(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116323612 A
(43)申请公布日 2023.06.23

(21)申请号 202180053932.0
(22)申请日 2021.07.01
(30)优先权数据
63/047,483 2020.07.02 US
63/164,302 2021.03.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.03.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/040185 2021.07.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/006457 EN 2022.01.06
(71)申请人 因赛特公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 艾研然 O·阿塔索鲁 白瑀 J·巴柏萨 D·M·伯斯 D·赖维 B·道堤 冯皓 L·C·科库 赖政宗 刘珣 梅松 潘淳 王海顺 吴亮星 姚文清 E·W·尤伊
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 471/14(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/439(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 39/00(2006.01)

权利要求书29页 说明书198页

(54)发明名称

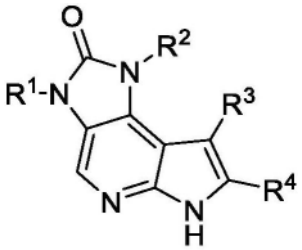
作为JAK2 V617F抑制剂的三环脲化合物

(57)摘要

本申请提供调节JAK2的V617F变体的活性的三环脲化合物,其可用于治疗各种疾病,包括癌症。

CN 116323612 A

1.一种式I化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中：

R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

每个R^{1A}独立地选自卤基、氧代、CN、NO_2、OR^{a11}、SR^{a11}、$NHOR^{a11}$、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})R^{b11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$和$OS(O)_2R^{b11}$；

每个R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^M取代基取代；

每个R^{e11}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

R^2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^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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

每个R^{2A}独立地选自卤基、氧代、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}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

每个R^{a21}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

或者,连接到同一N原子的任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基,其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

每个R^{b21}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^{b21}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

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、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-;

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-;

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-;

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;

或连接到同一B原子的任何R^{j21}和R^{k21}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基,其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

每个R^{2B}独立地选自卤基、氧代、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}、$NHOR^{a22}$、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$、$C(O)OR^{a22}$、$OC(O)R^{b22}$、$OC(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(=NR^{e22})R^{b22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$OS(O)_2R^{b22}$、$SF_5$、$P(O)R^{f22}R^{g22}$、$OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、$P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代;

每个R^{a22}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代;

或者,连接到同一N原子的任何R^{c22}和R^{d22}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基,其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2C}取代基取代;

每个R^{b22}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^{b22}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代;

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、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-;

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-;

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-;

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;

或连接到同一B原子的任何R^{j22}和R^{k22}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基,其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代;

每个R^{2C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a23}、SR^{a23}、$NHOR^{a23}$、C(O)R^{b23}、C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(O)$NR^{c23}(OR^{a23})$、C(O)OR^{a23}、OC(O)R^{b23}、OC(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(O)R^{b23}、NR^{c23}C(O)OR^{a23}、NR^{c23}C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(=NR^{e23})R^{b23}、C(=NR^{e23})$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(=NR^{e23})$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}、NR^{c23}S(O)R^{b23}、NR^{c23}S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}S(O)$_2R^{b23}$、NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}、NR^{c23}S(O)$_2NR^{c23}R^{d23}$、S(O)R^{b23}、S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、S(O)$_2R^{b23}$、S(O)$_2NR^{c23}R^{d23}$、OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}和OS(O)$_2R^{b23}$,其中R^{2C}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的

R^M取代基取代；

每个R^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、5-6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-、(5-6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^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{c23}和R^{d23}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

每个R^{b23}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、5-6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-、(5-6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^{b23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

每个R^{e23}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

R^3选自H、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^{a3}、SR^{a3}、$NHOR^{a3}$、C(O)R^{b3}、C(O)$NR^{c3}R^{d3}$、C(O)$NR^{c3}(OR^{a3})$、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)$NR^{c3}R^{d3}$、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}S(O)$_2R^{b3}$、NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}、NR^{c3}S(O)$_2NR^{c3}R^{d3}$、S(O)R^{b3}、S(O)$NR^{c3}R^{d3}$、S(O)$_2R^{b3}$、S(O)$_2NR^{c3}R^{d3}$、OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}、OS(O)$_2R^{b3}$、SF_5、P(O)$R^{f3}R^{g3}$、OP(O)$(OR^{h3})(OR^{i3})$、P(O)$(OR^{h3})(OR^{i3})$和$BR^{j3}R^{k3}$，其中R^3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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{c3}和R^{d3}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

每个R^{b3}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^{b3}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

每个R^{e3}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

每个R^{f3}和R^{g3}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-；

每个R^{h3}和R^{i3}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-；

每个R^{j3}和R^{k3}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或连接到同一B原子的任何R^{j3}和R^{k3}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{3A}独立地选自卤基、氧代、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^{a31}、SR^{a31}、$NHOR^{a31}$、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)NR^{c31}(OR^{a31})$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NR^{e31})R^{b31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}$、$OS(O)_2R^{b31}$、$SF_5$、$P(O)R^{f31}R^{g31}$、$OP(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$、$P(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$和$BR^{j31}R^{k31}$，其中$R^{3A}$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

每个R^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{c31}和R^{d31}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

每个R^{b31}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^{b31}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

每个R^{e31}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

每个R^{f31}和R^{g31}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-；

每个R^{h31}和R^{i31}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-；

每个R^{j31}和R^{k31}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或连接到同一B原子的任何R^{j31}和R^{k31}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{3B}独立地选自卤基、氧代、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^{a32}、SR^{a32}、$NHOR^{a32}$、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$C(O)NR^{c32}(OR^{a32})$、$C(O)OR^{a32}$、$OC(O)R^{b32}$、$OC(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(O)R^{b32}$、$NR^{c32}C(O)OR^{a32}$、$NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$C(=NR^{e32})R^{b32}$、$C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(=NR^{e32})R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)(=NR^{e32})R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)R^{b32}$、$S(O)NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)_2R^{b32}$、$S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$、$OS(O)(=NR^{e32})R^{b32}$、$OS(O)_2R^{b32}$、$SF_5$、$P(O)R^{f32}R^{g32}$、$OP(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$、$P(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$和$BR^{j32}R^{k32}$，其中$R^{3B}$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

每个R^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{C32}和R^{d32}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

每个R^{b32}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^{b32}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

每个R^{e32}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

每个R^{f32}和R^{g32}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-；

每个R^{h32}和R^{i32}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-；

每个R^{j32}和R^{k32}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

或连接到同一B原子的任何R^{j32}和R^{k32}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{3C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a33}、SR^{a33}、$NHOR^{a33}$、$C(O)R^{b33}$、$C(O)NR^{c33}R^{d33}$、$C(O)NR^{c33}(OR^{a33})$、$C(O)OR^{a33}$、$OC(O)R^{b33}$、$OC(O)NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}C(O)R^{b33}$、$NR^{c33}C(O)OR^{a33}$、$NR^{c33}C(O)NR^{c33}R^{d33}$、$C(=NR^{e33})R^{b33}$、$C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}C(=NR^{e33})R^{b33}$、$NR^{c33}S(O)R^{b33}$、$NR^{c33}S(O)NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}S(O)_2R^{b33}$、$NR^{c33}S(O)(=NR^{e33})R^{b33}$、$NR^{c33}S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$、$S(O)R^{b33}$、$S(O)NR^{c33}R^{d33}$、$S(O)_2R^{b33}$、$S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$、$OS(O)(=NR^{e33})R^{b33}$和$OS(O)_2R^{b33}$，其中$R^{3C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-、(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{M}$取代基取代；

每个R^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、5-6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-、(5-6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^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{c33}和R^{d33}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

每个R^{b33}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、5-6

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-、(5-6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^{b33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

每个R^{e33}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

R^{4}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、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(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、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$BR^{i4}R^{k4}$，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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

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、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{C4}和R^{d4}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

每个R^{b4}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^{b4}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

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、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-；

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-；

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-；

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；

或连接到同一B原子的任何R^{j4}和R^{k4}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{4A}独立地选自卤基、氧代、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(=$NR^{e41}$)$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{c41}和R^{d41}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

每个R^{b41}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^{b41}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

每个R^{e41}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

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-；

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-；

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

或连接到同一B原子的任何R^{j41}和R^{k41}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{4B}独立地选自卤基、氧代、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(=$NR^{e42}$)$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、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_{3-1}$0环烷基-$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{c42}和R^{d42}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

每个R^{b42}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^{b42}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

每个R^{e42}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

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-；

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-；

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

或连接到同一B原子的任何R^{j42}和R^{k42}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

每个R^{4C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、C(O)R^{b43}、C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、C(O)$NR^{c43}(OR^{a43})$、C(O)OR^{a43}、OC(O)R^{b43}、OC(O)$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(O)R^{b43}、NR^{c43}C(O)OR^{a43}、NR^{c43}C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、C(=NR^{e43})R^{b43}、C(=NR^{e43})$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(=NR^{e43})$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}、NR^{c43}S(O)R^{b43}、NR^{c43}S(O)$NR^{c43}R^{d43}$、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}和OS(O)$_2R^{b43}$，其中R^{4C}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6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^{a43}、R^{c43}和R^{d43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

或者，连接到同一N原子的任何R^{c43}和R^{d43}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

每个R^{b43}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、5-6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-、(5-6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^{b43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

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

每个R^M独立地选自H、OH、卤基、氧代、CN、C(O)OH、NH_2、NO_2、SF_5、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、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-。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自H和C_{1-6}烷基,其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代。

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,其中每个R^{1A}独立地选自卤基、CN、NO_2、OR^{a11}和SR^{a11},其中每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自H和C_{1-6}烷基,其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代。

5.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自H、甲基、乙基和羟乙基。

6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

7.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自H、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、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-,其中R^2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元杂环烷基和(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

8.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-,其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{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}、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$,其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

10.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}和S(O)R^{b21},其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{a21}、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,其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

或者,任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基;且

其中每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

12.如权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{a21}、

R^{c21}和R^{a21}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基；且

其中每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

13.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R^{2A}独立地选自甲基、环丁基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^{2A}的每个环丁基任选地经一个为C_{1-6}烷基的R^{2B}取代基取代，并且其中R^{2B}的所述C_{1-6}烷基任选地经氰基取代。

14.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{2}选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个独立地选自以下的R^{2A}基团取代：甲基、氰基甲基环丁基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基。

15.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，其中R^{3}选自H、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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^{3}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

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，其中R^{3}选自H、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^{3}的所述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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

17.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，其中R^{3}选自H、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，其中R^{3}的所述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经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

18.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R^{3A}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、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^{a31}、C(O)R^{b31}、SR^{a31}、SO_2R^{b31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

19.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{3A}独立地选自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-、CN、OR^{a31}、$C(O)R^{b31}$和SO_2R^{b31},其中R^{3A}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元杂环烷基和C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

20.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、$C(O)R^{b31}$、SO_2R^{b31}和OR^{a31},其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代,并且其中每个R^{a31}和R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

21.如权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{3B}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、苯基、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$,其中R^{3B}的每个苯基和4-6元杂环烷基任选地经$S(O)_2R^{b33}$取代。

22.如权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{3B}独立地选自苯基、4-6元杂环烷基、CN、OR^{a32}、$C(O)R^{b32}$和$C(O)OR^{a32}$,其中R^{3B}的每个苯基任选地经$S(O)_2R^{b33}$取代;

每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基;且

每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

23.如权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{3B}独立地选自苯基、吗啉基、CN、四氢吡喃基氧基、甲基羰基和C(O)OH。

24.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,其中R^3选自H、乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基,其中所述乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基各自任选地经一个或两个独立地选自以下的R^{3A}基团取代:甲基、三氘甲基、苯基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基、甲基羰基和甲基磺酰基,其中所述甲基羰基的所述甲基经甲基磺酰基苯基取代。

25.如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4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、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}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

26.如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4选自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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$和S(O)$_2R^{b4}$,其中R^4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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

27.如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$和S(O)$_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

28.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{4A}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、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)$NR^{c41}R^{d41}$和C(O)OR^{a41},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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

29.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{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、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}和C(O)$NR^{c41}R^{d41}$,其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代;其中每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基;且其中每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

30.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、氰基、羟基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、乙基、2-甲基丙基、二氟乙基、羟基、氰基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基,其中所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代,其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

31.如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基,其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代:CN、氟、甲基、乙基、二

氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基；

其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代,其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代,其中每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

32.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中：

R^1选自H和C_{1-6}烷基,其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的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、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{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}、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$,其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

R^3选自H、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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

每个R^{3A}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、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^{a31}、SR^{a31}、SO_2R^{b31}和$NR^{c31}R^{d31}$,其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

每个R^{3B}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、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$和C(O)OR^{a32}；

R^4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、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}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{v4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{v4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代;且

每个R^{4A}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、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)$NR^{c41}R^{d41}$和C(O)OR^{a41},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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

33.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1选自H和C_{1-6}烷基,其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代;

R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的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、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{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}、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$,其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

每个R^{2B}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、CN和NO_2,其中R^{2B}的每个C_{1-6}烷基任选地经氰基取代;

R^3选自H、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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代;

每个R^{3A}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、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^{a31}、SR^{a31}、SO_2R^{b31}和$NR^{c31}R^{d31}$,其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代;

每个R^{a31}、R^{b31}、R^{C31}和R^{d31}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,其中每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代;

每个R^{3B}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、苯基、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$和C(O)OR^{a32},其中R^{3B}的每个苯基和4-6元杂环

烷基任选地经$S(O)_2R^{b33}$取代；

R^4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、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}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R4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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；且

每个R^{4A}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、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}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$和$C(O)OR^{a41}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的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、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、苯基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；

每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

34.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$NR^{C21}C(O)R^{b21}$；

每个R^{a21}、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，其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基；

每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

R^3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^3的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a31}和SO_2R^{b31}，其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

每个R^{a31}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

每个R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

每个R^{3B}独立地选自4-6元杂环烷;基、CN、OR^{a32}、C(O)R^{b32}和C(O)OR^{a32};

每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基;

每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C(O)R^{b4}和S(O)$_2R^{b4}$,其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的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、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}和C(O)R^{b41},其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代;

每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基;

每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基,其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代;且

每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

35.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1选自H和C_{1-6}烷基,其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代;

R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(6-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-,其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(6-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代;

每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}和S(O)R^{b21},其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

每个R^{a21}、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,其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

或者,任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基;

每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代;

每个R^{2B}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、CN和NO_2,其中R^{2B}的每个C_{1-6}烷基任选地经氰基取代;

R^3选自H、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,其中R^3的所述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经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代;

每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、C(O)R^{b31}、SO_2R^{b31}和OR^{a31},其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代;

每个R^{a31}和R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中每个R^{a31}和R^{b31}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

每个R^{3B}独立地选自苯基、4-6元杂环烷基、CN、OR^{a32}、$C(O)R^{b32}$和$C(O)OR^{a32}$，其中R^{3B}的每个苯基任选地经$S(O)_2R^{b33}$取代；

每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基；

每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

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

每个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}炔基和C_{3-6}环烷基；

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、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$和$C(O)NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；

每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

每个R^{C41}和R^{d41}独立地选自H和C_{3-6}环烷基；

每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

36.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个R^{2A}基团取代；

每个R^{2A}独立地选自甲基、环丁基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^{2A}的每个环丁基任选地经一个为C_{1-6}烷基的R^{2B}取代基取代，并且其中R^{2B}的所述C_{1-6}烷基任选地经氰基取代；

R^3选自H、乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-C]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基，其中所述乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基各自任选地经一个或两个R^{3A}基团取代；

每个R^{3A}独立地选自甲基、三氘甲基、苯基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基、甲基羰基和甲基磺酰基，其中所述甲基羰基的所述甲基经甲基磺酰基苯基取代；

R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代；

每个R^{4A}独立地选自CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代；

每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

37.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个R^{2A}基团取代；

每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基和哌啶基羰基；

R^3选自H、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基和吡啶基，其中所述苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基和吡啶基各自任选地经一个或两个R^{3A}基团取代；

每个R^{3A}独立地选自甲基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基和甲基磺酰基；

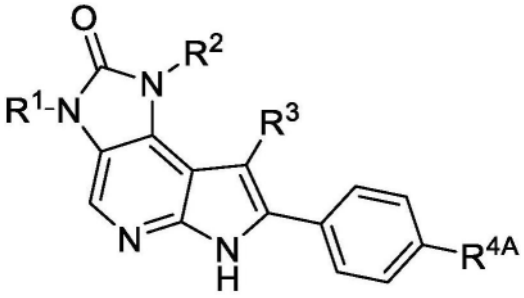
R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基，其中R4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代；

每个R^{4A}独立地选自CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代；且

每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

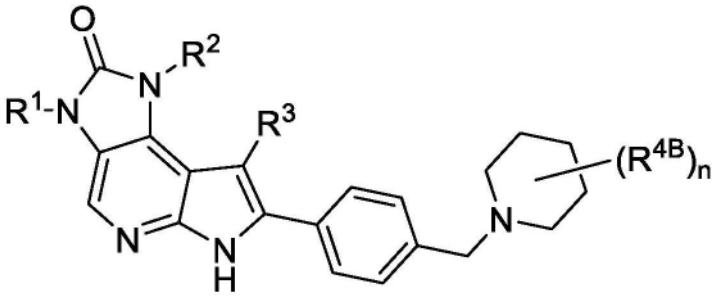
38.如权利要求1所述的化合物，其中所述式I化合物是式II化合物：



II

或其药学上可接受的盐。

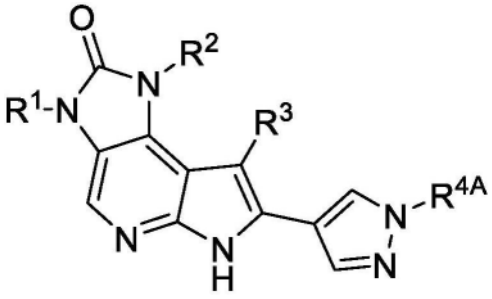
39.如权利要求1所述的化合物，其中所述式I化合物是式IIa化合物：



IIa

或其药学上可接受的盐，其中n是0、1、2、3或4。

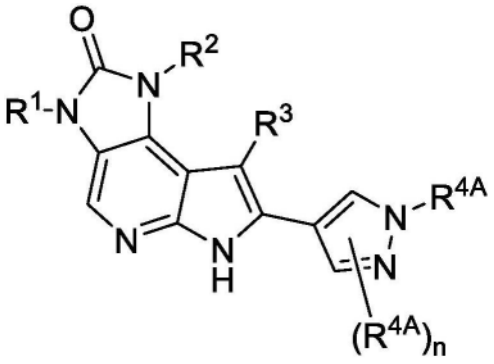
40.如权利要求1所述的化合物，其中所述式I化合物是式III化合物：



III

或其药学上可接受的盐。

41.如权利要求1所述的化合物，其中所述式I化合物是式IV化合物：



IV

或其药学上可接受的盐,其中n是0、1或2。

42.如权利要求1所述的化合物,其选自:

3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-(苯并呋喃-5-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

3-(2-羟乙基)-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(1-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

3-甲基-7-(4-((甲基(3-(甲基磺酰基)丙基)氨基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(3-氟-4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3-甲基-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环己基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-(叔丁基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环己基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-3-乙基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2

(1H)-酮；

3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-环己基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-异丁基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-环丁基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(叔丁基)-8-(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈；

1-(4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈；

4-((4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸；

1-环戊基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-环戊基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(4-(1-环戊基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈；

1-(4-(1-环戊基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈；

1-环戊基-8-(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-环戊基-8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

8-环丙基-1,3-二甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-二甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

4-(1-异丙基-3-甲基-2-氧代-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

4-(7-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

4-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

4-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

1,3-二甲基-8-苯基-7-(吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1,3-二甲基-8-苯基-7-(哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(2-羟乙基)-1,3-二甲基-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-异丁酰基-1,3-二甲基-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-异丙基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-(二环[2.2.1]庚-2-基)-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;和

3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

或其药学上可接受的盐。

43.如权利要求1所述的化合物,其选自:

1-环戊基-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-(4-(3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈;

1-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈;

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(4-(1-吗啉代环丙基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

(S)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(吡啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-异丙基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-环丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(环己-1-烯-1-基)-1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-(2-羟乙基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-7-环丙基-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]

吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

2-(1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)环丙烷-1-甲腈；

N-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙酰胺；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(2-吗啉代噻唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-8-(异喹啉-6-基)-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

8-(苯并[d]噻唑-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

8-(色满-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

8-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(5-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-8-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

8-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；和

8-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

或其药学上可接受的盐。

44.如权利要求1所述的化合物,其选自:

4-(1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

7-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

(1S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸甲酯;

(1S)-3-(7-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-N-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺;

7-(环丙基(羟基)甲基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

4-((1-异丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)甲基)苄腈;

1-环戊基-7-乙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-环戊基-N-环丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲酰胺;

1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(甲基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(苯基乙炔基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

2-((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈;

2-((1S,4S)-4-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈;

2-((1S,4S)-4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈;

((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸甲酯;

((1S,3S)-3-(8-(4-氰基苯基)-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸乙酯;

((1S,3S)-3-(8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸乙酯;

1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-(2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰基)哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

2-((1S,4S)-4-(7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈;

7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

2-(1-(4-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)环丁基)乙腈;和

4-(3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

或其药学上可接受的盐。

45.如权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物经氘化。

46.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

47.一种抑制JAK2激酶的V617F变体的活性的方法,所述方法包括使所述激酶与如权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

48.一种治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

49.如权利要求48所述的方法,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、外阴癌、食管癌、胆囊癌、胰腺癌、胃部癌症、甲状腺癌、副甲状腺癌、神经内分泌癌、皮肤癌和脑癌。

50.如权利要求48所述的方法,其中所述癌症是血液癌。

51.如权利要求48所述的方法,其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成年型T细胞白血病、急性髓样白血病、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性赘瘤、骨髓发育不良综合征、慢性嗜酸细胞性白血病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、毛细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤、急性淋巴母细胞淋巴瘤、AIDS相关性淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

52.一种治疗有需要的患者的骨髓增生性病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

53.如权利要求52所述的方法,其中所述骨髓增生性病症选自真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化、慢性骨髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、嗜酸细胞增多综合征和全身性肥大细胞疾病。

54.一种治疗有需要的患者的骨髓发育不良综合征的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

作为JAK2 V617F抑制剂的三环脲化合物

技术领域

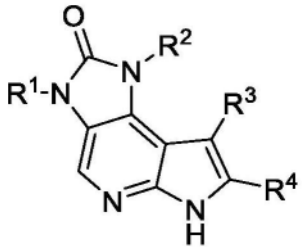
[0001] 本发明提供调节JAK2的V617F变体的活性且可用于治疗与JAK2的V617F变体有关的疾病(包括癌症)的三环脲化合物。

背景技术

[0002] Janus激酶(JAK)2在几种细胞因子受体的信号传导中起关键作用。突变体JAK2 V617F是与骨髓增生性赘瘤相关的最常见分子事件。JAK2 V617F突变体的选择性靶向可用于治疗各种病状,同时保留基本的JAK2功能。本申请涉及这种需要和其他需要。

发明内容

[0003] 本发明尤其涉及式I化合物:

[0004] 

I

[0005] 或其药学上可接受的盐,其中组成成员定义于本文中。

[0006] 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以及药学上可接受的载体。

[0007] 本发明进一步提供抑制JAK2激酶的V617F变体的活性的方法,所述方法包括使所述激酶与式I化合物或其药学上可接受的盐接触。

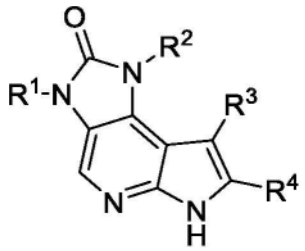
[0008] 本发明进一步提供通过向患者施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐来治疗患者的与JAK2激酶的V617F变体的表达或活性相关的疾病或病症的方法。

[0009] 本发明进一步提供式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于任一本文所述方法中。

[0010] 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,其用于制备用于任一本文所述方法中的药物。

具体实施方式

[0011] 本申请提供式I化合物:

[0012] 

I

[0013] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0014] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

[0015] 每个R^{1A}独立地选自卤基、氧代、CN、NO_2、OR^{a11}、SR^{a11}、$NHOR^{a11}$、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})R^{b11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$和$OS(O)_2R^{b11}$；

[0016] 每个R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^M取代基取代；

[0017] 每个R^{e11}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0018] R^2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^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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0019] 每个R^{2A}独立地选自卤基、氧代、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}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$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-各自任选地经1、2、3、4、5、

6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0020] 每个R^{a21}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0021] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0022] 每个R^{b21}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^{b21}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0023] 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、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-；

[0024] 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-；

[0025] 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-；

[0026] 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；

[0027] 或连接到同一B原子的任何R^{j21}和R^{k21}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0028] 每个R^{2B}独立地选自卤基、氧代、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}、$NHOR^{a22}$、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$、$C(O)OR^{a22}$、$OC(O)R^{b22}$、$OC(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(=NR^{e22})R^{b22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$OS(O)_2R^{b22}$、$SF_5$、$P(O)R^{f22}R^{g22}$、$OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、$P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$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-各自任选地经1、2、3、4、5、

6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0029] 每个R^{a22}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0030] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c22}和R^{d22}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0031] 每个R^{b22}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^{b22}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0032] 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、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-；

[0033] 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-；

[0034] 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-；

[0035] 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；

[0036] 或连接到同一B原子的任何R^{j22}和R^{k22}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0037] 每个R^{2C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a23}、SR^{a23}、$NHOR^{a23}$、C(O)R^{b23}、C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(O)$NR^{c23}(OR^{a23})$、C(O)OR^{a23}、OC(O)R^{b23}、OC(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(O)R^{b23}、NR^{c23}C(O)OR^{a23}、NR^{c23}C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(=NR^{e23})R^{b23}、C(=NR^{e23})$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(=NR^{e23})$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}、NR^{c23}S(O)R^{b23}、NR^{c23}S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}S(O)$_2R^{b23}$、NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}、NR^{c23}S(O)$_2NR^{c23}R^{d23}$、S(O)R^{b23}、S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、S(O)$_2R^{b23}$、S(O)$_2NR^{c23}R^{d23}$、OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}和OS(O)$_2R^{b23}$，其中R^{2C}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0038] 每个R^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、5-6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-、(5-6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^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0039] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c23}和R^{d23}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0040] 每个R^{b23}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、5-6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-、(5-6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^{b23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0041] 每个R^{e23}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0042] R^{3}选自H、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^{a3}、SR^{a3}、$NHOR^{a3}$、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$、$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$、$OS(O)_2R^{b3}$、$SF_5$、$P(O)R^{f3}R^{g3}$、$OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$、$P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$和$BR^{j3}R^{k3}$，其中$R^{3}$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0043] 每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0044] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c3}和R^{d3}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0045] 每个R^{b3}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^{b3}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0046] 每个R^{e3}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0047] 每个R^{f3}和R^{g3}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-；

[0048] 每个R^{h3}和R^{i3}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-；

[0049] 每个R^{j3}和R^{k3}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0050] 或连接到同一B原子的任何R^{j3}和R^{k3}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0051] 每个R^{3A}独立地选自卤基、氧代、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^{a31}、SR^{a31}、$NHOR^{a31}$、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)NR^{c31}(OR^{a31})$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NR^{e31})R^{b31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}$、$OS(O)_2R^{b31}$、$SF_5$、$P(O)R^{f31}R^{g31}$、$OP(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$、$P(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$和$BR^{j31}R^{k31}$，其中$R^{3A}$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0052] 每个R^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0053] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c31}和R^{d31}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0054] 每个R^{b31}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^{b31}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0055] 每个R^{e31}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0056] 每个R^{f31}和R^{g31}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-；

[0057] 每个R^{h31}和R^{i31}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-；

[0058] 每个R^{j31}和R^{k31}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0059] 或连接到同一B原子的任何R^{j31}和R^{k31}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0060] 每个R^{3B}独立地选自卤基、氧代、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^{a32}、SR^{a32}、$NHOR^{a32}$、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、C(O)$NR^{c32}(OR^{a32})$、C(O)OR^{a32}、OC(O)R^{b32}、OC(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(O)R^{b32}、NR^{c32}C(O)OR^{a32}、NR^{c32}C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、C(=NR^{e32})R^{b32}、C(=NR^{e32})$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(=NR^{e32})$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(=NR^{e32})R^{b32}、NR^{c32}S(O)R^{b32}、NR^{c32}S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}S(O)$_2R^{b32}$、NR^{c32}S(O)(=NR^{e32})R^{b32}、NR^{c32}S(O)$_2NR^{c32}R^{d32}$、S(O)R^{b32}、S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、S(O)$_2R^{b32}$、S(O)$_2NR^{c32}R^{d32}$、OS(O)(=NR^{e32})R^{b32}、OS(O)$_2R^{b32}$、SF_5、P(O)$R^{f32}R^{g32}$、OP(O)(OR^{h32})(OR^{i32})、P(O)(OR^{h32})(OR^{i32})和$BR^{j32}R^{k32}$，其中R^{3B}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0061] 每个R^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0062] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c32}和R^{d32}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0063] 每个R^{b32}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^{b32}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0064] 每个R^{e32}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0065] 每个R^{f32}和R^{g32}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-；

[0066] 每个R^{h32}和R^{i32}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-；

[0067] 每个R^{j32}和R^{k32}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0068] 或连接到同一B原子的任何R^{j32}和R^{k32}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基的取代基取代；

[0069] 每个R^{3C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a33}、SR^{a33}、$NHOR^{a33}$、C(O)R^{b33}、C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、C(O)$NR^{c33}(OR^{a33})$、C(O)OR^{a33}、OC(O)R^{b33}、OC(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(O)R^{b33}、NR^{c33}C(O)OR^{a33}、NR^{c33}C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、C(=NR^{e33})R^{b33}、C(=NR^{e33})$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(=NR^{e33})$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(=NR^{e33})R^{b33}、NR^{c33}S(O)R^{b33}、NR^{c33}S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}S(O)_2R^{b33}$、NR^{c33}S(O)(=NR^{e33})R^{b33}、$NR^{c33}S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$、S(O)$R^{b33}$、S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$S(O)_2R^{b33}$、$S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$、OS(O)(=$NR^{e33}$)$R^{b33}$和$OS(O)_2R^{b33}$，其中$R^{3C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-、(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^M$取代基取代；

[0070] 每个R^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、5-6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-、(5-6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^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0071] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c33}和R^{d33}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0072] 每个R^{b33}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、5-6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-、(5-6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^{b33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0073] 每个R^{e33}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0074] R^{4}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、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(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0075] 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、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0076] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c4}和R^{d4}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0077] 每个R^{b4}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^{b4}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0078] 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、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-；

[0079] 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-；

[0080] 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-；

[0081] 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；

[0082] 或连接到同一B原子的任何R^{j4}和R^{k4}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0083] 每个R^{4A}独立地选自卤基、氧代、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}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0084] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0085] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c41}和R^{d41}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0086] 每个R^{b41}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^{b41}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0087] 每个R^{e41}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0088] 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-；

[0089] 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-；

[0090] 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；

[0091] 或连接到同一B原子的任何R^{j41}和R^{k41}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0092] 每个R^{4B}独立地选自卤基、氧代、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(=NR^{e42})$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}C(=NR^{e42})$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}、NR^{c42}S(O)R^{b42}、NR^{c42}S(O)$NR^{c42}R^{d42}$、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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0093] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0094] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c42}和R^{d42}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0095] 每个R^{b42}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^{b42}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0096] 每个R^{e42}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0097] 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-；

[0098] 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-；

[0099] 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；

[0100] 或连接到同一B原子的任何R^{j42}和R^{k42}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0101] 每个R^{4C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、C(O)R^{b43}、C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、C(O)$NR^{c43}(OR^{a43})$、C(O)OR^{a43}、OC(O)R^{b43}、OC(O)$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(O)R^{b43}、NR^{c43}C(O)OR^{a43}、NR^{c43}C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、C(=NR^{e43})R^{b43}、C(=NR^{e43})$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(=NR^{e43})$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}、NR^{c43}S(O)R^{b43}、NR^{c43}S(O)$NR^{c43}R^{d43}$、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}和OS(O)$_2R^{b43}$，其中R^{4C}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0102] 每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6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^{a43}、R^{c43}和R^{d43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0103] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c43}和R^{d43}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0104] 每个R^{b43}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、5-6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-、(5-6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^{b43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0105] 每个R^{e43}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0106] 每个R^M独立地选自H、OH、卤基、氧代、CN、C(O)OH、NH_2、NO_2、SF_5、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、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-。

[0107] 在一些实施方案中：

[0108] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

[0109] 每个R^{1A}独立地选自D、卤基、氧代、CN、NO_2、OR^{a11}、SR^{a11}、$NHOR^{a11}$、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})R^{b11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$和$OS(O)_2R^{b11}$；

[0110] 每个R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^M取代基取代；

[0111] 每个R^{e11}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0112] R^2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^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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0113] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、氧代、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}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0114] 每个R^{a21}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0115] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基

或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0116] 每个R^{b21}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^{b21}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0117] 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、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-；

[0118] 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-；

[0119] 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-；

[0120] 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；

[0121] 或连接到同一B原子的任何R^{j21}和R^{k21}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0122] 每个R^{2B}独立地选自D、卤基、氧代、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(=NR^{e22})$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(=NR^{e22})$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}、NR^{c22}S(O)R^{b22}、NR^{c22}S(O)$NR^{c22}R^{d22}$、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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0123] 每个R^{a22}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0124] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c22}和R^{d22}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基

或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0125] 每个R^{b22}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^{b22}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0126] 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、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-；

[0127] 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-；

[0128] 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-；

[0129] 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；

[0130] 或连接到同一B原子的任何R^{j22}和R^{k22}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0131] 每个R^{2C}独立地选自D、卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a23}、SR^{a23}、$NHOR^{a23}$、C(O)R^{b23}、C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(O)$NR^{c23}(OR^{a23})$、C(O)OR^{a23}、OC(O)R^{b23}、OC(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(O)R^{b23}、NR^{c23}C(O)OR^{a23}、NR^{c23}C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(=NR^{e23})R^{b23}、C(=NR^{e23})$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(=NR^{e23})$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}、NR^{c23}S(O)R^{b23}、NR^{c23}S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$、NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}、$NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$、S(O)$R^{b23}$、S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$S(O)_2R^{b23}$、$S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$、OS(O)(=$NR^{e23}$)$R^{b23}$和$OS(O)_2R^{b23}$，其中$R^{2C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-、(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^M$取代基取代；

[0132] 每个R^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、5-6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-、(5-6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^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0133] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c23}和R^{d23}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选

择的R^M取代基取代；

[0134] 每个R^{b23}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、5-6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-、(5-6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^{b23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0135] 每个R^{e23}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0136] R^3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^{a3}、SR^{a3}、$NHOR^{a3}$、C(O)R^{b3}、C(O)$NR^{c3}R^{d3}$、C(O)$NR^{c3}(OR^{a3})$、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)$NR^{c3}R^{d3}$、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、S(O)$R^{b3}$、S(O)$NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$、$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、OS(O)(=$NR^{e3}$)$R^{b3}$、$OS(O)_2R^{b3}$、$SF_5$、P(O)$R^{f3}R^{g3}$、OP(O)($OR^{h3}$)($OR^{i3}$)、P(O)($OR^{h3}$)($OR^{i3}$)和$BR^{j3}R^{k3}$，其中$R^3$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0137] 每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0138] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c3}和R^{d3}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0139] 每个R^{b3}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^{b3}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0140] 每个R^{e3}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0141] 每个R^{f3}和R^{g3}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-；

[0142] 每个R^{h3}和R^{i3}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-；

[0143] 每个R^{j3}和R^{k3}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0144] 或连接到同一B原子的任何R^{j3}和R^{k3}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0145] 每个R^{3A}独立地选自D、卤基、氧代、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^{a31}、SR^{a31}、$NHOR^{a31}$、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)NR^{c31}(OR^{a31})$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NR^{e31})R^{b31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}$、$OS(O)_2R^{b31}$、$SF_5$、$P(O)R^{f31}R^{g31}$、$OP(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$、$P(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$和$BR^{j31}R^{k31}$，其中$R^{3A}$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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0146] 每个R^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0147] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c31}和R^{d31}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0148] 每个R^{b31}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^{b31}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0149] 每个R^{e31}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0150] 每个R^{f31}和R^{g31}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-；

[0151] 每个R^{h31}和R^{i31}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-；

[0152] 每个R^{j31}和R^{k31}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0153] 或连接到同一B原子的任何R^{j31}和R^{k31}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0154] 每个R^{3B}独立地选自D、卤基、氧代、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^{a32}、SR^{a32}、$NHOR^{a32}$、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、C(O)$NR^{c32}(OR^{a32})$、C(O)OR^{a32}、OC(O)R^{b32}、OC(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(O)R^{b32}、NR^{c32}C(O)OR^{a32}、NR^{c32}C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、C(=NR^{e32})R^{b32}、C(=NR^{e32})$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(=NR^{e32})$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(=NR^{e32})R^{b32}、NR^{c32}S(O)R^{b32}、NR^{c32}S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}S(O)$_2R^{b32}$、NR^{c32}S(O)(=NR^{e32})R^{b32}、NR^{c32}S(O)$_2NR^{c32}R^{d32}$、S(O)R^{b32}、S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、S(O)$_2R^{b32}$、S(O)$_2NR^{c32}R^{d32}$、OS(O)(=NR^{e32})R^{b32}、OS(O)$_2R^{b32}$、SF_5、P(O)$R^{f32}R^{g32}$、OP(O)$(OR^{h32})(OR^{i32})$、P(O)$(OR^{h32})(OR^{i32})$和$BR^{j32}R^{k32}$，其中R^{3B}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0155] 每个R^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0156] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c32}和R^{d32}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0157] 每个R^{b32}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^{b32}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0158] 每个R^{e32}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0159] 每个R^{f32}和R^{g32}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-；

[0160] 每个R^{h32}和R^{i32}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-；

[0161] 每个R^{j32}和R^{k32}独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0162] 或连接到同一B原子的任何R^{j32}和R^{k32}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0163] 每个R^{3C}独立地选自D、卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a33}、SR^{a33}、$NHOR^{a33}$、C(O)R^{b33}、C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、C(O)NR^{c33}(OR^{a33})、C(O)OR^{a33}、OC(O)R^{b33}、OC(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(O)R^{b33}、NR^{c33}C(O)OR^{a33}、NR^{c33}C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、C(=NR^{e33})R^{b33}、C(=NR^{e33})$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(=NR^{e33})$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(=NR^{e33})R^{b33}、NR^{c33}S(O)R^{b33}、NR^{c33}S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}S(O)$_2R^{b33}$、NR^{c33}S(O)(=NR^{e33})R^{b33}、NR^{c33}S(O)$_2NR^{c33}R^{d33}$、S(O)R^{b33}、S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、S(O)$_2R^{b33}$、S(O)$_2NR^{c33}R^{d33}$、OS(O)(=NR^{e33})R^{b33}和OS(O)$_2R^{b33}$，其中R^{3C}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0164] 每个R^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、5-6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-、(5-6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^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0165] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c33}和R^{d33}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0166] 每个R^{b33}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、5-6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-、(5-6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^{b33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0167] 每个R^{e33}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0168] R^4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、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(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0169] 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、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0170] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c4}和R^{d4}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0171] 每个R^{b4}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^{b4}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0172] 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、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-；

[0173] 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-；

[0174] 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-；

[0175] 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；

[0176] 或连接到同一B原子的任何R^{j4}和R^{k4}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0177] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、氧代、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(=NR^{e41})$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}C(=NR^{e41})$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}、NR^{c41}S(O)R^{b41}、NR^{c41}S(O)$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0178] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0179] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c41}和R^{d41}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0180] 每个R^{b41}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^{b41}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0181] 每个R^{e41}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0182] 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-；

[0183] 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-；

[0184] 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；

[0185] 或连接到同一B原子的任何R^{j41}和R^{k41}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0186] 每个R^{4B}独立地选自D、卤基、氧代、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(=$NR^{e42}$)$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0187] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0188] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c42}和R^{d42}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0189] 每个R^{b42}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^{b42}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0190] 每个R^{e42}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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-；

[0191] 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-；

[0192] 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-；

[0193] 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；

[0194] 或连接到同一B原子的任何R^{j42}和R^{k42}与其连接的B原子一起形成5元或6元杂环烷基，其任选地经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；

[0195] 每个R^{4C}独立地选自D、卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、C(O)R^{b43}、C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、C(O)$NR^{c43}(OR^{a43})$、C(O)OR^{a43}、OC(O)R^{b43}、OC(O)$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(O)R^{b43}、NR^{c43}C(O)OR^{a43}、NR^{c43}C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、C(=NR^{e43})R^{b43}、C(=NR^{e43})$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(=NR^{e43})$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}、NR^{c43}S(O)R^{b43}、NR^{c43}S(O)$NR^{c43}R^{d43}$、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}和OS(O)$_2R^{b43}$，其中R^{4C}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0196] 每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6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^{a43}、R^{c43}和R^{d43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0197] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c43}和R^{d43}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0198] 每个R^{b43}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、5-6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-、(5-6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^{b43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0199] 每个R^{e43}独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-；

[0200] 每个R^M独立地选自H、D、OH、卤基、氧代、CN、C(O)OH、NH_2、NO_2、SF_5、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、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-。

[0201] 在一些实施方案中：

[0202] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0203] R^2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^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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0204] 每个R^{2A}独立地选自卤基、氧代、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}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)$NR^{c21}(OR^{a21})$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}S(O)R^{b21}、NR^{c21}S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}S(O)$_2R^{b21}$、NR^{c21}S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0205] 每个R^{a21}、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^{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0206] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0207] 每个R^{b21}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^{b21}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0208] 每个R^{2B}独立地选自卤基、氧代、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}、C(O)R^{b22}、C(O)$NR^{c22}R^{d22}$、C(O)$NR^{c22}(OR^{a22})$、C(O)OR^{a22}、OC(O)R^{b22}、OC(O)$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(O)R^{b22}、NR^{c22}C(O)OR^{a22}、NR^{c22}C(O)$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}S(O)R^{b22}、NR^{c22}S(O)$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}S(O)$_2R^{b22}$、NR^{c22}S(O)$_2NR^{c22}R^{d22}$、S(O)R^{b22}、S(O)$NR^{c22}R^{d22}$、S(O)$_2R^{b22}$和S(O)$_2NR^{c22}R^{d22}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0209] 每个R^{a22}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0210] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c22}和R^{d22}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0211] 每个R^{b22}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^{b22}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0212] 每个R^{2C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a23}、SR^{a23}、C(O)R^{b23}、C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(O)$NR^{c23}(OR^{a23})$、C(O)OR^{a23}、OC(O)R^{b23}、OC(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(O)R^{b23}、NR^{c23}C(O)OR^{a23}、NR^{c23}C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}S(O)R^{b23}、NR^{c23}S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}S(O)$_2R^{b23}$、NR^{c23}S(O)$_2NR^{c23}R^{d23}$、S(O)R^{b23}、S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、S(O)$_2R^{b23}$和S(O)$_2NR^{c23}R^{d23}$，其中R^{2C}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0213] 每个R^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、5-6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-、(5-6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^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0214] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c23}和R^{d23}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0215] 每个R^{b23}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、5-6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-、(5-6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^{b23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0216] R^3选自H、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^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)$NR^{c3}R^{d3}$、C(O)$NR^{c3}(OR^{a3})$、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}S(O)$_2R^{b3}$、NR^{c3}S(O)$_2NR^{c3}R^{d3}$、S(O)R^{b3}、S(O)$NR^{c3}R^{d3}$、S(O)$_2R^{b3}$和S(O)$_2NR^{c3}R^{d3}$，其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0217] 每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0218] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c3}和R^{d3}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0219] 每个R^{b3}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^{b3}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0220] 每个R^{3A}独立地选自卤基、氧代、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^{a31}、SR^{a31}、C(O)R^{b31}、C(O)$NR^{c31}R^{d31}$、C(O)$NR^{c31}(OR^{a31})$、C(O)OR^{a31}、OC(O)R^{b31}、OC(O)$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、NR^{c31}C(O)R^{b31}、NR^{c31}C(O)OR^{a31}、NR^{c31}C(O)$NR^{c31}R^{d31}$、NR^{c31}S(O)R^{b31}、NR^{c31}S(O)$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、S(O)$R^{b31}$、S(O)$NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$和$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$，其中$R^{3A}$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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{3B}$取代基取代；

[0221] 每个R^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0222] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c31}和R^{d31}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0223] 每个R^{b31}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^{b31}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0224] 每个R^{3B}独立地选自卤基、氧代、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^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、C(O)$NR^{c32}(OR^{a32})$、C(O)OR^{a32}、OC(O)R^{b32}、OC(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(O)R^{b32}、NR^{c32}C(O)OR^{a32}、NR^{c32}C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}S(O)R^{b32}、NR^{c32}S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$、S(O)$R^{b32}$、S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)_2R^{b32}$和$S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$，其中$R^{3B}$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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{3C}$取代基取代；

[0225] 每个R^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0226] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c32}和R^{d32}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0227] 每个R^{b32}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^{b32}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0228] 每个R^{3C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a33}、SR^{a33}、C(O)R^{b33}、C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、C(O)$NR^{c33}(OR^{a33})$、C(O)OR^{a33}、OC(O)R^{b33}、OC(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(O)R^{b33}、NR^{c33}C(O)OR^{a33}、NR^{c33}C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}S(O)R^{b33}、NR^{c33}S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}S(O)_2R^{b33}$、$NR^{c33}S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$、S(O)$R^{b33}$、S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$S(O)_2R^{b33}$和$S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$，其中$R^{3C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-、(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{M}$取代基取代；

[0229] 每个R^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、5-6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-、(5-6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^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0230] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c33}和R^{d33}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0231] 每个R^{b33}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、5-6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-、(5-6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^{b33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0232] R^{4}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、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}、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)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$R^{b4}$、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中$R^{4}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{4A}$取代基取代；

[0233] 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、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^{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0234] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c4}和R^{d4}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0235] 每个R^{b4}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^{b4}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0236] 每个R^{4A}独立地选自卤基、氧代、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}、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}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}S(O)R^{b41}、NR^{c41}S(O)$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}S(O)$_2R^{b41}$、NR^{c41}S(O)$_2NR^{c41}R^{d41}$、S(O)R^{b41}、S(O)$NR^{c41}R^{d41}$、S(O)$_2R^{b41}$和S(O)$_2NR^{c41}R^{d41}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

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

[0238] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c41}和R^{d41}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0239] 每个R^{b41}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^{b41}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0240] 每个R^{4B}独立地选自卤基、氧代、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}、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}C(O)R^{b42}、NR^{c42}C(O)OR^{a42}、NR^{c42}C(O)$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}S(O)R^{b42}、NR^{c42}S(O)$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}S(O)$_2R^{b42}$、NR^{c42}S(O)$_2NR^{c42}R^{d42}$、S(O)R^{b42}、S(O)$NR^{c42}R^{d42}$、S(O)$_2R^{b42}$和S(O)$_2NR^{c42}R^{d42}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0241] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0242] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c42}和R^{d42}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0243] 每个R^{b42}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^{b42}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0244] 每个R^{4C}独立地选自卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a43}、SR^{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}C(O)R^{b43}、NR^{c43}C(O)OR^{a43}、NR^{c43}C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}S(O)R^{b43}、NR^{c43}S(O)$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、S(O)$R^{b43}$、S(O)$NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$和$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$，其中$R^{4C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{M}$取代基取代；

[0245] 每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6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^{a43}、R^{c43}和R^{d43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0246] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c43}和R^{d43}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0247] 每个R^{b43}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、5-6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-、(5-6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^{b43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0248] 每个R^{M}独立地选自H、OH、卤基、氧代、CN、C(O)OH、NH_2、NO_2、SF_5、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、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-。

[0249] 在一些实施方案中：

[0250] R^1选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基；

[0251] R^2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^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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0252] 每个R^{2A}独立地选自D、卤基、氧代、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}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)$NR^{c21}(OR^{a21})$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}S(O)R^{b21}、NR^{c21}S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$R^{b21}$、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代；

[0253] 每个R^{a21}、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^{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0254] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0255] 每个R^{b21}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^{b21}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0256] 每个R^{2B}独立地选自D、卤基、氧代、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}、C(O)R^{b22}、C(O)$NR^{c22}R^{d22}$、C(O)$NR^{c22}(OR^{a22})$、C(O)OR^{a22}、OC(O)R^{b22}、OC(O)$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}C(O)R^{b22}、NR^{c22}C(O)OR^{a22}、NR^{c22}C(O)$NR^{c22}R^{d22}$、NR^{c22}S(O)R^{b22}、NR^{c22}S(O)$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、S(O)$R^{b22}$、S(O)$NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$和$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2C}$取代基取代；

[0257] 每个R^{a22}、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^{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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0258] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c22}和R^{d22}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0259] 每个R^{b22}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^{b22}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-各自任选地经1、2、3、4、5、6、7或8个独立地选择的R^{2C}取代基取代；

[0260] 每个R^{2C}独立地选自D、卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a23}、SR^{a23}、C(O)R^{b23}、C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、C(O)$NR^{c23}(OR^{a23})$、C(O)OR^{a23}、OC(O)R^{b23}、OC(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}C(O)R^{b23}、NR^{c23}C(O)OR^{a23}、NR^{c23}C(O)$NR^{c23}R^{d23}$、NR^{c23}S(O)R^{b23}、NR^{c23}S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$、S(O)$R^{b23}$、S(O)$NR^{c23}R^{d23}$、$S(O)_2R^{b23}$和$S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$，其中$R^{2C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-、(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^M$取代基取代；

[0261] 每个R^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、5-6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-、(5-6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^{a23}、R^{c23}和R^{d23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0262] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c23}和R^{d23}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0263] 每个R^{b23}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、5-6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-、(5-6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^{b23}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^M取代基取代；

[0264] R^3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^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)$NR^{c3}R^{d3}$、C

(O)NR^{c3}(OR^{a3})、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)$_2$R^{b3}、NR^{c3}S(O)$_2$NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)$_2$R^{b3}和S(O)$_2$NR^{c3}R^{d3}，其中R^{3}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0265] 每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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^{a3}、R^{c3}和R^{d3}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0266] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c3}和R^{d3}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0267] 每个R^{b3}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^{b3}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0268] 每个R^{3A}独立地选自D、卤基、氧代、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^{a31}、SR^{a31}、C(O)R^{b31}、C(O)NR^{c31}R^{d31}、C(O)NR^{c31}(OR^{a31})、C(O)OR^{a31}、OC(O)R^{b31}、OC(O)NR^{c31}R^{d31}、NR^{c31}R^{d31}、NR^{c31}C(O)R^{b31}、NR^{c31}C(O)OR^{a31}、NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}、NR^{c31}S(O)R^{b31}、NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}、NR^{c31}S(O)$_2$R^{b31}、NR^{c31}S(O)$_2$NR^{c31}R^{d31}、S(O)R^{b31}、S(O)NR^{c31}R^{d31}、S(O)$_2$R^{b31}和S(O)$_2$NR^{c31}R^{d31}，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0269] 每个R^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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^{a31}、R^{c31}和R^{d31}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0270] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c31}和R^{d31}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0271] 每个R^{b31}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^{b31}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0272] 每个R^{3B}独立地选自D、卤基、氧代、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^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、C(O)$NR^{c32}(OR^{a32})$、C(O)OR^{a32}、OC(O)R^{b32}、OC(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}C(O)R^{b32}、NR^{c32}C(O)OR^{a32}、NR^{c32}C(O)$NR^{c32}R^{d32}$、NR^{c32}S(O)R^{b32}、NR^{c32}S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$、S(O)$R^{b32}$、S(O)$NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)_2R^{b32}$和$S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$，其中$R^{3B}$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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{3C}$取代基取代；

[0273] 每个R^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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^{a32}、R^{c32}和R^{d32}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0274] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c32}和R^{d32}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0275] 每个R^{b32}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^{b32}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3C}取代基取代；

[0276] 每个R^{3C}独立地选自D、卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a33}、SR^{a33}、C(O)R^{b33}、C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、C(O)$NR^{c33}(OR^{a33})$、C(O)OR^{a33}、OC(O)R^{b33}、OC(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}C(O)R^{b33}、NR^{c33}C(O)OR^{a33}、NR^{c33}C(O)$NR^{c33}R^{d33}$、NR^{c33}S(O)R^{b33}、NR^{c33}S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$NR^{c33}S(O)_2R^{b33}$、$NR^{c33}S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$、S(O)$R^{b33}$、S(O)$NR^{c33}R^{d33}$、$S(O)_2R^{b33}$和$S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$，其中$R^{3C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-、(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{M}$取代基取代；

[0277] 每个R^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、5-6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-、(5-6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^{a33}、R^{c33}和R^{d33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0278] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c33}和R^{d33}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0279] 每个R^{b33}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、5-6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-、(5-6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^{b33}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0280] R^{4}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、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}、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}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$R^{b4}$、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中$R^{4}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{4A}$取代基取代；

[0281] 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、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^{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0282] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c4}和R^{d4}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0283] 每个R^{b4}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^{b4}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0284] 每个R^{4A}独立地选自D、卤基、氧代、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}、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}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}S(O)R^{b41}、NR^{c41}S(O)$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、S(O)$R^{b41}$、S(O)$NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$和$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{4B}$取代基取代；

[0285] 每个R^{a41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0286] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c41}和R^{d41}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0287] 每个R^{b41}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^{b41}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0288] 每个R^{4B}独立地选自D、卤基、氧代、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}、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}C(O)R^{b42}、NR^{c42}C(O)OR^{a42}、NR^{c42}C(O)$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}S(O)R^{b42}、NR^{c42}S(O)$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、S(O)$R^{b42}$、S(O)$NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$和$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{4C}$取代基取代；

[0289] 每个R^{a42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{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^{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0290] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c42}和R^{d42}与其连接的N原子一起形成5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基，其中所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0291] 每个R^{b42}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^{b42}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4C}取代基取代；

[0292] 每个R^{4C}独立地选自D、卤基、氧代、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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-7}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6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^{a43}、SR^{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}C(O)R^{b43}、NR^{c43}C(O)OR^{a43}、NR^{c43}C(O)$NR^{c43}R^{d43}$、NR^{c43}S(O)R^{b43}、NR^{c43}S(O)$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、S(O)$R^{b43}$、S(O)$NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$和$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$，其中$R^{4C}$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、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-、(5-6元杂芳基)-$C_{1-6}$烷基-和(4-7元杂环烷基)-$C_{1-6}$烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{M}$取代基取代；

[0293] 每个R^{a43}、R^{c43}和R^{d43}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6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-、(5-6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^{a43}、R^{c43}和R^{d43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0294] 或者，连接到同一N原子的任何R^{c43}和R^{d43}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基，其中所述5-6元杂芳基或4-7元杂环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0295] 每个R^{b43}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、5-6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-、(5-6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^{b43}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、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-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-7元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{M}取代基取代；

[0296] 每个R^{M}独立地选自H、D、OH、卤基、氧代、CN、C(O)OH、NH_2、NO_2、SF_5、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、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-。

[0297] 在一些实施方案中，R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{1A}取代基取代。

[0298] 在一些实施方案中，R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代。

[0299] 在一些实施方案中，每个R^{1A}独立地选自卤基、CN、NO_2、OR^{a11}和SR^{a11}。

[0300] 在一些实施方案中，每个R^{1A}独立地选自D、卤基、CN、NO_2、OR^{a11}和SR^{a11}。

[0301] 在一些实施方案中，每个R^{a11}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。

[0302] 在一些实施方案中，每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0303] 在一些实施方案中，每个R^{1A}独立地选自卤基、CN、NO_2、OR^{a11}和SR^{a11}，其中每个R^{a11}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。

[0304] 在一些实施方案中，每个R^{1A}独立地选自D、卤基、CN、NO_2、OR^{a11}和SR^{a11}，其中每个R^{a11}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。

[0305] 在一些实施方案中，每个R^{1A}是OR^{a11}。

[0306] 在一些实施方案中，每个R^{1A}是OR^{a11}，其中每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0307] 在一些实施方案中，每个R^{1A}是OH。

[0308] 在一些实施方案中，每个R^{1A}独立地选自卤基、CN、NO_2、OR^{a11}和SR^{a11}，其中每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0309] 在一些实施方案中，每个R^{1A}独立地选自D、卤基、CN、NO_2、OR^{a11}和SR^{a11}，其中每个R^{a11}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0310] 在一些实施方案中，R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代。

[0311] 在一些实施方案中，R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；且其中R^1的一个或多个氢原子任选地经氘原子置换。

[0312] 在一些实施方案中，R^1选自H、甲基、乙基和羟乙基。

[0313] 在一些实施方案中，R^1是H。

[0314] 在一些实施方案中，R^1是甲基或乙基。

[0315] 在一些实施方案中，R^1是甲基。

[0316] 在一些实施方案中，R^1是羟乙基。

[0317] 在一些实施方案中，R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0318] 在一些实施方案中，R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(6-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(6-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0319] 在一些实施方案中，R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯

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

[0320] 在一些实施方案中，R^2选自H、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、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2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元杂环烷基和(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0321] 在一些实施方案中，R^2选自H、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2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、6-10元杂环烷基和(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0322] 在一些实施方案中，R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0323] 在一些实施方案中，R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0324] 在一些实施方案中，R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0325] 在一些实施方案中，R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2A}取代基取代。

[0326] 在一些实施方案中，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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$和$BR^{j21}R^{k21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{3-10}$环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0327] 在一些实施方案中，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}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、

$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$和$BR^{j21}R^{k21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0328] 在一些实施方案中，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_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$和$BR^{j21}R^{k21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{3-10}$环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0329] 在一些实施方案中，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}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$和$BR^{j21}R^{k21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{3-10}$环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0330] 在一些实施方案中，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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{3-10}$环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0331] 在一些实施方案中，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}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0332] 在一些实施方案中，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_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{3-10}$环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0333] 在一些实施方案中，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}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)$NR^{c21}(OR^{a21})$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$R^{b21}$、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中$R^{2A}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的$R^{2B}$取代基取代。

[0334] 在一些实施方案中，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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0335] 在一些实施方案中，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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0336] 在一些实施方案中，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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0337] 在一些实施方案中，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}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0338] 在一些实施方案中，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_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0339] 在一些实施方案中，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}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0340] 在一些实施方案中，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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0341] 在一些实施方案中，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}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0342] 在一些实施方案中，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_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0343] 在一些实施方案中，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}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0344] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$和$S(O)_2R^{b21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0345] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$和$S(O)_2R^{b21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0346] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$和$S(O)_2R^{b21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0347] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$NR^{c21}C(O)R^{b21}$。

[0348] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$和$S(O)_2R^{b21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0349] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a21}和$C(O)NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0350] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$和$S(O)_2R^{b21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0351] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a21}和$C(O)NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0352] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a21}和$C(O)NR^{c21}R^{d21}$。

[0353] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、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，其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0354] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基；且

[0355] 每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0356] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0357] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基；且

[0358] 其中每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基各自任选地经1、2、3或4个

独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0359] 在一些实施方案中，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，其中R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0360] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、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，其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0361] 在一些实施方案中，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基。

[0362] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0363] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0364] 在一些实施方案中，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基。

[0365] 在一些实施方案中，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，其中R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代。

[0366] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、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，其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0367] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基。

[0368] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0369] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基。

[0370] 在一些实施方案中，每个R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0371] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基。

[0372] 在一些实施方案中，每个R^{2B}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，其中R^{2B}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2C}取代基取代。

[0373] 在一些实施方案中，每个R^{2C}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、CN和NO_2。

[0374] 在一些实施方案中，每个R^{2C}是CN。

[0375] 在一些实施方案中，每个R^{2B}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，其中所述C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基各自任选地经CN取代。

[0376] 在一些实施方案中，每个R^{2B}是CN或氰基甲基。

[0377] 在一些实施方案中，每个R^{2B}是CN。

[0378] 在一些实施方案中，每个R^{2B}是氰基甲基。

[0379] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基、环丁基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^{2A}的所述环丁基任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN和NO_2的R^{2B}取代基取代；且其中R^{2B}的每个C_{1-6}烷基任选地经氰基取代。

[0380] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基、环丁基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^{2A}的所述环丁基任选地经C_{1-6}烷基取代；且其中R^{2B}的所述C_{1-6}烷基任选地经氰基取代。

[0381] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基、环丁基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^{2A}的所述环丁基任选地经氰基甲基取代。

[0382] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基、氰基甲基环丁基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基。

[0383] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基和哌啶基羰基。

[0384] 在一些实施方案中，每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基和哌啶基羰基。

[0385] 在一些实施方案中，R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个独立地选自以下的R^{2A}基团取代：甲基、环丁基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基；其中R^{2A}的每个环丁基任选地经一个为C_{1-6}烷基的R^{2B}取代基取代，并且其中R^{2B}的所述C_{1-6}烷基任选地经氰基取代。

[0386] 在一些实施方案中，R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个独立地选自以下的R^{2A}基团取代：甲基、氰基甲基环丁基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基。

[0387] 在一些实施方案中，R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个独立地选自甲基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基和哌啶基羰基的R^{2A}基团取代。

[0388] 在一些实施方案中，R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个独立地选自甲基、甲氧基和哌啶基羰基的R^{2A}基团取代。

[0389] 在一些实施方案中，R^3选自H、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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0390] 在一些实施方案中，R^3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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0391] 在一些实施方案中，R^3选自H、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^3的所述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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0392] 在一些实施方案中，R^3选自H、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^3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、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0393] 在一些实施方案中，R^3选自H、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，其中R^3的所述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经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0394] 在一些实施方案中，R^3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^3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经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0395] 在一些实施方案中，R^3选自H、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-6元杂环烷基，其中R^3的所述苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0396] 在一些实施方案中，R^3选自H、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基，其中R^3的所述苯基、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经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0397] 在一些实施方案中，R^3选自H、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-6元杂环烷基，其中R^3的所述C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-6元杂环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0398] 在一些实施方案中，R^3选自H、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基，其中R^3的所述苯基、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经1或2个独立地选择的R^{3A}取代基取代。

[0399] 在一些实施方案中，每个R^{3A}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、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^{a31}、$C(O)R^{b31}$、SR^{a31}、SO_2R^{b31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0400] 在一些实施方案中，每个R^{3A}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、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^{a31}、SR^{a31}、SO_2R^{b31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0401] 在一些实施方案中，每个R^{3A}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、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^{a31}、$C(O)R^{b31}$、SR^{a31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0402] 在一些实施方案中，每个R^{3A}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、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^{a31}、SR^{a31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0403] 在一些实施方案中，每个R^{3A}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^{a31}、$C(O)R^{b31}$、SR^{a31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0404] 在一些实施方案中，每个R^{3A}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^{a31}、SR^{a31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0405] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自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-、CN、OR^{a31}、$C(O)R^{b31}$和SO_2R^{b31},其中R^{3A}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元杂环烷基和C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0406] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、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-、CN、OR^{a31}和SO_2R^{b31},其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0407] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、$C(O)R^{b31}$、SO_2R^{b31}和OR^{a31},其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代,并且其中每个R^{a31}和R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0408] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自甲基、三氘甲基、苯基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基、甲基羰基和甲基磺酰基,其中所述甲基羰基的所述甲基经甲基磺酰基苯基取代。在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、SO_2R^{b31}和OR^{a31},其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代,并且其中每个R^{a31}和R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0409] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、$C(O)R^{b31}$和OR^{a31},其中R^{3A}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、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0410] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN和OR^{a31},其中R^{3A}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、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0411] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、CN、$C(O)R^{b31}$和OR^{a31},其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0412] 在一些实施方案中,每个R^{3A}独立地选自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-、CN和OR^{a31},其中R^{3A}的所述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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0413] 在一些实施方案中，每个R^{3A}独立地选自苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、C(O)R^{b31}和OR^{a31}，其中R^{3A}的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0414] 在一些实施方案中，每个R^{3A}独立地选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN和OR^{a31}，其中R^{3A}的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0415] 在一些实施方案中，每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}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，其中每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0416] 在一些实施方案中，每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}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，其中每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0417] 在一些实施方案中，每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0418] 在一些实施方案中，每个R^{a31}和R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0419] 在一些实施方案中，每个R^{a31}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。

[0420] 在一些实施方案中，每个R^{a31}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0421] 在一些实施方案中，每个R^{b31}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，其中每个R^{b31}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0422] 在一些实施方案中，每个R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中R^{b31}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代。

[0423] 在一些实施方案中，每个R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中R^{b31}的所述C_{1-6}烷基任选地经苯基取代，其中所述苯基任选地经甲基磺酰基取代。

[0424] 在一些实施方案中，每个R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中R^{b31}的所述C_{1-6}烷基任选地经甲基磺酰基苯基取代。

[0425] 在一些实施方案中，每个R^{3A}独立地选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、C(O)R^{b31}和OR^{a31}，其中R^{3A}的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代，其中每个R^{a31}独立地选自H和C_{1-6}烷基；且每个R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中R^{b31}的所述C_{1-6}烷基任选地经甲基磺酰基苯基取代。

[0426] 在一些实施方案中，每个R^{3A}独立地选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN和OR^{a31}，其中R^{3A}的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代，其中每个R^{a31}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0427] 在一些实施方案中，每个R^{3B}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、苯基、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$和C(O)OR^{a32}，其中R^{3B}

的每个苯基和4-6元杂环烷基任选地经$S(O)_2R^{b33}$取代。

[0428] 在一些实施方案中，每个R^{3B}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、苯基、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$，其中R^{3B}的每个苯基任选地经$S(O)_2R^{b33}$取代；且每个R^{b33}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0429] 在一些实施方案中，每个R^{3B}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、苯基、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$，其中R^{3B}的每个苯基任选地经甲基磺酰基取代。

[0430] 在一些实施方案中，每个R^{3B}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、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$。

[0431] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自苯基、4-6元杂环烷基、CN、OR^{a32}、$C(O)R^{b32}$和$C(O)OR^{a32}$，其中R^{3B}的每个苯基任选地经$S(O)_2R^{b33}$取代；

[0432] 每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基；

[0433] 每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基；且

[0434] 且每个R^{b33}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0435] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自苯基、4-6元杂环烷基、CN、OR^{a32}、$C(O)R^{b32}$和$C(O)OR^{a32}$，其中R^{3B}的每个苯基任选地经甲基磺酰基取代；

[0436] 每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基；

[0437] 每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0438] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自4-6元杂环烷基、CN、OR^{a32}、$C(O)R^{b32}$和$C(O)OR^{a32}$，其中每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基；且其中每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0439] 在一些实施方案中，每个R^{3B}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、苯基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$，其中R^{3B}的每个苯基任选地经甲基磺酰基取代。

[0440] 在一些实施方案中，每个R^{3B}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^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$。

[0441] 在一些实施方案中，每个R^{3B}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^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$。

[0442] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自苯基、CN和$C(O)OR^{a32}$，其中R^{3B}的每个苯基任选地经甲基磺酰基取代。

[0443] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自CN和$C(O)OR^{a32}$。

[0444] 在一些实施方案中，其中每个R^{a32}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。

[0445] 在一些实施方案中，其中每个R^{a32}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0446] 在一些实施方案中，其中每个R^{a32}是H。

[0447] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自CN和$C(O)OR^{a32}$，其中每个R^{a32}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0448] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自苯基、吗啉基、CN、四氢吡喃基氧基、甲基羰基和C(O)OH。

[0449] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自吗啉基、CN、四氢吡喃基氧基、甲基羰基和C(O)OH。

[0450] 在一些实施方案中，每个R^{3B}独立地选自CN和C(O)OH。

[0451] 在一些实施方案中，每个R^{3A}独立地选自甲基、三氘甲基、苯基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基、甲基羰基和甲基磺酰基，其中所述甲基羰基的所述甲基经甲基磺酰基苯基取代。

[0452] 在一些实施方案中，R^3选自H、乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基，其中所述乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基各自任选地经一个或两个独立地选自以下的R^{3A}基团取代：甲基、三氘甲基、苯基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基、甲基羰基和甲基磺酰基，其中所述甲基羰基的所述甲基经甲基磺酰基苯基取代。

[0453] 在一些实施方案中，R^3选自H、乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基，其中所述乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基各自任选地经一个或两个独立地选自以下的R^{3A}基团取代：甲基、三氘甲基、苯基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基、(甲基磺酰基苯基)甲基羰基和甲基磺酰基。

[0454] 在一些实施方案中，R^3选自H、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基和吡啶基，其中所述苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基和吡啶基各自任选地经一个或两个独立地选自以下的R^{3A}基团取代：甲基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基和甲基磺酰基。

[0455] 在一些实施方案中，R^3选自H、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基和吡啶基，其中所述苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基和吡啶基各自任选地经一个或两个独立地选自氰基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、苄基和羧基苄基的R^{3A}基团取代。

[0456] 在一些实施方案中，R^4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、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}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0457] 在一些实施方案中，R^4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、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0458] 在一些实施方案中，R^4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、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0459] 在一些实施方案中，R^4选自卤基、C_{2-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0460] 在一些实施方案中，R^4选自卤基、C_{2-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0461] 在一些实施方案中，R^4选自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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$和S(O)$_2R^{b4}$，其中R^4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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0462] 在一些实施方案中，R^4选自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(O)R^{b4}和S(O)$_2R^{b4}$，其中R^4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

和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0463] 在一些实施方案中，R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0464] 在一些实施方案中，R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0465] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0466] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0467] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}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、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}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、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0468] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}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、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、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经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0469] 在一些实施方案中，R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0470] 在一些实施方案中，R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、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经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0471] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0472] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、苯基、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经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0473] 在一些实施方案中，R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}

烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0474] 在一些实施方案中，R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、C(O)R^{b4}和S(O)$_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、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经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0475] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)N$R^{c4}R^{d4}$和S(O)$_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0476] 在一些实施方案中，R^4选自C_{2-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、C(O)R^{b4}和S(O)$_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{2-6}烷基、苯基、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经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代。

[0477] 在一些实施方案中，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、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基和苯基。

[0478] 在一些实施方案中，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、C_{2-6}炔基和C_{3-6}环烷基。

[0479] 在一些实施方案中，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、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0480] 在一些实施方案中，每个R^{a4}和R^{b4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0481] 在一些实施方案中，每个R^{b4}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。

[0482] 在一些实施方案中，每个R^{b4}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0483] 在一些实施方案中，每个R^{b4}是H。

[0484] 在一些实施方案中，每个R^{b4}是C_{1-6}烷基。

[0485] 在一些实施方案中，每个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}炔基和C_{3-6}环烷基。

[0486] 在一些实施方案中，每个R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基。

[0487] 在一些实施方案中，每个R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和C_{3-6}环烷基。

[0488] 在一些实施方案中，每个R^{c4}和R^{d4}独立地选自H和环丙基。

[0489] 在一些实施方案中，R^{c4}是H且R^{d4}独立地选自H和C_{3-6}环烷基。

[0490] 在一些实施方案中，R^{c4}是H且R^{d4}独立地选自H和环丙基。

[0491] 在一些实施方案中，R^{c4}是H且R^{d4}是环丙基。

[0492] 在一些实施方案中，每个R^{4A}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、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)N$R^{c41}R^{d41}$和C(O)OR^{a41}，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

[0493] 在一些实施方案中，每个R^{4A}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、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b41}、C(O)$NR^{c41}R^{d41}$和C(O)OR^{a41}，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

[0494] 在一些实施方案中，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、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}和C(O)$NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；其中每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；且其中每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0495] 在一些实施方案中，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、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}和C(O)R^{b41}，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；其中每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；且其中每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0496] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}和C(O)$NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

[0497] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-和C(O)R^{b41}，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

[0498] 在一些实施方案中，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、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基。

[0499] 在一些实施方案中，每个R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基。

[0500] 在一些实施方案中，每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基。

[0501] 在一些实施方案中，每个R^{b41}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。

[0502] 在一些实施方案中，每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0503] 在一些实施方案中，每个R^{b41}是H。

[0504] 在一些实施方案中，每个R^{b41}是C_{1-6}烷基。

[0505] 在一些实施方案中，每个R^{c41}和R^{d41}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0506] 在一些实施方案中，每个R^{c41}是H。

[0507] 在一些实施方案中，每个R^{c41}是C_{1-6}烷基。

[0508] 在一些实施方案中，每个R^{d41}是H。

[0509] 在一些实施方案中，每个R^{d41}是C_{1-6}烷基。

[0510] 在一些实施方案中：

[0511] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}和C(O)$NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；且

[0512] 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_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基。

[0513] 在一些实施方案中：

[0514] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}和C(O)$NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；且

[0515] 每个R^{a41}和R^{b41}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、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；且

[0516] 每个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}炔基和C_{3-6}环烷基。

[0517] 在一些实施方案中：

[0518] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}和C(O)$NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；且

[0519] 每个R^{a41}和R^{b41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；且

[0520] 每个R^{c41}和R^{d41}独立地选自H和C_{3-6}环烷基。

[0521] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-和C(O)R^{b41}，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；且其中每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0522] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、氰基、羟基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基，其中所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代。

[0523] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基，其中所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代。

[0524] 在一些实施方案中，每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0525] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、氰基、羟基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、乙基、2-甲基丙基、二氟乙基、羟基、氰基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0526] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、乙基、2-甲基丙基、二氟乙基、羟基、氰基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0527] 在一些实施方案中，每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0528] 在一些实施方案中，每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0529] 在一些实施方案中，每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0530] 在一些实施方案中，每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0531] 在一些实施方案中，每个R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0532] 在一些实施方案中，每个R^{a42}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基。

[0533] 在一些实施方案中，每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0534] 在一些实施方案中，每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代，并且其中每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0535] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、乙基、2-甲基丙基、二氟乙基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代，并且其中每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0536] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、乙基、2-甲基丙基、二氟乙基、羟基、氰基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷

基磺酰基取代，并且其中每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0537] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基，其中所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0538] 在一些实施方案中，每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基，其中所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0539] 在一些实施方案中，R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代。

[0540] 在一些实施方案中，R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代。

[0541] 在一些实施方案中，R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基；

[0542] 其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代。

[0543] 在一些实施方案中，R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基；

[0544] 其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代。

[0545] 在一些实施方案中，R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基；

[0546] 其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代，其中每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0547] 在一些实施方案中，R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基；

[0548] 其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代，其中每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0549] 在一些实施方案中，R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代。

[0550] 在一些实施方案中，R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代。

[0551] 在一些实施方案中，R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：氟、甲基、哌啶基、哌嗪基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基；

[0552] 其中R^{4A}的所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶

基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代。

[0553] 在一些实施方案中，R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：氟、甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基；

[0554] 其中R^{4A}的所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代。

[0555] 在一些实施方案中，R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、吡啶并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、吡啶并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：氟、甲基、哌啶基、哌嗪基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基；

[0556] 其中R^{4A}的所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0557] 在一些实施方案中，R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基任选地经1或2个独立地选自以下的R^{4A}取代基取代：氟、甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基；

[0558] 其中R^{4A}的所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基的R^{4B}取代基取代，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0559] 在一些实施方案中：

[0560] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

[0561] R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0562] 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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0563] 每个R^{2B}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、CN和NO_2，其中R^{2B}的每个C_{1-6}烷基任选地经氰基取代；

[0564] R^3选自H、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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0565] 每个R^{3A}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、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^{a31}、SR^{a31}、SO_2R^{b31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0566] 每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}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，其中每个R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0567] 每个R^{3B}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、苯基、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$和C(O)OR^{a32}，其中R^{3B}的每个苯基和4-6元杂环烷基任选地经S(O)$_2R^{b33}$取代；

[0568] R^4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、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}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0569] 每个R^{4A}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、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)$NR^{c41}R^{d41}$和C(O)OR^{a41}，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0570] 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_{3-6}环烷基、苯基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；

[0571] 每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

[0572] 每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0573] 在一些实施方案中：

[0574] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

[0575] R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0576] 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、C_{3-10}环烷基、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{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}、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0577] R^3选自H、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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0578] 每个R^{3A}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、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^{a31}、SR^{a31}、SO_2R^{b31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0579] 每个R^{3B}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、4-6元杂环烷基、CN、NO_2、OR^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$和C(O)OR^{a32}；

[0580] R^4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、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}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；且

[0581] 每个R^{4A}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、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)$NR^{c41}R^{d41}$和C(O)OR^{a41}，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

[0582] 在一些实施方案中：

[0583] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

[0584] R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0585] 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}、C(O)R^{b21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)R^{b21}、S(O)$NR^{c21}R^{d21}$、S(O)$_2R^{b21}$和S(O)$_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0586] R^3选自H、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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0587] 每个R^{3A}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、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^{a31}、SR^{a31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0588] 每个R^{3B}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^{a32}、SR^{a32}、C(O)R^{b32}、C(O)$NR^{c32}R^{d32}$和C(O)OR^{a32}；

[0589] R^4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、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}、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$、C(O)OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)R^{b4}、S(O)$NR^{c4}R^{d4}$、S(O)$_2R^{b4}$和S(O)$_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；且

[0590] 每个R^{4A}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、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b41}、C(O)$NR^{c41}R^{d41}$和C(O)OR^{a41}，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

[0591] 在一些实施方案中：

[0592] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2或3个独立地选择的R^{1A}取代基取代；

[0593] R^2选自H、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-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、C_{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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0594] 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}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$和$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0595] R^3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-和(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中R^3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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0596] 每个R^{3A}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^{a31}、SR^{a31}和$NR^{c31}R^{d31}$，其中R^{3A}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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0597] 每个R^{3B}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^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$和$C(O)OR^{a32}$；

[0598] R^4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、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}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4A}取代基取代；且

[0599] 每个R^{4A}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、C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-、C_{3-10}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-10元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$和$C(O)OR^{a41}$，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-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{4B}取代基取代。

[0600] 在一些实施方案中：

[0601] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

[0602] R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(6-10元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-，其中

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

[0603] 每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、C(O)$NR^{c21}R^{d21}$、C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}和S(O)$_2R^{b21}$，其中R^{2A}的所述C_{1-6}烷基和C_{3-10}环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0604] 每个R^{a21}、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，其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0605] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基；

[0606] 每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中R^{b21}的每个C_{1-6}烷基任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0607] 每个R^{2B}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，其中R^{2B}的每个C_{1-6}烷基任选地经氰基取代；

[0608] R^3选自H、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，其中R^3的所述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经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0609] 每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、C(O)R^{b31}、SO_2R^{b31}和OR^{a31}，其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0610] 每个R^{a31}和R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中每个R^{a31}和R^{b31}的所述C_{1-6}烷基任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0611] 每个R^{3B}独立地选自苯基、4-6元杂环烷基、CN、OR^{a32}、C(O)R^{b32}和C(O)OR^{a32}，其中R^{3B}的每个苯基任选地经S(O)$_2R^{b33}$取代；

[0612] 每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基；

[0613] 每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0614] R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)$NR^{c4}R^{d4}$和S(O)$_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-和C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0615] 每个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}炔基和C_{3-6}环烷基；

[0616] 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、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}和C(O)$NR^{c41}R^{d41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0617] 每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；

[0618] 每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0619] 每个R^{c41}和R^{d41}独立地选自H和C_{3-6}环烷基；

[0620] 每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

[0621] 每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0622] 在一些实施方案中：

[0623] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

[0624] R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0625] 每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{a21}、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$和$NR^{c21}C(O)R^{b21}$；

[0626] 每个R^{a21}、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，其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0627] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基；

[0628] 每个R^{b21}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0629] R^3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^3的所述C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0630] 每个R^{3A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a31}和SO_2R^{b31}，其中R^{3A}的所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0631] 每个R^{a31}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0632] 每个R^{b31}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0633] 每个R^{3B}独立地选自4-6元杂环烷基、CN、OR^{a32}、$C(O)R^{b32}$和$C(O)OR^{a32}$；

[0634] 每个R^{a32}独立地选自H、C_{1-6}烷基和4-6元杂环烷基；

[0635] 每个R^{b32}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0636] R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0637] 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、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-、CN、OR^{a41}和$C(O)R^{b41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0638] 每个R^{a41}独立地选自H、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基；

[0639] 每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0640] 每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

[0641] 每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0642] 在一些实施方案中：

[0643] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

[0644] R^2选自H、C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-，其中R^2的所述C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-10}环烷基、5-10元杂芳基、4-6元杂环烷基和(5-6元杂芳基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2A}取代基取代；

[0645] 每个R^{2A}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a21}和$C(O)NR^{c21}R^{d21}$；

[0646] 每个R^{a21}、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，其中R^{a21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基各自任选地经1、2、3或4个独立地选择的R^{2B}取代基取代；

[0647] 或者，任何R^{c21}和R^{d21}与其连接的N原子一起形成5-6元杂芳基或4-6元杂环烷基；

[0648] R^3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^3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经1、2、3或4个独立地选择的R^{3A}取代基取代；

[0649] 每个R^{3A}独立地选自C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、苯基-C_{1-6}烷基-、CN和OR^{a31}，其中R^{3A}的所述C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和苯基-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{3B}取代基取代；

[0650] 每个R^{a31}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0651] 每个R^{3B}独立地选自CN和$C(O)OR^{a32}$；

[0652] 每个R^{a32}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0653] R^4选自C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、$C(O)R^{b4}$和$S(O)_2R^{b4}$，其中R^4的所述C_{1-6}烷基、苯基、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经1或2个独立地选择的R^{4A}取代基取代；

[0654] 每个R^{4A}独立地选自卤基、C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-和$C(O)R^{b41}$，其中R^{4A}的所述C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和(4-6元杂环烷基)-C_{1-6}烷基-各自任选地经1或2个独立地选择的R^{4B}取代基取代；

[0655] 每个R^{b41}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0656] 每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0657] 在一些实施方案中：

[0658] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

[0659] R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂螺[3.5]壬烷基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个R^{2A}基团取代；

[0660] 每个R^{2A}独立地选自甲基、环丁基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基、哌啶基羰基、氰基甲基、甲氧基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、甲基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^{2A}的每个环丁基任选地经一个为C_{1-6}烷基的R^{2B}取代基取代，并且其中R^{2B}的所述C_{1-6}烷基任选地经氰基取代；

[0661] R^3选自H、乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基，其中所述乙炔基、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基、哌啶基和吡啶基各自任选地经一个或两个R^{3A}基团取代；

[0662] 每个R^{3A}独立地选自甲基、三氘甲基、苯基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基、甲基羰基和甲基磺酰基，其中所述甲基羰基的所述甲基经甲基磺酰基苯基取代；

[0663] R^4选自乙基、羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基、环丙基氨基羰基和甲基磺酰基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基、吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、环丙基甲基、苯基甲基和环丙基氨基羰基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代；

[0664] 每个R^{4A}独立地选自CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、羟基、氰基、甲氧基、N,N-二甲基氨基羰基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代；

[0665] 每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

[0666] 每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0667] 在一些实施方案中：

[0668] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

[0669] R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个R^{2A}基团取代；

[0670] 每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基、乙基酰胺基、甲氧基乙基酰胺基和哌啶基羰基；

[0671] R^3选自H、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基和吡啶基，其中所述苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基、氮杂二环[4.1.0]庚烷基、二氢茚基、咪唑并吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、异喹啉基、苯并噻唑基、色满基、噻唑基、吲唑基和吡啶基各自任选地经一个或两个R^{3A}基团取代；

[0672] 每个R^{3A}独立地选自甲基、氰基、羟基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、吗啉基、吗啉基环丙基、哌嗪基、甲基羰基哌嗪基、四氢吡喃基氧基甲基、苄基、羧基苄基和甲基磺酰基；

[0673] R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基

和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基、环己烯基和吡啶基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代；

[0674] 每个R^{4A}独立地选自CN、氟、甲基、乙基、二氟乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基，其中R^{4A}的所述甲基、乙基、2-甲基丙基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基、吡啶基氧基、四氢吡喃基氧基、异丙氧基、甲氧基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代；

[0675] 每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、OR^{a42}、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代；且

[0676] 每个R^{a42}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0677] 在一些实施方案中：

[0678] R^1选自H和C_{1-6}烷基，其中R^1的所述C_{1-6}烷基任选地经OH取代；

[0679] R^2选自H、甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚烷基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基和吡唑基甲基各自任选地经1或2个R^{2A}基团取代；

[0680] 每个R^{2A}独立地选自甲基、甲氧基和哌啶基羰基；

[0681] R^3选自H、苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基和吡啶基，其中所述苯基、环己烯基、吡唑基、环丙基、二氢吡喃基和吡啶基各自任选地经一个或两个R^{3A}基团取代；

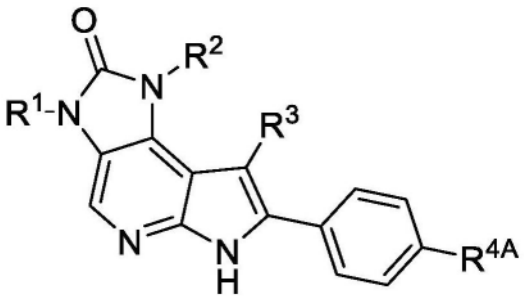
[0682] 每个R^{3A}独立地选自氰基、甲氧基、环丙基、氰基环丙基、苄基和羧基苄基；

[0683] R^4选自羟乙基、异丙基羰基、苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基，其中R^4的所述苯基、环丙基、哌啶基、二氢吡喃基、吡唑基和吡啶基任选地经1或2个R^{4A}取代基取代；

[0684] 每个R^{4A}独立地选自氟、甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、异丙基羰基、哌啶基甲基和吡啶基甲基，其中R^{4A}的所述甲基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻吩1,1-二氧化物、哌啶基甲基和吡啶基甲基各自任选地经1或2个R^{4B}取代基取代；且

[0685] 每个R^{4B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺酰基、二(C_{1-6}烷基)氨基和C_{1-6}烷基羰基，其中所述二(C_{1-6}烷基)氨基任选地经C_{1-6}烷基磺酰基取代。

[0686] 在一些实施方案中，式I化合物是式II化合物：

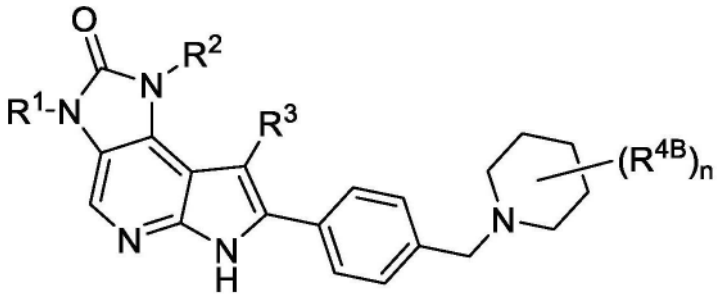
[0687] 

II

[0688] 或其药学上可接受的盐，其中变量R^1、R^2、R^3和R^{4A}根据本文针对式I化合物所提供的

定义来定义。

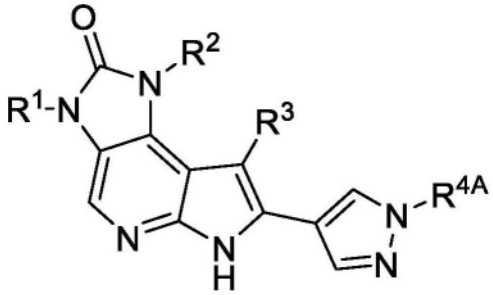
[0689] 在一些实施方案中，式I化合物是式IIa化合物：

[0690] 

IIa

[0691] 或其药学上可接受的盐，其中n是0、1、2、3或4；且变量R^1、R^2、R^3和R^{4B}根据本文针对式I化合物所提供的定义来定义。

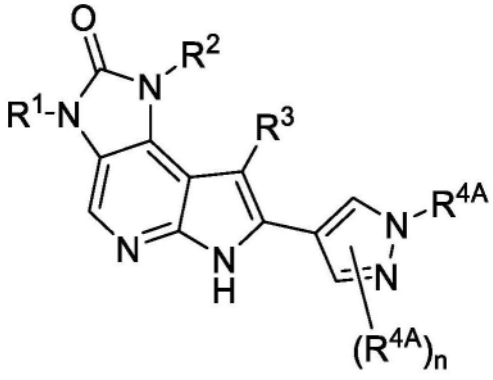
[0692] 在一些实施方案中，式I化合物是式III化合物：

[0693] 

III

[0694] 或其药学上可接受的盐，其中变量R^1、R^2、R^3和R^{4A}根据本文针对式I化合物所提供的定义来定义。

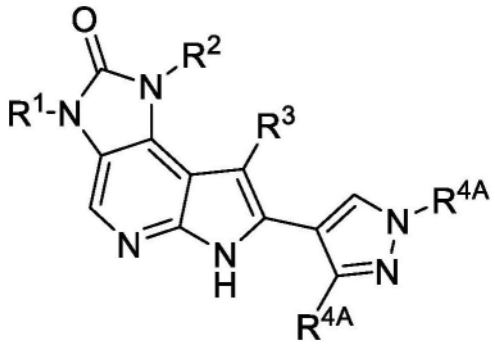
[0695] 在一些实施方案中，式I化合物是式IV化合物：

[0696] 

IV

[0697] 或其药学上可接受的盐，其中n是0、1或2；且变量R^1、R^2、R^3和R^{4A}根据本文针对式I化合物所提供的定义来定义。

[0698] 在一些实施方案中，式I化合物是式V化合物：

[0699] 

V

[0700] 或其药学上可接受的盐，其中变量R^1、R^2、R^3和R^{4A}根据本文针对式I化合物所提供的定义来定义。

[0701] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物选自：

[0702] 3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0703] 1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0704] 1-(苯并呋喃-5-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0705] 7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0706] 3-(2-羟乙基)-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0707] 7-(1-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0708] 3-甲基-7-(4-((甲基(3-(甲基磺酰基)丙基)氨基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0709] 7-(3-氟-4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3-甲基-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0710] 7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0711] 1-环己基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0712] 1-(叔丁基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0713] 1-环己基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0714] 1-环戊基-3-乙基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0715] 3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0716] 3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0717] 7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0718] 7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0719] 1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0720] 1-环己基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0721] 1-异丁基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0722] 1-环丁基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0723] 8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0724] 8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0725] 1-(叔丁基)-8-(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0726] 4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈；

[0727] 1-(4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈；

[0728] 4-((4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸；

[0729] 1-环戊基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0730] 1-环戊基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0731] 1-(4-(1-环戊基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈；

[0732] 1-(4-(1-环戊基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈；

[0733] 1-环戊基-8-(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0734] 1-环戊基-8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-

1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0735] 8-环丙基-1,3-二甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0736] 8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-二甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0737] 4-(1-异丙基-3-甲基-2-氧代-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

[0738] 4-(7-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

[0739] 4-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

[0740] 4-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

[0741] 1,3-二甲基-8-苯基-7-(吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0742] 1,3-二甲基-8-苯基-7-(哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0743] 7-(2-羟乙基)-1,3-二甲基-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0744] 7-异丁酰基-1,3-二甲基-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0745] 1-异丙基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0746] 1-(二环[2.2.1]庚-2-基)-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;和

[0747] 3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0748] 1-环戊基-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0749] 3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0750] 1-(4-(3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈;

[0751] 1-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈;

[0752] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(4-(1-吗啉代环丙基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0753] 1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-

基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0754] 1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0755] 1-环戊基-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0756] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0757] 1-环戊基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0758] 1-环戊基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0759] (S)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0760] 1-环戊基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0761] 1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(吡啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0762] 1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0763] 1-异丙基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0764] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0765] 1-环戊基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0766] 1-环戊基-7-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0767] 1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0768] 1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0769] 1-环戊基-7-环丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0770] 7-(环己-1-烯-1-基)-1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0771] 1-环戊基-7-(2-羟乙基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0772] 1-环戊基-7-环丙基-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0773] 2-(1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)环丙烷-1-甲腈；

[0774] N-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)-2-甲氧基乙酰胺；

[0775] N-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙酰胺；

[0776] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0777] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(2-吗啉代噻唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0778] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-8-(异喹啉-6-基)-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0779] 8-(苯并[d]噻唑-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0780] 8-(色满-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0781] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0782] 8-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0783] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0784] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(5-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0785] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0786] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-8-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0787] 8-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0788] 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0789] 8-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0790] 4-(1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并

[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0791] 3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0792] 7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0793] 7-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0794] (1S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸甲酯；

[0795] (1S)-3-(7-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-N-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺；

[0796] 7-(环丙基(羟基)甲基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0797] 4-((1-异丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)甲基)苄腈；

[0798] 1-环戊基-7-乙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0799] 1-环戊基-N-环丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲酰胺；

[0800] 1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(甲基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0801] 1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(苯基乙炔基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

[0802] 2-((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈；

[0803] 2-((1S,4S)-4-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈；

[0804] 2-((1S,4S)-4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈；

[0805] ((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸甲酯；

[0806] ((1S,3S)-3-(8-(4-氰基苯基)-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸乙酯；

[0807] ((1S,3S)-3-(8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸乙酯；

[0808] 1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-(2-(4-(甲基磺酰基)苯基)

乙酰基)哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0809] 2-((1S,4S)-4-(7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈;

[0810] 7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0811] 3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮;

[0812] 2-(1-(4-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)环丁基)乙腈;和

[0813] 4-(3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈;

[0814] 或其药学上可接受的盐。

[0815] 进一步应了解,为了清楚起见,在单独实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征还可在单个实施方案中组合提供。相反地,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征还可单独地或以任何适宜子组合提供。

[0816] 在本说明书的不同位置,描述了二价连接取代基。每个二价连接取代基明确打算包括连接取代基的正向和反向形式。举例来说,-NR(CR'R")$_n$-包括-NR(CR'R")$_n$-和-(CR'R")$_n$NR-二者。当结构明显需要连接基团时,针对所述基团列出的马库什(Markush)变量应理解为连接基团。

[0817] 术语"n元"(其中n是整数)通常描述其中成环原子的数目为n的部分中成环原子的数目。举例来说,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。

[0818] 如本文所用的短语"任选地经取代"意指未经取代或经取代。取代基经独立地选择,并且取代可处于任一化学可及位置。如本文所用的术语"经取代"意指氢原子被去除且经取代基置换。单个二价取代基(例如氧代)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。

[0819] 如本文所用的短语"每个'变量'独立地选自"意指与其中"在每次出现时'变量'选自"大体上相同。

[0820] 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是整数且指示碳的数目。实例包括C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-6}等。

[0821] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的术语"C_{n-m}烷基"是指具有n到m个碳的饱和烃基,其可为直链或支链。烷基部分的实例包括但不限于诸如以下等化学基团:甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)、异丙基(iPr)、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;更高级同系物,诸如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。在一些实施方案中,烷基含有1到6个碳原子、1到4个碳原子、1到3个碳原子或1到2个碳原子。

[0822] 如本文所用的"C_{n-m}烯基"是指具有一个或多个碳-碳双键且具有n到m个碳的烷基。实例性烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。在一些实施方案中,烯基部分含有2到6个、2到4个或2到3个碳原子。

[0823] 如本文所用的"C_{n-m}炔基"是指具有一个或多个碳-碳三键且具有n到m个碳的烷基。

实例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中，炔基部分含有2到6个、2到4个或2到3个碳原子。

[0824] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“C_{n-m}烷氧基”是指式-O-烷基的基团，其中烷基具有n到m个碳。实例性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基和叔丁氧基)等。在一些实施方案中，烷基具有1到6个、1到4个或1到3个碳原子。

[0825] 如本文所用的术语“氨基”是指式-NH_2的基团。

[0826] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“芳基”是指芳族烃基，其可为单环或多环(例如，具有2、3或4个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n到m个环碳原子的芳基。芳基包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、二氢茚基、茚基等。在一些实施方案中，芳基具有5到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。

[0827] 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。

[0828] 如本文所用的“C_{n-m}卤代烷氧基”是指具有n到m个碳原子的式-O-卤代烷基的基团。实例性卤代烷氧基的实例包括OCF_3和$OCHF_2$。在一些实施方案中，卤代烷氧基仅经氟化。在一些实施方案中，烷基具有1到6个、1到4个或1到3个碳原子。

[0829] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“C_{n-m}卤代烷基”是指具有一个卤素原子到2s+1个卤素原子的烷基，所述卤素原子可相同或不同，其中“s”是烷基中的碳原子的数目，其中烷基具有n到m个碳原子。在一些实施方案中，卤代烷基仅经氟化。在一些实施方案中，烷基具有1到6个、1到4个或1到3个碳原子。实例性卤代烷基包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5等。

[0830] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“羰基”是指-C(O)-基团。

[0831] 如本文所用的术语“C_{n-m}烷基羰基”是指式-C(O)-烷基的基团，其中烷基具有n到m个碳原子。在一些实施方案中，烷基具有1到6个、1到4个或1到3个碳原子。

[0832] 如本文所用的术语“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到m个碳原子。在一些实施方案中，烷基具有1到6个、1到4个或1到3个碳原子。

[0833] 如本文所用的术语“羧基”是指式-C(O)OH的基团。

[0834] 如本文所用的术语“二(C_{n-m}-烷基)氨基”是指式-N(烷基)$_2$的基团，其中两个烷基各自独立地具有n到m个碳原子。在一些实施方案中，每个烷基独立地具有1到6个、1到4个或1到3个碳原子。

[0835] 如本文所用的“环烷基”是指非芳族环烃，包括环化的烷基和烯基。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经氧代或硫离子基(sulfido)取代(例如，C(O)或C(S))。环烷基的定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即，具有共同的键)的芳族环的部分，例如环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的环烷基可经由任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。环烷基可具有3、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)。实例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚

基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片烷基(norbornyl)、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]庚烷基、二环[3.1.1]庚烷基、二环[2.2.2]辛烷基、螺[3.3]庚烷基等。在一些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0836] 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,杂芳基部分中的任何成环N可为N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基是具有1、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到10个、4到10个、5到10个、5到7个、3到7个或5到6个成环原子。在一些实施方案中,杂芳基具有1到4个成环杂原子、1到3个成环杂原子、1到2个成环杂原子或1个成环杂原子。当杂芳基含有超过一个杂原子环成员时,杂原子可相同或不同。实例性杂芳基包括但不限于噻吩基(thienyl或thiophenyl)、呋喃基(furyl或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-氮杂硼烷、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、唑基、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吲唑基等。

[0837] 如本文所用的“杂环烷基”是指具有至少一个非芳族环(饱和或部分不饱和环)的单环或多环杂环,其中杂环烷基的一个或多个成环碳原子经选自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经一个或多个氧代或硫离子基取代(例如,C(O)、S(O)、C(S)或$S(O)_2$等)。当杂环烷基的成环碳原子或杂原子任选地经一个或多个氧代或硫化物取代时,所述基团的O或S是对本文所指定的成环原子的数目的补充(例如,1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基是6元杂环烷基,其中成环碳原子经氧代取代,并且其中所述6元杂环烷基进一步经甲基取代)。杂环烷基包括单环和多环(例如,具有2个稠环)系统。杂环烷基中包括单环和多环的3到10、4到10、5到10、4到7、5到7或5到6元杂环烷基。杂环烷基还可包括螺环和桥接环(例如,5到10元桥接二杂环烷基环,其中一个或多个成环碳原子由独立地选自N、O、S和B的杂原子置换)。杂环烷基可经由成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0到3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0到2个双键。

[0838] 杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与非芳族杂环稠合(即,具有共同的键)的芳族环的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂卓等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的杂环烷基可经由任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有3到10个成环原子、4到10个成环原子、3到7个成环原子或5到6个成环原子。在一些

实施方案中，杂环烷基具有1到4个杂原子、1到3个杂原子、1到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到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到6元杂环烷基。

[0839] 实例性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、四氢吡喃基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吗啉代、硫吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉、苯并氮杂卓(benzazapene)、氮杂二环[3.1.0]己烷基、二氮杂二环[3.1.0]己烷基、氧代二环[2.1.1]己烷基、氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂二环[2.2.1]庚烷基、氮杂二环[3.1.1]庚烷基、二氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、二氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氧代二环[2.2.2]辛烷基、氮杂二环[2.2.2]辛烷基、氮杂金刚烷基、二氮杂金刚烷基、氧代-金刚烷基、氮杂螺[3.3]庚烷基、二氮杂螺[3.3]庚烷基、氧代-氮杂螺[3.3]庚烷基、氮杂螺[3.4]辛烷基、二氮杂螺[3.4]辛烷基、氧代-氮杂螺[3.4]辛烷基、氮杂螺[2.5]辛烷基、二氮杂螺[2.5]辛烷基、氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、氧代-氮杂螺[4.4]壬烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、氧代-二氮杂螺[4.4]壬烷基、氧代-二氢哒嗪基、氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、3-氧代哌嗪基、氧代-吡咯烷基、氧代-吡啶基等。

[0840] 如本文所用的“C_{o-p}环烷基-C_{n-m}烷基-”是指式环烷基-亚烷基-的基团，其中环烷基具有o到p个碳原子，并且亚烷基连接基团具有n到m个碳原子。

[0841] 如本文所用的“C_{o-p}芳基-C_{n-m}烷基-”是指式芳基-亚烷基-的基团，其中芳基具有o到p个碳原子，并且亚烷基连接基团具有n到m个碳原子。

[0842] 如本文所用的“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到m个碳原子。

[0843] 如本文所用的“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到m个碳原子。

[0844] 如本文所用的“烷基连接基团”是二价直链或支链烷基连接基团(“亚烷基”)。举例来说，“C_{o-p}环烷基-C_{n-m}烷基-”、“C_{o-p}芳基-C_{n-m}烷基-”、“苯基-C_{n-m}烷基-”、“杂芳基-C_{n-m}烷基-”和“杂环烷基-C_{n-m}烷基-”含有烷基连接基团。“烷基连接基团”或“亚烷基”的实例包括亚甲基、乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基等。

[0845] 在某些地方，定义或实施方案是指特定环(例如氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有指示，否则这些环可连接到任何环成员，条件是不超过原子的化合价。举例来说，氮杂环丁烷环可连接在环的任何位置，而吡啶-3-基环连接在3位。

[0846] 如本文所用的术语“氧代”是指作为二价取代基的氧原子(即，=O)，其在连接到碳时形成羰基(例如，C=O或C(O))，或者在连接到氮或硫杂原子时形成亚硝基、亚磺酰基或磺酰基。

[0847] 如本文所用的术语“独立地选自”意指每次出现的变量或取代基(例如,每个R^M)在每次出现时独立地选自适用列表。

[0848] 本文所述化合物可为不对称的(例如,具有一个或多个立构中心)。除非另有指示,否则待指所有立体异构体,诸如对映异构体和非对映异构体。本公开的含有不对称取代的碳原子的化合物可以旋光活性或外消旋形式分离。如何自旋光无活性的起始材料制备旋光活性形式的方法为此项技术中已知,诸如通过外消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成。烯烃的许多几何异构体、C=N双键等还可存在于本文所述化合物中,并且所有这些稳定的异构体都涵盖在本发明中。描述本公开的化合物的顺式和反式几何异构体,并且其可分离为异构体的混合物或分离为单独的异构形式。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、式Ia等)包括化合物的立体异构体。

[0849] 化合物的外消旋混合物的拆分可通过此项技术中已知的多种方法中的任一者进行。实例方法包括使用手性拆分酸进行分级重结晶,手性拆分酸是一种旋光活性的成盐有机酸。适用于分级重结晶方法的拆分剂是例如旋光活性酸,诸如D和L形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性樟脑磺酸(诸如β-樟脑磺酸)。其他适用于分级结晶方法的拆分剂包括立体异构纯形式的α-甲基苄胺(例如,S和R形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨醇、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0850] 外消旋混合物的拆分还可通过在填充有旋光活性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上进行洗脱来实施。适宜洗脱溶剂组成可由本领域技术人员确定。

[0851] 本文提供的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与毗邻双键的交换以及伴随的质子迁移产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。实例性质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-酰亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对,以及质子可占据杂环体系的两个或更多个位置的环形形式,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,以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可呈平衡或通过适当取代而空间锁定为一种形式。

[0852] 所有化合物和其药学上可接受的盐可与其他物质(诸如水和溶剂)一起发现(例如水合物和溶剂合物),或可分离出来。

[0853] 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。

[0854] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其盐大体上分离。“大体上分离”意指化合物至少部分或大体上与其形成或检测的环境分离。部分分离可包括例如富集本文提供的化合物的组合物。大体上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%的本文提供的化合物或其盐的组合物。

[0855] 如本文所用的术语“化合物”打算包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另外指明,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打算包括其他互变异构形式。

[0856] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指那些在合理药学判断范围内适用于与人类和动物组织接触且无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症且与合理益处/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。

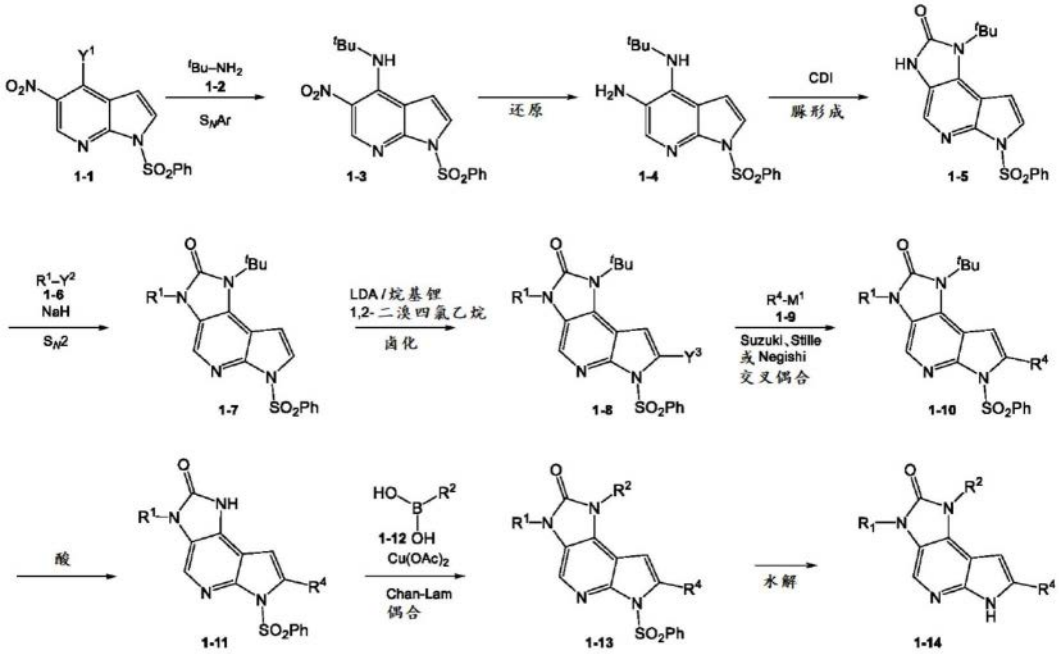
[0857] 本申请还包括本文所述化合物的药学上可接受的盐。如本文所用的“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过将存在的酸或碱部分转化为其盐形式而经修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的无机或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱性或有机盐等。本公开的药学上可接受的盐包括母体化合物的例如由无毒无机酸或有机酸形成的常规无毒盐。本公开的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸于水中或于有机溶剂中或于二者的混合物中反应来制备;通常,诸如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)等非水性介质优选。适宜盐的列表参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),所述文献各自的全文都以引用方式并入本文中。

[0858] 合成

[0859] 如本领域技术人员应了解,本文提供的化合物(包括其盐和立体异构体)可使用已知的有机合成技术来制备,并且可根据许多可能合成途径中的任一者来合成。

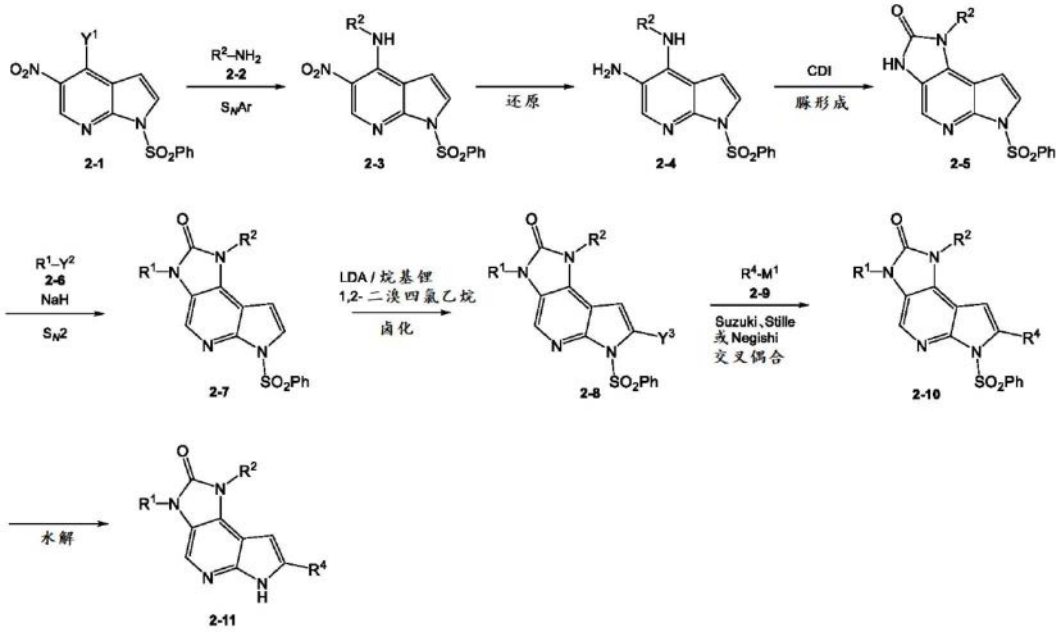
[0860] 本文提供的式I化合物可如方案1(例如,方案1中的式1-14化合物)中所示制备。适宜起始材料1-1(其中Y^1是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))可在标准条件(诸如S_NAr或Buchwald条件)下(例如,在叔丁基胺1-2存在下)转化为胺1-3。1-3的硝基在标准条件下(例如,在Fe、H_2O和NH_4Cl存在下)的还原得到二胺1-4。二胺1-4可在标准条件下(例如,在CDI存在下)转化为环脲1-5。环脲1-5可在标准条件(诸如S_N2或Buchwald条件)下(例如,在NaH和卤化物1-6存在下,其中Y^2是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))进一步取代为经四取代脲1-7。脲1-7可在标准条件下(例如,在LDA或烷基锂存在下,在溴化的情况下为1,2-二溴四氯乙烷)转化为卤化物1-8,其中Y^3是卤素(例如,Cl、Br或I)。卤化物1-8可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属1-9(例如,M^1是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物1-10。可在酸性条件下(例如,在TFA存在下)去除化合物1-10的叔丁基,得到化合物1-11。化合物1-11可与硼酸1-12(其中R^2是经取代或未经取代的芳基或杂芳基)在标准Chan-Lam偶合条件下(例如,在$Cu(OAc)_2$、二异丙基乙胺存在下)偶合,得到化合物1-13。化合物1-13在标准水解条件下(例如,在水和氢氧化钠存在下)的脱保护得到化合物1-14。

[0861] 方案1.

[0862] 

[0863] 式I化合物还可例如如方案2(例如,方案2中的式2-11化合物)中所示制备。适宜起始材料2-1(其中Y^1是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))可在标准条件(诸如S_NAr或Buchwald条件)下(例如,在胺2-2存在下)转化为胺2-3。硝基2-3在标准条件下(例如,在Fe、H_2O和NH_4Cl存在下)的还原得到二胺2-4。二胺2-4可在标准条件下(例如,在CDI存在下)转化为环脲2-5。环脲2-5可在标准条件(诸如S_N2或Buchwald条件)下(例如,在NaH和卤化物1-6存在下,其中Y^2是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))进一步取代为经四取代脲2-7。脲2-7可在标准条件下(例如,在LDA或烷基锂存在下,在溴化的情况下为1,2-二溴四氯乙烷)转化为卤化物2-8,其中Y^3是卤素(例如,Cl、Br或I)。卤化物2-8可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属2-9(例如,M^1是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物2-10。化合物2-10在标准水解条件下(例如,在水和氢氧化钠存在下)的脱保护得到化合物2-11。

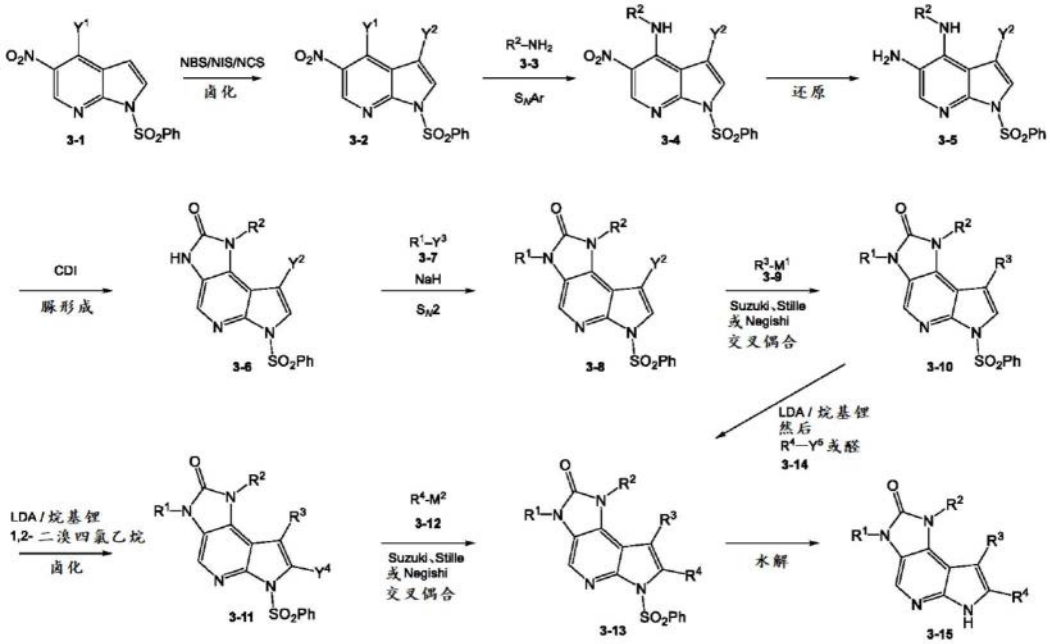
[0864] 方案2.

[0865] 

[0866] 式I化合物还可例如如方案3(例如,方案3中的式3-15化合物)中所示制备。适宜起始材料3-1(其中Y^1是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))可在标准卤化条件下(例如,在NBS或NIS或NCS存在下)转化为二卤化物3-2,其中Y^2是卤素(例如,Cl、Br或I)。二卤化物3-2可在标准S_NAr条件下(例如,在胺3-3存在下)转化为胺3-4。化合物3-4在标准条件下(例如,在Fe、H_2O和NH_4Cl存在下)的还原得到二胺3-5。二胺3-5可在标准条件下(例如,在CDI存在下)转化为环脲3-6。环脲3-6可在标准S_N2条件下(例如,在NaH和卤化物3-7存在下,其中Y^3是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))进一步经取代以得到经四取代脲3-8。卤代脲3-8可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属3-9(例如,M^1是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物3-10。化合物3-10可在标准条件下(例如,在LDA或烷基锂存在下,在溴化的情况下为1,2-二溴四氯乙烷)转化为卤化物3-11,其中Y^4是卤素(例如,Cl、Br或I)。卤化物3-11可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属3-12(例如,M^2是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物3-13。或者,化合物3-10可通过在标准条件下(例如,在LDA或烷基锂存在下,在S_N2反应的情况下添加烷基卤,在亲核酰基取代的情况下添加酰基卤/氨基甲酰基卤/氯甲酸酯/磺酰基卤,在亲核加成的情况下添加醛),用卤化物或醛3-14(其中Y^5是卤素(例如,Cl、Br、I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))处理而直接转化为化合物3-13。化合物3-13在标准水解条件下

(例如,在水和氢氧化钠存在下)的脱保护得到化合物3-15。

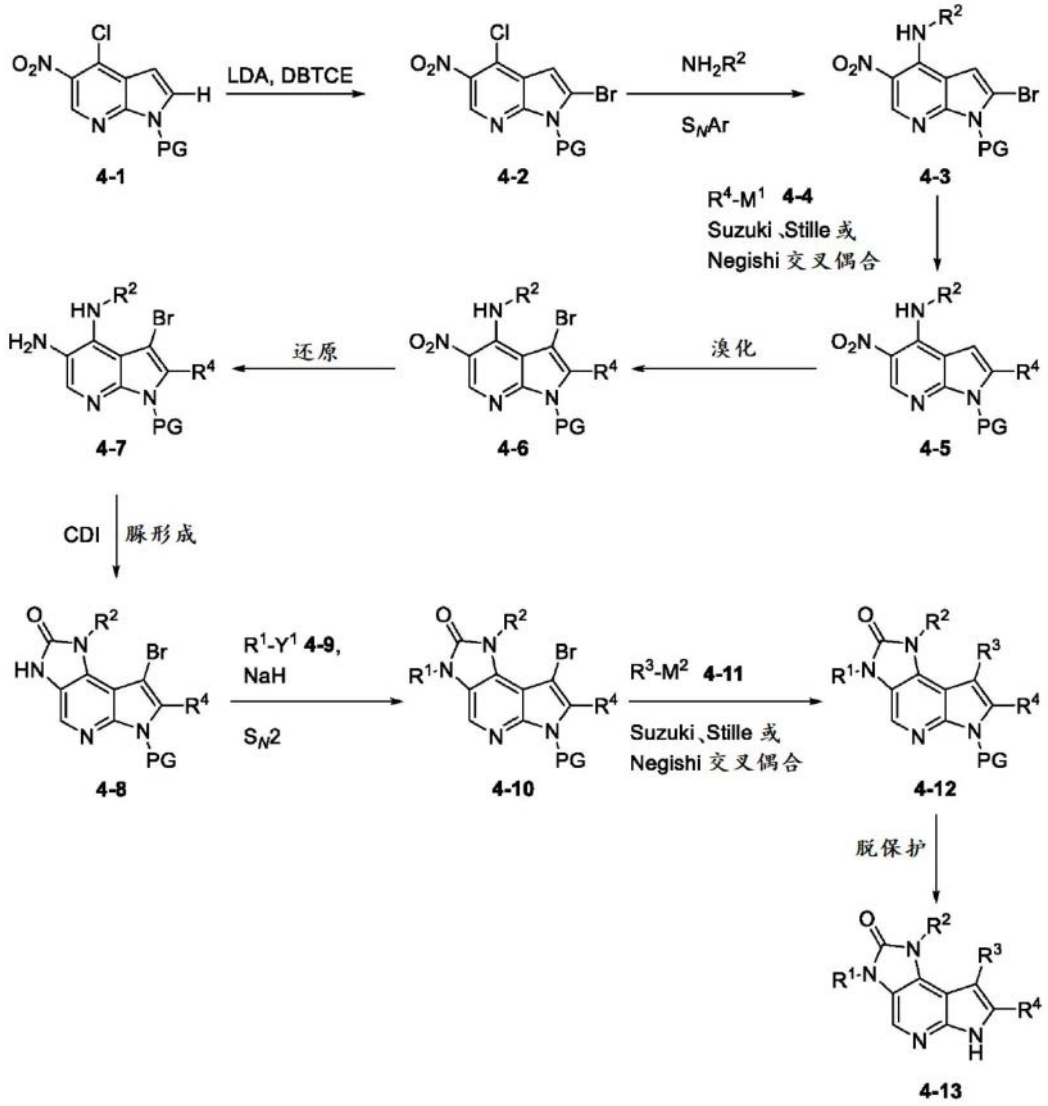
[0867] 方案3.

[0868] 

[0869] 式I化合物还可例如如方案4(例如,方案4中的式4-13化合物)中所示制备。具有适宜保护基团(诸如但不限于苯磺酰基)的4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物4-1)可用二异丙基氨基锂溶液和适宜溴化试剂(例如二溴四氯乙烷)处理以生成溴化物4-2。化合物4-2可在标准条件(诸如S_NAr或Buchwald条件)下(例如,在式NH_2R^2的胺存在下)转化为胺4-3。化合物4-3可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属4-4(例如,M^1是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物4-5。可用诸如溴等适宜试剂将化合物4-5溴化,得到4-6。4-6的硝基在标准条件下(例如,在Fe、H_2O和NH_4Cl或氯化锡存在下)的还原得到二胺4-7。二胺4-7可在标准条件下(例如,在CDI存在下)转化为环脲4-8。环脲4-8可在标准条件(诸如S_N2或Buchwald条件)下(例如,在NaH和卤化物4-9存在下,其中Y^1是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))进一步取代为经四取代脲4-10。化合物4-10可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属4-11(例如,M^2是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物4-12。最后,化合物4-12可在标准水解条件下(例如,当保护基团为苯磺酰基时,在水和氢氧化钠存在下)脱保护,得到化合物4-13。

[0870] 方案4.

[0871]

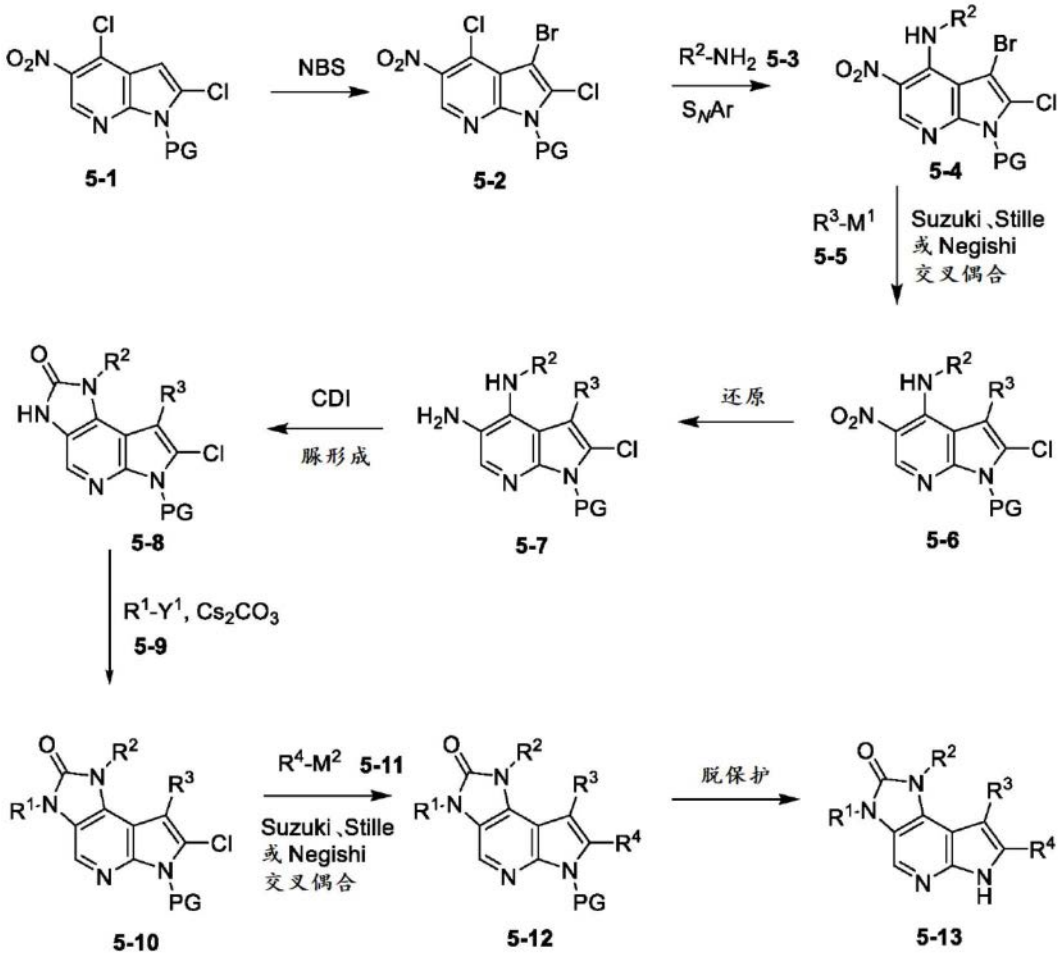


[0872] 式I化合物还可例如如方案5(例如,方案5中的式5-13化合物)中所示制备。具有适宜保护基团(诸如但不限于三甲基甲硅烷基乙氧基甲基(SEM))的2,4-二氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物5-1)可在标准溴化条件下(例如,在NBS存在下)转化为二卤化物5-2。二卤化物5-2可在标准S_NAr条件下(例如,在胺5-3存在下)转化为胺5-4。胺5-4可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属5-5(例如,M^1是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物5-6。化合物5-6在标准条件下(例如,在Fe、H_2O和NH_4Cl存在下)的还原得到二胺5-7。二胺5-7可在标准条件下(例如,在CDI存在下)转化为环脲5-8。环脲5-8可在标准S_N2条件下(例如,在$CsCO_3$和卤化物5-9存在下,其中Y^1是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))进一步经取代以得到经四取代脲5-10。氯化物5-10可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦

基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属5-11(例如,M^2是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物5-12。化合物5-12可在标准条件(例如,当保护基团为SEM时,用三氟乙酸进行初始处理,之后经受使用水和氢氧化钠的水解条件)下脱保护,得到化合物5-13。

[0873] 方案5.

[0874]

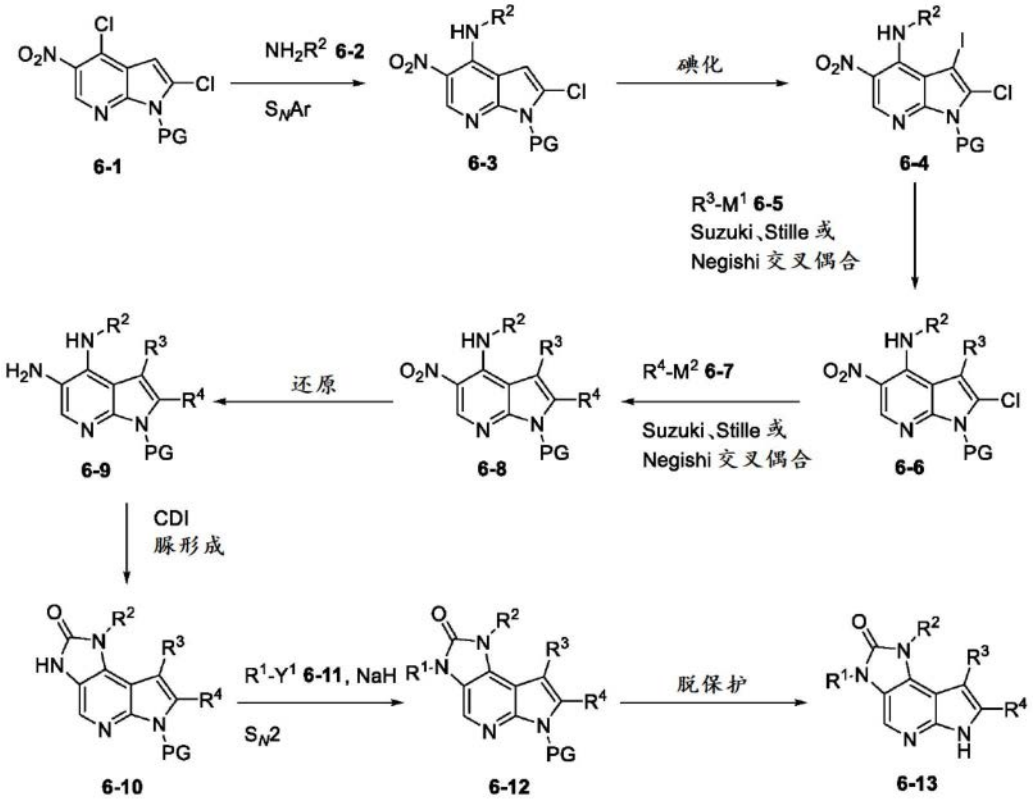


[0875] 式I化合物还可例如如方案6(例如,方案6中的式6-13化合物)中所示制备。具有适宜保护基团(诸如但不限于2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM))的化合物6-1可在标准S_NAr条件下(例如,在胺6-2存在下)转化为胺6-3。胺6-3可在标准碘化条件(例如,在NIS存在下)转化为碘化物6-4。碘化物6-4可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属6-5(例如,M^1是$B(OH)_2$、Bpin、BF_3K、$Sn(Bu)_3$或Zn)偶合,得到化合物6-6。氯化物6-6可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物

质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯(0)催化剂存在下)与经取代金属6-7(例如,M^2是B(OH)$_2$、Bpin、BF_3K、Sn(Bu)$_3$或Zn)偶合,得到化合物6-8。化合物6-8在标准条件(例如,在Pd存在下使用氢气)下的还原得到二胺6-9。二胺6-9可在标准条件下(例如,在CDI存在下)转化为环脲6-10。环脲6-10可在标准条件下(例如,在NaH和卤化物6-11存在下,其中Y^1是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))进一步取代为经四取代脲6-12。化合物6-12可在标准条件(例如,对于SEM,用三氟乙酸进行初始处理,之后经受使用水和氢氧化钠的水解条件)下脱保护,得到化合物6-13。

[0876] 方案6.

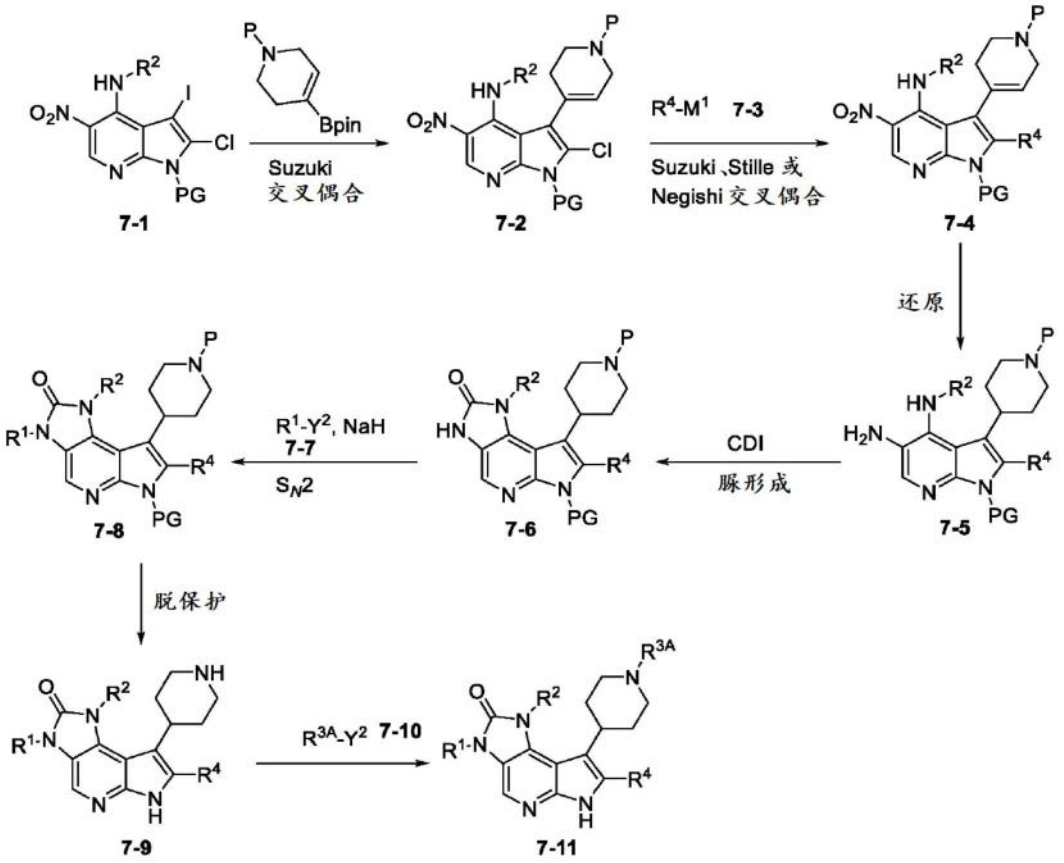
[0877]



[0878] 当R^2是哌啶衍生物时,式I化合物还可例如如方案7(例如,方案7中的式7-11化合物)中所示制备。具有适宜保护基团(诸如但不限于2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基)的中间体7-1(方案6中的6-4)可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾))转化为化合物7-2。化合物7-2可在标准Suzuki偶合条件下(例如,在以下物质存在下:钯催化剂,诸如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物,和碱(例如,碳酸盐碱,诸如碳酸钠或碳酸钾)),或在标准Stille偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)等钯(0)催化剂存在下),或在标准Negishi偶合条件下(例如,在诸如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等钯

(0)催化剂存在下)与经取代金属7-3(例如,M^1是B(OH)$_2$、Bpin、BF_3K、Sn(Bu)$_3$或Zn)偶合,得到化合物7-4。7-4的烯烃和硝基在标准条件(例如,在Pd存在下使用氢气)下的还原得到化合物7-5。二胺7-5可在标准条件下(例如,在CDI存在下)转化为环脲7-6。环脲7-6可在标准条件(诸如S_N2)下(例如,在NaH和卤化物7-7存在下,其中Y^2是卤素(例如,Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OTf或OMs))进一步取代为经四取代脲7-8。化合物7-8可在标准条件(例如,对于2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基,用三氟乙酸进行初始处理,之后经受使用水和氢氧化钠的水解条件)下脱保护,得到化合物7-9。最后,化合物7-9可与反应性亲电子剂7-10反应,得到化合物(例如,酰胺、磺酰胺、氨基甲酸酯等)7-11。

[0879] 方案7.

[0880] 

[0881] 可在可由熟悉有机合成技术者易于选择的适宜溶剂中实施制备本文所述化合物的反应。适宜溶剂在实施反应的温度(例如,可在溶剂的凝固温度到溶剂的沸腾温度范围内的温度)下与起始材料(反应物)、中间体或产物可大体上无反应。可在一种溶剂或超过一种溶剂的混合物中实施给定反应。根据特定反应步骤,本领域技术人员可选择用于特定反应步骤的适宜溶剂。

[0882] 如本文所用的表述“环境温度”或“室温”或“rt”为此项技术中所理解,并且通常是指温度,例如反应温度,即大约为实施反应的室的温度,例如约20℃到约30℃的温度。

[0883] 本文所述化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要以及适当保护基团的选择可由本领域技术人员容易地确定。保护基团化学可参见例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley&Sons,Inc.,New York(1999)。

[0884] 可根据此项技术中已知的任何适宜方法监测反应。举例来说,可通过频谱手段,诸

如核磁共振谱法(例如,^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如,UV-可见)、质谱,或通过色谱方法,诸如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)或薄层色谱(TLC),监测产物形成。化合物可由本领域技术人员通过各种方法(包括高效液相色谱(HPLC)和正相二氧化硅色谱)来纯化。

[0885] 使用方法

[0886] 本文所述化合物可抑制蛋白质-酪氨酸激酶JAK2的V617F变体(即,"V617F"或"JAK2V617F")的活性。抑制V617F的化合物可用于提供防止肿瘤中的生长或诱导其细胞凋亡的手段,特别是通过抑制血管生成。因此预期本公开的化合物可用于治疗或预防诸如癌症等增生性病症。特定来说,具有受体酪氨酸激酶的活化突变体或受体酪氨酸激酶的上调的肿瘤可能对抑制剂特别敏感。

[0887] 在某些实施方案中,本公开提供了用于治疗有需要的患者的V617F相关病症的方法,所述方法包括向所述患者施用本公开的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0888] 骨髓增生性疾病(MPD)是特征在于多种血细胞的过量产生的多能造血干细胞病症。MPN包括真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)和特发性骨髓纤维化(IMF)。在约95%的PV患者、35%到70%的ET患者和50%的IMF患者中报道了JAK2 V617F突变。此外,在一些V617F阴性PV患者中检测到JAK2外显子12突变(Ma等人,J.Mol.Diagn.,11:49-53,2009)。在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗有需要的患者的骨髓增生性病症(例如,骨髓增生性赘瘤),诸如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、全身性肥大细胞疾病(SMCD)等。

[0889] 在一些实施方案中,骨髓增生性病症是骨髓增生性赘瘤。

[0890] 在一些实施方案中,骨髓增生性病症是骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化(PMF)或真性红细胞增多症/原发性血小板增多症后骨髓纤维化(Post-PV/ET MF))。

[0891] 在一些实施方案中,骨髓增生性病症是原发性骨髓纤维化(PMF)。

[0892] 在一些实施方案中,骨髓增生性病症是原发性血小板增多症后骨髓纤维化(Post-ET MF)。

[0893] 在一些实施方案中,骨髓增生性病症是真性红细胞增多症后骨髓纤维化(Post-PV MF)。

[0894] 在一些实施方案中,骨髓增生性病症选自原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET)。

[0895] 在一些实施方案中,骨髓增生性赘瘤是原发性骨髓纤维化(PMF)。

[0896] 在一些实施方案中,骨髓增生性赘瘤是真性红细胞增多症(PV)。

[0897] 在一些实施方案中,骨髓增生性赘瘤是原发性血小板增多症(ET)。

[0898] 骨髓增生性疾病包括骨髓或淋巴结源性细胞类型(诸如白细胞)的病症。骨髓增生性疾病可表现为异常细胞分裂,导致特定血液细胞群体的异常水准。增生性血液病症潜在的异常细胞分裂通常是细胞中所固有的并且并非对感染或炎症的正常生理反应。白血病是一种骨髓增生性疾病。例示性骨髓增生性疾病包括但不限于急性髓样白血病(AML)、急性淋巴母细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、骨髓发育不良综合征(MDS)、慢性髓样白血病(CML)、毛细胞白血病、淋巴瘤的白血病表现、多发性骨髓瘤、真性红细胞增多症

(PV)、原发性血小板增多症(ET)、特发性骨髓纤维化(IMF)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、慢性嗜中性细胞性白血病(CNL)、骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、幼年型粒单核细胞白血病、慢性嗜碱细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、全身性肥大细胞增多症(SM)和未分类骨髓增生性疾病(UMPD或MPD-NC)。淋巴瘤是一种增生性疾病,其主要累及淋巴器官,诸如淋巴结、肝脏和脾脏。例示性增生性淋巴病症包括淋巴细胞性淋巴瘤(还称为慢性淋巴细胞性白血病)、滤泡性淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt'slymphoma)、边缘区淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤(还称为急性淋巴母细胞淋巴瘤)。

[0899] 举例来说,本公开的化合物可用于治疗癌症。实例性癌症包括膀胱癌(例如,尿路上皮癌、鳞状细胞癌、腺癌)、乳腺癌(例如,激素R阳性、三阴性)、子宫颈癌、结肠直肠癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、子宫内膜癌、胃癌(例如,胃肠基质瘤)、头颈癌(例如,喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌、鳞状头颈癌)、肾癌(例如,肾细胞癌、尿路上皮癌、肉瘤、威尔姆斯瘤(Wilms tumor))、肝癌(例如,肝细胞癌、胆管细胞癌(例如,肝内、门或门周、远端肝外)、肝脏血管肉瘤、肝母细胞瘤)、肺癌(例如,腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、小细胞癌和非小细胞癌、支气管癌、支气管腺瘤、胸膜肺母细胞瘤)、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、外阴癌、食管癌、胆囊癌、胰腺癌(例如外分泌胰腺癌)、胃部癌症、甲状腺癌、副甲状腺癌、神经内分泌癌(neuroendocrine cancer)(例如,嗜铬细胞瘤、默克尔细胞癌(Merkel cell cancer)、神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma))、皮肤癌(例如,鳞状细胞癌、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、默克尔细胞皮肤癌)和脑癌(例如,星形细胞瘤、神经管母细胞瘤、室管膜瘤、神经外胚层瘤、松果体瘤)。

[0900] 其他实例性癌症包括造血恶性病,诸如白血病或淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成年型T细胞白血病、急性髓样白血病(AML)、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、骨髓增生性赘瘤(例如,8p11骨髓增生性综合征、真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化(PMF))、骨髓发育不良综合征、慢性嗜酸细胞性白血病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglubulinemia)、毛细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤、急性淋巴母细胞淋巴瘤、AIDS相关性淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

[0901] 在某些实施方案中,本文提供治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本公开的化合物。在某些实施方案中,癌症选自T淋巴母细胞淋巴瘤、神经胶母细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤和骨肉瘤。

[0902] 可用本公开的化合物治疗的其他癌症包括眼肿瘤、神经胶母细胞瘤、黑色素瘤、平滑肌肉瘤和尿路上皮癌(例如,输尿管、尿道、膀胱、脐尿管)。

[0903] 本公开的化合物还可用于抑制肿瘤转移。

[0904] 在一些实施方案中,如本文所述的本公开的化合物可用于治疗阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、HIV或结核病。

[0905] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗有需要的患者的骨髓发育不良综合征(MDS)。在一些实施方案中,所述患有骨髓发育不良综合征(MDS)的患者依赖于红细胞输注。

[0906] 如本文所用,骨髓发育不良综合征打算涵盖特征在于一种或多种主要骨髓细胞谱系上的无效造血的异种和克隆造血病症。骨髓发育不良综合征与骨髓衰竭、末梢血液血细胞减少和进展到急性髓样白血病(AML)的倾向性相关。此外,可在约50%的MDS病例中检测到克隆细胞遗传学异常。1997年,世界卫生组织(WHO)联合血液病理学学会(Society for Hematopathology,SH)和欧洲血液病理学协会(Europe an Association of Hematopathology,EAHP)提出了对于造血赘瘤的新分类(Harris等人,J Clin Oncol 1999;17:3835-3849;Vardiman等人,Blood 2002;100:2292-2302)。对于MDS,WHO不仅利用了来自法国-美国-英国(French-American-British,FAB)分类的形态学准则,并且还纳入了可用的遗传、生物学和临床特征来定义MDS子集(Bennet t等人,Br.J.Haematol.1982;51:189-199)。2008年,WHO对MDS的分类(表1)进一步改进,以通过纳入新的临床和科学信息,实现对单系发育不良的精确且预后相关的子分类(Vardiman等人,Blood 2009;114:937-951;Swerdlow等人,WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.第4版Lyon France:IARC Press;2008:88-103;Bunning和Germing,"Myelodysplastic syndrome s/neoplasms",第5章,Swerdlow等人编辑WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.(第4版):Lyon,France:IARC Press;2008:88-103)。

[0907] 表1.对于新发骨髓发育不良综合征的2008年WHO分类

[0908]

亚型	血液	骨髓
难治性血细胞减少伴单系发育不良(RCUD)	单血细胞减少或双血细胞减少	≥10%的1种细胞系中有发育不良,<5%母细胞(blast)
难治性贫血伴环状铁幼粒红细胞(RARS)	贫血,无母细胞	≥15%具有环状铁幼粒红细胞的红细胞前体,仅红细胞发育不良,<5%母细胞
难治性血细胞减少伴多系发育不良	一种或多种血细胞减少,<1×10^9/L单核细胞	≥2种造血谱系中的≥10%细胞中有发育不良,±15%环状铁幼粒红细胞,<5%母细胞
难治性贫血伴过量	一种或多种血细	单系或多系发育不良,无

[0909]

亚型	血液	骨髓
母细胞-1 (RAEB-1)	胞减少，≤2%到4%母细胞，< 1 × 10^9/L 单核细胞	棒状小体(Auer rod)，5%到9%母细胞
难治性贫血伴过量母细胞-2 (RAEB-2)	一种或多种血细胞减少，≤5%到19%母细胞，< 1 × 10^9/L 单核细胞	单系或多系发育不良，±棒状小体，10%到19%母细胞
未分类型骨髓发育不良综合征 (MDS-U)	血细胞减少	单系发育不良或无发育不良但具有特征性 MDS 细胞遗传学，< 5%母细胞
与孤立性 del(5q)相关的 MDS	贫血、血小板正常或升高	单系红细胞。孤立性 del(5q)，< 5%母细胞

[0910] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是难治性血细胞减少伴单系发育不良(RCUD)。

[0911] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是难治性贫血伴环状铁幼粒红细胞(RARS)。

[0912] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是与血小板增多症相关的难治性贫血伴环状铁幼粒红细胞(RARS-T)。

[0913] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是难治性血细胞减少伴多系发育不良。

[0914] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是难治性贫血伴过量母细胞-1(RAEB-1)。

[0915] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是难治性贫血伴过量母细胞-2(RAEB-2)。

[0916] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是未分类型骨髓发育不良综合征(MDS-U)。

[0917] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征是与孤立性del(5q)相关的骨髓发育不良综合征。

[0918] 在一些实施方案中，骨髓发育不良综合征对于红细胞生成刺激剂来说是难治的。

[0919] 在一些实施方案中，本公开的化合物可用于治疗骨髓增生性病症/骨髓发育不良重叠综合征(MPD/MDS重叠综合征)。

[0920] 在一些实施方案中，本公开的化合物可用于治疗白血病。

[0921] 在一些实施方案中，本公开的化合物可用于治疗急性髓样白血病(AML)。

[0922] 除致癌赘瘤之外，本公开的化合物还可用于治疗骨胳和软骨细胞病症，包括但不

限于软骨发育不全、软骨生成减退、侏儒症、致死性发育不良(TD)(临床形式TD I和TD II)、亚伯氏综合征(Apert syndr ome)、克鲁松氏综合征(Crouzon syndrome)、杰克森-卫斯综合征(Jac kson-Weiss syndrome)、贝儿-史蒂文森皮肤旋纹综合征(Beare-Stevens on cutis gyrate syndrome)、菲弗综合征(Pfeiffer syndrome)和颅缝线封闭过早综合征。

[0923] 本文提供的化合物可进一步用于治疗纤维化疾病,诸如疾病症状或病症的特征在于纤维化的纤维化疾病。实例性纤维化疾病包括肝硬化、肾小球性肾炎、肺纤维化、全身性纤维化、类风湿性关节炎和伤口愈合。

[0924] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗低血磷症,例如X连锁低血磷性佝偻病、体染色体隐性低血磷性佝偻病和体染色体显性低血磷性佝偻病或肿瘤诱导性软骨病。

[0925] 在一些实施方案中,本文提供增加患者的存活或无进展存活的方法,其包括向所述患者施用本文提供的化合物。在一些实施方案中,患者患有癌症。在一些实施方案中,患者患有本文所述的疾病或病症。如本文所用,无进展存活是指实体瘤治疗期间和之后,患者与所述疾病共存但未恶化的时间长度。无进展存活可指从第一次施用化合物直到死亡或疾病进展早期的时间长度。疾病的进展可由如由独立中央放射学审查委员会所评估的RECIST 1.1版(实体瘤的反应评价准则,Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)来定义。在一些实施方案中,化合物的施用导致大于约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约9个月、约12个月、约16个月或约24个月的无进展存活。在一些实施方案中,化合物的施用导致至少约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约9个月、或约12个月;和小于约24个月、约16个月、约12个月、约9个月、约8个月、约6个月、约5个月、约4个月、约3个月或约2个月的无进展存活。在一些实施方案中,化合物的施用导致至少约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约9个月、或约12个月;和小于约24个月、约16个月、约12个月、约9个月、约8个月、约6个月、约5个月、约4个月、约3个月或约2个月的无进展存活延长。

[0926] 本公开进一步提供本文所述化合物或其药学上可接受的盐,其用于任一本文所述方法中。

[0927] 本公开进一步提供本文所述化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于任一本文所述方法中的药物。

[0928] 如本文所用的术语“细胞”打算指活体外、离体或活体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可为从诸如哺乳动物等生物体切除的组织样品的一部分。在一些实施方案中,活体外细胞可为细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,活体内细胞是在诸如哺乳动物等生物体内生活的细胞。

[0929] 如本文所用的术语“接触”是指将所示部分在活体外系统或活体内系统中放在一起。举例来说,使V617F变体与本文所述化合物“接触”包括向具有V617F变体的个体或患者(诸如人类)施用本文所述化合物,以及例如将本文所述化合物引入到含有含V617F变体的细胞或纯化制剂的样品中。

[0930] 如本文所用,可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,并且最优选为人类。

[0931] 如本文所用的短语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人类中诱发由研究者、兽医、医学医生或其他临床医师所寻求的生物学或医学反应的活性化合物或医药剂的量，诸如如本文所公开的任何固体形式或其盐的量。可使用本领域技术人员已知的技术确定任何个别情况下的适当“有效”量。

[0932] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指那些在合理药学判断范围内适用于与人类和动物组织接触且无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症且与合理益处/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0933] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体或赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或囊封材料。赋形剂或载体通常安全、无毒且在生物学上和其他方面需要，并且包括兽医用途以及人类医药用途可接受的赋形剂或载体。在一个实施方案中，每种组分是如本文所定义的“药学上可接受的”。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版;Lippincott Williams& Wilkins:Philadelphia,Pa.,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人编辑;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编辑;Gower Publishing公司:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编辑;CRC Press LLC:BocaRaton,Fla.,2009。

[0934] 如本文所用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指抑制疾病;例如，抑制正经历或展示疾病、疾患或病症的病状或症状的个体的所述疾病、疾患或病症(即，阻止所述病状和/或症状的进一步发展)，或者改善疾病;例如，改善正经历或展示疾病、疾患或病症的病状或症状的个体的所述疾病、疾患或病症(即，逆转所述病状和/或症状)，诸如降低疾病的严重程度。

[0935] 在一些实施方案中，本发明化合物可用于预防或降低发生本文提及的任何疾病的风险;例如，预防或降低个体中发生疾病、疾患或病症的风险，所述个体可能易患所述疾病、疾患或病症，但尚未经历或展示所述疾病的病状或症状。

[0936] 进一步应了解，为了清楚起见，在单独实施方案的上下文中描述的本公开的某些特征还可在单个实施方案中组合提供(当实施方案打算组合而如同以多重从属形式被写入时)。相反地，为了简洁起见，在单个实施方案的上下文中描述的本公开的各种特征还可单独地或以任何适宜子组合提供。

[0937] 组合疗法

[0938] 一种或多种额外的医药剂或治疗方法(例如，抗病毒剂、化学治疗剂或其他抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、辐射、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如，IL2、GM-CSF等)和/或酪氨酸激酶抑制剂)可与本文所述化合物组合用于治疗或预防V617F相关疾病、病症或疾患、或如本文所述的疾病或疾患。此类剂可与本发明化合物以单一剂型组合，或者此类剂可以单独剂型同时或依序施用。

[0939] 本文所述化合物可与一种或多种其他激酶抑制剂组合用于治疗受多种信号传导路径影响的疾病，诸如癌症。举例来说，组合可包括用于治疗癌症的以下激酶的一种或多种抑制剂:Akt1、Akt2、Akt3、TGF-βR、Pim、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。另外，如本文所述抑制剂的固体形式可与同PIK3/Akt/mTOR信号传导路径相关的激酶(诸如PI3K、Akt(包括Akt1、Akt2和Akt3)和mTOR激酶)的抑制剂组合。

[0940] 在一些实施方案中，本文所述化合物可与酶或蛋白质受体(诸如HPK1、SBLB、TUT4、A2A/A2B、CD19、CD47、CDK2、STING、ALK2、LIN28、ADAR1、MAT2a、RIOK1、HDAC8、WDR5、SMARCA2和DCLK1)的一种或多种抑制剂组合用于治疗疾病和病症。例示性的疾病和病症包括癌症、感染、炎症和神经退化性病症。

[0941] 在一些实施方案中，本文所述化合物可与靶向表观遗传调节剂的治疗剂组合使用。表观遗传调节剂的实例包括布罗莫结构域(bromodomain)抑制剂、组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶、组蛋白脱乙酰基酶、组蛋白乙酰基酶和DNA甲基转移酶。组蛋白脱乙酰基酶抑制剂包括例如伏立诺他(vorinostat)。

[0942] 对于治疗癌症和其他增生性疾病来说，本文所述化合物可与靶向治疗剂组合使用，所述靶向治疗剂包括JAK激酶抑制剂(鲁索利替尼(ruxolitinib)、额外JAK1/2和JAK1选择性抑制剂、巴瑞克替尼(baricitinib)或伊他替尼(itacitinib))、Pim激酶抑制剂(例如，LGH447、INCB053914和SGI-1776)、PI3激酶抑制剂(包括PI3K-δ选择性抑制剂和广效PI3K抑制剂(例如，INCB50465和INCB50797)、PI3K-γ抑制剂(诸如PI3K-γ选择性抑制剂))、MEK抑制剂、CSF1R抑制剂(例如，PLX3397和LY3022855)、TAM受体酪氨酸激酶抑制剂(Tyro-3、Axl和Mer;例如，INCB81776)、血管生成抑制剂、白介素受体抑制剂、周期蛋白依赖型激酶抑制剂、BRAF抑制剂、mTOR抑制剂、蛋白酶体抑制剂(硼替佐米(Bortezomib)、卡非佐米(Carfilzomib))、HDAC抑制剂(帕比司他(panobinostat)、伏立诺他)、DNA甲基转移酶抑制剂、地塞米松(dexamethasone)、布罗莫结构域和额外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OTX015、CPI-0610、INCB54329或INCB57643)、LSD1抑制剂(例如，GSK2979552、INCB59872和INCB60003)、精氨酸酶抑制剂(例如，INCB1158)、吲哚胺2,3-二氧酶抑制剂(例如，艾卡哚司他(epacadostat)、NLG919或BMS-986205)、PARP抑制剂(例如，奥拉帕尼(olaparib)或瑞卡帕尼(rucaparib))和BTK抑制剂(诸如依鲁替尼(ibrutinib))。

[0943] 对于治疗癌症和其他增生性疾病来说，本文所述化合物可与化学治疗剂、核受体的激动剂或拮抗剂或其他抗增生剂组合使用。本文所述化合物还可与医学疗法(诸如手术或放射疗法，例如γ-辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近程疗法和全身放射性同位素)组合使用。

[0944] 适宜化学治疗剂的实例包括以下中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龙(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿伦单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、艾美多(amidox)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、艾弗迪隆(aphidicolon)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、巴瑞克替尼、苯达莫司汀(bendamustine)、比卡鲁胺(bicalutamide)、博莱霉素(bleomycin)、硼替佐

必(bortezombi)、硼替佐米、布立尼布(brivanib)、布帕西普(buparlisib)、静脉内白消安(busulfan)、口服白消安、卡普睾酮(calusterone)、开普拓(camptosar)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂、卡莫司汀(carmustine)、西地尼布(cediranib)、西妥昔单抗(cetuximab)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、克唑替尼(crizotinib)、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、达克替尼(dacomitinib)、放线菌素(dactinomycin)、达肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、放线菌素、道诺霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、德尼白介素(denileukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、脱氧助间型霉素(deoxycoformycin)、右雷佐生(dexrazoxane)、迪道克斯(didox)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、卓罗沙吩(droloxafine)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依库珠单抗(eculizumab)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、表鬼臼毒素(epidophyllotoxin)、泛艾霉素(epirubicin)、埃博霉素(epothilone)、埃罗替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、柠檬酸酚太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟他胺(flutamide)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、伊拉西普(idelalisib)、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素α2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、雷利度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、乙酸柳培林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、氯那法尼(lonafarnib)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、光辉霉素(mithramycin)、丝裂霉素C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、诺维本(navelbene)、奈昔木单抗(necitumumab)、奈拉滨(nelarabine)、来那替尼(neratinib)、尼罗替尼(nilotinib)、尼鲁米特(nilutamide)、尼拉帕尼(niraparib)、诺非单抗(nofetumomab)、oserelin、奥沙利铂(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、帕比司他、帕唑帕尼(pazopanib)、培门冬酶(pegaspargase)、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他汀(pentostatin)、匹拉利塞(pilaralisib)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、帕纳替尼(ponatinib)、卟吩姆(porfimer)、泼尼松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、兰尼单抗(ranibizumab)、拉布立酶(rasburicase)、瑞格非尼(regorafenib)、雷洛昔芬(reloxafine)、雷利米得(revlimid)、利妥昔单抗(rituximab)、瑞卡帕尼、鲁索利替尼、索拉非尼(sorafenib)、链脲霉素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、马来酸舒尼替尼、他莫昔芬(tamoxifen)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯(testolactone)、替扎他滨(tezacitabine)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤、噻替派(thiotepa)、替吡法尼

(tipifarnib)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、视网酸(tretinoin)、曲艾派(triapine)、曲米多西(trimidox)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他、维利帕尼(veliparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0945] 在一些实施方案中,本文所述化合物可与免疫检查点抑制剂组合使用。例示性免疫检查点抑制剂包括针对免疫检查点分子(诸如CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kδ、PI3Kγ、TAM、精氨酸酶、CD137(还称为4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3(例如,INCAGN2385)、TIM3(例如,INCB2390)、VISTA、PD-1、PD-L1和PD-L2)的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40(例如,INCAGN1949)、GITR(例如,INCAGN1876)和CD137的刺激性检查点分子。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3和VISTA的抑制性检查点分子。在一些实施方案中,本文提供的化合物可与一种或多种选自以下的剂组合使用: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。

[0946] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是小分子PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,在美国专利公开第US 20170107216号、第US 20170145025号、第US 20170174671号、第US 20170174679号、第US 20170320875号、第US 20170342060号、第US 20170362253号和第US 20180016260号(其各自的全文都出于所有目的以引用方式并入)中所述的PD-L1分析中,小分子PD-L1抑制剂具有小于1μM、小于100nM、小于10nM或小于1nM的IC50。

[0947] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是瑞弗利单抗(retifanlimab)(还称为MGA012)、尼沃鲁单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(还称为MK-3475)、匹利珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、伊匹木单抗(ipilumimab)或AMP-224。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是尼沃鲁单抗或派姆单抗。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PD1抗体是尼沃鲁单抗。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是瑞弗利单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体是SHR-1210。一种或多种其他抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如4-1BB(例如乌瑞芦单抗(urelumab)、乌托鲁单抗(utomilumab)。

[0948] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与INCB086550组合使用。

[0949] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(还称为RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A或MEDI4736。

[0950] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)、替西木单抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

[0951] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体是BMS-986016、LAG525或INCAGN2385。

[0952] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体是INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0953] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是GITR的抑制剂,例如抗GITR抗体。在一些实施方案中,抗GITR抗体是TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

[0954] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是OX40的激动剂,例如OX40激动剂抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗OX40抗体是MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0955] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD20的抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体是奥妥珠单抗(obinutuzumab)或利妥昔单抗。

[0956] 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,双特异性抗体的结构域之一靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGFβ受体。

[0957] 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抑制剂的实例包括艾卡哚司他、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099和LY338196。

[0958] 在一些实施方案中,本文所述化合物可与一种或多种剂组合用于治疗诸如癌症等疾病。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是卡非佐米。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松(DEX)。在一些实施方案中,免疫调节剂是雷利度胺(LEN)或泊马度胺(pomalidomide)(POM)。

[0959] 预期与本公开的化合物组合使用的适宜抗病毒剂可包含核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其他抗病毒药物。

[0960] 实例性的适宜NRTI包括齐多夫定(zidovudine)(AZT);去羟肌苷(didanosine)(ddI);扎西他滨(zalcitabine)(ddC);司他夫定(stavudine)(d4T);拉米夫定(lamivudine)(3TC);阿巴卡韦(abacavir)(1592U89);阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(lobucavir)(BMS-180194);BCH-10652;恩曲他滨(emitricitabine)[(-)-FTC];β-L-FD4(还称为β-L-D4C且称为β-L-2',3'-二脱氧基-5-氟胞苷);DAPD,((-)-β-D-2,6,-二氨基-嘌呤二氧杂环戊烷);和洛德腺苷(lodenosine)(FddA)。典型的适宜NNRTI包括奈韦拉平(nevirapine)(BI-RG-587);地拉韦啶(delaviradine)(BHAP,U-90152);依法韦仑(efavirenz)(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);以及(+)-胡桐内酯(calanolide)A(NSC-675451)和B。典型的适宜蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(saquinavir)(Ro 31-8959);利托纳韦(ritonavir)(ABT-538);茚地那韦(indinavir)(MK-639);奈非那韦(nelfnavir)(AG-1343);安普那韦(amprenavir)(141W94);拉西那韦(lasinavir)(BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1 549。其他抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林(ribavirin)、IL-2、IL-12、喷他夫西(pentafuside)和Yissum项目编号11607。

[0961] 与本文所述化合物组合用于治疗癌症的适宜剂包括化学治疗剂、靶向癌症疗法、

免疫疗法或放射疗法。本文所述化合物在与抗激素剂组合用于治疗乳腺癌和其他肿瘤方面可能有效。适宜实例是抗雌激素剂(包括但不限于他莫昔芬和托瑞米芬)、芳香酶抑制剂(包括但不限于来曲唑、阿那曲唑和依西美坦)、肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松)、黄体素(例如乙酸甲地孕酮)和雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群)。用于治疗前列腺癌和其他癌症的适宜抗激素剂还可与本文所述化合物组合。这些剂包括抗雄激素(包括但不限于氟他胺、比卡鲁胺和尼鲁米特)、促黄体生成激素释放激素(LHRH)类似物(包括柳培林、戈舍瑞林、曲普瑞林和组氨瑞林)、LHRH拮抗剂(例如地加瑞克)、雄激素受体阻滞剂(例如恩杂鲁胺)和抑制雄激素产生的剂(例如阿比特龙)。

[0962] 本文所述化合物可与或依序与其他针对膜受体激酶的剂组合,尤其对于已对靶向疗法产生原发性或获得性抗性的患者来说。这些治疗剂包括针对EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1或Flt-3以及针对癌症相关融合蛋白激酶(诸如Bcr-Abl和EML4-Alk)的抑制剂或抗体。针对EGFR的抑制剂包括吉非替尼和埃罗替尼,并且针对EGFR/Her2的抑制剂包括但不限于达克替尼、阿法替尼、拉帕替尼和来那替尼。针对EGFR的抗体包括但不限于西妥昔单抗、帕尼单抗和奈昔木单抗。c-Met抑制剂可与FGFR抑制剂组合使用。这些包括奥那妥珠单抗(onartumzumab)、替伐尼布(tivantnib)和INC-280。针对Abl(或Bcr-Abl)的剂包括伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼和帕纳替尼,并且针对Alk(或EML4-ALK)的剂包括克唑替尼。

[0963] 血管生成抑制剂与本文所述抑制剂组合可能在一些肿瘤中有效。这些包括针对VEGF或VEGFR的抗体或VEGFR的激酶抑制剂。针对VEGF的抗体或其他治疗蛋白质包括贝伐珠单抗和阿柏西普。VEGFR激酶抑制剂和其他抗血管生成抑制剂包括但不限于舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、西地尼布、帕唑帕尼、瑞格非尼、布立尼布和凡德他尼。

[0964] 细胞内信号传导路径的活化在癌症中时常发生,并且已将靶向这些路径的组分的剂与受体靶向剂组合以增强功效且降低抗性。可与本文所述化合物组合的剂的实例包括PI3K-AKT-mTOR路径抑制剂、Raf-MAPK路径抑制剂、JAK-STAT路径抑制剂以及蛋白质侣伴蛋白和细胞周期进程抑制剂。

[0965] 针对PI3激酶的剂包括但不限于匹拉利塞、伊拉西普、布帕西普。诸如雷帕霉素(rapamycin)、西罗莫司、替西罗莫司(temsirolimus)和依维莫司(everolimus)等mTOR抑制剂可与本文所述化合物组合。其他适宜实例包括但不限于威罗菲尼(vemurafenib)和达拉非尼(dabrafenib)(Raf抑制剂)以及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)和GDC-0973(MEK抑制剂)。一种或多种JAK抑制剂(例如,鲁索利替尼、巴瑞克替尼、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90抑制剂(例如,坦螺旋霉素(tanespimycin))、周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,帕博西尼(palbociclib))、HDAC抑制剂(例如,帕比司他)、PARP抑制剂(例如,奥拉帕尼)和蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米)也可与本文所述化合物组合。在一些实施方案中,JAK抑制剂对JAK1的选择性超过对JAK2和JAK3的选择性。

[0966] 与本文所述化合物组合使用的其他适宜剂包括化疗组合,诸如基于铂的双药化疗(platinum-based doublet),其用于肺癌和其他实体瘤(顺铂或卡铂加吉西他滨;顺铂或卡铂加多西他赛;顺铂或卡铂加太平洋紫杉醇;顺铂或卡铂加培美曲塞)或吉西他滨加太平洋紫杉醇结合粒子。

[0967] 适宜化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如烷基化剂(包括但不限于氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯),诸如尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、环磷酰

胺、异环磷酰胺、美法仑、氯芥苯丁酸、哌泊溴烷、三亚乙基-三聚氰胺、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0968] 与本文所述化合物组合使用的其他适宜剂包括类固醇,包括17α-乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾固酮、泼尼松、氟羟甲基睾酮(fluoxymesterone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、甲基睾固酮(methyltestosterone)、泼尼松龙(prednisolone)、曲安西龙(triamcinolon e)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羟孕酮、氨鲁米特(aminoglutethimide)和乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesteroneacetate)。

[0969] 与本文所述化合物组合使用的其他适宜剂包括:达卡巴嗪(DTIC),任选地,连同其他化疗药物,诸如卡莫司汀(BCNU)和顺铂;“达特茅斯方案(Dartmouth regimen)”,其由DTIC、BCNU、顺铂和他莫昔芬组成;顺铂、长春碱和DTIC的组合;或替莫唑胺。本文所述化合物还可与免疫治疗药物(包括细胞因子,诸如干扰素α、白介素2和肿瘤坏死因子(TNF))组合。

[0970] 适宜化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如抗代谢物(包括但不限于叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂),诸如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他汀和吉西他滨。

[0971] 适宜化学治疗剂或其他抗癌剂进一步包括例如某些天然产物和其衍生物(例如,长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴激素和表鬼臼毒素),诸如长春碱、长春新碱、长春地辛、博莱霉素、放线菌素、道诺霉素、多柔比星、泛艾霉素、伊达比星、阿糖胞苷(ara-C)、太平洋紫杉醇、光辉霉素、脱氧助间型霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其是IFN-a)、依托泊苷和替尼泊苷。

[0972] 其他细胞毒性剂包括诺维本、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑(letrazole)、卡培他滨、雷洛昔芬、环磷酰胺、异环磷酰胺(ifosamide)和卓罗沙吩。

[0973] 还适宜的是细胞毒性剂,诸如表鬼臼毒素;抗肿瘤酶;拓扑异构酶抑制剂;丙卡巴肼;米托蒽醌;铂配位络合物,诸如顺铂和卡铂;生物反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗剂;甲酰四氢叶酸;替加氟;和造血生长因子。

[0974] 一种或多种其他抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如曲妥珠单抗(赫塞汀(Herceptin)),针对共刺激分子的抗体,诸如CTLA-4抗体、4-1BB抗体、PD-L1抗体和PD-1抗体,或针对细胞因子(IL-10、TGF-β等)的抗体。

[0975] 其他抗癌剂还包括那些阻断免疫细胞迁移者,诸如针对趋化因子受体(包括CCR2和CCR4)的拮抗剂。

[0976] 其他抗癌剂还包括那些增强免疫系统者,诸如佐剂或过继性T细胞转移。

[0977] 抗癌疫苗包括树突细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自牵涉于人类癌症中的病毒的蛋白质,所述病毒诸如人类乳突病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)和卡波西氏疱疹肉瘤病毒(Kaposi's Herpes Sarcoma Virus,KHSV)。可使用的肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽,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。

[0978] 本公开的化合物可与骨髓移植物组合用于治疗多种造血来源的肿瘤(参见例如美

国专利第9,233,985号、第10,065,974号、第10,287,303号、第8,524,867号，这些专利的公开内容以全文引用方式并入本文中)。

[0979] 安全且有效地施用大部分这些化学治疗剂的方法为本领域技术人员已知。另外，其施用描述于标准文献中。举例来说，许多化学治疗剂的施用描述于“Physicians' Desk Reference”(PDR，例如，1996年版，Medical Economics公司，Montvale，NJ)中，其公开内容如同全文描述以引用的方式并入本文中。

[0980] 如贯穿全文所提供，额外化合物、抑制剂、剂等可与本发明化合物以单一或连续剂型组合，或其可以单独剂型同时或依序施用。

[0981] 药物制剂和剂型

[0982] 当用作药物时，本公开的化合物可以药物组合物的形式施用。这些组合物可以药学领域熟知的方式制备，并且可通过多种途径施用，所述途径取决于需要局部治疗还是全身治疗以及取决于待治疗的区域。施用可为局部(包括经皮、表皮、眼和粘膜，包括鼻内、阴道和直肠递送)、经肺(例如，通过吸入或吹入粉末或气雾剂，包括通过喷雾器；气管内或鼻内)、经口或肠胃外。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或注射或输注；或颅内(例如鞘内或室内)施用。肠胃外施用可呈单次浓注剂量的形式，或者可为例如通过连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可为必需的或所需的。

[0983] 本公开还包括药物组合物，所述药物组合物含有作为活性成分的本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)的组合。在一些实施方案中，组合物适于局部施用。在制备本公开的组合物时，通常将活性成分与赋形剂混合，通过赋形剂稀释或包封在呈例如胶囊、小药囊、纸或其他容器形式的此类载体内。当赋形剂用作稀释剂时，其可为固体、半固体或液体材料，其用作活性成分的媒介物、载体或介质。因此，组合物可呈片剂、丸剂、粉末、菱形片剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如高达10重量％的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装的粉末的形式。

[0984] 在制备制剂时，在与其他成分混合之前，可将活性化合物研磨以提供适当粒径。如果活性化合物大体上不溶，则可将其研磨到小于200目的粒径。如果活性化合物大体上是水溶性的，则可通过研磨来调节粒径，以在制剂中提供大体上均匀的分布，例如约40目。

[0985] 本公开的化合物可使用诸如湿磨等已知研磨程序来研磨，以获得适于片剂形成和其他制剂类型的粒径。本公开的化合物的细分(纳米颗粒)制剂可通过此项技术中已知的方法制备，例如参见国际申请第WO 2002/000196号。

[0986] 适宜赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、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。制剂可另外包含：润滑剂，诸如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂，诸如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯；甜味剂；和调味剂。本公开的组合物可经配制以通过采用此项技术中已知的程序在施用患者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0987] 可将组合物配制成单位剂型，每个剂量含有约5到约1000mg(1g)、更通常约100到

约500mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适宜作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位，每个单位含有与适宜药物赋形剂缔合的经计算以产生所需治疗效果的预定量的活性材料。

[0988] 在一些实施方案中，本公开的组合物含有约5到约50mg的活性成分。本领域技术人员将了解，此体现了含有约5到约10、约10到约15、约15到约20、约20到约25、约25到约30、约30到约35、约35到约40、约40到约45或约45到约50mg的活性成分的组合物。

[0989] 在一些实施方案中，本公开的组合物含有约50到约500mg的活性成分。本领域技术人员将了解，此体现了含有约50到约100、约100到约150、约150到约200、约200到约250、约250到约300、约350到约400或约450到约500mg的活性成分的组合物。

[0990] 在一些实施方案中，本公开的组合物含有约500到约1000mg的活性成分。本领域技术人员将了解，此体现了含有约500到约550、约550到约600、约600到约650、约650到约700、约700到约750、约750到约800、约800到约850、约850到约900、约900到约950或约950到约1000mg的活性成分的组合物。

[0991] 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。

[0992] 活性化合物可在宽剂量范围内有效并且通常以药物有效量施用。然而，将理解，实际施用的化合物的量通常将由医师根据相关情况来确定，包括待治疗的疾患、所选施用途径、实际施用的化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0993] 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质混合物的固体预配制组合物。当提及这些预配制组合物呈均质时，活性成分通常均匀分散于整个组合物中，使得可容易地将组合物细分成同等有效的单位剂型，诸如片剂、丸剂和胶囊。接着将这种固体预配制组合物细分成上述类型的单位剂型，其含有例如约0.1到约1000mg的本公开的活性成分。

[0994] 本公开的片剂或丸剂可经包衣或以其他方式复合以提供得到延长作用的优势的剂型。举例来说，片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分，后者呈在前者上的包膜形式。这两种组分可由肠溶层分开，所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解且允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣，此类材料包括多种聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0995] 本公开的化合物和组合物可掺入其中用于口服或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油混悬液，以及具有食用油(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的调味乳液，以及酏剂和类似的药物媒介物。

[0996] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液，以及粉末。液体或固体组合物可含有如上文所述的适宜药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，通过经口或经鼻呼吸途径施用组合物以产生局部或全身作用。可通过使用惰性气体来雾化组合物。经雾化溶液可直接从雾化装置中呼吸，或者雾化装置可连接到面罩、帐篷或间歇性正压呼吸机。溶液、混悬液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0997] 局部制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中，软膏可含有水以及一种或多种疏水性载体，所述一种或多种疏水性载体选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等。乳膏的载体组合物可基于水与甘油以及一种或多种其他组分(例如甘油

单硬脂酸酯、PEG-甘油单硬脂酸酯和鲸蜡硬脂醇)的组合。凝胶可使用异丙醇和水,适当地与其他组分(例如甘油、羟乙基纤维素等)组合来配制。在一些实施方案中,局部制剂含有至少约0.1重量%、至少约0.25重量%、至少约0.5重量%、至少约1重量%、至少约2重量%或至少约5重量%的本公开的化合物。局部制剂可适当地包装于例如100g的管中,所述管任选地附有用于治疗所选适应症(例如,牛皮癣或其他皮肤疾患)的说明书。

[0998] 施用给患者的化合物或组合物的量将根据所施用的物质、施用的目的(诸如预防或治疗)、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可以足以治愈或至少部分阻止疾病和其并发症的症状的量向已经罹患疾病的患者施用组合物。有效剂量将取决于所治疗的疾病病状以及主治医生根据诸如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素所作出的判断。

[0999] 向患者施用的组合物可呈上文所述的药物组合物的形式。这些组合物可通过常规灭菌技术进行灭菌,或者可经无菌过滤。可包装水溶液以按原样使用或将其冻干,将经冻干制剂在施用前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常将介于3与11之间,更优选为5到9,最优选为7到8。应理解,使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂将导致药物盐的形成。

[1000] 本公开的化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的具体用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及处方医师的判断而变化。药物组合物中本公开的化合物的比例或浓度可根据许多因素而变化,包括剂量、化学特征(例如疏水性)和施用途径。举例来说,本公开的化合物可提供于含有约0.1%w/v到约10%w/v的化合物的水性生理缓冲溶液中用于肠胃外施用。一些典型的剂量在每天约1μg/kg体重到约1g/kg体重范围。在一些实施方案中,剂量范围为每天约0.01mg/kg到约100mg/kg体重。剂量可能取决于诸如以下等变量:疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物学功效、赋形剂的配制和其施用途径。有效剂量可从源自活体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

[1001] 本公开的组合物可进一步包含一种或多种额外医药剂,诸如化学治疗剂、类固醇、抗炎化合物或免疫阻抑剂,其实例在本文中列出。

[1002] 经标记化合物和分析方法

[1003] 本公开的另一方面涉及本公开的经标记化合物(放射性标记、荧光标记等),其不仅可用于成像技术,而且可用于活体外和活体内的分析,用于定位和定量组织样品(包括人类)中的V617F,以及用于通过经标记化合物的结合来鉴别V617F抑制剂。本公开的化合物的一个或多个原子的取代还可用于产生区别的ADME(吸附、分布、代谢和排泄)。因此,本公开包括含有此类经标记或取代化合物的V617F分析。

[1004] 本公开进一步包括同位素标记的本公开的化合物。“同位素”或“放射性标记的”化合物是本公开的化合物,其中一个或多个原子经原子质量或质量数与通常在自然界中发现(即,天然存在)的原子质量或质量数不同的原子置换或取代。可掺入本公开的化合物中的适宜放射性核素包括但不限于^{2}H(氘,还写成D)、^{3}H(氚,还写成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。举例来说,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可经氘原子置换(例如,式I的C_{1-6}烷基的一个或多个氢原子可任选地经氘原子取代,诸如$-CD_3$(即,三氘甲基)取代$-CH_3$)。在一些实施方案中,所公开的式(例如,式I)的烷基可经全氘化。

[1005] 本文呈现的化合物的一个或多个组成原子可经所述原子的同位素以天然或非天然丰度置换或取代。在一些实施方案中，化合物包含至少一个氘原子。举例来说，本文提供的化合物中的一个或多个氢原子可经氘置换或取代(例如，C_{1-6}烷基的一个或多个氢原子可经氘原子置换，诸如-CD_3取代-CH_3)。在一些实施方案中，化合物包括两个或更多个氘原子。在一些实施方案中，化合物包括1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-8、1-10、1-12、1-14、1-16、1-18或1-20个氘原子。在一些实施方案中，化合物中的所有氢原子都可由氘原子置换或取代。

[1006] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物的每个氢原子，诸如连接到如本文所述的烷基、烯基、炔基、芳基、苯基、环烷基、杂环烷基或杂芳基取代基或-C_{1-4}烷基-、亚烷基、亚烯基和亚炔基连接基团的碳原子的氢原子任选地经氘原子置换。

[1007] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物的每个氢原子，诸如连接到如本文所述的烷基、烯基、炔基、芳基、苯基、环烷基、杂环烷基或杂芳基取代基或-C_{1-4}烷基-、亚烷基、亚烯基和亚炔基连接基团的碳原子的氢原子经氘原子置换(即，烷基、烯基、炔基、芳基、苯基、环烷基、杂环烷基或杂芳基取代基或-C_{1-4}烷基-、亚烷基、亚烯基和亚炔基连接基团经全氘化)。

[1008] 在一些实施方案中，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个连接到如本文所述的烷基、烯基、炔基、芳基、苯基、环烷基、杂环烷基或杂芳基取代基或-C_{1-4}烷基-、亚烷基、亚烯基和亚炔基连接基团的碳原子的氢原子任选地经氘原子置换。

[1009] 在一些实施方案中，1、2、3、4、5、6、7或8个连接到如本文所述的烷基、烯基、炔基、芳基、苯基、环烷基、杂环烷基或杂芳基取代基或-C_{1-4}烷基-、亚烷基、亚烯基和亚炔基连接基团的碳原子的氢原子任选地经氘原子置换。

[1010] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物(例如，式I-V中任一者的化合物)或其药学上可接受的盐包含至少一个氘原子。

[1011] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物(例如，式I-V中任一者的化合物)或其药学上可接受的盐包含两个或更多个氘原子。

[1012] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物(例如，式I-V中任一者的化合物)或其药学上可接受的盐包含三个或更多个氘原子。

[1013] 在一些实施方案中，对于本文所提供的化合物(例如，式I-V中任一者的化合物)或其药学上可接受的盐来说，所有氢原子都由氘原子置换(即，化合物经“全氘化”)。

[1014] 将同位素纳入有机化合物中的合成方法是此项技术中已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry,Alan F.Thomas(New York,N.Y.,Appleton-Century-Crofts,1971;The Renaissance of H/DExchange,Jens Atzrodt,Volker Derdau,Thorsten Fey和Jochen Zimmermann,Angew.Chem.Int.2007年版,7744-7765;The Organic Chemistry of Isotopic Labelling,James R.Hanson,Royal Society of Chemistry,2011)。经同位素标记的化合物可用于诸如NMR谱、代谢实验和/或分析等各种研究中。

[1015] 用较重同位素(诸如氘)取代可因较高代谢稳定性而提供某些治疗优势，例如，延长活体内半衰期或减少剂量需求，因此可在一些情况下优选。(参见例如A.Kerekes等人，J.Med.Chem.2011,54,201-210;R.Xu等人，J.Label Compd.Radiopharm.2015,58,308-312)。具体来说，一个或多个代谢位点处的取代可提供一种或多种治疗优势。

[1016] 掺入本发明放射性标记化合物中的放射性核素将根据放射性标记化合物的具体

应用而定。举例来说，对于活体外V617F标记和竞争分析来说，掺入^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I或^{35}S的化合物可为有用的。对于放射成像应用，^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br或^{77}Br可为有用的。

[1017] 应理解，“放射性标记”或“经标记化合物”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^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S和^{82}Br组成的组。

[1018] 本公开可进一步包括用于将放射性同位素掺入本公开的化合物中的合成方法。用于将放射性同位素掺入有机化合物中的合成方法为此项技术中所熟知，并且本领域技术人员将容易认识到适用于公开的化合物的方法。

[1019] 本公开的经标记化合物可用于筛选分析中以鉴别/评价化合物。举例来说，经由跟踪标记，通过监测新合成或鉴别的标记化合物(即，测试化合物)在与V617F接触时的浓度变化，可评价所述化合物结合V617F的能力。举例来说，可评价测试化合物(经标记)降低已知结合到V617F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到V617F的能力直接与其结合亲和力相关。相反，在一些其他筛选分析中，标准化合物经标记且测试化合物未经标记。因此，监测标记的标准化合物的浓度以评价标准化合物与测试化合物之间的竞争，并且因此确定测试化合物的相对结合亲和力。

[1020] 药盒

[1021] 本公开还包括可用于例如治疗或预防如本文所述的V617F相关疾病或病症的药盒，其包括一个或多个含有药物组合物的容器，所述药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物。如果需要，此类药盒可进一步包括一种或多种不同的常规药盒组件，例如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、额外容器等，如本领域技术人员将显而易见。药盒中还可包括作为插页或标签的说明书，其指示待施用的组分的量、施用指南和/或混合组分的指南。

[1022] 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目的而提供，并不打算以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地识别可改变或修改以产生基本上相同的结果的各种非关键参数。

[1023] 实施例

[1024] 制备的一些化合物的制备型LC-MS纯化在Waters质量导向分级系统中进行。文献中已详细描述了用于操作这些系统的基本设备设置、方案和控制软件(参见例如“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”,K.Blom,J.Combi.Chem.,4,295(2002)；“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”,K.Blom,R.Sparks,J.Doughty,G.Everlof,T.Haque,A.Combs,J.Combi.Chem.,5,670(2003)；以及“Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”,K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Combi.Chem.,6,874-883(2004))。

[1025] 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)以用于纯度分析：仪器：Agilent 1100系列，LC/MSD；柱：Waters Sunfire™ C_{18} 5μm，2.1×50mm，缓冲液：流动相A：0.025％在水中的TFA和流动相B：乙腈；梯度2％到80％B，3分钟内，流量为2.0mL/分钟。

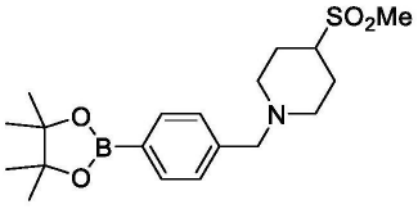
[1026] 如实施例中所指示，还通过具有MS检测器的反相高效液相色谱(RP-HPLC)或快速

色谱(硅胶)以制备规模分离所制备的一些化合物。典型制备型反相高效液相色谱(RP-HPLC)柱条件如下：

[1027] pH＝2纯化:Waters Sunfire™ C_{18} 5μm,30×100mm或Waters XBridge™ C_{18} 5μm,30×100mm柱,用流动相A(0.1％在水中的TFA(三氟乙酸))和流动相B(乙腈)洗脱;流量为60mL/分钟,使用如文献中所述的化合物特异性方法优化方案对每种化合物的分离梯度进行优化(参见例如“Preparative LCMS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”,K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Comb.Chem.,6,874-883(2004))。

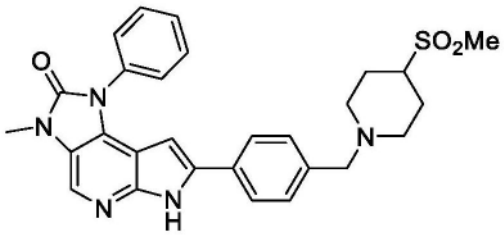
[1028] pH＝10纯化:Waters XBridge™ C_{18} 5μm,30×100mm柱,用流动相A(0.1％在水中的NH_4OH)和流动相B(乙腈)洗脱;流量为60mL/分钟,使用如文献中所述的化合物特异性方法优化方案对每种化合物的分离梯度进行优化(参见例如“Preparative LCMS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”,K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Comb.Chem.,6,874-883(2004))。

[1029] 中间体1. 4-(甲基磺酰基)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)哌啶

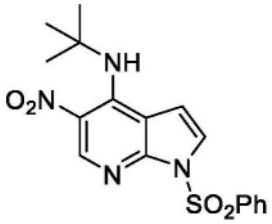
[1030] 

[1031] 将2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(900mg,3.03mmol)[Sigma-Aldrich,718513]和4-(甲基磺酰基)哌啶(700mg,4.29mmol)在无水THF(15mL)中的溶液在室温下用钾碳酸铯(2.00g,6.14mmol)处理,之后在室温下搅拌30分钟。接着将反应混合物过滤并用乙酸乙酯(50mL)和水(10mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(20mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到白色非晶形固体(1.06g,2.80mmol,93.3％)。产物未经进一步纯化即使用。针对$C_{19}H_{31}BNO_4S$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z＝380.2;实测值:380.2。

[1032] 实施例1. 3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

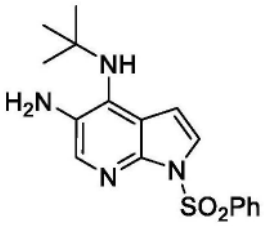
[1033] 

[1034] 步骤1.N-(叔丁基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[1035] 

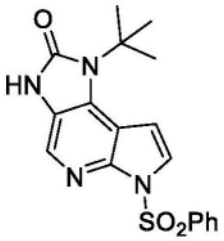
[1036] 将4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.00g,14.8mmol)[eNovation Chemicals,D572641]在异丙醇(40mL)中的溶液在室温下用叔丁基胺(2.50g,34.2mmol)处理,并在80℃下搅拌30分钟。接着将反应混合物冷却到0℃,并在0℃下维持6小时。将所得沉淀使用过滤收集,之后用己烷洗涤,得到呈浅黄色固体的所需产物(4.66g,12.5mmol,84.1%)。针对$C_{17}H_{19}N_4O_4S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=375.1;实测值:375.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.15(d,J=7.8Hz,2H),7.83(d,J=4.2Hz,1H),7.77(t,J=7.8Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,2H),7.12(d,J=4.2Hz,1H),3.32(s,1H),1.55(s,9H)。

[1037] 步骤2.N^4-(叔丁基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺

[1038] 

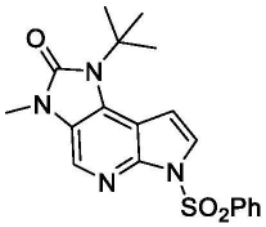
[1039] 将N-(叔丁基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(4.50g,12.0mmol)在THF/MeOH/H_2O(1:1:1,60mL)中的溶液在室温下用铁粉(4.50g,80.5mmol)和氯化铵(4.50g,84.9mmol)处理。接着将反应混合物在70℃下搅拌2小时。在冷却到室温后,将所得混合物用乙酸乙酯(200mL)和水(50mL)稀释,之后过滤。分离有机层并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到深色非晶形固体(4.12g,99.7%)。粗制产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对$C_{17}H_{21}N_4O_2S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=345.1;实测值:345.1。

[1040] 步骤3. 1-(叔丁基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1041] 

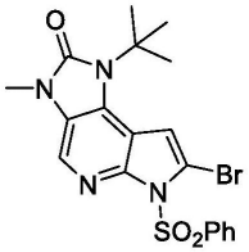
[1042] 将粗制N^4-(叔丁基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺(4.12g,12.0mmol)在无水乙腈(80mL)中的溶液在室温下用1,1′-羰基二咪唑(4.50g,27.8mmol)处理,之后在相同温度下搅拌12小时。接着将所得混合物用乙酸乙酯(500mL)、THF(100mL)和水(200mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(200mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到深色非晶形固体(4.35g,97.9%)。粗制产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对$C_{18}H_{19}N_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=371.1;实测值:371.1。

[1043] 步骤4. 1-(叔丁基)-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1044] 

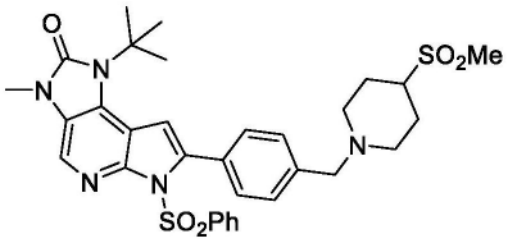
[1045] 将粗制1-(叔丁基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(4.35g,11.8mmol)在无水二甲基甲酰胺(80mL)中的溶液在0℃下用60%在矿物油中的NaH(0.80g,20.0mmol)处理,之后在0℃下搅拌30分钟。将所得混合物在0℃下用MeI(3.00g,21.1mmol)处理,并在0℃下搅拌30分钟。将反应物在0℃下用水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(500mL)和水(100mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(200mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到深色非晶形固体。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(2.91g,64.2%)。针对$C_{19}H_{21}N_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=385.1;实测值:385.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.22(s,1H),8.13(d,J=7.8Hz,2H),7.98(d,J=4.2Hz,1H),7.72(t,J=7.8Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,2H),6.98(d,J=4.2Hz,1H),3.33(s,3H),1.74(s,9H)。

[1046] 步骤5. 7-溴-1-(叔丁基)-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1047] 

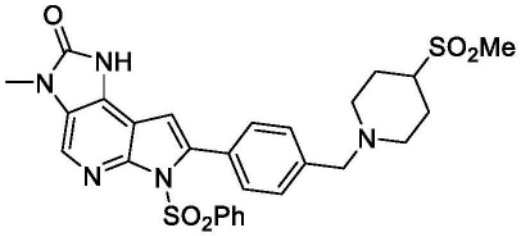
[1048] 将1-(叔丁基)-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(1.46g,3.79mmol)在无水THF(15mL)中的溶液在-78℃下在氮气气氛下用二异丙基氨基锂溶液(2.5mL,5.0mmol,2M,在THF/庚烷/乙基苯中;Sigma-Aldrich,361798)处理。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,接着添加1,2-二溴四氯乙烷(2.00g在2.00mL THF中,6.22mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,接着用5mL饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(100mL)和水(30mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(50mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到黄色非晶形固体。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(1.15g,2.49mmol,65.6%)。针对$C_{19}H_{20}BrN_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=463.0,465.0;实测值:463.1,465.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.21(s,1H),8.07(d,J=7.8Hz,2H),7.73(t,J=7.8Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,2H),7.15(s,1H),3.33(s,3H),1.68(s,9H)。

[1049] 步骤6. 1-(叔丁基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1050] 

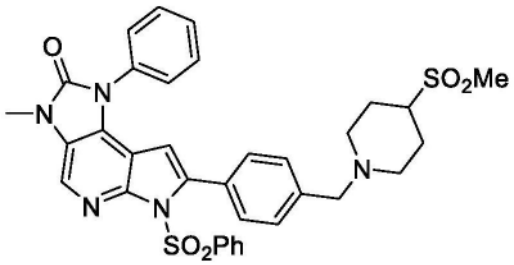
[1051] 将7-溴-1-(叔丁基)-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(150.0mg,324.7μmol)和4-(甲基磺酰基)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)哌啶(中间体1,190.0mg,500.0μmol)在1,4-二噁烷/水(5:1,6mL)中的溶液在室温下用碳酸钾(100mg,724.5μmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(25mg,31.0μmol)处理,之后在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物用甲醇(25mL)稀释,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(187.0mg,294.5μmol,90.7%)。针对$C_{32}H_{38}N_5O_5S_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=636.2;实测值:636.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.22(s,1H),7.86(d,J=7.8Hz,2H),7.80(d,J=7.8Hz,2H),7.70-7.62(m,3H),7.56(t,J=7.8Hz,2H),6.89(s,1H),4.45(s,2H),3.60(d,J=11.7Hz,2H),3.45(t,J=11.7Hz,1H),3.34(s,3H),3.08(t,J=11.7Hz,2H),3.02(s,3H),2.31(d,J=11.7Hz,2H),2.00-1.83(m,2H),1.72(s,9H)。

[1052] 步骤7. 3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1053] 

[1054] 将1-(叔丁基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(187.0mg,294.5μmol)在TFA(4.00mL)中的溶液在110℃下搅拌10小时。将所得混合物浓缩且未经进一步纯化即用于下一步骤中(162.0mg,93.8%)。针对$C_{28}H_{30}N_5O_5S_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=580.2;实测值:580.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.67(s,1H),8.17(s,1H),7.78-7.72(m,4H),7.66-7.59(m,3H),7.51(t,J=7.8Hz,2H),6.69(s,1H),4.44(s,2H),3.60(d,J=11.7Hz,2H),3.45(t,J=11.7Hz,1H),3.34(s,3H),3.08(m,2H),3.02(s,3H),2.30(d,J=11.7Hz,2H),2.00-1.83(m,2H),1.72(s,9H)。

[1055] 步骤8. 3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1056] 

[1057] 将3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(162.0mg,279.7μmol)和苯基硼酸(122.0mg,1000.0μmol)在二氯甲烷/三乙胺(3:1,4mL)中的溶液在室温下用$Cu(OAc)_2$(55mg,300.0μmol)处理,之后在室温下搅拌3小时。将反应混合物用甲醇(25mL)稀释,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(98.0mg,149.6μmol,53.5%)。针对$C_{34}H_{34}N_5O_5S_2$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z=656.2;实测值:656.2。^1H NMR(500MHz,DMSO)δ8.36(s,1H),7.82(d,J=7.8Hz,2H),7.70-7.49(m,12H),5.86(s,1H),4.45(s,2H),3.58(d,J=10.6Hz,2H),3.48(s,3H),3.46-3.36(m,1H),3.12-3.02(m,2H),3.00(s,3H),2.28(d,J=10.6Hz,2H),1.96-1.79(m,2H)。

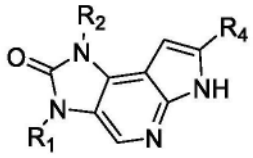
[1058] 步骤9. 3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1059] 将3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(90.0mg,137.4μmol)在MeOH(2mL)中的溶液用氢氧化钠(0.3mL,0.9mmol,3M,在水中)处理,并将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将所得混合物用MeOH(2mL)稀释并用TFA(0.2mL)酸化。接着将混合物经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈TFA盐、白色固体的所需产物(55.7mg,64.0%)。针对$C_{28}H_{30}N_5O_3S$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z=516.2;实测值:516.2。^1H NMR(500MHz,DMSO)δ12.43(s,1H),8.30(s,1H),7.84(d,J=7.8Hz,2H),7.72-7.48(m,7H),6.16(s,1H),4.34(s,2H),3.55(d,J=11.9Hz,2H),3.51(s,3H),3.40(t,J=11.9Hz,1H),3.05-2.93(m,2H),3.00(s,3H),2.25(d,J=10.6Hz,2H),1.96-1.79(m,2H)。

[1060] 实施例2-9.

[1061] 根据实施例1中所述程序,使用适当取代的起始材料制备表2中的实施例2-9。

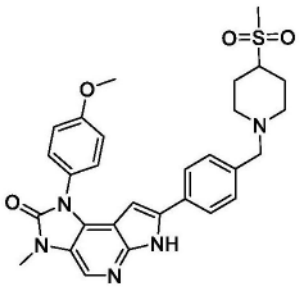
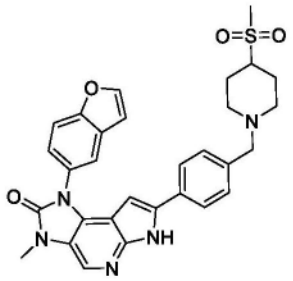
[1062] 表2.



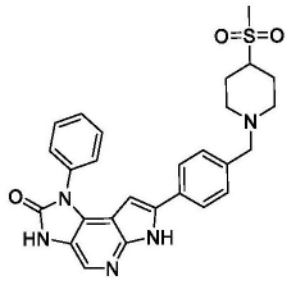
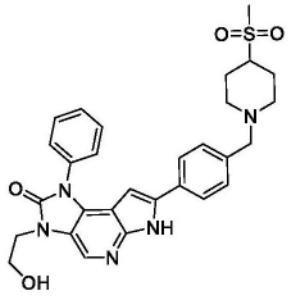
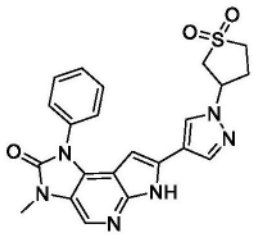
[1063]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^1H NMR

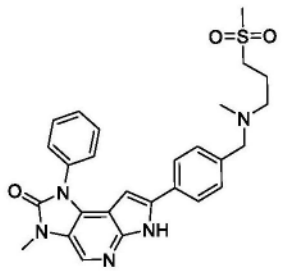
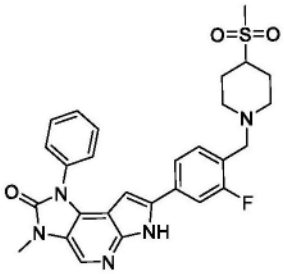
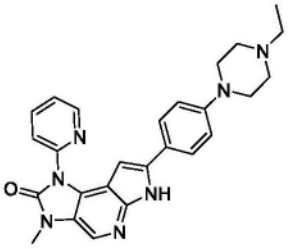
[1064]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
2	1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		546.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H)。
3	1-(苯并呋喃-5-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮		556.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), , 3.53 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H)。

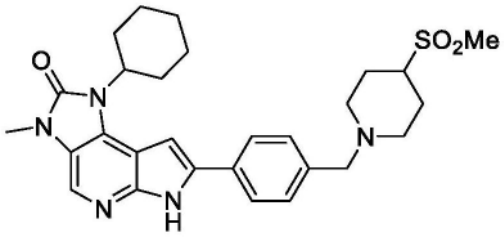
[1065]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
4	7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		502.2	
5	3-(2-羟基乙基)-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		546.2	
6	7-(1-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		449.1	

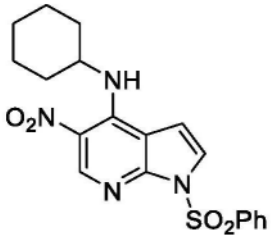
[1066]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
7	3-甲基-7-(4-((甲基(3-(甲基磺酰基)丙基)氨基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		504.2	
8	7-(3-氟-4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3-甲基-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮		534.2	
9	7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		454.2	

[1067] 实施例10．1-环己基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

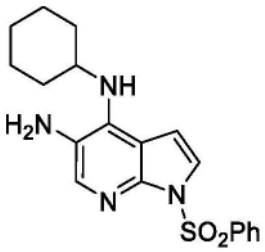
[1068] 

[1069] 步骤1.N-环己基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[1070] 

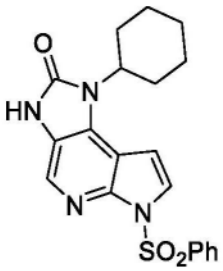
[1071] 将4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.00g,14.8mmol;eNovation Chemicals,D572641)在异丙醇(40mL)中的溶液在室温下用环戊基胺(2.50g,29.4mmol)处理,并在80℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却到0℃,并在80℃下维持6小时。将所得沉淀通过过滤收集,之后用己烷洗涤,得到呈浅黄色固体的所需产物(4.91g,83.1%)。针对$C_{19}H_{21}N_4O_4S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=401.1;实测值:401.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ 8.90(s,1H),8.13(d,J=7.8Hz,2H),7.81(d,J=4.2Hz,1H),7.76(t,J=7.8Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,2H),6.99(d,J=4.2Hz,1H),4.06(m,1H),3.32(s,1H),1.99(m,2H),1.68(m,2H),1.59(m,1H),1.47(m,4H),1.26(m,1H)。

[1072] 步骤2.N^4-环己基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺

[1073] 

[1074] 将N-环己基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(4.80g,12.0mmol)在THF/MeOH/H_2O(1:1:1,60mL)中的溶液在室温下用铁粉(4.50g,80.5mmol)和氯化铵(4.50g,84.9mmol)处理。接着将反应混合物在70℃下搅拌2小时。在冷却到室温后,将所得混合物用乙酸乙酯(200mL)和水(50mL)稀释,之后过滤。分离有机层并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到深色非晶形固体(4.21g,94.8%)。粗制产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对$C_{19}H_{23}N_4O_2S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=371.1;实测值:371.2。

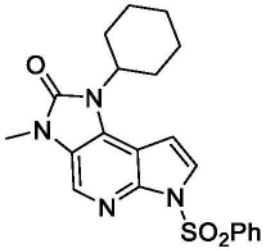
[1075] 步骤3. 1-环己基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1076] 

[1077] 将粗制N^4-环己基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺(4.21g,11.4mmol)在无水乙腈(80mL)中的溶液在室温下用1,1′-羰基二咪唑(4.50g,27.8mmol)处理,之后在室温下搅拌12小时。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL)、THF(100mL)和水(200mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(200mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并

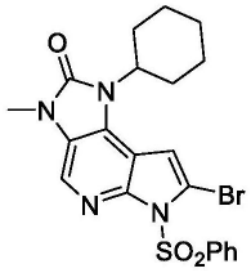
浓缩，得到深色非晶形固体(4.06g,89.9%)。粗制产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对$C_{20}H_{21}N_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝397.1;实测值:397.1。

[1078] 步骤4. 1-环己基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1079] 

[1080] 将粗制1-环己基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(4.06g,10.2mmol)在无水二甲基甲酰胺(80mL)中的溶液在0℃下用60%在矿物油中的NaH(0.80g,20.0mmol)处理，之后搅拌30分钟。将所得混合物在0℃下用MeI(3.00g,21.1mmol)处理，并搅拌30分钟。将反应物在0℃下用水(20mL)淬灭，并用乙酸乙酯(500mL)和水(100mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(200mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩，得到深色非晶形固体。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化，得到呈黄色非晶形固体的所需产物(2.39g,57.1%)。针对$C_{21}H_{23}N_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝411.1;实测值:411.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.21(s,1H),8.11(d,J＝7.8Hz,2H),7.93(d,J＝4.2Hz,1H),7.70(t,J＝7.8Hz,1H),7.61(t,J＝7.8Hz,2H),7.07(d,J＝4.2Hz,1H),4.34(t,J＝9.5Hz,1H),3.37(s,3H),2.14(m,2H),1.84(d,J＝9.5Hz,2H),1.77(d,J＝9.5Hz,2H),1.69(d,J＝11.8Hz,1H),1.48(m,2H),1.28(m,1H)。

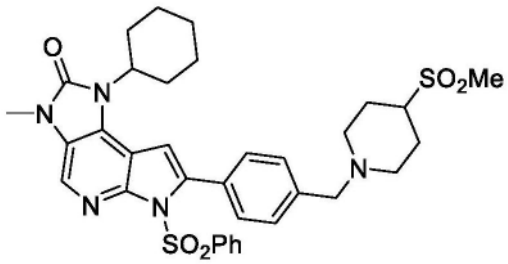
[1081] 步骤5. 7-溴-1-环己基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1082] 

[1083] 将1-环己基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(1.60g,3.90mmol)在无水THF(15mL)中的溶液在-78℃下在氮气气氛中用二异丙基氨基锂溶液(2.5mL,5.0mmol,2M,在THF/庚烷/乙基苯中;Sigma-Aldrich,361798)处理。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟，接着添加1,2-二溴四氯乙烷(2.00g在2.00mL THF中，6.22mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟，接着用5mL饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将所得混合物用100mL乙酸乙酯和30mL水稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(50mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩，得到黄色非晶形固体。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化，得到呈黄色非晶形固体的所需产物(1.21g,63.4%)。针对$C_{21}H_{22}BrN_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝489.0,491.0;实测值:489.1,491.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.20(s,1H),8.03(d,J＝7.6Hz,2H),7.71(t,J＝7.6Hz,1H),7.61(t,J＝7.6Hz,2H),

7.14(s,1H),4.42(m,1H),3.37(s,3H),2.14(m,2H),1.84(m,2H),1.71(d,J=9.5Hz,2H),1.69(m,1H),1.52(m,2H),1.28(m,1H)。

[1084] 步骤6. 1-环己基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1085] 

[1086] 将7-溴-1-环己基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(150.0mg,306.8μmol)和4-(甲基磺酰基)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)哌啶(中间体1,190.0mg,500.0μmol)在二噁烷/水(5:1,6mL)中的溶液在室温下用碳酸钾(100mg,724.5μmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(25mg,31.0μmol)处理,之后在100℃下搅拌30分钟。接着将反应混合物用甲醇(25mL)稀释,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(162.0mg,80.0%)。针对$C_{34}H_{40}N_5O_5S_2$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z=662.2;实测值:662.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.21(s,1H),7.81(d,J=7.8Hz,4H),7.68-7.62(m,3H),7.54(t,J=7.8Hz,2H),7.12(s,1H),4.45(s,2H),4.34(t,J=9.6Hz,1H),3.49-3.40(m,3H),3.37(s,3H),3.07(m,2H),3.01(s,3H),2.31(d,J=12.8Hz,2H),2.17(m,2H),1.91(m,2H),1.78(m,4H),1.66(d,J=12.8Hz,1H),1.48(m,2H),1.21(m,1H)。

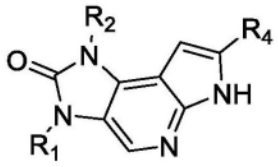
[1087] 步骤7. 1-环己基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1088] 将1-环己基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(162.0mg,249.9mmol)在MeOH(2mL)中的溶液用氢氧化钠(0.4mL,0.9mmol,3M,在水中)处理,并将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将所得混合物用MeOH(2mL)稀释并用TFA(0.2mL)酸化。将所得混合物经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈三氟乙酸盐(白色固体)的所需产物(101.3mg,63.8%)。针对$C_{28}H_{36}N_5O_3S$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z=522.2;实测值:522.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ12.46(s,1H),8.19(s,1H),8.11(d,J=7.6Hz,2H),7.61(d,J=7.8Hz,2H),7.23(s,1H),4.49(t,J=9.6Hz,1H),4.38(s,2H),3.58(d,J=11.8Hz,2H),3.42(m,1H),3.41(s,3H),3.04(m,2H),3.00(s,3H),2.38-2.23(m,4H),1.96-1.79(m,6H),1.77(d,J=12.1Hz,1H),1.59(m,2H),1.36(m,1H)。

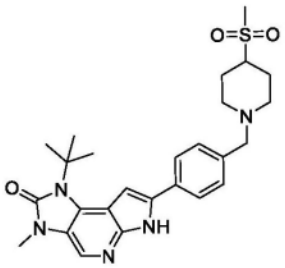
[1089] 实施例11-17.

[1090] 根据实施例10中所述程序,使用适当取代的起始材料制备表3中的实施例11-17。

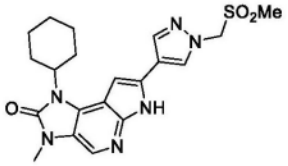
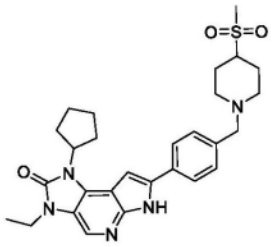
[1091] 表3.



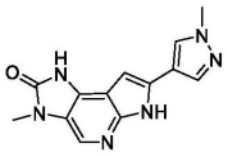
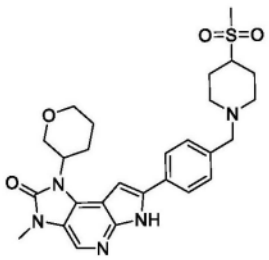
[1092]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
11	1-(叔丁基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		496.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.57 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.86 (s, 9H)。

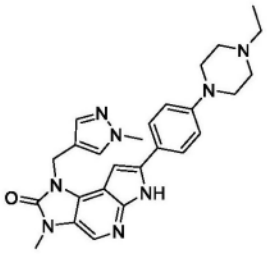
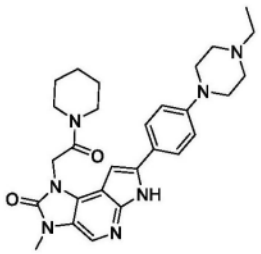
[1093]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
12	1-环己基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		429.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ δ 12.45 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.49 5.86 (s, 2H), 4.46 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)。
13	1-环戊基-3-乙基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		522.3	

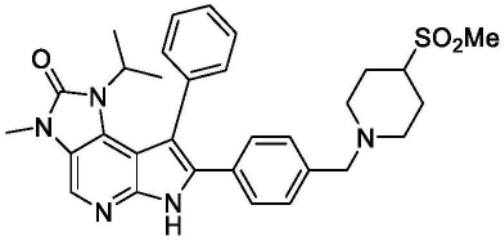
[1094]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
14	3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		269.1	
15	3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		524.2	

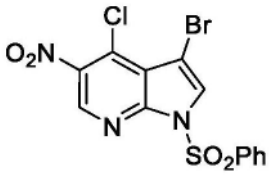
[1095]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
16	7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		471.3	
17	7-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲基-1-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		502.3	

[1096] 实施例18．1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1097] 

[1098] 步骤1．3-溴-4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1099] 

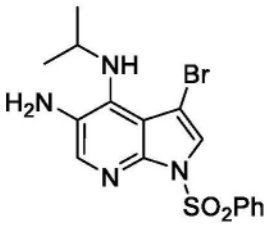
[1100] 在室温下向4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.00g,14.8mmol;eNovation Chemicals,D572641)在无水二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(5.00g,28.1mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌60分钟。将黄色反应混合物冷却到0℃,并在相同温度下保持6小时。将所得沉淀使用过滤收集,之后用己烷洗涤,得到呈浅黄色固体的所需产物(5.35g,87.2%)。针对$C_{13}H_8BrClN_3O_4S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=415.9,417.9;实测值:415.9,417.9。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.06(s,1H),8.54(s,1H),8.19(d,J=7.8Hz,2H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.68(t,J=7.8Hz,2H)。

[1101] 步骤2. 3-溴-N-异丙基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[1102] 

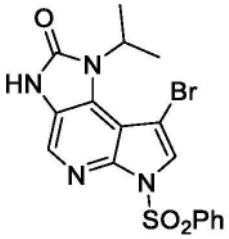
[1103] 将3-溴-4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.00g,12.0mmol)在异丙醇(40mL)中的溶液在室温下用异丙基胺(2.50g,43.3mmol)处理,并在80℃下搅拌30分钟。将黄色反应混合物冷却到0℃,并在0℃下维持6小时。将所得沉淀经由过滤收集,之后用己烷洗涤,得到呈浅黄色固体的所需产物(4.51g,85.6%)。针对$C_{16}H_{16}BrN_4O_4S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=439.0,441.0;实测值:439.0,441.0。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.74(s,1H),8.16(d,J=7.8Hz,2H),8.15(s,1H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.68(t,J=7.8Hz,2H),3.86(m,1H),3.31(s,1H),1.19(d,J=6.3Hz,6H)。

[1104] 步骤3. 3-溴-N^4-异丙基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺

[1105] 

[1106] 将3-溴-N-异丙基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(4.70g,10.7mmol)在THF/MeOH/H_2O(1:1:1,60mL)中的溶液在室温下用铁粉(4.50g,80.5mmol)和氯化铵(4.50g,84.9mmol)处理。将反应混合物在70℃下搅拌2小时。在冷却到室温后,将所得混合物用乙酸乙酯(200mL)和水(50mL)稀释,之后过滤。分离有机层并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到深色非晶形固体(4.32g,98.1%)。粗制产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对$C_{16}H_{18}BrN_4O_4S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=409.0,411.0;实测值:409.0,411.0。

[1107] 步骤4. 8-溴-1-异丙基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1108] 

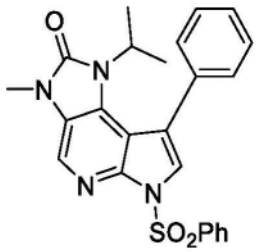
[1109] 将粗制3-溴-N^4-异丙基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺(4.32g,10.5mmol)在无水乙腈(80mL)中的溶液在室温下用1,1′-羰基二咪唑(4.50g,27.8mmol)处理,之后搅拌12小时。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL)、THF(100mL)和水(200mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(200mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到深色非晶形固体(4.19g,91.7%)。粗制产物未经进一步纯化即移到下一步骤。针对$C_{17}H_{16}BrN_4O_3S$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z=435.0,437.0;实测值:435.0,437.0。

[1110] 步骤5. 8-溴-1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1111] 

[1112] 将粗制8-溴-1-异丙基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(4.19g,9.63mmol)在无水二甲基甲酰胺(80mL)中的溶液在0℃下用60%在矿物油中的NaH(0.80g,20.0mmol)处理,之后在0℃下搅拌30分钟。将所得混合物在0℃下用MeI(3.00g,21.1mmol)处理,并在0℃下搅拌30分钟。将反应物在0℃下用水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(500mL)和水(100mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(200mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到深色非晶形固体。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(1.82g,42.2%)。针对$C_{18}H_{18}BrN_4O_3S$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z=449.0,451.0;实测值:449.0,451.0。^1H NMR(500MHz,DMSO)δ8.26(s,1H),8.20(s,1H),8.14(d,J=7.8Hz,2H),7.73(t,J=7.8Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,2H),5.50(m,1H),3.36(s,3H),1.53(d,J=6.6Hz,6H)。

[1113] 步骤6. 1-异丙基-3-甲基-8-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1114] 

[1115] 将8-溴-1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.300g,0.668mmol)和苯基硼酸(0.122mmol,0.100mmol)在二噁烷/水(5:1,6mL)中的溶液在室温下用碳酸钾(0.200g,1.449mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂

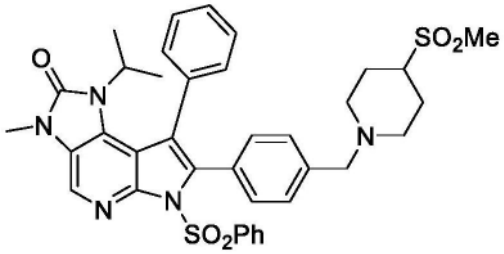
铁]钯(II)二氯甲烷加合物(25mg,31μmol)处理,之后在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物用甲醇(20mL)稀释,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(0.205g,68.7%)。针对$C_{24}H_{23}N_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=447.1;实测值:447.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.25(s,1H),8.19(d,J=7.8Hz,2H),7.82(s,1H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,2H),7.54-7.43(m,5H),3.57(m,1H),3.35(s,3H),1.04(d,J=6.6Hz,6H)。

[1116] 步骤7. 7-溴-1-异丙基-3-甲基-8-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1117] 

[1118] 将1-异丙基-3-甲基-8-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.200g,0.448mmol)在无水THF(3mL)中的溶液在-78℃下在氮气气氛中用二异丙基氨基锂溶液(0.5mL,1.0mmol,2M,在THF/庚烷/乙基苯中)[Sigma-Aldrich,361798]处理。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,接着添加1,2-二溴四氯乙烷(0.250g在0.5mL THF中,0.777mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,接着通过饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(10mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到黄色非晶形固体。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(0.182g,0.345mmol,77.0%)。针对$C_{24}H_{22}BrN_4O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=525.1,527.1;实测值:525.0,527.0。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.25(s,1H),8.13(d,J=7.8Hz,2H),7.76(t,J=7.8Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,2H),7.58-7.50(m,3H),7.41(d,J=6.3Hz,2H),3.35(s,3H),3.27(m,1H),0.95(d,J=6.6Hz,6H)。

[1119] 步骤8. 1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1120] 

[1121] 将7-溴-1-异丙基-3-甲基-8-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(30.0mg,57.1μmol)和4-(甲基磺酰基)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)哌啶(中间体1,38.0mg,72.4μmol)在二噁烷/水(5:1,2mL)中的溶液在室温下用碳酸钾(20mg,144.9μmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(5mg,6.2μmol)处理,之后在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物用甲醇(5mL)稀释,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0%到15%)纯

化,得到呈黄色非晶形固体的所需产物(27.0mg,38.7μmol,52.4%)。针对$C_{37}H_{40}N_5O_5S_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=698.2;实测值:698.3。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.26(s,1H),8.00(d,J=7.8Hz,2H),7.73(t,J=7.4Hz,1H),7.63(t,J=8.1Hz,2H),7.54(d,J=6.6Hz,2H),7.43(d,J=6.6Hz,2H),7.35-7.30(m,5H),4.32(s,2H),3.51(m,2H).3.38(m,2H),3.35(s,3H),2.99(s.3H),2.98(m,2H),2.26(d,J=11.3Hz,2H),1.86(m,2H),0.95(d,J=6.6Hz,6H)。

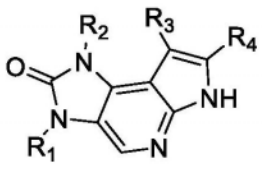
[1122] 步骤9. 1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1123] 将1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(27.0mg,38.7μmol)在MeOH(2mL)中的溶液用氢氧化钠(0.3mL,0.9mmol,3M,在水中)处理,并将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将所得混合物用MeOH(2mL)稀释并用三氟乙酸(TFA,0.2mL)酸化。将所得混合物经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%TFA的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈三氟乙酸盐、白色固体的所需产物(16.5mg,24.6μmol,63.6%)。针对$C_{31}H_{36}N_5O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=558.3;实测值:558.3。^{1}HNMR(500MHz,DMSO)δ12.37(s,1H),8.23(s,1H),7.55-7.37(m,9H),4.25(s,2H),3.51(d,J=11.3Hz,2H).3.42(m,2H),3.38(s,3H),2.98(s.3H),2.96(m,2H),2.24(d,J=11.3Hz,2H),1.84(m,2H),1.04(d,J=6.6Hz,6H)。

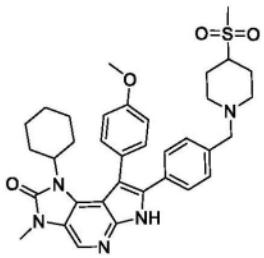
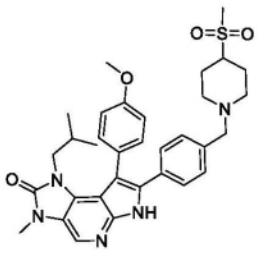
[1124] 实施例19-74.

[1125] 根据实施例18中所述程序,使用适当取代的起始材料制备表4中的实施例19-74。

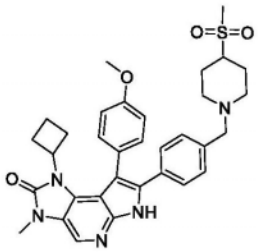
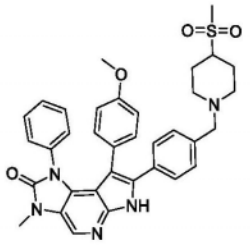
[1126] 表4.



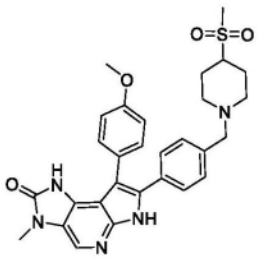
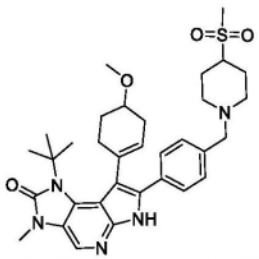
[1127]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
19	1-环己基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		628.3	
20	1-异丁基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		602.3	

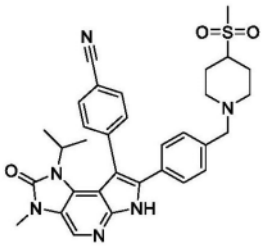
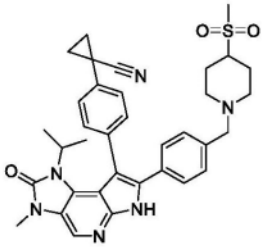
[1128]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
21	1-环丁基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		600.3	
22	8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮		622.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.06 - 6.94 (m ,5H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.99 (s. 3H), 2.97 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H

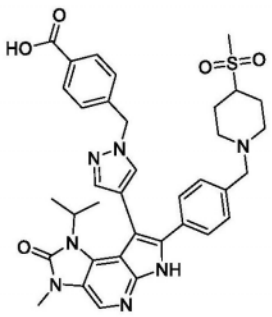
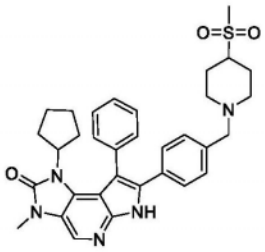
[1129]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
23	8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		546.2	
24	1-(叔丁基)-8-(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		606.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.64 - 3.52 (brs, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.58 (s, 9H)。

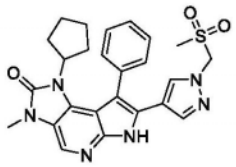
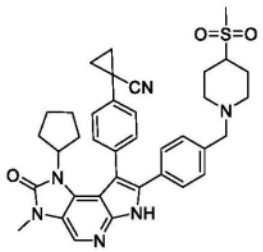
[1130]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
25	4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苄腈		583.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.57 (m, 4H)。3.38 (s, 3H), 2.99 (s. 3H), 2.97 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。
26	1-(4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈		623.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 8H), 4.26 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.97 (m, 2H) 2.23 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

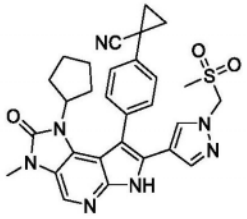
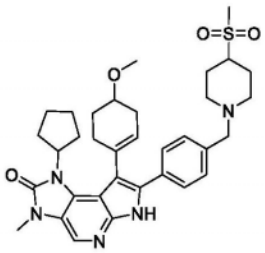
[1131]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
27	4-((4-(1-异丙基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸		682.3	
28	1-环戊基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		584.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 9H), 4.25 (s, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m ,2H), 1.57 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)。

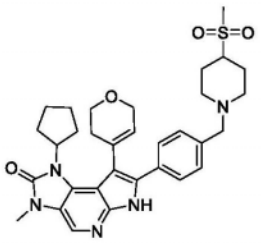
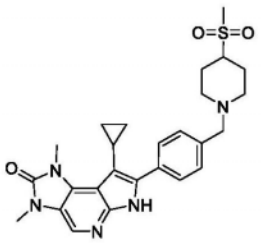
[1132]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
29	1-环戊基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		491.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.96 (m, 2H)。
30	1-(4-(1-环戊基-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈		649.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 - 7.26 (m, 8H), 4.24 (s, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.87 (m ,2H), 1.60 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.96 (m, 2H)。

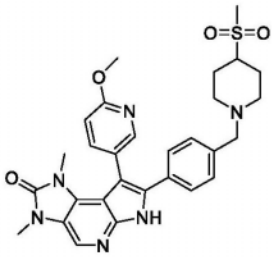
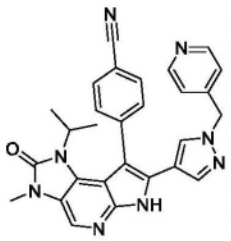
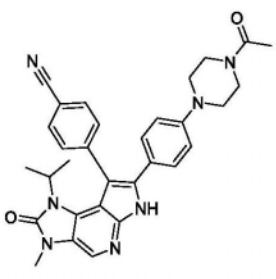
[1133]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
31	1-(4-(1-环戊基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈		556.2	
32	1-环戊基-8-(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 5H), 3.38 (s, 6H), 3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 7H), 2.05 - 1.74 (m, 8H), 1.71 -1.51 (m, 3H)

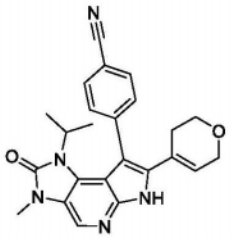
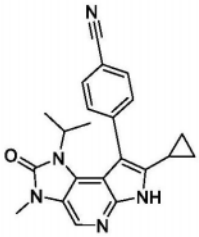
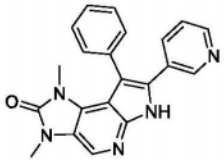
[1134]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
33	1-环戊基-8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		590.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.15 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 6H), 1.66 (m, 2H)
34	8-环丙基-1,3-二甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		494.2	

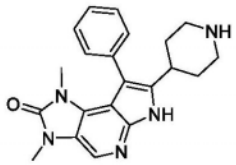
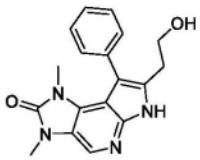
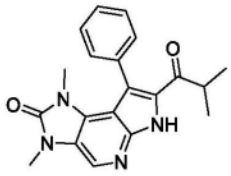
[1135]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
35	8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-二甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		561.2	
36	4-(1-异丙基-3-甲基-2-氧代-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苄腈		489.2.	
37	4-(7-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪		534.3	

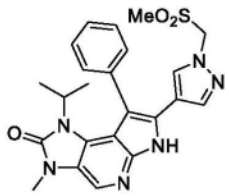
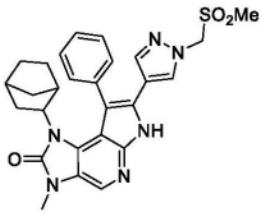
[1136]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
	唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苄腈			
38	4-(7-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苄腈		414.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.63 (m, 1H). 3.35 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)
39	4-(7-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苄腈		372.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.55 (m, 1H). 3.35 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). 0.94 (m, 2H), 0.89 (m, 2H)
40	1,3-二甲基-8-苯基-7-(吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]		356.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H),

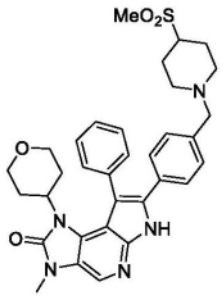
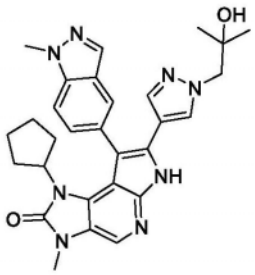
[1137]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
	吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮			8.30 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 5H), 3.43 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)
41	1,3-二甲基-8-苯基-7-(哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		362.2	
42	7-(2-羟基乙基)-1,3-二甲基-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		323.1	
43	7-异丁酰基-1,3-二甲基-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		349.2	

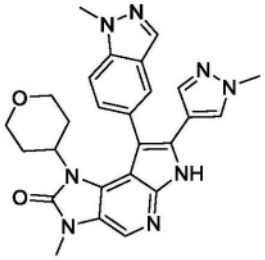
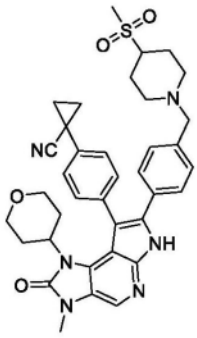
[1138]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
44	1-异丙基-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		465.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。
45	1-(二环[2.2.1]庚-2-基)-3-甲基-7-(1-((甲基磺酰基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-8-苯基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		517.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H). 1.18 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 0.39 (m, 1H), 0.29 (m, 1H)。

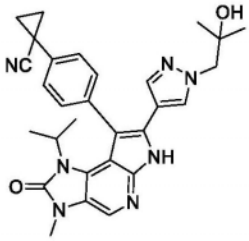
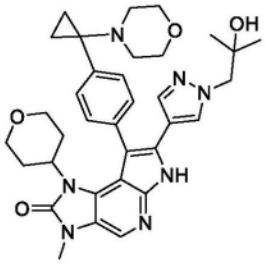
[1139]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
46	3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		600.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.40 (d, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.97 (m, 2H) 2.41 (m, 4H), 2.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.21 (m, 2H)
47	1-环戊基-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz 1H), 7.09 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.95 (s, 6H), 0.60

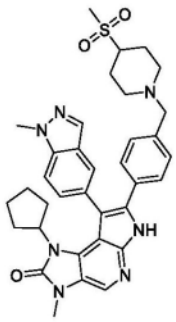
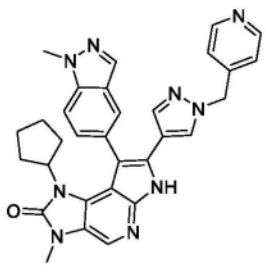
[1140]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
				(m, 1H), 0.14 (m, 1H)
48	3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.09 (m, 1H)
49	1-(4-(3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-氧代-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苯基)环丙		665.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.85

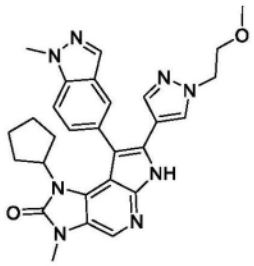
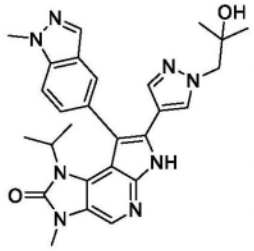
[1141]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
	烷-1-甲腈			(m ,2H), 1.56 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)
50	1-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-8-基)苯基)环丙烷-1-甲腈		510.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz 2H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.03 (d, J = 5.7Hz, 6H), 0.99 (s, 6H)
51	7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(4-(1-吗啉代环丙基)苯基)-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		612.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.75-3.58 (m, 7H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.18-1.07 (m, 2H),1.05-0.95 (m, 3H), 0.99 (s, 6H)

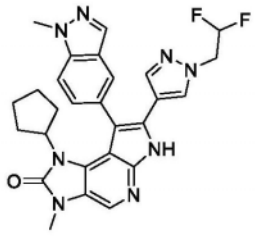
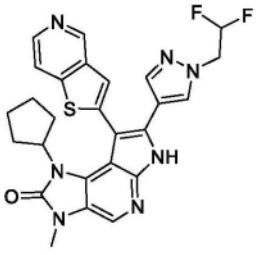
[1142]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
52	1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		638.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.41 (m ,1H), 1.28 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.10 (m, 1H)
53	1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并		544.3	

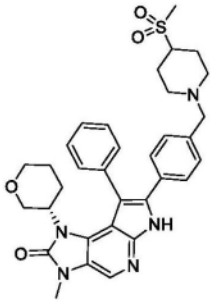
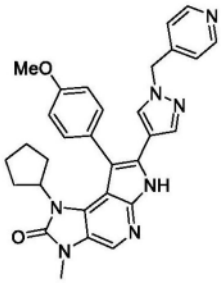
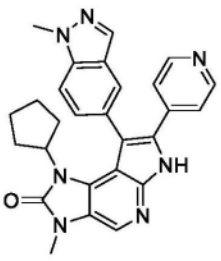
[1143]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
	[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮			
54	1-环戊基-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		511.3	
55	7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz 1H), 7.04 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.81 d, *J* = 7.4 Hz, 3H)

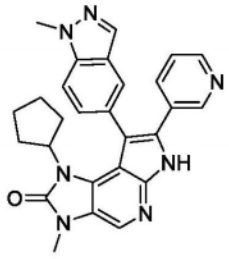
[1144]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
56	1-环戊基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		517.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz 1H), 7.23 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.14 (m, 1H)
57	1-环戊基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		520.2	

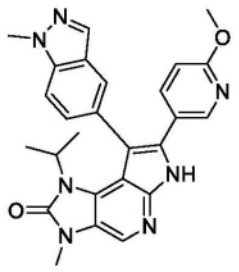
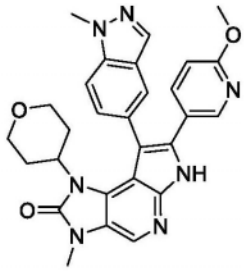
[1145]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
58	(*S*)-3-甲基-7-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-1-(四氢-2*H*-吡喃-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		600.3	
59	1-环戊基-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(1-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		520.2	
60	1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(吡啶-4-基)-3,6-二氢咪		464.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.0 Hz 2H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz

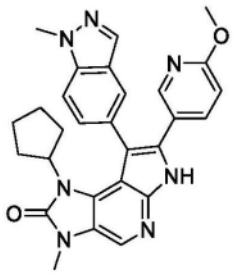
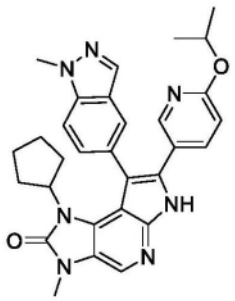
[1146]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
	唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮			1H), 7.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.51(m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.09 (s, 1H)
61	1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		464.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.11 (s, 1H)

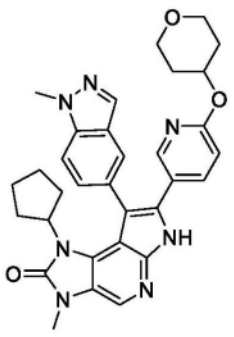
[1147]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
62	1-异丙基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		468.2	
63	7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		510.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.09 (m, 1H)

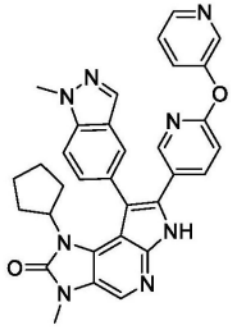
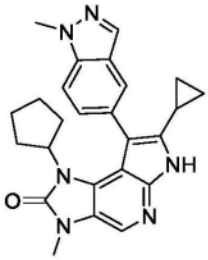
[1148]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
64	1-环戊基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		494.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.11 (s, 1H)
65	1-环戊基-7-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶		522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.8 Hz, 1H),

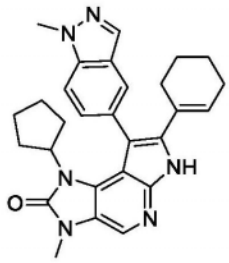
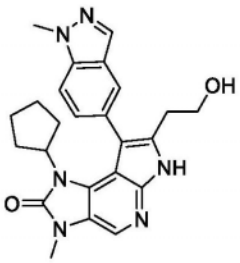
[1149]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
	-2(1*H*)-酮			6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.23 (dd, J = 6.4 Hz, 0.9 Hz, 6H), 1.06 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.11 (s, 1H)
66	1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		564.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.00-1.77 (m, 4H),1.54 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.59 (m,

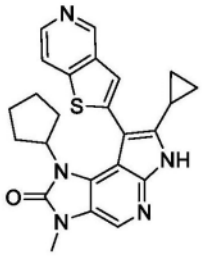
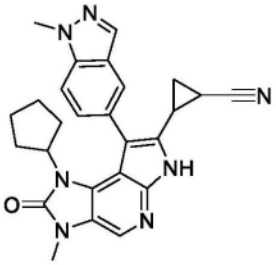
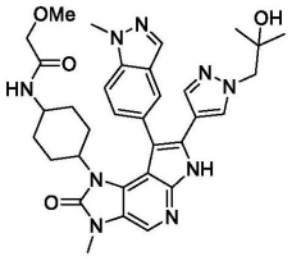
[1150]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
				1H), 0.11 (s, 1H)
67	1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		557.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.58 (m, 1H), 0.11 (s, 1H)
68	1-环戊基-7-环丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		427.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.1 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.73 (m,

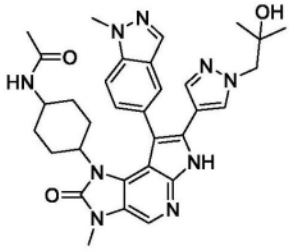
[1151]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
				1H), 1.39 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.59 (m, 1H), 0.18 (s, 1H)
69	7-(环己-1-烯-1-基)-1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮		467.3	
70	1-环戊基-7-(2-羟基乙基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		431.2	

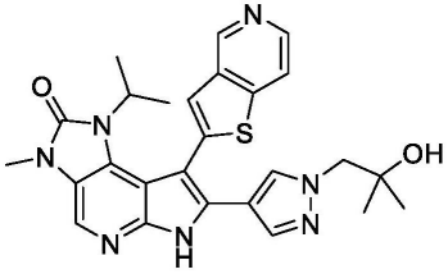
[1152]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
71	1-环戊基-7-环丙基-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮		430.2	
72	2-(1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-7-基)环丙烷-1-甲腈		452.2	
73	*N*-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]		626.3	

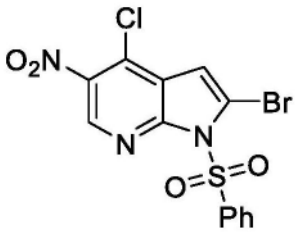
[1153]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
	吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(2*H*)-基)环己基)-2-甲氧基乙酰胺			
74	*N*-(4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2*H*)-基)环己基)乙酰胺		596.3	

[1154] 实施例75．7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1155] 

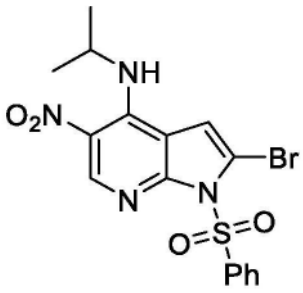
[1156] 步骤1．2-溴-4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1157] 

[1158] 将4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.0g,29.6mmol；

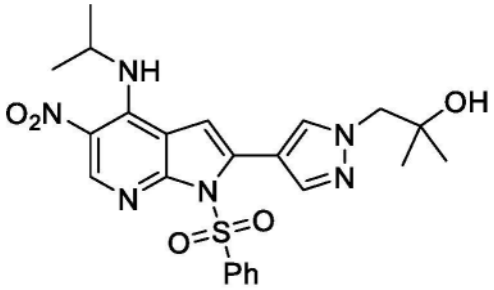
Affinity)在二氯甲烷(100mL)中的溶液与饱和碳酸氢钠(50mL)一起搅拌10min。将有机层分离,用硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成黄色固体,将其在真空减压下在50℃下放置30min,得到9.46g 4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。将4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9.46g,28.0mmol)在THF(93.0ml)中的溶液在-78℃下用LDA(2M在THF/庚烷/乙基苯中的溶液)(42.0mL,84.0mmol)处理,并在-78℃下搅拌45min。将反应混合物用在THF(93.0ml)中的1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(18.2g,56.0mmol)处理,并在-78℃下搅拌30min。将反应混合物升温到0℃,并在0℃下搅拌1h。将反应混合物用1M HCl(100mL)淬灭,用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成粗制黑色残余物。通过快速柱色谱使用二氯甲烷(100%)纯化,得到50-60%纯度的所需产物(8.64g,74.0%)。针对$C_{13}H_8BrClN_3O_4S(M+H)^+$的LC/MS:m/z=415.9,417.9;实测值:415.9,417.9。

[1159] 步骤2. 2-溴-N-异丙基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[1160] 

[1161] 将2-溴-4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.18g,5.24mmol)和丙-2-胺(0.893ml,10.5mmol)在二氯甲烷(30.8ml)中的溶液用Hunig碱(2.75ml,15.7mmol)处理,并在20℃下搅拌5h。浓缩反应混合物,得到粗制残余物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯(0%到50%)纯化,得到呈黄色固体的所需产物(1.84g,80.0%)。针对$C_{16}H_{16}BrN_4O_4S(M+H)^+$的LC/MS:m/z=439.0,441.0;实测值:439.0,441.0。

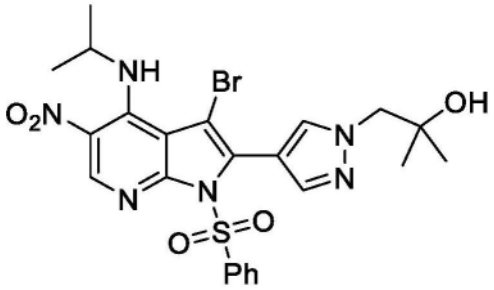
[1162] 步骤3. 1-(4-(4-(异丙基氨基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[1163] 

[1164] 将2-溴-N-异丙基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.40g,3.19mmol)和2-甲基-1-(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-2-醇(1.61g,6.06mmol)在1,4-二噁烷(31.9ml)和水(7.97ml)中的溶液用碳酸铯(4.15g,12.8mmol)处理,并用氮脱气5min。将反应混合物用二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.416g,0.510mmol)处理,用氮再脱气5min,并在70℃下搅拌20h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并通过0.45微米过滤器。将固体用乙酸乙酯洗涤,并将滤液用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成粗制残余物。通过快速柱色

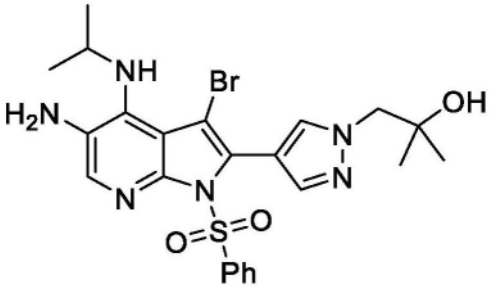
谱使用在己烷中的乙酸乙酯[含10％MeOH](0％到100％)纯化，得到所需产物(1.07g，67.3％)。针对$C_{23}H_{27}N_6O_5S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z＝499.2;实测值:499.2。

[1165] 步骤4. 1-(4-(3-溴-4-(异丙基氨基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[1166] 

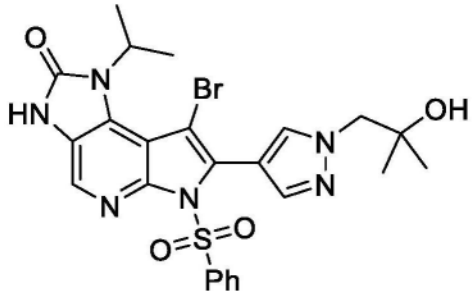
[1167] 将1-(4-(4-(异丙基氨基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(1.04g,2.09mmol)在二氯甲烷(22.0ml)中的溶液用溴(0.215ml,4.17mmol)逐滴处理，并在20℃下搅拌15min。将反应混合物冷却到0℃，并用10％在水中的$Na_2S_2O_3$(10mL)淬灭。去除冰浴并升温到20℃。将反应混合物用二氯甲烷(50mL)和水(20mL)稀释。将水层分离并用更多的二氯甲烷(10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，并浓缩成粗制残余物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯[含5％MeOH](0％到60％)纯化，得到所需产物(1.02g,84.6％)。针对$C_{23}H_{26}BrN_6O_5S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z＝577.1,579.1;实测值:577.1,579.1。

[1168] 步骤5. 1-(4-(5-氨基-3-溴-4-(异丙基氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[1169] 

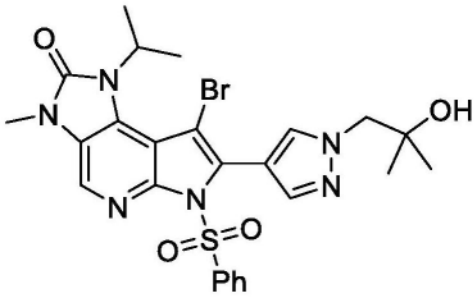
[1170] 将1-(4-(3-溴-4-(异丙基氨基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(1.02g,1.77mmol)在乙醇(17.7ml)中的悬浮液用氯化锡(II)二水合物(1.79g,7.95mmol)处理，并在60℃下搅拌4h。将反应混合物用10％碳酸钾溶液(100mL)和乙酸乙酯(75mL)稀释并搅拌30min。将水层分离并用乙酸乙酯再萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，并浓缩，得到所需产物(0.931g，96.3％)，其未经进一步纯化即使用。针对$C_{23}H_{28}BrN_6O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝547.1,549.1;实测值:547.1,549.2。

[1171] 步骤6. 8-溴-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1172] 

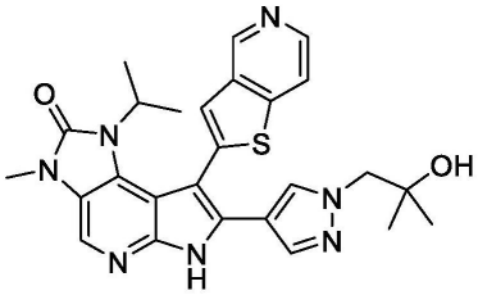
[1173] 将1-(4-(5-氨基-3-溴-4-(异丙基氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(0.931g,1.70mmol)在THF(14.2ml)中的溶液用1,1'-羰基二咪唑(1.38g,8.50mmol)处理,并在60℃下搅拌15h。将反应混合物冷却到0℃并用水(10mL)逐份淬灭。用乙酸乙酯(3×)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到粗制混合物。将该物质用0.5M在水(5mL)和1,4-二噁烷(5mL)中的碳酸钠处理,并在60℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成粗制残余物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯[含10%MeOH](0%到80%)纯化,得到所需产物(0.328g,33.6%)。针对$C_{24}H_{26}BrN_6O_4S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z=573.1,575.1;实测值:573.1,575.1。

[1174] 步骤7. 8-溴-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1175] 

[1176] 将8-溴-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.328g,0.572mmol)在DMF(5.72ml)中的溶液用碳酸铯(0.559g,1.72mmol)处理,并在20℃下搅拌5min。将反应混合物用碘甲烷(0.250ml,4.00mmol)处理,并在20℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机萃取物用水(3×)洗涤,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成粗制残余物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯[含10%MeOH](0%到80%)纯化,得到所需产物(0.330g,98.2%)。针对$C_{25}H_{28}BrN_6O_4S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z=587.1,589.1;实测值:587.1,589.1。

[1177] 步骤8. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

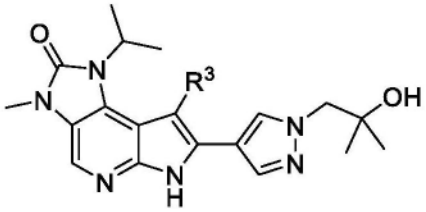
[1178] 

[1179] 将8-溴-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.008g,0.014mmol)、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基硼酸(7.31mg,0.041mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(2.360mg,2.043μmol)在1,4-二噁烷(0.227mL)和1.0N在水中的碳酸钠(0.068mL,0.034mmol)中的混合物用氮脱气5min,并在密封小瓶中在90℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过0.45微米过滤器,并用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成黄色油状物,并在真空减压下放置30min。将该物质溶解在甲醇(0.60mL)中,用3.0N在水中的氢氧化钾(0.272mL,0.817mmol)处理,并在40℃下搅拌2h。将反应混合物用三氟乙酸(0.084mL,1.089mmol)稀释,之后用甲醇和水稀释。将该物质经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到所需产物(1.4mg,13.7%)。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ 12.56(s,1H),9.50(s,1H),8.71(d,J=6.2Hz,1H),8.63(d,J=6.1Hz,1H),8.17(s,1H),8.03(s,1H),7.76(s,1H),7.41(s,1H),3.92(s,2H),3.69(七重峰,J=6.8Hz,1H),3.37(s,3H),1.05(d,J=6.8Hz,6H),0.96(s,6H)。针对$C_{26}H_{28}N_7O_2S(M+H)^+$的LCMS:m/z=502.1;实测值:502.1。

[1180] 实施例76-79.

[1181] 根据实施例88中所述程序,使用适当取代的起始材料制备表5中的实施例76-79。

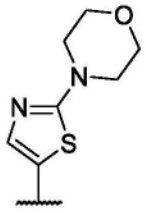
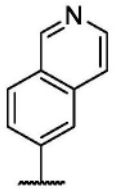
[1182] 表5.



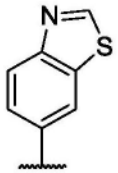
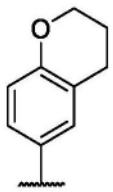
[1183]

实施例编号	名称	R^3	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR 谱

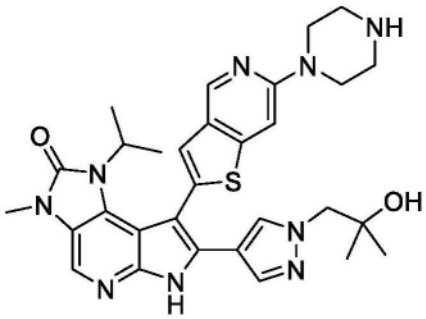
[1184]

实施例编号	名称	R^3	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR 谱
76	7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(2-吗啉代噻唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.04 (s, 6H)。
77	7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1-异丙基-8-(异喹啉-6-基)-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		496.3	

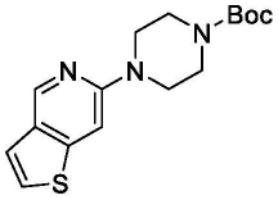
[1185]

实施例编号	名称	R^3	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR 谱
78	8-(苯并[*d*]噻唑-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		502.2	
79	8-(色满-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		501.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H)。

[1186] 实施例80．7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

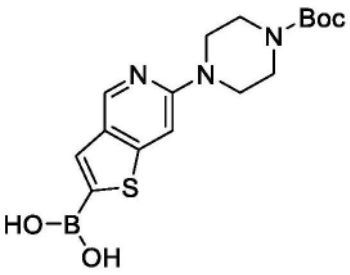
[1187] 

[1188] 步骤1. 4-(噻吩并[3,2-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1189] 

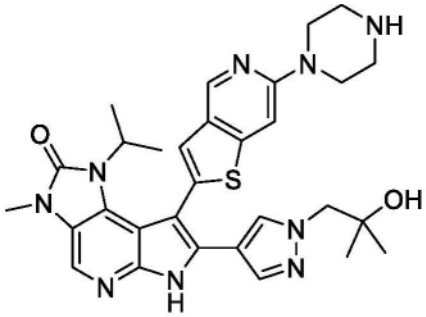
[1190] 将6-氯噻吩并[3,2-c]吡啶(0.025g,0.147mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.082g,0.442mmol)和氯-(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(RuPhos Pd G2)(0.011g,0.015mmol)在1,4-二噁烷(1.47ml)中的混合物用氮脱气5min,用叔丁醇钠(0.071g,0.737mmol)处理,用氮再脱气5min,并在100℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过0.45微米过滤器,并用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成黄色油状物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯[含10%MeOH](0%到100%)纯化,得到所需产物(0.035g,74.3%)。针对$C_{16}H_{22}N_3O_2S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z=320.1;实测值:320.3。

[1191] 步骤2.(6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)硼酸

[1192] 

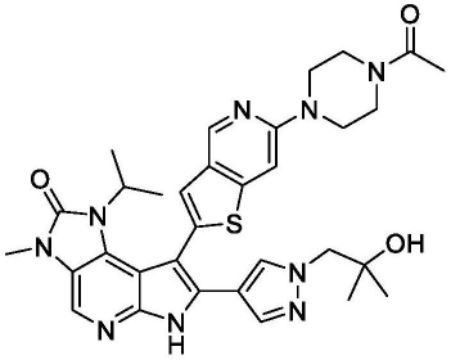
[1193] 将4-(噻吩并[3,2-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.018g,0.056mmol)在THF(0.564ml)中的溶液在-78℃下用1.6M在己烷中的正丁基锂(0.053ml,0.085mmol)逐滴处理,并在-78℃下搅拌1h。将反应混合物用硼酸三异丙酯(0.020ml,0.085mmol)处理,在-78℃下搅拌10min,并在rt下搅拌75min。将反应混合物用1.0N在水中的HCl(0.085ml,0.085mmol)和水稀释。将混合物浓缩成白色固体并在真空减压下放置6h,得到所需产物,其未经纯化立即使用。针对$C_{16}H_{23}BN_3O_4S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z=364.1;实测值:364.1。

[1194] 步骤3. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1195] 

[1196] 将8-溴-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.012g,0.020mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.004g,3.46μmol)、(6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)硼酸(0.020g,0.056mmol)在1,4-二噁烷(0.584mL)和1.0N在水中的碳酸钠(0.102mL,0.051mmol)中的溶液用氮脱气5min,并在90℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过0.45微米过滤器,并用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成黄色油状物并在真空减压下放置30min。将该物质溶解在二氯甲烷(0.50mL)和TFA(0.50mL)中,并在rt下搅拌30min。将反应混合物从乙腈浓缩两次并在真空减压下放置30min。将该物质溶解在甲醇(0.50mL)中,用3.0N在水中的氢氧化钾(0.272mL,0.817mmol)处理,并在40℃下搅拌90min。将反应混合物用三氟乙酸(0.084mL,1.089mmol)稀释,之后用甲醇和水稀释。将该物质经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到所需产物(9.8mg,58.9%)。针对$C_{30}H_{36}N_9O_2S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=586.3;实测值:586.3。

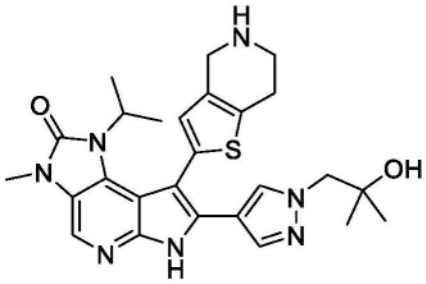
[1197] 实施例81. 8-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1198] 

[1199] 将7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮、TFA(3.90mg,5.57μmol)和乙酸(1.595μL,0.028mmol)在DMF(0.159ml)中的溶液用HATU(2.75mg,7.25μmol)处理,搅拌数分钟,用三乙胺(7.77μL,0.056mmol)处理,并在rt下搅拌30min。将反应混合物用甲醇和水稀释,并经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到所需产物(3.10mg,75.1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),8.77(s,1H),8.14(s,1H),7.83(s,1H),7.50(s,1H),7.44(s,1H),4.76(br s,1H),4.08-3.97(m,1H),3.94(s,2H),3.66-3.56(m,

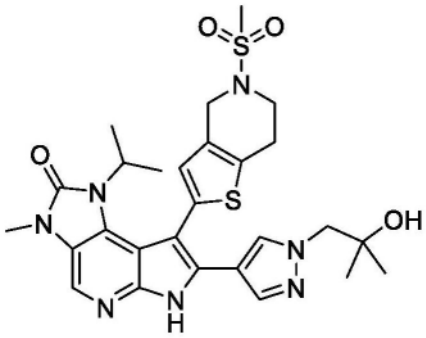
8H),3.37(s,3H),2.08(s,3H),1.10(s,6H),0.99(s,6H)。针对$C_{32}H_{38}N_9O_3S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=628.3;实测值:628.3。

[1200] 实施例82. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1201] 

[1202] 根据实施例93的步骤3的程序,使用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯代替(6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)硼酸作为起始材料制备所需化合物。针对$C_{26}H_{32}N_7O_2S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=506.2;实测值:506.1。

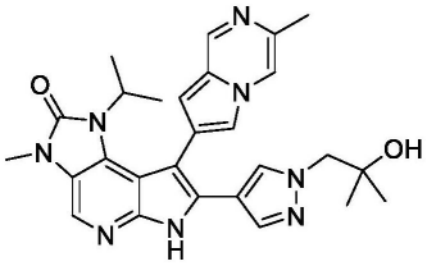
[1203] 实施例83. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(5-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1204] 

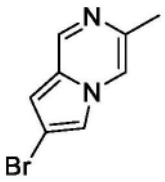
[1205] 将7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.0035g,6.92μmol)在THF(0.154ml)和吡啶(0.077ml)中的溶液用甲磺酰氯(0.701μL,9.00μmol)在二氯甲烷(0.04mL)中的溶液处理,并在rt下搅拌2h。将反应混合物用额外的在二氯甲烷(0.02mL)中的甲磺酰氯(0.35μL,4.5μmol)处理两次。将反应混合物用甲醇稀释并浓缩成粗制残余物。将该物质用甲醇、水和数滴TFA稀释,并经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到所需产物(4.30mg,89.0%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),8.08(s,1H),7.81(d,J=0.7Hz,1H),7.41(d,J=0.7Hz,1H),7.00(s,1H),4.34(d,J=18.0Hz,2H),3.97(s,2H),3.84-3.73(m,1H),3.60-3.55(m,2H),3.35(s,3H),3.00(s,3H),2.99-2.96(m,2H),1.22(s,6H),1.02(s,6H)。针对$C_{27}H_{34}N_7O_4S_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=584.2;实测值:584.2。

[1206] 实施例84. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-

酮

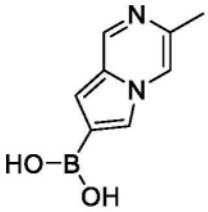
[1207] 

[1208] 步骤1. 7-溴-3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪

[1209] 

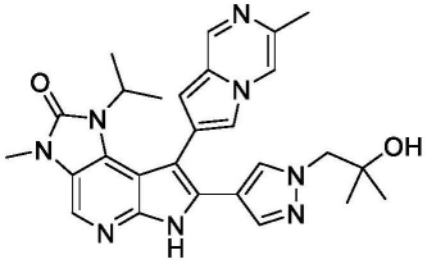
[1210] 将4-溴-1H-吡咯-2-甲醛(0.100g,0.575mmol)和碳酸钾(0.119g,0.862mmol)在乙腈(2.30ml)中的混合物用1-溴丙-2-酮(0.058ml,0.690mmol)处理,并在rt下在氮气下在避光的同时搅拌16h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成棕褐色膜。将该物质用乙酸(2.30mL)稀释,用乙酸铵(0.997g,12.9mmol)处理,并在120℃下搅拌3h。将反应混合物冷却到rt并浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液处理并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成褐色固体。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯[含10%MeOH](0%到100%)纯化,得到所需产物(97.0mg,80.2%)。针对$C_8H_8BrN_2(M+H)^+$的LC/MS:m/z=211.0,213.0;实测值:211.0,213.0。

[1211] 步骤2.(3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)硼酸

[1212] 

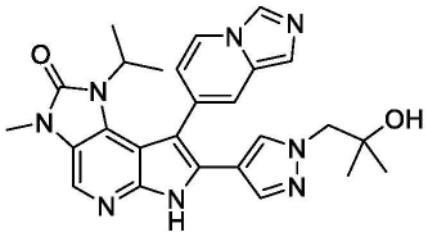
[1213] 将7-溴-3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪(0.025g,0.118mmol)、双(频哪醇基)二硼(0.039g,0.154mmol)和乙酸钾(0.038g,0.391mmol)的混合物用氮脱气5min,用二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.015g,0.018mmol)处理,用氮再脱气5min,并在80℃下搅拌6h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过0.45微米过滤器,并用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩,得到所需产物,所述产物未经进一步纯化即使用。针对$C_8H_{10}BN_2O_2(M+H)^+$的LC/MS:m/z=177.0;实测值:177.0。

[1214] 步骤3. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

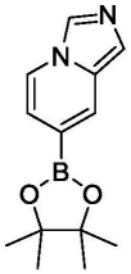
[1215] 

[1216] 根据实施例88的步骤8的程序，使用(3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)硼酸代替噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基硼酸作为起始材料制备所需化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.29(s,1H),9.38(s,1H),8.55(s,1H),8.38(s,1H),8.12(s,1H),7.63(d,J＝5.3Hz,2H),7.25(s,1H),3.91(s,2H),3.87(br s,1H),3.47-3.36(m,1H),3.35(s,3H),2.50-2.45(m,3H),1.03(d,J＝6.7Hz,6H),0.98(s,6H)。针对$C_{27}H_{31}N_8O_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝499.3;实测值:499.1。

[1217] 实施例85. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-8-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

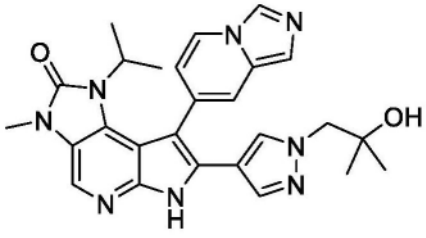
[1218] 

[1219] 步骤1. 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[1220] 

[1221] 根据实施例97的步骤2的程序，使用7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶代替7-溴-3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪作为起始材料制备所需化合物。针对$C_{13}H_{18}BN_2O_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝245.1;实测值:245.2。

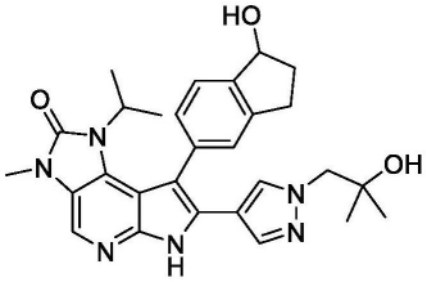
[1222] 步骤2. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-8-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1223] 

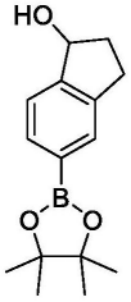
[1224] 根据实施例88的步骤8的程序，使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊

烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶代替噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基硼酸作为起始材料制备所需化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),9.20(s,1H),8.62(dt,J=7.2,1.1Hz,1H),8.11(s,1H),7.82(s,2H),7.74(d,J=0.8Hz,1H),7.45(d,J=0.8Hz,1H),6.96(dd,J=7.2,1.6Hz,1H),4.04-3.93(m,1H),3.92(s,2H),3.35(s,3H),1.16(d,J=6.7Hz,3H),0.97(s,9H)。针对$C_{26}H_{29}N_8O_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=485.2;实测值:485.3。

[1225] 实施例86. 8-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

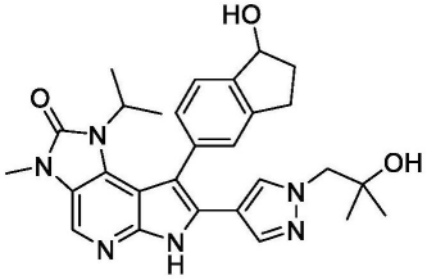
[1226] 

[1227] 步骤1. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇

[1228] 

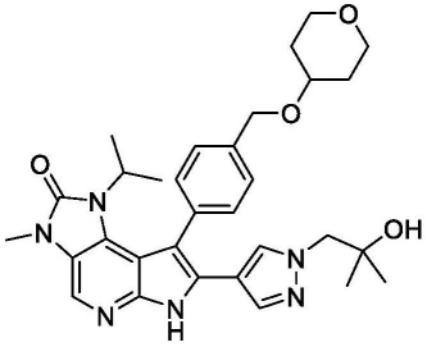
[1229] 根据实施例97的步骤2的程序,使用5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇代替7-溴-3-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪作为起始材料制备所需化合物。针对$C_{15}H_{21}BO_3Na$(M+Na)$^+$的LCMS:m/z=283.2;实测值:283.2。

[1230] 步骤2. 8-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

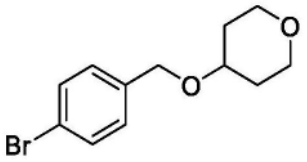
[1231] 

[1232] 根据实施例88的步骤8的程序,使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇代替噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基硼酸作为起始材料制备所需化合物。针对$C_{28}H_{33}N_6O_3$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=501.3;实测值:501.3。

[1233] 实施例87. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

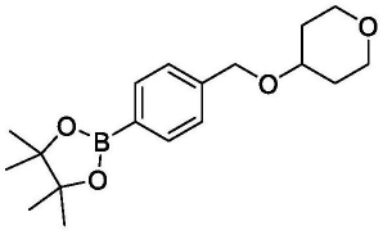
[1234] 

[1235] 步骤1. 4-((4-溴苄基)氧基)四氢-2H-吡喃

[1236] 

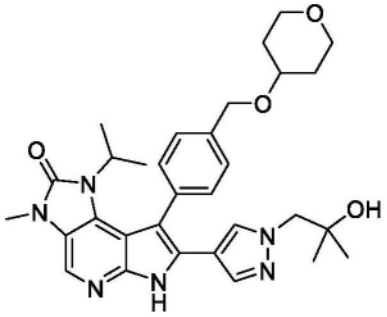
[1237] 将四氢-2H-吡喃-4-醇(0.500g,4.90mmol)在DMF(2.45ml)中的溶液在0℃下在烘箱干燥烧瓶中用氢化钠(60%,在油中)(0.235g,5.87mmol)逐份处理,并在rt下搅拌30min。将反应混合物用1-溴-4-(溴甲基)苯(1.22g,4.90mmol)在DMF(2.27ml,29.4mmol)中的溶液逐滴处理,并在rt下搅拌14h。将反应混合物冷却到0℃,用水(30ml)淬灭,并用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩成棕褐色油状物。通过快速柱色谱使用在己烷中的甲基叔丁基醚(0%到30%)纯化,得到所需产物(1.12g,84.6%)。针对$C_{12}H_{19}BrNO_2$(M+NH_4)$^+$的LC/MS:m/z=288.1,290.1;实测值:288.1,290.1。

[1238] 步骤2. 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

[1239] 

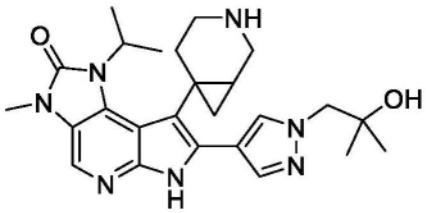
[1240] 将4-((4-溴苄基)氧基)四氢-2H-吡喃(0.100g,0.369mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']联[[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷](0.138ml,0.479mmol)和乙酸钾(0.076ml,1.217mmol)在1,4-二噁烷(1.84ml)中的混合物用氮脱气5min,用二氯[双(三苯基磷烷基)]钯(10.4mg,0.015mmol)处理,用氮再脱气5min,并在95℃下加热2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过0.45微米过滤器,并用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成褐色残余物。通过快速柱色谱使用在己烷中的甲基叔丁基醚(0%到50%)纯化,得到所需产物(83.8mg,71.4%)。针对$C_{18}H_{27}BO_4Na$(M+Na)$^+$的LC/MS:m/z=341.2;实测值:341.2。

[1241] 步骤3. 7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-8-(4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

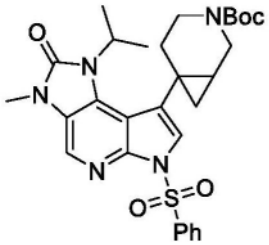
[1242] 

[1243] 根据实施例88的步骤8的程序，使用4,4,5,5-四甲基-2-(4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基硼酸作为起始材料制备所需化合物。针对$C_{31}H_{39}N_6O_4$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝559.3;实测值:559.4。

[1244] 实施例88. 8-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

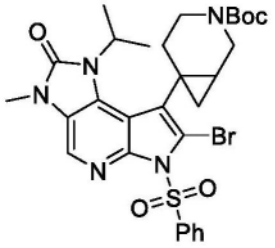
[1245] 

[1246] 步骤1. 6-(1-异丙基-3-甲基-2-氧代-6-(苯基磺酰基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[1247] 

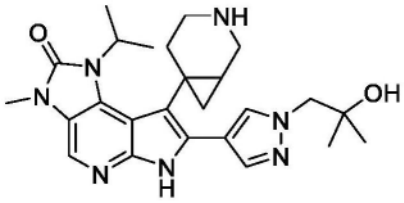
[1248] 将8-溴-1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.150g,0.334mmol)、6-(三氟-14-硼烷基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯钾盐(0.101g,0.334mmol)[Org.Lett.2017,19,2450-2453]、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.041g,0.050mmol)和碳酸铯(0.326g,1.002mmol)在甲苯(5.06ml)和水(0.506ml)中的混合物用氮脱气5min，并在密封小瓶中在90℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，通过0.45微米过滤器，并用乙酸乙酯冲洗。将来自滤液的有机层分离并用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，并浓缩成粗制残余物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯(0％到100％)纯化，得到所需产物以及1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。将该物质通过快速柱色谱，使用在二氯甲烷中的甲醇(0％到20％)再纯化，得到所需产物(151mg,79.9％)，其仍含有1-异丙基-3-甲基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮，比率为约2:1。针对$C_{29}H_{36}N_5O_5S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z＝566.2;实测值:566.3。

[1249] 步骤2. 6-(7-溴-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-6-(苯基磺酰基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[1250] 

[1251] 根据实施例18的步骤7的程序，使用6-(1-异丙基-3-甲基-2-氧代-6-(苯基磺酰基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯代替1-异丙基-3-甲基-8-苯基-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮作为起始材料制备所需化合物。针对$C_{29}H_{35}BrN_5O_5S$ $(M+H)^+$的LCMS：m/z＝644.2,646.1;实测值:644.3,646.2。

[1252] 步骤3. 8-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-6-基)-7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-异丙基-3-甲基-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1253] 

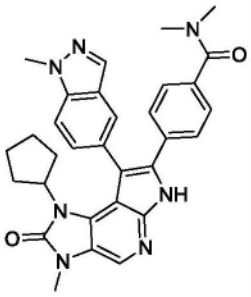
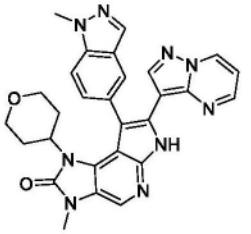
[1254] 将6-(7-溴-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-6-(苯基磺酰基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(0.023g,0.036mmol)、2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(0.024g,0.089mmol)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(4.37mg,5.35μmol)在1,4-二噁烷(0.595ml)和CsF(3M,在水中)(0.059ml,0.178mmol)中的混合物用氮脱气5min,并在密封小瓶中在100℃下搅拌18h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过0.45微米过滤器,并用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成深色油状物。将该物质用二氯甲烷(0.50mL)和TFA(0.50mL)稀释,并在20℃下搅拌30min。将反应混合物从乙腈浓缩两次,得到Boc-脱保护中间体。将该物质用甲醇(1.3mL)稀释,用3.0N在水中的氢氧化钾(0.714ml,2.14mmol)处理,并在40℃下搅拌2h。将反应混合物用三氟乙酸(0.192ml,2.50mmol)稀释,之后用甲醇和水稀释。将该物质经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1％三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到所需产物(3.80mg,15.4％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(s,1H),8.45(br s,1H),8.30(br s,1H),8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.78(s,1H),5.49-5.38(m,1H),4.15(s,2H),3.38(s,3H),3.35-3.25(m,1H),3.22-3.12(m,1H),3.08-3.04(m,2H),2.45-2.33(m,2H),1.67(d,J＝6.6Hz,3H),1.54(d,J＝6.7Hz,3H),1.26-1.21(m,1H),1.18(s,3H),1.14(s,3H),1.11-1.01(m,2H)。针对$C_{25}H_{34}N_7O_2$ $(M+H)^+$的LCMS:m/z＝464.3;实测值:464.3。

[1255] 实施例89-90.

[1256] 根据实施例18中所述程序,使用适当取代的起始材料制备表6中的实施例89-90。

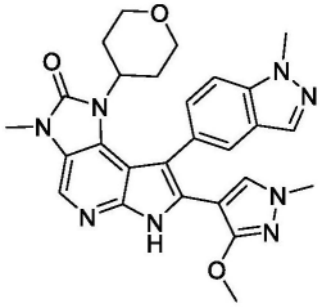
[1257] 表6.

[1258]

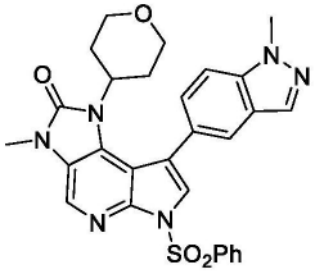
实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	1H NMR
89	4-(1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-7-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲酰胺		534.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.8 Hz, 1H). 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.09 (m, 1H)
90	3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		520.2	11.86 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H) 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.98 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.52 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H)。

[1259] 实施例91．7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1260]

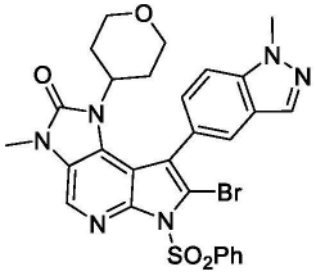


[1261] 步骤1-6．3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1262] 

[1263] 根据实施例18的步骤1到6中所述程序，使用适当取代的起始材料制备标题化合物。针对$C_{28}H_{27}N_6O_4S$ $(M+H)^+$的LCMS：m/z＝543.2；实测值：543.2。

[1264] 步骤7. 7-溴-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1265] 

[1266] 将3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.300g,0.553mmol)在无水THF(3mL)中的溶液在-78℃下在氮气气氛中用二异丙基氨基锂溶液(0.7mL,1.0mmol,2M,在THF/庚烷/乙基苯中;Sigma-Aldrich,361798)处理。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟，接着添加1,2-二溴四氯乙烷(0.250g在0.5mL THF中,0.777mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟，接着通过饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(10mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩，得到黄色非晶形固体。通过快速柱色谱使用在二氯甲烷中的MeOH(0％到15％)纯化，得到呈黄色非晶形固体的所需产物(0.235g,0.379mmol,68.5％)。针对$C_{28}H_{26}BrN_6O_4S$ $(M+H)^+$的LCMS：m/z＝621.1,623.1；实测值：621.1,623.1。

[1267] 步骤8. 7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1268] 将7-溴-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(30.0mg,48.3μmol)和3-甲氧基-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(20.0mg,84.0μmol,Astateh Inc.)在二噁烷/水(5:1,2mL)中的溶液在室温下用碳酸钾(20mg,144.9μmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(5mg,6.2μmol)处理，之后在100℃下搅拌30分钟。将所得混合物添加到2mL MeOH和氢氧化钠(0.5mL,0.9mmol,3M在水中)中，接着将其在60℃下搅拌1小时。将所得混合物用MeOH(2mL)稀释并用三氟乙酸(TFA,0.2mL)酸化。将所得混合物经由制备型LCMS(XBridge C18柱，用在具有0.1％TFA的水中的乙腈的梯度洗脱，流量为60mL/min)纯化，得到呈三氟乙酸盐、白色固体的所需产物(15.2mg,29.6μmol,61.2％)。针对$C_{27}H_{29}N_8O_3$ $(M+H)^+$的LCMS：m/z＝513.2；实测值：513.2。^{1}HNMR(500MHz,DMSO)δ11.60(s,1H),8.24(s,1H),8.10(s,1H),7.82(s,1H),7.81(d,J＝

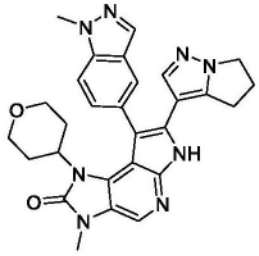
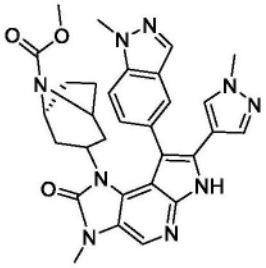
7.7Hz,1H),7.40(d,J＝7.7Hz,1H),6.76(s,1H),4.14(s,3H),3.83(s,3H),3.55-3.50(m,2H),3.52(s,3H),3.38(s,3H),3.32(m,1H),2.36(m,1H),2.26(m,1H),1.96(t,J＝9.8Hz,1H),1.46(t,J＝9.8Hz,1H),1.18(d,J＝10.0Hz,1H),1.10(d,J＝10.0Hz,1H)。

[1269] 实施例92-94.

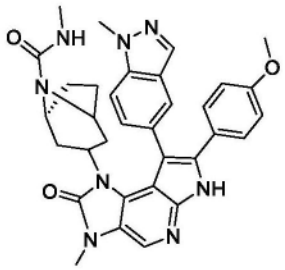
[1270] 根据实施例91中所述程序,使用适当取代的起始材料制备表7中的实施例92-94。

[1271] 表7.

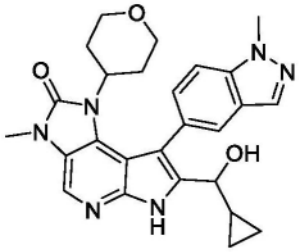
[1272]

实施例编号	名称	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
92	7-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮		509.2	
93	(1*S*)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(2*H*)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸甲酯		566.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.14-8.09 (m, 2H), 7.87-7.05 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 6H), 0.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 0.00 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H)。

[1273]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	1H NMR
94	(1*S*)-3-(7-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(2*H*)-基)-*N*-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺		591.3	

[1274] 实施例95. 7-(环丙基(羟基)甲基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1275] 

[1276] 将3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.200g,0.369mmol,实施例91,步骤6)在无水THF(3mL)中的溶液在-78℃下在氮气气氛中用二异丙基氨基锂溶液(0.5mL,1.0mmol,2M,在THF/庚烷/乙基苯中;Sigma-Aldrich,361798)处理。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,接着添加环丙烷甲醛(105.0mg,1.5mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,接着通过饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(10mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到黄色混合物。将所得混合物在MeOH(4mL)中的溶液用氢氧化钠(0.6mL,0.9mmol,3M,在水中)处理,并将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将所得混合物用MeOH(5mL)稀释,并用三氟乙酸(TFA,0.4mL)酸化。将所得混合物经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%TFA的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈三氟乙酸盐、白色固体的所需产物(37.5mg,0.079mmol,21.5%)。针对$C_{26}H_{28}N_6O_3$(M+H)+的LCMS:m/z=473.2;实测值:473.2。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ7.46(s,1H),7.31(d,J=7.3Hz,1H),7.11(d,J=16.2Hz,1H),6.99(d,J=9.3Hz,1H),6.73(dd,J=16.2Hz,9.3Hz,1H),3.38(s,3H),3.03(m,1H),2.87(m,1H),2.83(m,2H),2.68(s,3H),2.62(m,1H),1.84 -1.53(m,2H),1.36(m,1H),0.86(m,1H),0.59-0.35(m,3H),-0.21(m,1H),-0.39(m,1H),-0.43(m,1H)。

[1277] 实施例96-99.

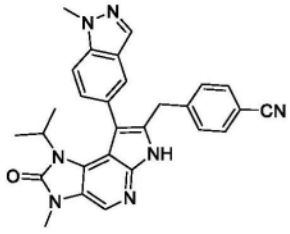
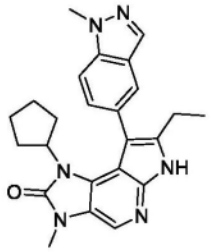
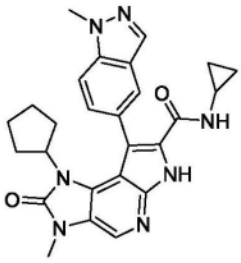
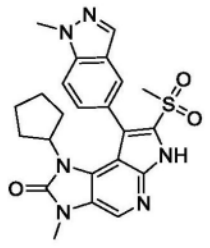
[1278] 根据实施例95中所述程序,使用适当取代的起始材料制备表8中的实施例96-99。举例来说,代替使用环丙烷甲醛将实施例95的R^4位官能化(参见例如步骤7),分别使用4-(溴甲基)苄腈、碘乙烷、环丙基氨基甲酰氯和甲磺酰氯来得到实施例96、97、98和99的化合物。

[1279] 表8.

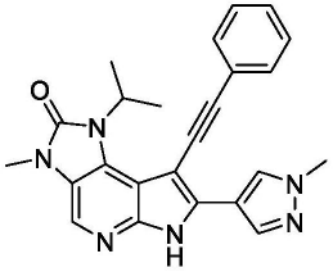
[1280]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR

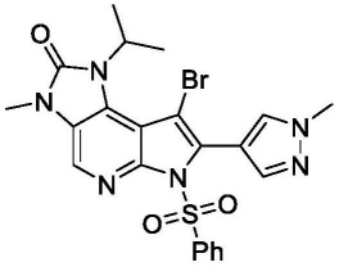
[1281]

实施例编号	名称	结构	LCMS [M+H]+	^{1}H NMR
96	4-((1-异丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-7-基)甲基)苄腈		476.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)
97	1-环戊基-7-乙基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		415.2	
98	1-环戊基-N-环丙基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-7-甲酰胺		470.2	
99	1-环戊基-3-甲基-8-(1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-7-(甲基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮		465.2	

[1282] 实施例100．1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(苯基乙炔基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1283] 

[1284] 步骤1. 8-溴-1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

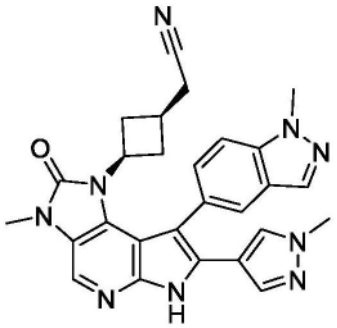
[1285] 

[1286] 根据实施例75的步骤7中所述程序,使用适当取代的起始材料制备标题化合物。针对$C_{22}H_{22}BrN_6O_3S$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z=528.1,530.1;实测值:528.1,530.1。

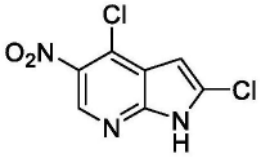
[1287] 步骤2. 1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(苯基乙炔基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1288] 将8-溴-1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(苯基磺酰基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.008g,0.015mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(苯基乙炔基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(8.62mg,0.038mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(2.62mg,2.27μmol)在1,4-二噁烷(0.252mL)和1.0N在水中的碳酸钠(0.045mL,0.045mmol)中的混合物用氮脱气5min,并在密封小瓶中在90℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过0.45微米过滤器,并用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成黄色油状物并在真空减压下放置30min。将该物质溶解在甲醇(1.00mL)中,用3.0N在水中的氢氧化钾(0.302mL,0.907mmol)处理,并在40℃下搅拌1h。将反应混合物用三氟乙酸(0.093mL,1.21mmol)稀释,之后用乙腈、甲醇和水稀释。将该物质经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到所需产物(2.0mg,25.2%)。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.48(s,1H),8.42(s,1H),8.26(s,1H),8.14(s,1H),7.55(d,J=7.4Hz,2H),7.50(dd,J=7.4,7.4Hz,2H),7.43(dd,7.4,7.4Hz,1H),5.93(七重峰,J=6.8Hz,1H),3.97(s,3H),3.40(s,3H),1.60(d,J=6.8Hz,6H)。针对$C_{24}H_{22}N_6O$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=411.2;实测值:411.2。

[1289] 实施例101. 2-((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈

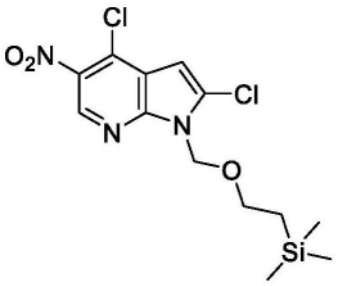
[1290] 

[1291] 步骤1. 2,4-二氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1292] 

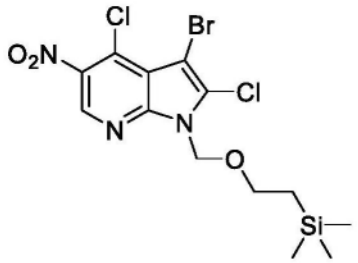
[1293] 向含有4-氯-5-硝基-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(PharmaBlock,5.09g,23.83mmol)的圆底烧瓶中添加$POCl_3$(100.0ml)。将混合物加热到100℃并保持3h。在冷却到室温后,将混合物在真空中浓缩。向残余物中添加THF(150mL)、水(150mL),之后添加饱和$NaHCO_3$(150ml水溶液)。将混合物在室温下搅拌30min,接着在真空中浓缩以去除大部分THF。将所得悬浮液过滤。将滤饼用水冲洗,并在真空中干燥,得到呈米色固体的所需产物(5.26g,95%)。针对$C_7H_4Cl_2N_3O_2(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=232.0;实测值232.0。

[1294] 步骤2. 2,4-二氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1295] 

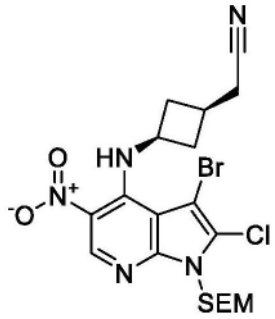
[1296] 在0℃下向2,4-二氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.26g,22.67mmol)在DMF(150.0ml)中的溶液中添加氢化钠(1.423g,35.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,接着升温到室温。在室温下搅拌1h后,将反应混合物冷却到0℃。缓慢添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(5.923g,35.5mmol)在DMF(20.0mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌30min,接着升温到室温并再搅拌1h。将反应物用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭,并用EtOAc萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶(240g,0-50%在DCM中的EtOAC)上纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(6.02g,73%)。针对$C_{13}H_{18}Cl_2N_3O_3Si(M+H)+$的LCMS计算值:m/z=362.0;实测值362.1。

[1297] 步骤3. 3-溴-2,4-二氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1298] 

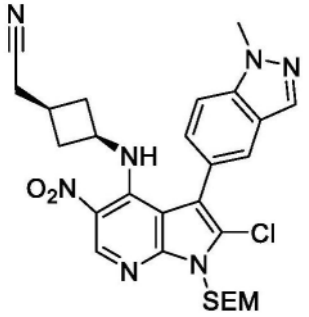
[1299] 向二氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1742.2mg,4.81mmol)在DCM(12.0ml)和DMF(12.00ml)中的溶液中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1043mg,5.86mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。接着将反应物用DCM稀释,用2M K_2CO_3(水溶液)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶(40g,0-50%在DCM中的EtOAC)上纯化,得到呈黄色固体的所需产物(2.01g,95%)。针对$C_{13}H_{17}BrCl_2N_3O_3Si$ $(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=440.0,442.0;实测值440.0,442.0。

[1300] 步骤4. 2-((1S,3S)-3-((3-溴-2-氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)乙腈

[1301] 

[1302] 向3-溴-2,4-二氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(701.3mg,1.590mmol)在2-丙醇(60.0ml)中的溶液中添加2-((1s,3s)-3-氨基环丁基)乙腈HCl盐(257.8mg,1.758mmol),之后添加DIPEA(3.00mL,17.18mmol)。将混合物在100℃下搅拌90min。在冷却到室温后,将反应物在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(40g,0-100%在DCM中的EtOAC)上纯化,得到呈黄色固体的所需产物(783.1mg,96%)。针对$C_{19}H_{26}BrClN_5O_3Si$ $(M+H)+$的LCMS计算值:m/z=514.1,516.1;实测值514.1,516.1。

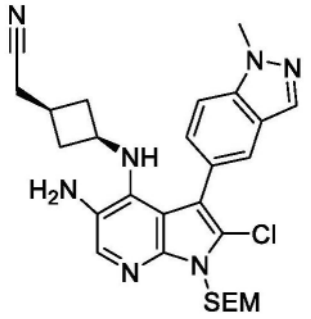
[1303] 步骤5. 2-((1S,3S)-3-((2-氯-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)乙腈

[1304] 

[1305] 向配备有磁力搅拌棒的螺帽小瓶中添加2-((1S,3S)-3-((3-溴-2-氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)乙腈(783.1mg,1.521mmol)、(1-甲基-1H-吲唑-5-基)硼酸(301.4mg,1.713mmol)、四(三苯基膦)

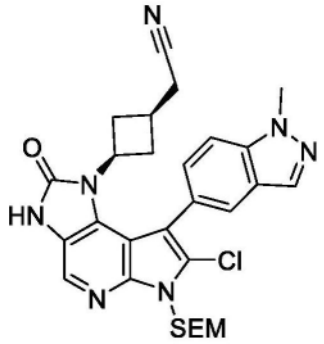
钯(0)(464.7mg,0.402mmol)和碳酸铯(1865mg,5.72mmol)。将小瓶用特氟隆内衬隔片(Teflon-lined septum)密封,抽空并用氮回填(重复该过程总共三次)。添加1,4-二噁烷(20.0ml),之后添加水(3.0mL)。将反应物在100℃下加热90min。在冷却到室温后,将反应混合物浓缩。将残余物在硅胶(40g,0-100%在DCM中的EtOAC)上纯化,得到呈橙色泡沫状固体的所需产物(740.2mg,86%)。针对$C_{27}H_{33}ClN_7O_3Si$(M+H)+的LCMS计算值:m/z=566.2;实测值566.3。

[1306] 步骤6. 2-((1S,3S)-3-((5-氨基-2-氯-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)乙腈

[1307] 

[1308] 向2-((1S,3S)-3-((2-氯-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)乙腈(740.2mg,1.307mmol)与铁粉(1095.7mg,19.62mmol)的混合物中添加THF(30.0ml)和乙醇(10.00ml)。接着添加1.0N HCl(水溶液)(7.0mL,7.00mmol)。将混合物在65℃下搅拌4小时。在冷却到室温后,将反应混合物过滤。用DCM冲洗滤饼。将滤液用2M K_2CO_3(水溶液)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶(40g,0-100%在DCM中的EtOAC)上纯化,得到呈黄色泡沫状固体的所需产物(457.1mg,65%)。针对$C_{27}H_{35}ClN_7OSi$$(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=536.2;实测值536.2。

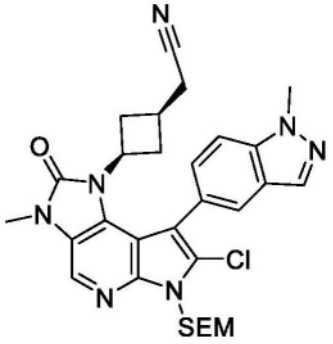
[1309] 步骤7. 2-((1s,3s)-3-(7-氯-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈

[1310] 

[1311] 向2-((1S,3S)-3-((5-氨基-2-氯-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)乙腈(457.1mg,0.853mmol)在THF(10.0ml)中的溶液中添加CDI(561.3mg,3.46mmol),之后添加吡啶(10.0mL)和DIPEA(3.0mL)。将混合物在90℃下搅拌5h。在冷却到室温后,浓缩反应物。将残余物在硅胶(40g,0-100%在DCM中的EtOAC)上纯化,得到呈白色固体的所需产物(414.9mg,

87%)。针对$C_{28}H_{33}ClN_7O_2Si$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=562.2;实测值562.2。

[1312] 步骤8. 2-((1S,3S)-3-(7-氯-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈

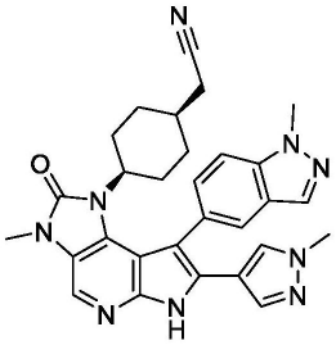
[1313] 

[1314] 向2-((1S,3S)-3-(7-氯-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈(414.9mg,0.738mmol)在DMF(12.0ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1583mg,4.86mmol),之后添加MeI(2.0M,在MTBE中)(600.0μL,1.200mmol)。将混合物在室温下搅拌40min。接着将反应物过滤并浓缩。将残余物在硅胶(40g,0-100%在DCM中的EtOAC)上纯化,得到呈灰白色固体的所需产物(409.5mg,96%)。针对$C_{29}H_{35}ClN_7O_2Si$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=576.2;实测值576.3。

[1315] 步骤9:2-((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈

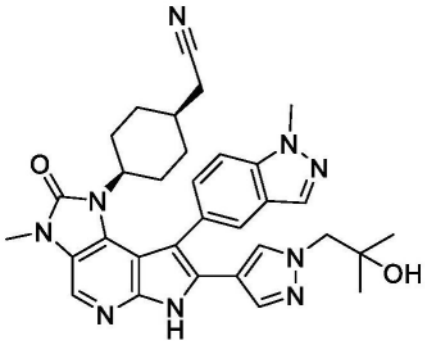
[1316] 向配备有磁力搅拌棒的螺帽小瓶中添加2-((1S,3S)-3-(7-氯-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)乙腈(16.3mg,0.028mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(13.4mg,0.064mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦-(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯(1:1)(3.2mg,4.07μmol)和碳酸铯(47.3mg,0.145mmol)。将小瓶用特氟隆内衬隔片密封,抽空并用氮回填(重复该过程总共三次)。添加1,4-二噁烷(3.0ml),之后添加脱气水(300.0μL)。将反应物在60℃下加热16h。在冷却到室温后,浓缩反应物。将残余物溶解在DCM(5.0mL)中并用TFA(5.0mL)处理。在室温下搅拌2h后,将反应物浓缩。将残余物溶解在MeOH(3.0mL)中并用乙二胺(500.0μL,7.40mmol)处理。在室温下搅拌1h后,将混合物使用制备型LCMS(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1%TFA的水的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈其TFA盐的所需产物。针对$C_{27}H_{26}N_9O$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=492.2;实测值:492.2。^{1}H NMR(600MHz,DMF-d_7)δ12.67(br,1H),8.26(s,1H),8.20(s,1H),7.99(重叠,2H),7.66(s,1H),7.58(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),7.38(s,1H),4.25(s,3H),3.82(s,3H),3.65(m,1H),3.47(s,3H),2.66(m,1H),2.55(m,1H),2.51(d,J=7.4Hz,2H),1.85(m,1H),1.59(m,1H),0.94(m,1H)。

[1317] 实施例102. 2-((1S,4S)-4-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈

[1318] 

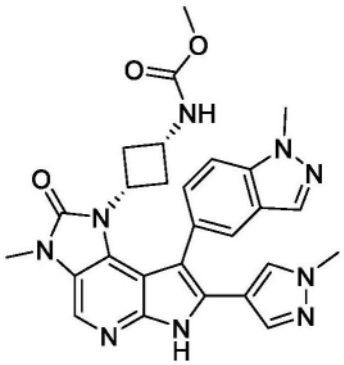
[1319] 根据实施例101中所述程序，使用适当取代的起始材料制备标题化合物。针对$C_{29}H_{30}N_9O(M+H)^+$的LCMS计算值：m/z＝520.3；实测值：520.2。

[1320] 实施例103. 2-((1S,4S)-4-(7-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈

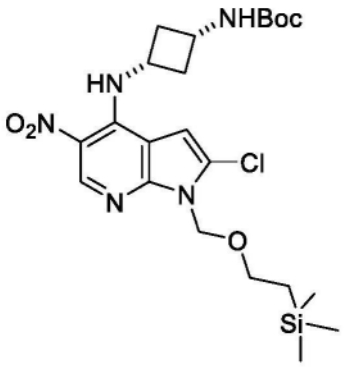
[1321] 

[1322] 根据实施例101中所述程序，使用适当取代的起始材料制备标题化合物。针对$C_{32}H_{36}N_9O_2(M+H)^+$的LCMS计算值：m/z＝578.3；实测值：578.3。

[1323] 实施例104.((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸甲酯

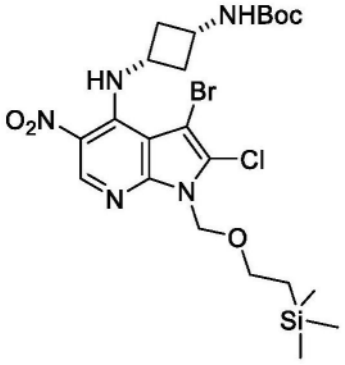
[1324] 

[1325] 步骤1.((1S,3S)-3-((2-氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1326] 

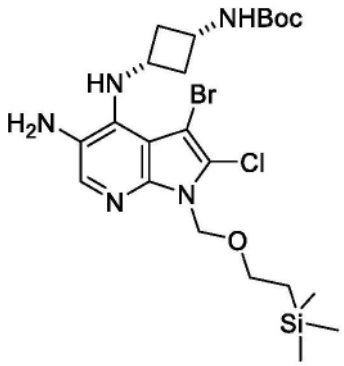
[1327] 在烧瓶中用THF(29.9ml)稀释2,4-二氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.17g,5.99mmol,实施例101,步骤2)。向其中依序添加((1S,3S)-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.673g,8.98mmol)和三乙胺(2.505ml,17.97mmol)。在15分钟后,通过LCMS观察到起始材料完全消耗。在减压下浓缩粗制反应混合物。将所得残余物通过硅胶色谱使用0-5%在DCM中的MeOH纯化,得到所需产物(3.18g,6.21mmol)。针对$C_{22}H_{35}ClN_5O_5Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=512.2;实测值512.3。

[1328] 步骤2.((1S,3S)-3-((3-溴-2-氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1329] 

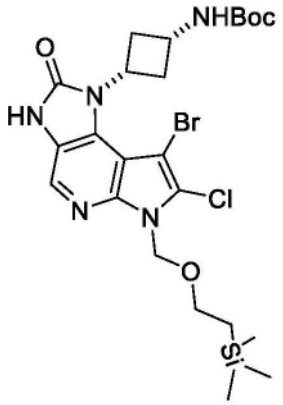
[1330] 向((1S,3S)-3-((2-氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(3.18g,6.21mmol)在DCM(62.1ml)中的溶液中添加NBS(1.326g,7.45mmol)。反应在5分钟内完成。在减压下浓缩粗制反应混合物。将所得残余物通过硅胶色谱使用0-5%在DCM中的MeOH纯化,得到呈不纯混合物的所需产物。按原样使用。针对$C_{22}H_{34}BrClN_5O_5Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=590.1,592.1;实测值590.1,592.1。

[1331] 步骤3.((1S,3S)-3-((5-氨基-3-溴-2-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1332] 

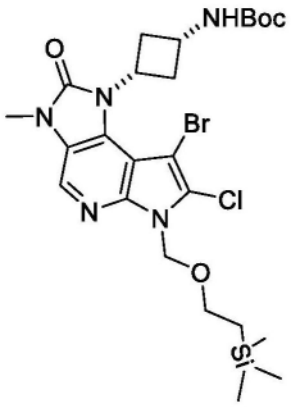
[1333] 在烧瓶中,将((1S,3S)-3-((3-溴-2-氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯用THF/水/MeOH(12mL/6mL/12mL)的混合物稀释。接着向其中依序添加氯化铵(1.03g,19.2mmol)和铁(765mg,13.7mmol)。将反应混合物加热到回流持续1小时,接着将其冷却到室温并经硅藻土过滤以去除铁。接着用5%在DCM中的MeOH(3×)萃取所得滤液。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。粗制残余物未经进一步纯化即按原样使用。针对$C_{22}H_{36}BrClN_5O_3Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=560.1,562.1;实测值560.0,562.1。

[1334] 步骤4.((1S,3S)-3-(8-溴-7-氯-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1335] 

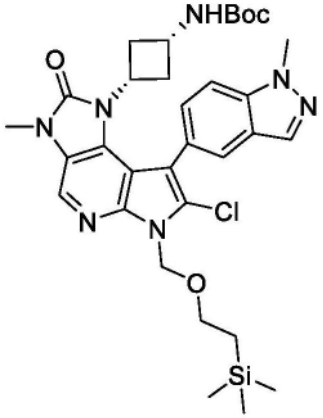
[1336] 将步骤3的粗制中间体用DCM(14mL)稀释。接着向其中添加CDI(888mg,5.48mmol)并加热到回流过夜。将粗制反应混合物冷却到室温,并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱使用0-5%在DCM中的MeOH纯化,得到所需产物(1.07g,1.82mmol)。针对$C_{23}H_{34}BrClN_5O_4Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=586.1,588.1;实测值586.0,588.1。

[1337] 步骤5.((1S,3S)-3-(8-溴-7-氯-3-甲基-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1338] 

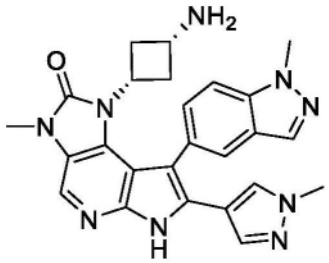
[1339] 在烧瓶中,将((1S,3S)-3-(8-溴-7-氯-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯与碳酸铯(2.68g,8.22mmol)合并,用THF(14mL)稀释,接着向其中添加碘甲烷(171μL,2.74mmol)并将其搅拌过夜。将粗制反应混合物过滤,并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱使用0-5%在DCM中的MeOH纯化,得到所需产物(491mg,0.817mmol)。针对$C_{24}H_{36}BrClN_5O_4Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=600.1,602.1;实测值600.1,602.1。

[1340] 步骤6.((1S,3S)-3-(7-氯-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1341] 

[1342] 在小瓶中,将((1S,3S)-3-(8-溴-7-氯-3-甲基-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.25mmol)与碳酸铯(285mg,0.874mmol)、和四(三苯基膦)钯(0)(87mg,0.075mmol)、以及(1-甲基-1H-吲唑-5-基)硼酸(43.9mg,0.250mmol)合并。将小瓶置于真空下并用氮回填3次。接着向其中添加二噁烷(4.99ml)和水(450μL,24.96mmol)。将所得混合物加热到100℃并保持90分钟。将粗制反应混合物冷却到室温,并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱使用0-5%在DCM中的MeOH纯化,得到呈不纯混合物的所需产物(242mg,0.371mmol)。未经额外纯化即使用。针对$C_{32}H_{43}ClN_7O_4Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=652.3;实测值652.5。

[1343] 步骤7. 1-((1S,3S)-3-氨基环丁基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

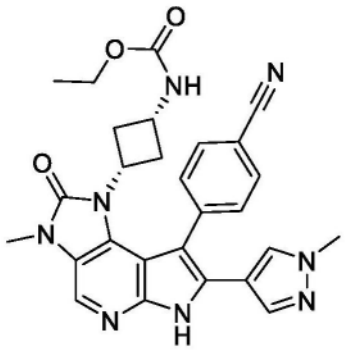
[1344] 

[1345] 在小瓶中,将((1S,3S)-3-(7-氯-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(255mg,0.391mmol)与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(244mg,1.173mmol)、XPhos Pd G2(61.5mg,0.078mmol)、碳酸铯(510mg,1.564mmol)和二噁烷/水的4:1混合物(3.2mL/0.80mL)合并。将溶剂用氮喷射并加热到70℃,保持30分钟。将粗制反应混合物冷却到室温,并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱使用0-5%在DCM中的MeOH纯化,得到呈不纯混合物的所需产物,其未经进一步纯化即使用。将经纯化残余物用TFA(2mL)和DCM(2mL)的1:1混合物处理,并在RT下搅拌,直到观察到Boc基团的脱保护,接着将粗制反应混合物在减压下浓缩。接着将粗制残余物吸收在MeOH:THF:2M NaOH的2:2:1混合物(总计5mL)中。将反应物在40℃下加热直到完全去除SEM保护基团的氨基醇。将粗制反应混合物用饱和氯化铵酸化并用3:1氯仿IPA混合物萃取。将有机层保留,并在减压下浓缩。该转化未获得收获物,并且未经进一步纯化即使用。针对$C_{32}H_{43}ClN_7O_4Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=468.2;实测值468.3。

[1346] 步骤8.((1S,3S)-3-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸甲酯

[1347] 将来自以上转化的粗制残余物的一部分(75mg,0.151mmol)用DCM(3mL)稀释。向其中依序添加三甲基胺(0.1mL,0.754mmol)和氯甲酸甲酯(0.018mL,0.226mmol),并在室温下搅拌直到反应完成。将粗制反应混合物通过制备型LCMS(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1%TFA的水的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到所需产物。针对$C_{27}H_{28}N_9O_3$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=526.2;实测值526.2。

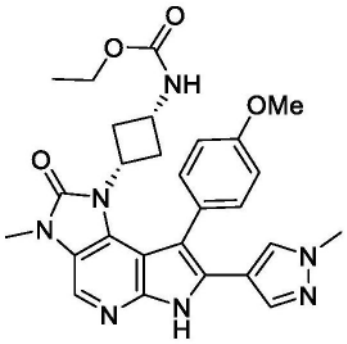
[1348] 实施例105.((1S,3S)-3-(8-(4-氰基苯基)-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸乙酯

[1349] 

[1350] 根据实施例104中所述程序,在步骤6中使用(4-氰基苯基)硼酸代替(1-甲基-1H-吲唑-5-基)硼酸,并在步骤8中使用氯甲酸乙酯代替氯甲酸甲酯来制备标题化合物。针对

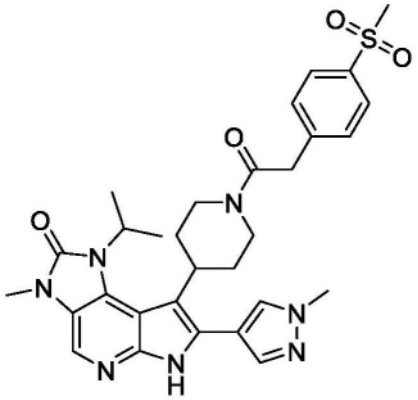
$C_{27}H_{27}N_8O_3$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z＝511.2;实测值511.2。

[1351] 实施例106.((1S,3S)-3-(8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸乙酯

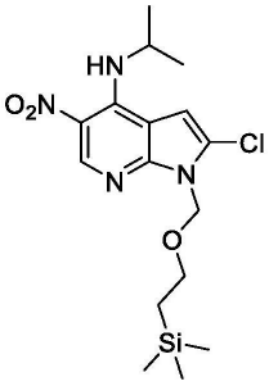
[1352] 

[1353] 根据实施例104中所述程序,在步骤6中使用4-甲氧基苯基硼酸代替(1-甲基-1H-吲唑-5-基)硼酸,并在步骤8中使用氯甲酸乙酯代替氯甲酸甲酯来制备标题化合物。针对$C_{27}H_{30}N_7O_4$(M+H)$^+$的LC-MS计算值:m/z＝516.2;实测值516.2。

[1354] 实施例107. 1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-(2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰基)哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1355] 

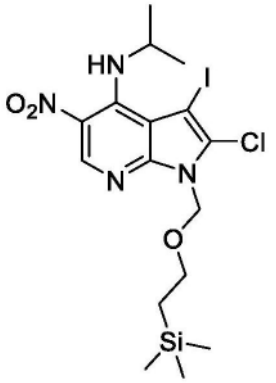
[1356] 步骤1. 2-氯-N-异丙基-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[1357] 

[1358] 根据实施例75的步骤2的程序,使用2,4-二氯-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替2-溴-4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶作为起始材料来制备标题化合物。针对$C_{16}H_{26}ClN_4O_3Si$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝

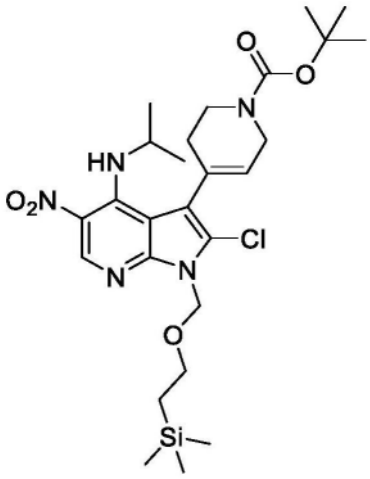
385.1;实测值:385.2。

[1359] 步骤2. 2-氯-3-碘-N-异丙基-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[1360] 

[1361] 将2-氯-N-异丙基-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.200g,0.520mmol)在DMF(2.08ml)中的溶液用NIS(0.292g,1.30mmol)处理。将反应混合物在70℃下搅拌16小时,接着添加到20%硫代硫酸钠溶液中。用乙酸乙酯(3×)从水层萃取产物。将合并的有机层用盐水(2×)洗涤,接着经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成黄色油状物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯(0%到30%)纯化,得到呈黄色油状物的所需产物(251mg,94.7%)。针对$C_{16}H_{25}ClIN_4O_3Si$ $(M+H)^+$的LC/MS:m/z=510.0;实测值:511.1。

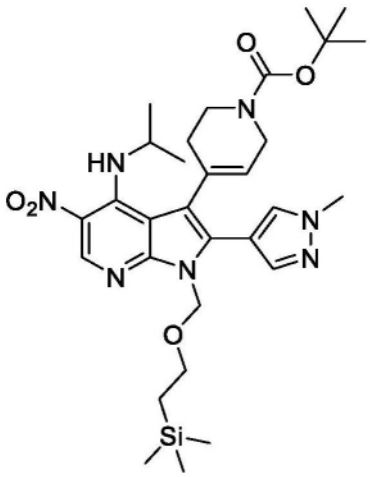
[1362] 步骤3. 4-(2-氯-4-(异丙基氨基)-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[1363] 

[1364] 将2-氯-3-碘-N-异丙基-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.125g,0.245mmol)、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)-甲酸叔丁酯[Combi-Blocks,目录编号:PN-8629](0.098g,0.318mmol)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.030g,0.037mmol)在对二噁烷(3.06ml)和1.0M在水中的碳酸钾(0.734ml,0.734mmol)中的溶液用氮鼓泡5分钟,接着在密封小瓶中在70℃下搅拌4小时。将乙酸乙酯添加到反应混合物中,并将其借助0.45微米滤筒过滤。将残余反应混合物借助滤筒用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成黄色油状物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯(0%到100%)纯化,得到呈黄色固

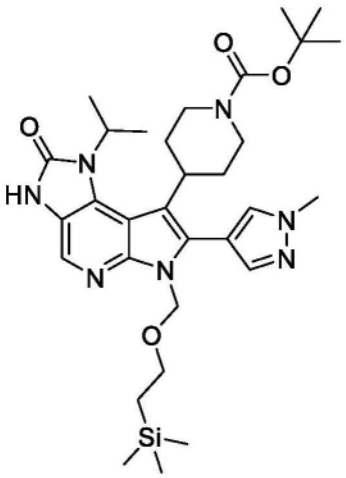
体的所需产物(109mg,78.4%)。针对$C_{26}H_{41}ClN_5O_5Si$ $(M+H)^+$的LC/MS:m/z=566.3;实测值:566.3。

[1365] 步骤4. 4-(4-(异丙基氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[1366] 

[1367] 将4-(2-氯-4-(异丙基氨基)-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.126g,0.223mmol)和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(0.093g,0.445mmol)在对二噁烷(3.56ml)和水(0.890ml)中的溶液用碳酸铯(0.218g,0.668mmol)处理,并用氮脱气5min。将反应混合物用XPhos Pd G2(0.053g,0.067mmol)处理,用氮再脱气5min,并在70℃下搅拌2小时。将乙酸乙酯添加到反应混合物中并将其借助0.45微米滤筒过滤。将残余反应混合物借助滤筒用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成深色油状物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯(0%到100%)纯化,得到呈黄色油状物的所需产物(89mg,65.4%)。针对$C_{30}H_{46}N_7O_5Si$ $(M+H)^+$的LC/MS:m/z=612.3;实测值:612.3。

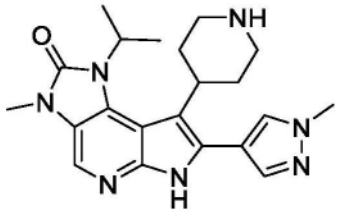
[1368] 步骤5. 4-(1-异丙基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1369] 

[1370] 使4-(4-(异丙基氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基-1-((2-(三甲基甲硅

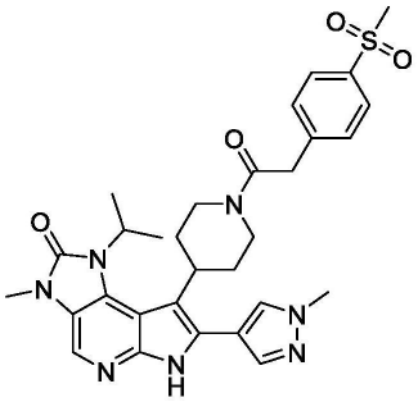
烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.041g,0.067mmol)和10%Pd-C(0.029g,0.027mmol)在乙酸乙酯(3.35ml)和三乙胺(0.019ml,0.134mmol)中的混合物经受用氮实施的三次抽空-回填循环,之后用氢实施三次。将混合物在密封小瓶中在65℃下加热41小时。在冷却到室温后,将反应混合物通过0.45微米注射器过滤器。将残余反应混合物借助注射器过滤器用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩成白色泡沫并置于高真空下3小时,得到47mg中间体,其未经进一步纯化即继续使用。将残余物溶解在DMF(0.84mL)中并用CDI(0.054g,0.335mmol)处理。将溶液在密封小瓶中在60℃下搅拌10小时,接着冷却到室温。将反应混合物添加到DI水中,并将产物用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用盐水(2×)洗涤,接着经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成红色油状物。通过快速柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯[含10%MeOH](0%到100%)纯化,得到呈粉红泡沫的所需产物(19mg,46.5%)。针对$C_{31}H_{48}N_7O_4Si$(M+H)$^+$的LC/MS:m/z=610.4;实测值:610.5。

[1371] 步骤6. 1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1372] 

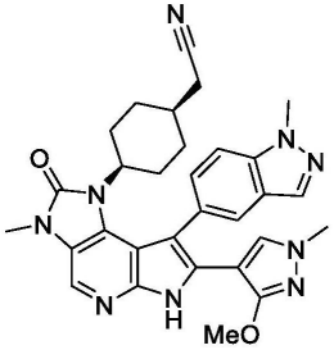
[1373] 将4-(1-异丙基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.019g,0.031mmol)在THF(0.519ml)中的溶液用碳酸铯(0.030g,0.093mmol)处理。在5min后,添加碘甲烷(0.014ml,0.218mmol),得到固体。将反应混合物在密封小瓶中搅拌16小时。将反应混合物通过0.45微米注射器过滤器。将残余反应混合物借助注射器过滤器用THF(2×0.5mL)冲洗。将滤液浓缩成红色油状物并置于高真空下30min。将残余物溶解在二氯甲烷(0.50mL)和TFA(0.50mL)的混合物中。在室温下搅拌2小时。将反应混合物从乙腈浓缩两次,接着置于高真空下1小时。将残余物溶解在THF(0.47mL)和甲醇(0.47mL)的混合物中。向其中添加1.0N在水中的氢氧化钠(0.467ml,0.467mmol),并将反应物在室温下搅拌16小时。将三氟乙酸(0.060ml,0.779mmol)添加到反应混合物中,之后添加甲醇。将该物质经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈白色固体的所需产物(11.6mg,59.9%)。^{1}H NMR(600MHz,DMSO)δ11.83(s,1H),8.49(m,2H),8.13(s,1H),8.01(s,1H),7.73(s,1H),4.55(七重峰,J=6.8Hz,1H),3.95(s,3H),3.39(m,5H),3.13(tt,J=12.5,3.3Hz,1H),2.83(qd,J=12.1,6.3Hz,2H),2.11-2.01(m,2H),1.90(d,J=14.0Hz,2H),1.64(d,J=6.7Hz,6H)。针对$C_{21}H_{28}N_7O$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=394.2;实测值:394.2。

[1374] 步骤7. 1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-(2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰基)哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

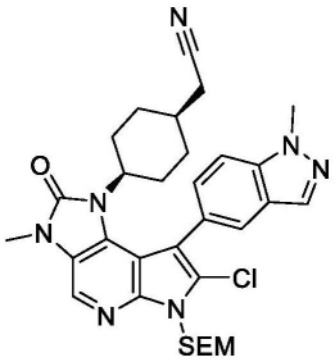
[1375] 

[1376] 将1-异丙基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮2TFA(0.0014g,2.252μmol)和2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酸(0.965mg,4.50μmol)在DMF(0.150ml)中的溶液用HATU(1.285mg,3.38μmol)处理。在数分钟后,添加三乙胺(6.28μL,0.045mmol)。将溶液在室温下搅拌30min。此时,添加甲醇和去离子水。将该物质经由制备型LCMS(XBridge C18柱,用在具有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈白色固体的所需产物(1.3mg,82.0%)。针对$C_{30}H_{36}N_7O_4S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z=590.3;实测值:590.3。

[1377] 实施例108. 2-((1S,4S)-4-(7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈

[1378] 

[1379] 步骤1-8. 2-((1S,4S)-4-(7-氯-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈

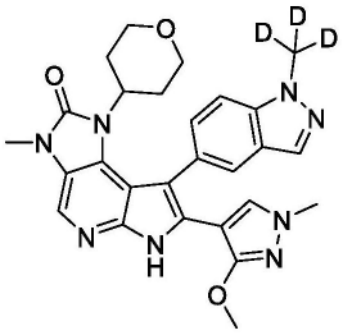
[1380] 

[1381] 根据实施例101中所述程序,使用适当取代的起始材料制备标题化合物。针对$C_{31}H_{39}ClN_7O_2Si$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=604.3;实测值:604.2。

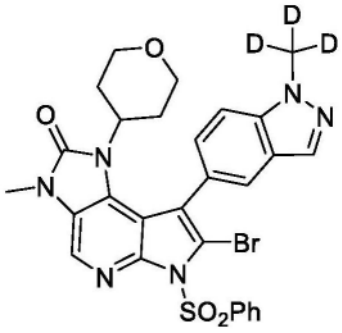
[1382] 步骤9. 2-((1S,4S)-4-(7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈

[1383] 向配备有磁力搅拌棒的螺帽小瓶中添加2-((1S,4S)-4-(7-氯-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环己基)乙腈(18.0mg,0.030mmol)、3-甲氧基-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(20.0mg,0.084μmol,Astateh Inc.)、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)(3.0mg,3.82μmol)和碳酸铯(45.0mg,0.138mmol)。将小瓶用特氟隆内衬隔片密封,抽空并用氮回填(重复该过程总共三次)。添加1,4-二噁烷(3.0ml),之后添加脱气水(300.0μL)。将反应物在60℃下加热16h。在冷却到室温后,浓缩反应物。将残余物溶解在DCM(5.0mL)中并用TFA(5.0mL)处理。在室温下搅拌2h后,将反应物浓缩。将残余物溶解在MeOH(3.0mL)中并用乙二胺(500.0μL,7.40mmol)处理。在室温下搅拌1h后,将混合物使用制备型LCMS(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1%TFA的水的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈其TFA盐的所需产物。针对$C_{30}H_{32}N_9O_2$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=550.3;实测值:550.3。^{1}H NMR(600MHz,DMF-d_7)δ12.09(s,1H),8.39(s,1H),8.17(s,1H),7.96(s,1H),7.94(d,J=8.6Hz,1H),7.55(d,J=8.6,Hz,1H),6.73(s,1H),4.24(s,3H),4.00(s,3H),3.57(s,3H),3.50(s,3H),3.22(m,1H),2.52(m,2H),2.28(m,1H),2.20(m,1H),1.57(m,1H),1.45(m,1H),1.24(m,1H),1.18(重叠,2H),0.59(m,1H),-0.12(m,1H)。

[1384] 实施例109. 7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

[1385] 

[1386] 步骤1-7. 7-溴-3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

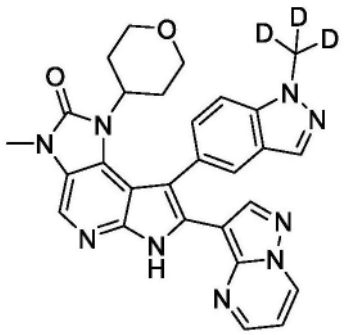
[1387] 

[1388] 根据实施例91的步骤1到7中所述程序，使用适当取代的起始材料制备标题化合物。针对$C_{28}H_{23}D_3BrN_6O_4S$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝624.1,626.1;实测值:624.1,626.1。

[1389] 步骤8. 7-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

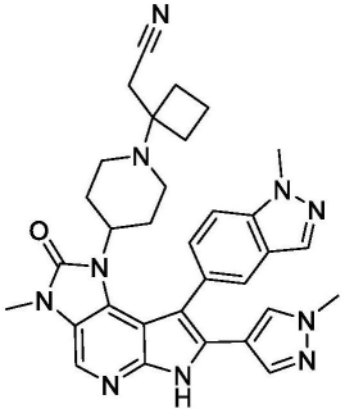
[1390] 将7-溴-3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(33.0mg,52.6μmol)和3-甲氧基-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(20.0mg,84.0μmol,Astateh Inc.)在二噁烷/水(5:1,2mL)中的溶液在室温下用碳酸钾(20mg,144.9μmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(5mg,6.2μmol)处理，之后在100℃下搅拌30分钟。将所得混合物添加到2mL MeOH和氢氧化钠(0.5mL,0.9mmol,3M在水中)中，接着将其在60℃下搅拌1小时。将所得混合物用MeOH(2mL)稀释并用三氟乙酸(TFA,0.2mL)酸化。将所得混合物经由制备型LCMS(XBridge C18柱，用在具有0.1％TFA的水中的乙腈的梯度洗脱，流量为60mL/min)纯化，得到呈三氟乙酸盐、白色固体的所需产物(15.2mg,29.4μmol,55.8％)。针对$C_{27}H_{26}D_3N_8O_3$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝516.3;实测值:516.2。

[1391] 实施例110. 3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

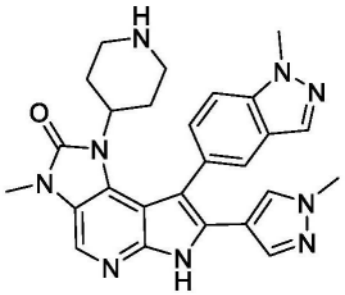
[1392] 

[1393] 将7-溴-3-甲基-8-(1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-6-(苯基磺酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(35.0mg,55.9μmol)和3-(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]嘧啶(20.0mg,81.6μmol,Astateh Inc.)在二噁烷/水(5:1,2mL)中的溶液在室温下用碳酸钾(20mg,144.9μmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(5mg,6.2μmol)处理，之后在100℃下搅拌30分钟。将所得混合物添加到2mL MeOH和氢氧化钠(0.5mL,0.9mmol,3M在水中)中，接着将其在60℃下搅拌1小时。将所得混合物用MeOH(2mL)稀释并用三氟乙酸(TFA,0.2mL)酸化。将所得混合物经由制备型LCMS(XBridge C18柱，用在具有0.1％TFA的水中的乙腈的梯度洗脱，流量为60mL/min)纯化，得到呈三氟乙酸盐、白色固体的所需产物(10.2mg,25.6μmol,63.6％)。针对$C_{28}H_{23}D_3N_9O_2$(M+H)$^+$的LCMS:m/z＝523.2;实测值:523.2。

[1394] 实施例111. 2-(1-(4-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)环丁基)乙腈

[1395] 

[1396] 步骤1:3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

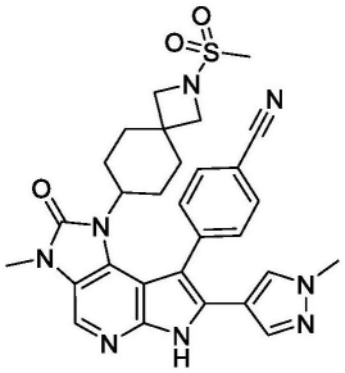
[1397] 

[1398] 根据实施例101中所述程序,使用4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替2-((1s,3s)-3-氨基环丁基)乙腈HCl盐作为起始材料来制备标题化合物。针对$C_{26}H_{28}N_9O(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=482.2;实测值:482.2。

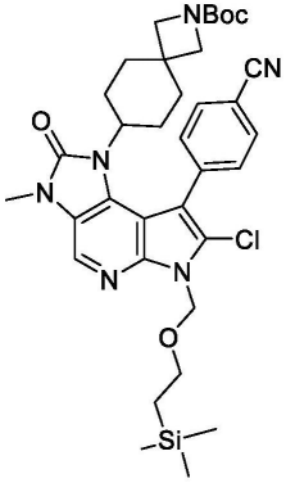
[1399] 步骤2:2-(1-(4-(3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)环丁基)乙腈

[1400] 向3-甲基-8-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(哌啶-4-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(25.0mg,0.052mmol)在BuOH(1.0ml)中的溶液中添加2-亚环丁基乙腈(6.0mg,0.064mmol)在THF(1.0ml)中的溶液,之后添加KOH(2.0M水溶液)(1.0ml,2.00mmol)。将混合物加热到80℃并保持6h。在冷却到室温后,用TFA(1.0ml)处理混合物。将混合物使用制备型LCMS(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1%TFA的水的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,得到呈其TFA盐的所需产物。针对$C_{32}H_{35}N_{10}O(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=575.3;实测值:575.3。

[1401] 实施例112. 4-(3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈

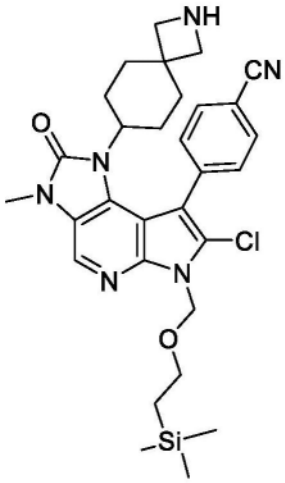
[1402] 

[1403] 步骤1. 7-(7-氯-8-(4-氰基苯基)-3-甲基-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[1404] 

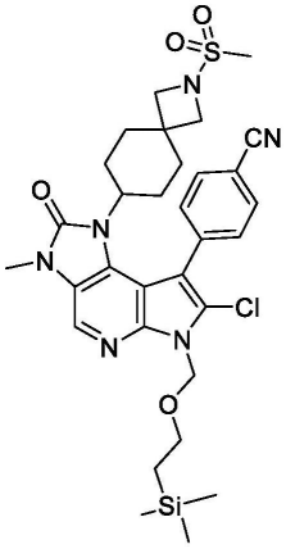
[1405] 根据实施例104中所述程序,在步骤6中使用(4-氰基苯基)硼酸代替(1-甲基-1H-吲唑-5-基)硼酸并且使用7-(8-溴-7-氯-3-甲基-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯代替((1S,3S)-3-(8-溴-7-氯-3-甲基-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。针对$C_{35}H_{46}ClN_6O_4Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=677.3;实测值677.3。

[1406] 步骤2. 4-(7-氯-3-甲基-2-氧代-1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈

[1407] 

[1408] 在氮气下向7-(7-氯-8-(4-氰基苯基)-3-甲基-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(97.7mg,0.143mmol)在无水甲醇(2.04ml)中的悬浮液中添加乙酰氯(0.203ml,2.86mmol)。将所得溶液搅拌3小时并浓缩成残余物。将残余物从乙腈(3×)浓缩,得到呈着黄色固体的所需产物(85.3mg,96.9%)。针对$C_{30}H_{38}ClN_6O_2Si$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=577.2;实测值577.2。

[1409] 步骤3. 4-(7-氯-3-甲基-1-(2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈

[1410] 

[1411] 向4-(7-氯-3-甲基-2-氧代-1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈(42.4mg,0.069mmol)在无水二氯甲烷(1.15ml)中的溶液中依序添加三乙胺(0.276mol,0.039ml)和甲磺酰氯(0.104mmol,12.0mg)。将所得混合物在环境温度下搅拌30min。将反应混合物用15ml水和30ml二氯甲烷稀释。将二氯甲烷层分离并用饱和氯化钠溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到呈棕褐色固体的所需产物(40.6mg,90.2%)。针对$C_{31}H_{40}ClN_6O_4SSi$ $(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=655.2;实测值655.3。

[1412] 步骤4. 4-(3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺

[3.5]壬-7-基)-2-氧代-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈

[1413] 在微波小瓶中,将4-(7-氯-3-甲基-1-(2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氧代-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-8-基)苄腈(6.77mg,0.010mmol)与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(5.37mg,0.026mmol)、XPhos Pd G2(2.44mg,3.10μmol)、碳酸铯(10.1mg,0.031mmol)和二噁烷/水的4:1混合物(0.276mL/0.069mL)合并。将溶剂用氮喷射并加热到70℃,保持2小时。将反应混合物借助0.45微米滤筒过滤并将滤液浓缩,经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩成残余物。将残余物溶解在二氯甲烷(0.50ml)中并添加TFA(0.50ml)。将所得混合物搅拌1小时并浓缩。将所得残余物溶解在THF(0.30ml)/甲醇(0.30m)中,并添加1M氢氧化钠水溶液。将所得混合物搅拌1.5小时并用TFA(0.310mmol,0.024ml)酸化,用乙腈/甲醇稀释,并通过制备型LCMS(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.1%TFA的水的梯度洗脱,流量为60mL/min)纯化,在冻干后得到呈白色固体的所需产物(3.80mg,53.7%)。针对$C_{29}H_{31}N_8O_3S(M+H)^+$的LC-MS计算值:m/z=571.2;实测值571.3。

[1414] 实施例A.JAK2 LanthaScreen JH1结合分析

[1415] JAK2 JH1结合分析利用在杆状病毒表达系统中作为N末端经FLAG标记的生物素化蛋白质表达的人类JAK2的催化结构域(JH1,氨基酸826-1132)(Carna Biosciences,产品编号为08-445-20N)。在黑色384孔聚苯乙烯板中以20μL的最终反应体积进行分析。将JAK2JH1(1.5nM)与化合物(100nL,在DMSO中连续稀释)在50nM荧光JAK2-JH1示踪剂和0.5nM抗生蛋白链菌素-Tb穴状化合物(Cisbio部件编号610SATLB)存在下,在分析缓冲液(50mM Tris,pH=7.5,10mM $MgCl_2$,0.01%Brij-35,0.1%BSA,1mM EGTA,5%甘油和5mM DTT)中孵育。在2mM ATP存在下获得非特异性结合。在25℃下孵育2小时后,在PHERAstar FS读板仪(BMG LABTECH)上读取LanthaScreen信号。用IDBS XLfit和GraphPad Prism 5.0软件使用四参数剂量反应曲线分析数据以确定每种化合物的IC50。

[1416] 实施例B.JAK2 LanthaScreen JH2-WT结合分析

[1417] JAK2 JH2-WT结合分析利用在杆状病毒表达系统中作为C末端经His-Avi标记的生物素化蛋白质表达的人类野生型JAK2的假激酶结构域(JH2,氨基酸536-812,具有3个表面突变W659A、W777A、F794H)(BPS Bioscience,目录编号为79463)。在黑色384孔聚苯乙烯板中以20μL的最终反应体积进行分析。将JAK2 JH2-WT(0.145nM)与化合物(100nL,在DMSO中连续稀释)在50nM荧光JAK2-JH2示踪剂(MedChem Express目录编号HY-102055)和0.25nM抗生蛋白链菌素-Tb穴状化合物(Cisbio部件编号610SATLB)存在下,在分析缓冲液(50mM Tris,pH=7.5,10mM $MgCl_2$,0.01%Brij-35,0.1%BSA,1mM EGTA,5%甘油和5mM DTT)中孵育。在2mM ATP存在下获得非特异性结合。在25℃下孵育1小时后,在PHERAstar FS读板仪(BMG LABTECH)上读取LanthaScreen信号。用IDBS XLfit和GraphPad Prism 5.0软件使用四参数剂量反应曲线分析数据以确定每种化合物的IC50。

[1418] 实施例C.JAK2 LanthaScreen JH2-V617F结合分析

[1419] JAK2 JH2-V617F结合分析利用在杆状病毒表达系统中作为C末端经His-Avi标记的生物素化蛋白质表达的人类V617F突变JAK2的假激酶结构域(JH2,氨基酸536-812,具有3个表面突变W659A、W777A、F794H)(BPS Bioscience,目录编号为79498)。在黑色384孔聚苯乙烯板中以20μL的最终反应体积进行分析。将JAK2JH2-V617F(0.26nM)与化合物(100nL,在

DMSO中连续稀释)在50nM荧光JAK2-JH2示踪剂(MedChem Express目录编号HY-102055)和0.25nM抗生蛋白链菌素-Tb穴状化合物(Cisbio部件编号610SATLB)存在下,在分析缓冲液(50mM Tris,pH＝7.5,10mM $MgCl_2$,0.01％Brij-35,0.1％BSA,1mM EGTA,5％甘油和5mM DTT)中孵育。在2mM ATP存在下获得非特异性结合。在25℃下孵育1小时后,在PHERAstar FS读板仪(BMG LABTECH)上读取LanthaScreen信号。用IDBS XLfit和GraphPad Prism 5.0软件使用四参数剂量反应曲线分析数据以确定每种化合物的IC50。

[1420] 实施例D.JAK2 HTRF酶活性分析

[1421] JAK2酶活性分析利用在杆状病毒表达系统中作为N末端经His标记的蛋白质表达的人类JAK2的催化结构域(JH1,氨基酸808-1132)(BPS Bioscience,目录编号为40450)。在黑色384孔聚苯乙烯板中以20μL的最终反应体积进行分析。在25℃下将JAK2(0.015nM)与化合物(100nL,在DMSO中连续稀释)在ATP(30μM或1mM)和500nM生物素标记的EQEDEPEGDYFEWLE(SEQ ID NO.:1)肽(BioSource International,定制合成)存在下,在分析缓冲液(50mM Tris,pH＝7.5,10mM $MgCl_2$,0.01％Brij-35,0.1％BSA,1mM EGTA,5％甘油和5mM DTT)中孵育60分钟。通过添加补充有EDTA、LANCE Eu-W1024抗磷酸酪氨酸(PY20)(PerkinElmer,目录编号AD0067)和抗生蛋白链菌素SureLight APC(PerkinElmer目录编号CR130-100)(最终浓度分别为15mM、1.5nM和75nM)的10μL检测缓冲液(50mM Tris,pH 7.8,0.5mg/mL BSA,150mM NaCl)来终止反应。在室温下孵育30分钟后在PHERAstar FS读板仪(BMG LABTECH)上读取HTRF信号。用IDBS XLfit和GraphPad Prism 5.0软件使用四参数剂量反应曲线分析数据以确定每种化合物的IC50。

[1422] 在实施例A-D中所述的一种或多种分析中测试了本公开的化合物,并将所得数据示于表A中。

[1423] 表A.

[1424]

实施例	JH1 BIND	JH2 BIND WT	JH2 BIND V617F
1	++	++	+++
2	++	++	+++
3	++	++	++
4	++	+++	+++
5	+++	+++++	+++++
6	++	+++	+++
7	++	+++	+++
8	++	++	+++
9	+++++	+++++	+++++
10	++	++	+++
11	++	++	++
12	++	++	+++
13	+++	+++++	+++++

[1425]

实施例	JH1 BIND	JH2 BIND WT	JH2 BIND V617F
14	+++	+++++	+++++
15	++	+++	+++
16	++++	+++++	+++++
17	+++++	+++++	+++++
18	+++	+	+
19	++	+	+
20	+++	+	+
21	+++	+	+
22	+++	++	++
23	+++	++	+++
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	+++++	+	+
27	+++	+	+
28	+++	+	+
29	+++	+	+
30	+++	+	+
31	+++	+	+
32	++	+	+
33	++	+	+
34	++++	++++	+++++
35	+++++	+++	+++
36	+++	+	+
37	+++++	+	+
38	+++++	++	++
39	+++++	++	++
40	+++++	++++	+++++
41	+++++	+++++	+++++
42	+++++	+++++	+++++
43	+++++	+++++	+++++
44	+++	+	+
45	++	+	++
46	++++	+	+
47	+++	+	+
48	+++++	+	+
49	+++	+	+
50	++++	+	+
51	+++++	+	+
52	+++	+	+
53	+++	+	+

[1426]

实施例	JH1 BIND	JH2 BIND WT	JH2 BIND V617F
54	+++	+	+
55	+++++	+	+
56	+++	+	+
57	+++	+	+
58	+++	+	++
59	+++	+	+
60	+++++	+	+
61	+++++	+	+
62	+++++	++	++
63	+++++	+	+
64	+++++	+	++
65	+++++	++	++
66	+++++	++	++
67	+++++	++	++
68	++++	+	+
69	+++++	+	+
70	+++++	+++	+++
71	++++	+	++
72	++++	+	++
73	+++++	+	+
74	++++	+	+
75	++++	+	+
76	+++++	++	++
77	+++++	++	++
78	+++++	++	++
79	+++	+	++
80	+++	+	+
81	+++++	+	++
82	+++++	+++	++++
83	+++++	+	++
84	+++++	+	+
85	+++++	+	++
86	+++++	+	++
87	+++++	+	+
88	+++++	+	++
89	++++	+	+
90	+++++	+	+
91	+++++	+	+
92	+++++	+	+
93	+++++	+	+

[1427]

实施例	JH1 BIND	JH2 BIND WT	JH2 BIND V617F
94	+++++	+	+
95	+++++	+	++
96	+++++	+++++	+++++
97	+++++	++	+++
98	+++++	++	++
99	+++++	++++	++++
100	++++	+++	+++
101	+++	+	+
102	++	+	+
103	+++	+	+
104	++++	+	+
105	+++++	+	+
106	+++++	+	+
107	+++	++	++
108	+++++	+	+
109	+++++	+	+
110	+++++	+	+
111	++++	+	+
112	++++	+	+

[1428] +是指≤10nM的IC_{50}

[1429] ++是指>10nM到≤100nM的IC_{50}

[1430] +++是指>100nM到≤500nM的IC_{50}

[1431] ++++是指>500nM到≤1000nM的IC_{50}

[1432] +++++是指>1000nM的IC_{50}

[1433] 实施例E.细胞培养和STAT5(Tyr694)磷酸化基于细胞的分析

[1434] 在具有10％FBS、1μg/mL嘌呤霉素(Puromycin)、1mg/mL遗传霉素(Geneticin)(Thermo Fisher)的RPMI培养基中培养表达人类JAK2V617F/EPOR(通过CRISPR敲除的小鼠JAK2 WT)的Ba/F3细胞。在具有10％FBS、1μg/mL嘌呤霉素、1mg/mL遗传霉素和2ng/mL EPO的RPMI培养基中培养表达人类JAK2 WT/EPOR的Ba/F3细胞。在分析前24小时，将用于JAK2 V617F/EPOR Ba/F3细胞的培养基更换为具有10％FBS且无抗生素的RPMI(分析培养基1)。将用于表达人类JAK2 WT/EPOR的Ba/F3细胞的培养基更换为具有10％FBS和2ng/mL EPO(R&D systems)且无抗生素的RPMI(分析培养基2)。通过ECHO液体处理器(Labcyte)将50nL/孔在DMSO中的测试化合物转移到384白色低容积细胞培养板(Greiner Bio-one)。将细胞离心，再悬浮在对应的新鲜分析培养基中，并在最终分析中用0.5％DMSO以10μL/孔(6×10^6个细胞/mL)分配。将经处理的细胞在37℃、5％CO_2下孵育2小时后，添加4μL/孔补充的裂解缓冲液(在4×裂解缓冲液中稀释25倍的100×封闭缓冲液，Perkin-Elmer)，并在定轨振荡器上以600rpm轻轻振荡下，在室温下孵育60min。将磷酸-STAT5穴状化合物抗体和磷酸-STAT5 d2抗体(1:1vol/vol,Perkin-Elmer)预混合，并在检测缓冲液中稀释20倍。将4μL预混合抗体溶液添加到每孔中，之后在室温下孵育16小时。通过在Pherastar微板读取器(BMG

Labtech)上测量620nm和665nm处的荧光来确定产物活性。计算每个孔的比率(665/620nm)。含DMSO的孔用作阳性对照,并且含有高浓度对照化合物的孔用作阴性对照。通过使用Genedata Screener软件拟合对照活性百分比相对于化合物浓度的对数的曲线来确定IC_{50}。

[1435] 除本文所述之外,本领域技术人员根据前述说明将明了本发明的各种修改。此类修改还打算属于随附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请和出版物)都以引用方式整体并入本文中。