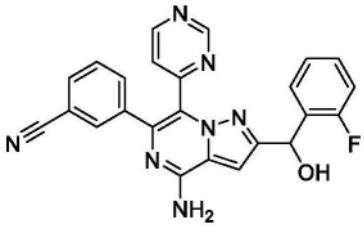
[1082] 于微波反应器中将3-(4-氨基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例17,步骤1;15mg,0.037mmol)、CuI(17mg,0.084mmol)、CsF(132mg,0.88mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(48mg,0.048mmol)和1-乙基-5-(三甲基锡烷基)-1H-1,2,3-三唑(135mg,0.52mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物在140℃下加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩且将所得残余物溶解于甲醇中,并且利用制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{20}N_9$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=422.2,实测值422.2。

[1083] 实施例37.3-(4-氨基-7-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1084] 

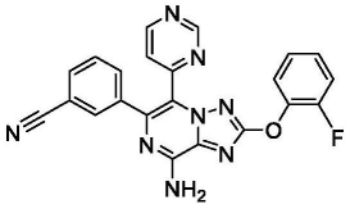
[1085] 标题化合物是使用与针对实施例36所描述类似的程序,利用1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1H-1,2,3-三唑替代步骤2中的1-乙基-5-(三甲基锡烷基)-1H-1,2,3-三唑来制备。利用制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化反应混合物,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{18}N_9$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=408.2,实测值408.1。

[1086] 实施例38.3-(4-氨基-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

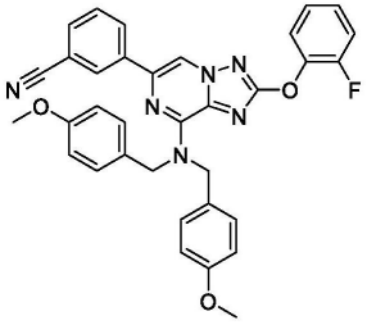
[1087] 

[1088] 标题化合物(一种镜像异构纯化合物)是通过分离实施例23的外消旋混合物来制备。利用手性HPLC,使用Phenomenex Lux Cellulose-4,21.2×250mm,5um柱和于己烷中的40% EtOH(20ml/min)溶剂系统进行手性分离。峰1收集为标题化合物。$C_{24}H_{17}FN_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=438.2,实测值438.2。

[1089] 实施例39.3-(8-氨基-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

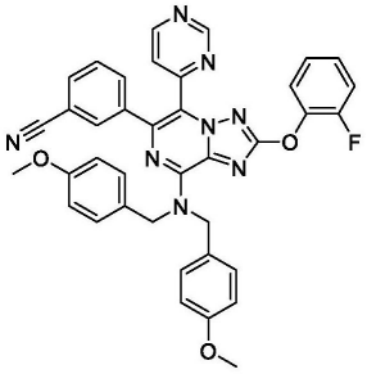
[1090] 

[1091] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(3-氟苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1092] 

[1093] 向反应小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(25mg,0.045mmol)(来自实施例27,步骤4)、3-氟苯酚(7.6mg,0.068mmol)、二甲基甘氨酸(4.2mg,0.041mmol)、CuI(2.6mg,0.014mmol)、碳酸铯(29mg,0.090mmol)和二噁烷(1mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,之后加热至100℃且搅拌15小时。接着用水和乙酸乙酯稀释反应混合物。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。经由快速色谱纯化所得残余物,产生呈白色固体的所需产物(18mg,56%)。$C_{34}H_{28}FN_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=587.2;实测值587.2。

[1094] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1095] 

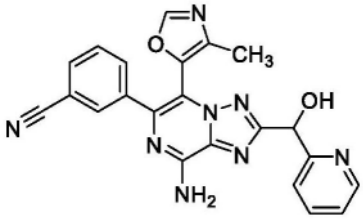
[1096] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(3-氟苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(18mg,0.025mmol)溶解于二氯甲烷(1mL)中,并且添加NBS(8mg,0.045mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时,之后通过添加Na_2SO_3水溶液淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。向粗制溴化产物添加LiCl(1.3mg,0.030mmol)、CuI(5.8mg,0.030mmol)、$Pd_2(dba)_3$(2.3mg,0.003mmol)、PPh_3(1.3mg,0.005mmol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(14mg,0.038mmol)。将反应混合物溶解于二噁烷中,并且用氮气吹扫5分钟,之后加热至100℃持续15小时。接着使反应混合物冷却至室温,过滤,浓缩且经由快速色谱纯化,产生呈白色固体的所需产物(10mg,60%)。$C_{38}H_{30}FN_8O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=665.2;实测

值665.2。

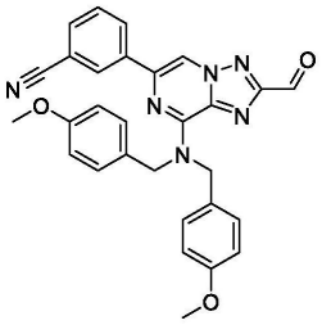
[1097] 步骤3:3-(8-氨基-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1098] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.015mmol)添加TFA(0.5mL),并且在100℃下搅拌5分钟。接着使反应混合物冷却至室温,除去溶剂,用甲醇稀释,并且经由制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{14}FN_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=425.1;实测值425.2。

[1099] 实施例40.3-(8-氨基-2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

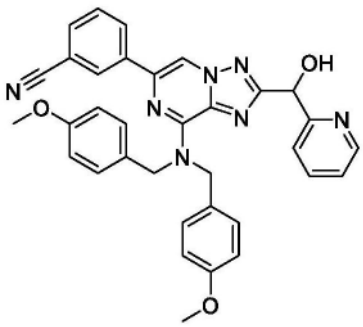
[1100] 

[1101] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1102] 

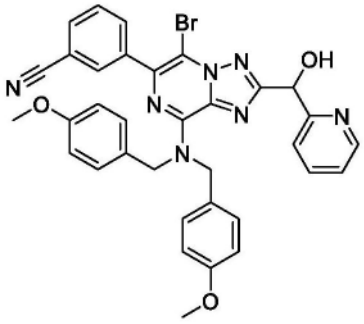
[1103] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(1.00g,1.99mmol)(来自实施例32,步骤1)和过碘酸钠(1.92g,8.95mmol)于THF(10mL)和水(10mL)中的溶液添加四氧化锇(于水中的4%溶液,1.21mL,0.20mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。使用快速色谱纯化所得残余物,产生所需产物(0.74g,74%)。$C_{29}H_{25}N_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=505.2;实测值505.2。

[1104] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1105] 

[1106] 在0℃下向2-碘吡啶(0.40g,1.95mmol)于THF(2mL)中的溶液逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂错合物溶液(1.3M,1.3mL,1.71mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。逐滴添加3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.25g,0.49mmol)于THF(2mL)中的溶液,并且将反应混合物在0℃下搅拌1小时。接着用饱和NH_4Cl水溶液使反应混合物淬灭且用DCM稀释。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。使用快速色谱纯化所得残余物,产生所需产物(0.19g,67%)。$C_{34}H_{30}N_7O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=584.2;实测值584.3。

[1107] 步骤3:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

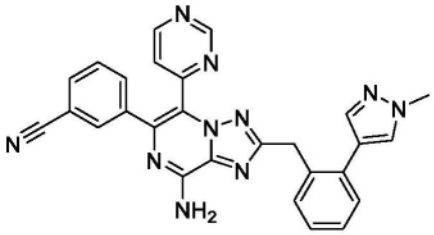
[1108] 

[1109] 在0℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.17g,0.29mmol)于DCM(3mL)中的溶液逐滴添加NBS(0.052g,0.29mmol)于DCM(3mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,并且使用快速色谱纯化所得残余物,产生所需产物(0.15g,78%)。$C_{34}H_{29}BrN_7O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=662.2;实测值662.2。

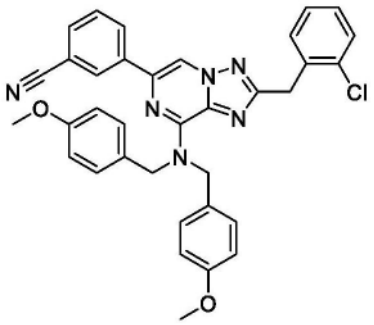
[1110] 步骤4:3-(8-氨基-2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1111] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.010g,0.015mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(0.013g,0.060mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.004g,0.005mmol)于二噁烷(0.250mL)和水(0.050mL)中的溶液添加磷酸钾(0.016g,0.075mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于TFA(1mL)中且加热至80℃持续20分钟。用DMF(4mL)稀释所述溶液,并且利用制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈一对对映异构体且呈TFA盐的所需产物(3.5mg,43%)。$C_{22}H_{17}N_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=425.2;实测值425.3。

[1112] 实施例41.3-(8-氨基-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

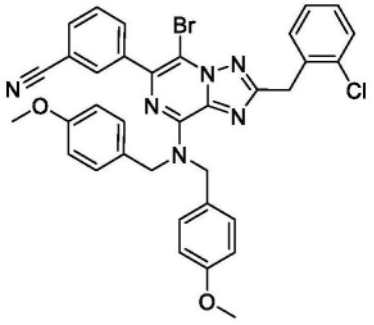
[1113] 

[1114] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1115] 

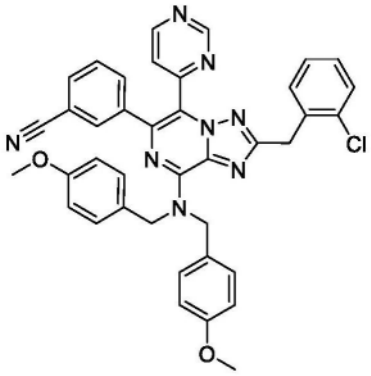
[1116] 将装填有3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(350mg,0.630mmol)(来自实施例27步骤4)、乙酸钯(7.07mg,0.032mmol)和2'-(二环己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺(27.5mg,0.063mmol)的微波小瓶在高真空下抽真空且用氮气回填。经由注射器添加(2-氯苄基)氯化锌(II)(1386μl,0.693mmol)。添加后,将反应物加热至60℃持续1小时。使反应溶液在EtOAc与饱和NH_4Cl溶液之间分配。分离各层,并且用EtOAc(2×)进一步萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(0.32g,82%)。$C_{35}H_{30}ClN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=601.2;实测值601.2。

[1117] 步骤2.3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1118] 

[1119] 在0℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.379g,0.631mmol)于DCM(6.3ml)中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.107g,0.599mmol)。在室温下搅拌1小时后,用水稀释反应混合物。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用硅胶柱纯化残余物,产生所需产物(0.38g,89%)。$C_{35}H_{29}BrClN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=679.1、681.1;实测值679.2、681.2。

[1120] 步骤3.3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

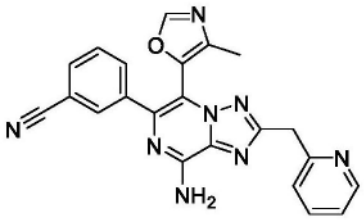
[1121] 

[1122] 首先用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(381mg,0.560mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(310mg,0.840mmol)和氯化铜(I)(66.6mg,0.672mmol)、氯化锂(28.5mg,0.672mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(64.7mg,0.056mmol)于THF(6ml)中的混合物,并且接着在90℃下加热并搅拌2小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。经由Celite®垫过滤反应混合物。将有机层分离且经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(0.31g,83%)。$C_{39}H_{32}ClN_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=679.2;实测值679.2。

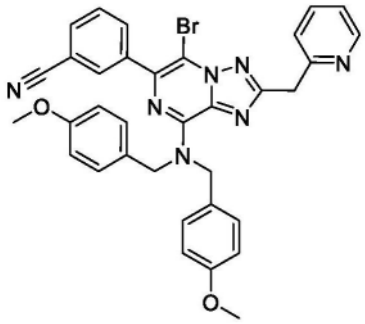
[1123] 步骤4.3-(8-氨基-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1124] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.015mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(3.68mg,0.018mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(1.158mg,1.472μmol)和磷酸三钾水合物(7.46mg,0.032mmol)于1,4-二噁烷(1.0mL)/水(0.3mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。用EtOAc和水稀释反应混合物,将有机层分离且浓缩。将残余物用TFA(1mL)在80℃下处理20分钟。除去溶剂,将残余物溶解于甲醇和DMSO中,接着利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{21}N_{10}$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=485.2;实测值485.2。

[1125] 实施例42.3-(8-氨基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

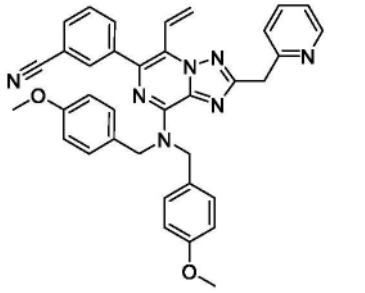
[1126] 

[1127] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1128] 

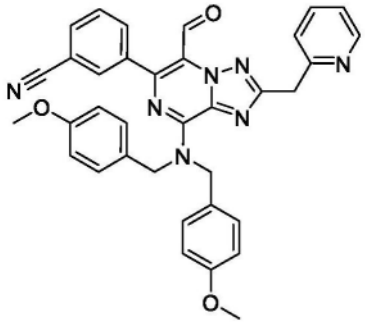
[1129] 在0℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.697g,1.228mmol)(来自实施例27,步骤5)于DCM(12ml)中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.219g,1.228mmol)。在室温下搅拌1小时后,用水稀释反应混合物。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用硅胶柱纯化残余物,产生所需产物(0.74g,93%)。$C_{34}H_{29}BrN_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=646.2,648.2;实测值646.2,648.2。

[1130] 步骤2.3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-5-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1131] 

[1132] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(390mg,0.603mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(111mg,0.724mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(47.5mg,0.060mmol)和磷酸三钾水合物(306mg,1.327mmol)于1,4-二噁烷(5.0mL)/水(1.7mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。用EtOAc和水稀释反应混合物。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用硅胶柱纯化残余物,产生所需产物(0.28g,77%)。$C_{36}H_{32}N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=594.3;实测值594.3。

[1133] 步骤3.3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲酰基-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1134] 

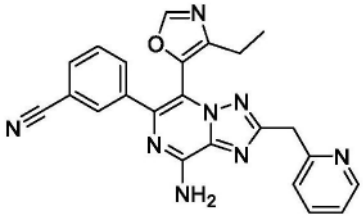
[1135] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-5-乙烯基-[1,2,4]三唑

并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(277mg,0.467mmol)于THF(2.3mL)和水(2.3mL)中的溶液添加于水中的4%四氧化锇(233μl,0.037mmol)和偏过碘酸钠(449mg,2.1mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。经由Celite®塞过来所述混合物,用THF冲洗。将有机层在真空下浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(0.21g,76%)。$C_{35}H_{30}N_7O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=596.2;实测值596.2。

[1136] 步骤4.3-(8-氨基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

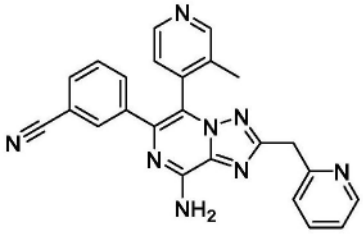
[1137] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(38mg,0.064mmol)于甲醇(0.3mL)和1,2-二氯乙烷(0.3mL)中的溶液添加1-((1-异氰基乙基)磺酰基)-4-甲苯(13.35mg,0.064mmol)。将所得混合物在70℃下加热过夜。用DCM和水稀释反应混合物,将有机层分离且浓缩。将残余物用TFA(1mL)在80℃下处理20分钟。除去溶剂,将残余物溶解于甲醇和DMSO中,接着利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{17}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=409.2;实测值409.1。

[1138] 实施例43.3-(8-氨基-5-(4-乙基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1139] 

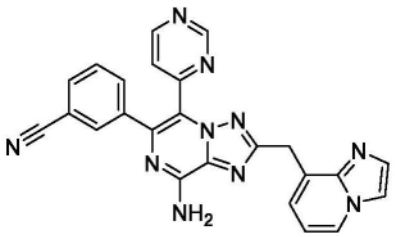
[1140] 标题化合物是使用与针对实施例42所描述类似的程序,利用1-((1-异氰基丙基)磺酰基)-4-甲苯替代步骤4中的1-((1-异氰基乙基)磺酰基)-4-甲苯来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{19}N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=423.2;实测值423.2。

[1141] 实施例44.3-(8-氨基-5-(3-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1142] 

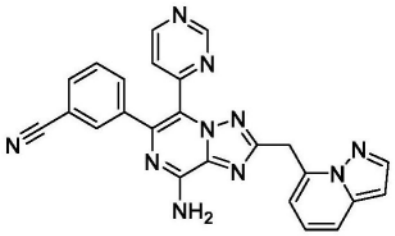
[1143] 将3-(8-氨基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例27,步骤7;10mg,0.025mmol)、(3-甲基吡啶-4-基)有机硼酸(4.1mg,0.030mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(1.9mg,2.5μmol)和磷酸三钾水合物(12.5mg,0.054mmol)于1,4-二噁烷(1.0mL)/水(0.3mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。用DCM和水稀释反应混合物,将有机层分离且浓缩。将所得残余物溶解于甲醇和DMSO中,接着利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{19}N_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=419.2;实测值419.2。

[1144] 实施例45.3-(8-氨基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1145] 

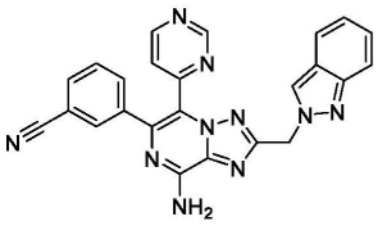
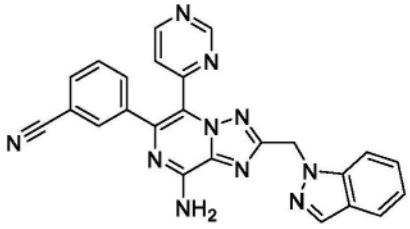
[1146] 将装填有3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20mg,0.031mmol)(来自实施例32,步骤5)、8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(15.08mg,0.062mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.430mg,3.09μmol)和碳酸铯(30.2mg,0.093mmol)的微波小瓶密封并在高真空下抽真空,并且用氮气再填充(重复三次)。将1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.67mL)在90℃下搅拌过夜。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。将有机层分离且浓缩。将残余物用TFA(1mL)在80℃下处理20分钟。在除去挥发性物质之后,将残余物溶解于甲醇和DMSO中,并且利用制备型LCMS(pH2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{17}N_{10}$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=445.2;实测值445.2。

[1147] 实施例46.3-(8-氨基-2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1148] 

[1149] 标题化合物是使用与针对实施例45所描述类似的程序,用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶替代8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{17}N_{10}$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=445.2;实测值445.2。

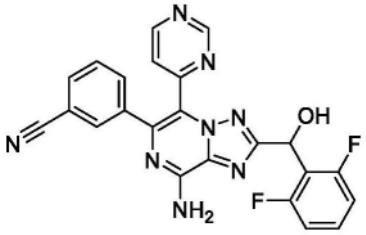
[1150] 实施例47和实施例48.3-(2-((2H-吲唑-2-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈和3-(2-((1H-吲唑-1-基)甲基)-8-氨基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1151]  

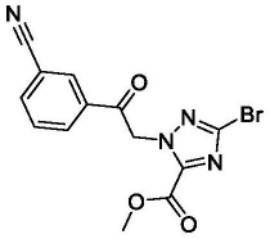
[1152] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15mg,0.023mmol)(来自实施例32,步骤5)、1H-吲唑(4.1mg,

0.035mmol)、碳酸铯(22.64mg,0.069mmol)于DMF(300μl)中的混合物在50℃下搅拌15分钟。用EtOAc和水稀释反应物。将有机层分离且浓缩。将残余物用TFA(1mL)在80℃下处理20分钟。在真空中除去挥发性物质,将残余物溶解于甲醇和DMSO中,并且利用制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,产生两种均呈TFA盐的产物。两种化合物$C_{24}H_{17}N_{10}$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=445.2;实测值445.2。

[1153] 实施例49.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

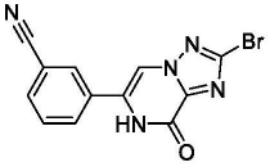
[1154] 

[1155] 步骤1:3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯

[1156] 

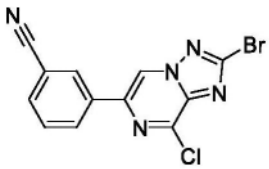
[1157] 向3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(5.0g,24.3mmol)、3-(2-溴乙酰基)苯甲腈(5.44g,24.3mmol)于DMF(100mL)中的溶液添加碳酸钾(3.35g,24.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。经由快速色谱纯化所得残余物,产生呈白色固体的所需产物(5.2g,61%)。$C_{13}H_{10}BrN_4O_3$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=349.0;实测值349.0。

[1158] 步骤2:3-(2-溴-8-氧代基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1159] 

[1160] 将3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(10.5g,30.1mmol)溶解于乙酸(100mL)中,并且添加乙酸铵(23.18g,301mmol)。将混合物在110℃下搅拌12小时。在冷却至室温后,用水稀释反应混合物。经由过滤收集所得沉淀物,用水洗涤且在真空下干燥,得到产物(8.4g,88%)。$C_{12}H_7BrN_5O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=316.0;实测值316.0。

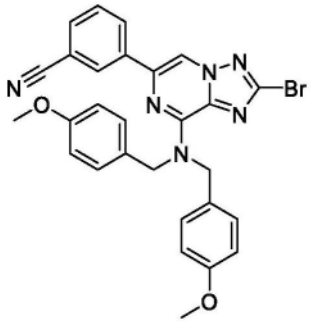
[1161] 步骤3:3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1162] 

[1163] 将3-(2-溴-8-氧代基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

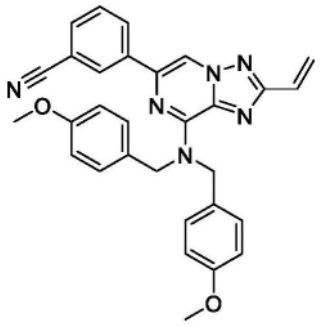
(8.4g,26.6mmol)和$POCl_3$(49.5mL,531mmol)的混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物缓慢添加至含有冰和碳酸氢钠的烧瓶。经由过滤收集所得沉淀物,用水洗涤且干燥,得到产物(8.8g,99%)。$C_{12}H_6BrClN_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=336.0;实测值336.0。

[1164] 步骤4:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1165] 

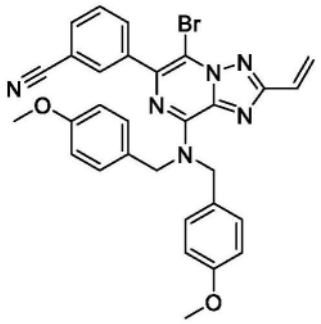
[1166] 将3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(8.99g,26.9mmol)、双(4-甲氧基苄基)胺(10.37g,40.3mmol)和DIPEA(9.4mL,53.7mmol)于DMF(134mL)中的混合物在65℃下搅拌过夜。使反应混合物冷却至室温,并且用水稀释。经由过滤收集所得沉淀物且干燥,得到产物(14.1g,94%)。$C_{28}H_{24}BrN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=555.1;实测值555.1。

[1167] 步骤5:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1168] 

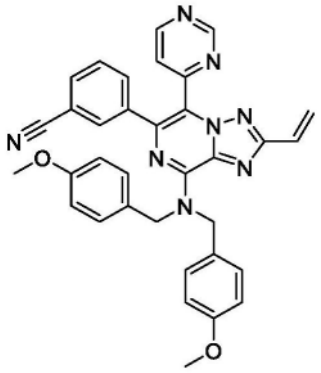
[1169] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10.0g,18.0mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.88g,25.2mmol)、磷酸钾(9.55g,45.0mmol)和氯(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(567mg,0.72mmol)于1,4-二噁烷(200mL)和水(50mL)中的混合物在85℃下搅拌2小时。使反应混合物冷却至室温,并且除去大部分1,4-二噁烷。经由过滤收集所得沉淀物,用水洗涤且干燥,得到粗产物(9.1g),其直接用于下一步骤中。$C_{30}H_{27}N_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=503.2;实测值503.1。

[1170] 步骤6.3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1171] 

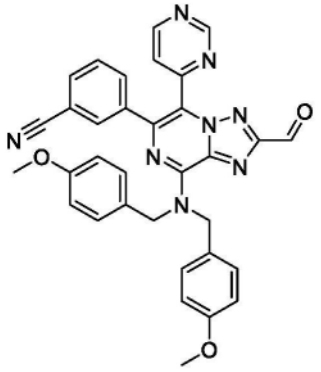
[1172] 在0℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(717mg,1.43mmol)于10mL二氯甲烷中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(254mg,1.43mmol)。将所得混合物搅拌4小时,并且通过硅胶柱直接纯化,得到所需产物(780mg,94%)。$C_{30}H_{26}BrN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=581.1;实测值581.2。

[1173] 步骤7:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-(嘧啶-4-基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1174] 

[1175] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(260mg,0.45mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(215mg,0.58mmol)、氯化锂(28.4mg,0.67mmol)、氯化铜(I)(67mg,0.67mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(52mg,0.045mmol)于THF(5mL)中的混合物在90℃下搅拌45分钟。用水使反应混合物淬灭且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层浓缩,并且通过硅胶柱纯化,得到所需产物(176mg,67%)。$C_{34}H_{29}N_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=581.2;实测值581.1。

[1176] 步骤8:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1177] 

[1178] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-(嘧啶-4-基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,

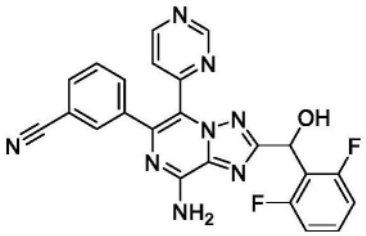
5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(176mg,0.3mmol)、氧化锇(VIII)(3mg于0.3mL水中,0.015mmol)和过碘酸钠(292mg,1.36mmol)于THF/水(1:1,6mL)中的混合物在65℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层浓缩且通过硅胶柱纯化,得到所需产物(130mg,74%)。$C_{33}H_{27}N_8O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=583.2;实测值583.2。

[1179] 步骤9:3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1180] 格氏试剂(Grignard reagent)的制备:在-10℃下向1,3-二氟-2-碘苯(142mg,0.6mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液添加异丙基氯化镁溶液(296μl,2M)。将所得混合物搅拌1小时,并且直接用于以下步骤中。

[1181] 在-10℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(120mg,0.2mmol)于THF(2mL)中的溶液添加来自前一步骤的新制备的格氏试剂。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(4mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(5mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(60mg,64%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的75% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{15}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.1;实测值457.0。

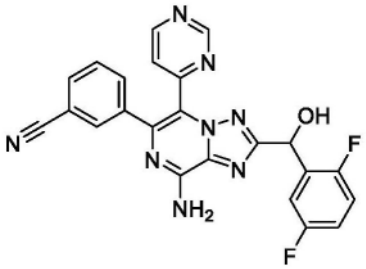
[1182] 实施例50.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1183] 

[1184] 此化合物是使用与针对实施例49所描述相同的程序来制备。利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的75% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{15}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.1;实测值457.0。

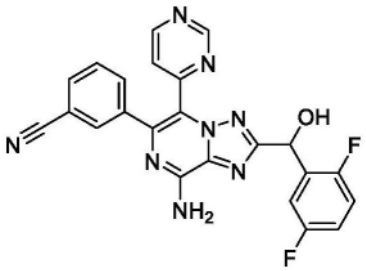
[1185] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,J=1.3Hz,1H),8.95(d,J=5.2Hz,1H),7.90(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.78(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.74(t,J=1.4Hz,1H),7.54(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.51-7.40(m,2H),7.09(t,J=8.4Hz,2H),6.27(s,1H)。

[1186] 实施例51.3-(8-氨基-2-((2,5-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1187] 

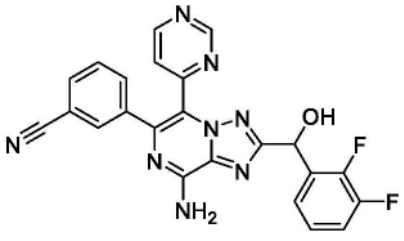
[1188] 在-10℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(115mg,0.2mmol)于THF(1mL)中的溶液添加新制备的格氏试剂(使用与实施例49步骤9中所描述类似的程序,使用1,4-二氟-2-碘苯代替1,3-二氟-2-碘苯来制备)。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(4mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(5mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(70mg,77%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的40% EtOH(20mL/min)作为移动相分离产物。将峰1分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{15}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.1;实测值457.0。

[1189] 实施例52.3-(8-氨基-2-((2,5-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1190] 

[1191] 此化合物是使用与针对实施例51所描述相同的程序来制备。利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的40% EtOH(20mL/min)作为移动相分离产物。将峰2分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{15}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.1;实测值457.0。

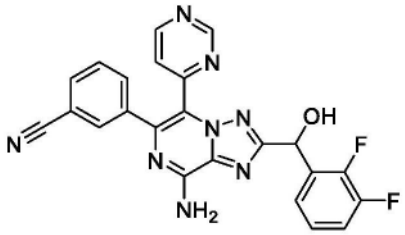
[1192] 实施例53.3-(8-氨基-2-((2,3-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1193] 

[1194] 在-10℃下向1,2-二氟-3-碘苯(70mg,0.3mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液添加异丙基氯化镁(150μl,2M溶液),并且将所得混合物搅拌1小时,之后在-10℃下添加3-(8-(双

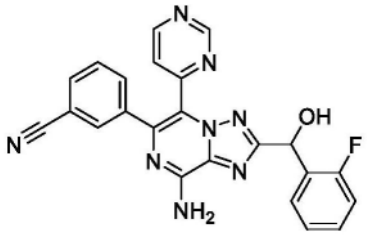
(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(60mg,0.1mmol)于THF(1mL)中的溶液。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(4mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(5mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(30mg,70%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的40% EtOH(20mL/min)作为移动相分离所得产物。将峰1分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{15}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.1;实测值457.0。

[1195] 实施例54.3-(8-氨基-2-((2,3-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1196] 

[1197] 此化合物是使用与针对实施例53所描述相同的程序来制备。利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的40% EtOH(20mL/min)作为移动相分离产物。将峰2分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{15}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=457.1;实测值457.0。

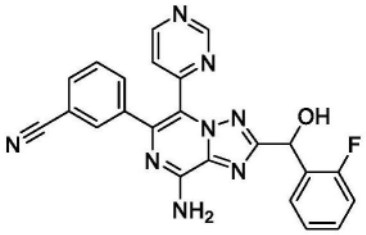
[1198] 实施例55.3-(8-氨基-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1199] 

[1200] 在-10℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(100mg,0.17mmol)于THF(2mL)中的溶液添加相应格氏试剂(使用与实施例49步骤9中所描述类似的程序,使用1-氟-2-碘苯代替1,3-二氟-2-碘苯新鲜制备)。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(4mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(5mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(60mg,50%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的60% EtOH(20mL/min)作为移动相分离所得产物。将峰1分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{16}FN_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=439.1;实测

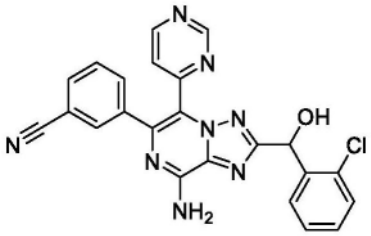
值439.0。

[1201] 实施例56.3-(8-氨基-2-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1202] 

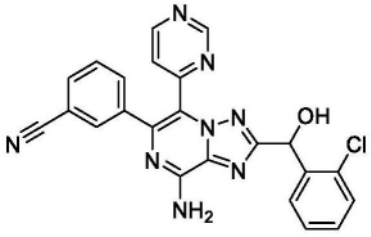
[1203] 此化合物是使用与针对实施例55所描述相同的程序来制备。利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的60% EtOH(20mL/min)作为移动相分离产物。将峰2分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{16}FN_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=439.1;实测值439.0。

[1204] 实施例57.3-(8-氨基-2-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1205] 

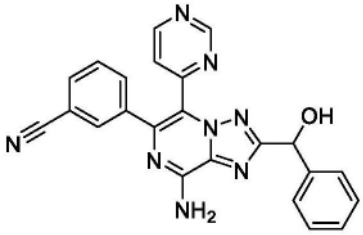
[1206] 在-10℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(100mg,0.17mmol)于THF(2mL)中的溶液添加相应格氏试剂(使用与实施例49步骤9中所描述类似的程序,使用1-氯-2-碘苯代替1,3-二氟-2-碘苯新鲜制备)。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(4mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(5mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(50mg,64%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的45% EtOH(20mL/min)作为移动相分离所得产物。将峰1分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{16}ClN_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=455.1;实测值455.1。

[1207] 实施例58.3-(8-氨基-2-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1208] 

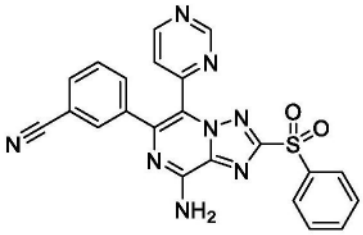
[1209] 此化合物是使用与针对实施例57所描述相同的程序来制备。利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的45% EtOH(20mL/min)作为移动相分离产物。将峰2分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{16}ClN_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=455.1;实测值455.1。

[1210] 实施例59.3-(8-氨基-2-(羟基(苯基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

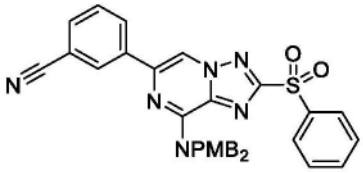
[1211] 

[1212] 在-10℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20mg,0.17mmol)于THF(2mL)中的溶液添加苯基氯化镁(于乙醚中的3M溶液,0.17mL)。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(4mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(5mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且利用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的产物。$C_{23}H_{17}N_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=421.2;实测值421.1。

[1213] 实施例60.3-(8-氨基-2-(苯基磺酰基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1214] 

[1215] 步骤1:3-(8-氨基-2-(苯基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1216] 

[1217] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(33mg,0.06mmol)(来自实施例27,步骤4)和苯亚磺酸钠(100mg,0.6mmol)于1mL DMSO中的混合物在110℃下搅拌48小时,用氯化铵使反应物淬灭且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层浓缩且利用硅胶柱纯化,得到所需产物(18mg,50%),$C_{34}H_{29}N_6O_4S$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=617.2;实测值617.2。

[1218] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(苯基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

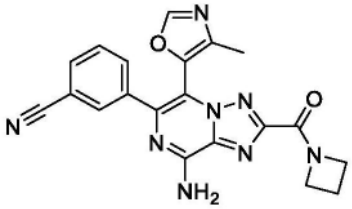
[1219] 

[1220] 在0℃下向3-(8-氨基-2-(苯基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20mg,0.032mmol)于1mL二氯甲烷中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(6mg,0.032mmol)。将所得混合物搅拌16小时,之后通过硅胶柱进行纯化,得到所需产物(18mg,80%)。$C_{34}H_{28}BrN_6O_4S$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=695.1;实测值695.2。

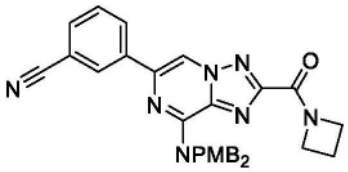
[1221] 步骤3:3-(8-氨基-2-(苯基磺酰基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1222] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(苯基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.014mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(11mg,0.029mmol)、氯化锂(1.0mg,0.022mmol)、氯化铜(I)(2.1mg,0.022mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(3.3mg,2.88umol)于THF(2mL)中的混合物在90℃下搅拌45分钟。将反应混合物过滤且通过真空除去有机溶剂,将粗产物溶解于3mL TFA中且在80℃下搅拌20分钟。除去TFA后,通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化粗产物,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{15}N_8O_2S$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=455.1;实测值455.1。

[1223] 实施例61.3-(8-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1224] 

[1225] 步骤1:3-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1226] 

[1227] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(99mg,0.18mmol)和氮杂环丁烷(50mg,0.89mmol)、$PdCl_2$(dppf)(26mg,0.036mmol)和Na_2CO_3(57mg,0.48mmol)于5mL 1,4-二噁烷和1mL水中的混合物在CO气囊气氛下在80℃下搅拌18小时,用氯化铵使反应物淬灭且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层浓缩且利用硅胶柱纯化,得到所需产物(44mg,44%),$C_{32}H_{30}N_7O_3$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=560.2;实测值560.2。

[1228] 步骤2:3-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

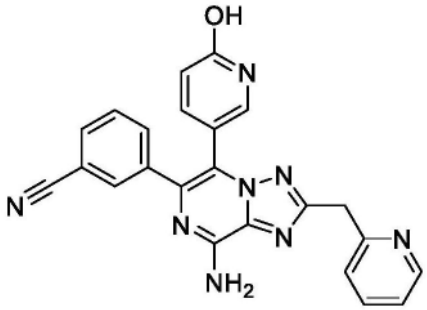
[1229] 

[1230] 在0℃下向3-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(40mg,0.125mmol)于3mL二氯甲烷中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(23mg,0.125mmol)。将所得混合物搅拌16小时,之后通过硅胶柱进行纯化,得到所需产物(50mg,100%)。$C_{32}H_{29}BrN_7O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=638.1;实测值638.2。

[1231] 步骤3:3-(8-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

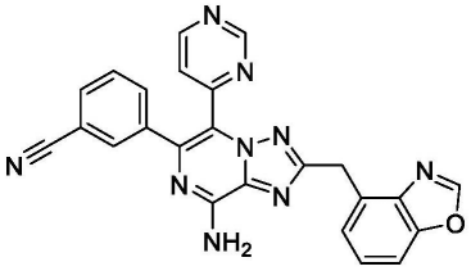
[1232] 将3-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.016mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(7mg,0.032mmol)、碳酸钠(5mg,0.048mmol)和氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(5mg,0.006mmol)于4:1THF/水(2mL)中的混合物在100℃下搅拌75分钟。将反应混合物过滤且通过真空除去有机溶剂,将粗产物溶解于3mL TFA中且在80℃下搅拌20分钟。除去TFA后,通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化粗产物,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{20}H_{17}N_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=401.2;实测值401.1。

[1233] 实施例62.3-(8-氨基-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1234] 

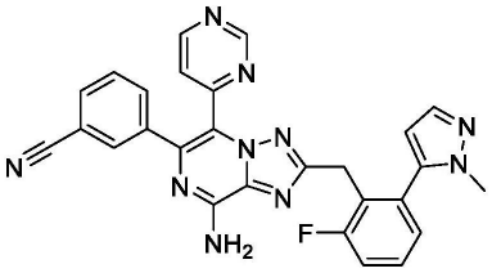
[1235] 用N_2吹扫3-(8-氨基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例27,步骤7;10mg,0.025mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基)有机硼酸(10mg,0.042mmol)、碳酸铯(17.7mg,0.116mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(2.26mg,2.88μmol)(XPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(500μl)和水(100μl)中的混合物且在95℃下加热1小时。将所述混合物浓缩且添加MeCN(0.5mL)和TMSCl(0.5mL),将混合物在80℃下加热30分钟,之后浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{17}N_8O$的LCMS计算值$(M+H)^+$:421.1;实测值421.2。

[1236] 实施例63.3-(8-氨基-2-(苯并[d]噁唑-4-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1237] 

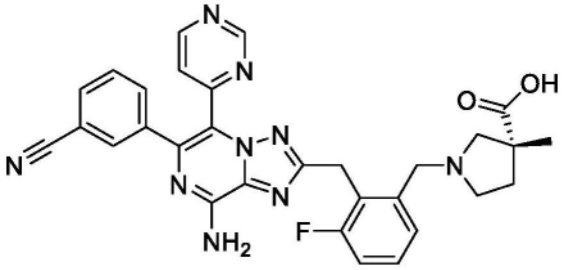
[1238] 用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例32,步骤5;10mg,0.022mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噁唑(11mg,0.044mmol)、碳酸铯(17.7mg,0.116mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(2.26mg,2.88μmol)(XPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(500μl)和水(100μl)中的混合物且在95℃下加热1小时。将所述混合物浓缩且添加TFA(1mL),将混合物在100℃下加热30分钟,之后浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{16}N_9O$的LCMS计算值$(M+H)^+$:446.1;实测值446.1。

[1239] 实施例64.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1240] 

[1241] 用N_2吹扫3-(8-氨基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例30,步骤3;10mg,0.022mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(9.2mg,0.044mmol)、碳酸铯(17.7mg,0.116mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(2.26mg,2.88μmol)(XPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(500μl)和水(100μl)中的混合物且在95℃下加热1小时。将所述混合物浓缩且通过制备型LCMS(pH2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{20}N_{10}F$的LCMS计算值$(M+H)^+$:503.2;实测值503.1。

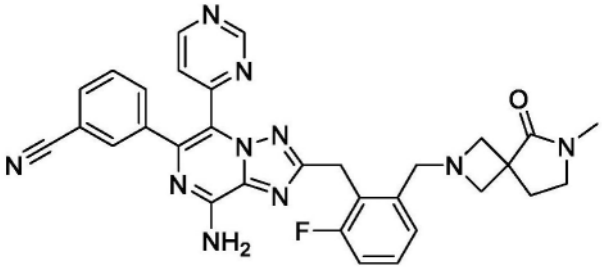
[1242] 实施例65.(R)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸

[1243] 

[1244] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用(R)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混

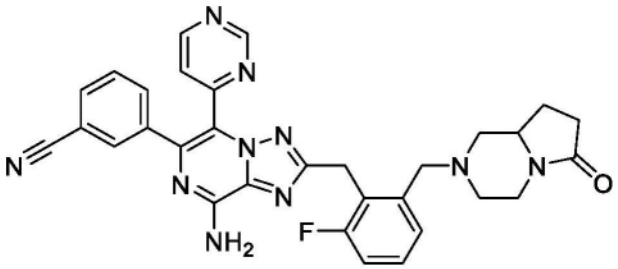
合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{30}H_{27}N_9O_2F$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=564.2;实测值564.2。

[1245] 实施例66.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((6-甲基-5-氧代基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1246] 

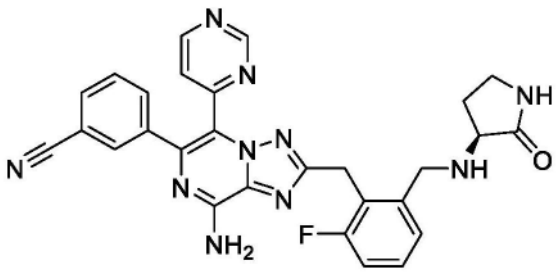
[1247] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-5-酮替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{31}H_{28}N_{10}OF$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=575.2;实测值575.2。

[1248] 实施例67.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1249] 

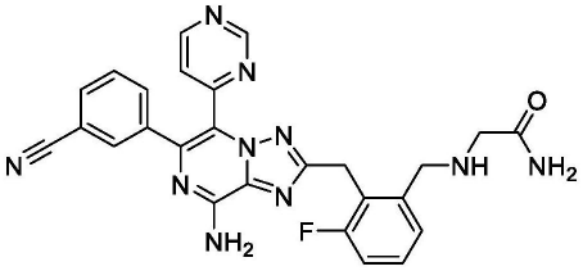
[1250] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{31}H_{28}N_{10}OF$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=575.2;实测值575.2。

[1251] 实施例68.(S)-3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1252] 

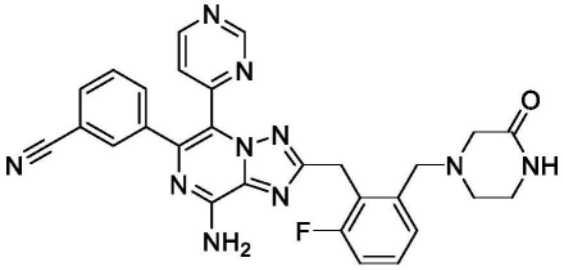
[1253] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{24}N_{10}OF$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=535.2;实测值535.2。

[1254] 实施例69.2-((2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)乙酰胺

[1255] 

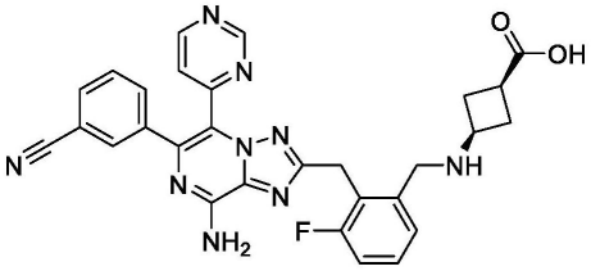
[1256] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用2-氨基乙酰胺替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{22}N_{10}OF$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=509.2;实测值509.2。

[1257] 实施例70.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((3-氧代哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1258] 

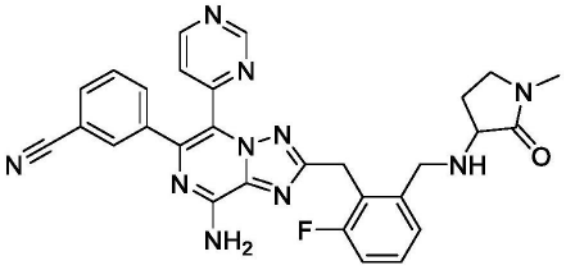
[1259] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用哌嗪-2-酮替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{24}N_{10}OF$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=535.2;实测值535.2。

[1260] 实施例71.(1S,3S)-3-((2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)环丁烷-1-甲酸

[1261] 

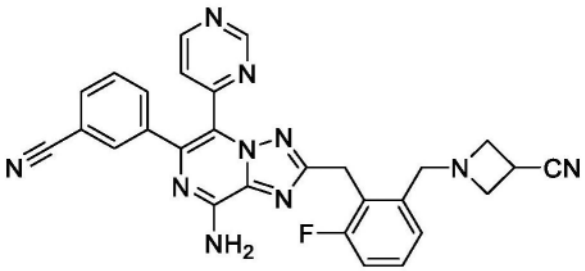
[1262] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用(1s,3s)-3-氨基环丁烷-1-甲酸替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{29}H_{25}N_9O_2F$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=550.2;实测值550.2。

[1263] 实施例72.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1264] 

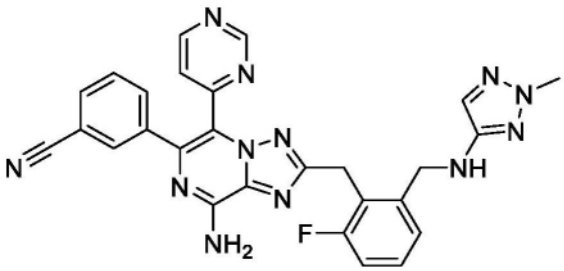
[1265] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用3-氨基-1-甲基吡咯烷-2-酮替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{29}H_{26}N_{10}OF$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=549.2;实测值549.2。

[1266] 实施例73.1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈

[1267] 

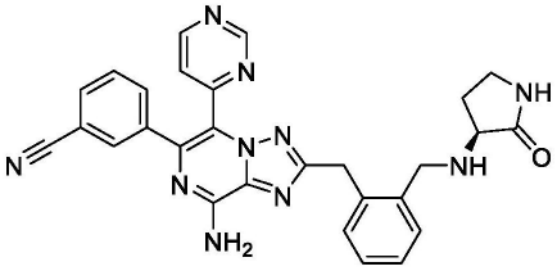
[1268] 标题化合物是使用与针对实施例30所描述类似的程序,利用氮杂环丁烷-3-甲腈替代(S)-吡咯烷-3-甲酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{22}N_{10}F$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=517.2;实测值517.2。

[1269] 实施例74.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

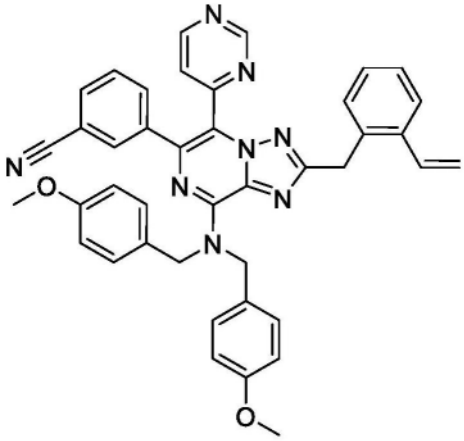
[1270] 

[1271] 向3-(8-氨基-2-(2-氟-6-甲酰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例30,步骤5;10mg,0.02mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液添加2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-胺(4.0mg,0.04mmol),接着添加TFA(4μl,0.08mmol)。1小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(8.5mg,0.04mmol)添加至反应物。将反应物搅拌过夜且将混合物浓缩并通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{22}FN_{12}$的LCMS计算值$(M+H)^+$:533.2,实测值533.2。

[1272] 实施例75.(S)-3-(8-氨基-2-(2-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

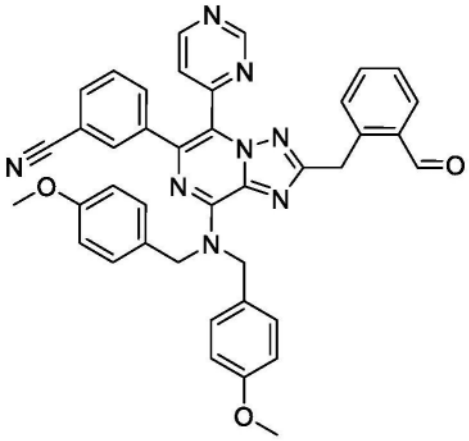
[1273] 

[1274] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙烯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1275] 

[1276] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例41,步骤3;149mg,0.22mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(68mg,0.44mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(17mg,21.6μmol)和K_3PO_4(94mg,0.44mmol)于1,4-二噁烷(4mL)/水(0.8mL)中的混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{41}H_{35}N_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=671.3;实测值671.2。

[1277] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-甲酰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1278] 

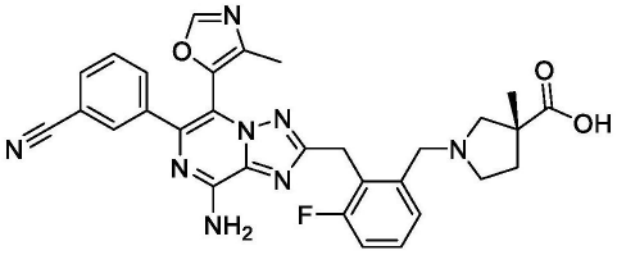
[1279] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙烯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(60mg,0.089mmol)于THF(1mL)和水(1mL)中的溶液添加于水中的0.157M四氧化锇(0.02mmol)。2分钟后,添加偏过碘酸钠(86mg,0.4mmol)。将反应

混合物在60℃下加热1小时,之后用饱和$Na_2S_2O_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈浅黄色油状物的产物。$C_{40}H_{33}N_8O_3$的LC-MS计算值(M+H)+:m/z=673.3;实测值673.3。

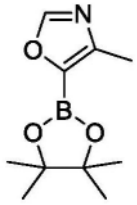
[1280] 步骤3:(S)-3-(8-氨基-2-(2-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1281] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-甲酰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(13.4mg,0.02mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(4.1mg,0.04mmol),接着添加乙酸(4μl,0.08mmol)。1小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(8.5mg,0.04mmol)添加至反应物。将反应物搅拌过夜且将混合物浓缩,接着将0.5mL TFA添加至所述混合物且将混合物在100℃下加热10分钟。将反应物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{25}N_{10}O$的LCMS计算值$(M+H)^+$:517.2,实测值517.2。

[1282] 实施例76.(R)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸

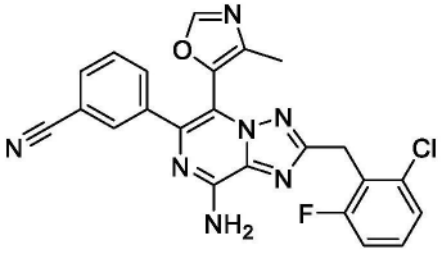
[1283] 

[1284] 步骤1:4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑

[1285] 

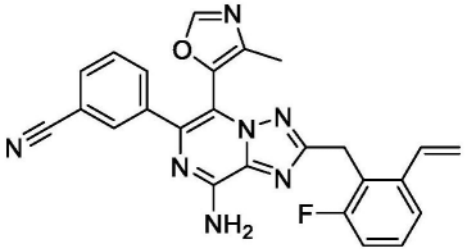
[1286] 向4-甲基噁唑(0.654g,7.87mmol)于庚烷(3mL)和Et_2O(1mL)中的溶液添加(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(0.221g,0.393mmol)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基(0.211g,0.787mmol)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.841mL,11.80mmol)。接着将小瓶在高真空下抽真空且用氮气回填。将反应物搅拌过夜,接着浓缩且经由快速色谱纯化,得到呈无色油状物的所需产物。$C_{10}H_{17}BNO_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=210.1;实测值128.0(呈相应有机硼酸)。

[1287] 步骤2:3-(8-氨基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1288] 

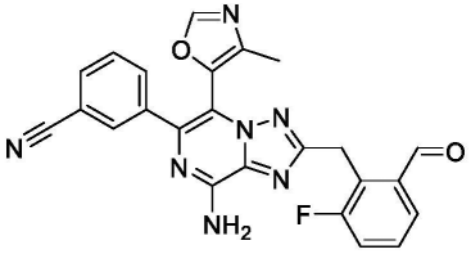
[1289] 用N_2吹扫3-(8-氨基-5-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例30,步骤2;500mg,1.09mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(274mg,1.31mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(126mg,0.11mmol)和Cs_2CO_3(712mg,2.185mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(200μl)中的混合物且在95℃下加热7小时。将所述混合物浓缩且经由快速色谱纯化,得到呈白色固体的所需产物。$C_{23}H_{16}N_7OClF$的LCMS计算值$(M+H)^+$:460.1;实测值460.1。

[1290] 步骤3:3-(8-氨基-2-(2-氟-6-乙烯基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1291] 

[1292] 将3-(8-氨基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(101mg,0.22mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(68mg,0.44mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(17mg,21.6μmol)和K_3PO_4(94mg,0.44mmol)于1,4-二噁烷(2mL)/水(0.4mL)中的混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈无色油状物的所需产物。$C_{25}H_{19}FN_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=452.1;实测值452.2。

[1293] 步骤4:3-(8-氨基-2-(2-氟-6-甲酰基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1294] 

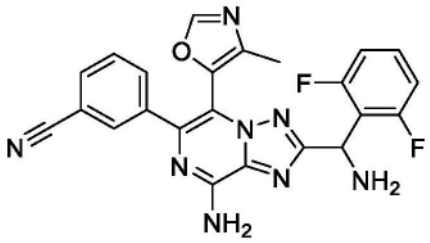
[1295] 向3-(8-氨基-2-(2-氟-6-乙烯基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(40mg,0.089mmol)于THF(1mL)和水(1mL)中的溶液添加于水中的0.157M四氧化锇(0.02mmol)。2分钟后,添加偏过碘酸钠(86mg,0.4mmol)。将反应混合物在60℃下加热1小时,之后用饱和$Na_2S_2O_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈浅黄色油状物的产物。$C_{24}H_{17}FN_7O_2$的LC-MS计算值(M+H)+:m/z=454.1;实测值454.1

[1296] 步骤5:(R)-1-(2-((8-氨基-6-(3-氰基苯基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸

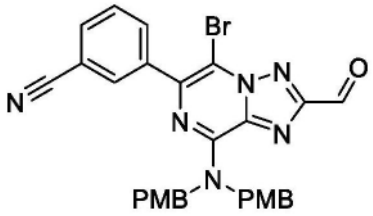
[1297] 向3-(8-氨基-2-(2-氟-6-甲酰基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.02mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液添加(R)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸(4.8mg,0.04mmol),接着添加乙酸(4μl,0.08mmol)。1小时后,将三乙酰氧基硼氢

化钠(8.5mg,0.04mmol)添加至反应物。将反应物搅拌过夜且将混合物浓缩并通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{30}H_{28}FN_8O_3$的LCMS计算值(M+H)$^+$:567.2,实测值567.2。

[1298] 实施例77.3-(8-氨基-2-(氨基(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

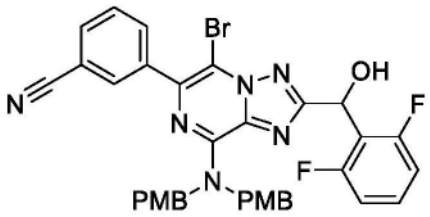
[1299] 

[1300] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1301] 

[1302] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例32,步骤2;174mg,0.3mmol)、氧化锇(VIII)(3mg于0.3mL水中,0.015mmol)和过碘酸钠(292mg,1.36mmol)于THF/水(1:1,6mL)中的混合物在65℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层浓缩且通过硅胶柱纯化,得到所需产物。$C_{29}H_{24}N_6O_3Br$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=583.1;实测值583.1。

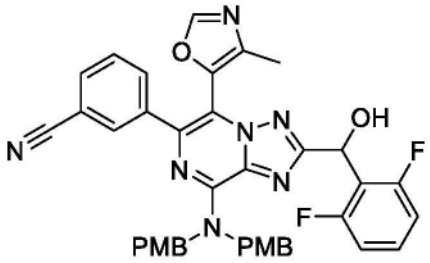
[1303] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1304] 

[1305] 格氏试剂的制备:在-10℃下向1,3-二氟-2-碘苯(142mg,0.6mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液添加异丙基氯化镁溶液(296μl,2M)。将所得混合物搅拌1小时,并且直接用于以下步骤中。

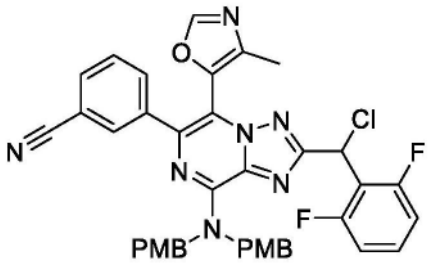
[1306] 在-10℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(120mg,0.2mmol)于THF(2mL)中的溶液添加来自前一步骤的新制备的格氏试剂。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(4mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩且通过硅胶柱纯化,得到呈外消旋混合物的所需产物。$C_{35}H_{28}N_6O_3BrF_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=697.1;实测值697.1。

[1307] 步骤3:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1308] 

[1309] 用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(382mg,0.55mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(137mg,0.65mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(17mg,21.6μmol)和Cs_2CO_3(356mg,1.09mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(200μl)中的混合物且在95℃下加热7小时。将所述混合物浓缩且经由快速色谱纯化,得到呈无色油状物的所需产物。$C_{39}H_{32}N_7O_4F_2$的LCMS计算值$(M+H)^+$:700.2;实测值700.2。

[1310] 步骤4:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(氯(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

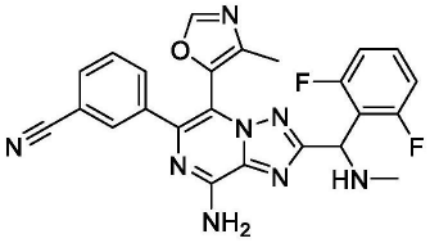
[1311] 

[1312] 在室温下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(201mg,0.29mmol)于2mL二氯甲烷中的溶液添加亚硫酰氯(105μl,1.435mmol)。将所得混合物搅拌4小时,浓缩且不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。$C_{39}H_{31}N_7O_3ClF_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=718.2;实测值718.2。

[1313] 步骤5:3-(8-氨基-2-(氨基(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

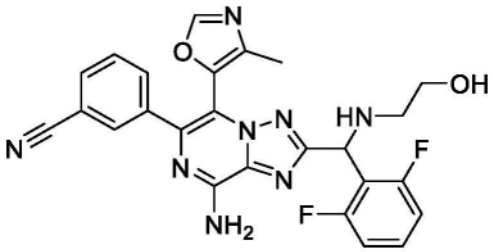
[1314] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(氯(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(40mg,0.084mmol)于1mL DMSO中的溶液添加氨溶液(1mL)。利用微波条件将混合物在100℃下加热10小时,之后用水稀释且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥且浓缩。将所得残余物溶解于TFA(1mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物。接着利用手性HPLC,使用手性柱(AM-1)和于己烷中的45% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{17}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=459.1;实测值459.0。

[1315] 实施例78.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(甲基氨基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1316] 

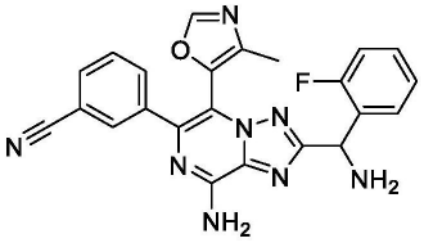
[1317] 标题化合物是使用与针对实施例77所描述类似的程序,利用甲胺(2M THF溶液)替代步骤5中的氨溶液来制备。另外,利用2当量的K_2CO_3在70℃下进行置换反应持续1小时。脱保护后,利用手性HPLC,使用手性柱(C2)和于己烷中的30% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离外消旋产物。将峰2分离出,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{19}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=473.2;实测值473.2。

[1318] 实施例79.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)((2-羟乙基)氨基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1319] 

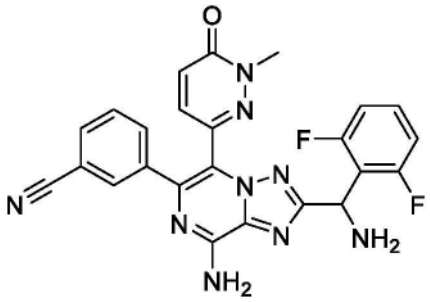
[1320] 标题化合物是使用与针对实施例77所描述类似的程序,利用2-氨基乙-1-醇替代步骤5中的氨溶液来制备。另外,利用2当量的K_2CO_3在70℃下进行置换反应持续1小时。脱保护后,通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{21}N_8O_2F_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=503.2;实测值503.2。

[1321] 实施例80.3-(8-氨基-2-(氨基(2-氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1322] 

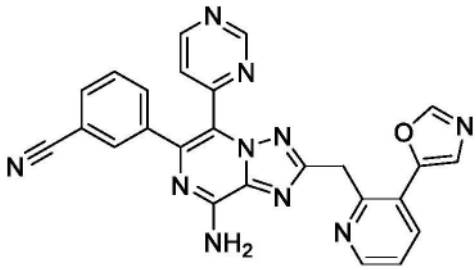
[1323] 标题化合物是使用与针对实施例77所描述类似的程序,利用1-氟-2-碘苯替代步骤2中的1,3-二氟-2-碘苯来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化最终反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{18}N_8OF$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=441.1;实测值441.2。

[1324] 实施例81.3-(8-氨基-2-(氨基(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1325] 

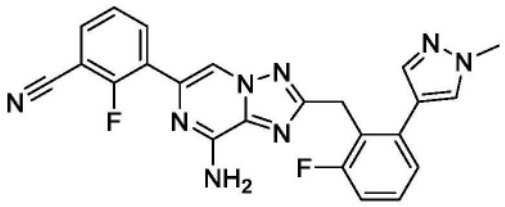
[1326] 标题化合物是使用与针对实施例77所描述类似的程序,利用2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哒嗪-3(2H)-酮替代步骤3中的4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化最终反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{18}N_9OF_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=486.1;实测值486.2。

[1327] 实施例82.3-(8-氨基-2-((3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1328] 

[1329] 标题化合物是使用与针对实施例122所描述类似的程序,利用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑替代步骤4中的1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{17}N_{10}O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=473.1;实测值473.2。

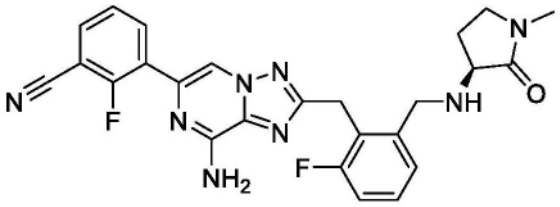
[1330] 实施例83.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1331] 

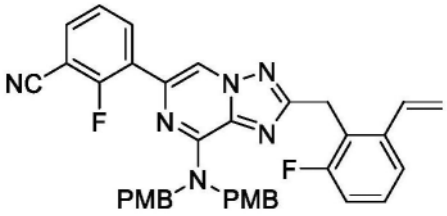
[1332] 用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(13mg,0.022mmol)(来自实施例99,步骤4)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(9.5mg,0.044mmol)、碳酸铯(17.7mg,0.116mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(2.26mg,2.88μmol)(XPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(500μl)和水(100μl)中的混合物且在95℃下加热1小时。将所述混合物浓缩且溶解于TFA(1mL)中并在100℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且经由制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{17}F_2N_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=443.1;实

测值443.2。

[1333] 实施例84.(S)-3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

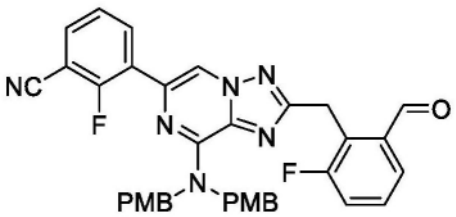
[1334] 

[1335] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氟-6-乙烯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1336] 

[1337] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(实施例99,步骤4;70mg,0.11mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(34mg,0.22mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(8.5mg,10.8μmol)和K_3PO_4(47mg,0.22mmol)于1,4-二噁烷(2mL)/水(0.4mL)中的混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{37}H_{31}F_2N_6O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=629.2;实测值629.3。

[1338] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氟-6-甲酰基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1339] 

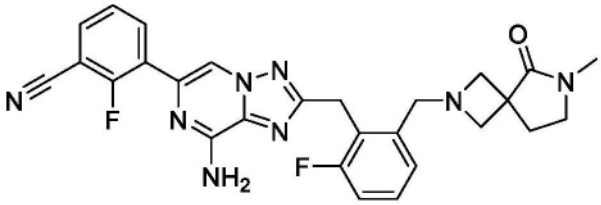
[1340] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氟-6-乙烯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(56mg,0.089mmol)于THF(1mL)和水(1mL)中的溶液添加于水中的0.157M四氧化锇(0.02mmol)。2分钟后,添加偏过碘酸钠(86mg,0.4mmol)。将反应混合物在60℃下加热1小时,之后用饱和$Na_2S_2O_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈浅黄色油状物的产物。$C_{36}H_{29}F_2N_6O_3$的LC-MS计算值(M+H)+:m/z=631.2;实测值631.1。

[1341] 步骤3:(S)-3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1342] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氟-6-甲酰基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(10mg,0.02mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液添加(S)-3-氨基-1-甲基吡咯烷-2-酮(4.6mg,0.04mmol),接着添加乙酸(4μl,0.08mmol)。1小时后,将三乙酰氧

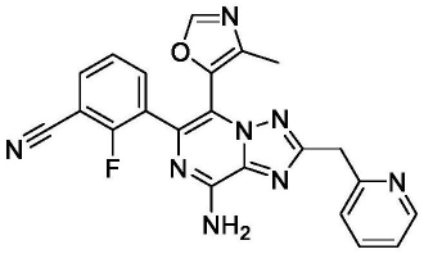
基硼氢化钠(8.5mg,0.04mmol)添加至反应物。将反应物搅拌过夜且将混合物浓缩,接着将0.5mL TFA添加至所述混合物且将混合物在100℃下加热10分钟。将反应物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{23}N_8OF_2$的LCMS计算值$(M+H)^+$:489.2,实测值489.2。

[1343] 实施例85.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-((6-甲基-5-氧代基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

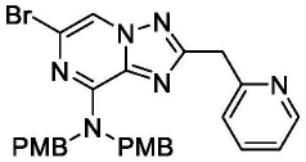
[1344] 

[1345] 标题化合物是使用与针对实施例84所描述类似的程序,利用6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-5-酮替代步骤3中的(S)-3-氨基-1-甲基吡咯烷-2-酮来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{25}N_8OF_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=515.2;实测值515.2。

[1346] 实施例86.3-(8-氨基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

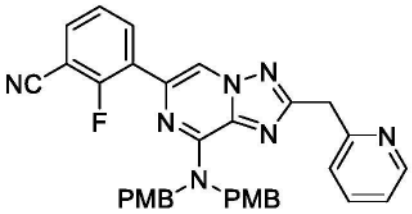
[1347] 

[1348] 步骤1:6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1349] 

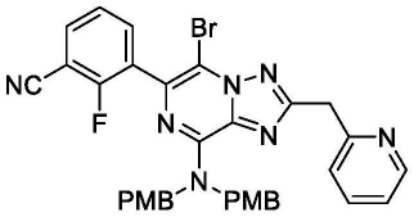
[1350] 向装填有于CH_2Cl_2(10ml)中的2-(吡啶-2-基)乙酸(164mg,1.2mmol)、HATU(708mg,1.9mmol)的烧瓶中添加2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴吡嗪-1-鎓(400mg,0.62mmol),之后添加DIEA(0.65mL,3.72mmol)。在室温下搅拌6小时后,LCMS显示反应完成。用DCM和水稀释反应混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化粗产物,产生所需产物。$C_{27}H_{26}BrN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=545.1;实测值545.2。

[1351] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1352] 

[1353] 将装填有6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(108mg,0.2mmol)、(3-氰基-2-氟苯基)有机硼酸(49.7mg,0.35mmol)、Cs_2CO_3(134mg,0.41mmol)、Pd-tetrakis(23mg,0.02mmol)、1,4-二噁烷(2ml)和水(0.2ml)的烧瓶在真空下抽真空且用N_2再填充(重复三次)。将混合物在100℃下加热8小时。LCMS显示反应完全完成。用DCM和水稀释反应混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化粗产物,产生所需产物。$C_{34}H_{29}FN_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=586.2;实测值586.2。

[1354] 步骤3:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

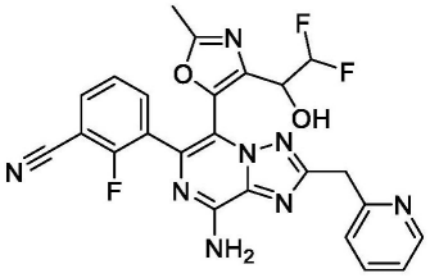
[1355] 

[1356] 在0℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(146mg,0.25mmol)于3mL二氯甲烷中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(46mg,0.25mmol)。将所得混合物搅拌16小时,之后浓缩且通过硅胶柱纯化,得到所需产物。$C_{34}H_{28}FBrN_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=664.1;实测值664.2。

[1357] 步骤4:3-(8-氨基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

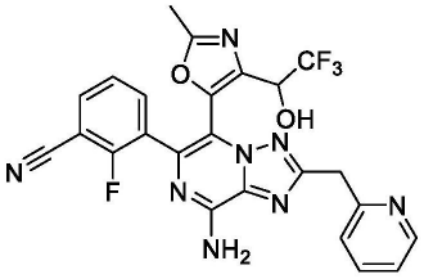
[1358] 用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(15mg,0.022mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(实施例76,步骤1;9.1mg,0.044mmol)、碳酸铯(17.7mg,0.116mmol)、氯(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(2.26mg,2.88μmol)(XPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(500μl)和水(100μl)中的混合物且在95℃下加热1小时。将混合物浓缩,接着将0.5mL TFA添加至混合物且将混合物在100℃下加热10分钟。将反应物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{16}N_8OF$的LCMS计算值$(M+H)^+$:427.1;实测值427.1。

[1359] 实施例87.3-(8-氨基-5-(4-(2,2-二氟-1-羟乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

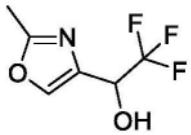
[1360] 

[1361] 标题化合物是使用与针对实施例86所描述类似的程序,利用4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(实施例35,步骤3)替代步骤4中的4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{18}N_8O_2F_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=507.1;实测值507.2。

[1362] 实施例88.3-(8-氨基-5-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

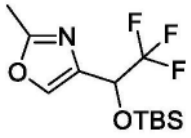
[1363] 

[1364] 步骤1:2,2,2-三氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇

[1365] 

[1366] 向2-甲基噁唑-4-甲醛(300mg,2.70mmol)于无水THF(10ml)中的溶液逐滴添加三甲基(三氟甲基)硅烷(797μl,5.40mmol),之后添加CsF(820mg,5.40mmol)。在室温下搅拌30分钟后,添加TBAF(1M THF溶液,2.70mmol),并且将反应混合物进一步搅拌10分钟,之后用饱和NH_4Cl淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次,将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈棕色油状物的粗产物,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_6H_7F_3NO_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=182.0;实测值182.0。

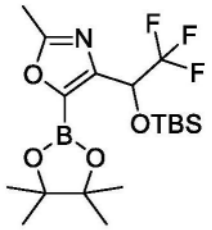
[1367] 步骤2:4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基噁唑

[1368] 

[1369] 于配备有磁力搅拌棒的经火焰干燥的圆底烧瓶中,将2,2,2-三氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇(1.24g,6.87mmol)于DCM(10mL)中的溶液在室温下用叔丁基氯二甲基硅烷(1.13g,6.88mmol)处理,之后用咪唑(0.47g,6.87mmol)处理,并且将所得悬浮液在室温下搅拌1小时。完成后,添加水以使反应物淬灭。接着用EtOAc萃取混合物,使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且将溶剂在减压下除去。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物。$C_{12}H_{21}F_3NO_2Si$

的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=296.1;实测值296.1。

[1370] 步骤3:4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑

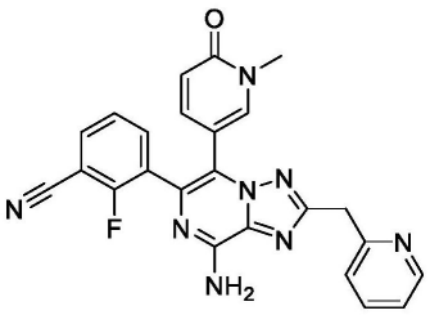
[1371] 

[1372] 于配备有磁力搅拌棒的经火焰干燥的圆底烧瓶中装填(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(60mg,0.09mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(834mg,3.0mmol)和戊烷(4.0mL)。将混合物在室温下搅拌10分钟。接着将4,4′-二-叔丁基-2,2′-二吡啶基(48mg,0.18mmol)添加至此混合物,并且将反应物再搅拌20分钟。将溶解于Et_2O(4mL)中的4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基噁唑(708mg,2.4mmol)添加至活性催化剂混合物。将反应物在室温下搅拌直至完成为止。将溶剂在减压下除去,并且利用快速色谱纯化粗制材料,产生所需产物。相应有机硼酸$C_{12}H_{22}BF_3NO_4Si$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=340.2;实测值340.1。

[1373] 步骤4:3-(8-氨基-5-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1374] 用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(实施例86,步骤3;15mg,0.022mmol)、4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(18mg,0.044mmol)、碳酸铯(17.7mg,0.116mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(2.26mg,2.88μmol)(XPhos Pd G2)于1,4-二噁烷(500μl)和水(100μl)中的混合物且在95℃下加热1小时。将混合物浓缩,接着将0.5mL TFA添加至混合物且将混合物在100℃下加热10分钟。将反应物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{17}N_8O_2F_4$的LCMS计算值(M+H)$^+$:525.1;实测值525.1。

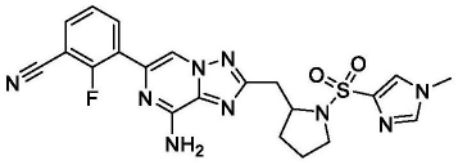
[1375] 实施例89.3-(8-氨基-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1376] 

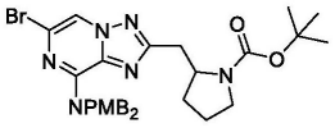
[1377] 标题化合物是使用与针对实施例86所描述类似的程序,利用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮替代步骤4中的4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+

TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{18}N_8OF$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=453.1;实测值453.2。

[1378] 实施例90.3-(8-氨基-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

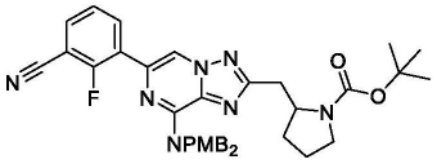
[1379] 

[1380] 步骤1:2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1381] 

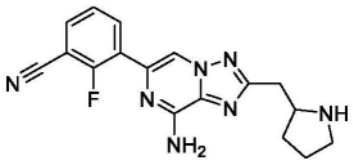
[1382] 向2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴吡嗪-1-鎓(1.80g,2.79mmol)、2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)乙酸(704mg,3.07mmol)、四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(TBTU,1.35g,4.19mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液逐滴添加N,N-二异丙基乙胺(0.980mL,5.58mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物过滤,在减压下浓缩,并且通过Biotage Isolera(具有50g硅胶柱),利用0%-50% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化以产生产物。$C_{31}H_{38}BrN_6O_4^+$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=637.2、639.2;实测值:637.3、639.3。

[1383] 步骤2:2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1384] 

[1385] 将于40mL小瓶中的2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.20g,1.88mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(XPhos Pd G2)(0.148g,0.188mmol)、碳酸钠(0.299g,2.82mmol)和(3-氰基-2-氟苯基)有机硼酸(.310g,1.88mmol)于1,4-二噁烷(17ml)/水(1.7ml)中的混合物在90℃下加热过夜。用水稀释所述混合物且用EtOAc(×3)萃取。使有机萃取物干燥(无水Na_2SO_4)且在减压下浓缩。通过Biotage Isolera(具有50g硅胶柱),利用0%-50% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化残余物以产生产物。$C_{38}H_{41}FN_7O_4^+$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=678.3;实测值:678.4。

[1386] 步骤3:3-(8-氨基-2-(吡咯烷-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

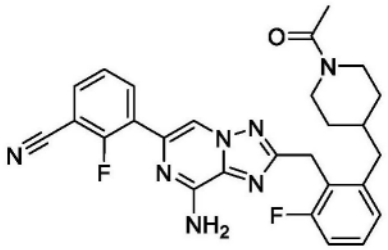
[1387] 

[1388] 将2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.13g,1.67mmol)于TFA(30mL)中的混合物在70℃下加热1小时。在冷却至室温后,使TFA蒸发,并且用1N NaOH(200mL)稀释残余物。用DCM(×3)萃取所得混合物且使合并的有机萃取物干燥(无水Na_2SO_4)并在减压下浓缩,得到不经进一步纯化即使用的产物。$C_{17}H_{17}FN_7^+$的LCMS计算值(M+H)$^+$:m/z=338.1;实测值:338.1。

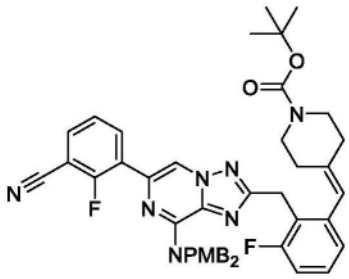
[1389] 步骤4:3-(8-氨基-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1390] 将3-(8-氨基-2-(吡咯烷-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(14mg,0.043mmol)和1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯(6.0mg,0.033mmol)和三乙胺(14μl,0.099mmol)于DCM(0.25ml)中的混合物在室温下搅拌2小时。用乙腈稀释所得混合物,过滤,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{21}H_{21}FN_9O_2S^+$的LCMS计算值(M+H)$^+$:m/z=482.1;实测值:482.0。

[1391] 实施例91.3-(2-(2-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-6-氟苄基)-8-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

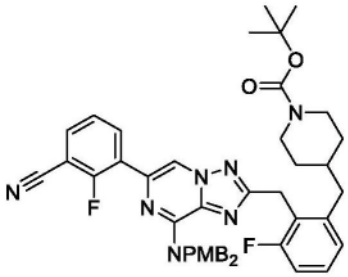
[1392] 

[1393] 步骤1:4-(2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟亚苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1394] 

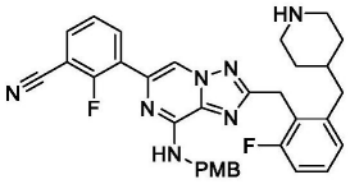
[1395] 将于40mL小瓶中的3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(193mg,0.303mmol)(来自实施例99,步骤4)、XPhos Pd G2(23.84mg,0.030mmol)、磷酸钾(193mg,0.909mmol)和4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(98.1mg,0.303mmol)于1,4-二噁烷(2.75mL)/水(0.550mL)中的混合物用氮气吹扫约2分钟,并且在120℃下加热3小时。在冷却至室温后,用水稀释所述混合物且用DCM(×3)萃取。使合并的有机萃取物干燥(无水Na_2SO_4),在减压下浓缩,并且通过Biotage Isolera(具有50g硅胶柱),利用0%-100%EtOAc/已烷进行洗脱来纯化以产生产物。$C_{46}H_{46}F_2N_7O_4^+$的LCMS计算值(M+H)$^+$:m/z=798.4;实测值:798.4。

[1396] 步骤2:4-(2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1397] 

[1398] 将于20mL小瓶中的4-(2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟亚苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(151mg,0.188mmol)和Pd(OH)2/C(20%wt,26mg,0.038mmol)于MeOH(2mL)/DCM(1.000mL))中的混合物在H_2气囊下在室温下搅拌过夜。将所得混合物过滤,在减压下浓缩,并且不经进一步纯化即使用。$C_{46}H_{48}F_2N_7O_4^+$的LCMS计算值(M+H)$^+$:m/z=800.4;实测值:800.5。

[1399] 步骤3:2-氟-3-(2-(2-氟-6-(哌啶-4-基甲基)苄基)-8-((4-甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

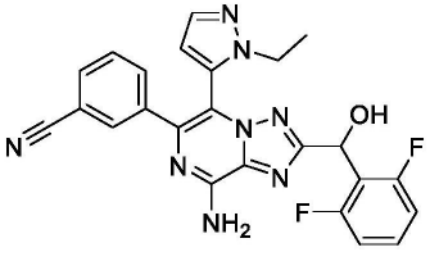
[1400] 

[1401] 向4-(2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.163mmol)于DCM(10mL)中的溶液逐滴添加TFA(5.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,并且与DCM一起转移至分离漏斗并添加1N NaOH(约200mL)。分离各层,并且用DCM(×2)萃取水层。使合并的有机萃取物干燥(无水Na_2SO_4),在减压下浓缩,并且不经进一步纯化即使用。$C_{33}H_{32}F_2N_7O^+$的LCMS计算值(M+H)$^+$:m/z=580.3;实测值:580.3。

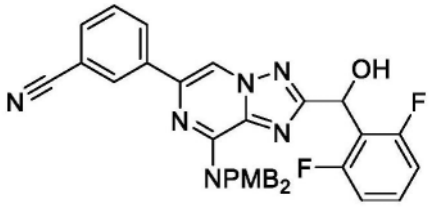
[1402] 步骤4:3-(2-(2-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-6-氟苄基)-8-((4-甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1403] 向2-氟-3-(2-(2-氟-6-(哌啶-4-基甲基)苄基)-8-((4-甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(14mg,0.025mmol)和乙酰氯(25μl,0.025mmol,1M于DCM中)于DCM(0.5mL)中的溶液添加三乙胺(10.5μl,0.0750mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,过滤且在减压下浓缩。向残余物添加TFA(0.5mL),在70℃下搅拌1小时。用乙腈稀释所得混合物,过滤,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{26}F_2N_7O^+$的LCMS计算值(M+H)$^+$:m/z=502.2;实测值:502.1。

[1404] 实施例92.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

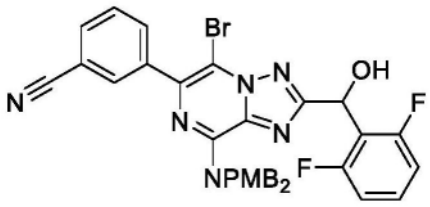
[1405] 

[1406] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1407] 

[1408] 在0℃下向1,3-二氟-2-碘苯(0.822g,3.42mmol)于THF(2mL)中的溶液逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂错合物溶液(1.3M,2.3mL,3.0mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。逐滴添加3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.432g,0.856mmol)(来自实施例40,步骤1)于THF(2mL)中的溶液,并且将反应混合物在0℃下搅拌1小时。接着用饱和NH_4Cl水溶液使反应混合物淬灭且用DCM稀释。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。使用快速色谱纯化粗制残余物,产生所需产物(0.301g,57%)。$C_{35}H_{29}F_2N_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=619.2;实测值619.2。

[1409] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1410] 

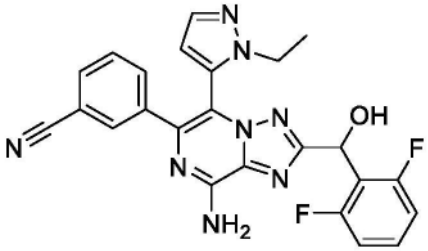
[1411] 在0℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.301g,0.487mmol)于DCM(2mL)中的溶液逐滴添加NBS(0.087g,0.487mmol)于DCM(2mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,并且使用快速色谱纯化所得残余物,产生所需产物(0.339g,99%)。$C_{35}H_{28}BrF_2N_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=697.1;实测值697.1。

[1412] 步骤3:3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1413] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.210g,0.301mmol)、1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.267g,1.20mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.071g,0.090mmol)于二噁烷(2.50mL)和水(0.50mL)中的溶液添加磷酸钾(0.320g,1.51mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于TFA(5mL)中,并且加热至80℃持续20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(110mg,77%)。接着利用手性SFC,使用手性柱(ES Industries ChromegaChiral CC4)和于CO_2中的25% MeOH(85mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步

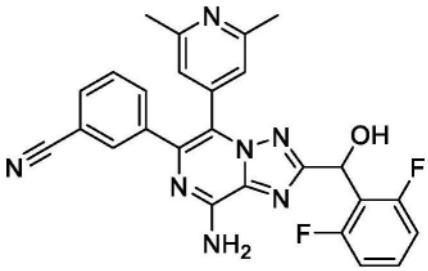
纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{19}F_2N_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=473.2;实测值473.2。

[1414] 实施例93.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1415] 

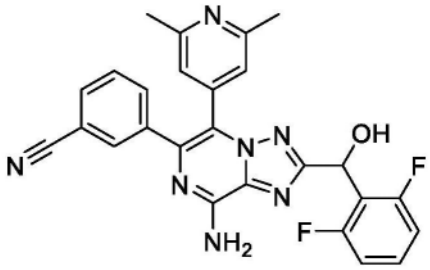
[1416] 此化合物是使用与针对实施例92所描述相同的程序来制备。利用手性SFC,使用手性柱(ES Industries ChromegaChiral CC4)和于CO_2中的25% MeOH(85mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{19}F_2N_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=473.2;实测值473.2。

[1417] 实施例94.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1418] 

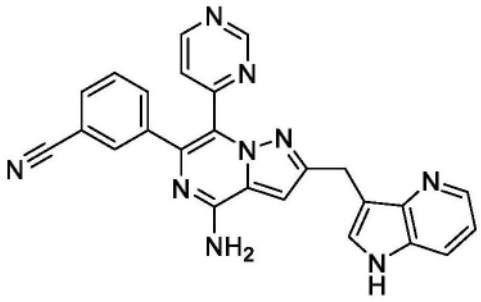
[1419] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.518g,0.638mmol)(来自实施例92,步骤2)、2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.346g,1.48mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.058g,0.074mmol)于二噁烷(3.0mL)和水(0.60mL)中的溶液添加磷酸钾(0.472g,2.23mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于TFA(5mL)中,并且加热至80℃持续20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(257mg,72%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-2,21.1×250mm)和于己烷中的35% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{20}F_2N_7O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=484.2;实测值484.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.92(s,2H),7.85(s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.53-7.40(m,4H),7.10(t,J=8.4Hz,2H),6.27(s,1H),2.51(s,6H)。

[1420] 实施例95.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

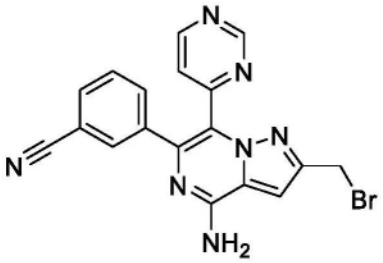
[1421] 

[1422] 此化合物是使用与针对实施例94所描述相同的程序来制备。接着利用手性HPLC，使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-2,21.1×250mm)和于己烷中的35% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出，并且使用制备型LC/MS(pH＝2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化，产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{20}F_2N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝484.2;实测值484.2。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.92(s,2H),7.85(s,1H),7.83(d,J＝7.6Hz,1H),7.56(d,J＝8.0Hz,1H),7.53-7.40(m,4H),7.10(t,J＝8.4Hz,2H),6.27(s,1H),2.51(s,6H)。

[1423] 实施例96.3-(2-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-4-氨基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1424] 

[1425] 步骤1:3-(4-氨基-2-(溴甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1426] 

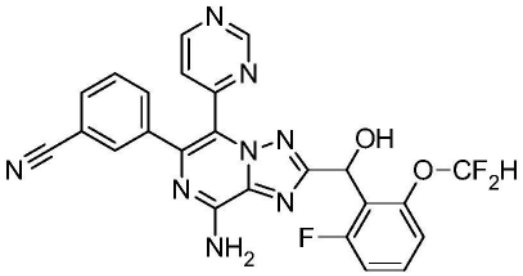
[1427] 在室温下向3-(4-氨基-2-(羟甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.48g,1.40mmol)(来自实施例13,步骤2)于无水THF(10ml)中的溶液逐滴添加PBr_3(1.14g,4.19mmol)。将反应混合物在60℃下快速搅拌5小时。使反应混合物冷却且利用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱直接纯化粗制材料(0%至100%乙酸乙酯/己烷),得到所需产物(0.48g,84%)。$C_{18}H_{13}BrN_7$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝406.0;实测值406.1。

[1428] 步骤2:3-(2-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-4-氨基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1429] 向3-(4-氨基-2-(溴甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.015g,0.037mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰

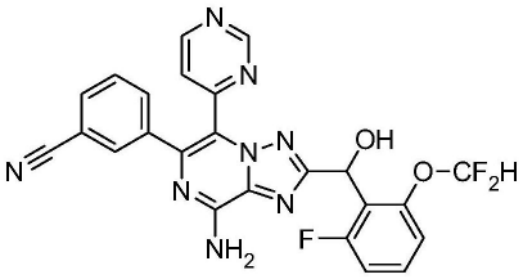
基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.029g,0.074mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.006g,0.007mmol)于二噁烷(0.3mL)和水(0.06mL)中的溶液添加磷酸钾(0.024g,0.111mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1小时。接着用水(0.3ml)和THF(0.3ml)稀释所述反应混合物。将NaOH(25mg)添加至小瓶且将小瓶在室温下搅拌30分钟。用DMF(4ml)稀释反应混合物,并且利用制备型LCMS(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{18}N_9$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=444.2;实测值444.2。

[1430] 实施例97.3-(8-氨基-2-((2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1431] 

[1432] 在-10℃下向1-(二氟甲氧基)-3-氟-2-碘苯(74mg,0.26mmol)于四氢呋喃(0.2mL)中的溶液添加异丙基氯化镁氯化锂(0.2ml,1.3M溶液),并且将所得混合物搅拌1小时,之后在-10℃下添加3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20mg,0.034mmol)(来自实施例49步骤8)于THF(0.2mL)中的溶液。将反应混合物搅拌30分钟,用氯化铵溶液(1mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(1mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(16mg,94%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.1×250mm)和于己烷中的45% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=505.1;实测值505.1。

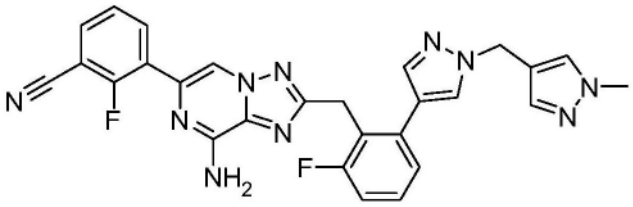
[1433] 实施例98.3-(8-氨基-2-((2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1434] 

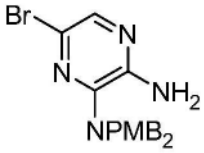
[1435] 此化合物是使用与针对实施例97所描述相同的程序来制备。利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.1×250mm)和于己烷中的45% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离外消旋产物。将峰2分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=

505.1;实测值505.1。

[1436] 实施例99.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

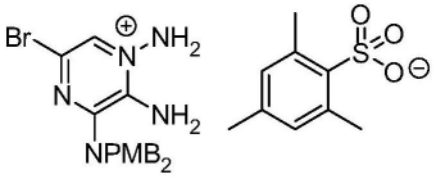
[1437] 

[1438] 步骤1:6-溴-N^2,N^2-双(4-甲氧基苄基)吡嗪-2,3-二胺

[1439] 

[1440] 在室温下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(6g,23.25mmol)和双(4-甲氧基苄基)胺(6.72g,25.6mmol)于正丁醇(23.25ml)中的搅拌悬浮液添加N,N-二异丙基乙胺(8.18mL,46.5mmol)。将反应混合物在120℃下加热72小时。使反应混合物冷却至室温。将所得浆液在室温下搅拌1小时。过滤悬浮液以除去过量3,5-二溴吡嗪-2-胺。将滤液在真空中浓缩。通过Biotage Isolera(具有330g硅胶柱),利用0%-50% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化残余物,产生呈棕色极粘油状物的产物(6.282g,77%产率)。$C_{20}H_{22}BrN_4O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=429.1;实测值429.4。

[1441] 步骤2:2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴吡嗪-1-鎓

[1442] 

[1443] 向O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(8.88g,41.3mmol)(来自实施例14步骤2)于二氯甲烷(300ml)中的溶液添加6-溴-N^2,N^2-双(4-甲氧基苄基)吡嗪-2,3-二胺(16.1g,37.5mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩且利用硅胶柱(利用于己烷中的0%-100%乙酸乙酯、接着于DCM中的0%-20%甲醇梯度进行洗脱)纯化,产生所需产物(16g,66%)。$C_{20}H_{23}BrN_5O_2(M-C_9H_{11}O_3S)^+$的LC-MS计算值:m/z=444.1;实测值444.1。

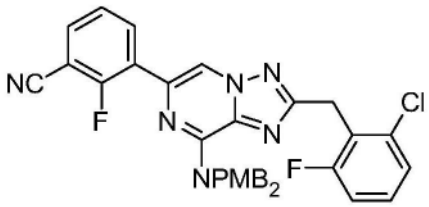
[1444] 步骤3:6-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1445] 

[1446] 向2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴吡嗪-1-鎓(2.5g,3.88mmol)、N,N-二异丙基乙胺(7.52g,58.2mmol)和2-(2-氯-6-氟苯基)乙酸(2.93g,15.5mmol)于DMF(20ml)中的溶液添加(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸

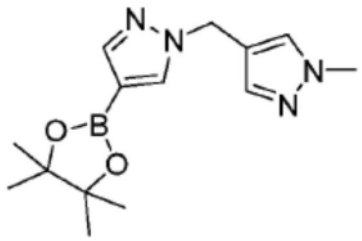
盐(0.36g,1.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在减压下除去,并且用水和二氯甲烷稀释粗制残余物。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞过滤且浓缩。通过自动快速柱色谱进行纯化得到所需产物(1.34g,58%)。$C_{28}H_{25}BrClFN_5O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=596.1;实测值596.1。

[1447] 步骤4:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1448] 

[1449] 向6-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(1.34g,2.25mmol)、2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲腈(0.72g,2.92mmol)、磷酸钾(1.43g,6.73mmol)于二噁烷(10ml)和水(2ml)中的溶液添加四(三苯基膦)钯(0)(0.39g,0.38mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,密封且加热至90℃持续1小时。使反应混合物冷却至室温,将溶剂在减压下除去,并且用水和二氯甲烷稀释粗制残余物。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞过滤且浓缩。通过自动快速柱色谱进行纯化得到所需产物(0.886g,62%)。$C_{35}H_{28}ClF_2N_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=637.2;实测值637.2。

[1450] 步骤5:1-甲基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吡唑

[1451] 

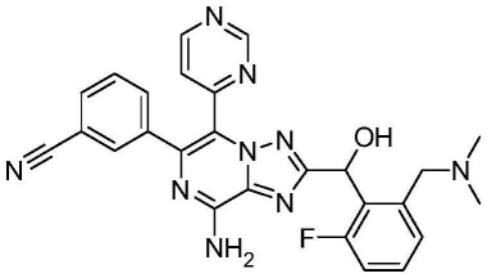
[1452] 向小瓶中装填4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.5g,2.58mmol)、4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑氢溴酸盐(0.660g,2.58mmol)、碳酸铯(2.52g,7.73mmol)和DMF(6.44ml)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。汽提溶剂,并且用水和二氯甲烷稀释粗制残余物。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞过滤且浓缩。粗制材料不经进一步纯化即用于下一步骤中(0.74g,99%)。$C_{14}H_{22}BN_4O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=289.2;实测值289.1。

[1453] 步骤6:3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

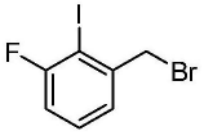
[1454] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.010g,0.016mmol)、1-甲基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吡唑(0.009g,0.031mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.002g,0.003mmol)于二噁烷(0.3mL)和水(0.06mL)中的溶液添加磷酸钾(0.010g,0.047mmol)。将

反应混合物在90℃下搅拌1小时。接着用水和二氯甲烷稀释所述反应混合物。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机部分在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(1mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,用DMF(4ml)稀释且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{21}F_2N_{10}$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=523.2;实测值523.2。

[1455] 实施例100.3-(8-氨基-2-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

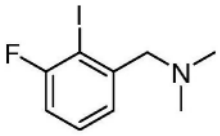
[1456] 

[1457] 步骤1:1-(溴甲基)-3-氟-2-碘苯

[1458] 

[1459] 向圆底烧瓶中装填(3-氟-2-碘苯基)甲醇(.445g,1.766mmol)、四溴化碳(0.703g,2.119mmol)、三苯基膦(0.556g,2.119mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.617ml,3.53mmol)和二氯甲烷(17.66ml)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。汽提溶剂,并且通过自动快速柱色谱纯化粗制残余物,得到所需产物(0.554g,99%)。

[1460] 步骤2:1-(3-氟-2-碘苯基)-N,N-二甲基甲胺

[1461] 

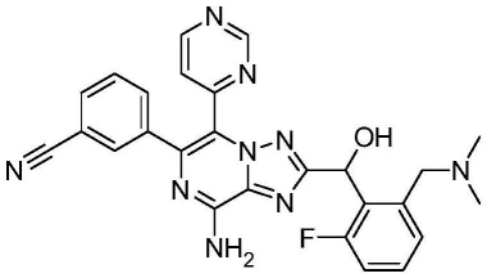
[1462] 向圆底烧瓶中装填1-(溴甲基)-3-氟-2-碘苯(0.554g,1.77mmol)、二氯甲烷(17ml)和二甲胺溶液(4.41ml,2M于乙醇中)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。汽提溶剂且通过自动快速柱色谱纯化粗制残余物,得到所需产物(0.176g,36%)。$C_9H_{12}FIN$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=280.0;实测值280.1。

[1463] 步骤3:3-(8-氨基-2-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1464] 在-10℃下向1-(3-氟-2-碘苯基)-N,N-二甲基甲胺(0.179g,0.642mmol)于四氢呋喃(1.5mL)中的溶液添加异丙基氯化镁氯化锂(0.726ml,1.3M溶液),并且将所得混合物搅拌1小时,之后在-10℃下添加3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.220mg,0.378mmol)(来自实施例49步骤8)于THF(1.5mL)中的溶液。将反应混合物搅拌60分钟,接着用氯化铵溶液(3mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(3mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过

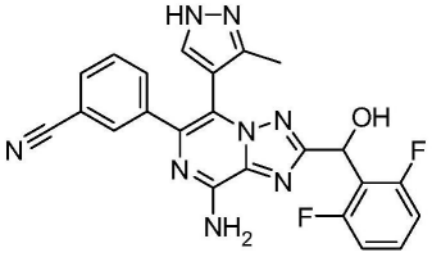
硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(87mg,47%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-1,21.1×250mm)和于己烷中的30% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{23}FN_9O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=496.2;实测值496.2。

[1465] 实施例101.3-(8-氨基-2-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1466] 

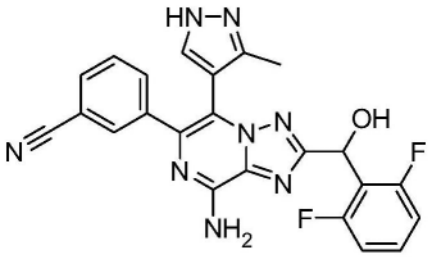
[1467] 此化合物是使用与针对实施例100所描述相同的程序来制备。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-1,21.1×250mm)和于己烷中的30% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{23}FN_9O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=496.2;实测值496.2。

[1468] 实施例102.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1469] 

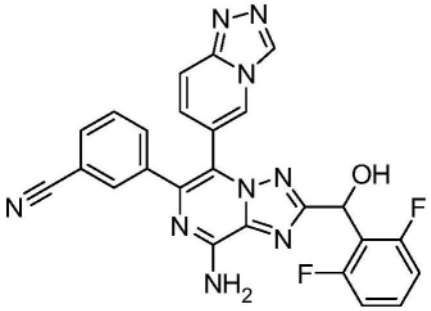
[1470] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.43g,0.062mmol)(来自实施例92,步骤2)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.076g,0.246mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.010g,0.012mmol)于二噁烷(0.5mL)和水(0.1mL)中的溶液添加磷酸钾(0.065g,0.308mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于TFA(2mL)中且加热至80℃持续20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(8mg,29%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.1×250mm)和于己烷中的40% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{17}F_2N_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=459.1;实测值459.2。

[1471] 实施例103.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1472] 

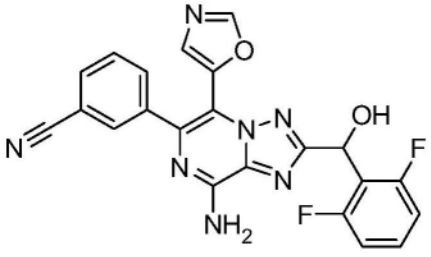
[1473] 此化合物是使用与针对实施例102所描述相同的程序来制备。利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.1×250mm)和于己烷中的40% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{17}F_2N_8O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=459.1;实测值459.2。

[1474] 实施例104.3-(5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1475] 

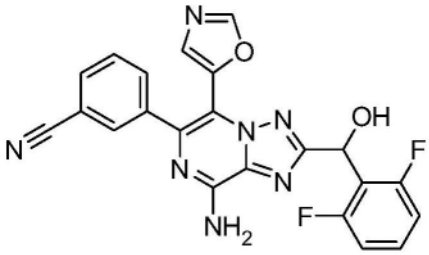
[1476] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.015g,0.022mmol)(来自实施例92,步骤2)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(0.021g,0.086mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.005g,0.006mmol)于二噁烷(0.3mL)和水(0.06mL)中的溶液添加磷酸钾(0.023g,0.108mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于TFA(1mL)中且加热至80℃持续20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,用DMF(4ml)稀释,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需外消旋产物。$C_{25}H_{16}F_2N_9O$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=496.1;实测值496.1

[1477] 实施例105.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1478] 

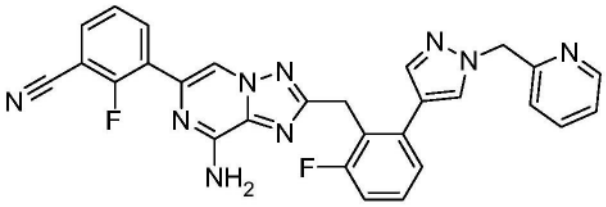
[1479] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.43g,0.062mmol)(来自实施例92,步骤2)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑(0.048g,0.246mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.010g,0.012mmol)于二噁烷(0.5mL)和水(0.1mL)中的溶液添加磷酸钾(0.065g,0.308mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于TFA(2mL)中且加热至80℃持续20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(6mg,22%)。接着利用手性SFC,使用手性柱(ES Industries CC4 5um 20×250mm)和于CO_2中的35% MeOH(65mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{14}F_2N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=446.1;实测值446.1。

[1480] 实施例106.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1481] 

[1482] 此化合物是使用与针对实施例105所描述相同的程序来制备。接着利用手性SFC,使用手性柱(ES Industries CC4 5um 20×250mm)和于CO_2中的35% MeOH(65mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{22}H_{14}F_2N_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=446.1;实测值446.1。

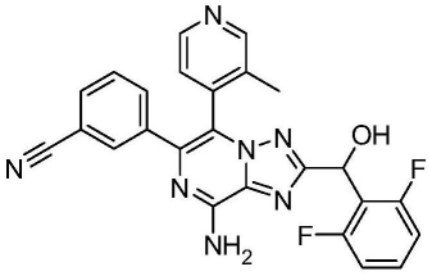
[1483] 实施例107.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1484] 

[1485] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.01g,0.016mmol)(来自实施例99,步骤4)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶(0.009g,0.031mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.002g,0.003mmol)于二噁烷(0.3mL)和水(0.06mL)中的溶液添加磷酸钾(0.010g,0.047mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1小时。接着用水和二氯甲烷稀释所述反应混合物。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机部分在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(1mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,用DMF(4ml)稀释且使用制备型

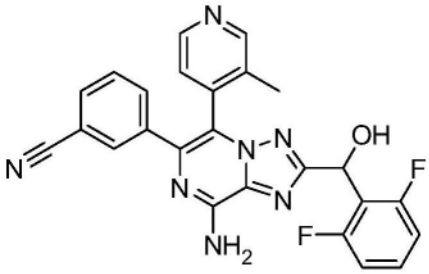
LC/MS(pH＝2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{20}F_2N_9$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝520.2;实测值520.1。

[1486] 实施例108.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

[1487] 

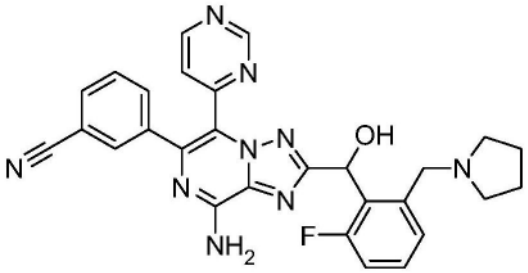
[1488] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.43g,0.062mmol)(来自实施例92,步骤2)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.054g,0.246mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.010g,0.012mmol)于二噁烷(0.5mL)和水(0.1mL)中的溶液添加磷酸钾(0.065g,0.308mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。将粗制材料溶解于TFA(2mL)中且加热至80℃持续20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(8mg,28%)。接着利用手性SFC,使用手性柱(ES Industries CC4 5um 20×250mm)和于CO_2中的35% MeOH(65mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH＝2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{18}F_2N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝470.2;实测值470.2。

[1489] 实施例109.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

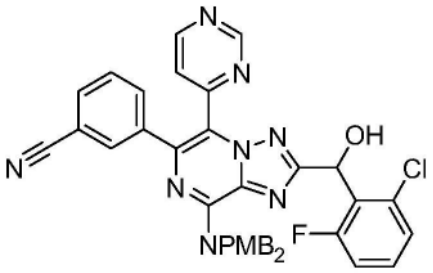
[1490] 

[1491] 此化合物是使用与针对实施例108所描述相同的程序来制备。接着利用手性SFC,使用手性柱(ES Industries CC4 5um 20×250mm)和于CO_2中的35% MeOH(65mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且使用制备型LC/MS(pH＝2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{18}F_2N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z＝470.2;实测值470.2。

[1492] 实施例110.3-(8-氨基-2-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

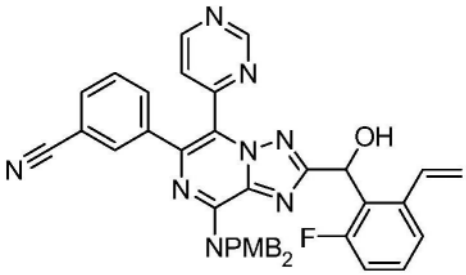
[1493] 

[1494] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1495] 

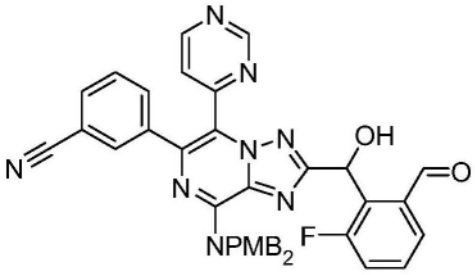
[1496] 在-10℃下向1-氯-3-氟-2-碘苯(0.335g,1.30mmol)于四氢呋喃(1.5mL)中的溶液添加异丙基氯化镁氯化锂(0.878ml,1.3M溶液),并且将所得混合物搅拌1小时,之后在-10℃下添加3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.190g,0.326mmol)(来自实施例49步骤8)于THF(1.5mL)中的溶液。将反应混合物搅拌60分钟,接着用氯化铵溶液(3mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(147mg,63%)。$C_{39}H_{31}ClFN_8O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=713.2;实测值713.3。

[1497] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氟-6-乙烯基苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1498] 

[1499] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(.212g,0.297mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.055g,0.357mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.023g,0.030mmol)于二噁烷(2.5mL)和水(0.5mL)中的溶液添加磷酸钾(0.126g,0.595mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到所需产物(0.195mg,93%)。$C_{41}H_{34}FN_8O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=705.3;实测值705.4。

[1500] 步骤3:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氟-6-甲酰基苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

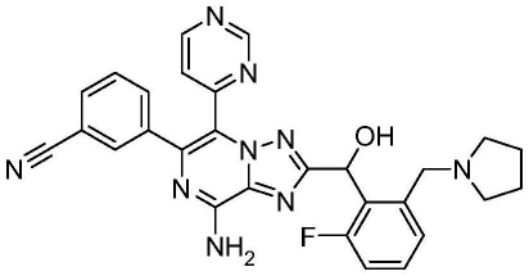
[1501] 

[1502] 向小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氟-6-乙烯基苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(.195g,0.277mmol)、THF(2.5ml)、水(2.5ml)、过碘酸钠(0.266g,1.245mmol)和四氧化锇溶液(0.176ml,4%于水中)。将混合物在室温下搅拌30分钟。用水和二氯甲烷稀释反应混合物。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞过滤且通过自动快速柱色谱纯化,得到产物(0.135g,69%)。$C_{40}H_{32}FN_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=707.2;实测值707.3。

[1503] 步骤4:3-(8-氨基-2-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰1

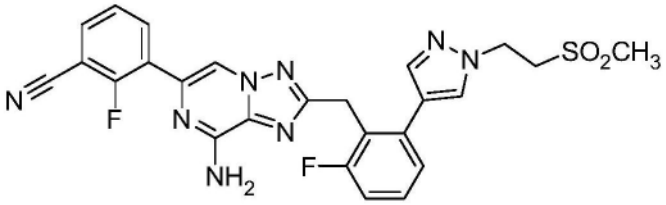
[1504] 向小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氟-6-甲酰基苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(.013g,0.018mmol)、吡咯烷(0.013g,0.178mmol)、乙酸(2.041μl,0.036mmol)、二氯甲烷(0.4ml)和硼氢化钠(1.3mg,0.036mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠水溶液使反应混合物淬灭。用二氯甲烷稀释溶液且分离各层。用二氯甲烷萃取水层,并且使合并的有机部分经硫酸镁塞过滤且浓缩。将粗制残余物溶解至1mL TFA中且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,浓缩,并且通过添加$NaHCO_3$水溶液碱化。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(6mg,65%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-1,21.2×250mm)和于己烷中的30% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰1分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{25}FN_9O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=522.2;实测值522.2。

[1505] 实施例111.3-(8-氨基-2-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈,峰2

[1506] 

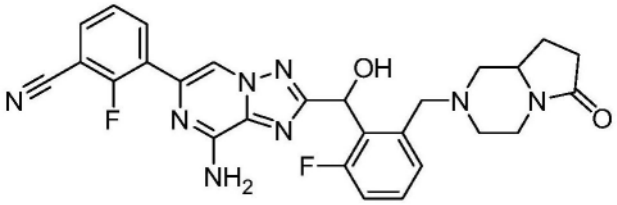
[1507] 此化合物是使用与针对实施例110所描述相同的程序来制备。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-1,21.2×250mm)和于己烷中的30% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{25}FN_9O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=522.2;实测值522.2。

[1508] 实施例112.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

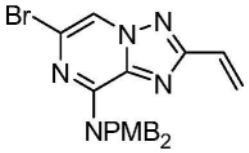
[1509] 

[1510] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(.075g,0.118mmol)(来自实施例99,步骤4)、1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-1H-吡唑(0.071g,0.235mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.018g,0.024mmol)于二噁烷(1.0mL)和水(0.2mL)中的溶液添加磷酸钾(0.075g,0.353mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和二氯甲烷稀释所述反应混合物。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机部分在真空下浓缩。将所得材料溶解于TFA(2mL)中,并且在80℃下搅拌20分钟。接着使反应混合物冷却至室温,用DMF(3ml)稀释且使用制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{21}F_2N_8O_2S$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=535.1;实测值535.1。

[1511] 实施例113.3-(8-氨基-2-((2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

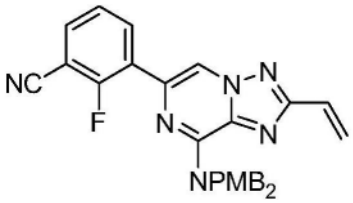
[1512] 

[1513] 步骤1:6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1514] 

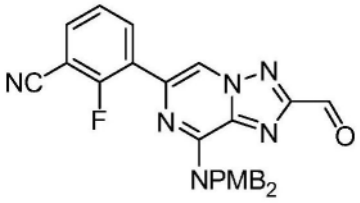
[1515] 在0℃下向2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴吡嗪-1-鎓(1.00g,1.55mmol)(来自实施例99,步骤2)和丙烯酰氯(0.253mL,3.10mmol)于DMF(4ml)和二氯甲烷(4ml)中的溶液添加三乙胺(0.540mL,3.88mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将溶剂在减压下除去且通过自动快速柱色谱纯化粗制残余物,得到所需产物(0.268g,36%)。$C_{23}H_{23}BrN_5O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=480.1;实测值480.1。

[1516] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1517] 

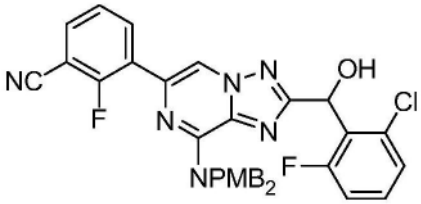
[1518] 向6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.070g,0.146mmol)、(3-氰基-2-氟苯基)有机硼酸(0.048g,0.291mmol)、碳酸铯(0.142g,0.437mmol)于二噁烷(1.3ml)和水(0.15ml)中的溶液添加四(三苯基膦)钯(0)(0.034g,0.029mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,密封且加热至90℃持续4小时。使反应混合物冷却至室温,将溶剂在减压下除去,并且通过自动快速柱色谱纯化粗制残余物,得到所需产物(0.061g,80%)。$C_{30}H_{26}FN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=521.2;实测值521.1。

[1519] 步骤3:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1520] 

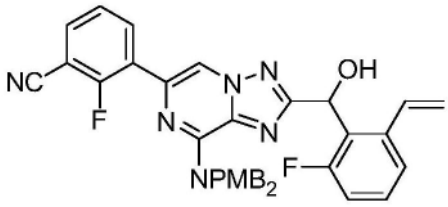
[1521] 向小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.287g,0.551mmol)、THF(2.5ml)、水(2.5ml)、过碘酸钠(0.531g,2.481mmol)和四氧化锇溶液(0.433ml,4%于水中)。将混合物在室温下搅拌过夜。使反应混合物吸附至硅胶上,并且将溶剂在减压下除去。通过自动快速柱色谱纯化粗制材料(吸附至硅胶上),得到产物(0.127g,44%)。$C_{29}H_{24}FN_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=523.2;实测值523.1。

[1522] 步骤4:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1523] 

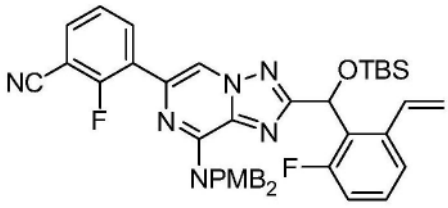
[1524] 在-10℃下向1-氯-3-氟-2-碘苯(0.491g,1.92mmol)于四氢呋喃(2.5mL)中的溶液添加异丙基氯化镁氯化锂(1.47ml,1.3M溶液),并且将所得混合物搅拌1小时,之后在-10℃下添加3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.143g,0.274mmol)于THF(2.5mL)中的溶液。将反应混合物搅拌60分钟,接着用氯化铵溶液(3mL)淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到呈外消旋混合物的所需产物(116mg,65%)。$C_{35}H_{28}ClF_2N_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=653.2;实测值653.1。

[1525] 步骤5:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氟-6-乙烯基苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1526] 

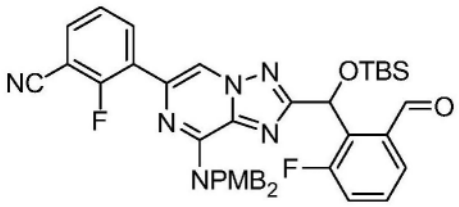
[1527] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.194g,0.297mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.093g,0.602mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.016g,0.021mmol)于二噁烷(1.8mL)和水(0.2mL)中的溶液添加磷酸钾(0.170g,0.803mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。接着用水和DCM稀释所述反应混合物。分离各层,用DCM萃取水层,并且使合并的有机部分经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱直接纯化粗制材料,得到所需产物(0.097mg,75%)。$C_{37}H_{31}F_2N_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=645.2;实测值645.3。

[1528] 步骤6:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(2-氟-6-乙烯基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1529] 

[1530] 向小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2-氟-6-乙烯基苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.178g,0.276mmol)、DMF(2.76ml)、咪唑(0.150g,2.205mmol)和TBS-Cl(0.166g,1.102mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在减压下除去,并且通过自动快速柱色谱纯化粗制残余物,得到所需产物(0.166g,79%)。出于使用LC-MS进行表征的目的,使所需产物经受单一PMB基团的脱保护;将纯产物的等分试样溶解至1:1二氯甲烷/三氟乙酸溶液(0.1ml)中,并且使其在室温下静置5分钟,得到3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(2-氟-6-乙烯基苯基)甲基)-8-(4-甲氧基苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈。$C_{35}H_{37}F_2N_6O_2Si$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=639.3;实测值639.3。

[1531] 步骤7:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(2-氟-6-甲酰基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1532] 

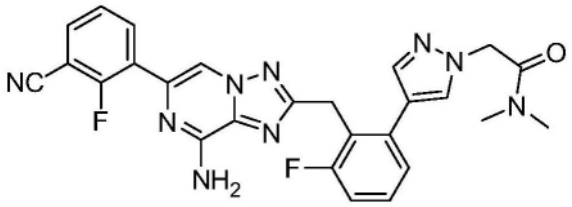
[1533] 向小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2-氟-6-乙烯基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.109g,0.144mmol)、过碘酸钠(0.138g,0.646mmol)、THF(0.7ml)、水(0.7ml)和四氧化锇溶液(0.113ml,4%于水中)。将混合物在45℃下搅拌过夜。使反应混合物吸附至硅胶上,并且将

溶剂在减压下除去。通过自动快速柱色谱纯化粗制材料(吸附至硅胶上),得到产物(0.05g,46%)。$C_{42}H_{43}F_2N_6O_4Si$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=761.3;实测值761.3。

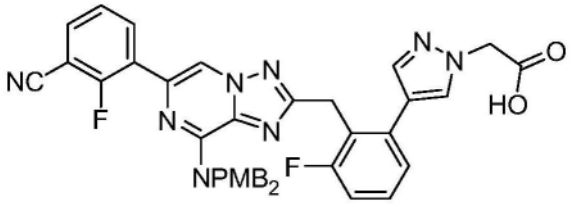
[1534] 步骤8:3-(8-氨基-2-((2-氟-6-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苯基)(羟基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1535] 向小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2-氟-6-甲酰基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.01g,0.013mmol)、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(7H)-酮(0.018g,0.131mmol)、乙酸(1.505μl,0.026mmol)、DCM(0.202ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(5.57mg,0.026mmol)。将反应混合物加热至40℃且搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠水溶液使反应混合物淬灭且用DCM稀释。分离各层,并且用DCM萃取水层。将合并的有机部分浓缩,并且将粗制残余物溶解至1mL TFA和0.1ml MeOH中。将溶液在80℃下搅拌20分钟。用DMF(4mL)稀释反应混合物,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需外消旋产物。$C_{27}H_{25}F_2N_8O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=531.2;实测值531.2。

[1536] 实施例114.2-(4-(2-((8-氨基-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1537] 

[1538] 步骤1:2-(4-(2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

[1539] 

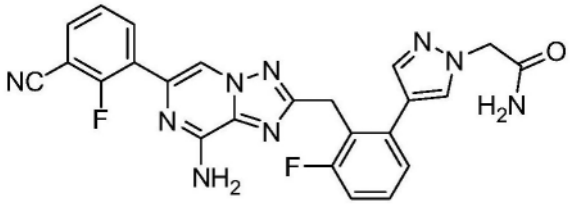
[1540] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.075g,0.118mmol)(来自实施例99,步骤4)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(0.157g,0.559mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.022g,0.028mmol)于二噁烷(2.0mL)和水(0.4mL)中的溶液添加磷酸钾(0.178g,0.838mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温,用MeOH(2ml)和水(2ml)稀释,并且向此溶液中添加氢氧化锂水合物(0.176g,4.19mmol)。将悬浮液在室温下搅拌1小时。通过添加饱和氯化铵水溶液使悬浮液变为中性,并且用DCM稀释。分离各层,并且用DCM萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞干燥且浓缩。通过自动快速柱色谱进行纯化得到所需产物(0.050g,25%)。$C_{40}H_{33}F_2N_8O_4$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=727.3;实测值727.2。

[1541] 步骤2:2-(4-(2-((8-氨基-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1542] 向小瓶中装填2-(4-(2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-

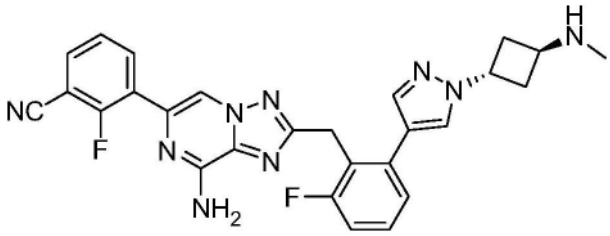
[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(0.01g,0.014mmol)、DMF(0.46ml)、二甲胺溶液(0.069ml,2M于THF中)、N,N-二异丙基乙胺(8.89mg,0.069mmol)和六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(V)(10.46mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。用二氯甲烷和水稀释所述反应混合物。分离各层,并且用DCM萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞干燥且浓缩。将合并的有机部分浓缩,并且将粗制残余物溶解至1mL TFA中。将溶液在80℃下搅拌20分钟。用DMF(4mL)稀释反应混合物,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{22}F_2N_9O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=514.2;实测值514.2。

[1543] 实施例115.2-(4-(2-((8-氨基-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺

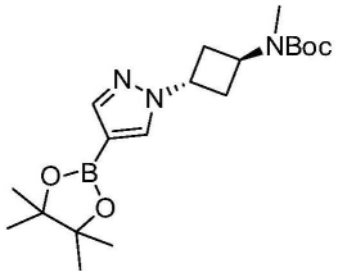
[1544] 

[1545] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.075g,0.118mmol)(来自实施例99,步骤4)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺(0.060g,0.235mmol)和二环已基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(0.018g,0.024mmol)于二噁烷(1.0mL)和水(0.2mL)中的溶液添加磷酸钾(0.075g,0.353mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温且用水和DCM稀释。分离各层,并且用DCM萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞干燥且浓缩。将粗制残余物溶解至TFA(2ml)中,并且在80℃下搅拌20分钟。用DMF(3mL)稀释反应混合物,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{18}F_2N_9O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=486.2;实测值486.1。

[1546] 实施例116.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基氨基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1547] 

[1548] 步骤1:((反式)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁基)氨基甲酸叔丁基甲酯

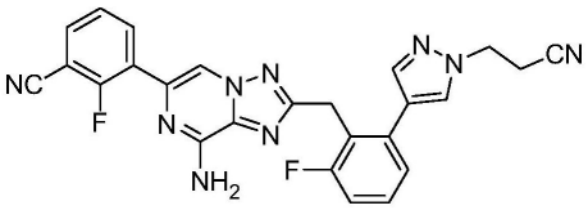
[1549] 

[1550] 向小瓶中装填4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.192,0.988)、((顺式)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.494mmol)、三苯基膦(0.285g,1.09mmol)和THF(1ml)。使溶液冷却至0℃,并且逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙基酯(0.234ml,1.19mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温且搅拌过夜。汽提溶剂,并且通过自动快速柱色谱纯化粗制残余物,得到所需产物(0.112g,60%)。$C_{19}H_{33}BN_3O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=378.3;实测值378.3。

[1551] 步骤2:3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基氨基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1552] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.01g,0.016mmol)(来自实施例99,步骤4)、((反式)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁基)氨基甲酸叔丁基甲酯(0.012g,0.031mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.50mg,3.14μmol)于二噁烷(0.24mL)和水(0.06mL)中的溶液添加磷酸钾(0.010g,0.047mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温且用水和DCM稀释。分离各层,并且用DCM萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞干燥且浓缩。将粗制残余物溶解至TFA(1ml)中,并且在80℃下搅拌20分钟。用DMF(4mL)稀释反应混合物,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{24}F_2N_9$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=512.2;实测值512.1。

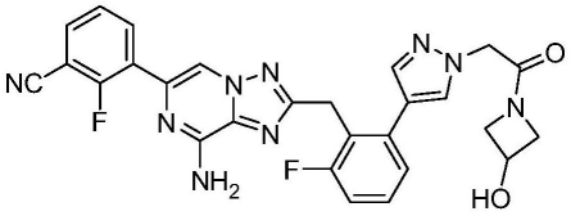
[1553] 实施例117.3-(8-氨基-2-(2-(1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1554] 

[1555] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.01g,0.016mmol)(来自实施例99,步骤4)、3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(0.008g,0.031mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(2.50mg,3.14μmol)于二噁烷(0.24mL)和水(0.06mL)中的溶液添加磷酸钾(0.010g,0.047mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温且用水和DCM稀释。分离各层,并且用DCM萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞干燥且浓缩。将粗制残余物溶解至TFA(1ml)中,并且在80℃下搅拌20分钟。用DMF(4mL)稀释反应混合物,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA

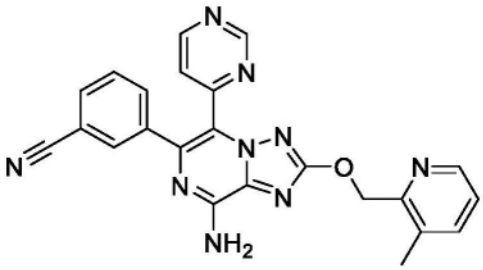
的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{25}H_{18}F_2N_9$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=482.2;实测值482.2。

[1556] 实施例118.3-(8-氨基-2-(2-氟-6-(1-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

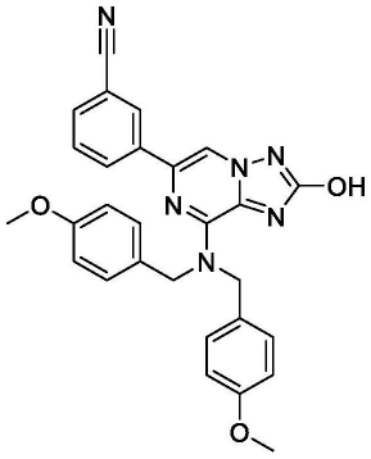
[1557] 

[1558] 向小瓶中装填2-(4-(2-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(0.01g,0.014mmol)(来自实施例114,步骤1)、DMF(0.46ml)、氮杂环丁-3-醇(10mg,0.138mmol)、N,N-二异丙基乙胺(8.89mg,0.069mmol)和六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(V)(10.46mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。用二氯甲烷和水稀释所述反应混合物。分离各层,并且用DCM萃取水层。使合并的有机部分经硫酸镁塞干燥且浓缩。将合并的有机部分浓缩,并且将粗制残余物溶解至1mL TFA中。将溶液在80℃下搅拌20分钟。用DMF(4mL)稀释反应混合物,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{27}H_{22}F_2N_9O_2$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=542.2;实测值542.1。

[1559] 实施例119.3-(8-氨基-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

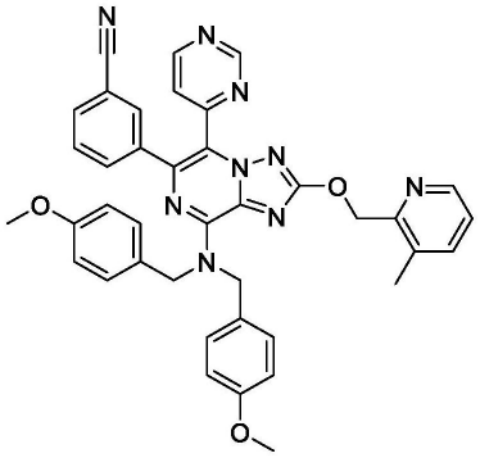
[1560] 

[1561] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1562] 

[1563] 向反应小瓶中装填3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(50mg,0.090mmol)(来自实施例27,步骤4)、tBuBrettPhos Pd G3(3.8mg,0.0045mmol)、叔丁醇钠(17.3mg,0.18mmol)、H_2O(0.1mL)和二噁烷(1mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,之后加热至110℃且搅拌5小时。接着用水和乙酸乙酯稀释所述反应混合物。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。经由快速色谱纯化所得残余物,产生呈白色固体的所需产物(40mg,90%)。$C_{28}H_{25}N_6O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=493.2;实测值493.3。

[1564] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

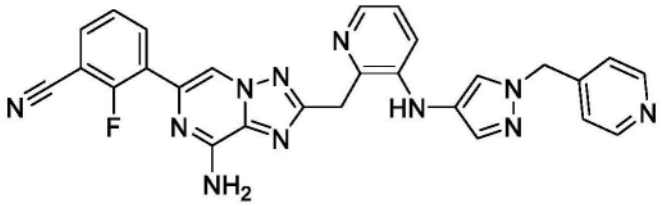
[1565] 

[1566] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15mg,0.030mmol)溶解于乙腈(0.5mL)中,并且添加2-(氯甲基)-3-甲基吡啶(13mg,0.090mmol)和碳酸钾(13mg,0.090mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时。完成后,添加NH_4Cl饱和水溶液,并且用EtOAc(2mL×3)萃取内容物。使合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将溶剂除去。将粗产物再溶解于二氯甲烷(1mL)中。添加NBS(8mg,0.045mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时,之后通过添加Na_2SO_3水溶液淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。向粗制溴化产物添加LiCl(1.3mg,0.030mmol)、CuI(5.8mg,0.030mmol)、$Pd_2(dba)_3$(2.3mg,0.003mmol)、PPh_3(1.3mg,0.005mmol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(14mg,0.038mmol)。将反应混合物溶解于二噁烷中,并且用氮气吹扫5分钟,之后加热至100℃持续15小时。接着使反应混合物冷却至室温,过滤,浓缩,并且经由快速色谱纯化,产生呈白色固体的所需产物(10mg,50%)。$C_{39}H_{34}N_9O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=676.3;实测值676.3。

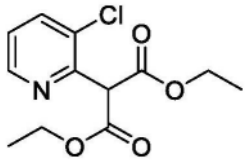
[1567] 步骤3:3-(8-氨基-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1568] 向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.015mmol)添加TFA(0.5mL),并且在100℃下搅拌5分钟。接着使反应混合物冷却至室温,除去溶剂,用甲醇稀释,并且经由制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{18}N_9O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=436.2;实测值436.0。

[1569] 实施例120.3-(8-氨基-2-((3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

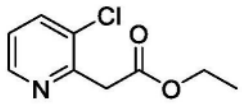
[1570] 

[1571] 步骤1:2-(3-氯吡啶-2-基)丙二酸二乙酯

[1572] 

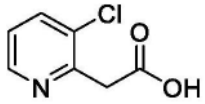
[1573] 将3-氯-2-氟吡啶(6.25g,47.5mmol)、丙二酸二乙酯(18.27g,114mmol)、碳酸铯(37.2g,114mmol)和DMSO(55.9ml)的混合物在100℃下加热10小时。将所述混合物倾倒至冰上,用乙酸乙酯稀释。将有机层分离,用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用硅胶柱(利用于己烷中的0%-30%乙酸乙酯梯度进行洗脱)纯化残余物,产生所需产物(12.9g,100%)。$C_{12}H_{15}ClNO_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=272.1;实测值272.1。

[1574] 步骤2:2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸乙酯

[1575] 

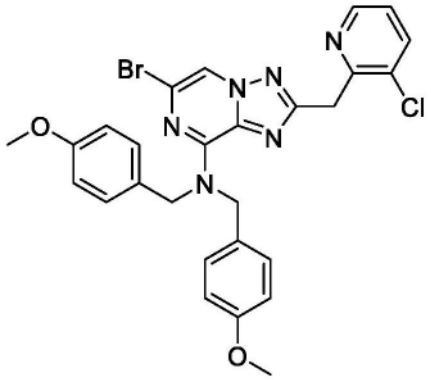
[1576] 将2-(3-氯吡啶-2-基)丙二酸二乙酯(12.9g,47.5mmol)、氯化钠(3.05ml,52.2mmol)、水(1.711ml,95mmol)于DMSO(68ml)中的混合物在145℃下加热5h。LCMS显示反应完成。用乙酸乙酯稀释反应混合物且用水(2×)、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。利用硅胶柱(利用于己烷中的0%-30%乙酸乙酯梯度进行洗脱)纯化残余物,产生所需产物(7.8g,82%)。$C_9H_{11}ClNO_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=200.0;实测值200.0。

[1577] 步骤3:2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸

[1578] 

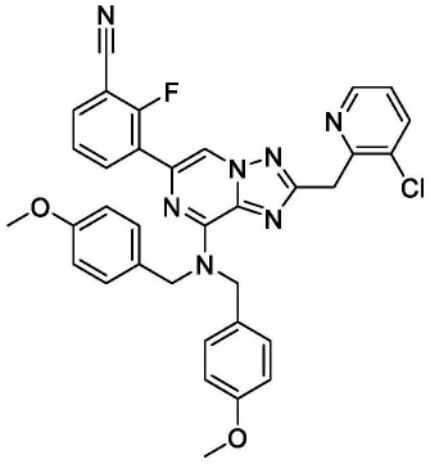
[1579] 向2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸乙酯(7.8g,39.1mmol)于THF(130ml)中的溶液添加1.0M氢氧化钠溶液(78ml,78mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。利用1N HCl将反应混合物的pH调整至pH 3。将有机溶剂在真空中除去。经由过滤收集所得沉淀物,用水和乙酸乙酯洗涤且在真空下干燥,产生呈白色固体的产物(5.5g,82%)。$C_7H_7ClNO_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=172.0;实测值172.0。

[1580] 步骤4:6-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1581] 

[1582] 向装填有于CH2C12(21.68ml)中的2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸(0.372g,2.168mmol)、HATU(0.907g,2.385mmol)的烧瓶中添加2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴吡嗪-1-鎓(1.398g,2.168mmol)(来自实施例99,步骤2),之后添加DIEA(0.757ml,4.34mmol)。在室温下搅拌6小时后,LCMS显示反应完成。用DCM和水稀释反应混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱(利用于含有10% DCM的己烷中的0%-40%乙酸乙酯梯度进行洗脱)纯化粗制物,产生所需产物(1.0g,80%)。$C_{27}H_{25}BrClN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=579.1、581.1;实测值579.1、581.1。

[1583] 步骤5:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1584] 

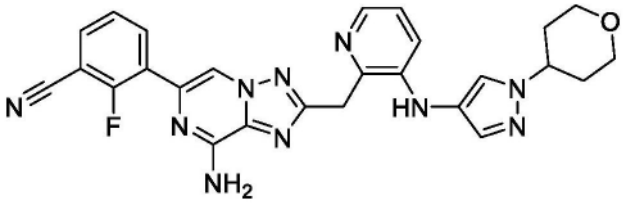
[1585] 将装填有6-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(4.70g,8.11mmol)、(3-氰基-2-氟苯基)有机硼酸(1.871g,11.35mmol)、Cs_2CO_3(5.28g,16.21mmol)、tetrakis(0.937g,0.811mmol)、1,4-二噁烷(73.7ml)和水(7.37ml)的烧瓶在真空下抽真空且用N2再填充(重复三次)。将混合物在90℃下加热4小时。再添加0.3当量的(3-氰基-2-氟苯基)有机硼酸(1.871g,11.35mmol),并且在90℃下加热2小时。LCMS显示反应完全完成。用DCM和水稀释反应混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤且浓缩。将粗制物与己烷和乙酸乙酯一起研磨,经由过滤收集所得沉淀物且用甲醇洗涤,在真空下干燥,产生呈白色固体的所需产物(4.4g,88%)。$C_{34}H_{28}ClFN_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=620.2;实测值620.2。

[1586] 步骤6:3-(8-氨基-2-((3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1587] 向小瓶中添加3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,

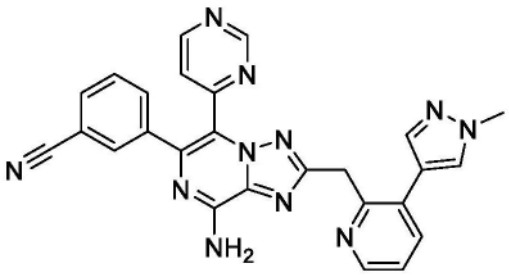
4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(15mg,0.024mmol)、1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-胺(4.21mg,0.024mmol)、Brettphos钯环(3.29mg,3.63μmol)和碳酸铯(12.44μl,0.073mmol)。将小瓶用特氟龙(teflon)螺旋盖密封,抽真空且用氮气回填(此过程重复总计三次)。添加无水叔丁醇(1ml)。将混合物加热至90℃持续2小时。经由SiliaPrep-硫醇漏斗过滤反应混合物,将滤液浓缩。将残余物用TFA(1mL)在80℃下处理20分钟。除去挥发性物质,将粗制物溶解于甲醇中,并且利用制备型LCMS(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,产生呈TFA盐的所需产物(4mg,33%)。$C_{27}H_{21}FN_{11}$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=518.2;实测值518.2。

[1588] 实施例121.3-(8-氨基-2-((3-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

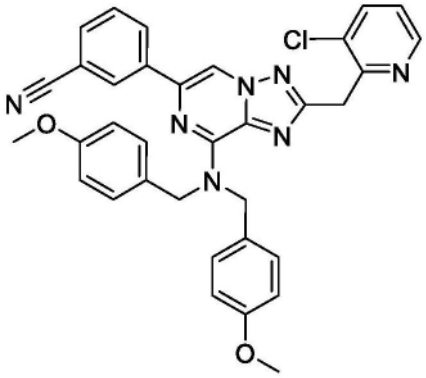
[1589] 

[1590] 标题化合物是使用与针对实施例120所描述类似的程序,利用1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺替代步骤9中的1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-胺来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{24}FN_{10}O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=511.2;实测值511.2。

[1591] 实施例122.3-(8-氨基-2-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1592] 

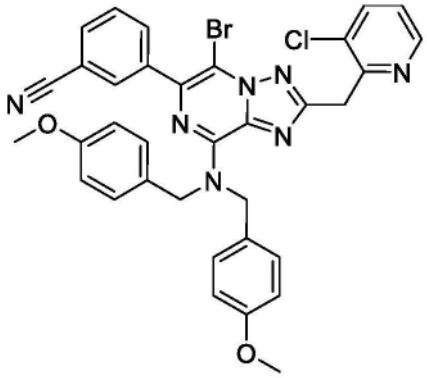
[1593] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1594] 

[1595] 在室温下向3-氯-2-甲基吡啶(0.367g,2.88mmol)于THF(10mL)中的溶液添加0.65M(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)锌(II)氯化锂(6.65mL,4.32mmol)。将所得黄色溶液在相同温度下搅拌1小时,添加三氟甲烷磺酸钪(0.057g,0.115mmol)且在室温下搅拌15分钟。

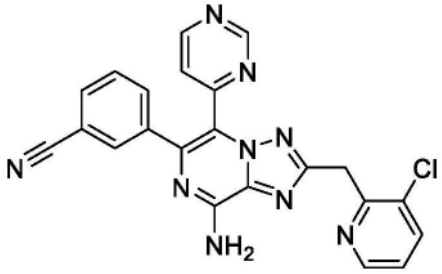
将装填有3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.64g,1.152mmol)、乙酸钯(0.021g,0.092mmol)和2'-(二环己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺(0.080g,0.184mmol)的微波小瓶在高真空下抽真空且用氮气回填。使混合物冷却至0℃,并且经由注射器缓慢添加锌试剂。添加后,将反应物加热至60℃持续1小时。使反应溶液在EtOAc与饱和NH_4Cl溶液之间分配。分离各层,并且用EtOAc(2×)进一步萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥且浓缩。经由快速色谱纯化所得残余物,得到产物。$C_{34}H_{29}ClN_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=602.2;实测值602.2。

[1596] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1597] 

[1598] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.218g,0.362mmol)、1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.061g,0.344mmol)和CH2Cl2(4ml)的混合物在0℃下搅拌30分钟。用饱和$NaHCO_3$稀释反应混合物。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{34}H_{28}BrClN_7O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=680.1、682.1;实测值680.1、682.1。

[1599] 步骤3:3-(8-氨基-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

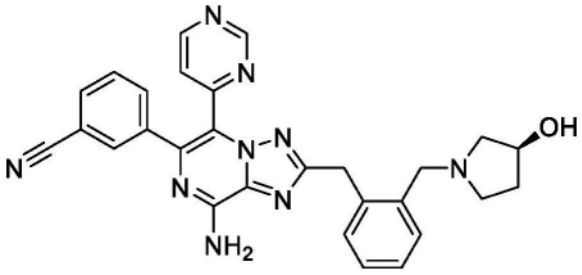
[1600] 

[1601] 首先用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(86mg,0.126mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(69.9mg,0.189mmol)和氯化铜(I)(15.00mg,0.152mmol)、氯化锂(6.42mg,0.152mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(14.59mg,0.013mmol)于THF(3ml)中的混合物,并且接着在90C下加热并搅拌2小时。用甲醇稀释反应物,并且利用制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化以产生偶联产物,将其用TFA(1mL)在80C下处理20分钟。除去挥发性物质,并且将所得残余物溶解于甲醇中并利用制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,产生所需产物。$C_{22}H_{15}ClN_9$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=440.1,实测值440.1。

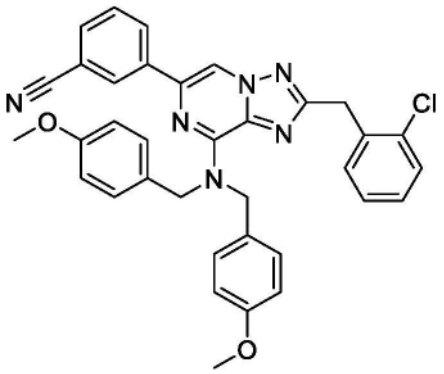
[1602] 步骤4:3-(8-氨基-2-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1603] 将3-(8-氨基-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg,0.023mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(5.7mg,0.027mmol)、二环已基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(1.8mg,2.3μmol)和磷酸三钾水合物(11.5mg,0.050mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)/水(0.65mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将所述混合物稀释于甲醇和DMSO中,并且利用制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{20}N_{11}$的LCMS计算值$(M+H)^+$:486.2,实测值486.2。

[1604] 实施例123.(S)-3-(8-氨基-2-(2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

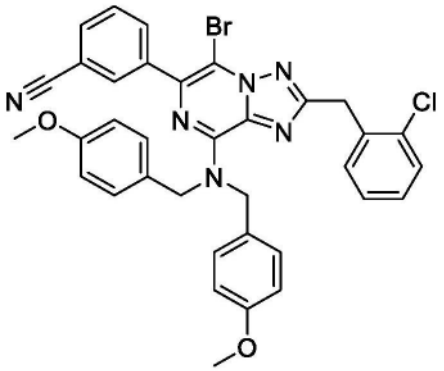
[1605] 

[1606] 步骤1:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1607] 

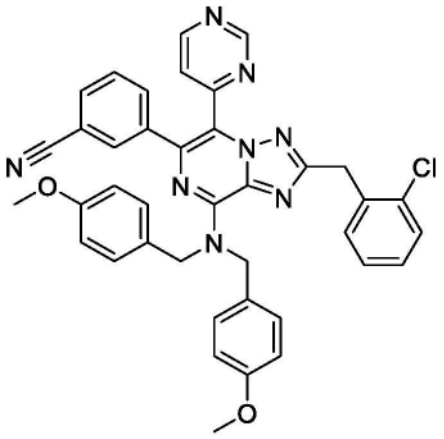
[1608] 将装填有3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(350mg,0.630mmol)、乙酸钯(7.07mg,0.032mmol)和2'-(二环已基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺(27.5mg,0.063mmol)的微波小瓶在高真空下抽真空且用氮气回填。经由注射器添加(2-氯苄基)氯化锌(II)(1.4mL,0.693mmol)。添加后,将反应物加热至60℃持续1小时。使反应溶液在EtOAc与饱和NH_4Cl溶液之间分配。分离各层,并且用EtOAc(2×)进一步萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生所需产物(0.32g,82%)。$C_{35}H_{30}ClN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=601.2;实测值601.2。

[1609] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1610] 

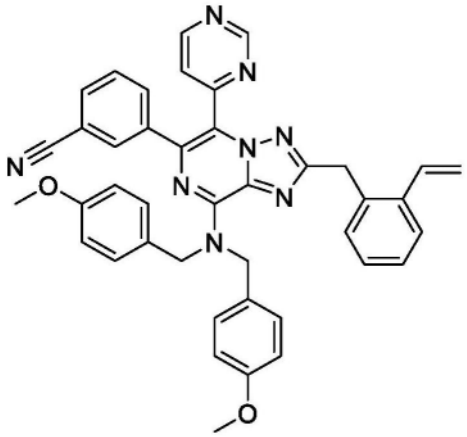
[1611] 在0℃下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.379g,0.631mmol)于DCM(6.3ml)中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.107g,0.599mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。用饱和$NaHCO_3$稀释反应混合物。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱纯化残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物(0.38g,89%)。$C_{35}H_{29}BrClN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=679.1、681.1;实测值679.1、681.1。

[1612] 步骤3:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1613] 

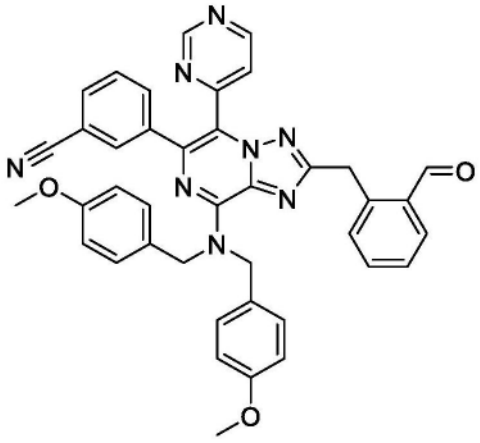
[1614] 首先用N_2吹扫3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(381mg,0.560mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(310mg,0.840mmol)和氯化铜(I)(66.6mg,0.672mmol)、氯化锂(28.5mg,0.672mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(64.7mg,0.056mmol)于THF(6ml)中的混合物,并且接着在90℃下加热并搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物(0.31g,83%)。$C_{39}H_{32}ClN_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=679.2,实测值679.2。

[1615] 步骤4:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙烯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1616] 

[1617] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(300mg,0.442mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(82mg,0.530mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(34.8mg,0.044mmol)和磷酸三钾水合物(224mg,0.972mmol)于1,4-二噁烷(5.0mL)/水(1.7mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩且利用快速色谱纯化所得残余物,产生呈浅黄色油状物的所需产物。$C_{41}H_{35}N_8O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=671.3;实测值671.3。

[1618] 步骤5:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-甲酰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1619] 

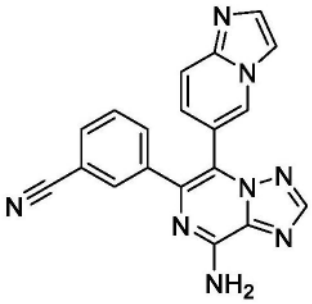
[1620] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙烯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(296mg,0.441mmol)与四氢呋喃(2.2mL)、0.16M于水中的四氧化锇(220μL,0.035mmol)、偏过碘酸钠(425mg,1.986mmol)和水(2.2mL)混合。将反应物在60℃下搅拌1小时,之后用饱和$Na_2S_2O_3$淬灭。用DCM萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈浅黄色油状物的产物。$C_{40}H_{33}N_8O_3$的LC-MS计算值(M+H)+:m/z=673.3;实测值673.3。

[1621] 步骤6:(S)-3-(8-氨基-2-(2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1622] 向(3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-甲酰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(12mg,0.018mmol)、(S)-吡咯烷-3-醇(1.6mg,0.018mmol)于DCM(0.5mL)和MeOH(0.5mL)中的混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(7.6mg,

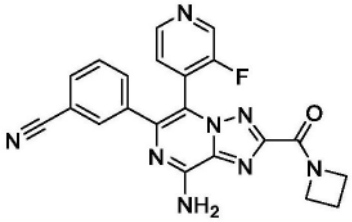
0.036mmol)。在室温下搅拌过夜后,将溶剂在真空中除去。将残余物用TFA(1mL)在80℃下处理20分钟。除去挥发性物质后,将残余物溶解于甲醇中且利用制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{28}H_{26}N_9O$的LCMS计算值$(M+H)^+$:504.2,实测值504.2。

[1623] 实施例124.3-(8-氨基-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1624] 

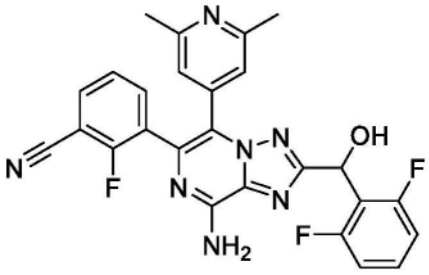
[1625] 标题化合物是使用与针对实施例15所描述类似的程序,利用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶替代步骤5中的(6-甲氧基吡啶-3-基)有机硼酸来制备。通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化反应混合物,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{19}H_{13}N_8$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=353.1;实测值353.1。

[1626] 实施例125.3-(8-氨基-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(3-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

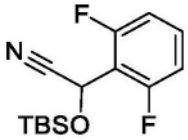
[1627] 

[1628] 将3-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20mg,0.032mmol)(来自实施例61,步骤2)、3-氟吡啶-4-有机硼酸(16mg,0.13mmol)、碳酸钠(34mg,0.32mmol)和氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(5mg,0.006mmol)于4:1二噁烷/水(1.3mL)中的混合物在100℃下搅拌1.5小时。用二氯甲烷和水稀释反应混合物,并且将有机溶剂在真空中浓缩,将粗产物溶解于3mL TFA中且在80℃下搅拌20分钟。除去TFA后,通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)纯化粗产物,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{21}H_{16}FN_8O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=415.2;实测值415.1。

[1629] 实施例126.3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

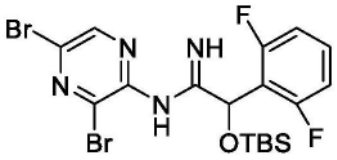
[1630] 

[1631] 步骤1:2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2,6-二氟苯基)乙腈

[1632] 

[1633] 在室温下向2,6-二氟苯甲醛(0.987ml,8.97mmol)于乙腈(9ml)中的搅拌溶液添加叔丁基二甲基氰硅烷(1.959g,13.45mmol)(1.5eq)和氟化铯(0.272g,1.793mmol)(0.2eq)。将反应混合物在室温下搅拌过夜(16小时)。过滤反应混合物以除去CsF。将滤液在真空中浓缩。通过Biotage Isolera(具有40g硅胶柱),利用0%-10% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化残余物,产生呈无色油状物的产物(2.468g,97%)。$C_{14}H_{20}F_2NOSi$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=284.1;实测值:284.1。

[1634] 步骤2:2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙脒

[1635] 

[1636] 在室温下向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2,6-二氟苯基)乙腈(2.0g,7.06mmol)于无水1,2-二氯乙烷(10ml)(5体积)中的搅拌溶液添加3,5-二溴吡嗪-2-胺(2.73g,10.59mmol)(1.5eq)和氯化锡(IV)(1.264mL,10.59mmol)(1.5eq)。将所得悬浮液在110℃下加热过夜(15小时)。使反应混合物冷却至室温。将其用二氯甲烷(20mL)稀释,利用1N NaOH碱化至pH 10。将其用二氯甲烷(50mL)萃取。使二氯甲烷层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过Biotage Isolera(具有120g硅胶柱),利用0%-30% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化残余物,产生呈浅黄色固体的产物(2.681g,70%)。$C_{18}H_{23}Br_2F_2N4OSi$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=534.9;实测值:534.9。

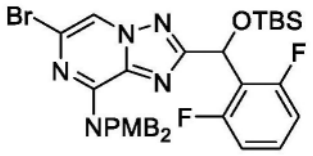
[1637] 步骤3:6,8-二溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[1638] 

[1639] 在室温下向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙脒(1.0g,1.831mmol)于六氟异丙醇(18ml)(HFIPA,18体积)中的搅拌溶液添加(双(三氟乙酰氧基)碘)苯(1.623g,3.66mmol)(2eq)和三乙胺(1.023ml,7.32mmol)

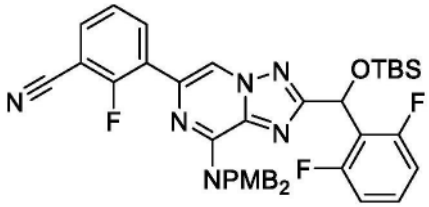
(4eq)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)使反应物淬灭。将其用二氯甲烷(50mL)萃取。使二氯甲烷层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过Biotage Isolera(具有120g硅胶柱),利用0%-20% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化残余物,产生呈浅黄色粘性油状物的产物(0.98g,95%)。$C_{18}H_{21}Br_2F_2N_4OSi$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=533.0;实测值532.8。

[1640] 步骤4:6-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1641] 

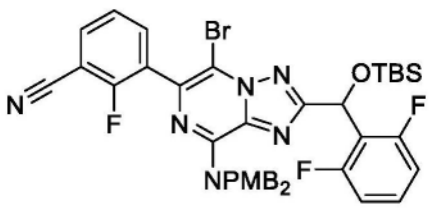
[1642] 在室温下向6,8-二溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(0.98g,1.741mmol)于2-丙醇(10ml)中的搅拌溶液添加双(4-甲氧基苄基)胺(0.594g,2.264mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.613ml,3.48mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时。使反应混合物冷却至室温,并且在真空中浓缩。通过Biotage Isolera(具有120g硅胶柱),利用0%-30% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化残余物,产生呈白色泡沫状固体的产物(1.190g,96%)。$C_{34}H_{39}BrF_2N_5O_3Si$的LCMS计算值:m/z=710.2,实测值710.3。

[1643] 步骤5:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1644] 

[1645] 在室温下向6-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(1.37g,1.93mmol)于1,4-二噁烷/H2O(4:1,13mL)中的搅拌溶液添加(3-氰基-2-氟苯基)有机硼酸(0.413g,2.5mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(78mg,0.1mmol)(XPhos Pd G2)和碳酸钠(0.613mg,5.78mmol)。将反应混合物在90℃下加热2小时。使反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷萃取且在真空中浓缩。通过Biotage Isolera,利用0%-30% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化残余物,产生呈泡沫状固体的产物(1.3g,90%)。$C_{41}H_{42}F_3N_6O_3Si$的LCMS计算值:m/z=751.3,实测值751.2。

[1646] 步骤6:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

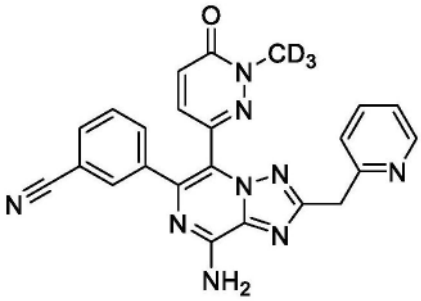
[1647] 

[1648] 在室温下向3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(690mg,0.92mmol)于5mL二氯甲烷中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(180mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌过夜,之后通过Biotage Isolera利用0%-30% EtOAc/己烷来洗脱对其进行纯化,产生呈泡沫状固体的产物(700mg,92%)。$C_{41}H_{41}BrF_3N_6O_3Si$的LCMS计算值:m/z=829.2,实测值829.3。

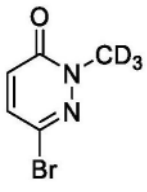
[1649] 步骤7:3-(8-氨基-2-((2,6-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

[1650] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(350mg,0.42mmol)、(2,6-二甲基吡啶-4-基)有机硼酸(96mg,0.63mmol)、碳酸钠(134mg,1.26mmol)和氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(16mg,0.02mmol)于4:1二噁烷/水(5mL)中的混合物在90℃下搅拌75分钟。用二氯甲烷和水稀释反应混合物且将有机溶剂在真空中除去,将粗产物溶解于10mL TFA中且在80℃下搅拌1小时。在真空中除去TFA后,通过碳酸氢钠溶液使粗产物碱化,并且用二氯甲烷萃取。将二氯甲烷层在真空中浓缩,并且通过Biotage Isolera纯化,产生呈外消旋混合物的所需产物(140mg,66%)。接着利用手性HPLC,使用手性柱(Phenomenex Lux 5um Cellulose-4,21.2×250mm)和于己烷中的75% EtOH(20mL/min)溶剂系统分离产物。将峰2分离出,并且通过制备型LC/MS(pH=2,含有TFA的乙腈/水)进一步纯化,产生呈TFA盐的所需产物。$C_{26}H_{19}F_3N_7O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=502.2;实测值502.2。

[1651] 实施例127.3-(8-氨基-5-(1-(甲基-d3)-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

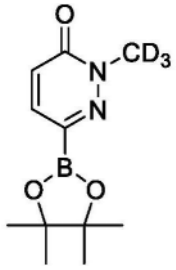
[1652] 

[1653] 步骤1:6-溴-2-(甲基-d3)哒嗪-3(2H)-酮

[1654] 

[1655] 在室温下向6-溴哒嗪-3(2H)-酮(1.1g,6.3mmol)于9mL DMF中的溶液添加碘甲烷-d3(1.0g,6.91mmol)和碳酸钾(1.3g,9.4mmol),并且搅拌过夜。用氯化铵溶液使所得混合物淬灭且用二氯甲烷萃取,在真空中浓缩后,通过Biotage Isolera纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(0.96g,80%)。$C_5H_3D_3BrN_2O$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=192.0;实测值192.1。

[1656] 步骤2:2-(甲基-d3)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哒嗪-3(2H)-酮

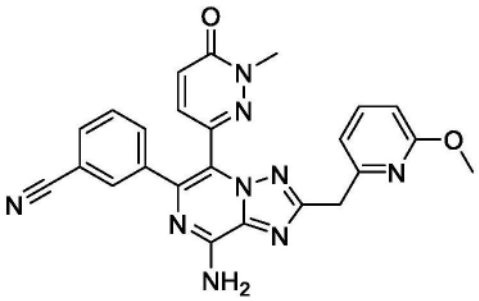
[1657] 

[1658] 在室温下向6-溴-2-(甲基-d3)哒嗪-3(2H)-酮(300mg,1.56mmol)、乙酸钾(460mg,4.69mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(440mg,1.7mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(90mg,0.08mmol),将所得混合物在100℃下搅拌过夜。接着用氯化铵溶液使反应混合物淬灭且用二氯甲烷萃取,在真空中浓缩后,通过Biotage Isoler纯化粗产物,并且获得呈白色固体的所需产物(0.17g,46%)。$C_{11}H_{15}D_3BN_2O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=240.2;实测值240.2。

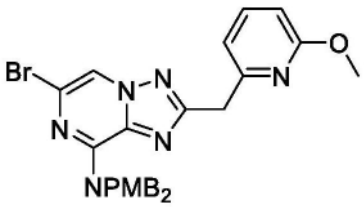
[1659] 步骤3:3-(8-氨基-5-(1-(甲基-d3)-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1660] 向3-(8-氨基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(实施例27,步骤7;20mg,0.05mmol)、2-(甲基-d3)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(24mg,0.1mmol)和碳酸钠(20mg,0.2mmol)于二噁烷/水(4:1,1.5mL)中的混合物添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(4mg,0.005mmol)(XPhos Pd G2)。将所得混合物在90℃下加热1小时。将混合物浓缩且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{23}H_{15}D_3N_9O$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=439.2;实测值439.2。

[1661] 实施例128.3-(8-氨基-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5-(1-甲基-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1662] 

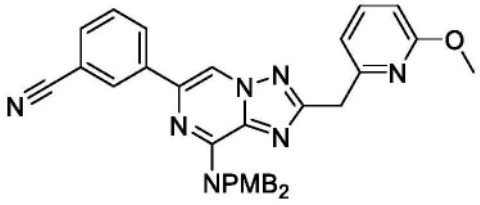
[1663] 步骤1:6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1664] 

[1665] 向装填有于2mL二氯甲烷中的2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙酸(47mg,0.28mmol)、

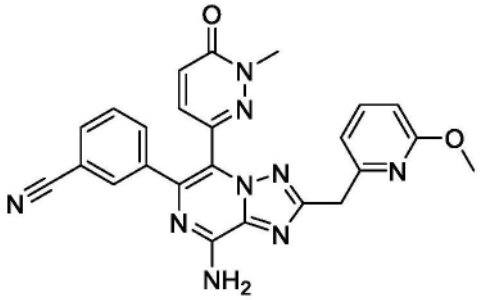
HATU(133mg,0.35mmol)的小瓶添加2,4,6-三甲苯磺酸1,2-二氨基-3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴吡嗪-1-鎓(实施例99,步骤2,150mg,0.23mmol),之后添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(90mg,0.7mmol)。在室温下搅拌6小时后,用二氯甲烷和水稀释反应混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱(利用于二氯甲烷中的0%-10%乙酸乙酯梯度进行洗脱)纯化粗制物,产生所需产物(100mg,75%)。$C_{28}H_{28}BrN_6O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=575.1、577.1;实测值575.1、577.1。

[1666] 步骤2:3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1667] 

[1668] 向6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(75mg,0.13mmol)和(3-氰基苯基)有机硼酸(29mg,0.2mmol)于2mL 1,4-二噁烷/H_2O=4:1中的溶液添加碳酸钠(42mg,0.4mmol)和氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(3mg,0.004mmol)(XPhos Pd G2)。将反应混合物加热至90℃且搅拌1小时,之后用二氯甲烷和水稀释。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。利用快速色谱(利用于二氯甲烷中的0%-10%乙酸乙酯梯度进行洗脱)纯化粗制物,产生所需产物(60mg,77%)。$C_{35}H_{32}N_7O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=598.2;实测值598.2。

[1669] 步骤3:3-(8-氨基-5-(1-(甲基-d3)-6-氧代基-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

[1670] 

[1671] 将3-(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(60mg,0.1mmol)于4mL TFA中的溶液加热至80℃且搅拌20分钟。接着将反应混合物在真空中浓缩,用碳酸氢钠溶液碱化且用二氯甲烷萃取。将有机层浓缩,得到用于下一步骤的粗产物。

[1672] 在室温下向上述产物于3mL二氯甲烷中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(23mg,0.13mmol),并且将反应混合物搅拌过夜,之后在真空中浓缩。接着粗产物不经任何进一步纯化即直接用于下一步骤。

[1673] 向上述粗产物于二噁烷/水(4:1,2.0mL)中的溶液添加2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(35mg,1.5mmol)、碳酸钠(30mg,0.3mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联

苯)]钯(II)(4mg,0.005mmol)(XPhos Pd G2)。将所得混合物在90℃下加热1小时,之后用乙腈和甲醇稀释且通过制备型LCMS(pH 2,含有TFA的乙腈/水)纯化,得到呈TFA盐的所需产物。$C_{24}H_{20}N_9O_2$的LCMS计算值$(M+H)^+$:m/z=466.2;实测值466.2。

[1674] 实施例A.腺苷A2A受体环状AMP GS测定

[1675] 将表达人腺苷A2A受体的稳定转染的HEK-293细胞(Perkin Elmer)维持在含有10% FBS和400μg/mL遗传霉素(Geneticin)的MEM培养基(Life Technologies)中。在测定前18至24小时,从培养基中除去遗传霉素。使用利用FRET(荧光共振能量转移)技术的cisbio cAMP-GSDynamic试剂盒来测量细胞中的cAMP累积。在室温下在轻轻振荡下将适当浓度的本公开的化合物与10000个细胞/孔于白色96孔半区板(Perkin Elmer)中混合30分钟。在室温下在轻轻振荡下将4nM激动剂CGS21680(R&D Technologies)添加至每个孔达60分钟。在室温下在轻轻振荡下将检测试剂d2-标记的cAMP(受体)和抗cAMP穴状化合物(供体)添加至每个孔达60分钟。在Pherastar(BMG Labtech)上读板,计算荧光比665/620,并且通过使用GraphPad Prism拟合对照百分比对化合物浓度对数的曲线来实施EC_{50}确定。

[1676] 实施例B.腺苷A2B受体环状AMP GS测定

[1677] 将表达人腺苷A2B受体的稳定转染的HEK-293细胞(Perkin Elmer)维持在含有10% FBS和100μg/mL遗传霉素的MEM培养基(Life Technologies)中。在测定前18至24小时,从培养基中除去遗传霉素。使用利用FRET(荧光共振能量转移)技术的cisbio cAMP-GS Dynamic试剂盒来测量细胞中的cAMP累积。在室温下在轻轻振荡下将适当浓度的本公开的化合物与10000个细胞/孔于白色96孔半区板(Perkin Elmer)中混合30分钟。在室温下在轻轻振荡下将12nM激动剂NECA(R&D Technologies)添加至每个孔达60分钟。在室温下在轻轻振荡下将检测试剂d2-标记的cAMP(受体)和抗cAMP穴状化合物(供体)添加至每个孔达60分钟。在Pherastar(BMG Labtech)上读板,计算荧光比665/620,并且通过使用GraphPad Prism拟合对照百分比对化合物浓度对数的曲线来实施EC_{50}确定。经由这种方法获得的实施例的EC_{50}数据示于表1中。

[1678] 实施例C.A2A**Tag-lite®**HTRF测定

[1679] 在黑色低体积384孔聚苯乙烯板(Greiner 784076-25)中以10μL的终体积进行测定。首先将测试化合物连续稀释于DMSO中,并且将100nl添加至板孔,之后添加其他反应组分。DMSO的终浓度为1%。将经**Tag-lite®**腺苷A2A标记的细胞(CisBio C1TT1A2A)以1:5稀释至Tag-lite缓冲液(CisBio LABMED)中,并且在1200g下旋转5分钟。将团粒以10.4倍于初始细胞悬浮液体积的体积重新悬浮于Tag-lite缓冲液中,并且以12.5nM终浓度添加腺苷A2A受体红色拮抗剂荧光配体(CisBio L0058RED)。将10ul细胞与配体混合物添加至测定孔且在室温下孵育45分钟,之后在具有HTRF 337/620/665光学模块的PHERAstar FS读板仪(BMG Labtech)上读数。计算荧光配体的结合百分比;其中100nM的A2A拮抗剂对照ZM 241385(Tocris 1036)100%置换配体,并且1% DMSO具有0%置换。将结合%数据对抑制剂浓度对数拟合至单位点竞争性结合模型(GraphPad Prism 7.02版),其中配体常数=12.5nM且配体Kd=1.85nM。经由这种方法获得的实施例的K_i数据示于表1中。

[1680] 实施例D.A2B过滤结合测定

[1681] 在深孔聚丙烯板(Greiner 786201)中以550μL的终体积进行分析测定。首先将测

试化合物连续稀释于DMSO中,并且接着将5.5ul添加至板孔,之后添加其他反应组分。DMSO的终浓度为3%。将过表达人腺苷受体A2B的HEK293细胞膜(Perkin Elmer ES-113-M400UA)于50mM HEPES pH 7.0、5mM $MgCl_2$、1mM EDTA(测定缓冲液)中稀释至40μg/mL。将[3H]8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤(Perkin Elmer NET974001MC)于测定缓冲液+22% DMSO中稀释至24.2nM,并且接着通过添加至经稀释膜而进一步稀释至1nM。将545μl膜与配体混合物添加至测定孔,并且在室温下在振荡器上孵育1小时。接着经预先浸泡于50mM HEPES pH 6.5、5mM $MgCl_2$、1mM EDTA 0.5%BSA中的UniFilter GF/C滤板(Perkin Elmer 6005174)过滤膜混合物,并且接着用5mL冰冷50mM HEPES pH 6.5、5mM $MgCl_2$、1mM EDTA 0.2% BSA洗涤。添加50μl MicroScint™混合液(Perkin Elmer6013621),并且在Topcount NXT FS(Perkin Elmer)上读板。计算[3H]配体的结合百分比,其中1000nM的LUF 5834(Tocris 4603)对照100%置换配体且3% DMSO具有0%置换。将结合%数据对抑制剂浓度对数拟合至单位点竞争性结合模型(GraphPad Prism 7.02版),其中配体常数=2nM且配体Kd=13nM。

[1682] 实施例E.A1和A3 SPA结合测定

[1683] 两个测定均在白色384孔聚苯乙烯板(Greiner 781075)中以50μL的终体积来进行。首先将抑制剂连续稀释于DMSO中,并且将100nL添加至板孔,之后添加其他反应组分。DMSO的终浓度为2%。

[1684] 将小麦胚凝集素包被的硅酸钇SPA珠粒(Perkin Elmer RPNQ0023)和过表达每种人腺苷受体的CHO-K1细胞膜于50mM HEPES pH 7.0、5mM $MgCl_2$、1mM EDTA(测定缓冲液)中在旋转搅拌器上在4℃下孵育2小时。通过在6000g下离心1分钟使珠粒沉淀,并且接着丢弃含有未结合膜的上清液。使珠粒于测定缓冲液中重新悬浮至原始体积。将每种放射性配体以12.2倍于终浓度稀释于测定缓冲液+22%DMSO中,并且接着添加至SPA珠粒悬浮液。将50μl的SPA珠粒反应混合物添加至测定孔,并且将板在室温下在600rpm下振荡1小时。接着使珠粒沉降1小时,之后在Topcount NXT FS(Perkin Elmer)上读数。计算放射性标记的配体的结合百分比,其中>100×Ki的对照100%置换配体且2% DMSO具有0%置换。将结合%数据对抑制剂浓度对数拟合至单位点竞争性结合模型(GraphPad Prism 7.02版)。测定条件提供于下表A中。

[1685] 表A.

[1686]

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

[1687] A_{2A}_Ki数据和A_{2B}_cAMP_EC_{50}数据提供于下文中。符号“†”指示A_{2A}_Ki或A_{2B}_cAMP_

EC_{50}≤10nM,“††”指示A_{2A}_Ki或A_{2B}_cAMP_EC_{50}>10nM但≤100nM。“†††”指示A_{2A}_Ki或A_{2B}_cAMP_EC_{50}>100nM但≤1μM;并且“††††”指示A_{2A}_Ki或A_{2B}_cAMP_EC_{50}大于1μM。

[1688] 表1.

[1689]

实施例编号	A_{2A}_Ki (nM)	A_{2B}_cAMP_EC_{50} (nM)
1	†	††
2	†	††
3	†	†††
4	†	††
5	†	†††
6	††	††††
7	†	†
8	†	††
9	†	††
10	†	†
11	†	†
12	†	††
13	††	†††
14	††	††††

[1690]

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	†	††
48	†	††
49	†	†
50	†	†
51	†	†
52	†	†
53	†	†
54	†	†
55	†	†
56	†	†

[1691]

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	†	††
96	†	††
97	†	†
98	†	†

[1692]

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	†	††

[1693] 除本文所描述的那些修改以外，本发明的各种修改对本领域技术人员而言从上述说明将变得显而易见。此类修改也意图在随附权利要求的范围内。本申请中所引用的每个参考文献(包括所有专利、专利申请和公布)以引用的方式整体并入本文中。