(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115151540 A
(43)申请公布日 2022.10.04

(21)申请号 202080095149.6

(22)申请日 2020.12.01

(30)优先权数据
1917603.1 2019.12.02 GB
2015692.3 2020.10.02 GB
2015820.0 2020.10.06 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2020/053081 2020.12.01

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/111124 EN 2021.06.10

(71)申请人 风暴治疗有限公司
地址 英国剑桥郡

(72)发明人 韦斯利·彼得·布莱卡比
大卫·詹姆斯·哈迪克
伊丽莎白·简·托马斯
弗雷德里克·阿瑟·布鲁克菲尔德
约恩·谢泼德
克里斯蒂安·布伯特
马克·彼得·里吉尔

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张福誉 刘振佳

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 497/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书37页 说明书368页

(54)发明名称

作为METTL3抑制剂的多杂环化合物

(57)摘要

本发明涉及作为METTL3(N6-腺苷-甲基转移酶70kDa亚基)酶活性的抑制剂而发挥作用的式(I)化合物:X-Y-Z(I),其中X、Y和Z各自如本文中所限定。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法、包含它们的药物组合物、以及它们在治疗涉及METTL3活性的增殖性病症(例如癌症)和自身免疫病以及其他疾病或病症中的用途。

CN 115151540 A

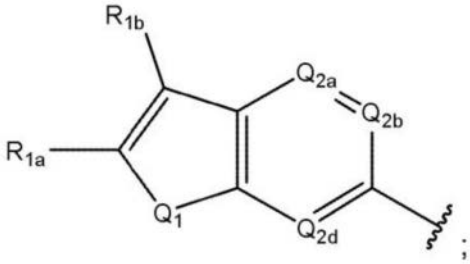
1.以下所示的式(I)化合物或其可药用盐：

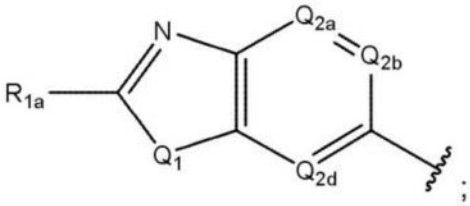
X-Y-Z

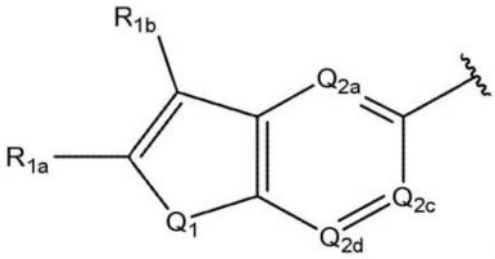
(I)

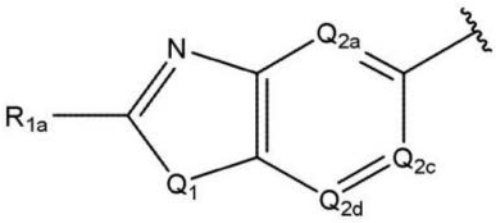
其中：

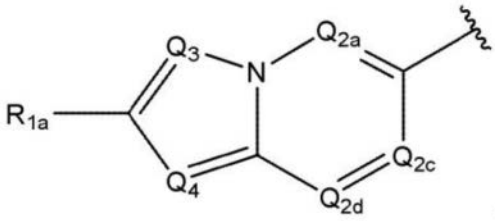
X选自：

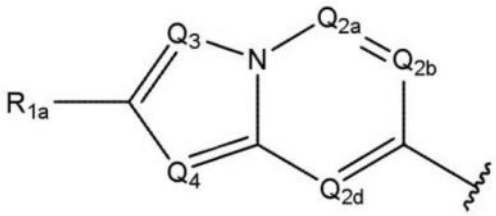

;


;


;


;


；和



其中

Q_1选自NH、N-C_{1-4}烷基、O或S；

Q_{2a}选自N或CR_{2a}；

Q_{2b}选自N或CR_{2b}；

Q_{2c}选自N或CR_{2c}；

Q_{2d}选自N或CR_{2d}；

Q_3选自N或CR_{1b}；

Q_4选自N或CR_{1x}；

所满足的前提是Q_1、Q_{2a}、Q_{2b}、Q_{2c}、Q_{2d}、Q_3和Q_4中不多于3个是氮；R_{1a}选自：

(i)C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，其各自任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代；或者

(ii)下式基团：

$-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

其中

p是选自0、1、2或3的整数，

R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

(i)氢(包括氘)，

(ii)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代,其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基;并且其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地进一步被卤素、氰基或羟基取代;

(iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基,其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代,其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基;

(iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环或者螺环环体系,其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基;

R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自:

(i)氢(包括氘);

(ii)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代,其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基;

(iii)具有下式的基团:

-$(CR_{1g}R_{1h})_q$-T_1

其中:

q是0、1、2、3、4、5或6;

R_{1g}和R_{1h}独立地选自:

a)氢;

b)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个更多个取代基取代,其中R_{1ga}和R_{1ha}是H或C_{1-2}烷基;并且其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代;

c)芳基-C_{1-6}烷基、杂芳基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基,其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1ga}和R_{1ha}是H或C_{1-2}烷基;或者

d)R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环,其任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1ga}和R_{1ha}是H或C_{1-2}烷基;并且

T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或-S(O)$_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系,其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或-S(O)$_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基;

(iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环,其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或-S(O)$_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基,和/

或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基；

R_{1b}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

R_{1x}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

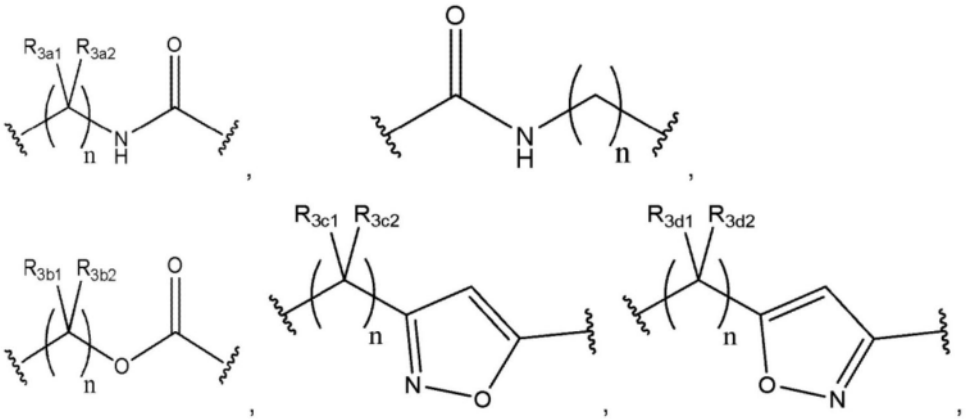
$-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

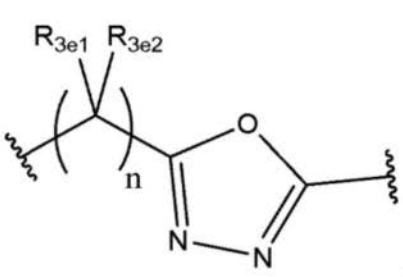
其中

L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基或氧代取代的C_{1-3}亚烷基；

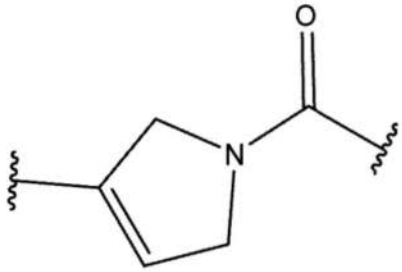
L_{2b}不存在或者选自O、S、SO、SO_2、$N(R_n)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_n)$、$N(R_n)$C(O)、$N(R_n)$C(O)$N(R_o)$、$S(O)_2N(R_n)$或$N(R_n)SO_2$，其中R_n和R_o各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基、NR_pR_q、OR_p、C(O)R_p、C(O)OR_p、OC(O)R_p、C(O)$N(R_p)R_q$、$N(R_r)$C(O)R_p、$S(O)_yR_p$(其中y是0、1或2)、$SO_2N(R_p)R_q$、$N(R_r)SO_2R_p$或$(CH_2)_zNR_pR_q$(其中z是1、2或3)的一个或更多个取代基取代，其中R_p和R_q各自独立地选自氢或C_{1-4}烷基；Y选自：

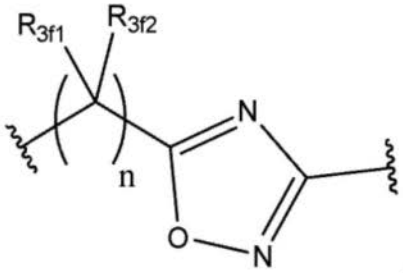



R3e1
R3e2
O
n
N
N

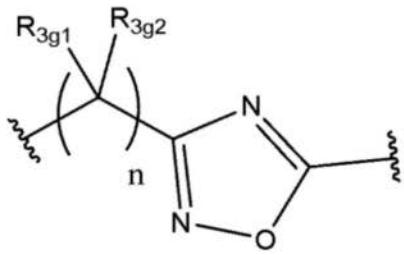
,


O
N

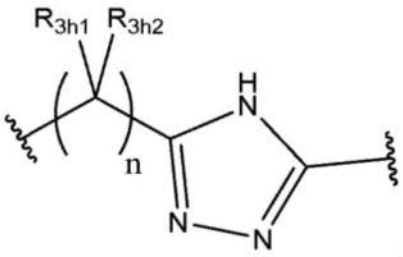
,


R3f1
R3f2
N
n
O
N

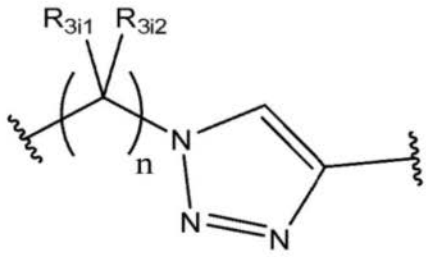
,


R3g1
R3g2
N
n
N
O

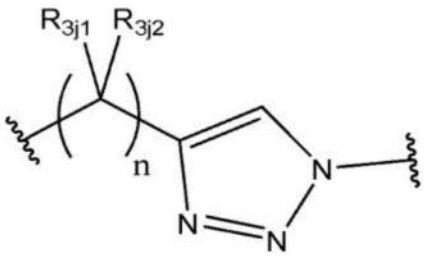
,


R3h1
R3h2
H
N
n
N
N

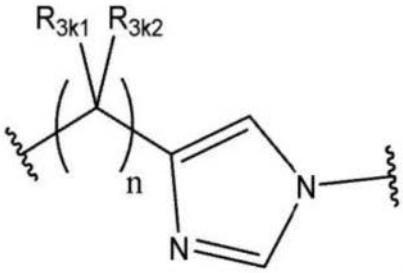
,


R3i1
R3i2
N
n
N
N

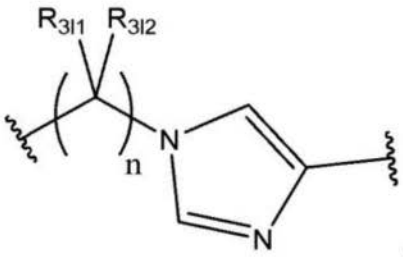
,


R3j1
R3j2
n
N
N
N

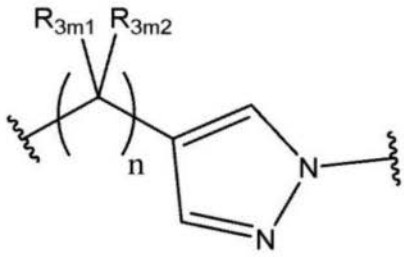
,


R3k1
R3k2
n
N
N

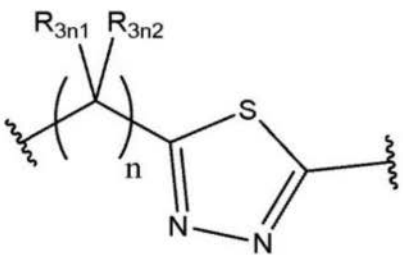
,

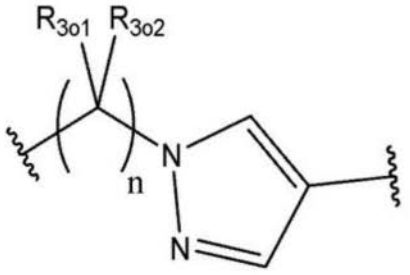

R3l1
R3l2
N
n
N

,

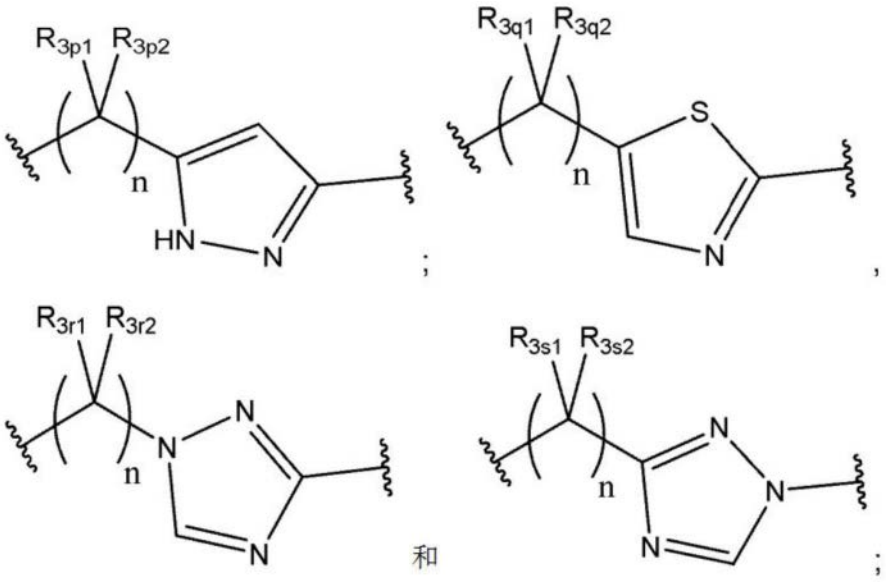

R3m1
R3m2
n
N
N

,


R3n1
R3n2
S
n
N
N


R3o1
R3o2
N
n
N

和



其中：

R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢(包括氘)、C_{1-6}烷基、C_{3-4}环烷基、羟基和卤素；并且其中C_{1-6}烷基或C_{3-4}环烷基任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代；

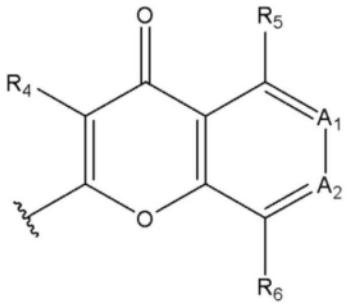
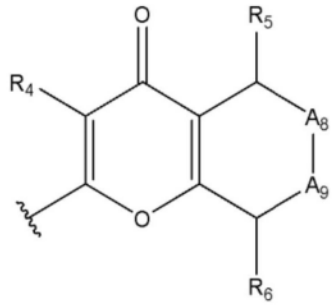
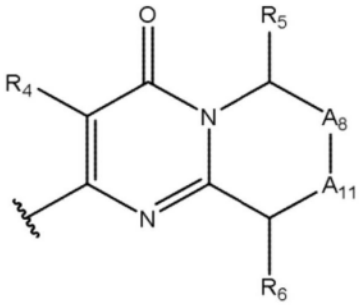
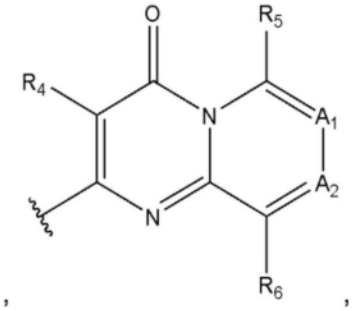
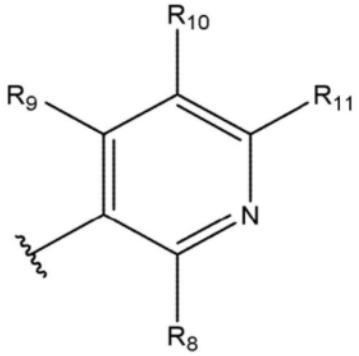
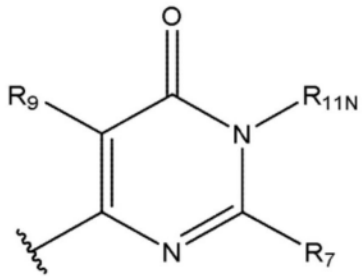
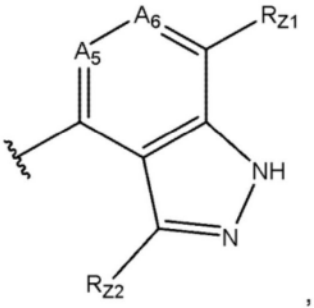
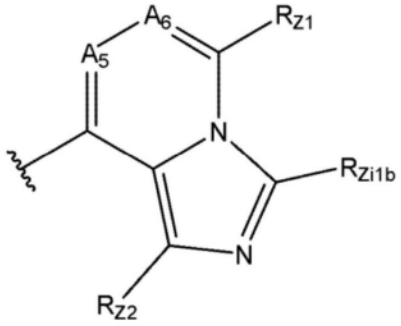
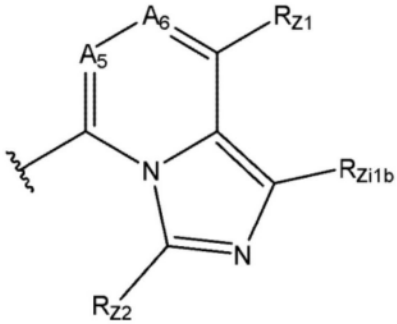
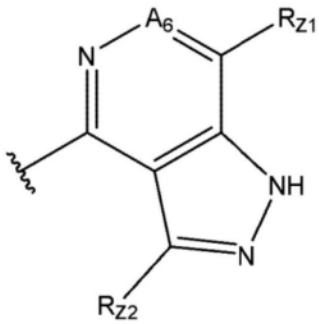
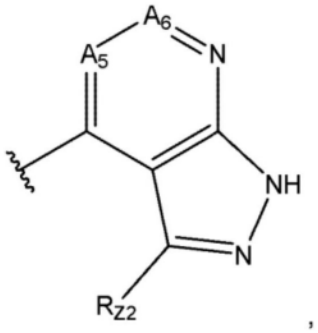
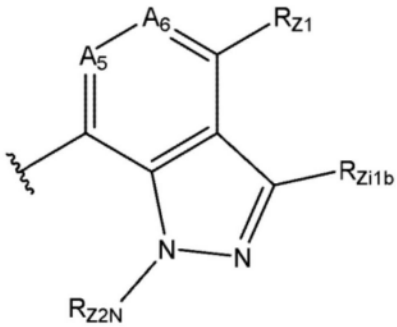
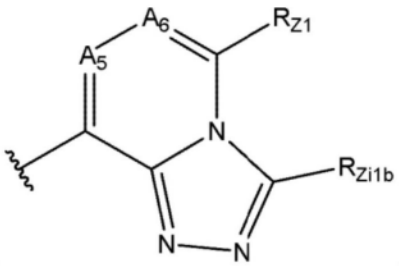
R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2-}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢或卤素；

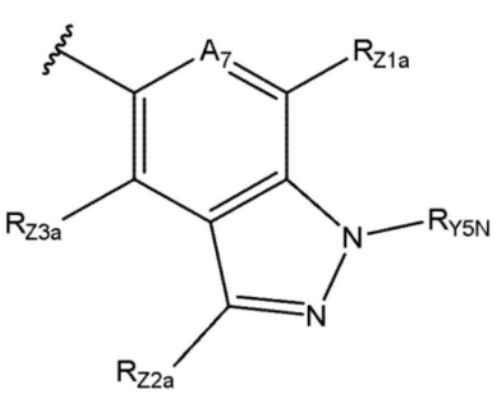
前提是R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3i1}、R_{3l1}、R_{3o1}、R_{3r1}、R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3i2}、R_{3l2}、R_{3o2}和R_{3s1}在n＝1或者在n＝2且其所连接的碳原子与氧或氮原子连接时不能是卤素；

或者R_{3a1}与R_{3a2}、R_{3b1}与R_{3b2}、R_{3c1}与R_{3c2}、R_{3d1}与R_{3d2}、R_{3e1}与R_{3e2}、R_{3f1}与R_{3f2}、R_{3g1}与R_{3g2}、R_{3h1}与R_{3h2}、R_{3i1}与R_{3i2}、R_{3j1}与R_{3j2}、R_{3k1}与R_{3k2}、R_{3l1}与R_{3l2}、R_{3m1}与R_{3m2}、R_{3n1}与R_{3n2}、R_{3o1}与R_{3o2}、R_{3p1}与R_{3p2}、R_{3q1}与R_{3q2}、或R_{3r1}与R_{3r2}、或R_{3s1}与R_{3s2}可连接，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成螺稠合C_{3-4}环烷基，其任选地被选自卤素、甲基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代；

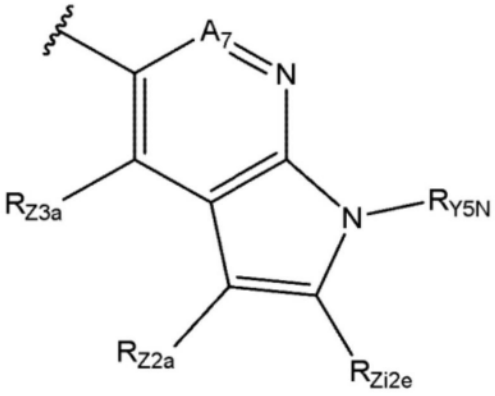
n是0、1或2；

Z选自：

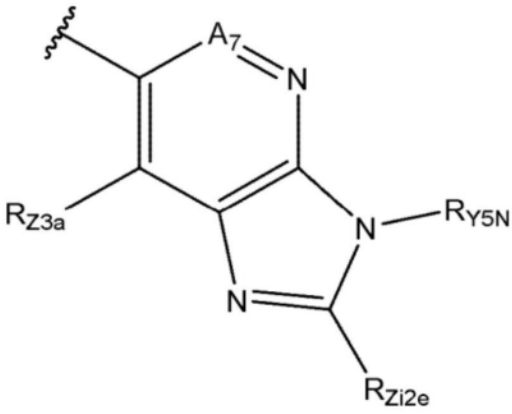















A7
RZ1a
RZ3a
N
RY5N
N
RZ2a

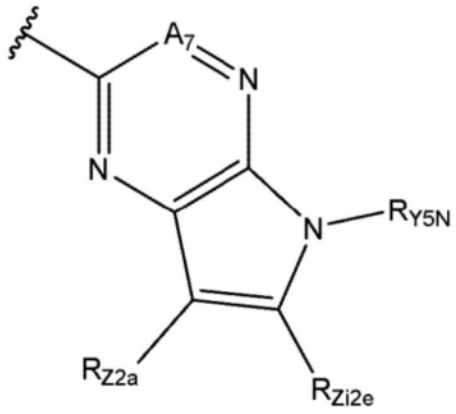
,


A7
N
RZ3a
N
RY5N
RZ2a
RZi2e

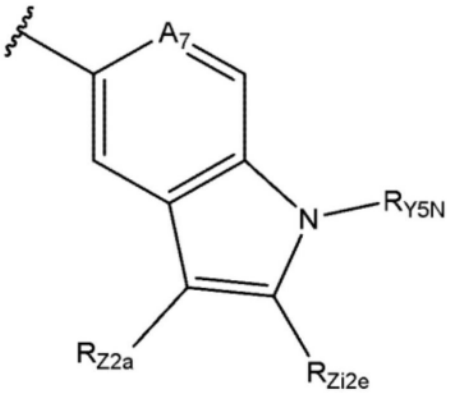
,

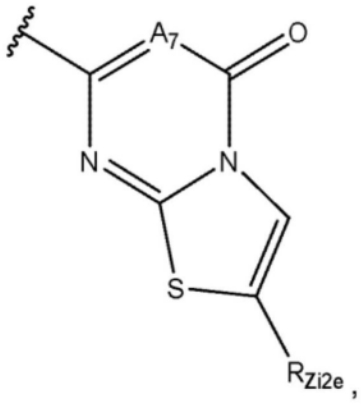

A7
N
RZ3a
N
RY5N
N
RZi2e

,

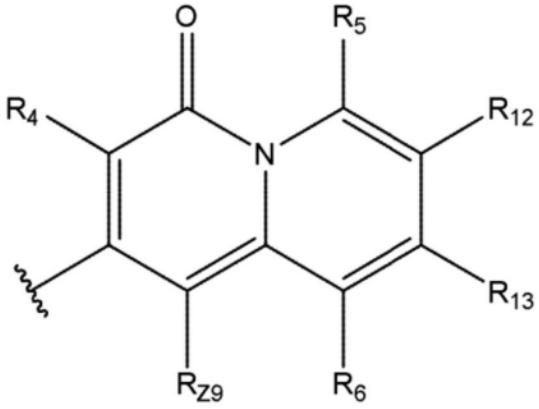

A7
N
N
N
RY5N
RZ2a
RZi2e

,

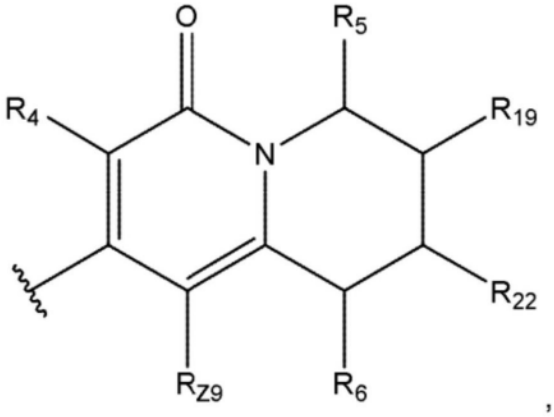

A7
N
RY5N
RZ2a
RZi2e


A7
O
N
N
S
RZi2e

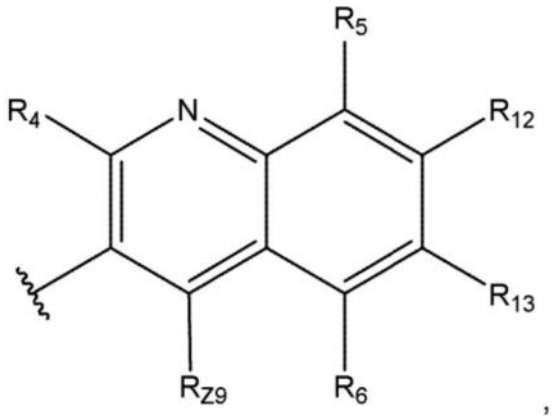
,


O
R5
R4
R12
N
R13
RZ9
R6

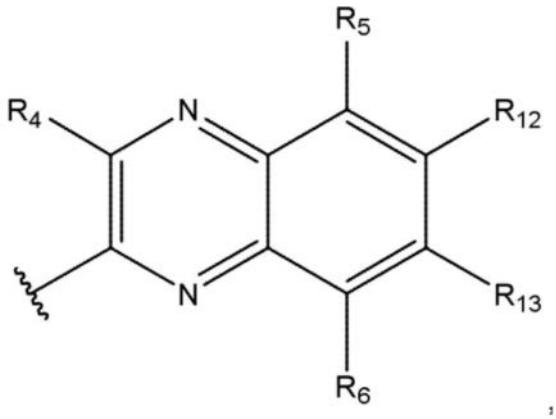
,


O
R5
R4
R19
N
R22
RZ9
R6

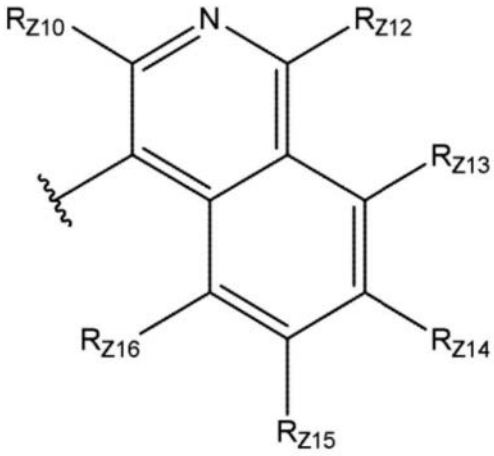
,



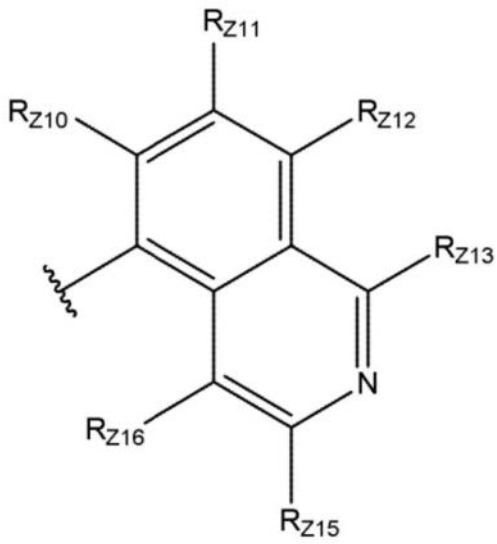
，



，



，和



，

其中：

R_4选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

R_5选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

R_6选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

R_8、R_9、R_{10}和R_{11}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2CH_3$、$-NHC(O)CH_3$和$-C(O)NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基；或者

R_9与R_{10}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R_{10}与R_{11}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，其中稠合的5或6元饱和或不饱和环体系可任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ia}R_{1ja}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ia}R_{1ja}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ia}$和$R_{1ja}$是H或$C_{1-2}$烷基；

R_7和R_{11N}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基和C_{1-6}烷基；

R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和$-O-C_{3-6}$环烷基，其中C_{3-6}环烷基和$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一

种或更多种取代；

R_{Z2}和R_{Z2a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

R_{Z3a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

R_{Zi1b}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

R_{Zi2e}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

R_{Y5N}和R_{Z2N}选自氢或C_{1-4}烷基；

R_{Z9}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

R_{Z10}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

R_{Z11}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

R_{Z12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

R_{Z13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

R_{Z14}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

R_{Z15}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

R_{Z16}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

A_1选自CR_{12}和N；

A_2选自CR_{13}和N；

A_5选自CR_{16}和N；

A_6选自CR_{17}和N；

A_7选自CR_{18}和N；

A_8选自$CR_{19}R_{20}$和NR_{21}；

A_9选自$CR_{22}R_{23}$和NR_{24}；

A_{11}选自$CR_{28}R_{29}$和NR_{30}；

R_{12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基)；

R_{13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基)；

R_{16}和R_{18}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4}-环烷氧基；

R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元碳连接的杂环基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；其中任意C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基；

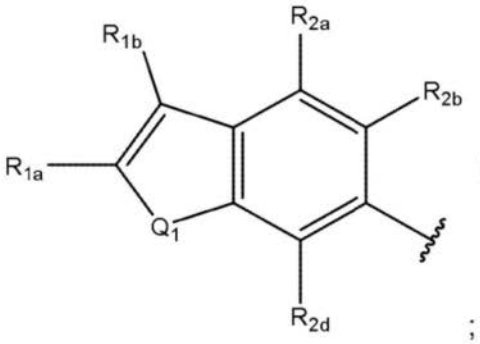
R_{19}和R_{20}选自氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基；

R_{22}和R_{23}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基；

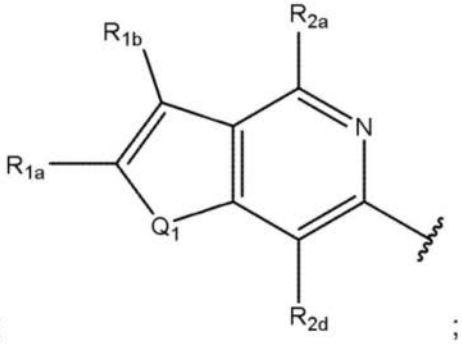
R_{28}和R_{29}选自氢、卤素、甲氧基和甲基；

R_{21}、R_{24}和R_{30}是氢或C_{1-4}烷基。

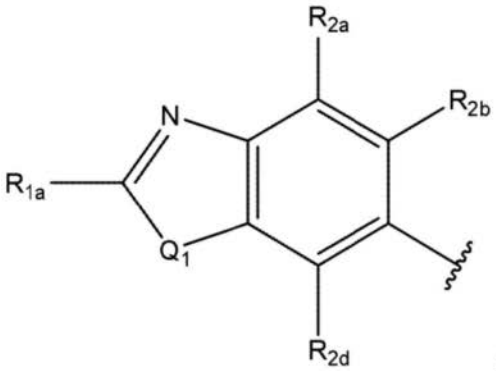
2.根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中X选自：



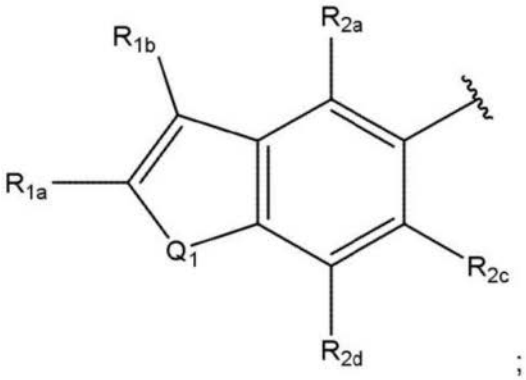
；



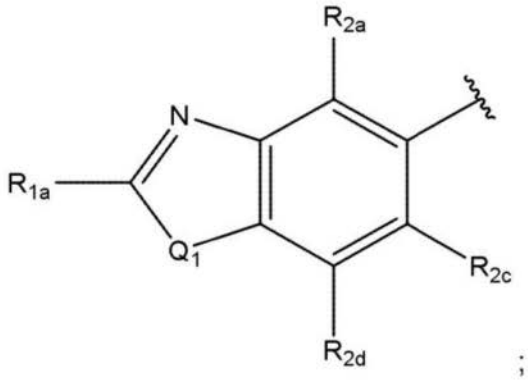
；



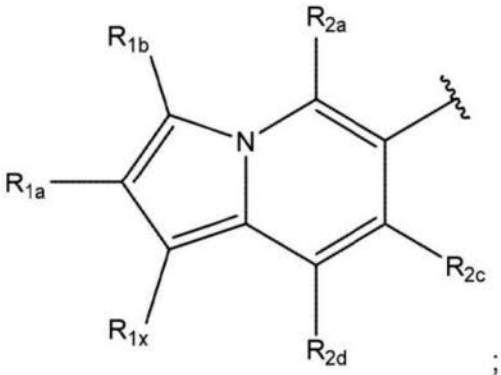
；

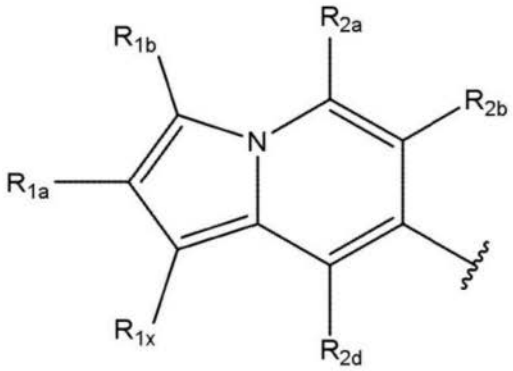


；



；

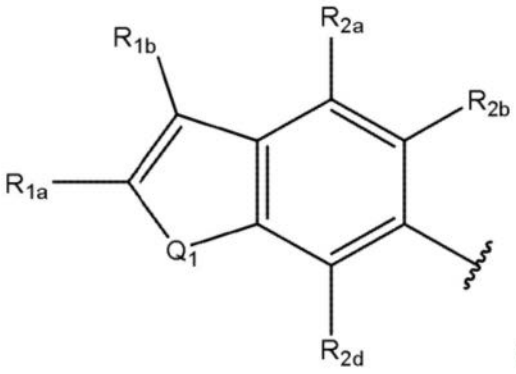
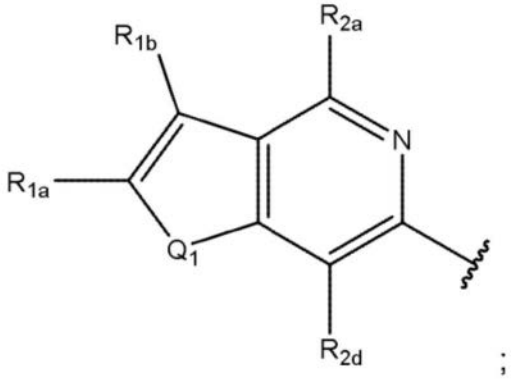




；和

其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{1x}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}根据权利要求1所限定。

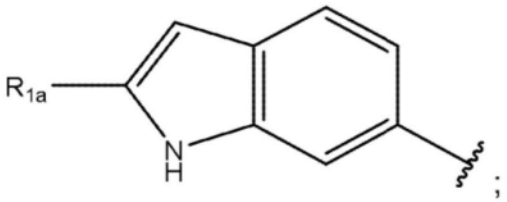
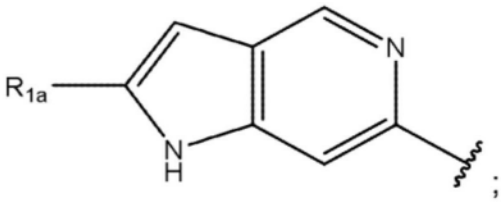
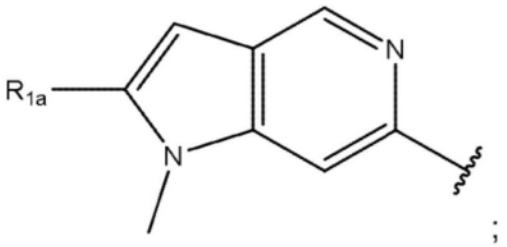
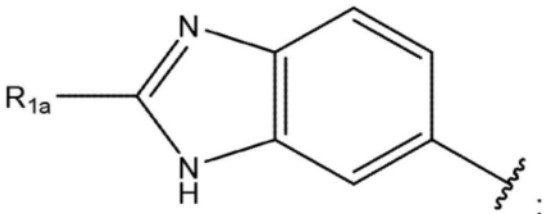
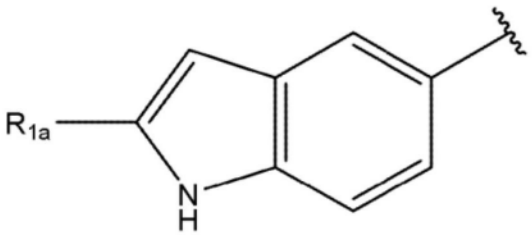
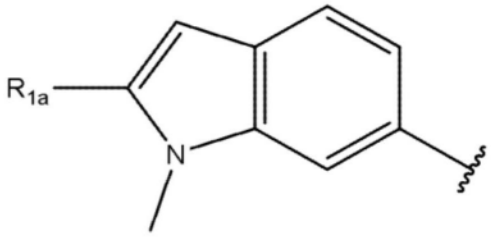
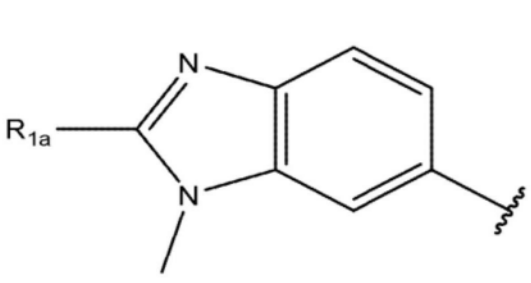
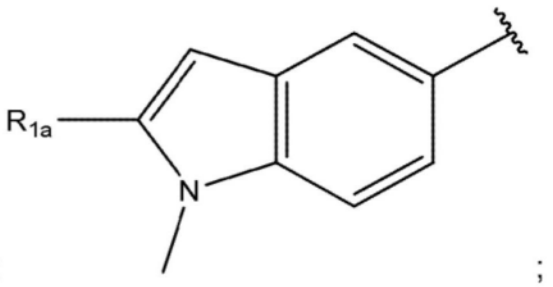
3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物，其中X选自：

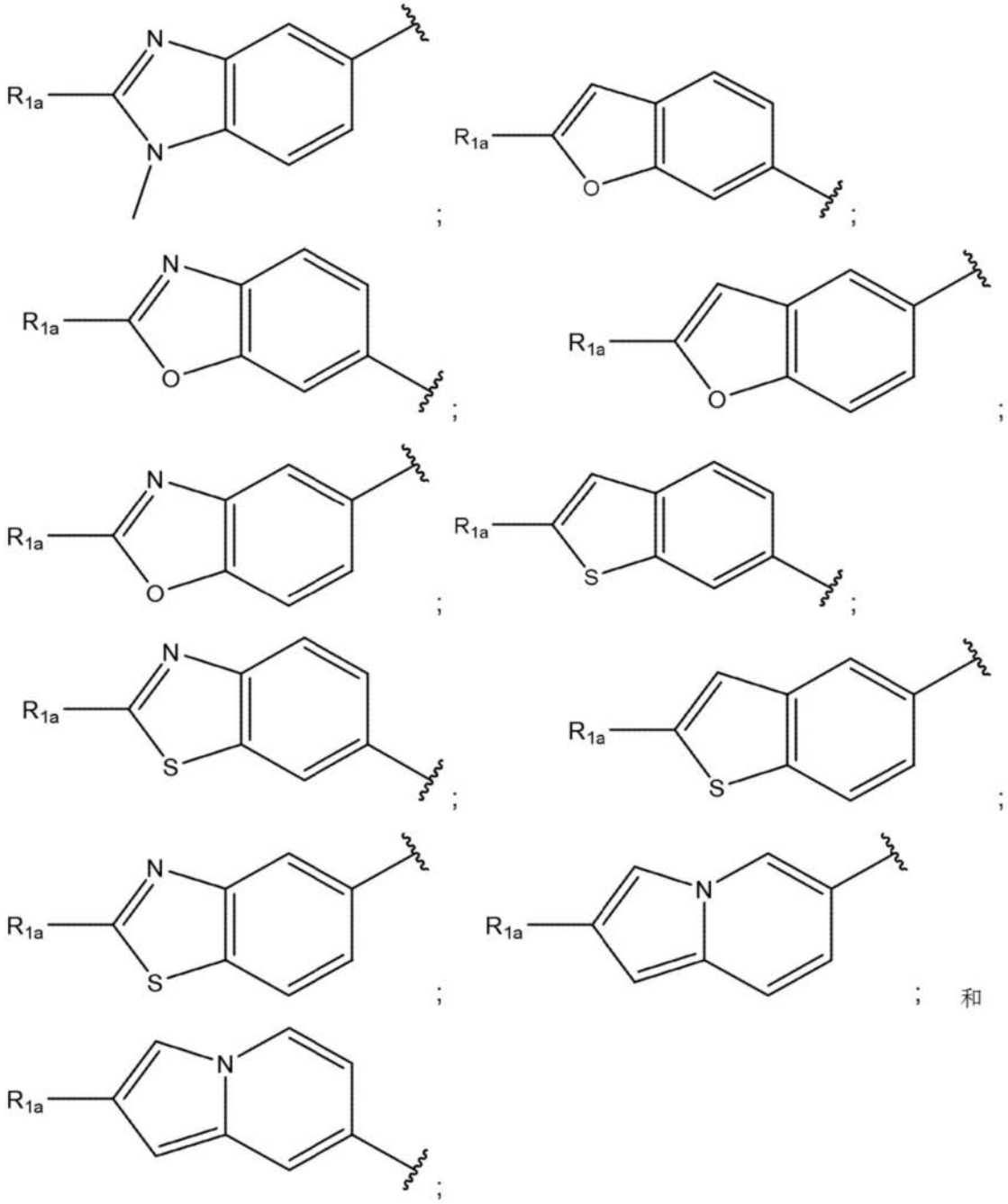



其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}根据权利要求1所限定。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中Q_1选自NH或N-C_{1-4}烷基。

5.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物或其可药用盐，其中X选自：



其中R_{1a}根据权利要求1或权利要求2所限定。

6.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R_{1a}选自:

(i)C_{1-4}烷基,其任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代;或者

(ii)下式基团:

$-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

其中

p是选自1或2的整数;

R_{1c}和R_{1d}独立地选自:

(i)氢(包括氘),

(ii)C_{1-3}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;并且其中-O-$C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代;

(iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系,其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;

R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自:

(i)氢(包括氘);

(ii)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代,其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基;

(iii)具有下式的基团:

$-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

其中:

q是0、1、2或3;

R_{1g}和R_{1h}独立地选自:

a)氢(包括氘);或者

b)C_{1-3}烷基,其任选地被选自以下的一个更多个取代基取代:氰基;氧代;羟基;C_{1-3}烷氧基;卤素;C_{1-4}卤代烷氧基;-O-C_{3-4}环烷基,其中-O-C_{3-4}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代;$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$,其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基;或者

c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环,其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代,其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基;

并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系,其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基;

(iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环,其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基,和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合,其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基;其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

7.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

$-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

其中

p是选自1或2的整数；

R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

(i)氢(包括氘)，或者

(ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-3}卤代烷氧基、-O-C_{3-4}环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

(iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自：

(i)氢(包括氘)；

(ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

(iii)具有下式的基团：

$-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

其中：

q是0、1、2或3；

R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

a)氢(包括氘)；

b)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中-O-$C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；或者

c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

(iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷

氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基。

8.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

$-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

其中

R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

R_{1f}是具有下式的基团：

$-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

其中：

q是1；

R_{1g}和R_{1h}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

并且T_1选自C_{3-4}环烷基、杂环基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代，

其中任意烷基或烷氧基任选地进一步被选自氰基、羟基或卤素的一个或更多个取代基取代。

9.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R_{1a}是下式基团：

$-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

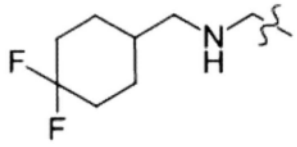
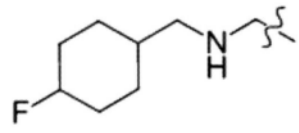
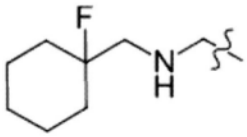
其中

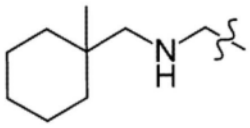
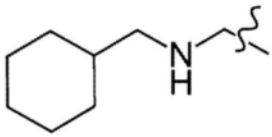
p是1；

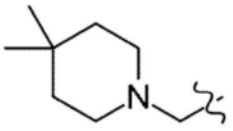
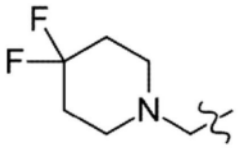
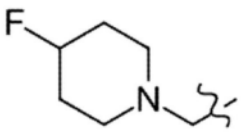
R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

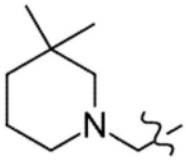
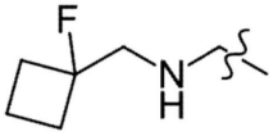
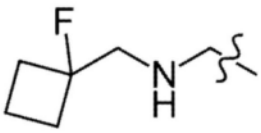
R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

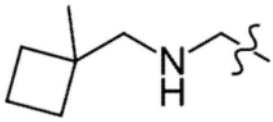
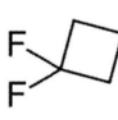
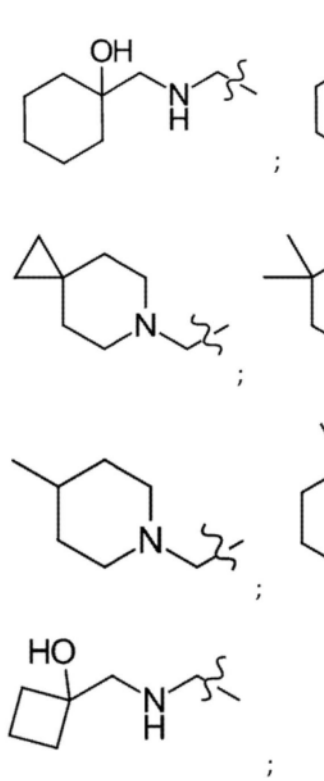
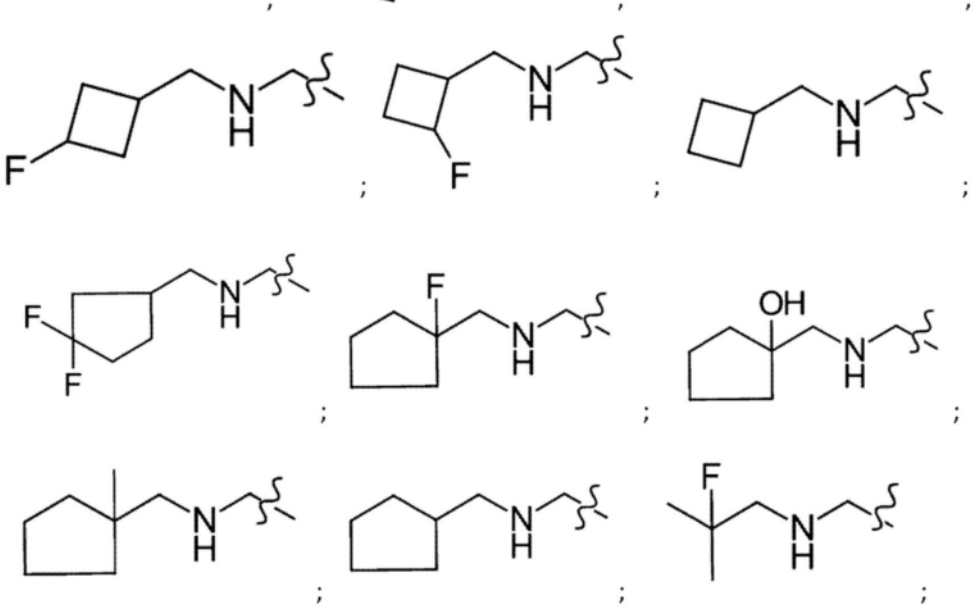
10.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物，其中R_{1a}选自：

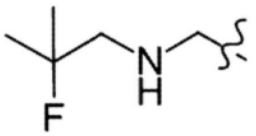
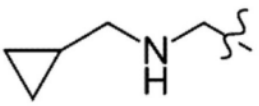
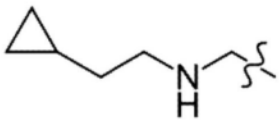
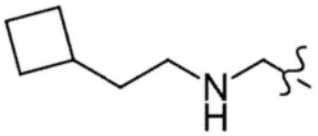
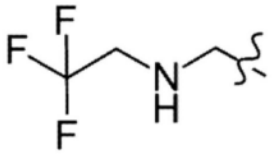
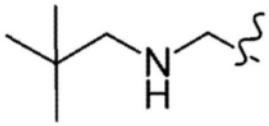
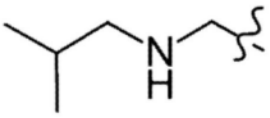
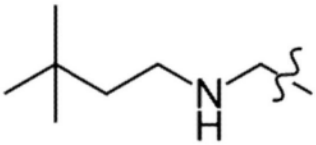
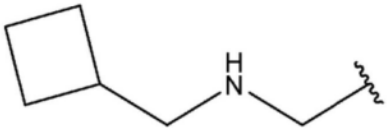
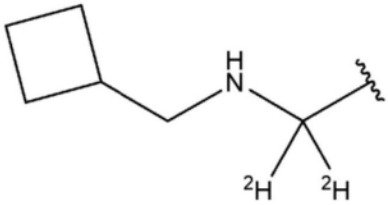
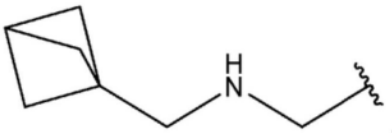
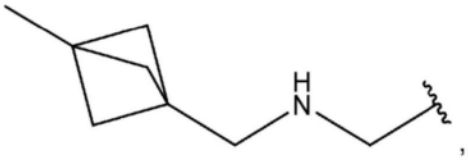
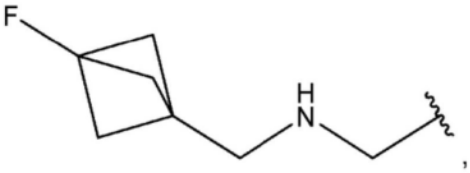
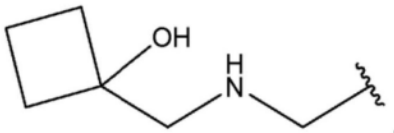
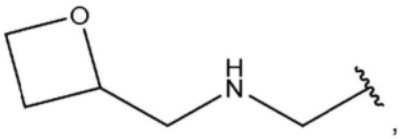
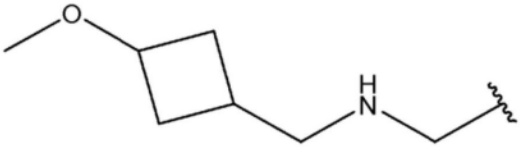
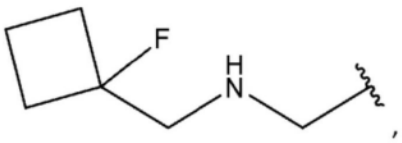
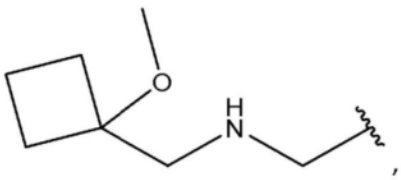
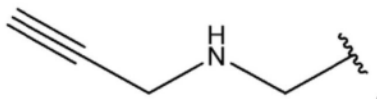
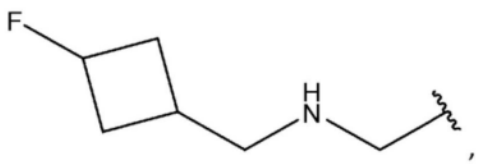
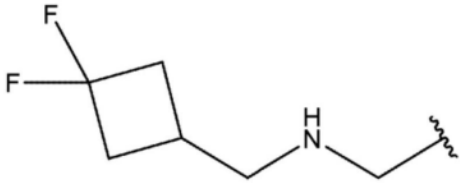

;

;

;

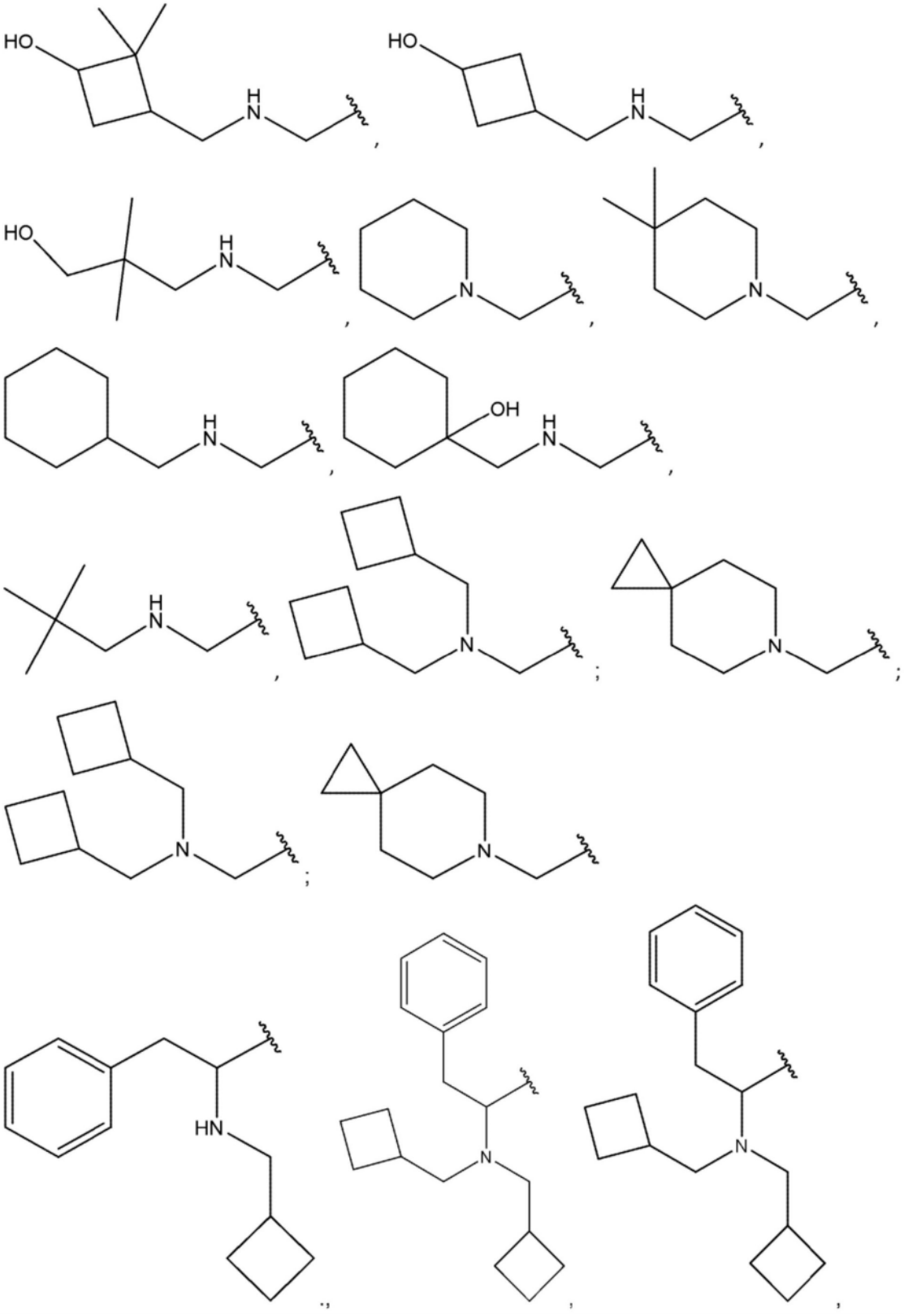
;

;

;

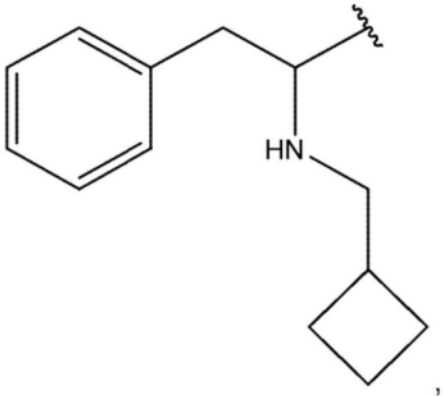
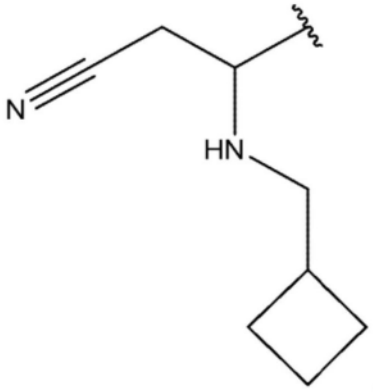
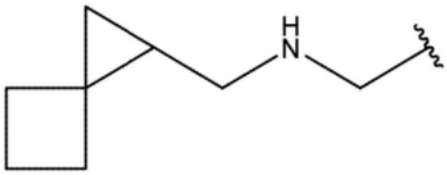
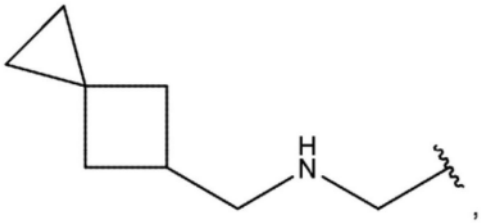
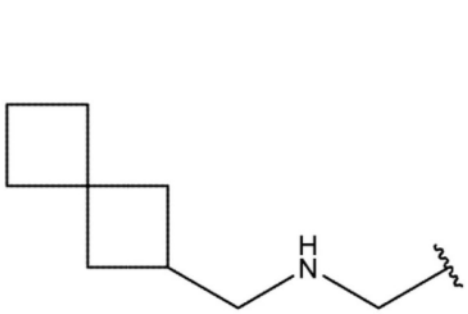
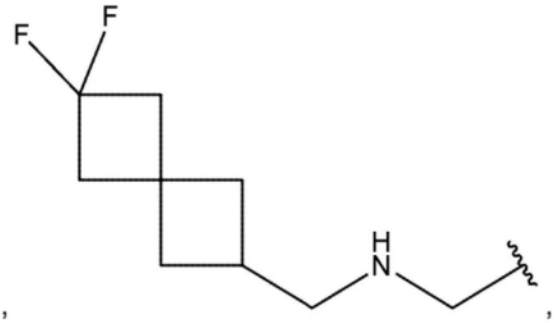
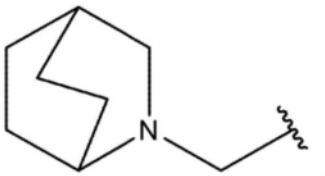
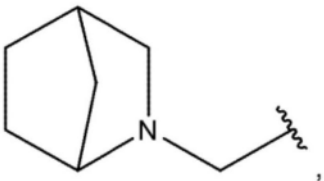
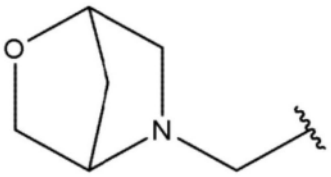
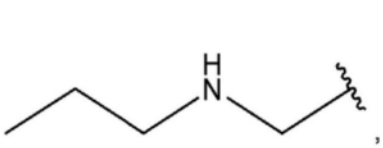
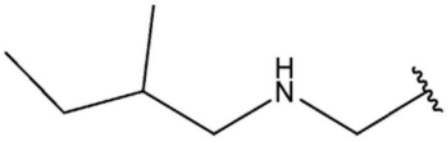
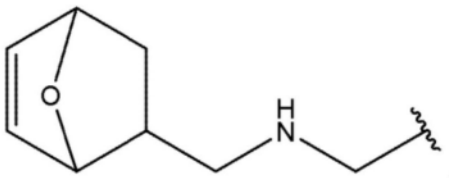
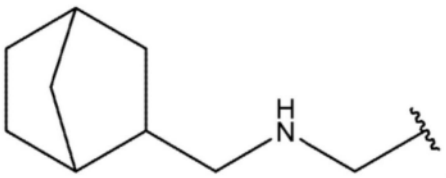
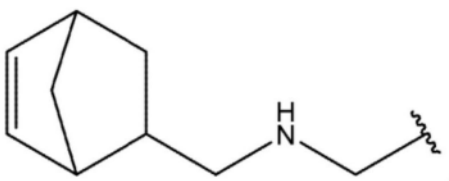
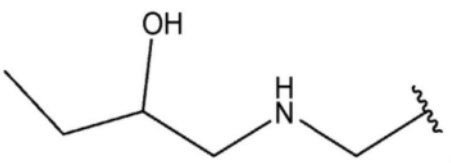
;

;

;

;

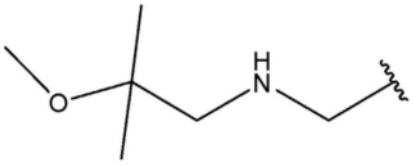
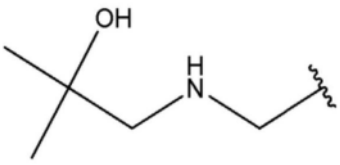
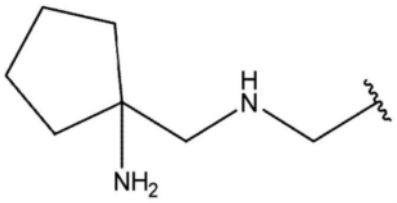
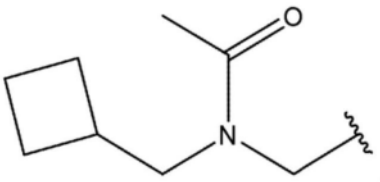
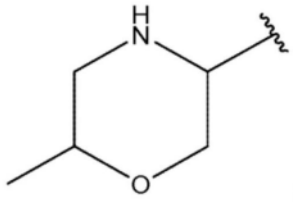
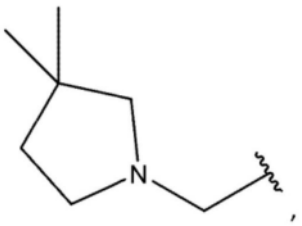
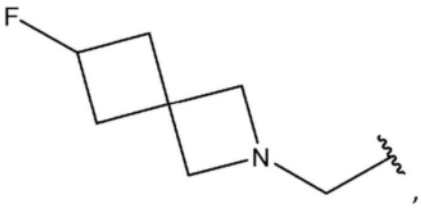
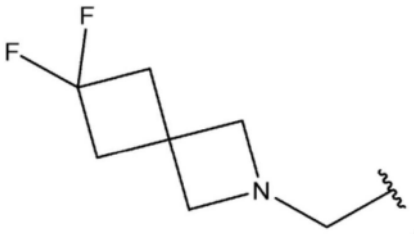
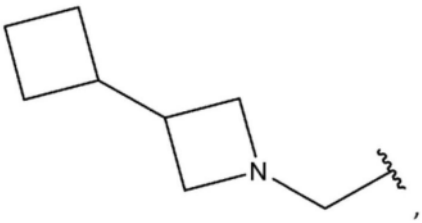
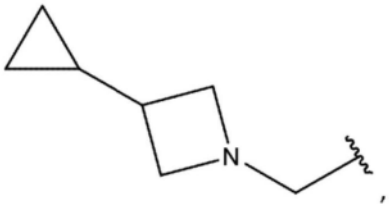
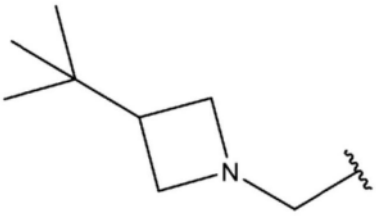
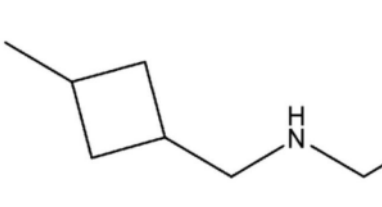
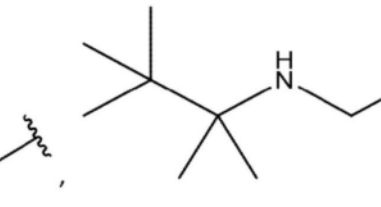
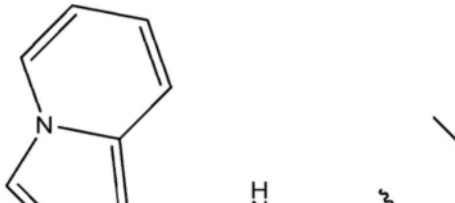
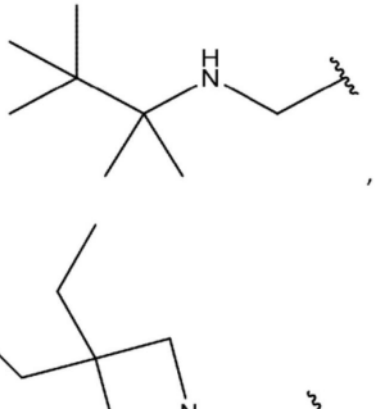
;

;

;

;

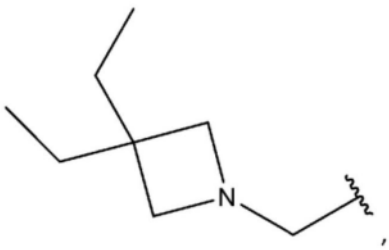
;

;

;

;


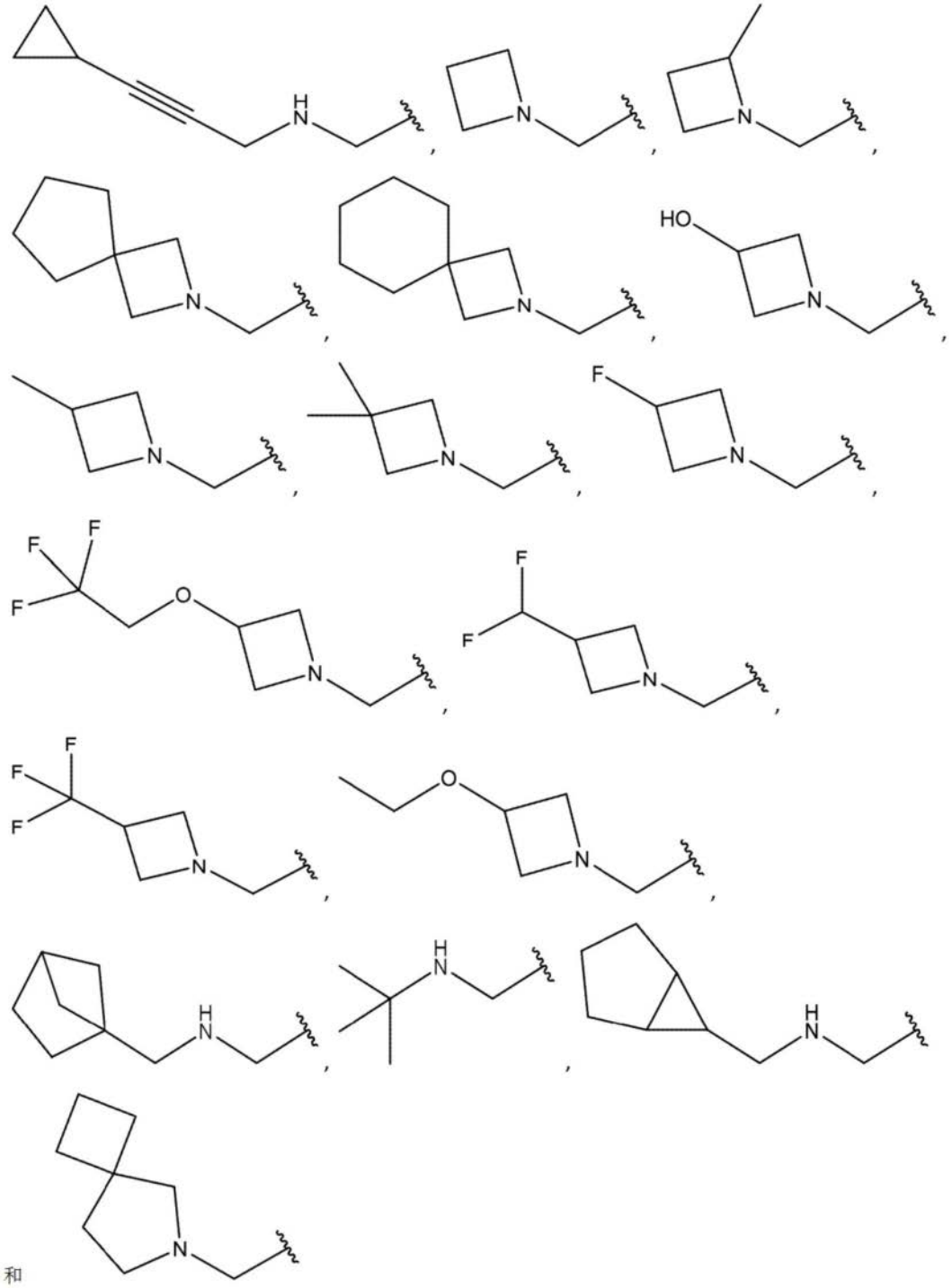

;

;

;

;

;

;

;

;

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.




,

,

,

,

;

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



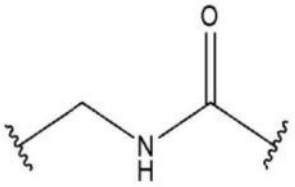
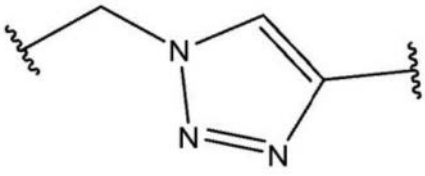
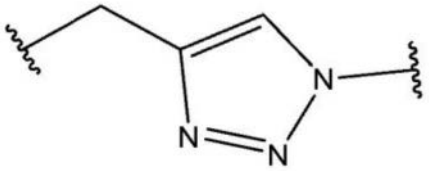
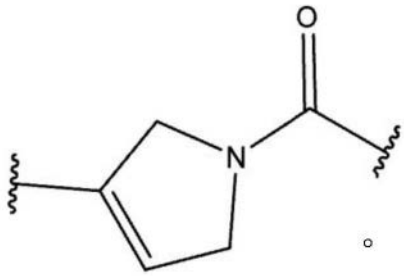
和

。

11.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1b}选自氢、卤素或C_{1-2}烷基。

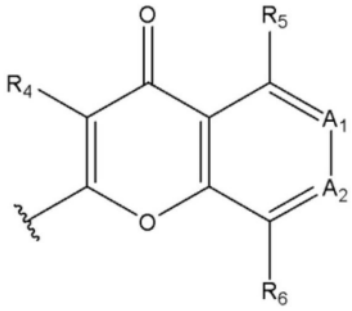
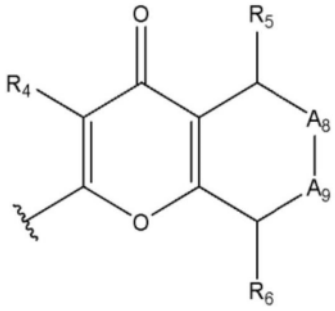
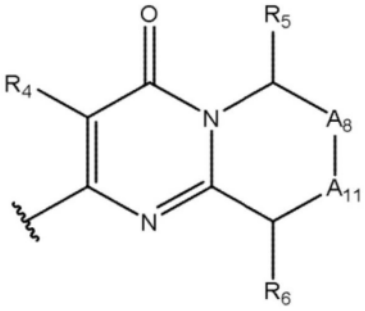
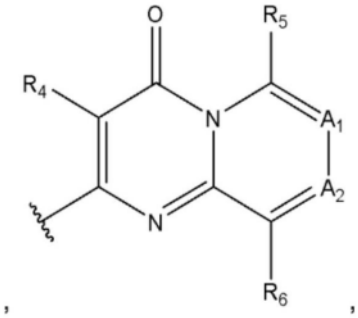
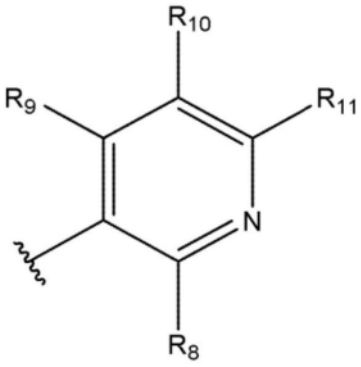
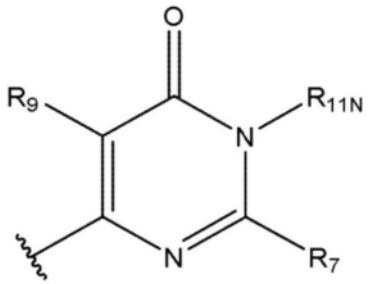
12.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基。

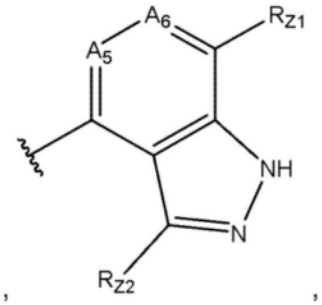
13.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中Y选自：

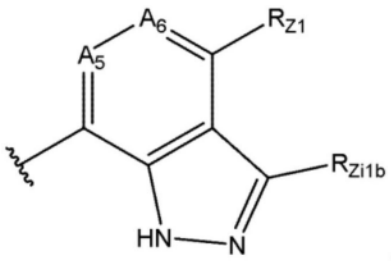
和

14.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Z选自:

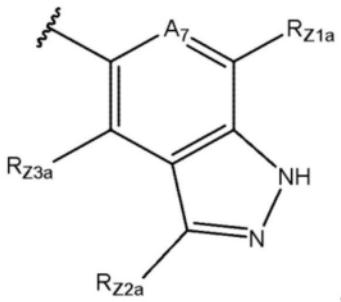








A6
RZ1
A5
NH
N
RZ2

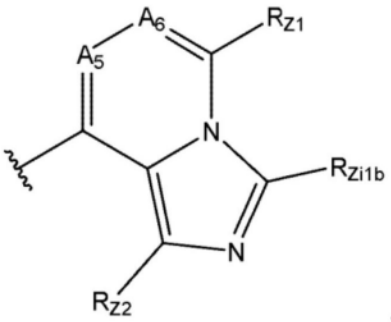
,


A6
RZ1
A5
RZi1b
HN
N

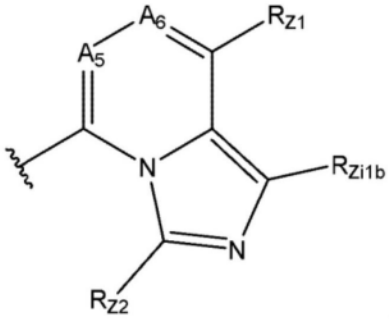
,


A7
RZ1a
RZ3a
NH
N
RZ2a

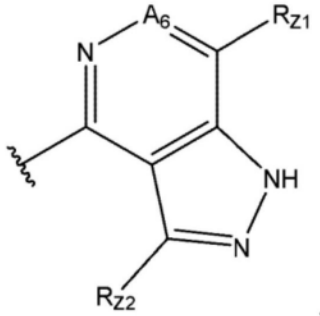
,


A6
RZ1
A5
N
RZi1b
N
RZ2

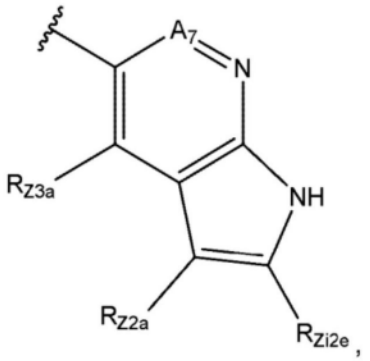
,


A6
RZ1
A5
N
RZi1b
N
RZ2

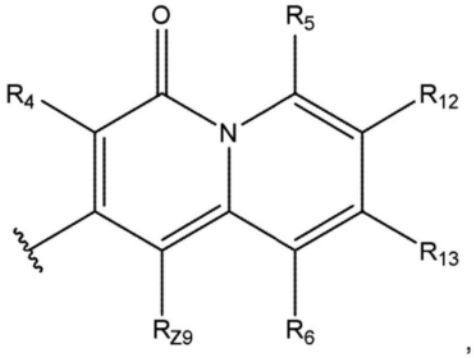
,


A6
RZ1
N
NH
N
RZ2

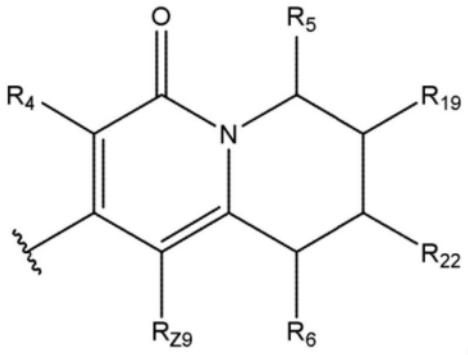
,


A7
N
RZ3a
NH
RZ2a
RZi2e

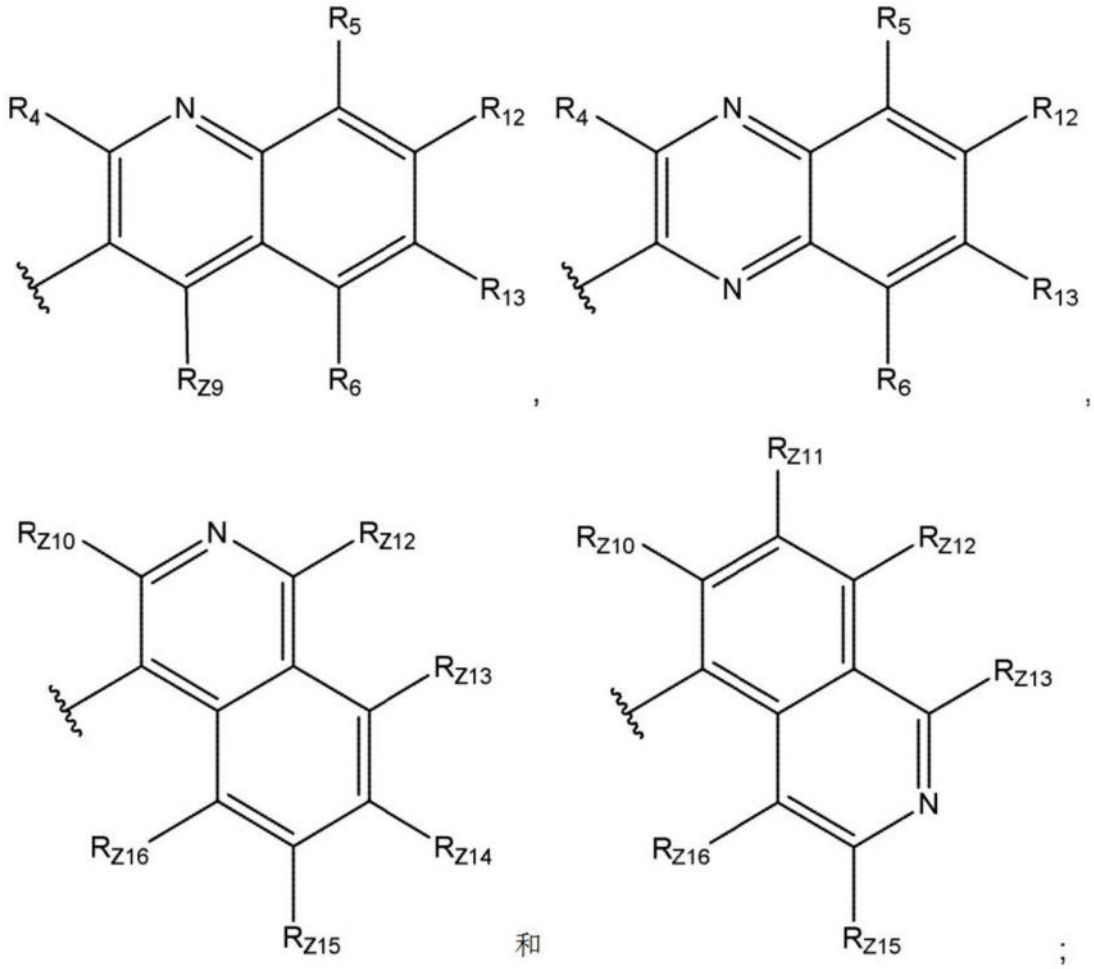
,


O
R5
R4
R12
N
R13
RZ9
R6

,


O
R5
R4
R19
N
R22
RZ9
R6

,



其中A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、A_8、A_9、A_{11}、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{11N}、R_{12}、R_{13}、R_{19}、R_{22}、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z2N}、R_{z9}、R_{Z10}、R_{Z11}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}、R_{Z16}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Z1a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}根据前述权利要求中任一项所限定。

15.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中:

(i)R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{11a}、R_{11b}、R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi1b}、R_{Zi2e}、R_{Z9}、R_{Z10}、R_{Z11}、R_{Z12}、R_{Z12a}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}独立地选自氢、甲基、氰基或卤素;并且

R_{Y5N}、R_{Z2N}和R_{11N}选自甲基或氢;

(ii)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基;

(iii)R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}和R_{30}独立地选自氢、卤素、氰基和甲基;

(iv)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r,其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-4}烷基,或者R_q与R_r连接在一起,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环;其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基;

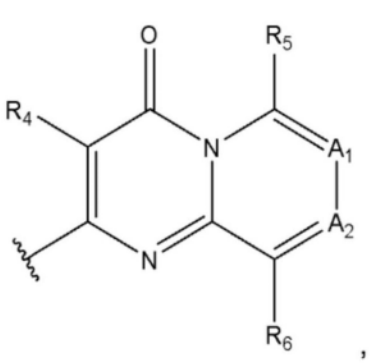
(v)R_{21}、R_{24}和R_{30}独立地选自氢或甲基;

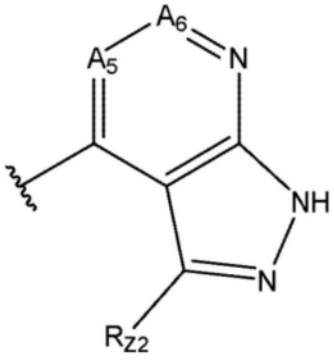
(vi)R_{28}和R_{29}选自氢或卤素、甲氧基和甲基。

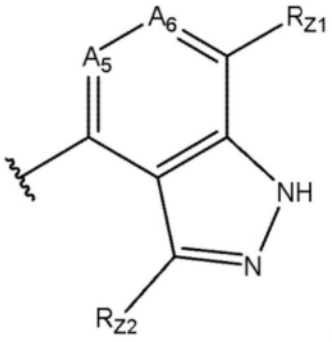
16.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R_{17}选自氢；卤素；氰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}卤代烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}卤代烷氧基；C_{2-4}烯基；C_{2-4}炔基；C_{3-6}环烷基；-O-C_{3-4}环烷基；杂环基；$-(OCH_2CH_2)_m-OCH_3$，其中m是1、2或3；NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢或C_{1-2}烷基；

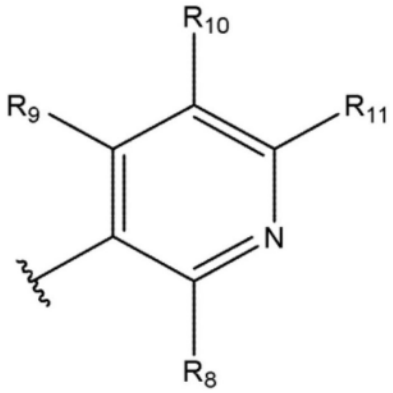
其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或环体系任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素和C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

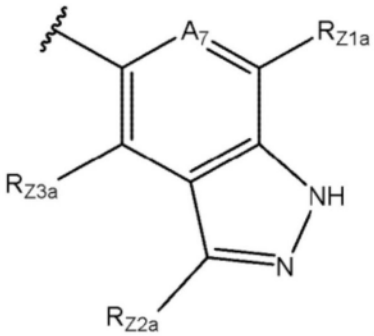
17.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中Z选自：

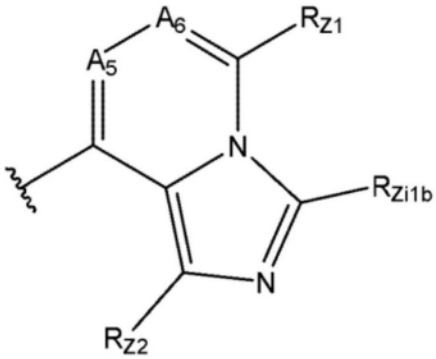


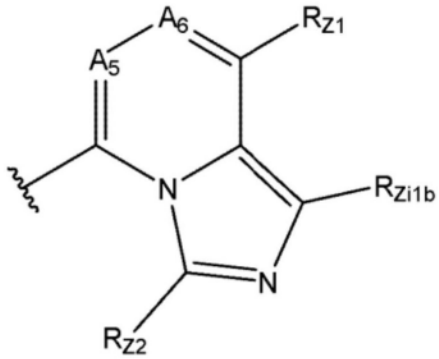
，


，


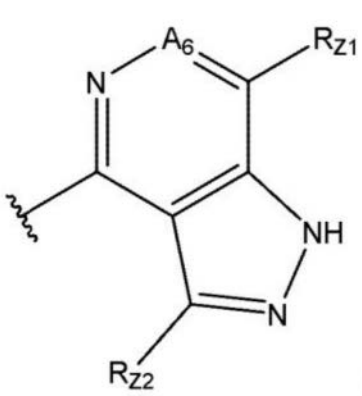
，


，


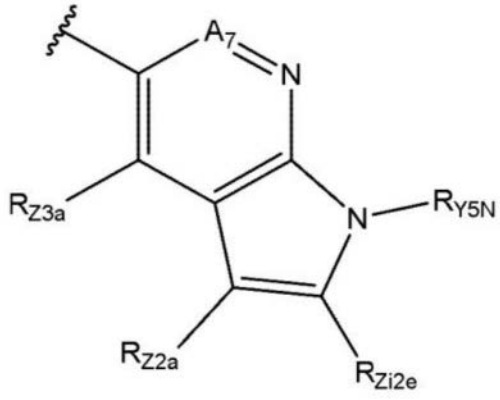
，


，


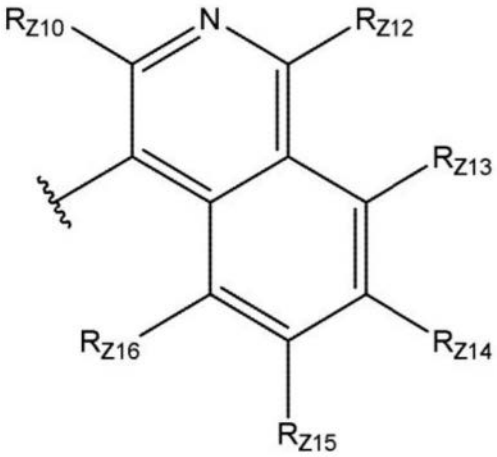
，



；



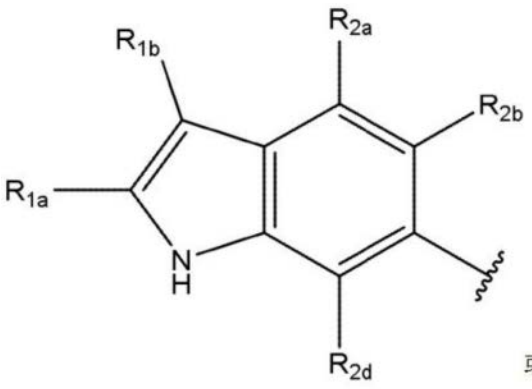
；和



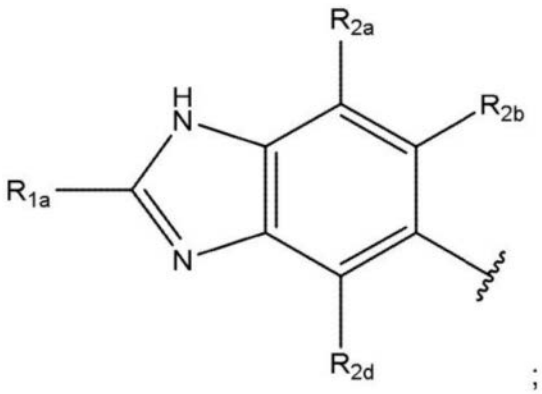
A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、A_8、A_9、A_{11}、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{Y5N}、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}、R_{Z16}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Z1a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}根据前述权利要求中任一项所限定。

18.根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中：

X是

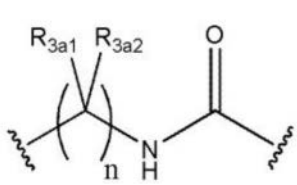


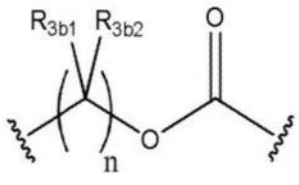
或

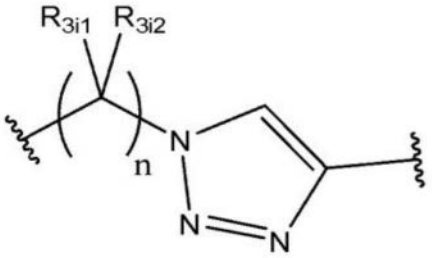


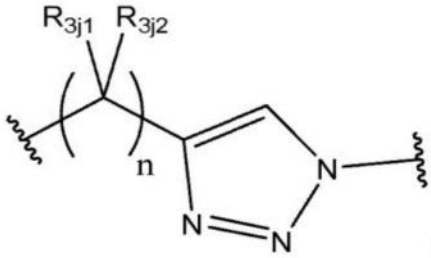
；

Y选自：

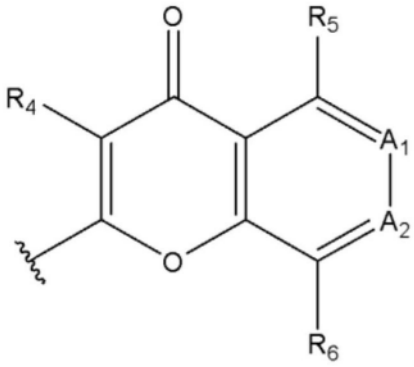

R3a1
R3a2
O
n
N
H
，

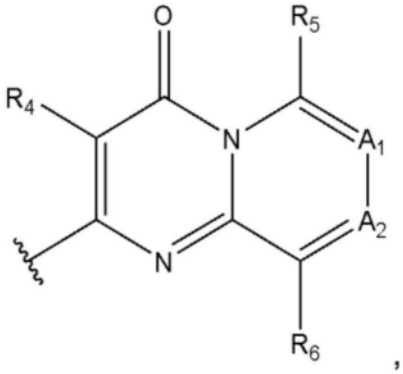

R3b1
R3b2
O
n
O
，

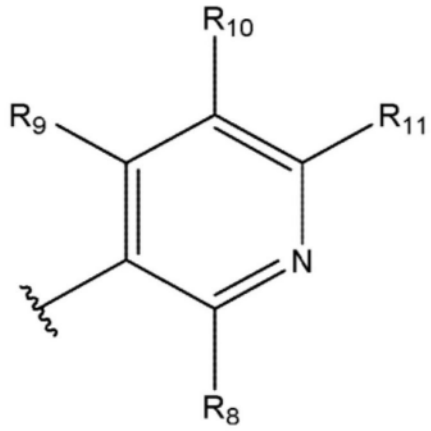

R3i1
R3i2
n
N
N
N
和

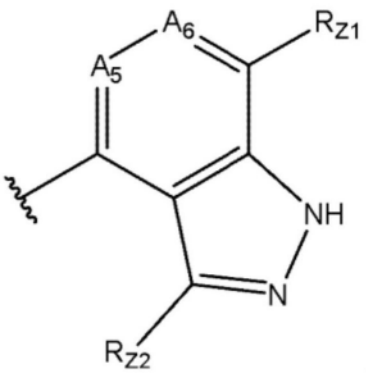

R3j1
R3j2
n
N
N
N
；并且

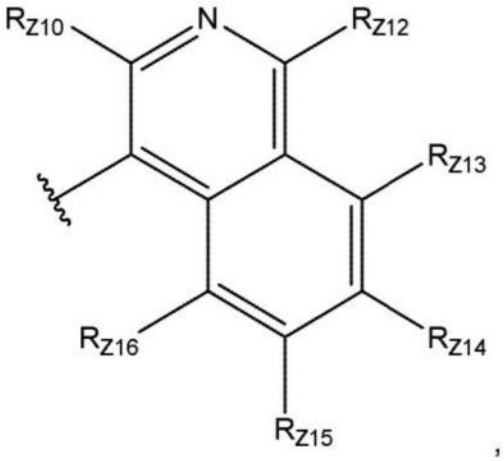
Z选自：


O
R5
R4
A1
A2
O
R6
，

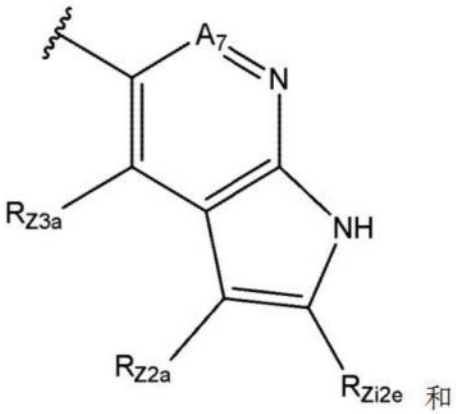

O
R5
R4
N
A1
A2
N
R6
，


R10
R9
R11
N
R8
，

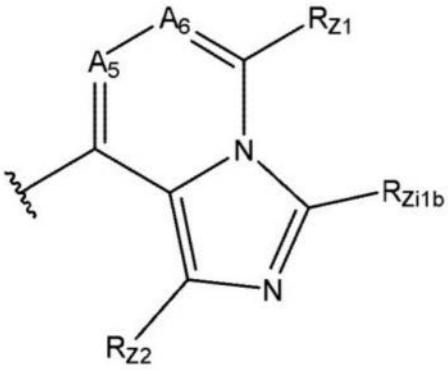

A6
RZ1
A5
NH
N
RZ2
，



，



和



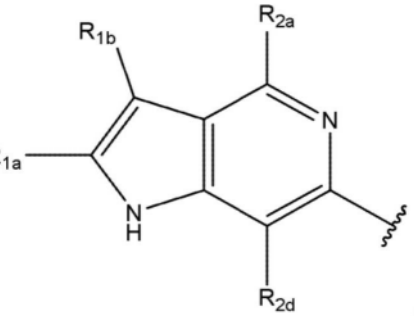
其中：

(i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}根据前述权利要求中任一项所限定；

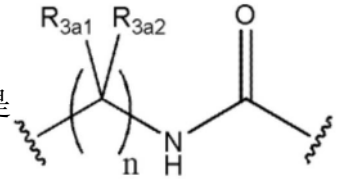
(ii)R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3b1}、R_{3b2}、R_{3i1}、R_{3i2}、R_{3j1}、R_{3j2}和n根据前述权利要求中任一项所限定；并且

(iii)A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、R_4、R_5、R_6、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}、R_{Z16}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi2e}、R_{Zi1b}和R_{Z2}根据前述权利要求中任一项所限定。

19.根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中：

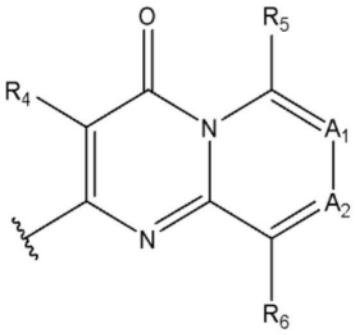
X是 

；

Y是 

并且

；

Z是 

，

(i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}根据前述权利要求中任一项所限定；

(ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}根据前述权利要求中任一项所限定限定;并且

(iii)A_1、A_2、R_4、R_5和R_6根据前述权利要求中任一项所限定。

20.化合物或其可药用盐,所述化合物或其可药用盐选自以下任一种：

N-({2-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(3,3-二氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(1-甲基环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-(2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-(吗啉代甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(1-金刚烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[[2-(1-哌啶基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(4-氟-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2S,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(1-羟基环戊基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2R,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[({双环[2.2.1]庚烷-2-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(2,2-二氟环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环己基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(1-羟基环己基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环戊基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环戊基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[(1-甲氧基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(异丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环己基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[[2-[(丙-2-炔基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(氧杂环丁烷-2-基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶

并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({[(1R,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({[(1S,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({[(1R,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[[2-[(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[N-(环丁基甲基)乙酰氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-{[2-(哌啶-2-基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-3-氟-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丁基甲基氨基)-二氘代-甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吲唑-4-甲酰胺；

N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-(1H-吲哚-6-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-(1H-吲哚-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-(吲哚嗪-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(6-{[4-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]环丙胺；

(1R,2S)-2-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]环戊醇；

N-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基]环戊胺；

N-(环丙基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺；

1-[[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]甲基]环丁醇；

N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺；

N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲胺；

N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺；

N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺；

2-[1-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺；

N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺；

N-(环丁基甲基)-1-[6-[[3-(1H-吲唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺；

N-[[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(苄基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[[环丁基甲基(甲基)氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(丁-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(3-环丙基丙-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[({双环[3.1.0]己烷-6-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({双环[2.1.1]己烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,

2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[(2-{[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[3-(叔丁氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[(2-{[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({6-氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-环丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-环丙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3-叔丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(1-叔丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({[(3-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[(2-{[(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(3,3-二乙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[(2-{[(戊-3-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({八氢环戊[c]吡咯-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.2]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-({2-[({螺[2.3]己烷-1-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(1-甲基环戊基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-(羟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(1-环丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-{[2-({[(1-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.3]己烷-5-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[({[3-(氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(1-{3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-({2-[(叔丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

4-(1-{[2-({2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吲唑；

N-{[2-(2-{2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺；

N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-5-氧代-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-甲酰胺；

N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]501yridine-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

(环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺；

(环丁基甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺；

N-[(2-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺；

N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺；

(环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-

1H-吲哚-2-基}甲基)胺；

N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]-1-[6-[(4-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基三唑-1-基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺；

(环丁基甲基)[(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺；

[(3,3-二氟环丁基)甲基][(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺；

(环丁基甲基)[(6-{[1-(异喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺；

(环丁基甲基)({6-[(1-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺；

3-[1-({2-[({(双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈；

3-[1-({2-[({(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈；

5-甲氧基-3-[1-({2-[({(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-吡啶甲腈；

3-{1-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈；

3-{1-[(2-{(6-氮杂-6-螺[3.4]辛基)甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈；

3-[1-({2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈；

N-((2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟甲吡啶腈；

1-环丁基-N-((6-((4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲胺；

5-氯-3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲吡啶腈；和

2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-6-((4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶。

21.药物组合物，其包含根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其可药用盐，以及一种或更多种可药用赋形剂。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其可药用盐，或者根据权利要求21所述的药物组合物，其用于治疗。

23.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据权利要求21所述的药物组合物,其用于治疗增殖性病症。

24.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据权利要求21所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

25.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据权利要求21所述的药物组合物,其用于治疗白血病。

26.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据权利要求21所述的药物组合物,其用于治疗自身免疫病、神经系统疾病、炎性疾病、感染性疾病或与沉默的X染色体再激活有关的疾病。

作为METTL3抑制剂的多杂环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及作为METTL3(N6-腺苷-甲基转移酶70kDa亚基)活性的抑制剂发挥作用的的某些化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法、包含它们的药物组合物、以及它们在治疗涉及METTL3活性的增殖性病症(例如癌症)、自身免疫病、神经系统疾病、感染性疾病和炎性疾病以及其他疾病或病症中的用途。

背景技术

[0002] N6-甲基腺苷(m6A)是信使RNA的最常见且最丰富的共价修饰,其由该标志的“写入者(writer)”、“擦除者(eraser)”和“读取者(reader)”调节(Meyer&Jaffrey 2014,Niu Y et al,2013,Yue et al 2015)。所有mRNA腺苷中约0.1%至0.5%经m6A修饰(Li Y et al 2015)。体外数据显示,m6A影响mRNA生物学的基本方面,主要是mRNA表达、剪接、稳定性、定位和翻译(Meyer et al,2015;Sledz&Jinek 2016)。M6A修饰是组织特异性的,并且其在非患病组织(例如脑、心脏、肾)以及患病组织和细胞(肺、肾、乳腺和白血病癌细胞)中的发生谱中存在显著变化(Meyer et al 2012)。

[0003] 该m6A修饰及其擦除者和写入者,例如FTO、ALKBH5、甲基转移酶样3(methyltransferese like 3,METTL3)和METTL14与重大疾病,例如实体器官癌、白血病、2型糖尿病、神经精神行为障碍和抑郁症相关(Chandola et al 2015;Koranda et al 2018)。

[0004] RNA甲基转移酶METTL3是催化RNA的m6A修饰的主要但非唯一的酶。其与METTL14(Liu et al 2014,Wang et al 2016)和肾母细胞瘤相关蛋白(Wilm's Tumour Associated Protein,WTAP)(Ping et al 2014)作为异源三聚体复合物存在。催化活性存在于METTL3中,其将甲基从辅因子S-腺苷甲硫氨酸转移至底物RNA,并且METTL14促进底物RNA结合。WTAP将复合物定位在特定的核区域,并且还将RNA底物定位至复合物(Wang X et al 2016)。

[0005] 据报道,METTL3在癌症发生的许多方面中发挥作用(Fry et al 2018)。肺癌细胞系(A549、H1299和H1792)和HeLa细胞中METTL3的遗传敲低导致人肺癌细胞的生长、存活和侵袭降低(Lin S et al 2016)。METTL3在人膀胱癌中显著上调(Cheng et al 2019)。敲低METTL3显著降低了膀胱癌细胞的体外增殖、侵袭和存活以及体内致瘤性。AF4/FMR2家族成员4(AFF4)、NF-κB途径的两个关键调节剂(IKBKB和RELA)以及MYC还被鉴定为METTL3介导的m6A修饰的直接靶标。在肾癌细胞系(CAK-1、CAK-2和ACHN)中,遗传敲低通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号传导途径降低细胞增殖(Li X et al 2017)。

[0006] 最近Barbieri et al(2017)定义了AML白血病所必需的一组RNA修饰酶,并鉴定了METTL3 RNA甲基转移酶的关键白血病途径。在该途径中,METTL3被CCAAT-box结合转录因子CEBPZ稳定地募集到特定的一组活性基因的启动子上,导致各自mRNA的m6A甲基化并提高翻译。一个重要的靶标是数种癌症中的致癌基因SP1,其调节c-MYC表达。与这些发现一致,据

报道METTL3可使其靶标共转录地甲基化。

[0007] 由Barbieri et al.描述的途径对于AML白血病至关重要,因为它的三种组分是AML细胞生长所需的:(i)m6A RNA甲基转移酶METTL3;(ii)将该酶靶向启动子的转录因子CEBPZ;以及(iii)SP1,其翻译依赖于通过METTL3的m6A修饰。总之,Barbieri等的观察结果将METTL3酶活性定义为用于治疗AML的新的候选靶标。

[0008] 在单独的独立研究中,据报道METTL3在控制哺乳动物正常造血细胞和白血病细胞的髓样分化中发挥重要作用(Vu et al 2017)。野生型METTL3而非突变型METTL3(在催化活性方面具有缺陷)的强制表达显著促进人脐带血来源的CD34+造血干/祖细胞(haematopoietic stem/progenitor cell,HSPC)的细胞增殖并抑制细胞分化。METTL3的遗传敲低具有相反的作用。与正常HSPC或其他类型的癌症相比,METTL3在AML中高度表达。人AML细胞系中METTL3的敲低显著诱导细胞分化和凋亡,并在用MOLM-13AML细胞异种移植的小鼠中抑制白血病进展。METTL3的生物学功能可能归因于以m6A依赖性方式促进其mRNA靶标例如MYC、BCL-2和PTEN的翻译。

[0009] 最近,METTL3介导的m6A修饰已被证明在CD4阳性T细胞谱系中的T细胞稳态和信号依赖性诱导mRNA降解中发挥重要作用(Li et al 2017)。小鼠T细胞中METTL3的缺失会破坏T细胞稳态和分化。在淋巴细胞减少的小鼠过继转移模型中,原初Mettl3缺陷型T细胞无法进行稳态扩增并保持原初状态长至12周,从而预防结肠炎。与这些观察结果一致,编码STAT信号传导抑制蛋白SOCS1、SOCS3和CISH的SOCS家族基因的mRNA被m6A标记,其在Mettl3缺陷型原初T细胞中表现出较慢的mRNA衰变并显示出提高的mRNA和蛋白质表达水平。这种提高的SOCS家族活性因此抑制了IL-7介导的STAT5激活和T细胞稳态增殖和分化。因此,METTL3介导的m6A甲基化对于响应于IL-7信号传导的Socs mRNA的可诱导降解具有重要作用,以便对原初T细胞进行重新编程以用于增殖和分化,这表明在自身免疫中的作用。

[0010] 最近的研究揭示,METTL3的耗竭导致不同病毒繁殖的改变(Winkler et al)。在病毒感染或用灭活病毒刺激细胞之后,m6A“写入者”METTL3的缺失导致干扰素刺激基因的诱导提高。因此,不同病毒的繁殖以干扰素信号传导依赖的方式被抑制。显著地,IFNB的mRNA被m6A修饰,并在METTL3抑制之后稳定下来。m6A通过指示干扰素mRNA的快速转换并因此促进病毒繁殖而充当干扰素响应的负调节剂。

[0011] HBV和HCV病毒基因组上的METTL3依赖性m6A调节由RIG-IRNA传感器对病毒基因组的识别。METTL3的耗竭增强了病毒dsRNA识别并诱导了抗病毒免疫应答(Kim et al.)。

[0012] 因此,METTL3抑制剂可提供新的治疗方法来治疗一系列感染性疾病和炎性疾病。特别地,其为病毒性疾病(例如DNA和RNA病毒)提供了潜在的治疗。

[0013] 此外,内源性mRNA上的METTL3依赖性m6A调节通过MAVS依赖性RNA传感器的识别。METTL3的耗竭增强了内源性dsRNA识别并诱导了自身免疫应答(Gao et al.)。这意味着抗肿瘤免疫应答可通过METTL3抑制来增强。

[0014] 因此,METTL3抑制剂也可提供新的治疗方法来增强抗肿瘤免疫应答。

[0015] 参考文献

[0016] Barbieri I,Tzelepis K,Pandolfini L,Shi J,Millán-Zambrano G,Robson SC,Aspris D,Migliori V,Bannister AJ,Han N,De Braekeleer E,Ponstingl H,Hendrick A,Vakoc CR,Vassiliou GS,Kouzarides T.Nature.2017Dec 7;552(7683):126-131.

[0017] Chandola U,Das R,Panda B.Brief Funct Genomics.2015May;14(3):169-79.

[0018] Cheng M,Gao Q,Wu M,Liang Y,Zhu F,Zhang Y,Zhang X,Li Y,Sheng L,Zhang H,Xiong Q,Yuan Q,Oncogene(2019;印刷前的电子出版物).

[0019] Fry NJ,Law BA,Ilkayeva OR,Carraway KR,Holley CL,Mansfield KD.Oncotarget.2018Jul 27;9(58):31231-31243.

[0020] Koranda JL,Dore L,Shi H,Patel MJ,Vaasjo LO,Rao MN,Chen K,Lu Z,Yi Y,Chi W,He C,Zhuang X.Neuron.2018July 25;99(2):283-292.

[0021] Li HB,Tong J,Zhu S,Batista PJ,Duffy EE,Zhao J,Bailis W,Cao G,Kroehling L,Chen Y,Wang G,Broughton JP,Chen YG,Kluger Y,Simon MD,Chang HY,Yin Z,Flavell RA.Nature.2017Aug 17;548(7667):338-342

[0022] Li X,Tang J,Huang W,Wang F,Li P,Qin C,Qin Z,Zou Q,Wei J,Hua L,Yang H,Wang Z.Oncotarget.2017Oct 10;8(56):96103-96116.

[0023] Li Y,Wang Y,Zhang Z,Zamudio AV,Zhao JC.RNA.2015Aug;21(8):1511-8.

[0024] Lin S,Choe J,Du P,Triboulet R,Gregory RI.Mol Cell.2016May 5;62(3):335-345.

[0025] Liu J,Yue Y,Han D,Wang X,Fu Y,Zhang L,Jia G,Yu M,Lu Z,Deng X,Dai Q,Chen W,He C.Nat Chem Biol.2014Feb;10(2):93-5.

[0026] Meyer KD,Patil DP,Zhou J,Zinoviev A,Skabkin MA,Elemento O,Pestova TA,Qian SB,Jaffrey SR.Cell.2015Nov 5;163(4):999-1010.

[0027] Meyer KD,Jaffrey SR.Nat Rev Mol Cell Biol.2014May;15(5):313-26.

[0028] Meyer KD,Saletore Y,Zumbo P,Elemento O,Mason CE,Jaffrey SR.Cell.2012Jun 22;149(7):1635-46.

[0029] Niu Y,Zhao X,Wu YS,Li MM,Wang XJ,Yang YG.Genomics Proteomics Bioinformatics.2013Feb;11(1):8-17.

[0030] Ping XL,Sun BF,Wang L,Xiao W,Yang X,Wang WJ,Adhikari S,Shi Y,Lv Y,Chen YS,Zhao X,Li A,Yang Y,Dahal U,Lou XM,Liu X,Huang J,Yuan WP,Zhu XF,Cheng T,Zhao YL,Wang X,Rendtlew Danielsen JM,Liu F,Yang YG.Cell Res.2014Feb;24(2):177-89.

[0031] ŚledźP,Jinek M.Elife.2016Sep 14;5.

[0032] Vu LP,Pickering BF,Cheng Y,Zaccara S,Nguyen D,Minuesa G,Chou T,Chow A,Saletore Y,MacKay M,Schulman J,Famulare C,Patel M,Klimek VM,Garrett-Bakelman FE,Melnick A,Carroll M,Mason CE,Jaffrey SR,Kharas MG.Nat Med.2017Nov;23(11):1369-1376.

[0033] Wang X,Feng J,Xue Y,Guan Z,Zhang D,Liu Z,Gong Z,Wang Q,Huang J,Tang C,Zou T,Yin P.Nature.2016Jun 23;534(7608):575-8

[0034] Wang P,Doxtader KA,Nam Y.Mol Cell.2016Jul 21;63(2):306-317.

[0035] Winkler R,Gillis E,Lasman L,Safra M,Geula S,Soyris C,Nachshon A,Tai-Schmiedel J,Friedman N,Le-Trilling Vu T K,Trilling M,Mandelboim M,Hanna,J H,Schwartz S,Stern-Ginossar N.Nature Immunology(2018,印刷前的电子出版物).

[0036] Yue Y,Liu J,He C.Genes Dev.2015Jul 1;29(13):1343-55.

[0037] Geon-Woo Kim,Hasan Imam,Mohsin Khan,Aleem Siddiqui,J Biol Chem,(27Jul 2020;印刷前的在线出版物).

[0038] Yimeng Gao,Radovan Vasic,Yuanbin Song,Rhea Teng,Chengyang Liu,Rana Gbyli,Giulia Biancon,Raman Nelakanti,Kirsten Lobben,Eriko Kudo,Wei Liu, Anastasia Ardasheva,Xiaoying Fu,Xiaman Wang,Poorval Joshi,Veronica Lee,Burak Dura,Gabriella Viero,Akiko Iwasaki,Rong Fan,Andrew Xiao,Richard A Flavell, Hua-Bing Li,Toma Tebaldi,Stephanie Halene;Immunity(16June 2020;第52卷;6;第887至1132页).

[0039] Rosa M Rubio,Daniel P Depledge,Christopher Bianco,Letitia Thompson, Ian Mohr;Genes Dev.2018Dec 1;32(23-24):1472-1484.

[0040] 本发明的一个目的是提供METTL3活性的抑制剂。

发明内容

[0041] 在一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐。

[0042] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的药物组合物,其包含如本文中限定的化合物或其可药用盐,以及一种或更多种可药用赋形剂。

[0043] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗。

[0044] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗增殖性病症。

[0045] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗癌症。在一个具体实施方案中,癌症是人癌症。

[0046] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于抑制METTL3活性。

[0047] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于促进免疫应答(例如,抗病毒或抗肿瘤免疫应答)。

[0048] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于在对象中提高先天免疫应答。

[0049] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于在免疫肿瘤学治疗期间提高或增强抗肿瘤免疫应答。

[0050] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗自身免疫病。

[0051] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗神经系统疾病。

[0052] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗感染性疾病。

[0053] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗病毒感染。合适地,病毒感染是RNA病毒感染。合适地,病

毒感染是人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)或肝炎。

[0054] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗炎性疾病。

[0055] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0056] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在一个具体实施方案中,该药物用于治疗人癌症。

[0057] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于抑制METTL3活性的药物中的用途。

[0058] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于促进免疫应答(例如,抗病毒或抗肿瘤免疫应答)的药物中的用途。

[0059] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于在对象中提高先天免疫应答的药物中的用途。

[0060] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于在免疫肿瘤学治疗期间提高或增强抗肿瘤免疫应答的药物中的用途。

[0061] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗自身免疫病的药物中的用途。

[0062] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗神经系统疾病的药物中的用途。

[0063] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗感染性疾病的药物中的用途。

[0064] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗病毒感染的药物中的用途。合适地,病毒感染是RNA病毒感染。合适地,病毒感染是人乳头瘤病毒(HPV)或肝炎。

[0065] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。

[0066] 在另一个方面中,本发明提供了在体外或体内抑制METTL3活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物接触。

[0067] 在另一个方面中,本发明提供了在体外或体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物接触。

[0068] 在另一个方面中,本发明提供了在体外或体内抑制转移的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物接触。

[0069] 在另一个方面中,本发明提供了在有此需要的对象中促进免疫应答(例如,抗病毒或抗肿瘤免疫应答)的方法,所述方法包括向该对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0070] 在另一个方面中,本发明提供了在有此需要的对象中提高先天免疫应答的方法,所述方法包括向该对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文

中限定的药物组合物。

[0071] 在另一个方面中，本发明提供了在免疫肿瘤学治疗期间提高或增强抗肿瘤免疫应答的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0072] 在另一个方面中，本发明提供了治疗增殖性病症的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0073] 在另一个方面中，本发明提供了治疗癌症的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0074] 在另一个方面中，本发明提供了治疗自身免疫病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0075] 在另一个方面中，本发明提供了治疗神经系统疾病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0076] 在另一个方面中，本发明提供了治疗感染性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0077] 在另一个方面中，本发明提供了治疗病毒感染的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。合适地，病毒感染是RNA病毒感染。合适地，病毒感染是人乳头瘤病毒(HPV)或肝炎。

[0078] 在另一个方面中，本发明提供了治疗炎性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。

[0079] 在另一个方面中，本发明提供了组合，所述组合包含如本文中限定的化合物或其可药用盐以及一种或更多种另外的治疗剂。

[0080] 本发明还提供了合成如本文中限定的化合物或可药用盐的方法。

[0081] 在另一个方面中，本发明提供了如本文中限定的化合物或可药用盐，其可通过或通过或直接通过如本文中限定的合成方法获得。

[0082] 在另一个方面中，本发明提供了如本文中限定的新的中间体，其适合于在如本文中所述的任何一种合成方法中使用。

[0083] 本发明的任一特定方面的优选的、适当的和任选的特征也是任何其他方面的优选的、适当的和任选的特征。

具体实施方式

[0084] 定义

[0085] 除非另有说明，否则说明书和权利要求书中使用的以下术语具有以下列出的含义。

[0086] 应当理解，提及“治疗”包括预防以及减轻已确定的病症症状。因此，状态、障碍或

病症的“治疗”包括：(1)预防或延迟在可能患有或易患该状态、障碍或病症，但尚未经历或表现出该状态、障碍或病症的临床或亚临床症状的人中发生的该状态、障碍或病症的临床症状的出现，(2)抑制该状态、障碍或病症，即阻止(arrest)、减少或延迟疾病的发生或其复发(在维持治疗的情况下)或者至少一种其临床或亚临床症状，或者(3)缓解或减轻疾病，即导致状态、障碍或病症的消退或者至少一种其临床或亚临床症状的消退。

[0087] “治疗有效量”意指当施用于哺乳动物以治疗疾病时足以实现对疾病的这样的治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0088] 在本说明书中，术语“烷基”包括直链和支链烷基二者。提及单个烷基例如“丙基”仅特定于直链形式，而提及单个支链烷基例如“异丙基”仅特定于支链形式。例如，“C_{1-6}烷基”包括C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷基、丙基、异丙基和叔丁基。类似的惯例适用于其他基团，例如“苯基(C_{1-6}烷基)”包括苯基(C_{1-4}烷基)、苄基、1-苯基乙基和2-苯基乙基。

[0089] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“Cm-n”或者“(m-nC)基团”或“Cm-n”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

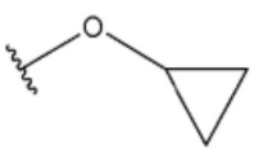
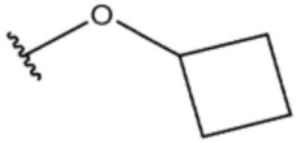
[0090] 本文中使用的术语“烯基”是指包含至少一个双键的脂族基团，并且旨在包括“未经取代的烯基”和“经取代的烯基”二者，后者是指具有取代基的烯基部分，所述取代基取代烯基的一个或更多个碳上的氢。这样的取代基可出现在包含或不包含在一个或更多个双键中的一个或更多个碳上。此外，如下文所讨论的，这样的取代基包括针对烷基预期的所有取代基，除非稳定性被限制。例如，预期用一个或更多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代烯基。

[0091] 本文中使用的术语“炔基”是指包含至少一个三键的脂族基团，并且旨在包括“未经取代的炔基”和“经取代的炔基”二者，后者是指具有取代基的炔基部分，所述取代基取代炔基的一个或更多个碳上的氢。这样的取代基可出现在包含或不包含在一个或更多个三键中的一个或更多个碳上。此外，如上文所讨论的，这样的取代基包括针对烷基预期的所有取代基，除非稳定性被限制。例如，预期用一个或更多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代炔基。

[0092] “亚烷基”基团是位于两个其他化学基团之间并用于连接两个其他化学基团的烷基。因此，“C_{1-3}亚烷基”意指1至3个碳原子的直链饱和二价烃基或三个原子的支链饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、丙烯等。

[0093] 术语“C_{m-n}环烷基”意指包含m至n个碳原子的烃环，例如“C_{3-6}环烷基”意指包含3至6个碳原子的烃环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。术语“C_{m-n}环烷基”还涵盖非芳族饱和或部分饱和的单环、稠合、桥接或螺双环碳环环体系。术语“C_{m-n}环烷基”包括单价物质和二价物质二者。单环“C_{m-n}环烷基”环包含约3至12个(合适地3至8个，最合适地5至6个)环碳原子。双环“C_{m-n}环烷基”包含7至17个环碳原子，合适地7至12个环碳原子。双环“C_{m-n}环烷基”环可以是稠合、螺或桥接环体系。

[0094] 术语“环烷氧基”意指环烷基-O-基团，其中环烷基如先前所限定，例如C_{3-4}环烷氧基(或-O-C_{3-4}环烷基)意指与O原子连接的包含3至4个碳原子的烃环，例如：

[0095]  和  。

[0096] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0097] 术语“杂环基”、“杂环(heterocyclic)”或“杂环(heterocycle)”意指非芳族饱和或部分饱和的单环、稠合、桥接或螺双环杂环环体系。术语杂环基包括单价物质和二价物质二者。单环杂环包含约3至12个(合适地3至7个,最合适地5至6个)环原子,环中有1至5个(合适地1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中包含7至17元原子,合适地7至12元原子。双环杂环包含约7至约17个环原子,合适地7至12个环原子。双环杂环可以是稠合、螺或桥接环体系。杂环基的一些实例包括环状醚例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和经取代的环状醚。含氮杂环包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢硫杂(hexahydrothiepine)。其它杂环包括二氢-氧硫杂环戊二烯基(dihydro-oxathiolyl)、四氢-噁唑基、四氢-噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢-噁噻唑基、六氢三嗪基、四氢-噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二噁唑啉基(dioxolinyl)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫杂环,还包括包含SO或SO_2基团的氧化硫杂环。一些实例包括四氢噻吩基和硫代吗啉基的亚砜和砜形式,例如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。带有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基的合适值为例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。具体的杂环基是包含1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基(homopiperidinyl)、哌嗪基或高哌嗪基(homopiperazinyl)。如技术人员将理解的,任何杂环可通过任何合适的原子(例如通过碳或氮原子)与另一个基团连接。然而,本文中提及哌啶基或吗啉代是指通过环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0098] “碳连接的杂环基”意指如上限定的杂环基,其通过碳原子而不是杂原子(例如氮)连接。

[0099] “螺环环体系”意指具有至少两个环的化合物,所述环仅具有一个共有原子并且不通过桥连接。

[0100] “稠环体系”意指其中两个环共用两个相邻原子的化合物。换言之,这些环共用一个共价键。

[0101] “桥环体系”意指其中两个环共用多于两个原子的环体系,参见例如Jerry March的Advanced Organic Chemistry,第4版,Wiley Interscience,第131至133页,1992。桥接杂环环体系的一些实例包括氮杂-双环[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂-双环[2.2.2]辛烷、氮杂-双环[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0102] 术语“杂芳基”或“杂芳族”意指结合了一个或更多个(例如1至4、特别是1、2或3个)

选自氮、氧或硫的杂原子的芳族单环、双环或多环。术语杂芳基包括单价物质和二价物质二者。杂芳基的一些实例是包含五至十二个环成员，并且更通常是五至十个环成员的单环和双环基团。杂芳基可以是例如5或6元单环或9或10元双环，例如由稠合的五元和六元环或两个稠合的六元环形成的双环结构。每个环可包含多至约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常杂芳基环将包含多至3个杂原子，更通常多至2个，例如单个杂原子。在一个实施方案中，杂芳基环包含至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的(如在咪唑或吡啶的情况下)或基本上非碱性的(如在吲哚或吡咯氮的情况下)。通常，杂芳基中存在的碱性氮原子(包括环的任何氨基取代基)的数目将少于五个。

[0103] 杂芳基的一些实例包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋咱基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、萘啶基、咔唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还涵盖部分芳族双环或多环环体系，其中至少一个环是芳族环并且一个或更多个其他环是非芳族、饱和或部分饱和的环，前提是至少一个环包含一个或更多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基的一些实例包括例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。

[0104] 五元杂芳基的一些实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基。

[0105] 六元杂芳基的一些实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0106] 双环杂芳基可以是例如选自以下的基团：

[0107] 与包含1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的苯环；

[0108] 与包含1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的吡啶环；

[0109] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的嘧啶环；

[0110] 与包含1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的吡咯环；

[0111] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的吡唑环；

[0112] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的吡嗪环；

[0113] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的咪唑环；

[0114] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的噁唑环；

[0115] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的异噁唑环；

[0116] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的噻唑环；

[0117] 与包含1或2个环杂原子的5或6元环稠合的异噻唑环；

[0118] 与包含1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的噻吩环；

[0119] 与包含1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的呋喃环；

[0120] 与包含1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳族环稠合的环己基环；和

[0121] 与包含1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳族环稠合的环戊基环。

[0122] 包含与五元环稠合的六元环的双环杂芳基的一些具体实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、中氮茚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、嘌呤基(例如腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、吲唑基、苯并间二氧杂环戊烯基和吡唑并吡啶基。

[0123] 包含两个稠合的六元环的双环杂芳基的一些具体实例包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫代色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二噁烷基、喹噁基、苯并噁噁基、苯并二噁基、吡啶并吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基。

[0124] 术语“芳基”意指具有5至12个碳原子的环或多环芳族环。术语芳基包括单价物质和二价物质二者。芳基的一些实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。在一个具体实施方案中，芳基是苯基。

[0125] 术语“任选地经取代的”是指经取代的和未经取代的基团、结构或分子。

[0126] 当任选的取代基选自“一个或更多个”基团时，应理解该定义包括选自指定基团之一的所有取代基或选自两个或更多个指定基团的取代基。

[0127] 短语“本发明的化合物”意指本文中一般性地和具体地公开的那些化合物。

[0128] 本发明的化合物

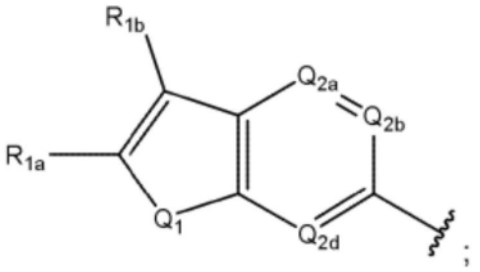
[0129] 在一个方面中，本发明涉及以下所示的式(I)化合物或其可药用盐：

[0130] X-Y-Z

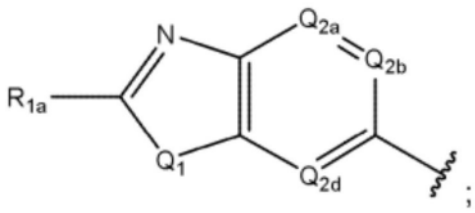
[0131] (I)

[0132] 其中：

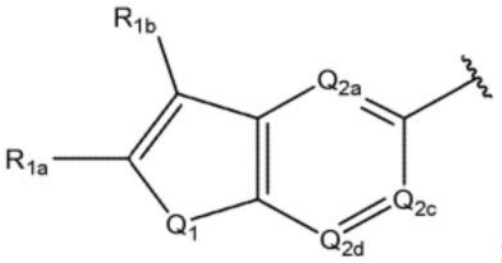
[0133] X选自：

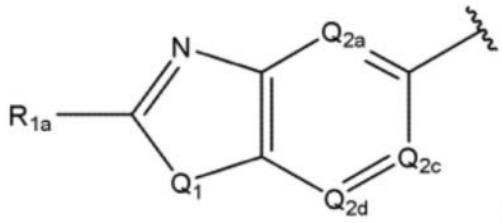
[0134] 

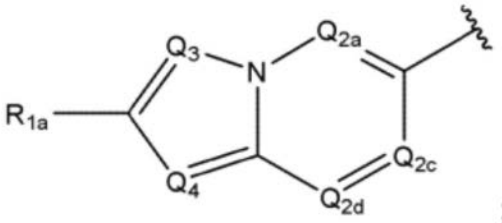
；

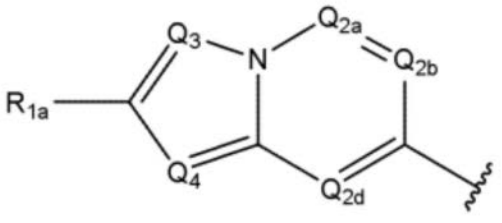


；

[0135] 

；


；


；和


[0136] 其中

[0137] Q_1选自NH、N-C_{1-4}烷基、O或S；

[0138] Q_{2a}选自N或CR_{2a}；

[0139] Q_{2b}选自N或CR_{2b}；

[0140] Q_{2c}选自N或CR_{2c}；

[0141] Q_{2d}选自N或CR_{2d}；

[0142] Q_3选自N或CR_{1b}；

[0143] Q_4选自N或CR_{1x}；

[0144] 所满足的前提是Q_1、Q_{2a}、Q_{2b}、Q_{2c}、Q_{2d}、Q_3和Q_4中不多于3个是氮；R_{1a}选自：

[0145] (i)C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，其各自任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代；或者

[0146] (ii)下式基团：

[0147] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0148] 其中

[0149] p是选自0、1、2或3的整数，

[0150] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0151] (i)氢(包括氘)，

[0152] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$C_{3-6}$环烷基和-O-$C_{3-6}$环烷基任选地进一步被卤素、氰基或羟基取代；

[0153] (iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基，其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；以及

[0154] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0155] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自：

[0156] (i)氢(包括氘)；

[0157] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0158] (iii)具有下式的基团：

[0159] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0160] 其中：

[0161] q是0、1、2、3、4、5或6；

[0162] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0163] a)氢；

[0164] b)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[0165] c)芳基$-C_{1-6}$烷基、杂芳基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；或者

[0166] d)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0167] 并且T_1选自氢、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[0168] (iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[0169] R_{1b}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[0170] R_{1x}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[0171] R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

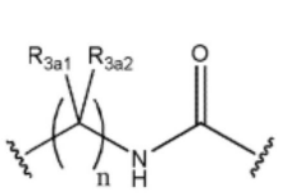
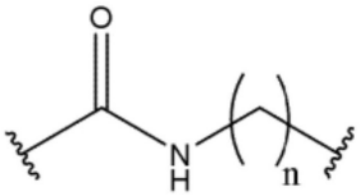
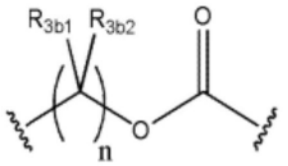
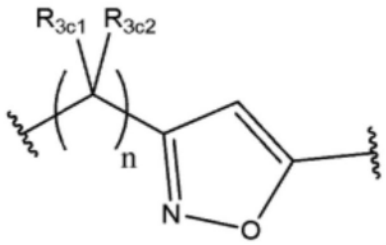
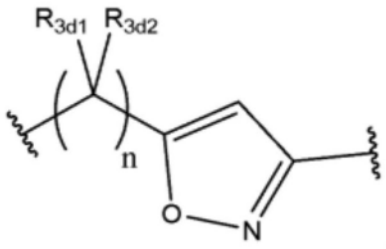
[0172] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

[0173] 其中

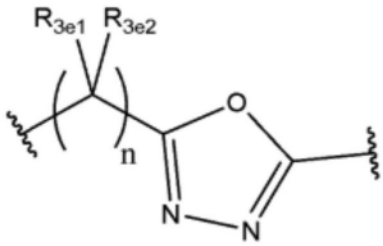
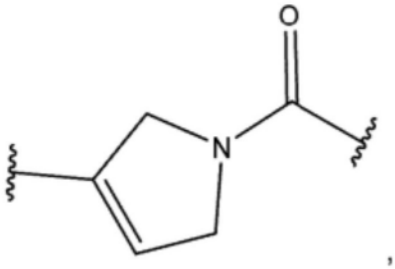
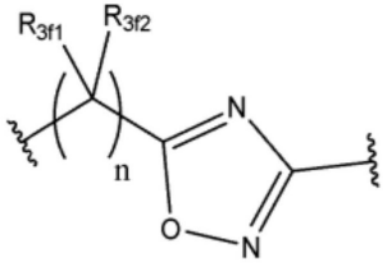
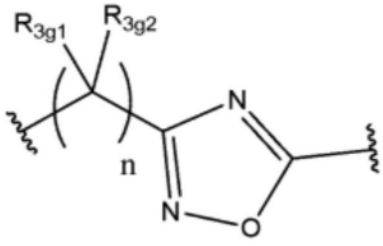
[0174] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基或氧代取代的C_{1-3}亚烷基；

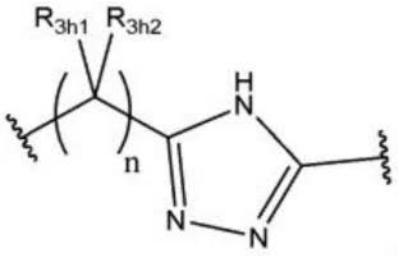
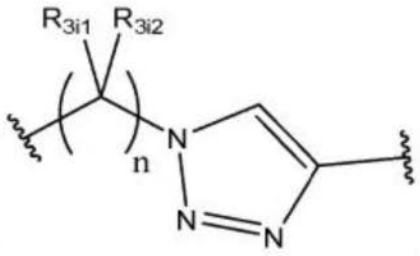
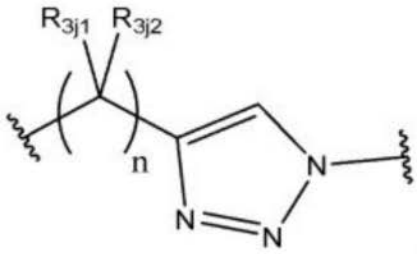
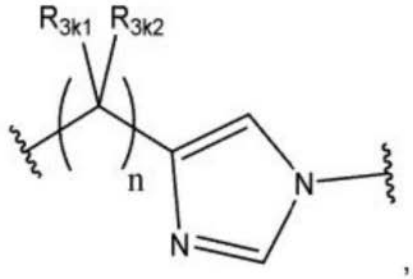
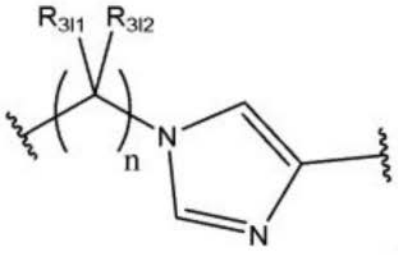
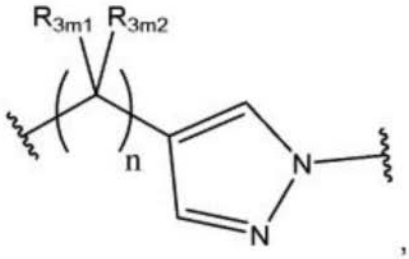
[0175] L_{2b}不存在或者选自O、S、SO、SO_2、$N(R_n)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_n)$、$N(R_n)$C(O)、$N(R_n)$C(O)$N(R_o)$、$S(O)_2N(R_n)$或$N(R_n)SO_2$，其中R_n和R_o各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

[0176] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基、NR_pR_q、OR_p、$C(O)R_p$、$C(O)OR_p$、$OC(O)R_p$、$C(O)N(R_p)R_q$、$N(R_r)C(O)R_p$、$S(O)_yR_p$(其中y是0、1或2)、$SO_2N(R_p)R_q$、$N(R_r)SO_2R_p$或$(CH_2)_zNR_pR_q$(其中z是1、2或3)的一个或更多个取代基取代，其中R_p和R_q各自独立地选自氢或C_{1-4}烷基；Y选自：

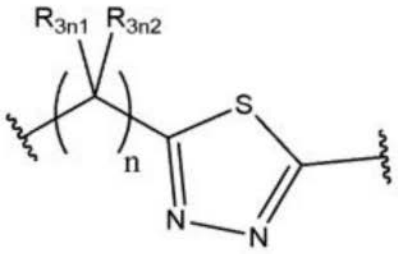
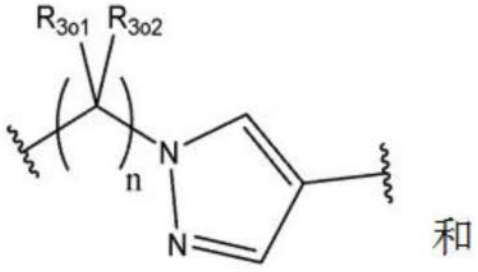
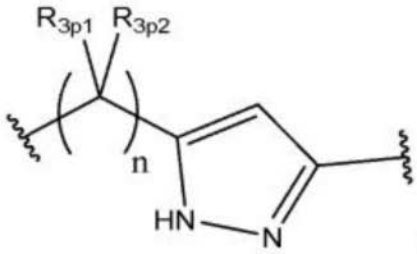
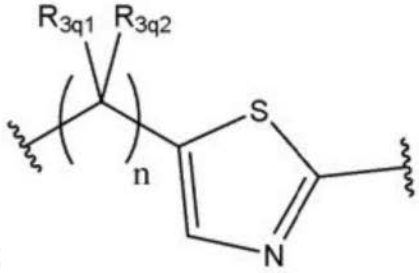
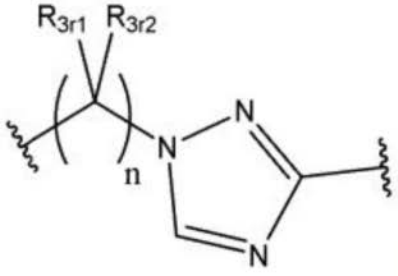
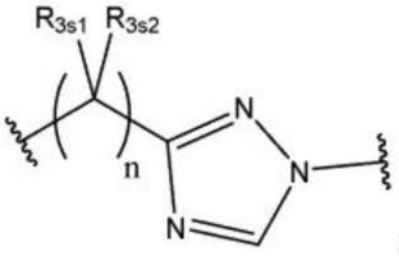






[0177]

[0178]



和




和

[0179] 其中：

[0180] R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、

R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢(包括氘)、C_{1-6}烷基、C_{3-4}环烷基、羟基和卤素;并且其中C_{1-6}烷基或C_{3-4}环烷基任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代;

[0181] R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢或卤素;

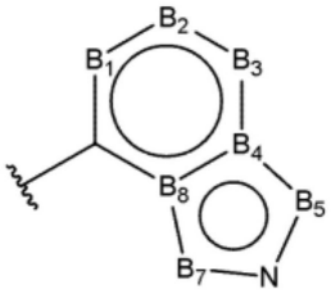
[0182] 前提是R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3i1}、R_{3l1}、R_{3o1}、R_{3r1}、R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3i2}、R_{3l2}、R_{3o2}和R_{3s1}在n=1或者在n=2且其所连接的碳原子与氧或氮原子连接时不能是卤素;

[0183] 或者R_{3a1}与R_{3a2}、R_{3b1}与R_{3b2}、R_{3c1}与R_{3c2}、R_{3d1}与R_{3d2}、R_{3e1}与R_{3e2}、R_{3f1}与R_{3f2}、R_{3g1}与R_{3g2}、R_{3h1}与R_{3h2}、R_{3i1}与R_{3i2}、R_{3j1}与R_{3j2}、R_{3k1}与R_{3k2}、R_{3l1}与R_{3l2}、R_{3m1}与R_{3m2}、R_{3n1}与R_{3n2}、R_{3o1}与R_{3o2}、R_{3p1}与R_{3p2}、R_{3q1}与R_{3q2}、或R_{3r1}与R_{3r2}、或R_{3s1}与R_{3s2}可连接,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成螺稠合C_{3-4}环烷基,其任选地被选自卤素、甲基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代;

[0184] n是0、1或2;

[0185] Z选自以下结构之一:

[0186] i)

[0187] 

[0188] 其中:

[0189] B_1是A_5,其中A_5选自CR_{16}和N,其中R_{16}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、5或6元杂芳基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4}环烷氧基;

[0190] B_2是A_6,其中A_6选自N或CR_{17},其中R_{17}、R_{H2}、R_{H4}和R_{H5}选自氢,羟基,卤素,氰基,C_{1-5}烷基,C_{1-4}卤代烷基,C_{1-4}烷氧基,C_{1-4}卤代烷氧基,C_{2-4}烯基,C_{2-4}炔基,苯基,5或6元或杂芳基,C_{3-6}环烷基,-O-C_{3-6}环烷基,杂环基,-O-杂环基(碳连接的),其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-NR_qR_r、-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3,NR_qR_r,-C(O)-NR_qR_r,-C(O)OR_q,

[0191] 其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元碳连接的杂环基,或者R_q与R_r连接在一起,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环;

[0192] 其中任意C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基;

[0193] B_3是N或CR_{Z1},其中R_{Z1}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基,其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代;

[0194] B_4选自C或N;

[0195] B_5选自CR_{zi1b}或NR_{B5N},其中:

[0196] R_{Zi1b}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；并且

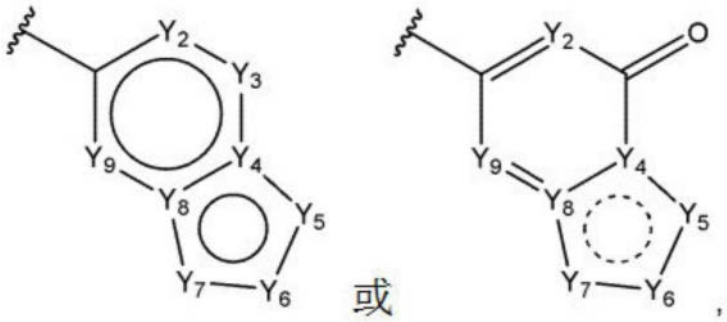
[0197] R_{B5N}选自氢或C_{1-4}烷基；

[0198] B_7是N、NR_{Z2N}或CR_{Z2}，其中R_{Z2}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；并且R_{Z2N}选自氢或C_{1-4}烷基；

[0199] B_8选自C或N；

[0200] 前提是B_1至B_8中不多于四个是N。

[0201] ii)

[0202] 

[0203] Y_2是A_7，其中A_7选自CR_{18}和N；其中R_{18}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4}环烷氧基；

[0204] Y_3是N或CR_{z1a}，其中R_{Z1a}选自氢、羟基、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基，其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代；

[0205] Y_4是C或N；

[0206] Y_5是C-R_{Y5}或NR_{Y5N}，其中：

[0207] R_{Y5}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[0208] R_{Y5N}选自氢或C_{1-4}烷基；

[0209] Y_6是C-R_{Zi2e}或N，其中R_{Zi2e}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[0210] Y_7是O、S、CR_{Z2a}或N，其中R_{Z2a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

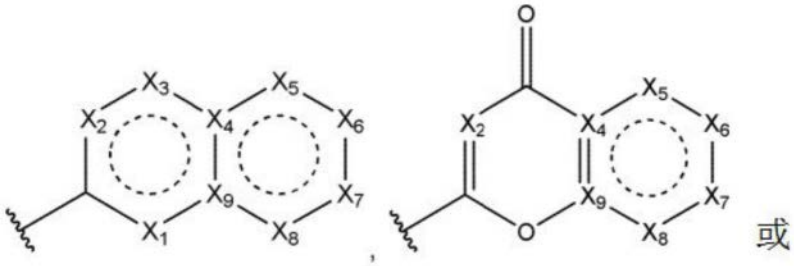
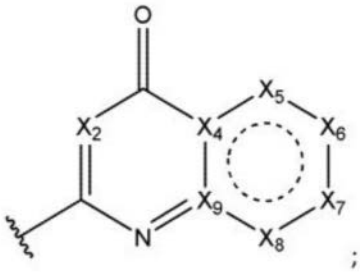
[0211] Y_8是C或N；

[0212] Y_9是CR_{Z3a}或N；其中

[0213] R_{Z3a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[0214] 前提是Y_1至Y_8中不多于四个是N。

[0215] (iii)

[0216]  或 

[0217] X_1是N或C-R_{Z9}，其中R_{Z9}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0218] X_2选自N或CR_4，其中：

[0219] R_4选自氢、卤素、氰基、C1-4烷基、C1-4卤代烷基、C1-4烷氧基、C1-4卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[0220] X_3是N；

[0221] X_4是N或C；

[0222] X_5选自N、CR_5和$CRx_{5a}R_{X5b}$，其中：

[0223] R_5选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[0224] Rx_{5a}和R_{X5b}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[0225] 或者：

[0226] X_6是A_1并且X_7是A_2；或者

[0227] X_6是A_8并且X_7是A_9或A_{11}，其中：

[0228] A_1选自CR_{12}和N；其中

[0229] R_{12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基)；

[0230] A_2选自CR_{13}和N，其中：

[0231] R_{13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基)；

[0232] A_8选自$CR_{19}R_{20}$和NR_{21}；其中：

[0233] R_{19}和R_{20}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基)；

[0234] R_{21}是氢或C_{1-4}烷基。

[0235] A_9选自$CR_{22}R_{23}$和NR_{24}；

[0236] 其中R_{22}和R_{23}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤

代烷氧基(例如,氢、卤素、氰基和甲基);

[0237] R_{24}选自氢或C_{1-4}烷基;

[0238] A_{11}选自$CR_{28}R_{29}$和NR_{30};

[0239] R_{28}和R_{29}选自氢、卤素、甲氧基和甲基;

[0240] R_{30}选自氢或C_{1-4}烷基。

[0241] X_8选自CR_6、N或$CR_{X6a}R_{X6b}$;

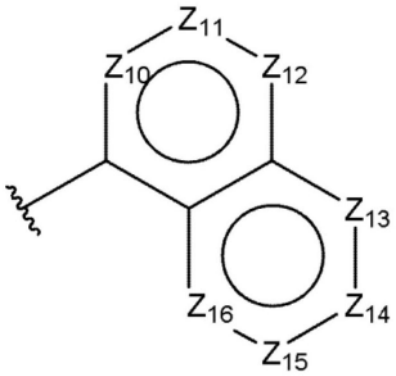
[0242] 其中R_6选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷氧基;

[0243] R_{X6a}和R_{X6b}各自独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷氧基;

[0244] X_9是N或C;

[0245] 前提是X_2至X_9中不多于四个是N。

[0246] (iv)

[0247] 

[0248] Z_{10}是N或C-R_{Z10},其中R_{Z10}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

[0249] Z_{11}是N或C-R_{Z11},其中R_{Z11}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

[0250] Z_{12}是N或C-R_{Z12},其中R_{Z12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

[0251] Z_{13}是N或C-R_{Z13},其中R_{Z13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

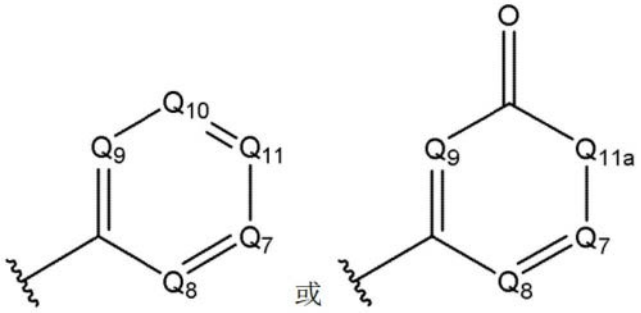
[0252] Z_{14}是N或C-R_{Z14},其中R_{Z14}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

[0253] Z_{15}是N或C-R_{Z15},其中R_{Z15}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

[0254] Z_{16}是N或C-R_{Z16},其中R_{Z16}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

[0255] 前提是Z_{10}至Z_{16}中不多于三个是N;

[0256] (v)

[0257] 

[0258] Q_7是CR_7或N；

[0259] Q_8是CR_8或N；

[0260] Q_9是CR_9或N；

[0261] Q_{10}是CR_{10}或N；

[0262] Q_{11}是CR_{11}或N；

[0263] Q_{11a}是NR_{11N}或$CR_{11a}R_{11b}$；

[0264] 其中R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{11a}和R_{11b}各自独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2CH_3$、$-NHC(O)CH_3$和$-C(O)NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基，并且；并且R_{11N}选自氢、NH_2、卤素、氰基和C_{1-6}烷基；

[0265] 或者

[0266] R_9与R_{10}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R_{10}与R_{11}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，其中稠合的5或6元饱和或不饱和环体系可任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ia}R_{1ja}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ia}R_{1ja}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ia}$和$R_{1ja}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0267] 前提是Q_7至Q_{11}中不多于三个是N。

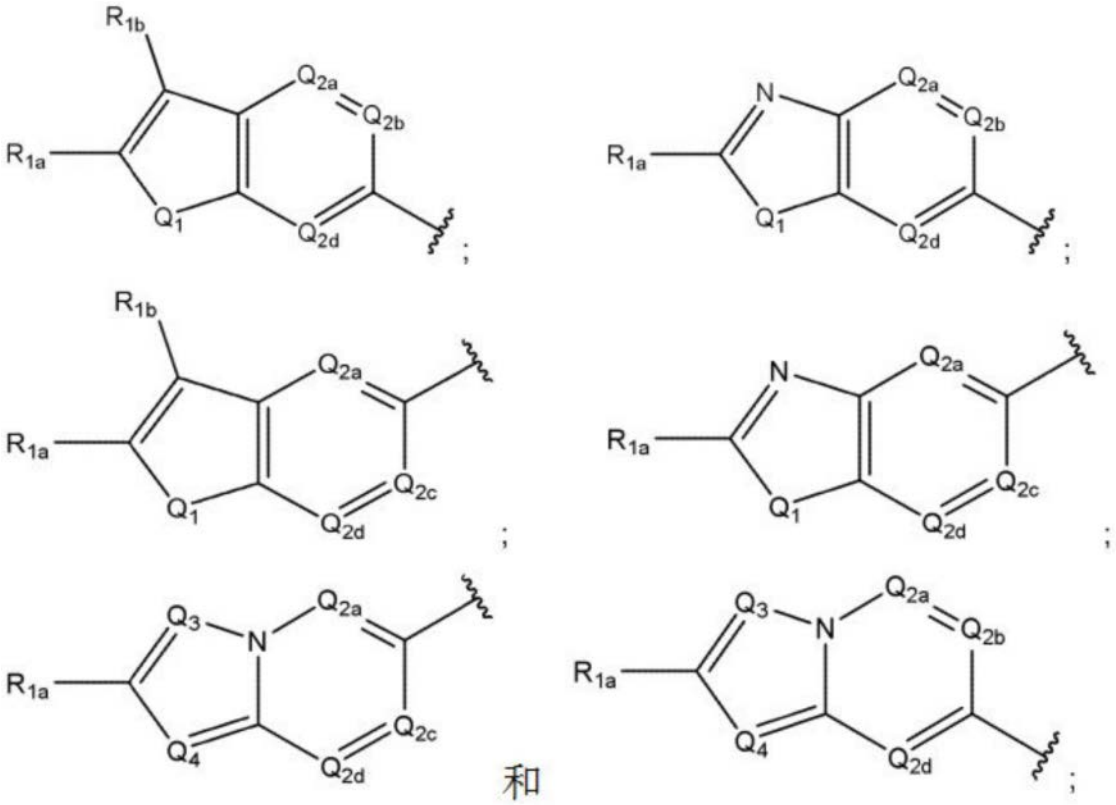
[0268] 在另一个方面中，本发明涉及以下所示的式(I)化合物或其可药用盐：

[0269] X-Y-Z

[0270] (I)

[0271] 其中：

[0272] X选自：

[0273] 

[0274] 其中

[0275] Q_1选自NH、N-C_{1-4}烷基、O或S；

[0276] Q_{2a}选自N或CR_{2a}；

[0277] Q_{2b}选自N或CR_{2b}；

[0278] Q_{2c}选自N或CR_{2c}；

[0279] Q_{2d}选自N或CR_{2d}；

[0280] Q_3选自N或CR_{1b}；

[0281] Q_4选自N或CR_{1x}；

[0282] 所满足的前提是Q_1、Q_{2a}、Q_{2b}、Q_{2c}、Q_{2d}、Q_3和Q_4中不多于3个是氮；R_{1a}选自：

[0283] (i)C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，其各自任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代；或者

[0284] (ii)下式基团：

[0285] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0286] 其中

[0287] p是选自0、1、2或3的整数，

[0288] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0289] (i)氢(包括氘)，

[0290] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$C_{3-6}$环烷基和-O-$C_{3-6}$环烷基任选地进一步被卤素、氰基或羟基取代；

[0291] (iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基，其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、

羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0292] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0293] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自：

[0294] (i)氢(包括氘)；

[0295] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0296] (iii)具有下式的基团：

[0297] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0298] 其中：

[0299] q是0、1、2、3、4、5或6；

[0300] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0301] a)氢；

[0302] b)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；或者

[0303] c)芳基-C_{1-6}烷基、杂芳基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0304] d)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0305] 并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(0)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(0)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[0306] (iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(0)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(0)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[0307] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤

素、$NR_{1k}R_{11}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{11}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{11}是H或C_{1-4}烷基；

[0308] R_{1b}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[0309] R_{1x}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[0310] R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

[0311] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

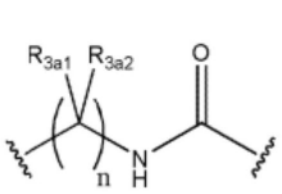
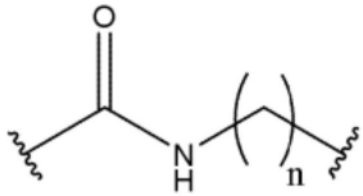
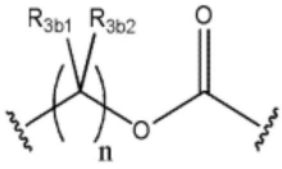
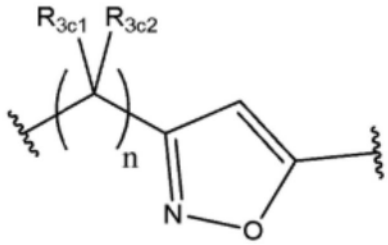
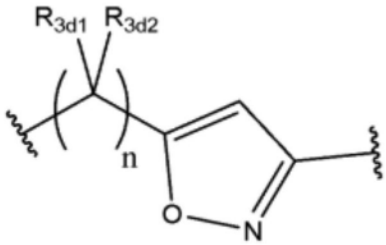
[0312] 其中

[0313] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基或氧代取代的C_{1-3}亚烷基；

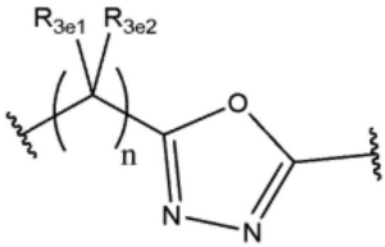
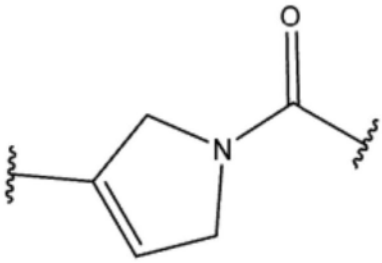
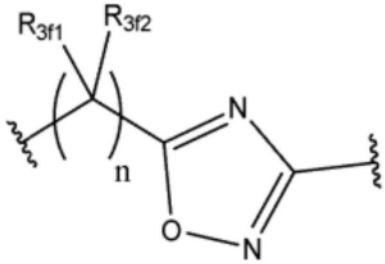
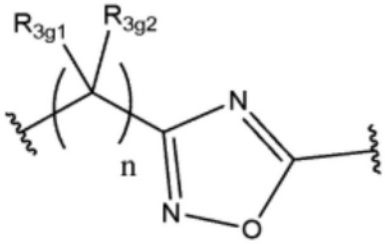
[0314] L_{2b}不存在或者选自O、S、SO、SO_2、$N(R_n)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_n)$、$N(R_n)C(O)$、$N(R_n)C(O)N(R_o)$、$S(O)_2N(R_n)$或$N(R_n)SO_2$，其中R_n和R_o各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

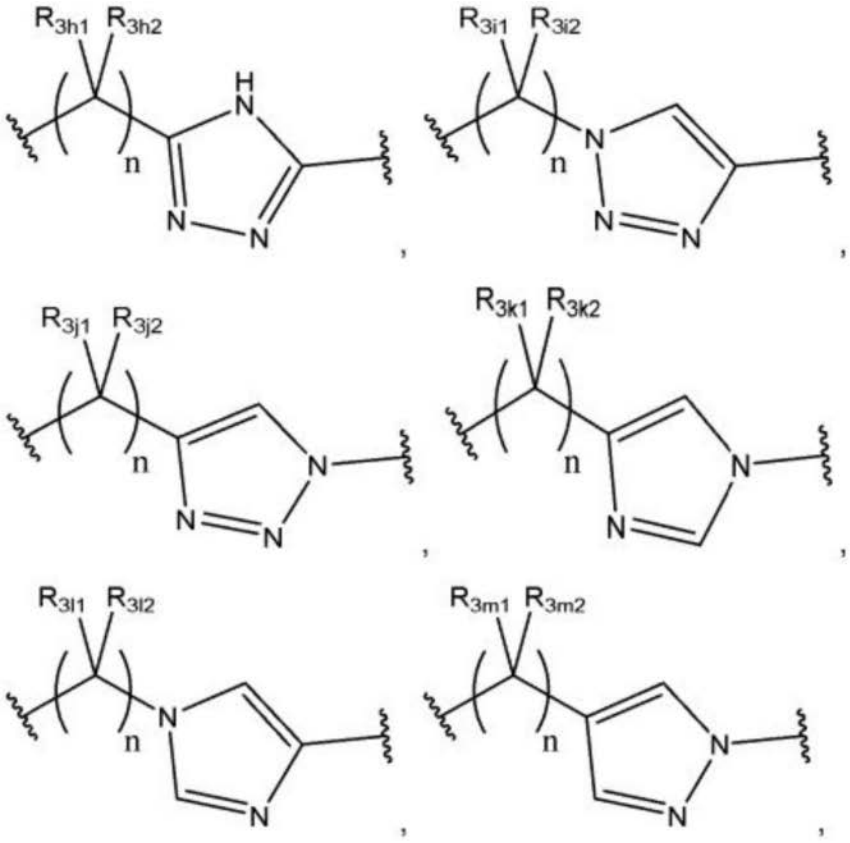
[0315] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基、NR_pR_q、OR_p、$C(O)R_p$、$C(O)OR_p$、$OC(O)R_p$、$C(O)N(R_p)R_q$、$N(R_r)C(O)R_p$、$S(O)_yR_p$（其中y是0、1或2）、$SO_2N(R_p)R_q$、$N(R_r)SO_2R_p$或$(CH_2)_zNR_pR_q$（其中z是1、2或3）的一个或更多个取代基取代，其中R_p和R_q各自独立地选自氢或C_{1-4}烷基；

[0316] Y选自：

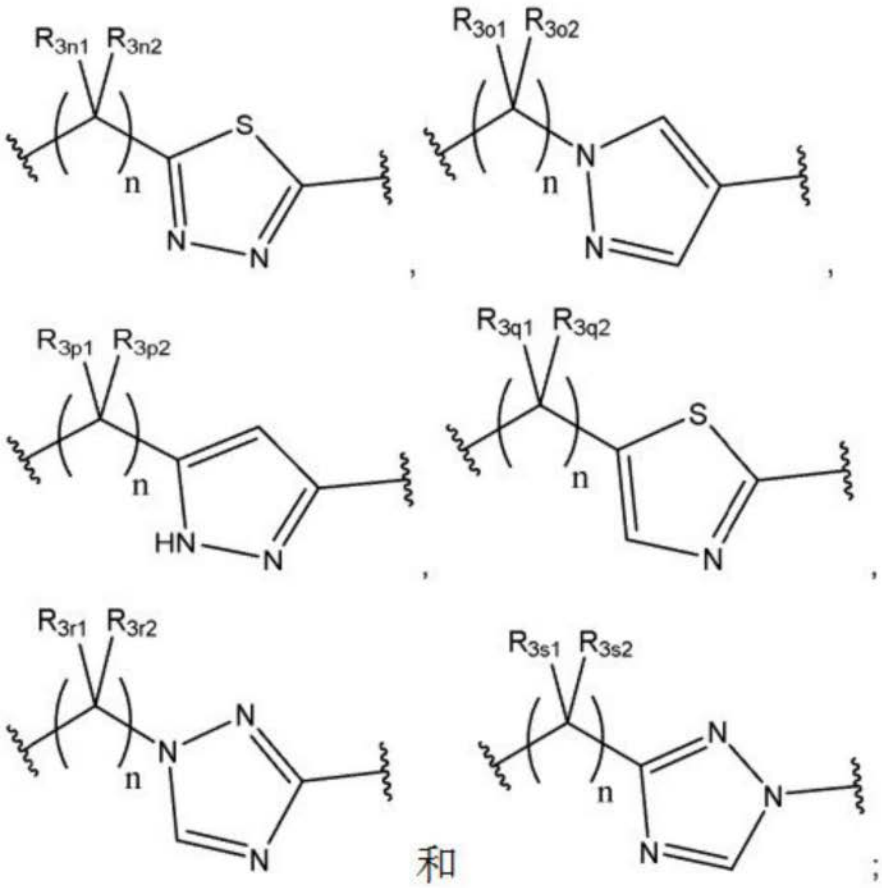






[0317]



[0318]



和

[0319] 其中：

[0320] R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、

R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢(包括氘)、C_{1-6}烷基、C_{3-4}环烷基、羟基和卤素;并且其中C_{1-6}烷基或C_{3-4}环烷基任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代;

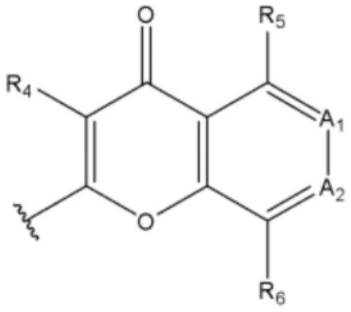
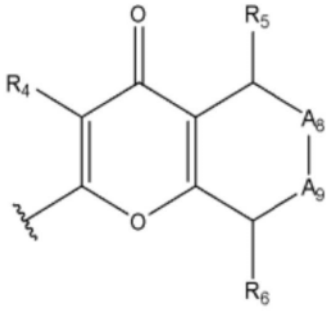
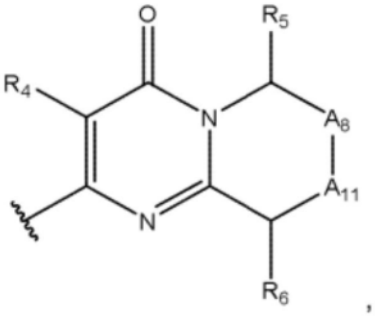
[0321] R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢或卤素;

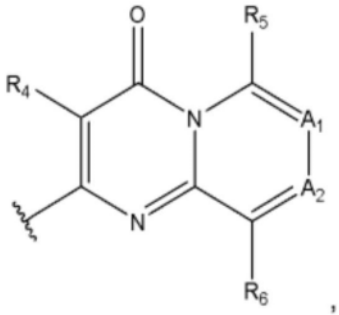
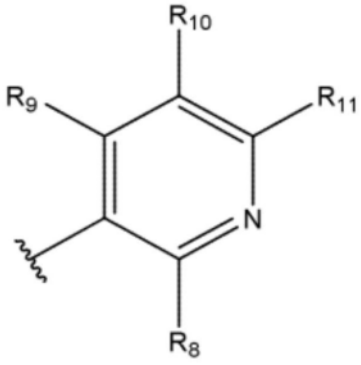
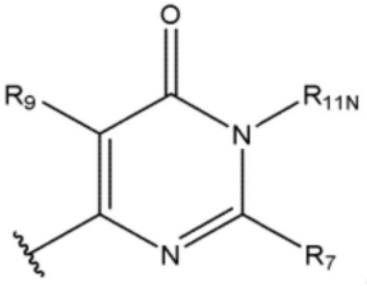
[0322] 前提是R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3i1}、R_{3l1}、R_{3o1}、R_{3r1}、R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3i2}、R_{3l2}、R_{3o2}和R_{3s1}在n=1或者在n=2且其所连接的碳原子与氧或氮原子连接时不能是卤素;

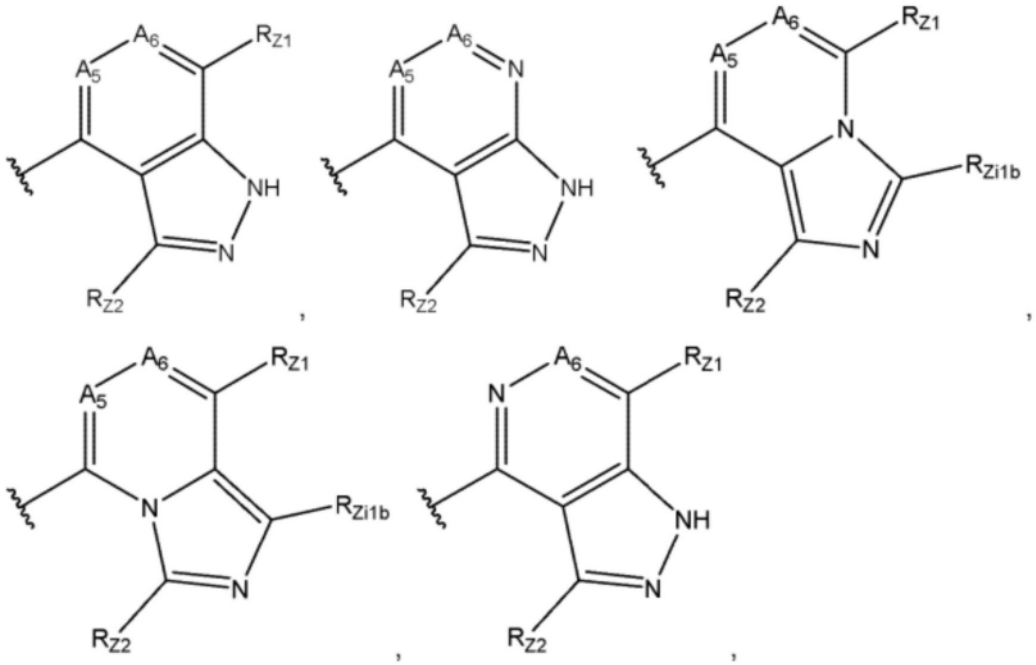
[0323] 或者R_{3a1}与R_{3a2}、R_{3b1}与R_{3b2}、R_{3c1}与R_{3c2}、R_{3d1}与R_{3d2}、R_{3e1}与R_{3e2}、R_{3f1}与R_{3f2}、R_{3g1}与R_{3g2}、R_{3h1}与R_{3h2}、R_{3i1}与R_{3i2}、R_{3j1}与R_{3j2}、R_{3k1}与R_{3k2}、R_{3l1}与R_{3l2}、R_{3m1}与R_{3m2}、R_{3n1}与R_{3n2}、R_{3o1}与R_{3o2}、R_{3p1}与R_{3p2}、R_{3q1}与R_{3q2}、或R_{3r1}与R_{3r2}、或R_{3s1}与R_{3s2}可连接,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成螺稠合C_{3-4}环烷基,其任选地被选自卤素、甲基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代;

[0324] n是0、1或2;

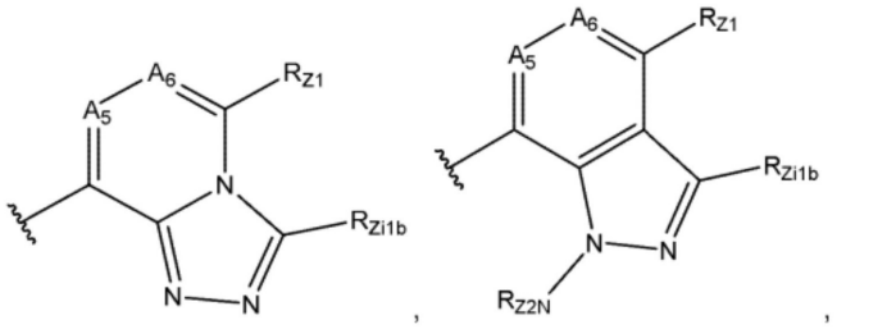
[0325] Z选自:

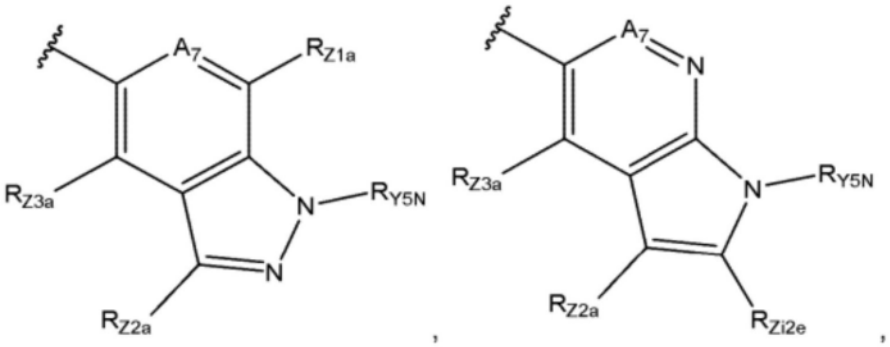

,

,

,

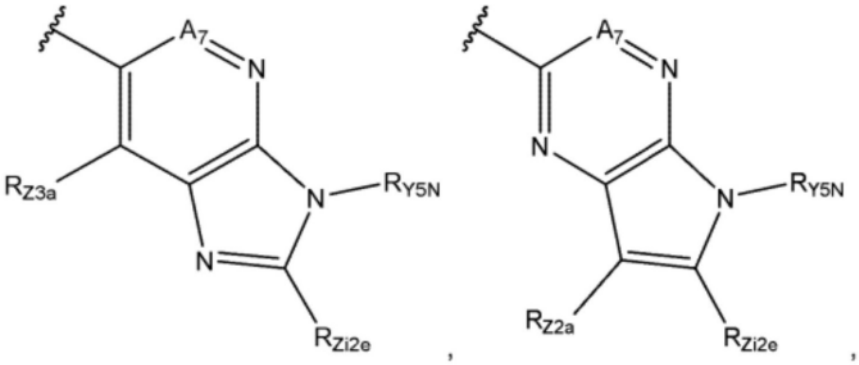
[0326]

,

,

,

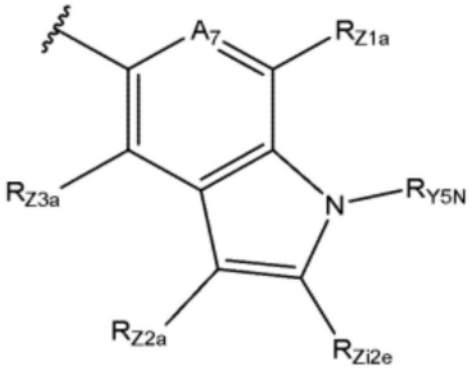


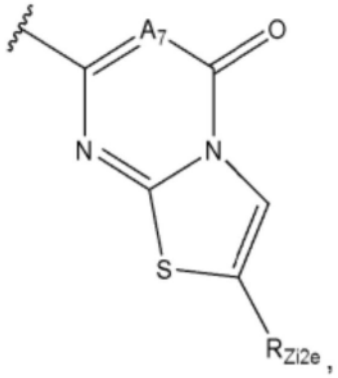
[0327]

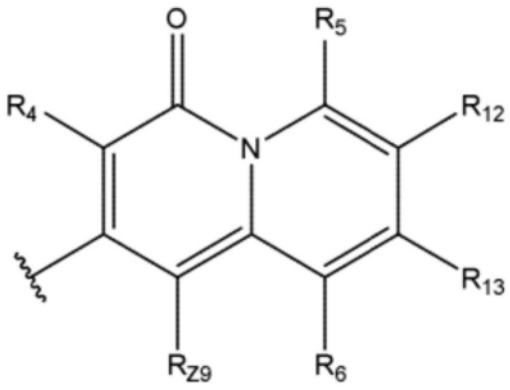


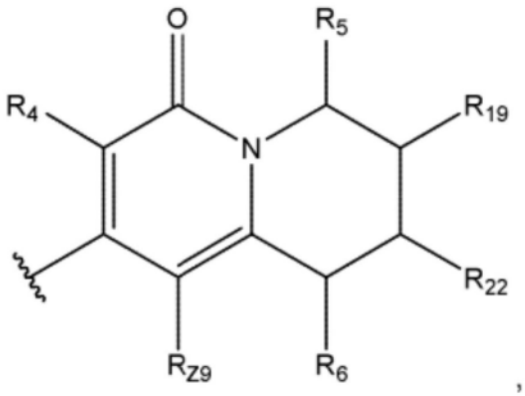




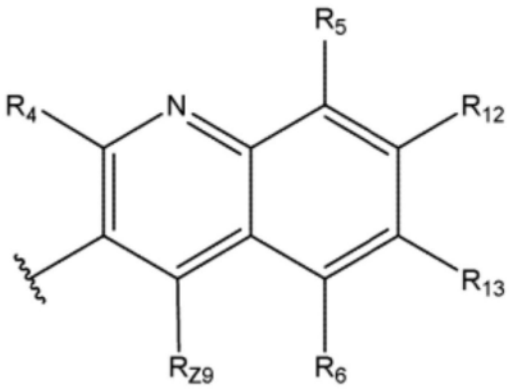


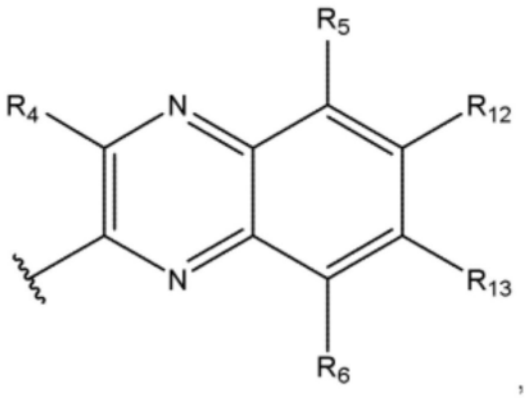


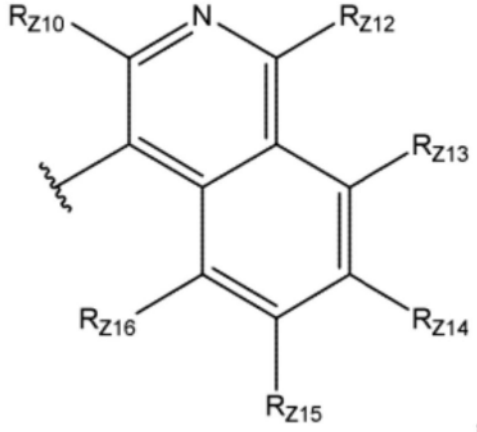


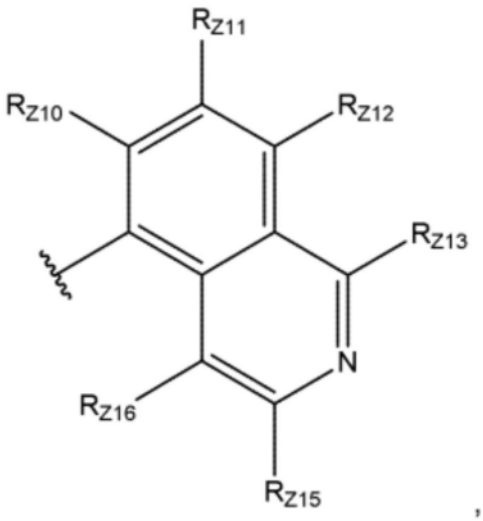


[0328]









[0329] 其中：

[0330] R_4选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，

氢、卤素、氰基和甲基)；

[0331] R_5选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[0332] R_6选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[0333] R_8、R_9、R_{10}和R_{11}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2CH_3$、-NHC(O)CH_3和-C(O)$NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基；或者

[0334] R_9与R_{10}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R_{10}与R_{11}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，其中稠合的5或6元饱和或不饱和环体系可任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ia}R_{1ja}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ia}R_{1ja}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ia}$和$R_{1ja}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0335] R_7和R_{11N}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基和C_{1-6}烷基；

[0336] R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基，其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代；

[0337] R_{Z2}和R_{Z2a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[0338] R_{Z3a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[0339] R_{Zi1b}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[0340] R_{Zi2e}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[0341] R_{Y5N}和R_{Z2N}选自氢或C_{1-4}烷基；

[0342] R_{Z9}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0343] R_{Z10}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0344] R_{Z11}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0345] R_{Z12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0346] R_{Z13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0347] R_{Z14}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0348] R_{Z15}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0349] R_{Z16}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[0350] A_1选自CR_{12}和N；

[0351] A_2选自CR_{13}和N；

[0352] A_5选自CR_{16}和N；

[0353] A_6选自CR_{17}和N；

[0354] A_7选自CR_{18}和N；

[0355] A_8选自$CR_{19}R_{20}$和NR_{21}；

[0356] A_9选自$CR_{22}R_{23}$和NR_{24}；

[0357] A_{11}选自$CR_{28}R_{29}$和NR_{30}；

[0358] R_{12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，

氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基)；

[0359] R_{13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基)；

[0360] R_{16}和R_{18}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4-}环烷氧基；

[0361] R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元碳连接的杂环基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；其中任意C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基；

[0362] R_{19}和R_{20}选自氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基；

[0363] R_{22}和R_{23}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基；

[0364] R_{28}和R_{29}选自氢、卤素、甲氧基和甲基；

[0365] R_{21}、R_{24}和R_{30}是氢或C_{1-4}烷基。

[0366] 特定的本发明的化合物包括例如式(I)化合物或其可药用盐，其中除非另有说明，否则以下中的每一个和任何相关取代基均具有上文或下文段落(1)至(193)中任一项所限定的任何含义：

[0367] X，Y，Z，R_{1a}，R_{1b}，R_{1c}，R_{1d}，R_{1e}，R_{1f}，R_{2a}，R_{2b}，R_{2c}，R_{2d}，Q_1，Q_{2a}，Q_{2b}，Q_{2c}，Q_{2d}，Q_3，Q_4，R_{3a1}，R_{3a2}，R_{3b1}，R_{3b2}，R_{3c1}，R_{3c2}，R_{3d1}，R_{3d2}，R_{3e1}，R_{3e2}，R_{3f1}，R_{3f2}，R_{3g1}，R_{3g2}，R_{3h1}，R_{3h2}，R_{3i1}，R_{3i2}，R_{3j1}，R_{3j2}，R_{3k1}，R_{3k2}，R_{3l1}，R_{3l2}，R_{3m1}，R_{3m2}，R_{3n1}，R_{3n2}，R_{3o1}，R_{3o2}，R_{3p1}，R_{3p2}，n，R_4，R_5，R_{X5a}，R_{X5b}，R_6，R_7，R_8，R_9，R_{10}，R_{11}，R_{11N}，R_{12}，R_{13}，R_{16}，R_{17}，R_{18}，R_{19}，R_{20}，R_{21}，R_{22}，R_{23}，R_{24}，R_{28}，R_{29}，R_{30}，R_{Z1}，R_{Z1a}，R_{Z1b}，R_{Z1c}，R_{Z1d}，R_{Z2}，R_{Z2a}，R_{Z3a}，R_{Zi1}b，R_{Zi2e}，R_{Z9}，R_{Z10}，RZ_{11}，R_{Z12}，R_{Z13}，R_{Z14}，R_{Z15}，R_{Z16}，A_1，A_2，A_5，A_6，A_7，A_8，A_9，A_{11}：

[0368] (1)Q_1选自O、NH或N-C_{1-4}烷基。

[0369] (2)Q_1选自NH或N-C_{1-4}烷基。

[0370] (3)Q_1选自NH或N-CH_3。

[0371] (4)Q_1是NH。

[0372] (5)Q_{2a}是CR_{2a}；

[0373] (6)Q_{2b}是CR_{2b}；

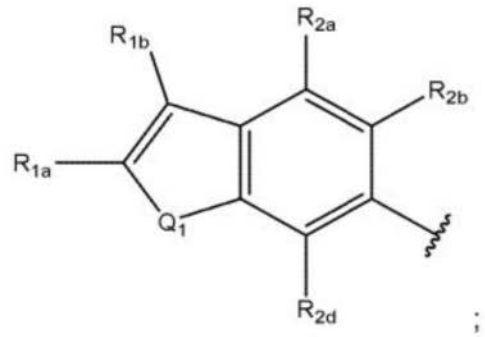
[0374] (7)Q_{2c}是CR_{2c}；

[0375] (8)Q_{2d}是CR_{2d}；

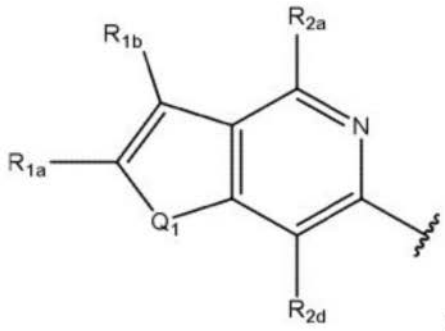
[0376] (9)Q_3是CR_{1b}；

[0377] (10)Q_4是CR_{1x}；

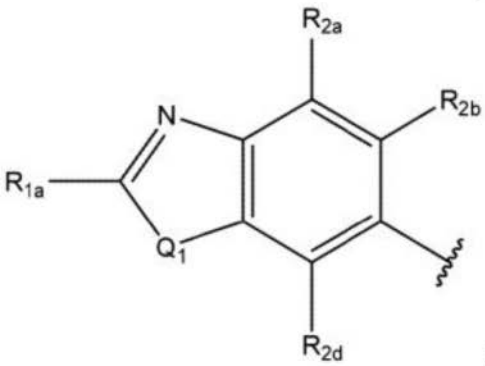
[0378] (11)X选自：



;

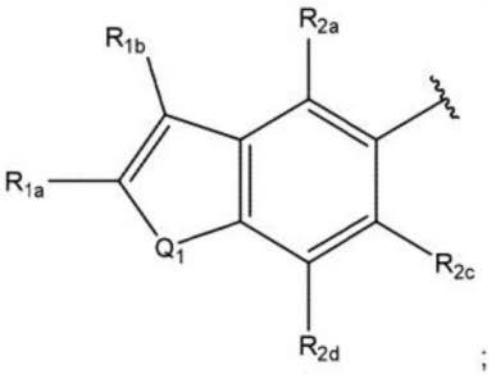


;

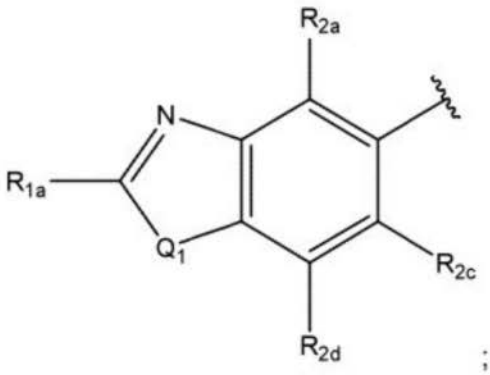


;

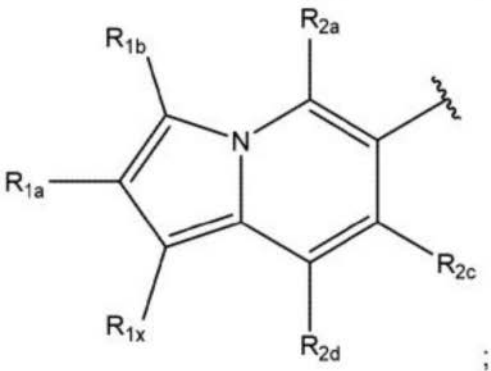
[0379]

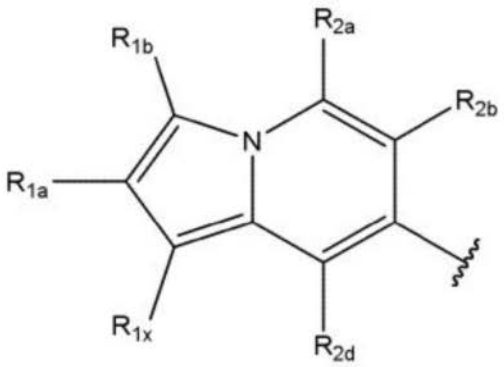


;



;

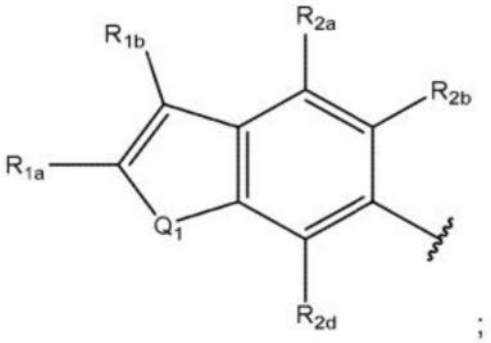
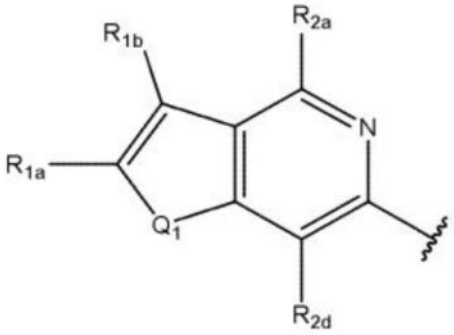
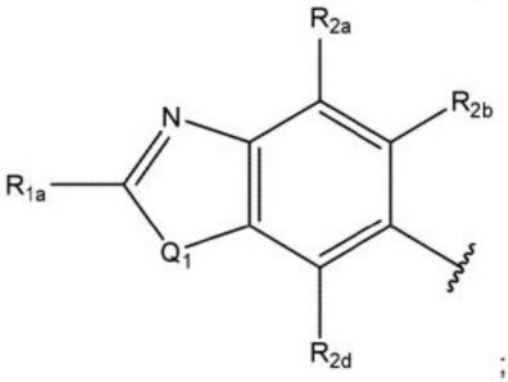
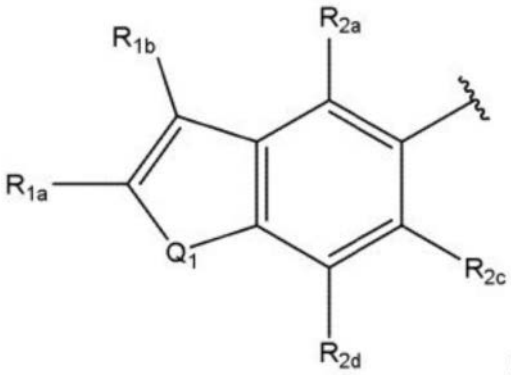
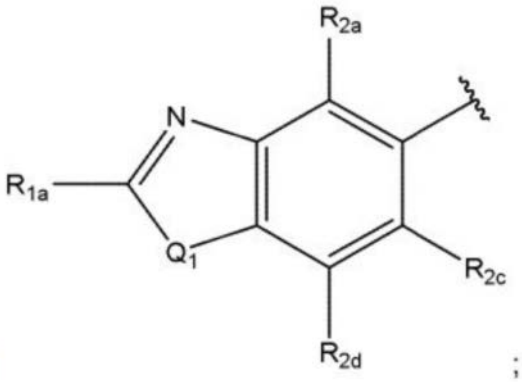




; 和

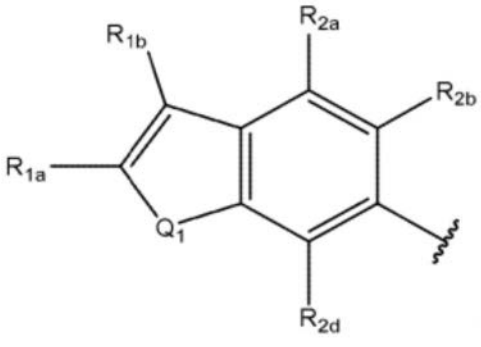
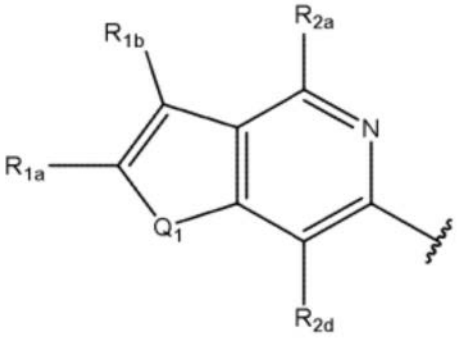
[0380] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{1x}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}如本文中所限定。

[0381] (12)X选自：

[0382] 
;

;

;

; 和

;

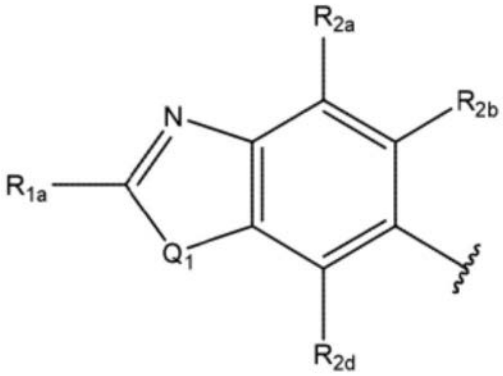
[0383] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}如本文中所限定。

[0384] (13)X选自：

和

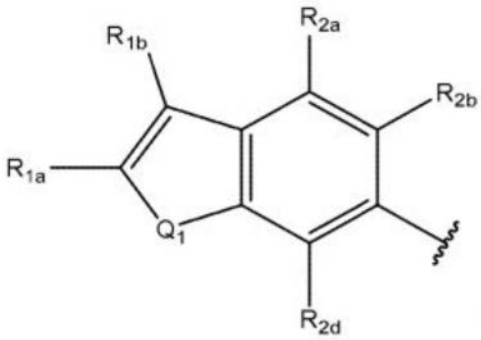
[0385]



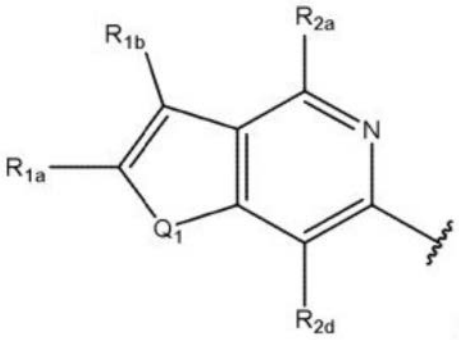
[0386] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定。

[0387] (14)X选自：

[0388]



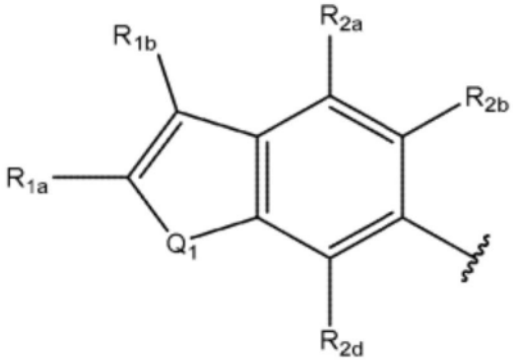
和



[0389] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定。

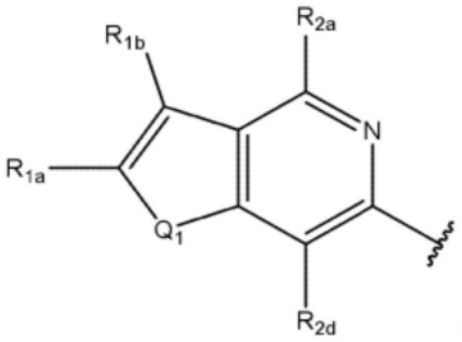
[0390] (15)X是：

[0391]



[0392] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定。

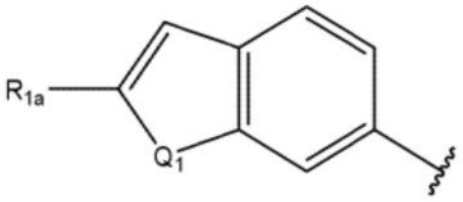
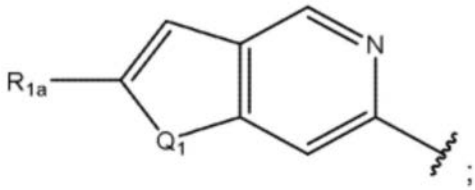
[0393] (16)X是：

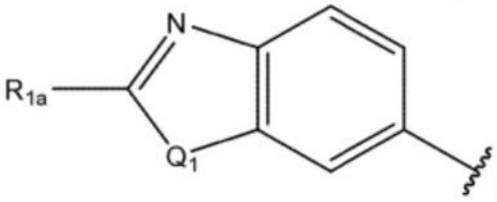
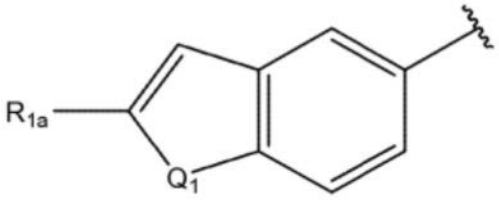
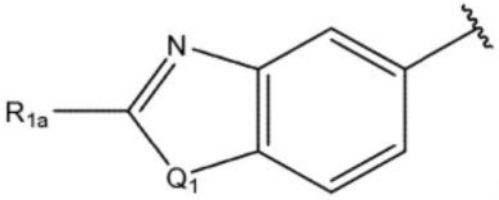
[0394] 

[0395] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}和R_{2d}如本文中所限定。

[0396] (17)R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}各自独立地选自氢、C_{1-2}烷基或卤素。

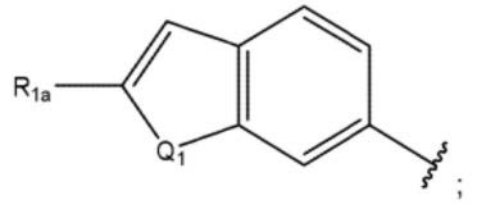
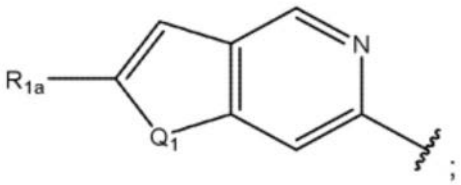
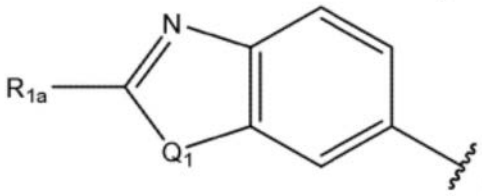
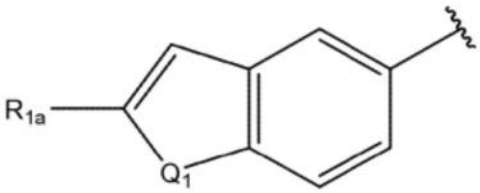
[0397] (18)X选自：

[0398] 

；和


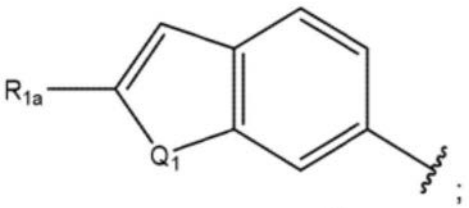
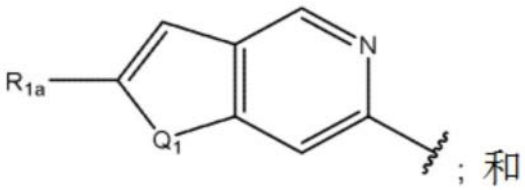
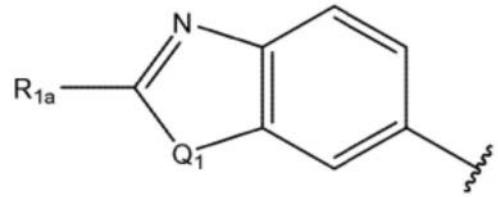
[0399] 其中Q_1和R_{1a}如本文中所限定。

[0400] (19)X选自：

[0401] 


；和

；

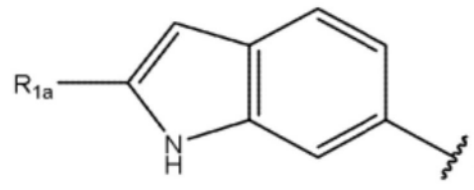
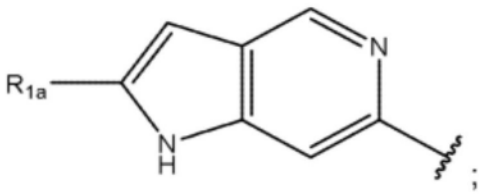
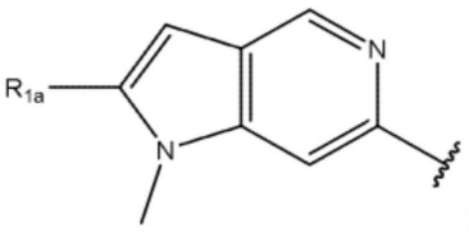
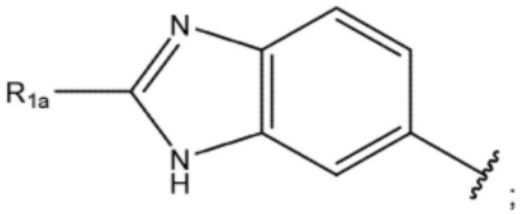
[0402] 其中Q_1和R_{1a}如本文中所限定。

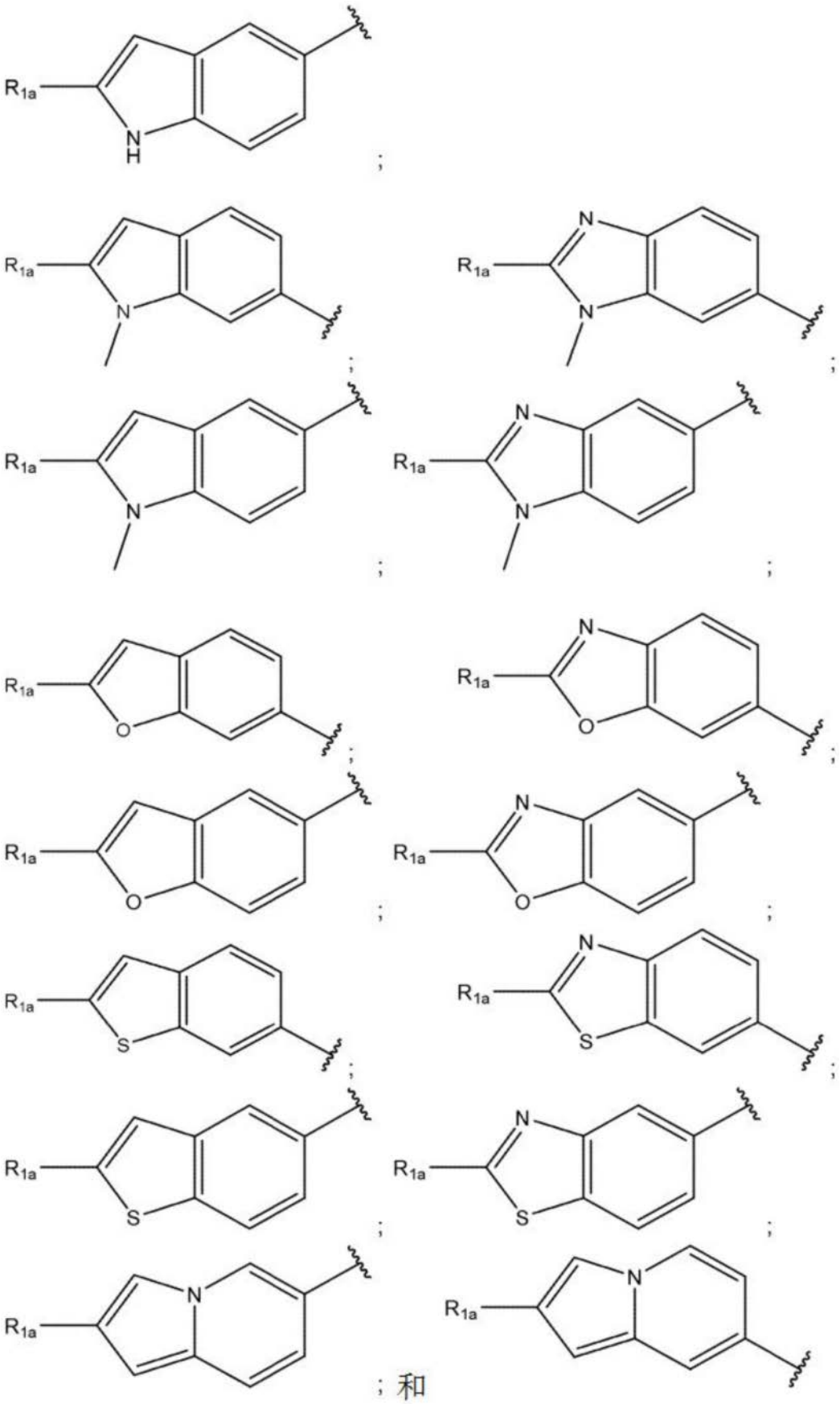
[0403] (20)X选自：

[0404] 
；

；和


[0405] 其中Q_1和R_{1a}如本文中所限定。

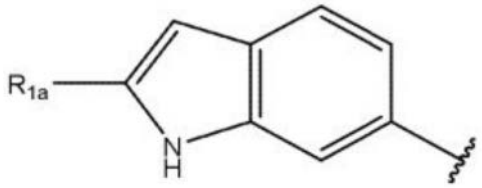
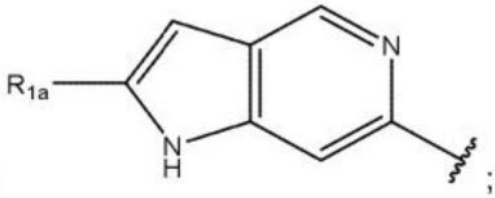
[0406] (21)X选自：

[0407] 
；

；

；

；

[0408] 

[0409] 其中R_{1a}如本文中所限定。

[0410] (22)X选自：

[0411]  和  ;

[0412] 其中R_{1a}如本文中所限定。

[0413] (23)R_{1a}选自:

[0414] (i)C_{1-4}烷基,其任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代;或者

[0415] (ii)下式基团:

[0416] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$;

[0417] 其中

[0418] p是选自0、1、2或3的整数;

[0419] R_{1c}和R_{1d}独立地选自:

[0420] (i)氢(包括氘),

[0421] (ii)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;并且其中$C_{3-6}$环烷基和-O-$C_{3-6}$环烷基任选地进一步被卤素、氰基或羟基取代;

[0422] (iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基,其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;以及

[0423] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环或者螺环环体系,其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;

[0424] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自:

[0425] (i)氢(包括氘);

[0426] (ii)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代,其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基;

[0427] (iii)具有下式的基团:

[0428] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0429] 其中:

[0430] q是0、1、2、3、4、5或6;

[0431] R_{1g}和R_{1h}独立地选自:

[0432] a)氢;

[0433] b)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个更多个取代基取代,其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基;并且其中-O-$C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代;

[0434] c)芳基-C_{1-6}烷基、杂芳基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ga}和R_{1ha}是H或C_{1-2}烷基；或者

[0435] d)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ga}和R_{1ha}是H或C_{1-2}烷基；

[0436] 并且T_1选自氢、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或-$S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{3t}R_{4t}$或-$S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[0437] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或-$S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或-$S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[0438] (24)R_{1a}选自：

[0439] (i)C_{1-4}烷基，其任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代；或者

[0440] (ii)下式基团：

[0441] -$(CR_{1c}R_{1d})_p$-$NR_{1e}R_{1f}$；

[0442] 其中

[0443] p是选自1或2的整数；

[0444] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0445] (i)氢(包括氘)，

[0446] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基；并且其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[0447] (iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基，其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代，其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基；以及

[0448] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基；

[0449] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自：

[0450] (i)氢(包括氘)；

[0451] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0452] (iii)具有下式的基团：

[0453] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0454] 其中：

[0455] q是0、1、2或3；

[0456] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0457] a)氢(包括氘)；或者

[0458] b)C_{1-3}烷基，其任选地被选自以下的一个更多个取代基取代：氰基；氧代；羟基；C_{1-3}烷氧基；卤素；C_{1-4}卤代烷氧基；-O-C_{3-4}环烷基，其中-O-C_{3-4}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0459] c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0460] 并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[0461] (iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[0462] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基；

[0463] (25)R_{1a}是下式基团：

[0464] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0465] 其中

[0466] p是选自1或2的整数；

[0467] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0468] (i)氢(包括氘)；或者

[0469] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-3}卤代烷氧基、-O-C_{3-4}环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

[0470] (iii)C_{3-4}环烷基，其任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或$NR_{1ca}R_{1da}$取代；以及

[0471] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2-}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0472] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自：

[0473] (i)氢(包括氘)；

[0474] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、NH_2的一个更多个取代基取代；

[0475] (iii)具有下式的基团：

[0476] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0477] 其中：

[0478] q是0、1、2或3；

[0479] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0480] a)氢(包括氘)；或者

[0481] b)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[0482] c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2-}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(0)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0483] 并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(0)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(0)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[0484] (iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(0)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(0)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[0485] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(0)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[0486] (26)R_{1a}是下式基团：

[0487] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0488] 其中

[0489] p是选自1或2的整数；

[0490] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0491] (i)氢(包括氘)，

[0492] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-43}卤代烷氧基、-O-C_{3-4}环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

[0493] (iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0494] R_{1e}选自：

[0495] (i)氢(包括氘)；

[0496] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[0497] 并且R_{1f}选自：

[0498] (i)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[0499] (ii)具有下式的基团：

[0500] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0501] 其中：

[0502] q是1、2或3；

[0503] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0504] a)氢(包括氘)；或者

[0505] b)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中-O-$C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[0506] c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}-卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}-卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[0507] 并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[0508] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[0509] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[0510] (27)R_{1a}是下式基团：

[0511] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[0512] 其中

[0513] p是选自1或2的整数；

[0514] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0515] (i)氢(包括氘)，

[0516] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-3}卤代烷氧基、$-O-C_{3-4}$环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

[0517] (iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；

[0518] R_{1e}选自：

[0519] (i)氢(包括氘)；

[0520] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[0521] R_{1f}是具有下式的基团：

[0522] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0523] 其中：

[0524] q是1、2或3；

[0525] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0526] a)氢(包括氘)；或者

[0527] b)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$-O-C_{3-6}$环烷基的一个更多个取代基取代，其中$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[0528] c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2-}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2-}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；

[0529] 并且T_1选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体

系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2-}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[0530] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[0531] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[0532] (28)R_{1a}是下式基团：

[0533] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0534] 其中

[0535] p是选自1或2的整数；

[0536] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0537] (i)氢(包括氘)，

[0538] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-3}卤代烷氧基、-O-C_{3-4}环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

[0539] (iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；

[0540] R_{1e}选自：

[0541] (i)氢(包括氘)；

[0542] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[0543] R_{1f}是具有下式的基团：

[0544] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0545] 其中：

[0546] q是1或2；

[0547] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0548] a)氢(包括氘)；或者

[0549] b)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、-O-C_3环烷基的一个更多个取代基取代，其中-O-C_3环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[0550] 并且T_1选自C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[0551] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-2}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-2}烷基；

[0552] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[0553] (29)R_{1a}是下式基团：

[0554] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0555] 其中

[0556] p是选自1或2的整数；

[0557] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[0558] (i)氢(包括氘)，或者

[0559] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、-O-C_3环烷基的一个更多个取代基取代；

[0560] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[0561] R_{1f}是具有下式的基团：

[0562] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0563] 其中：

[0564] q是1或2；

[0565] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[0566] a)氢(包括氘)；或者

[0567] b)C_{1-2}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个更多个取代基取代；

[0568] 并且T_1选自C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}-卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[0569] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}-卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[0570] (30)R_{1a}是下式基团：

[0571] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0572] 其中

[0573] p是选自1或2的整数；

[0574] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[0575] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[0576] R_{1f}是具有下式的基团：

[0577] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0578] 其中：

[0579] q是1或2；

[0580] R_{1g}和R_{1h}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[0581] 并且T_1选自C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[0582] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[0583] (31)R_{1a}是下式基团：

[0584] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0585] 其中

[0586] p是1；

[0587] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[0588] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[0589] R_{1f}是具有下式的基团：

[0590] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0591] 其中：

[0592] q是1或2；

[0593] R_{1g}和R_{1h}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[0594] 并且T_1选自C_{3-4}环烷基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2-}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[0595] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，其中任意烷基、烷氧基

或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[0596] (32)R_{1a}是下式基团：

[0597] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[0598] 其中

[0599] p是1；

[0600] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[0601] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[0602] R_{1f}是具有下式的基团：

[0603] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0604] 其中：

[0605] q是1；

[0606] R_{1g}和R_{1h}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[0607] 并且T_1选自C_{3-4}环烷基、杂环基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代，

[0608] 其中任意烷基或烷氧基任选地进一步被选自氰基、羟基或卤素的一个或更多个取代基取代。

[0609] (33)R_{1a}是下式基团：

[0610] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

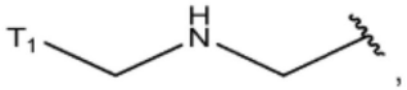
[0611] 其中

[0612] p是1；

[0613] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

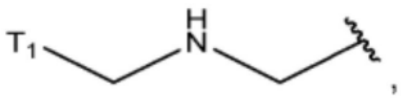
[0614] R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

[0615] (34)R_{1a}是

[0616] 

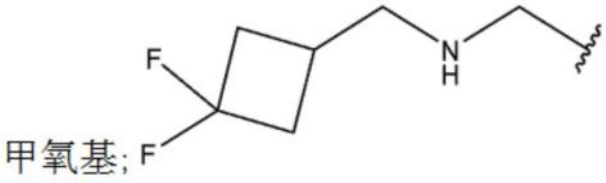
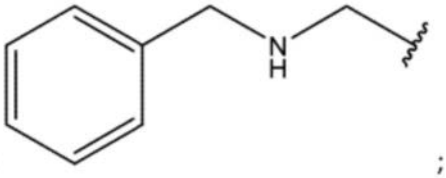
[0617] 其中T_1如本文中所限定。

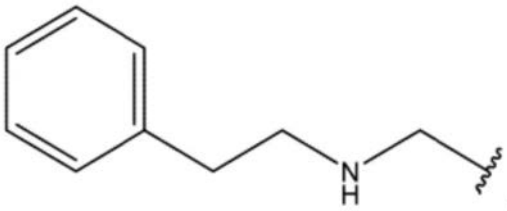
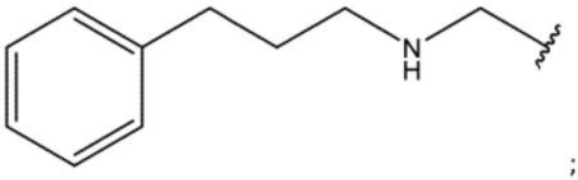
[0618] (35)R_{1a}是下式基团：

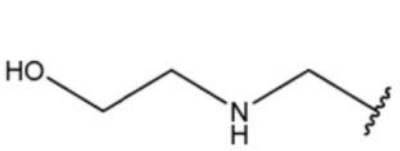
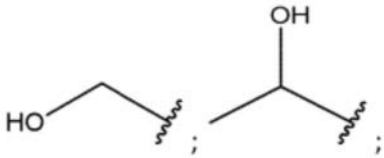
[0619] 

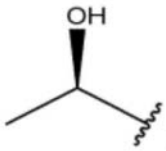
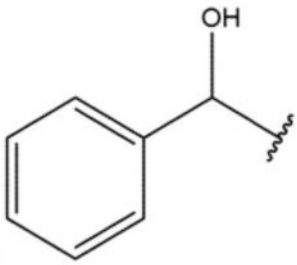
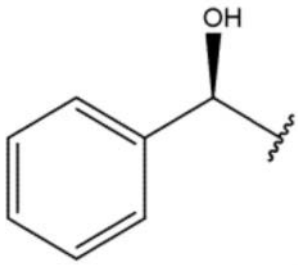
[0620] 其中T_1选自C_{3-4}环烷基、杂环基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；

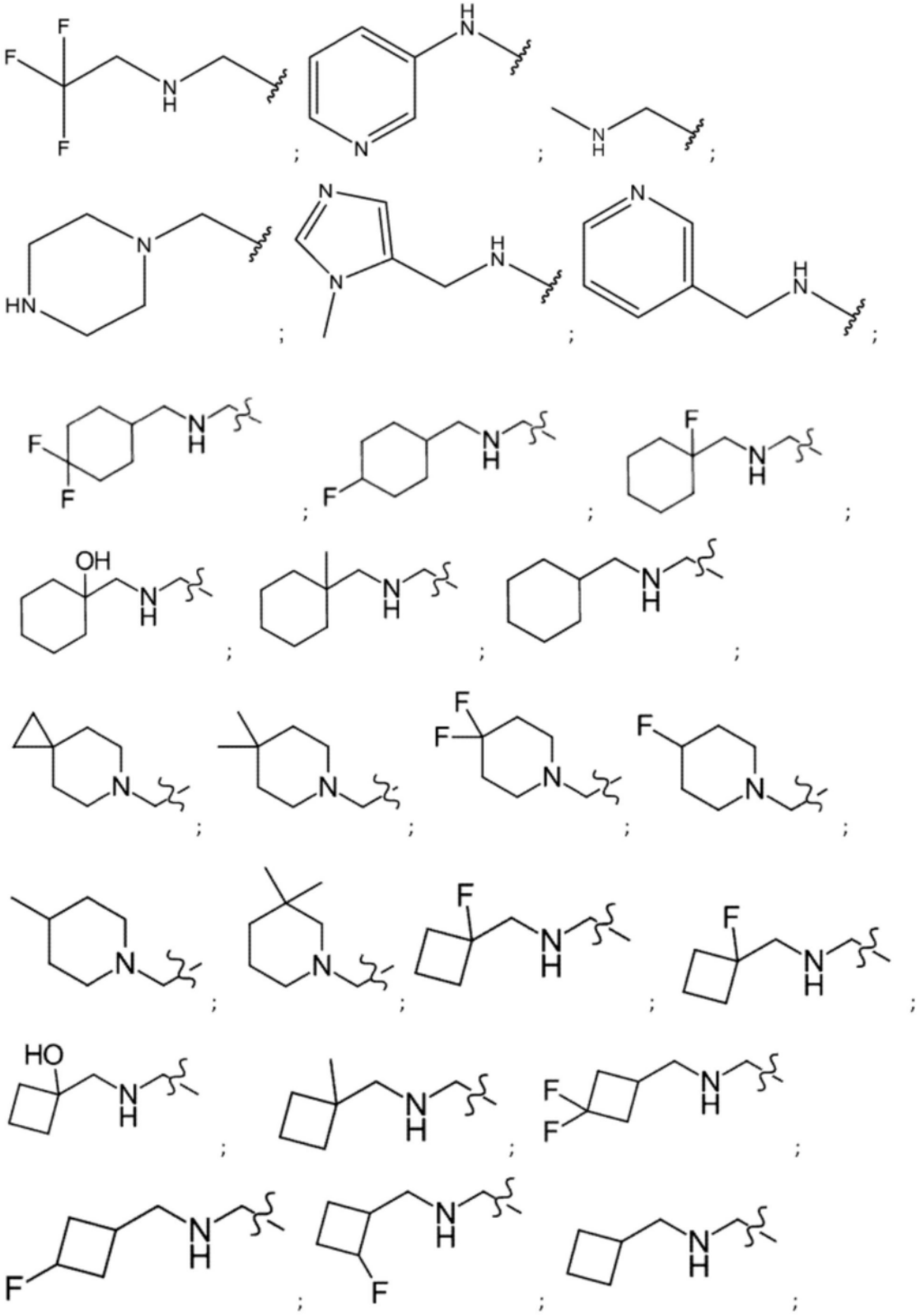
[0621] (36)R_{1a}选自：

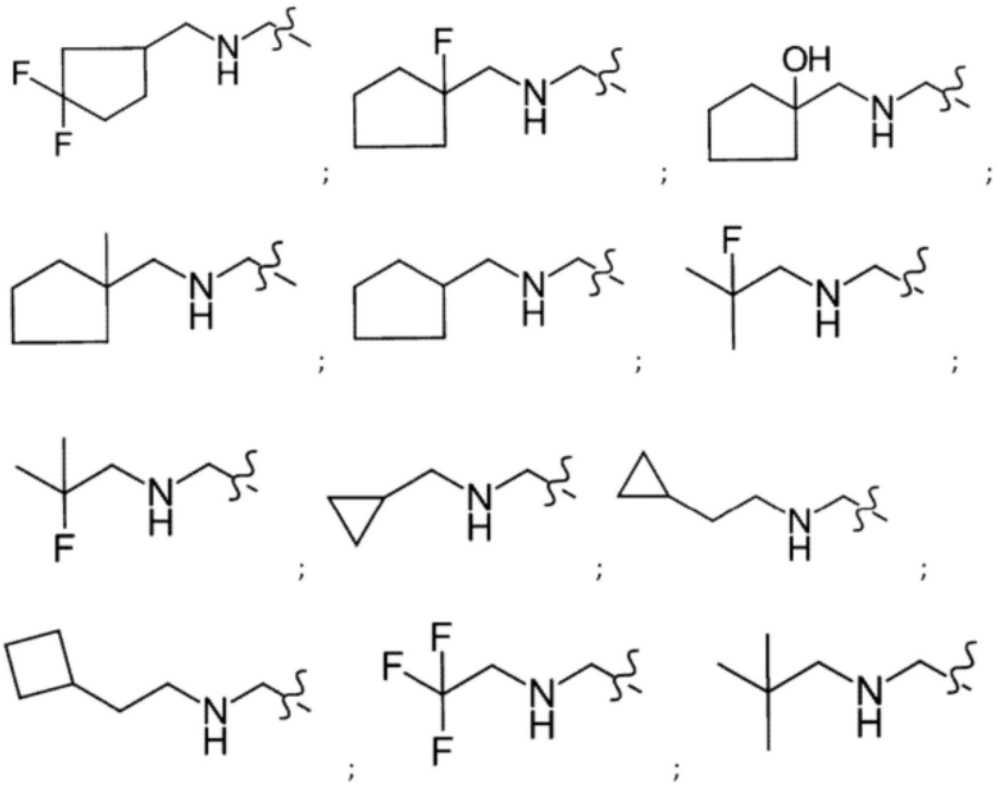
甲氧基;  ;  ;

 ;  ;

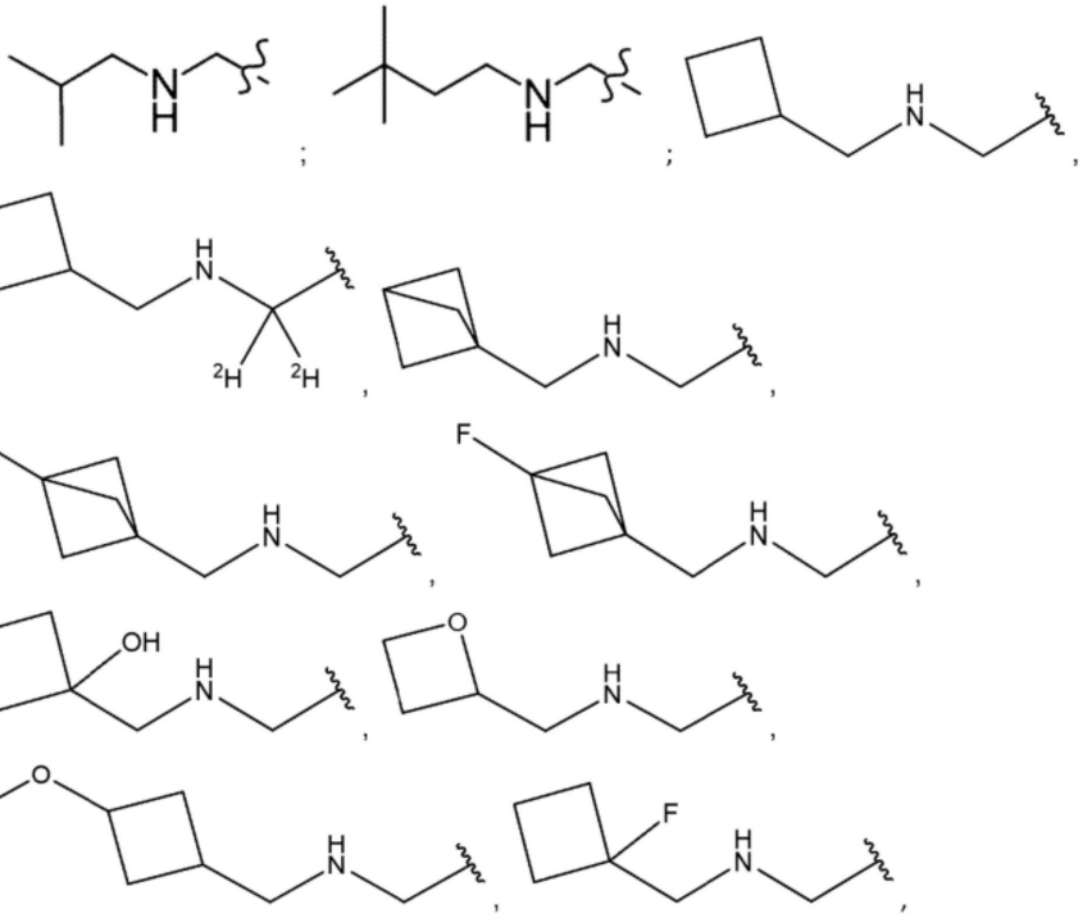
[0622]  ;  ;;  ;

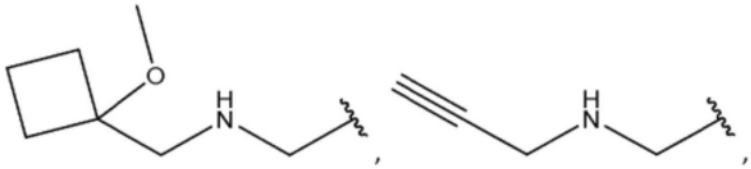
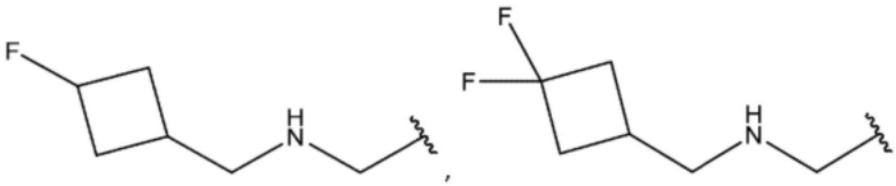
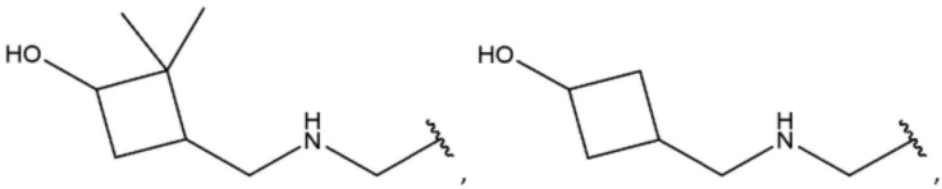
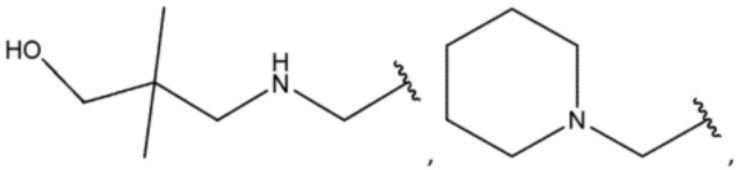
 ;  ;  ;

[0623] 

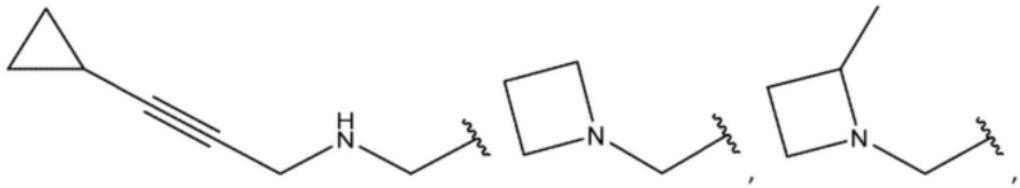
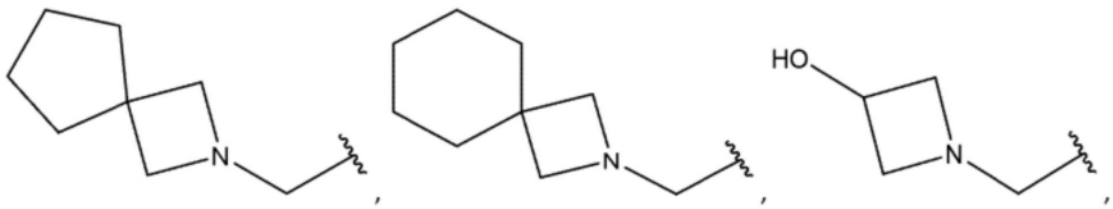
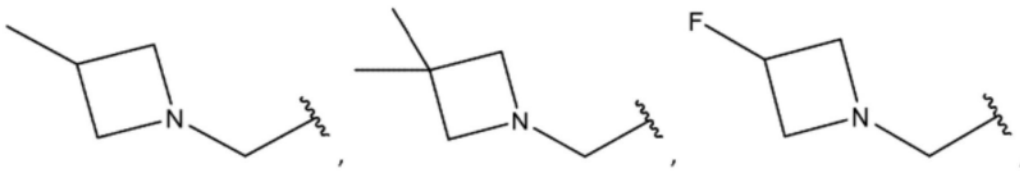
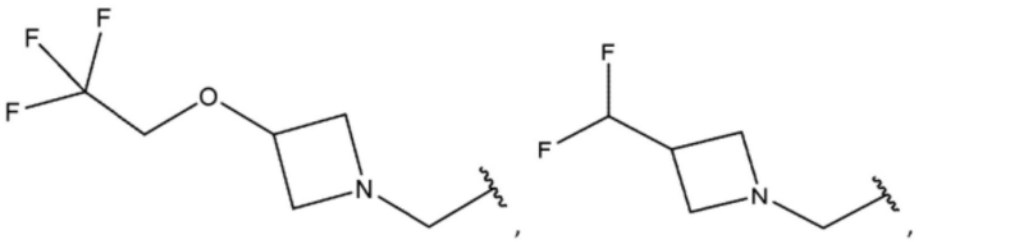


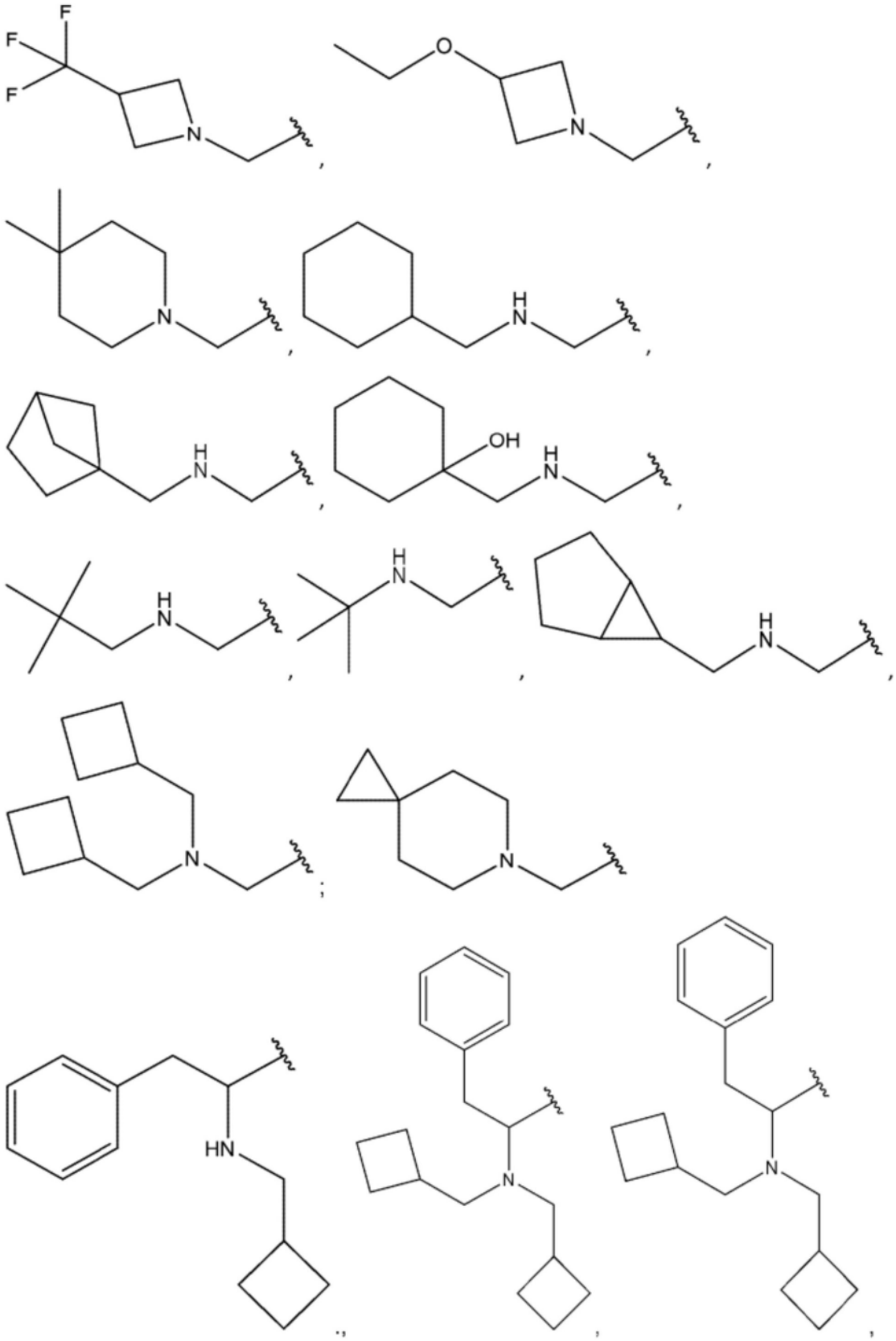
[0624]

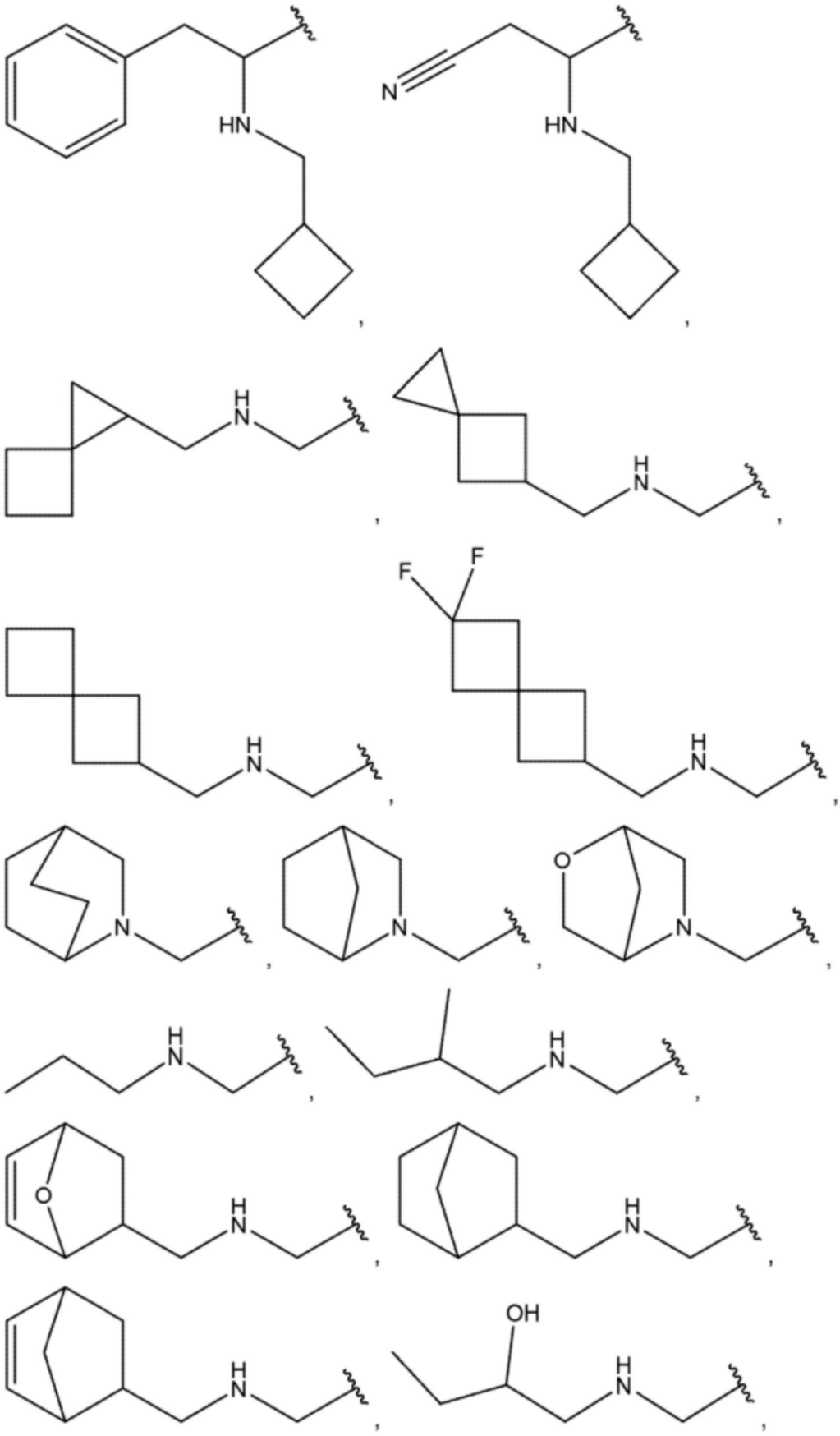


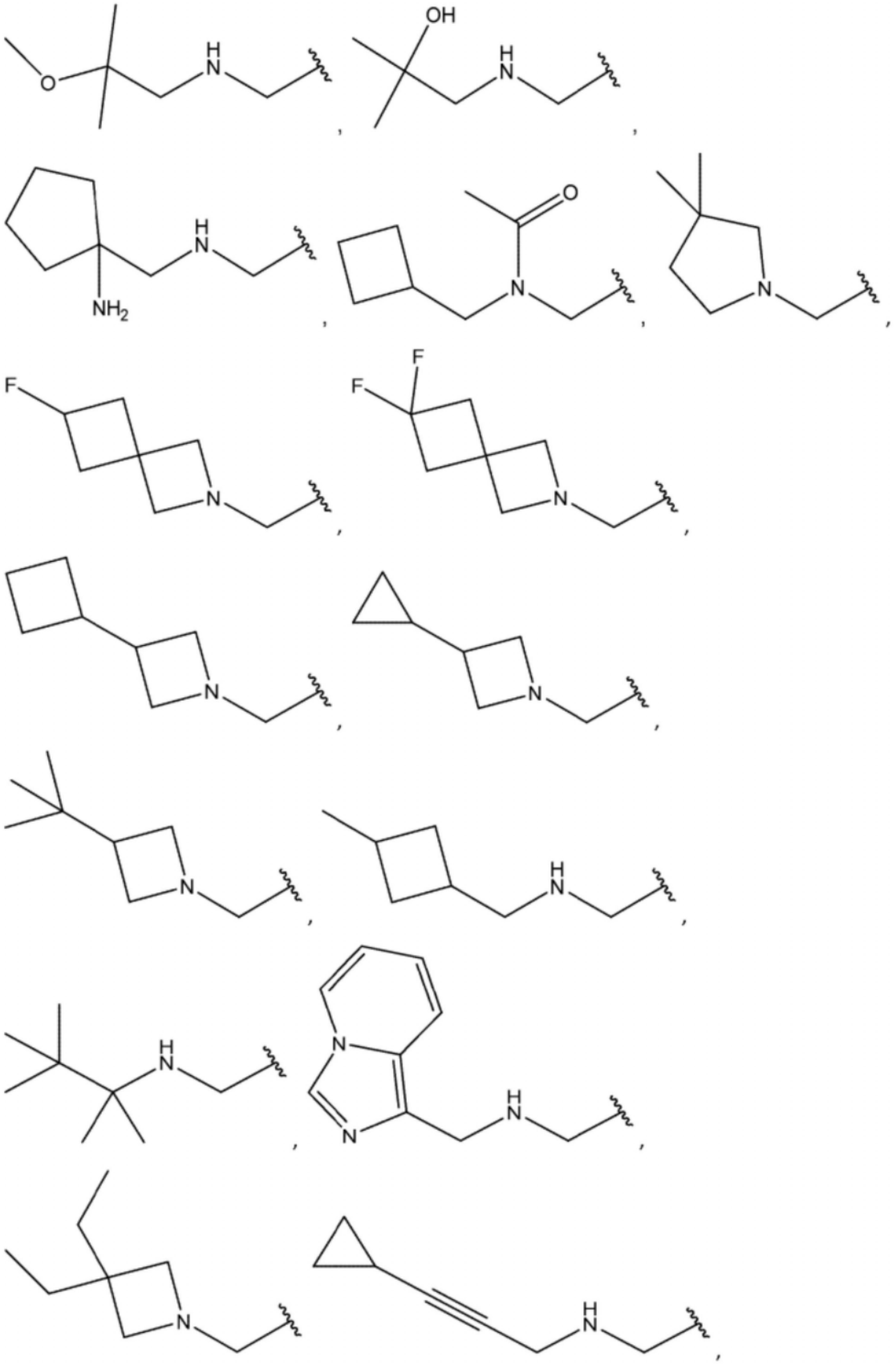





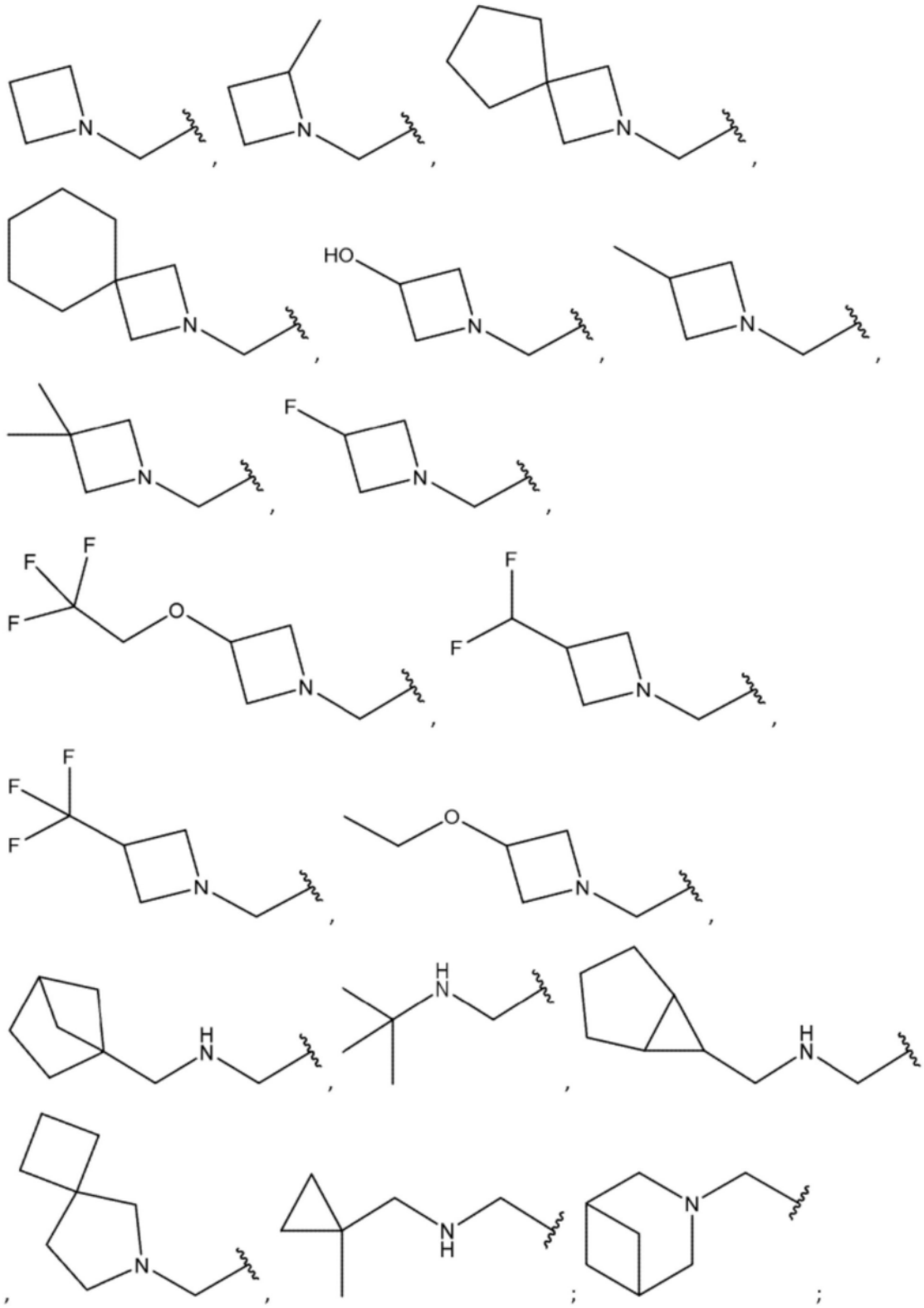
[0625]

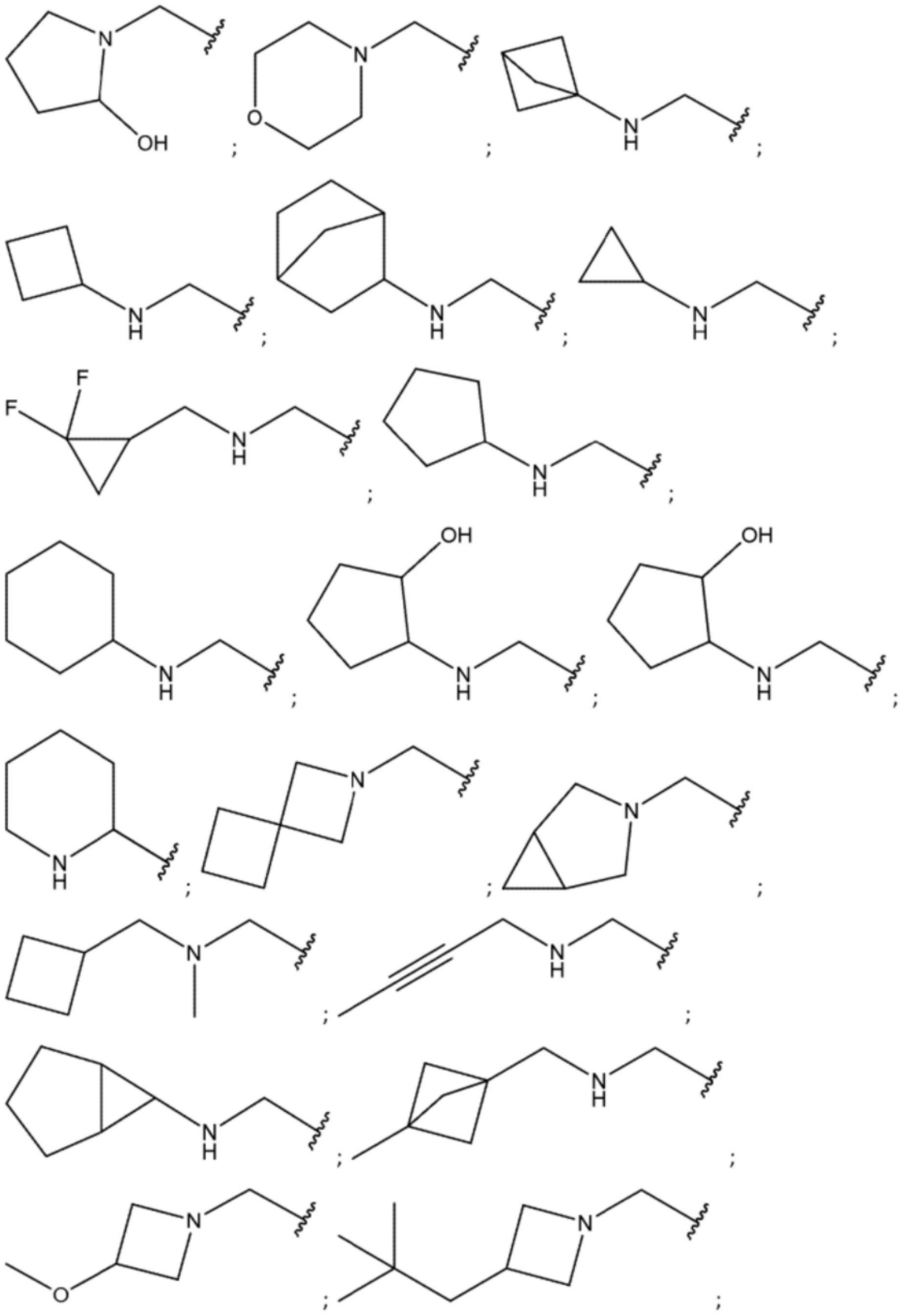





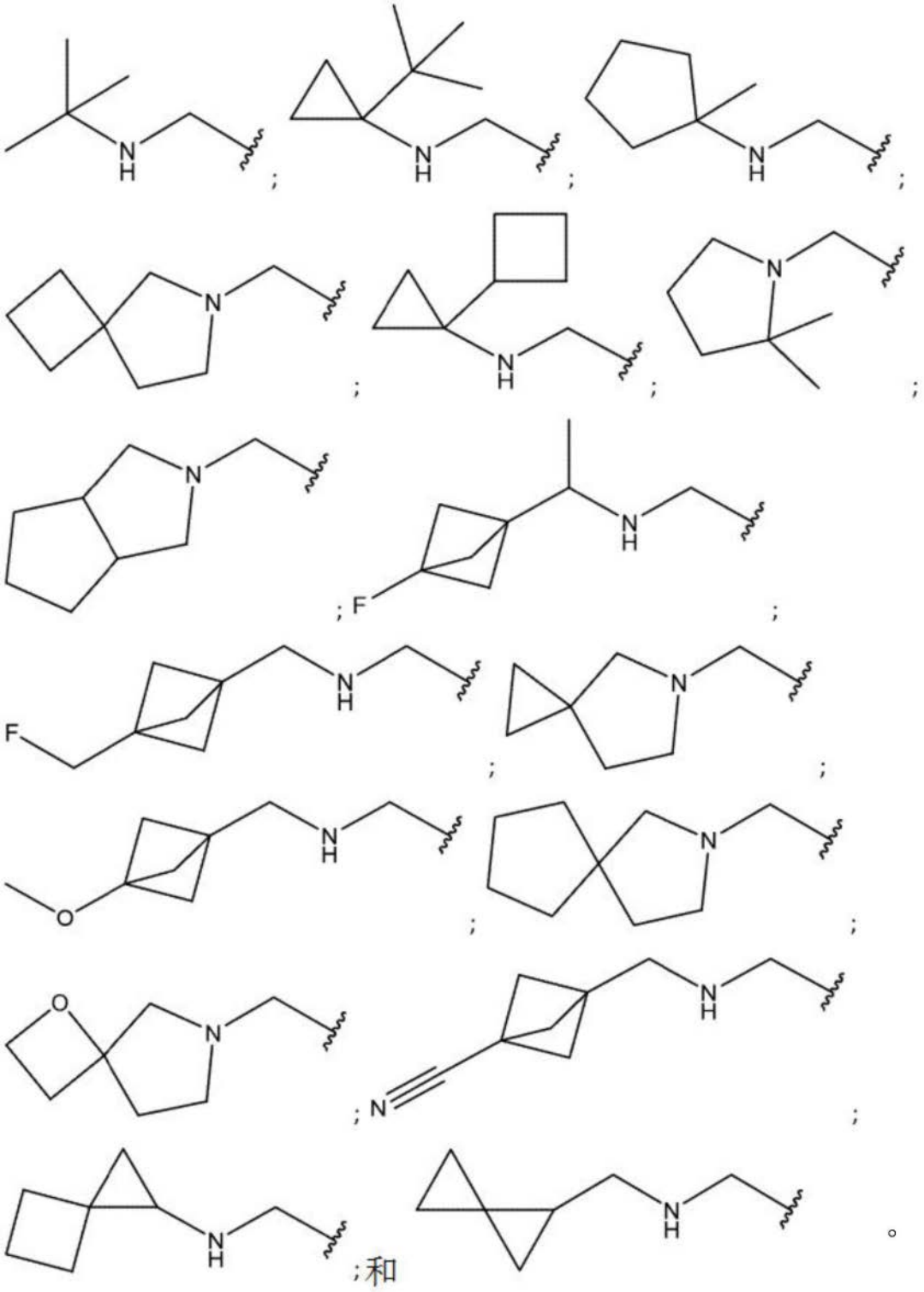
[0626] 

[0627] 

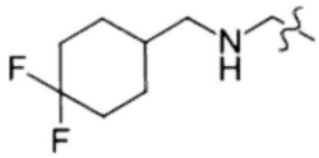
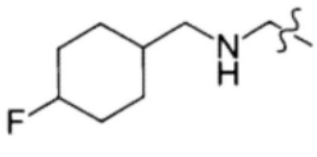
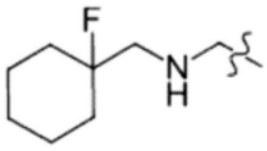
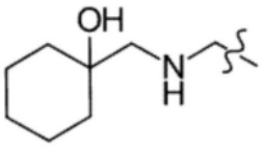
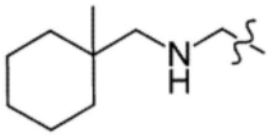
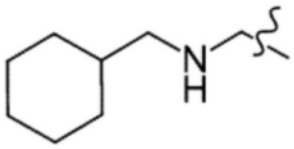
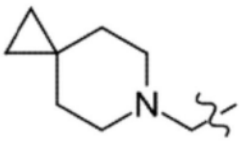
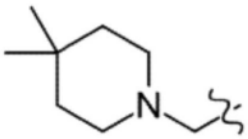
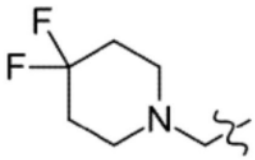
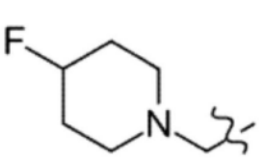
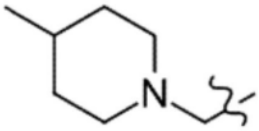
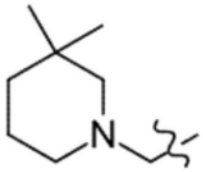
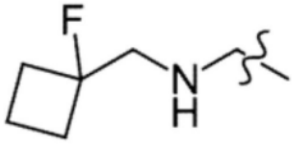
[0628] 

[0629] 

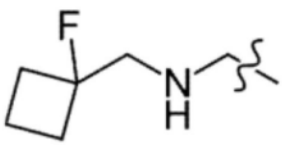
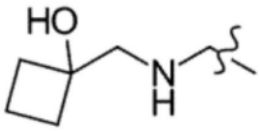
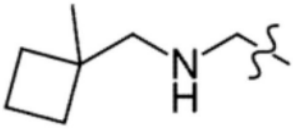
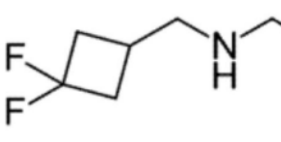
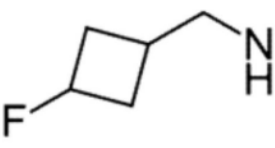
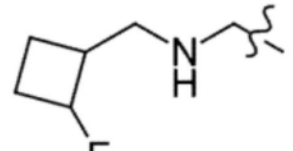
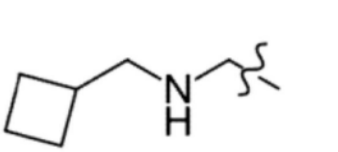
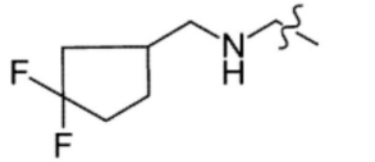
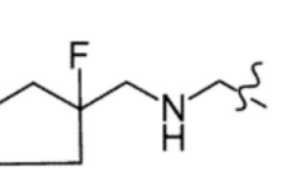
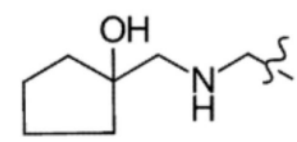
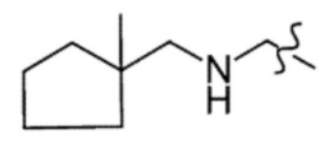
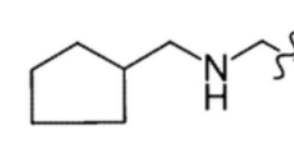
[0630] 

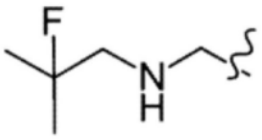
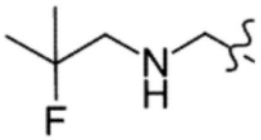
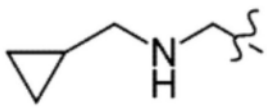
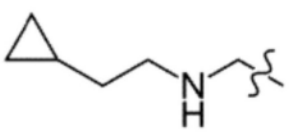
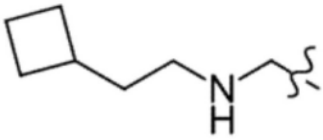
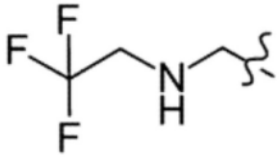
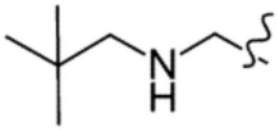
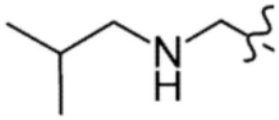
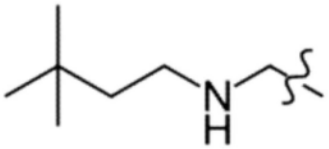
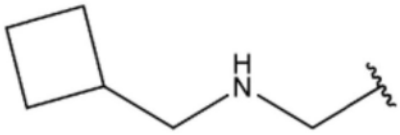
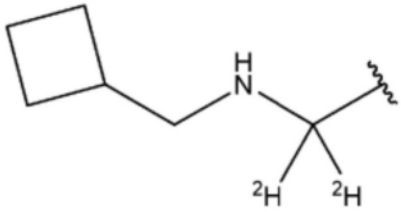
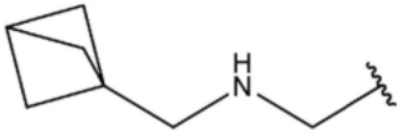
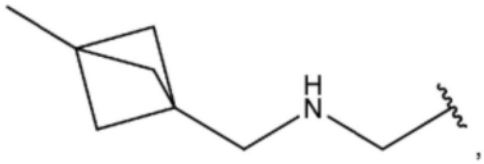
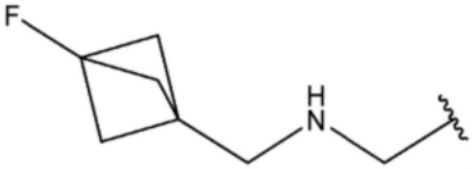
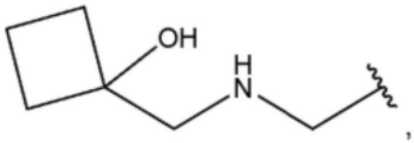
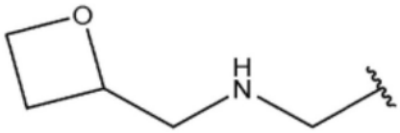
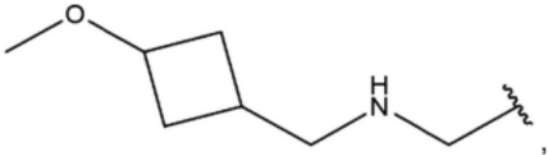
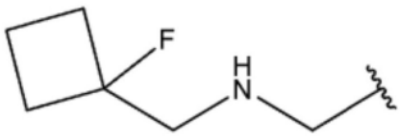
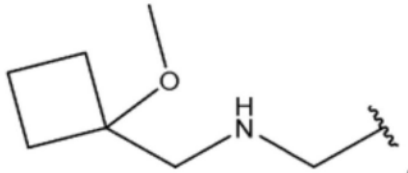
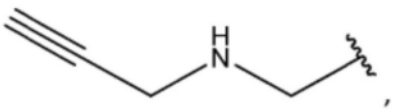
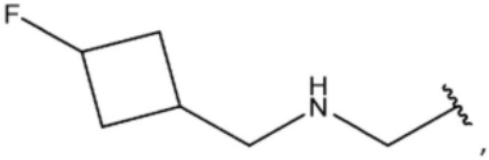
[0631] 

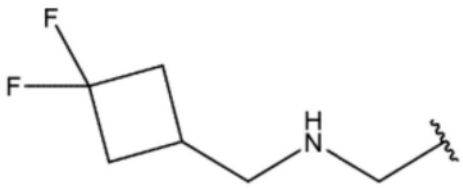
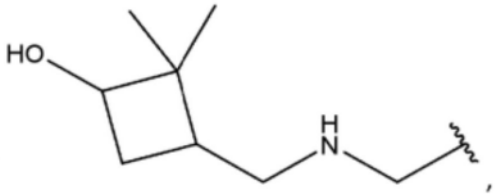
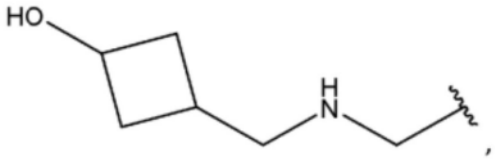
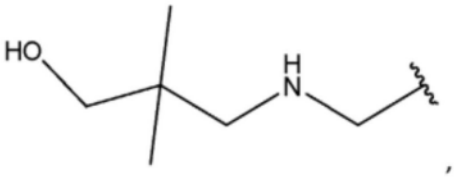
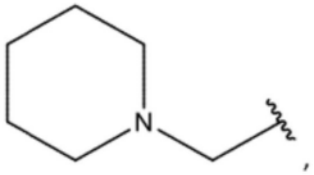
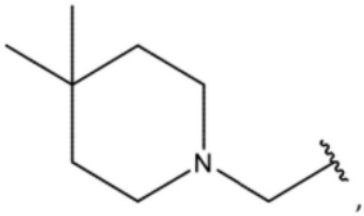
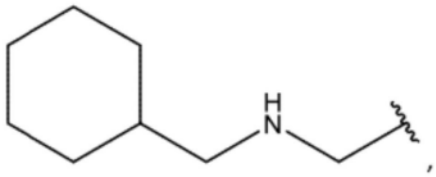
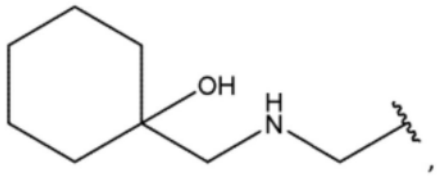
[0632] (37)R_{1a}选自：

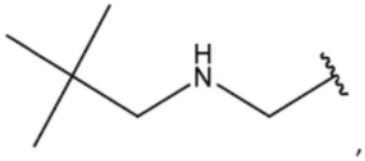
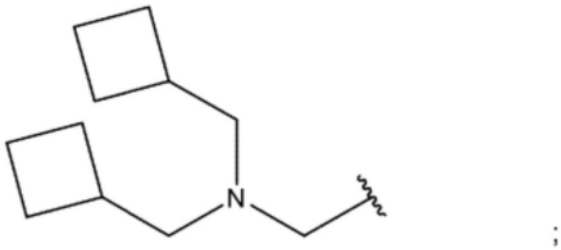
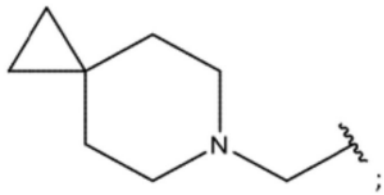
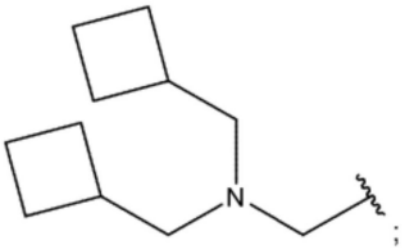
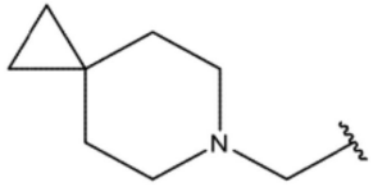
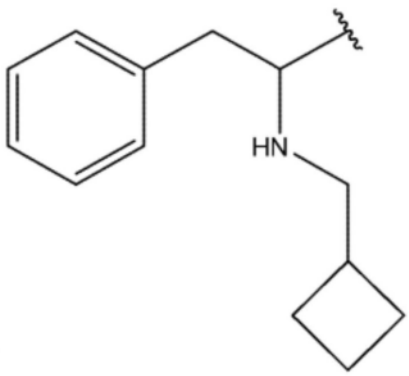
[0633]

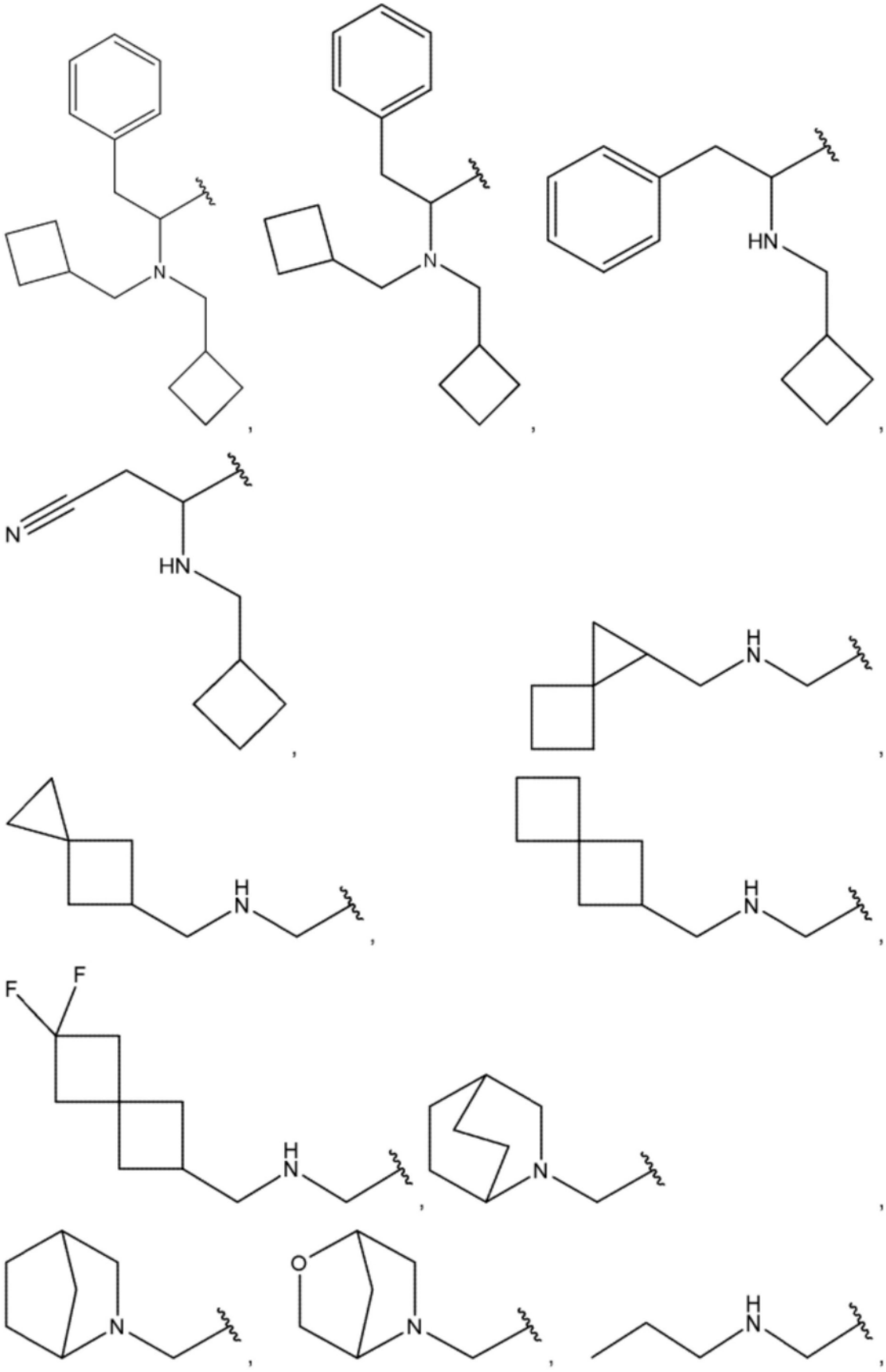













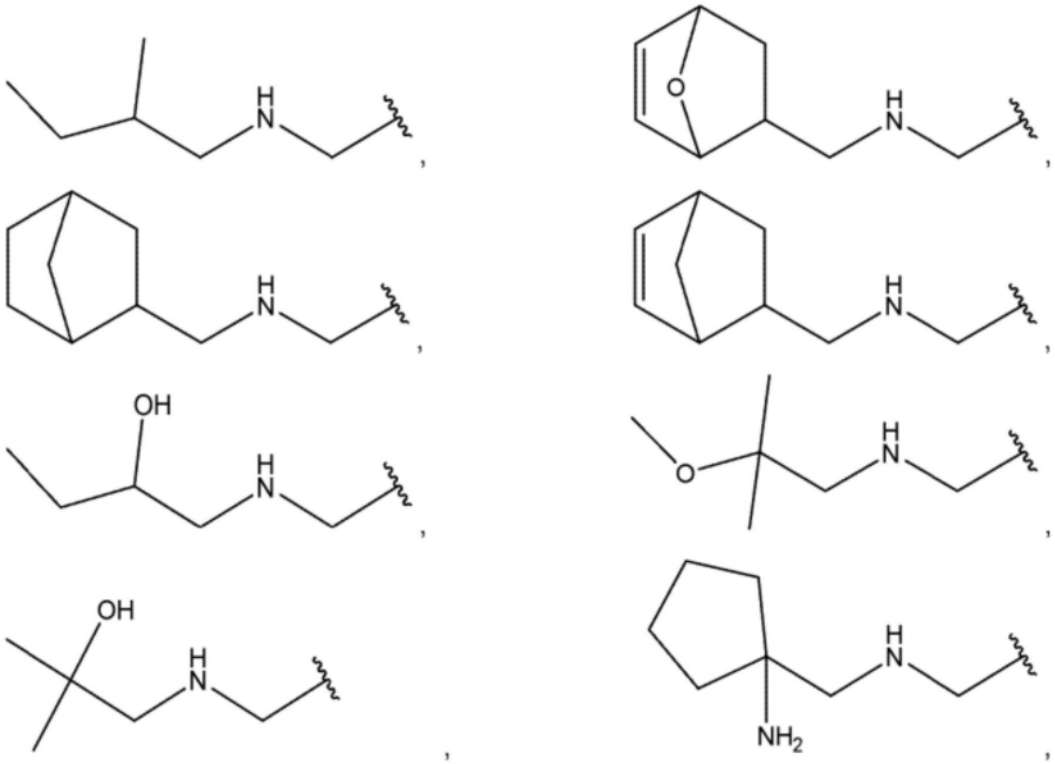

;

;

;

;

;

;

;

;

;

,

,
[0634]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

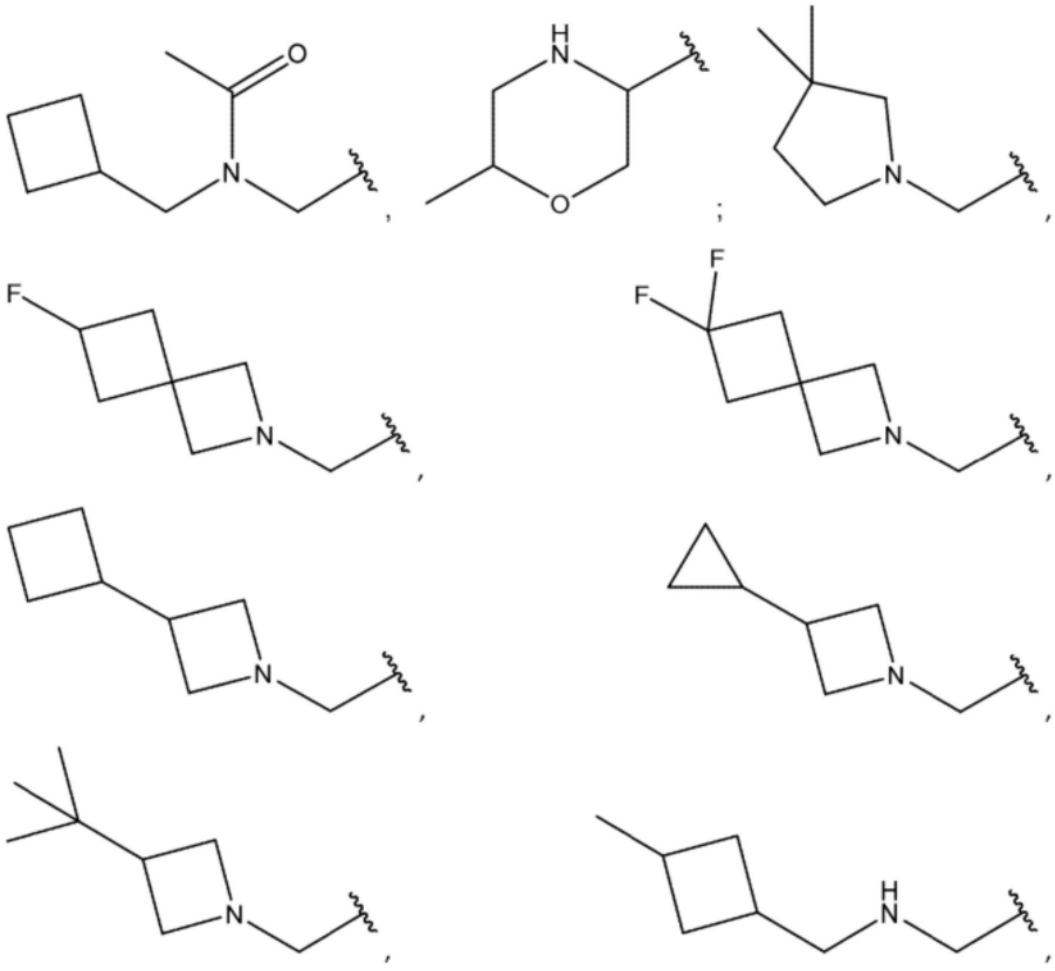
[0635]

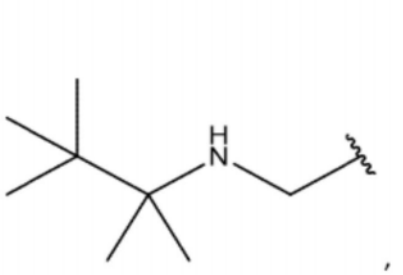







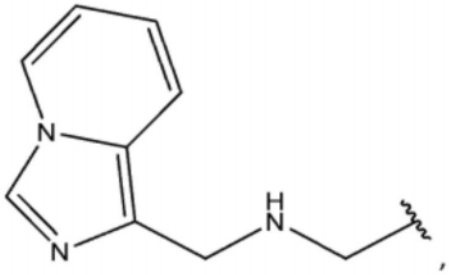
[0636] 

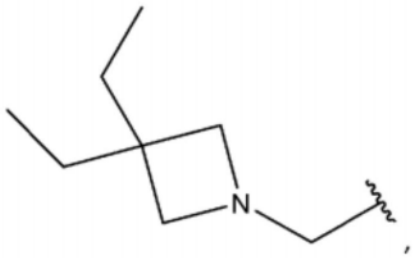


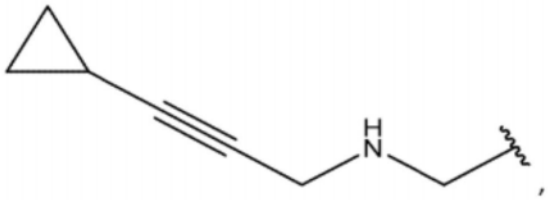
[0637]

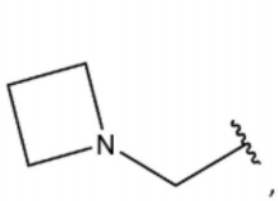


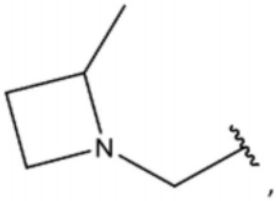


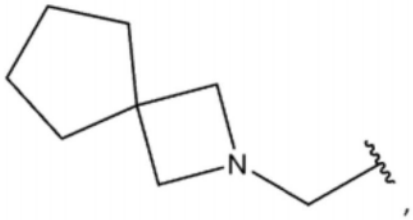




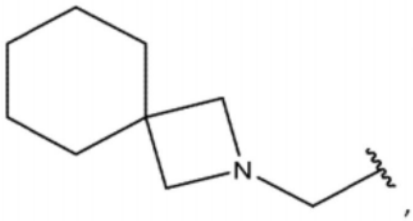


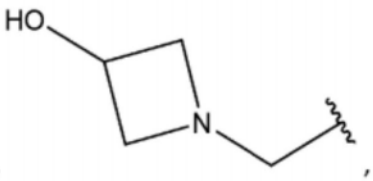


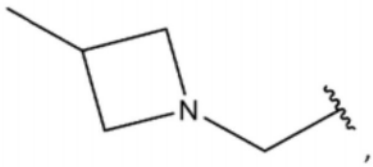


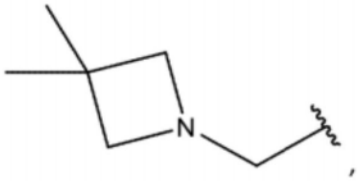


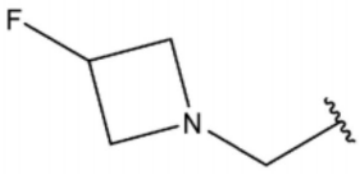
[0638]

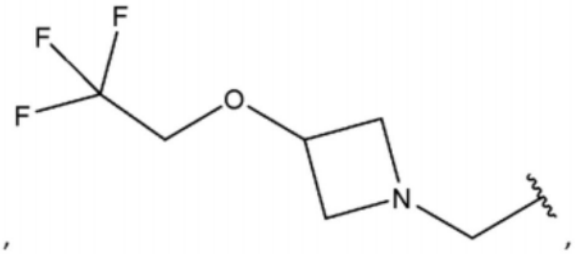


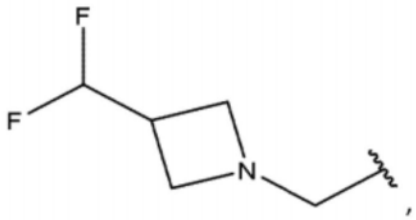


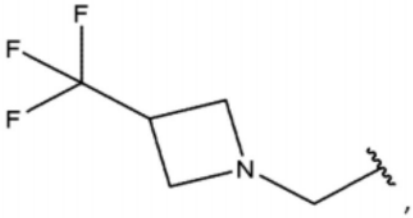


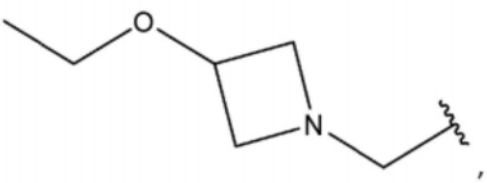


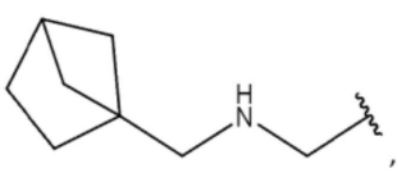
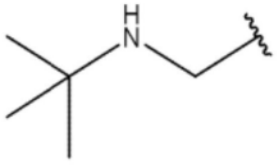
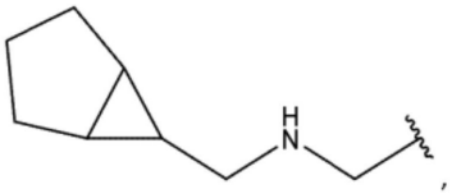
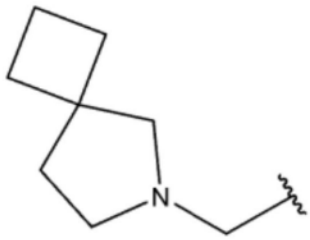
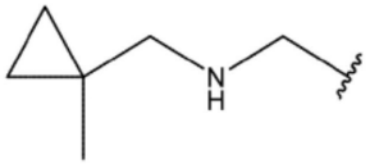
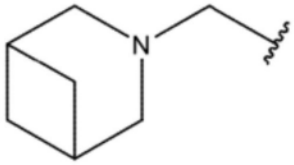
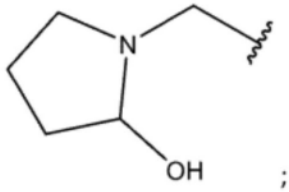
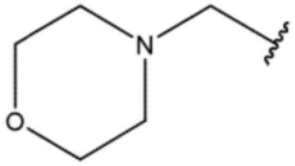
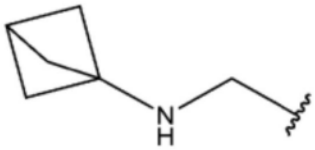
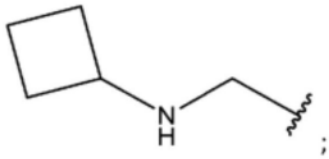




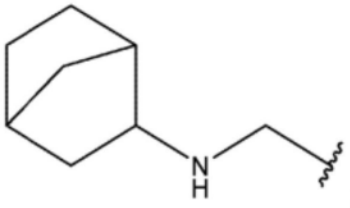
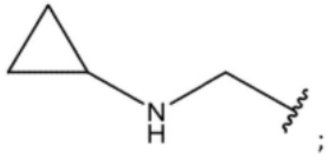
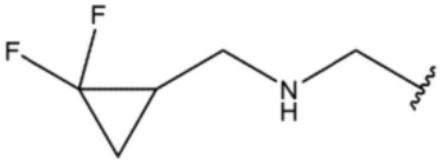
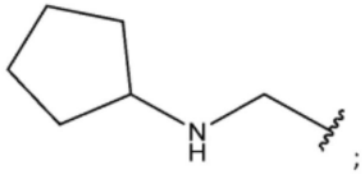
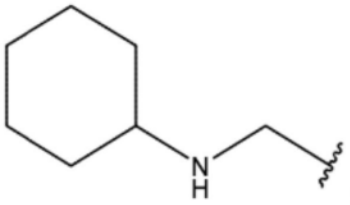
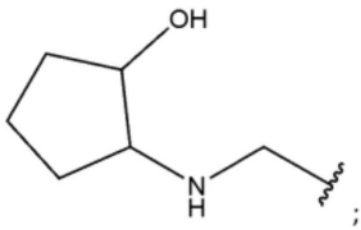
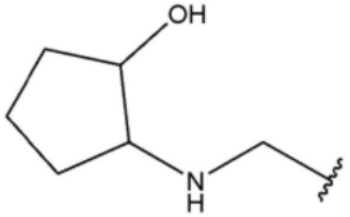
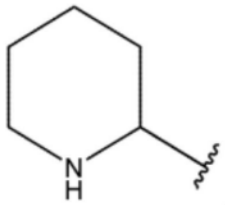
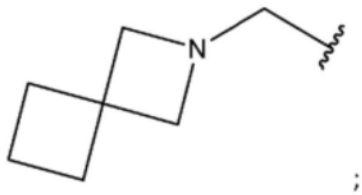


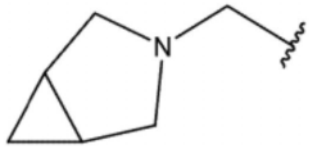
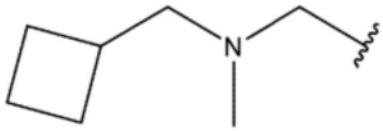
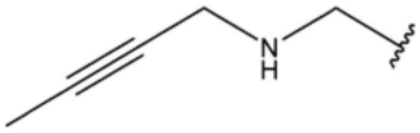
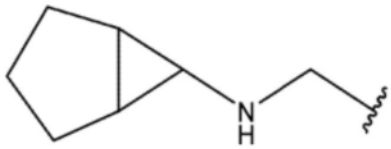
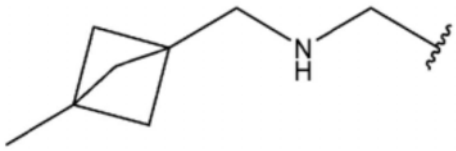
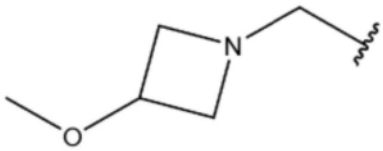


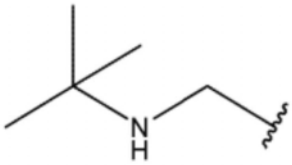
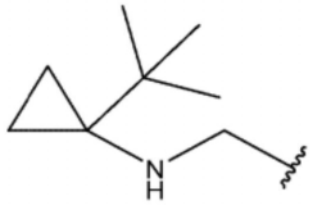
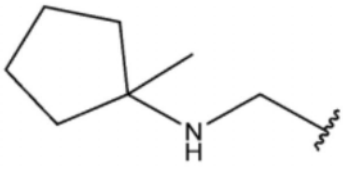
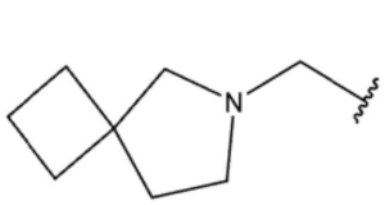
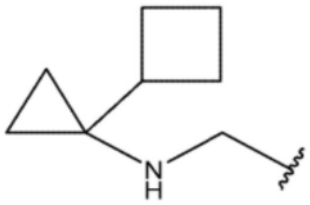
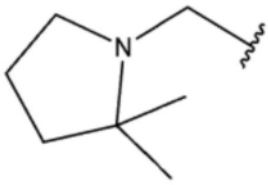
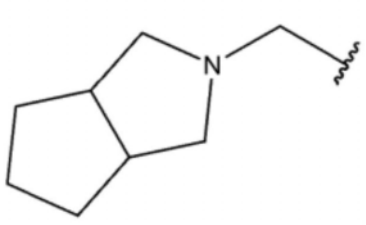
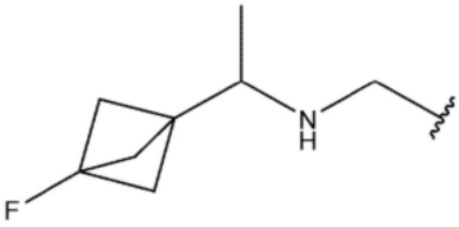



,

,

,


;

;

;

;

;

;

[0639]

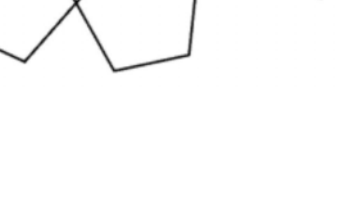

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0640] 
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

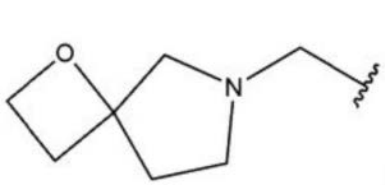
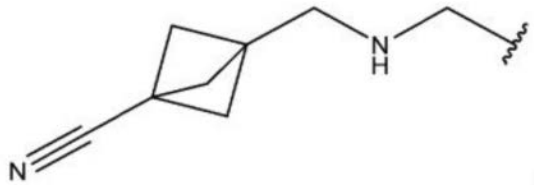
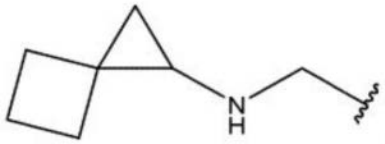
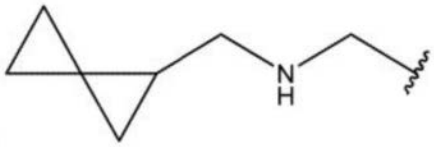
;

;

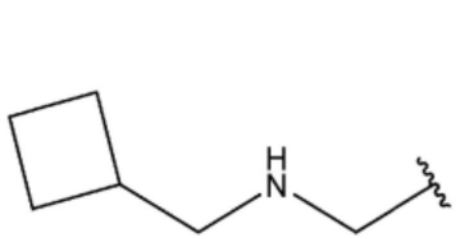
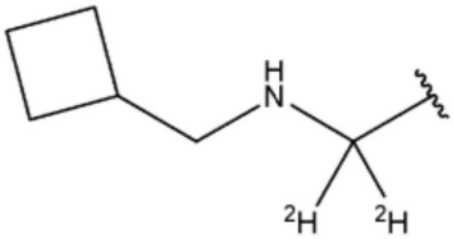
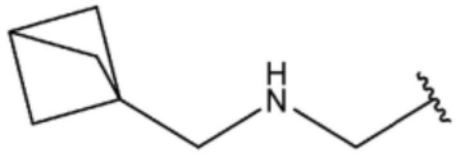
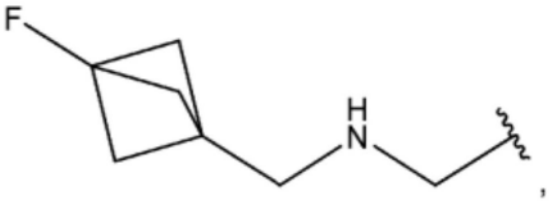
;

;

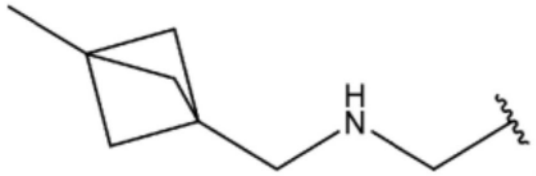
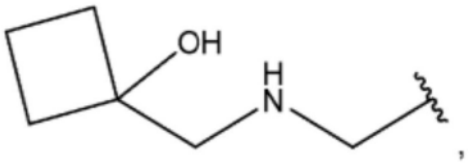
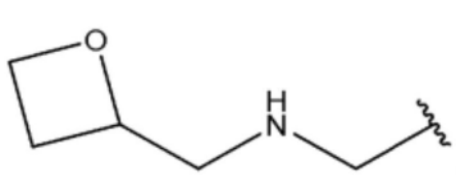
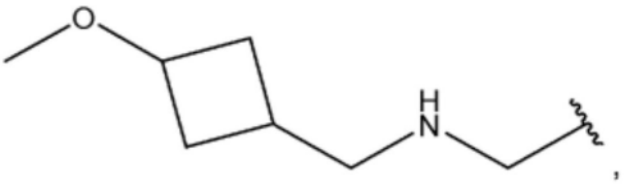
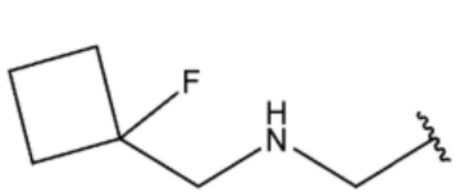
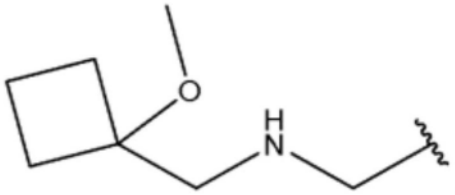
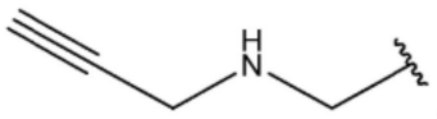
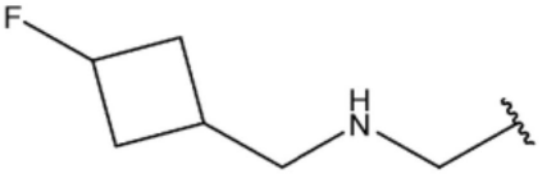
;

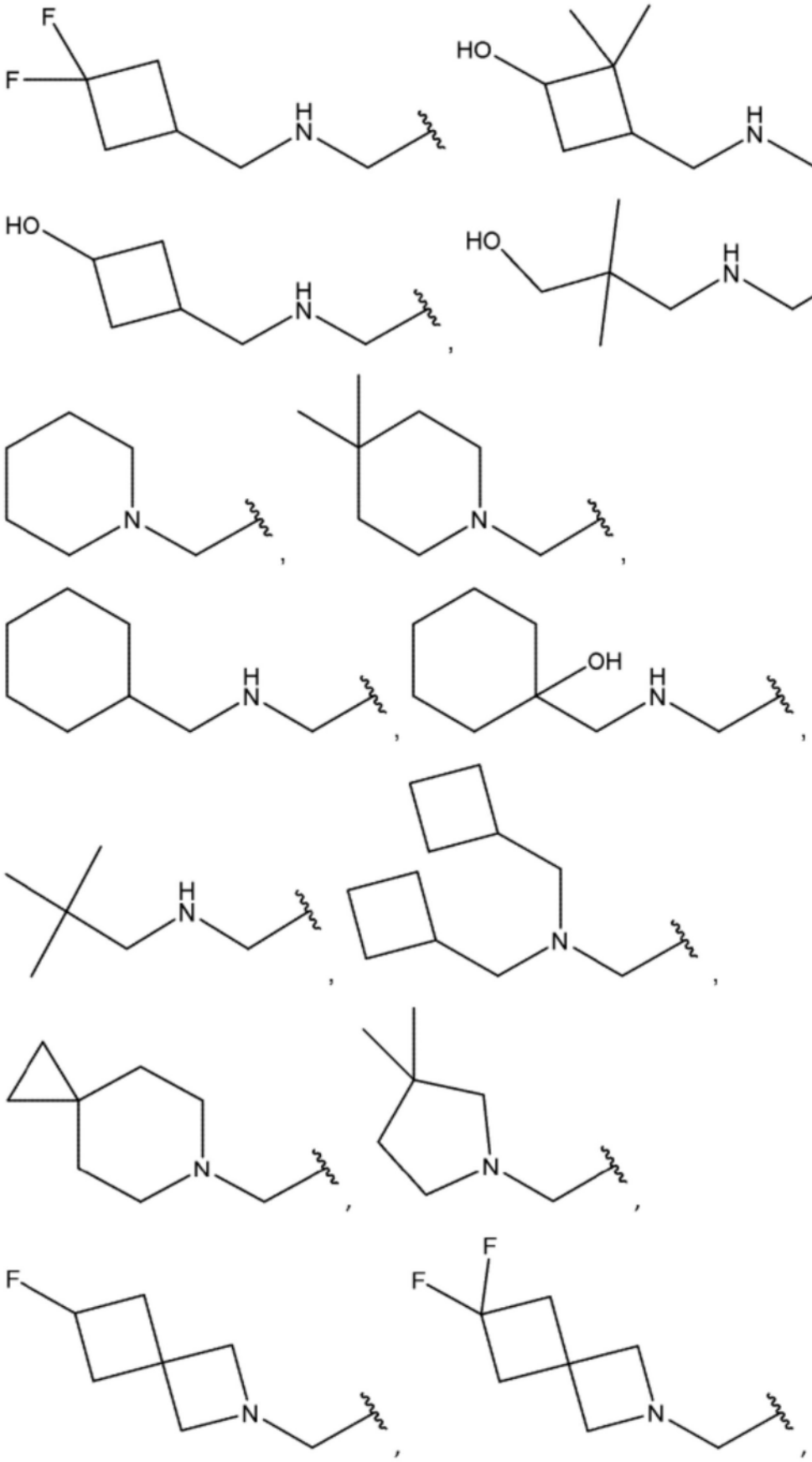
;

[0641] 



；和。

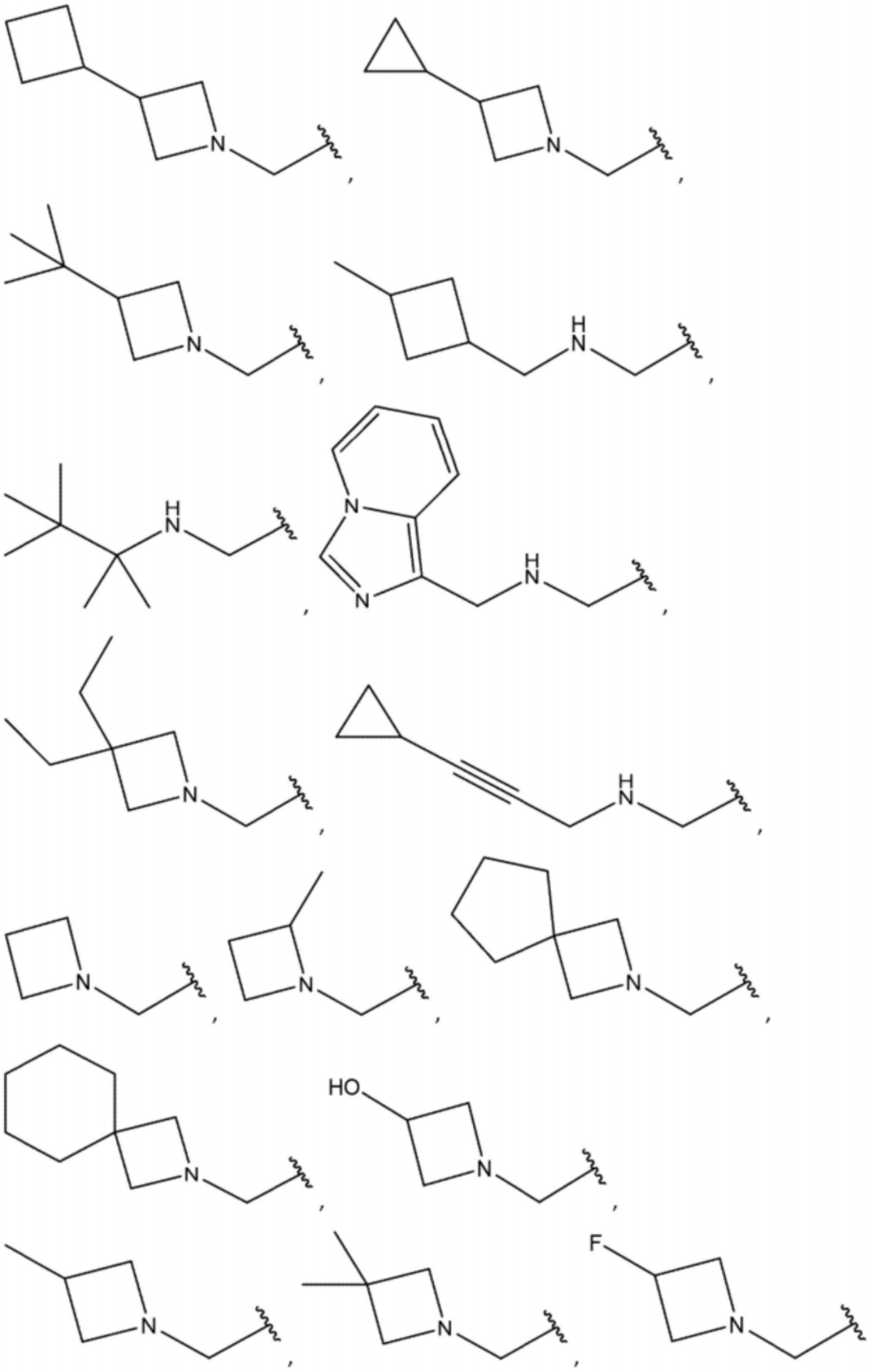
[0642] (38) R_{1a}选自：

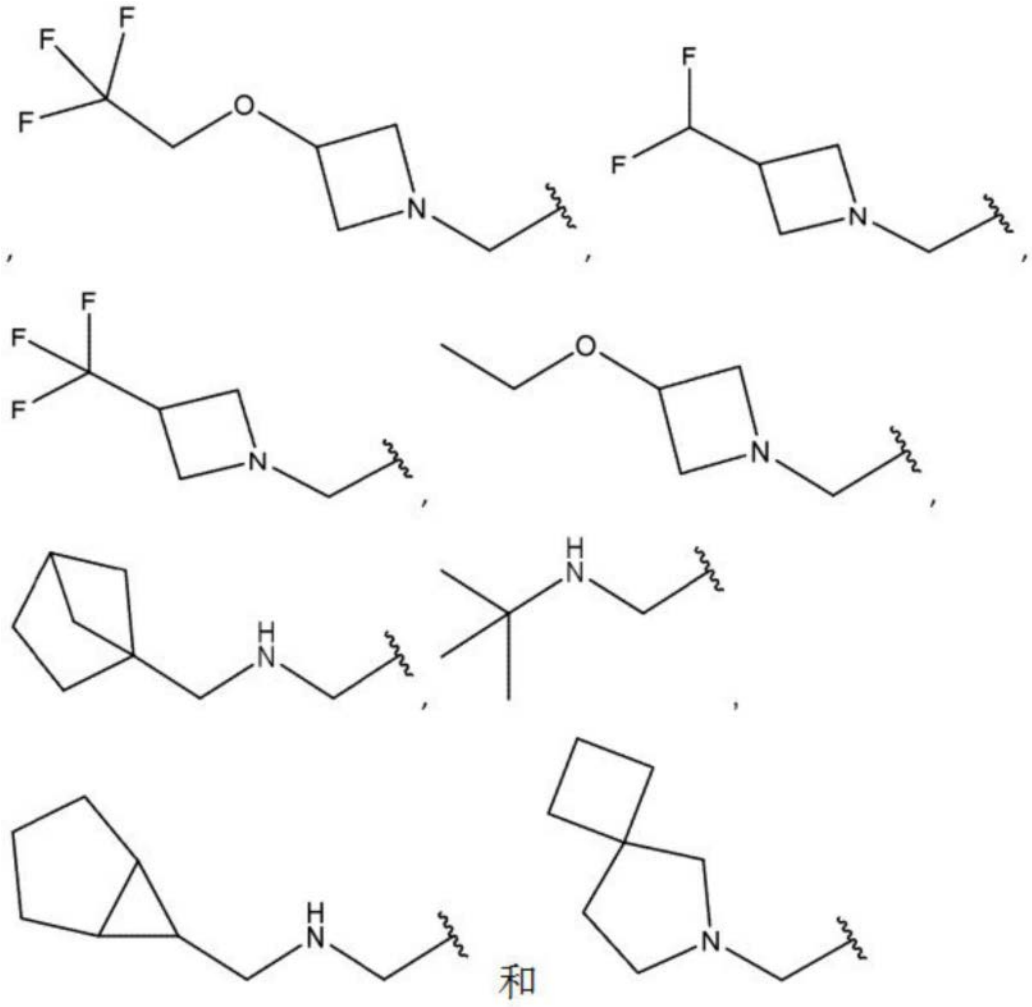





[0643] 








[0644] 

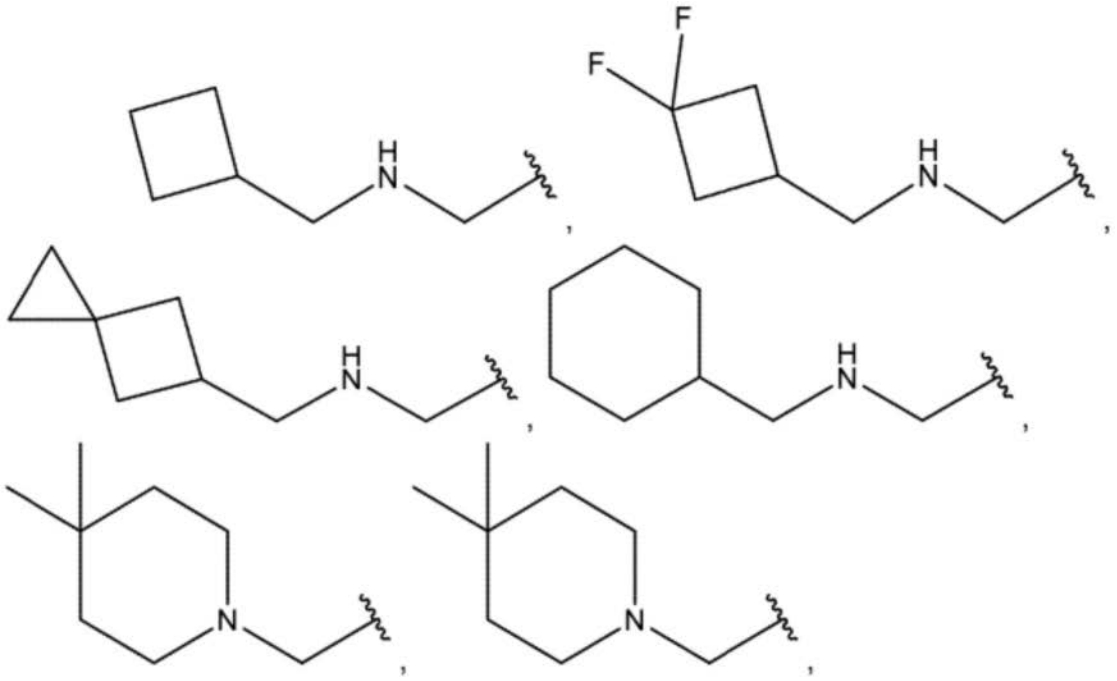
[0645]



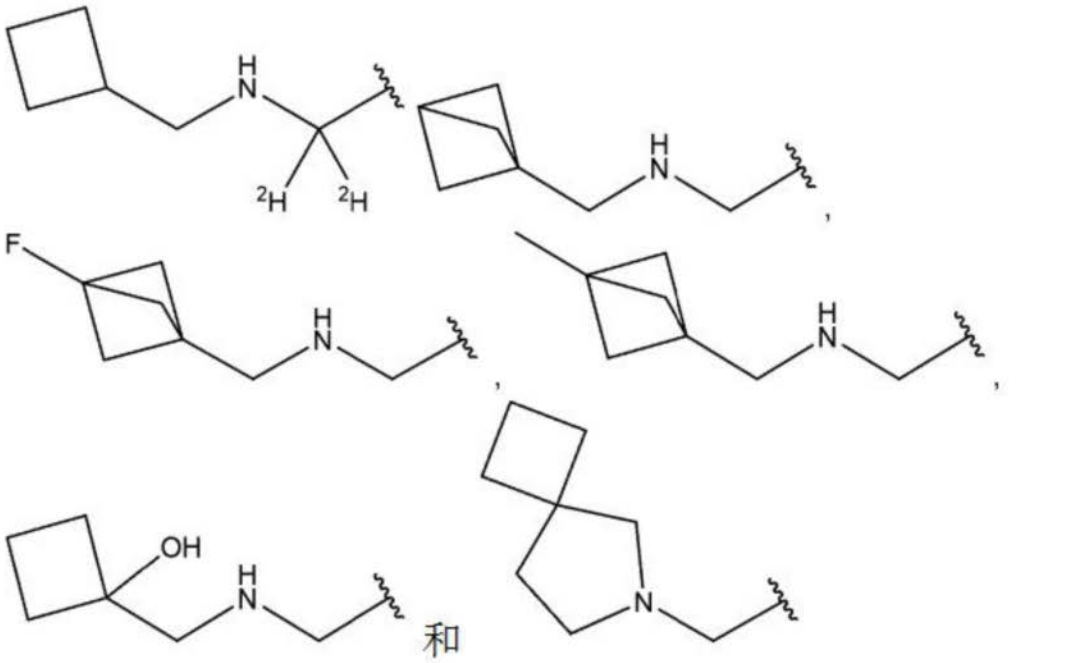
[0646] 

。

[0647] (39)R_{1a}选自：

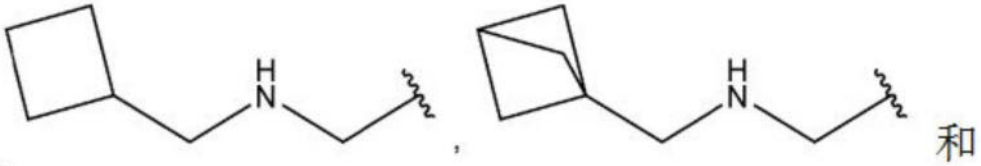


[0648]

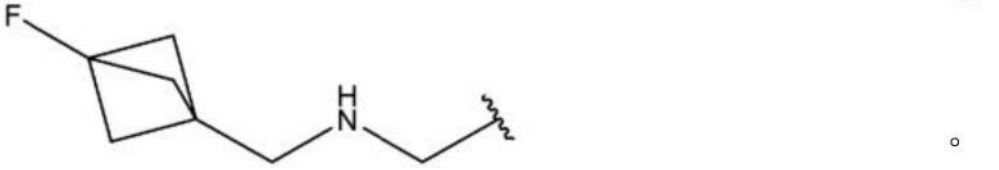


。

[0649] (40) R_{1a}选自：

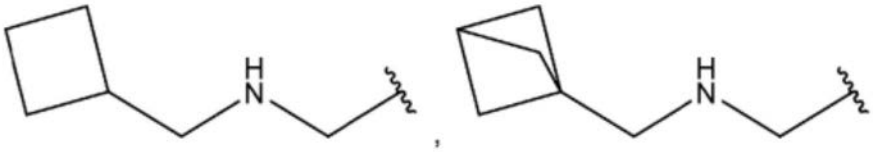


[0650]

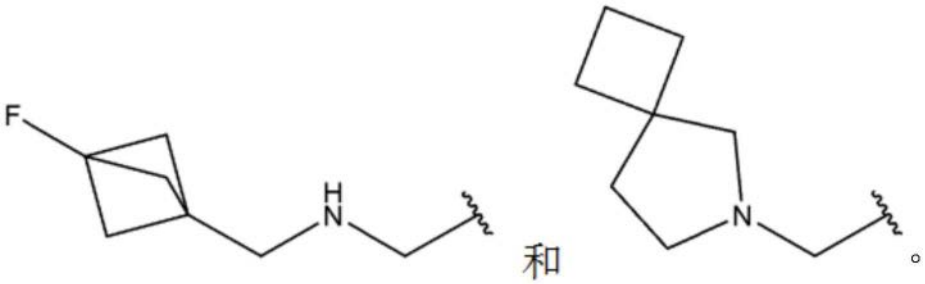


。

[0651] (40a) R_{1a}选自：

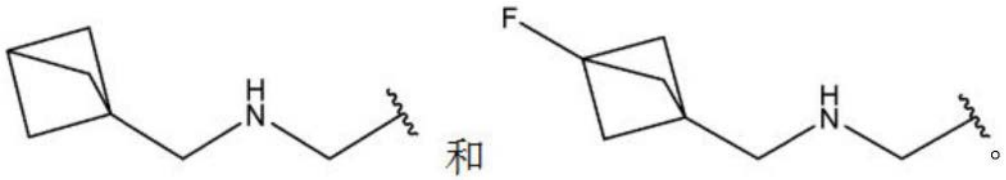


[0652]



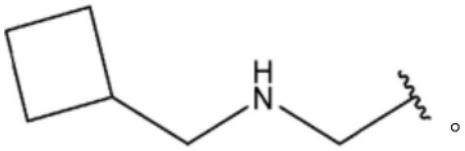
[0653] (41) R_{1a}选自：

[0654]



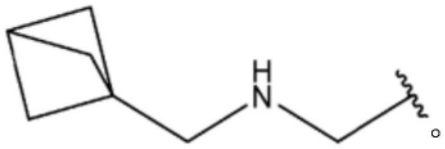
[0655] (41a) R_{1a}是：

[0656]



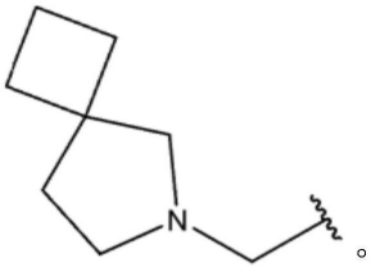
[0657] (41b) R_{1a}是：

[0658]



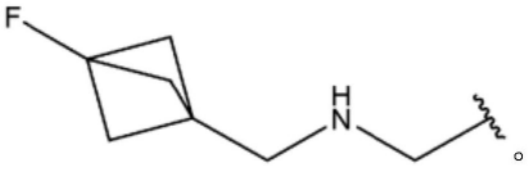
[0659] (41c) R_{1a}是：

[0660]



[0661] (42) R_{1a}是：

[0662]



[0663] (43) R_{1b}选自氢、卤素或C_{1-2}烷基。

[0664] (44) R_{1b}是氢。

[0665] (45) R_{1x}选自氢、卤素或C_{1-2}烷基。

[0666] (46)R_{1x}是氢。

[0667] (47)R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

[0668] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

[0669] 其中

[0670] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基或氧代取代的C_{1-3}亚烷基；

[0671] L_{2b}不存在或者选自O、S、$N(R_n)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_n)$、$N(R_n)C(O)$、$N(R_n)C(O)N(R_o)$，其中R_n和R_o各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

[0672] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基、NR_pR_q、OR_p、$C(O)R_p$的一个或更多个取代基取代，其中R_p和R_q各自独立地选自氢或C_{1-4}烷基。(48)R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

[0673] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

[0674] 其中

[0675] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基取代的C_{1-3}亚烷基；

[0676] L_{2b}不存在或者选自O、S、$N(R_n)$、C(O)；并且

[0677] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代。

[0678] (49)R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代。

[0679] (50)R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基。

[0680] (51)R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢或卤素。

[0681] (52)R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}是氢。

[0682] (53)R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-4}环烷基、羟基和卤素；并且其中C_{1-6}烷基或C_{3-4}环烷基任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代；并且R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢；

[0683] (54)R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢和C_{1-6}烷基；并且其中C_{1-6}烷基任选地被一个或更多个羟基取代基取代；

[0684] (55)R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢和甲基；并且其中甲基任选地被一个或更多个羟基取代基取代；

[0685] (56)R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢和甲基；并且其中甲基被羟基取代基取代；

[0686] (57)R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢；

[0687] (58)R_{3a1}与R_{3a2}、R_{3b1}与R_{3b2}、R_{3c1}与R_{3c2}、R_{3d1}与R_{3d2}、R_{3e1}与R_{3e2}、R_{3f1}与R_{3f2}、R_{3g1}与R_{3g2}、R_{3h1}与R_{3h2}、R_{3i1}与R_{3i2}、R_{3j1}与R_{3j2}、R_{3k1}与R_{3k2}、R_{3l1}与R_{3l2}、R_{3m1}与R_{3m2}、R_{3n1}与R_{3n2}、R_{3o1}与R_{3o2}、R_{3p1}与

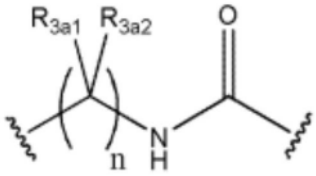
R_{3p2}、R_{3q1}与R_{3q2}、R_{3r1}与R_{3r2}、以及R_{3s1}与R_{3s2}是氢。

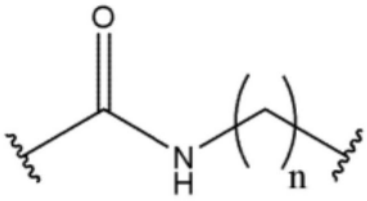
[0688] (59)R_{3a1}与R_{3a2}、R_{3b1}与R_{3b2}、R_{3c1}与R_{3c2}、R_{3d1}与R_{3d2}、R_{3e1}与R_{3e2}、R_{3f1}与R_{3f2}、R_{3g1}与R_{3g2}、R_{3h1}与R_{3h2}、R_{3i1}与R_{3i2}、R_{3j1}与R_{3j2}、R_{3k1}与R_{3k2}、R_{3l1}与R_{3l2}、R_{3m1}与R_{3m2}、R_{3n1}与R_{3n2}、R_{3o1}与R_{3o2}、R_{3p1}与R_{3p2}、以及R_{3q1}与R_{3q2}、R_{3r1}与R_{3r2}、以及R_{3s1}与R_{3s2}连接以形成螺稠合的C_{3-4}环烷基，其任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代。

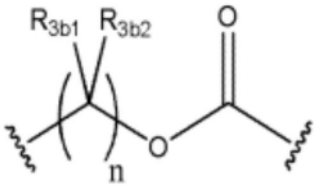
[0689] (60)n是0、1或2；

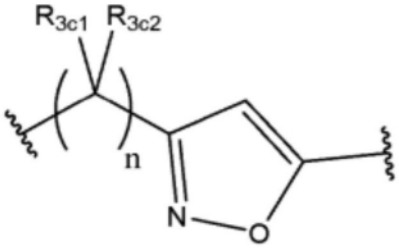
[0690] (61)n是1或2；

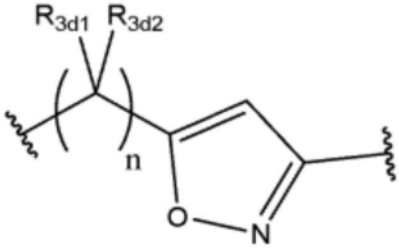
[0691] (62)n是1；

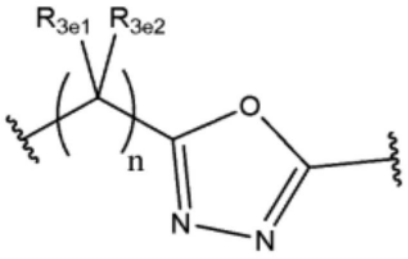
[0692] (63)Y是  其中R_{3a1}、R_{3a2}和n如本文中所限定；

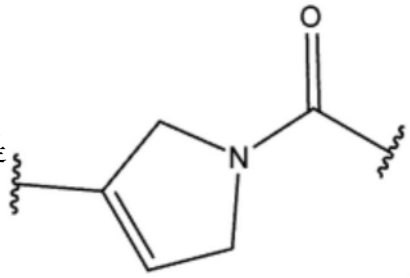
[0693] (64)Y是  其中n是本文中所限定的；

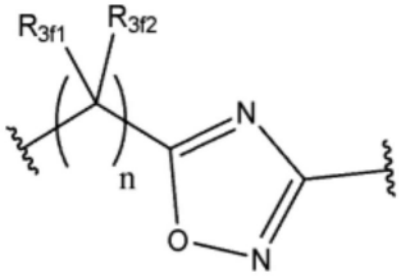
[0694] (65)Y是  其中R_{3b1}、R_{3b2}和n如本文中所限定；

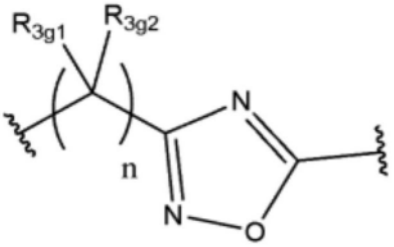
[0695] (66)Y是  其中R_{3c1}、R_{3c2}和n如本文中所限定；

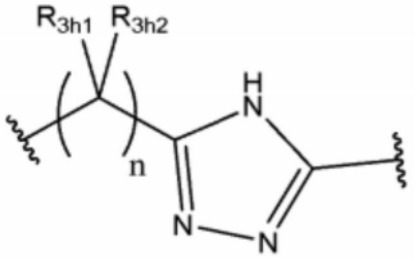
[0696] (67)Y是  其中R_{3d1}、R_{3d2}和n如本文中所限定；

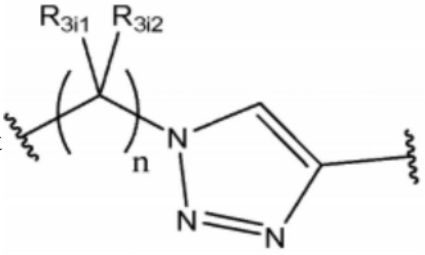
[0697] (68)Y是  其中R_{3e1}、R_{3e2}和n如本文中所限定；

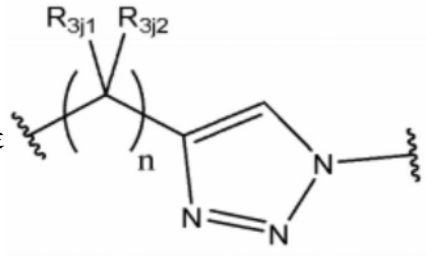
[0698] (69)Y是  ；

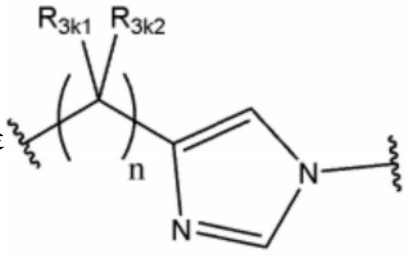
[0699] (70)Y是  其中R_{3f1}、R_{3f2}和n如本文中所限定；

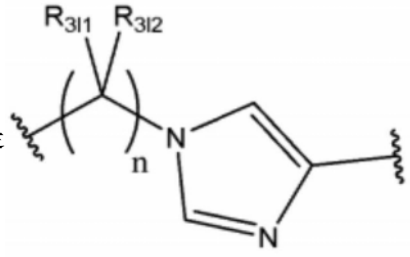
[0700] (71)Y是  其中R_{3g1}、R_{3g2}和n如本文中所限定；

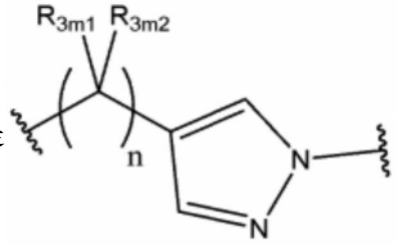
[0701] (72)Y是  其中R_{3h1}、R_{3h2}和n如本文中所限定；

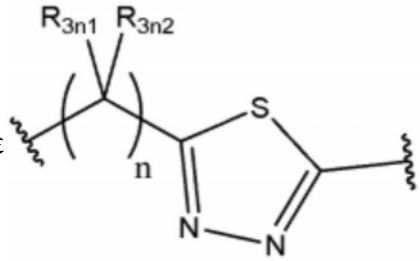
[0702] (73)Y是  其中R_{3i1}、R_{3i2}和n如本文中所限定；

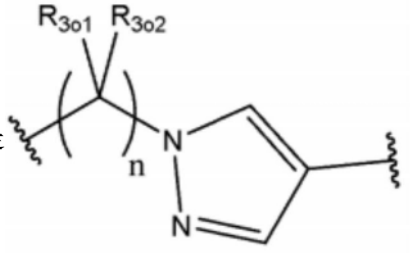
[0703] (74)Y是  其中R_{3j1}、R_{3j2}和n如本文中所限定；

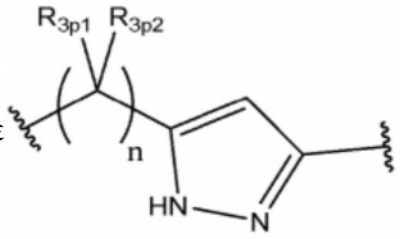
[0704] (75)Y是  其中R_{3k1}、R_{3k2}和n如本文中所限定；

[0705] (76)Y是  其中R_{3l1}、R_{3l2}和n如本文中所限定；

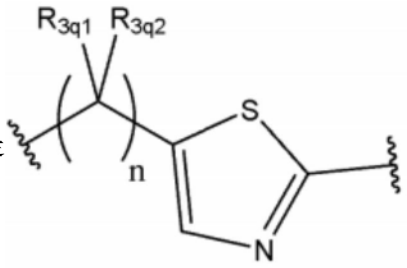
[0706] (77)Y是  其中R_{3m1}、R_{3m2}和n如本文中所限定；

[0707] (78)Y是  其中R_{3n1}、R_{3n2}和n如本文中所限定；

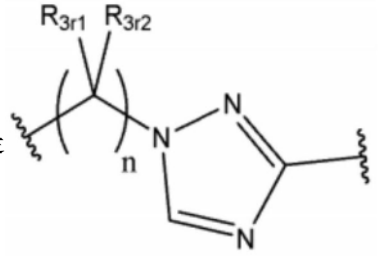
[0708] (79)Y是  其中R_{3o1}、R_{3o2}和n如本文中所限定；

[0709] (80)Y是 

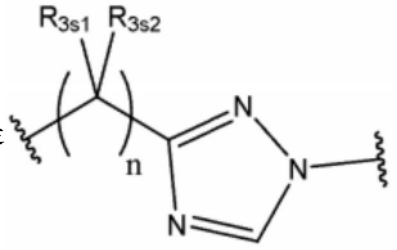
，其中R_{3p1}、R_{3p2}和n如本文中所限定；

[0710] (81)Y是 

，其中R_{3q1}、R_{3q2}和n如本文中所限定；

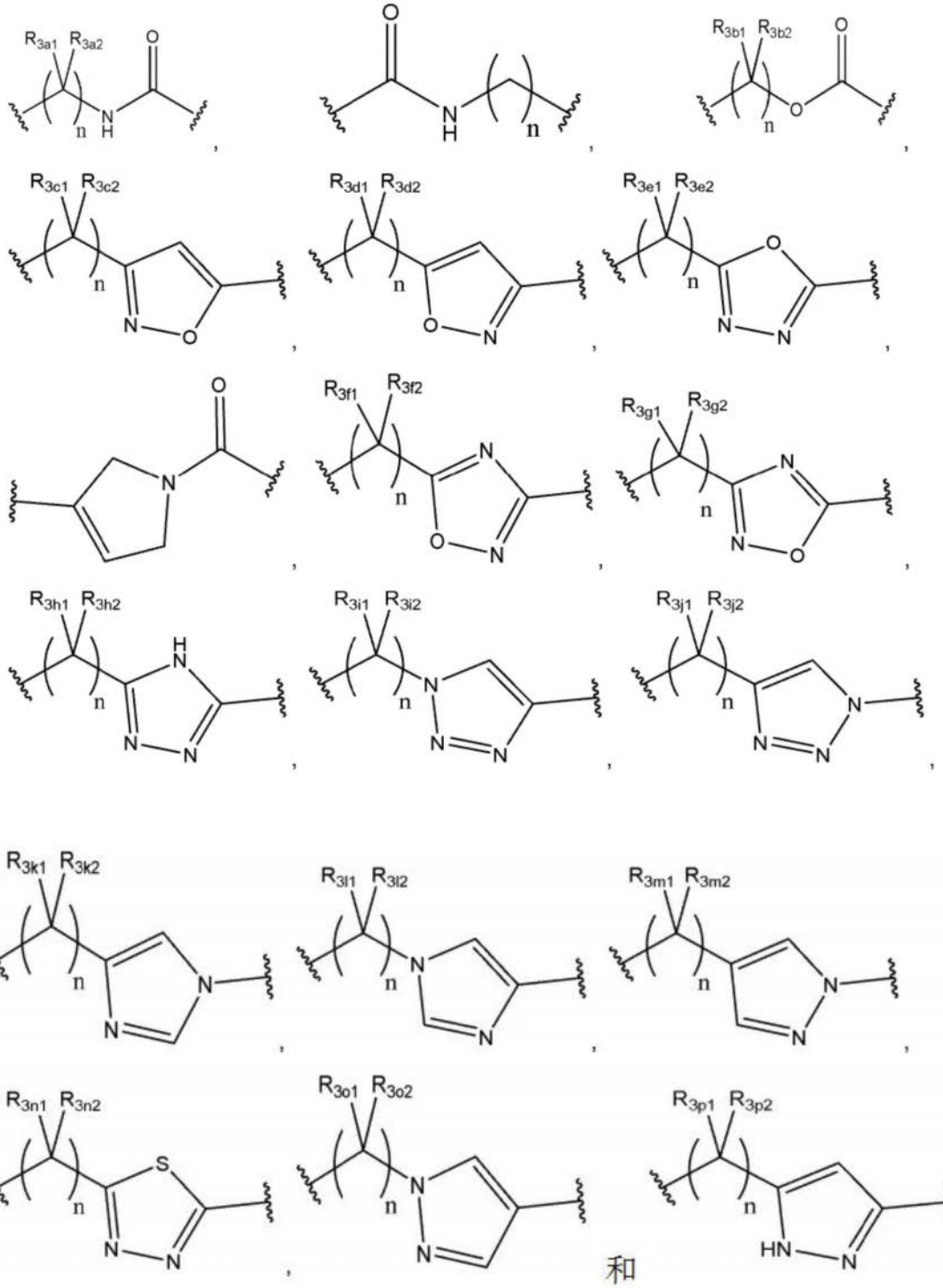
[0711] (82)Y是 

，其中R_{3r1}、R_{3r2}和n如本文中所限定；

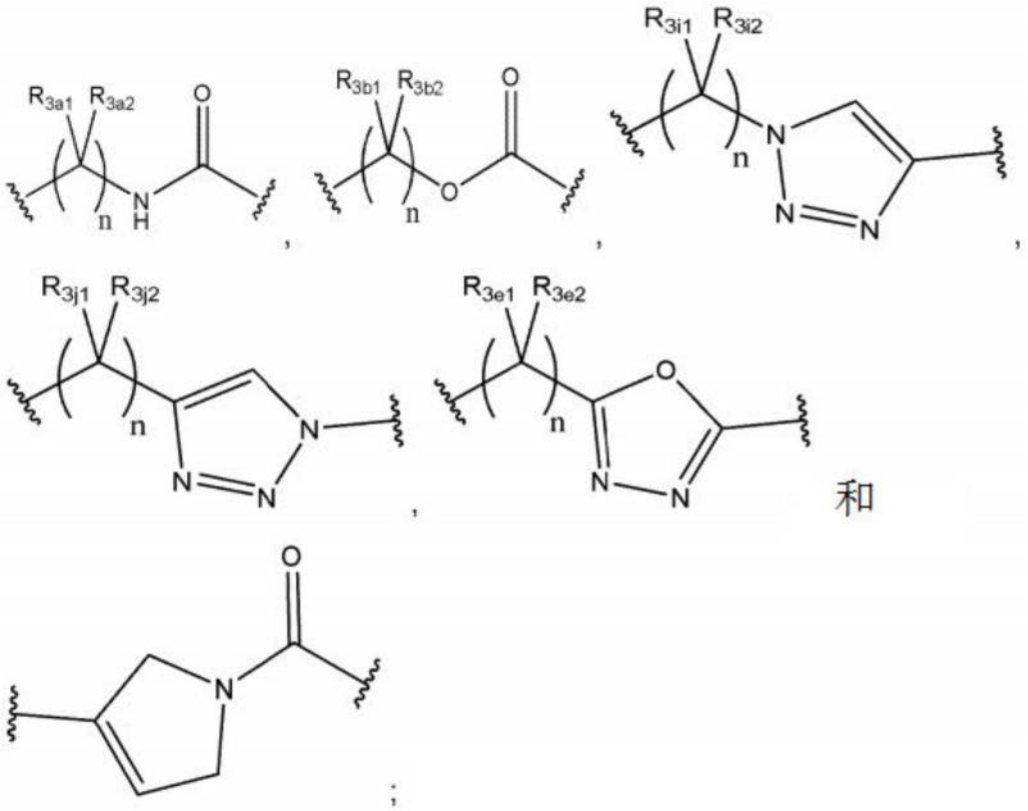
[0712] (83)Y是 

，其中R_{3s1}、R_{3s2}和n如本文中所限定；

[0713] (84)Y选自：

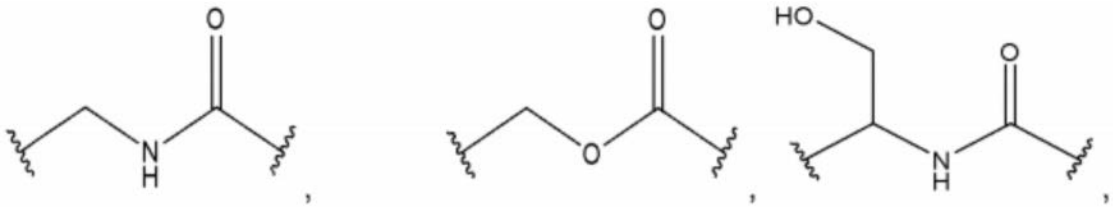
[0714] 

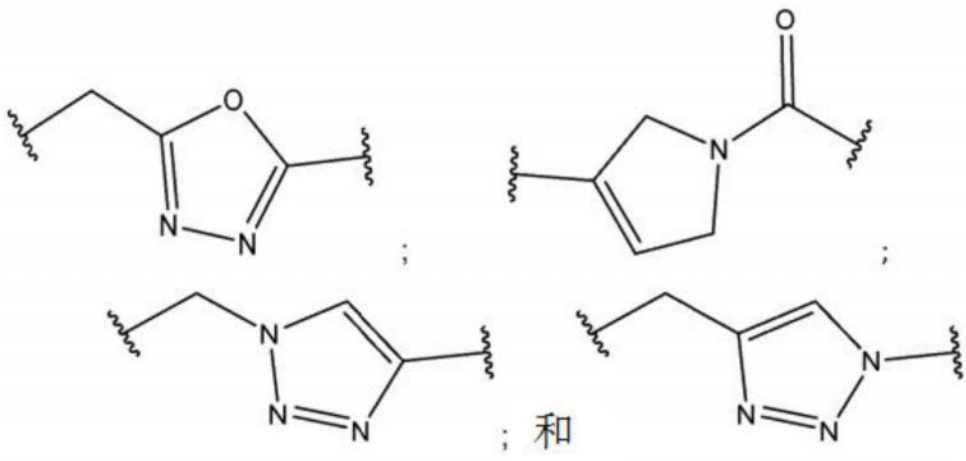
[0715] (85) Y选自：

[0716] 

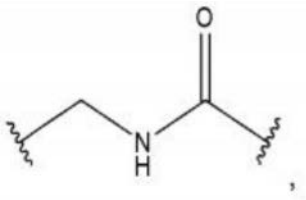
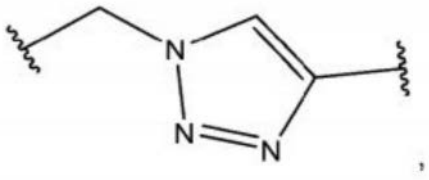
[0717] 其中R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3b1}、R_{3b2}、R_{3e1}、R_{3e2}、R_{3i1}、R_{3i2}、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定。

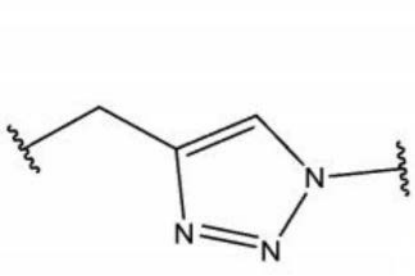
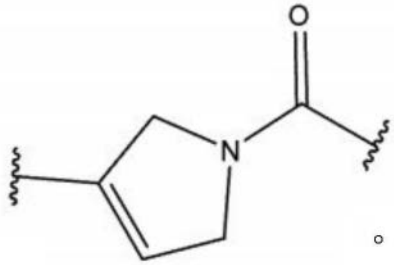
[0718] (86)Y选自：

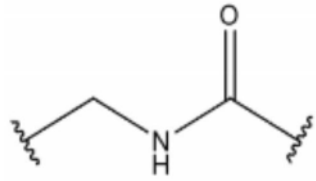
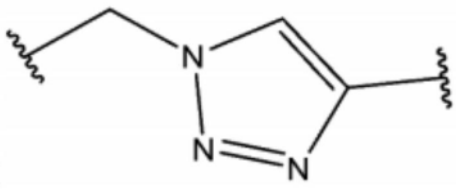


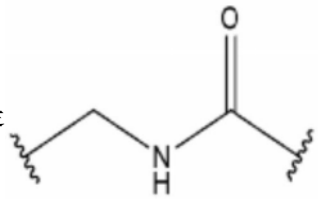
[0719] 

[0720] (87)Y选自：

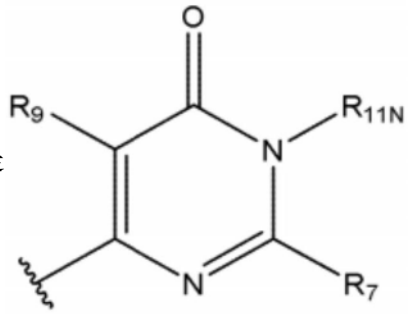
[0721]  和  。

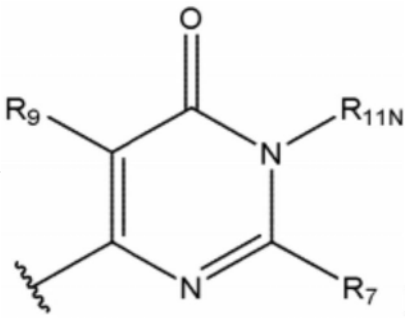
[0722] (88)Y选自  和  ；

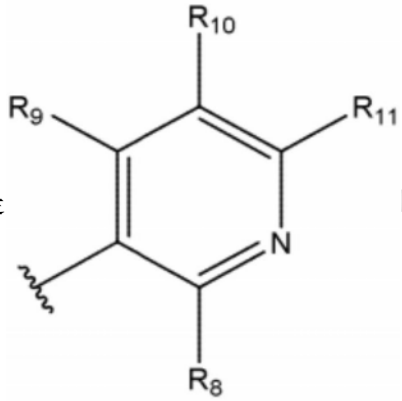
[0723] (89)Y是  ；

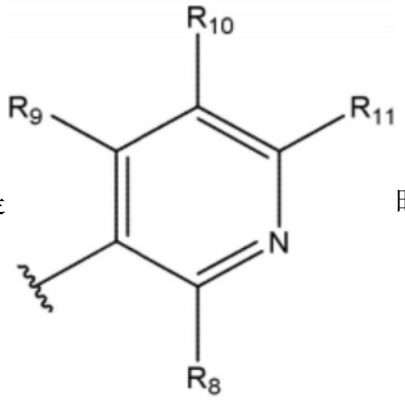
[0724] (90)R_4、R_5和R_6独立地选自氢和卤素；

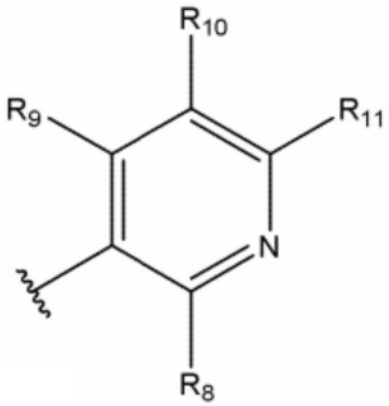
[0725] (91)R_4、R_5、R_6是氢；

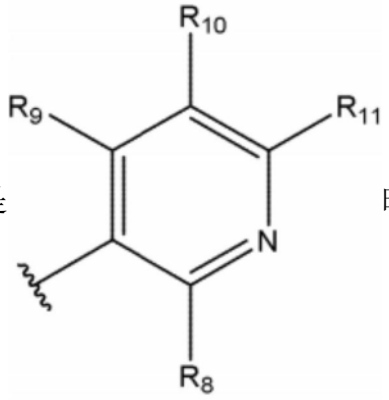
[0726] (92)当Z是  时，则R_7、R_9和R_{11N}独立地选自氢、卤素和氰基；

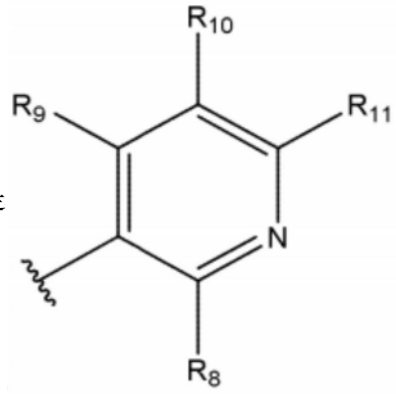
[0727] (93)当Z是  时，则R_7、R_9和R_{11N}是氢；

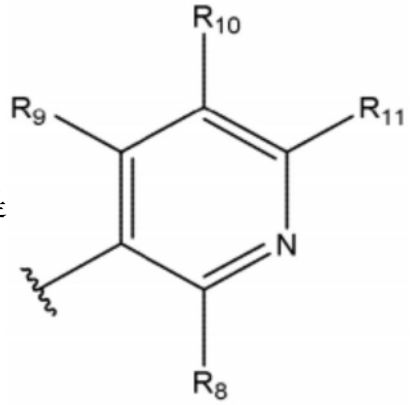
[0728] (94)当Z是  时，则R_8、R_9、R_{10}和R_{11}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2CH_3$、$-NHC(O)CH_3$和$-C(O)NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基；或者R_9与R_{10}可连接在一起以形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R_{10}与R_{11}可连接在一起以形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系。

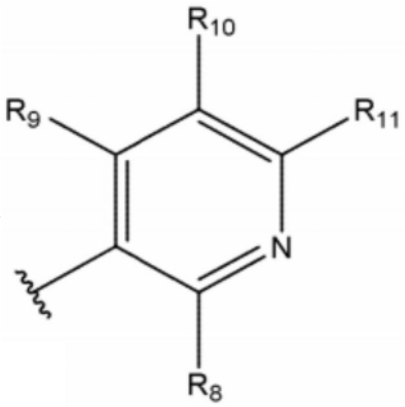
[0729] (95)当Z是  时，则R_8、R_9、R_{10}和R_{11}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基和C_{1-3}烷基。

[0730] (95a)当Z是  时，则R_8选自氢、氰基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2CH_3$、$-NHC(O)CH_3$和$-C(O)NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基；R_9是氢；R_{10}选自卤素、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}卤代烷氧基；并且R_{11}是氢。

[0731] (96)当Z是  时，则R_8是氢、氰基、-CH_2OCH_3、-$CH_2SO_2CH_3$、-SO_2CH_3、-NHC(O)CH_3和-C(O)$NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基；R_9是氢；R_{10}是C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}卤代烷氧基；并且R_{11}是氢。

[0732] (97)当Z是  时，则R_8是氢或氰基；R_9是氢；R_{10}是C_{1-4}烷氧基；并且R_{11}是氢。

[0733] (97a)当Z是  时，则R_8、R_9和R_{11}是氢，并且R_{10}是甲氧基。

[0734] (98)当Z是  时，则R_8、R_9、R_{10}和R_{11}是氢。

[0735] (99)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧

基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基，其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代；

[0736] (100)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-2}烷基、氰基、卤素、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{1-2}烷氧基；

[0737] (101)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-2}烷基、氰基和卤素；

[0738] (102)R_{Z1}和R_{Z1a}是氢；

[0739] (103)R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}独立地选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素或C_{1-4}烷氧基；

[0740] (104)R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}独立地选自氢、氰基或卤素；

[0741] (105)R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}是氢；

[0742] (106)R_{B5N}、R_{Y5N}、R_{Z2N}和R_{11N}选自氢或甲基；

[0743] (107)R_{B5N}、R_{Y5N}、R_{Z2N}和R_{11N}是氢；

[0744] (108)R_{Z4}、R_{Z5}、R_{Z6}、R_{Z7}、R_{Z8}、R_{Z9}、R_{Z10}、R_{Z11}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}独立地选自氢、卤素和氰基；

[0745] (109)R_{Z4}、R_{Z5}、R_{Z6}、R_{Z7}、R_{Z8}、R_{Z9}、R_{Z10}、R_{Z11}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}独立地选自氢和卤素；

[0746] (110)R_{Z4}、R_{Z5}、R_{Z6}、R_{Z7}、R_{Z8}、R_{Z9}、R_{Z10}、R_{Z11}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}、R_{Z16}是氢；

[0747] (111)适当地，

[0748] 当X_6是A_1时，A_1是CR_{12}；

[0749] 当X_7是A_2时，A_2是CR_{13}；

[0750] B_1是A_5，其中A_5是CR_{16}；

[0751] B_2是A_6，其中A_6是CR_{17}；

[0752] Y_2是A_7，其中是CR_{18}；

[0753] 当X_6是A_8时，A_8是$CR_{19}R_{20}$；

[0754] 当X_7是A_9时，A_9是$CR_{22}R_{23}$；

[0755] 当X_7是A_{11}时，A_{11}是$CR_{28}R_{29}$；

[0756] 并且其中R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{28}和R_{29}如本文中所限定。

[0757] (112)R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}和R_{23}独立地选自氢、卤素、氰基和甲基；

[0758] (113)R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}和R_{23}是氢；

[0759] (114)R_{12}选自氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基；

[0760] (115)R_{12}选自氢和卤素；

[0761] (116)R_{12}选自氢和氯；

[0762] (117)R_{12}是氢；

[0763] (118)R_{13}选自氢、卤素、氰基和甲基；

[0764] (119)R_{13}是氢；

[0765] (120)R_{13}选自氢、甲氧基和甲基；

[0766] (121)R_{16}和R_{18}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基和C_{1-4}卤代烷氧基；

[0767] (122)R_{16}和R_{18}选自氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基；

[0768] (123)R_{16}和R_{18}选自氢和卤素；

[0769] (124)R_{16}和R_{18}是氢；

[0770] (125)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-5}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元碳连接的杂环基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；

[0771] 其中任意C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基。

[0772] (126)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-2}烷基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；

[0773] 其中任意C_{1-}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基。

[0774] (127)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3(其中m是1、2或3)、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-4}烷基；或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；

[0775] 其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素和C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

[0776] (128)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-4}环烷基、杂环基、-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3(其中m是1、2或3)、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢或C_{1-2}烷基；

[0777] 其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-4}环烷基、杂环基体系任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素和C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

[0778] (129)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基和5或6元芳基或杂芳基；其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、5或6元芳基或杂芳基任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素和C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

[0779] (130)R_{17}选自氢、卤素、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}炔基和5或6元芳基或杂芳基。

[0780] (131)R_{17}选自氢、C_{1-4}烷氧基、溴、乙炔基和吡唑基。

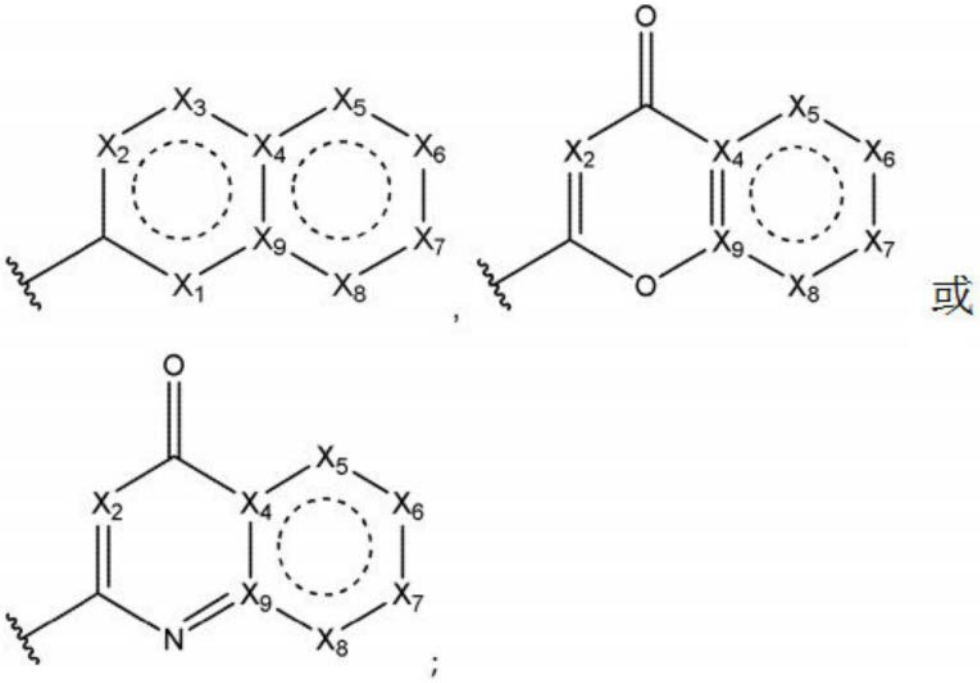
[0781] (132)R_{28}和R_{29}选自氢或卤素、甲氧基和甲基；

[0782] (133)R_{28}和R_{29}是氢；

[0783] (134)R_{21}、R_{24}和R_{30}独立地选自氢或甲基；

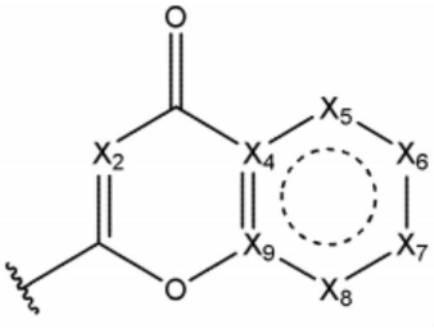
[0784] (135)R_{21}、R_{24}和R_{30}是氢；

[0785] (136)Z选自

[0786] 

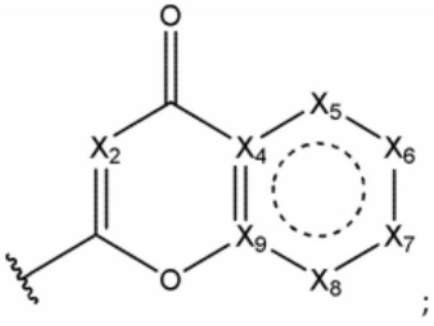
[0787] 其中X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8和X_9如本文中所限定；

[0788] (137)Z是

[0789] 

[0790] 其中X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8和X_9如本文中所限定；

[0791] (138)Z是

[0792] 

[0793] X_2是CR_4；

[0794] X_4是C或N；

[0795] X_5是CR_5；

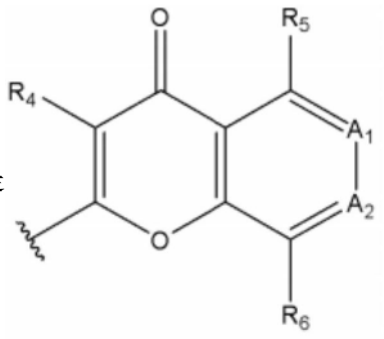
[0796] X_6是A_1，其中A_1是CR_{12}

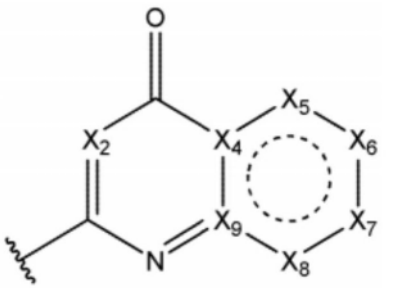
[0797] X_7是A_2，其中A_2是CR_{13}

[0798] X_8是N或CR_6，

[0799] X_9是N或C；

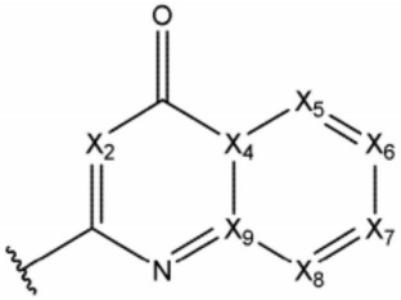
[0800] 其中R_4、R_5、R_6、R_{12}和R_{13}如本文中所限定；

[0801] (139)Z是  其中R_4、R_5、R_6、A_1和A_2如本文中所限定；

[0802] (140)Z是  ；

[0803] 其中X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8和X_9如本文中所限定；

[0804] (141)Z是

[0805] 

[0806] X_2是CR_4；

[0807] X_4是N；

[0808] X_5是CR_5；

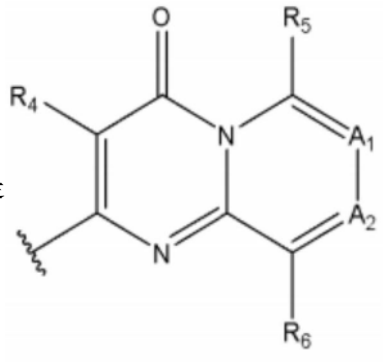
[0809] X_6是A_1，其中A_1是CR_{12}

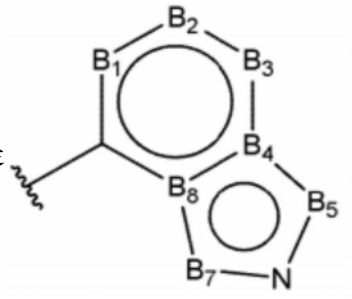
[0810] X_7是A_2，其中A_2是CR_{13}

[0811] X_8是CR_6，

[0812] X_9是N或C；

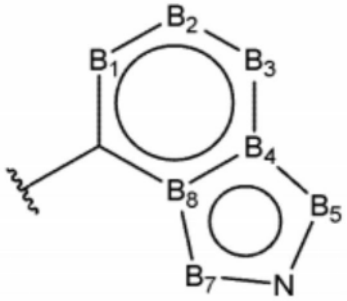
[0813] 其中R_4、R_5、R_6、R_{12}、R_{13}、X_7、X_8和X_9如本文中所限定；

[0814] (142)Z是  其中R_4、R_5、R_6、A_1和A_2如本文中所限定；

[0815] (143)Z是  ，

[0816] 其中B_1、B_2、B_3、B_4、B_5、B_7和B_8如本文中所限定；

[0817] (144)Z是：

[0818] 

[0819] 其中

[0820] B_1是A_5，其中A_5是N或CR_{16}；

[0821] B_2是A_6，其中A_6是CR_{17}

[0822] B_3是N或CR_{Z1}；

[0823] B_4是N或C；

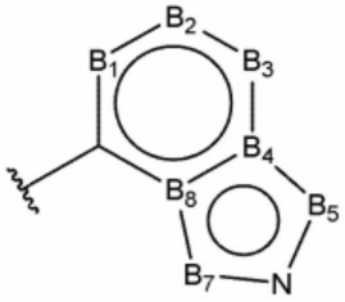
[0824] B_5选自CR_{zi1b}或NR_{B5N}

[0825] B_7是N、NR_{Z2N}或CR_{Z2}；

[0826] B_8选自C或N；

[0827] 其中R_{16}、R_{17}、R_{Z1}、R_{zi1b}、R_{B5N}、R_{Z2}如本文中所限定；

[0828] (145)Z是：

[0829] 

[0830] 其中

[0831] B_1是A_5，其中A_5是CR_{16}；

[0832] B_2是A_6，其中A_6是CR_{17}

[0833] B_3是CR_{Z1}；

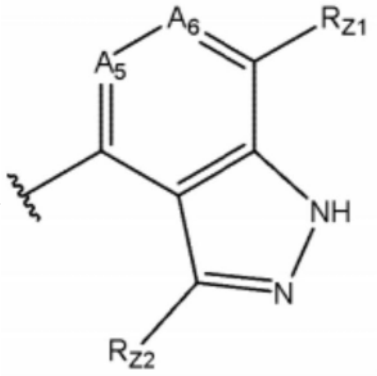
[0834] B_4是N或C；

[0835] B_5选自CR_{zi1b}或NR_{B5N}

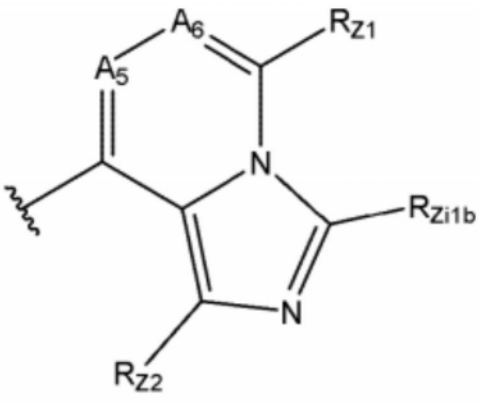
[0836] B_7是N、NH或CR_{Z2}；

[0837] B_8是C；

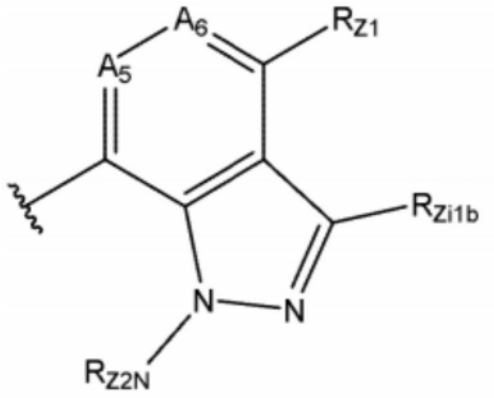
[0838] 其中R_{16}、R_{17}、R_{Z1}、R_{zi1b}、R_{B5N}、R_{Z2}如本文中所限定；

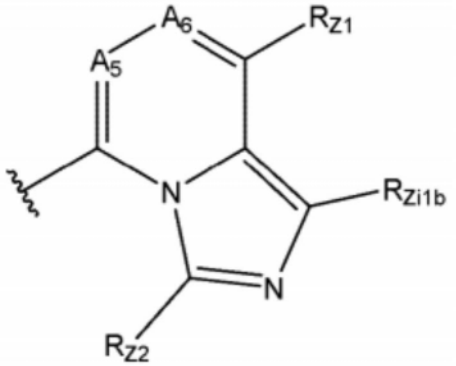
[0839] (146)Z是 

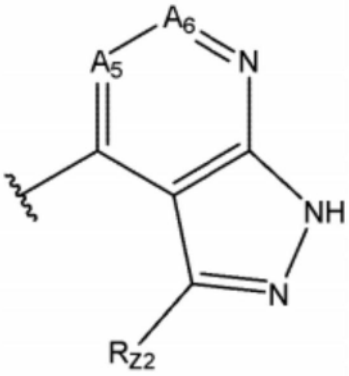
其中A_5、A_6、R_{Z1}和R_{Z2}如本文中所限定；

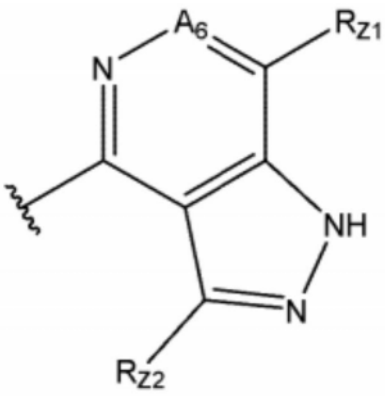
[0840] (147)Z是 

其中A_5、A_6、R_{Z1}、R_{Z2}是R_{Zi1b}如本文中所限定；

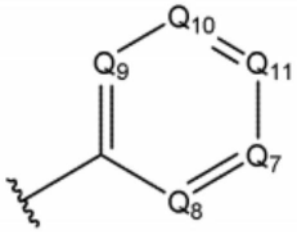
[0841] (148)Z是  其中A_5、A_6、R_{Z1}、R_{Z2N}和R_{Zi1b}如本文中所限定；

[0842] (149)Z是：  其中R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Zi1b}、A_5和A_6如本文中所限定；

[0843] (150)Z是：  其中R_{Z2}、A_5和A_6如本文中所限定；

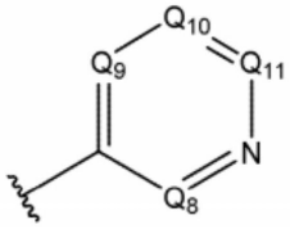
[0844] (151)Z是：  其中R_{Z1d}、R_{Z2d}和A_6如本文中所限定；

[0845] (152)Z是

[0846] 

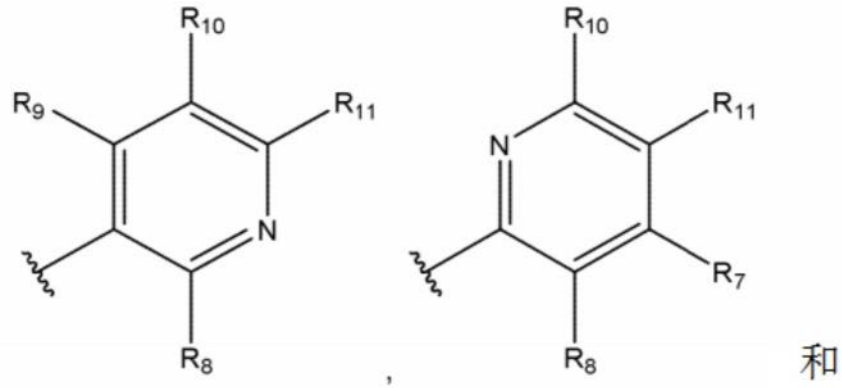
[0847] 其中Q_7、Q_8、Q_9、Q_{10}和Q_{11}如本文中所限定；

[0848] (153)Z是

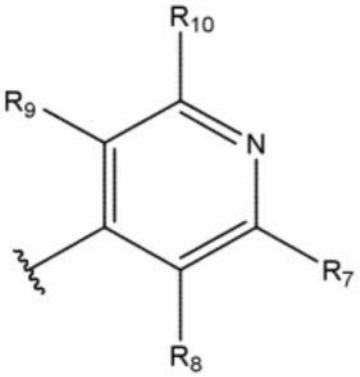
[0849] 

[0850] 其中Q_8、Q_9、Q_{10}和Q_{11}如本文中所限定；

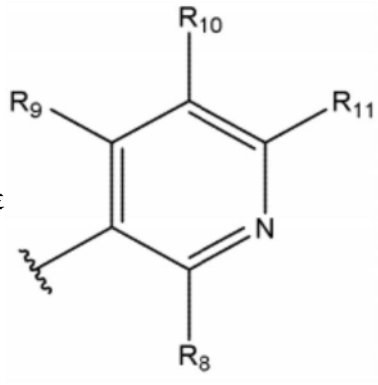
[0851] (154)Z选自：

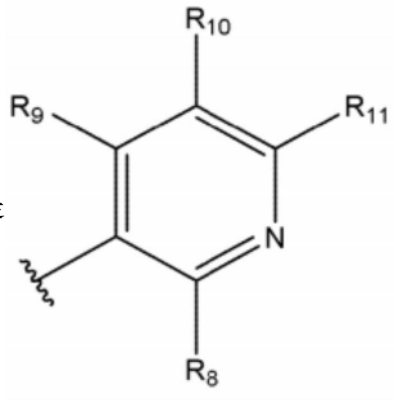
[0852] 

，和



[0853] 其中R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如本文中所限定；

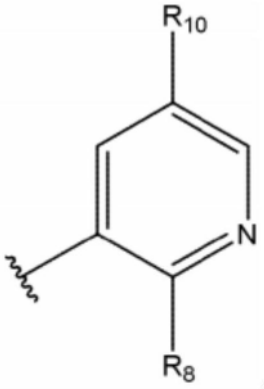
[0854] (155)Z是  其中R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如本文中所限定；

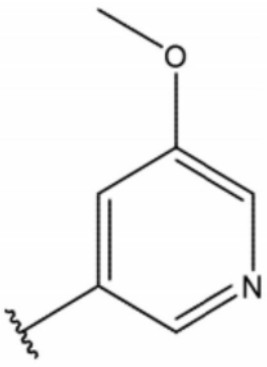
[0855] (156)Z是  其中：

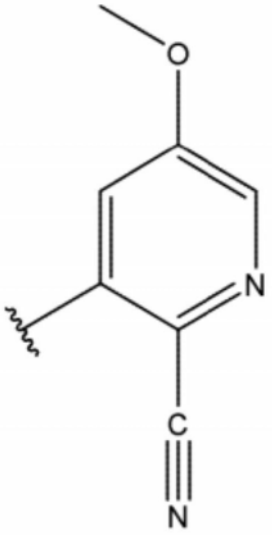
[0856] R_8选自氢、氰基、-CH_2OCH_3、-$CH_2SO_2CH_3$、-SO_2CH_3、-NHC(O)CH_3和-C(O)$NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基；

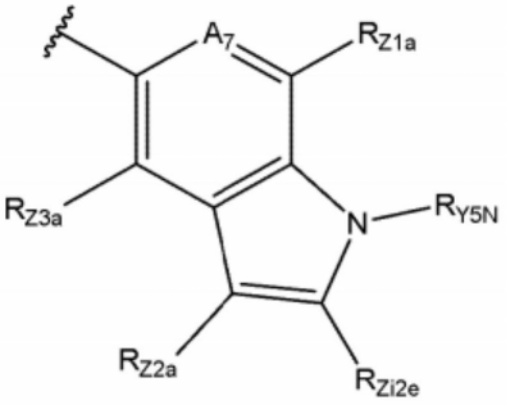
[0857] R_{10}选自卤素、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}卤代烷氧基；

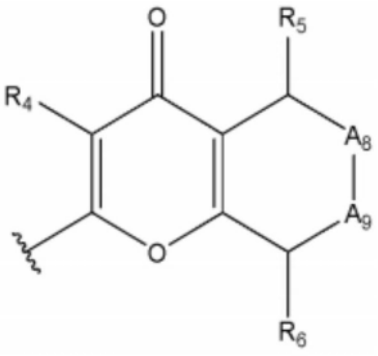
[0858] R_9和R_{11}如本文中所限定；

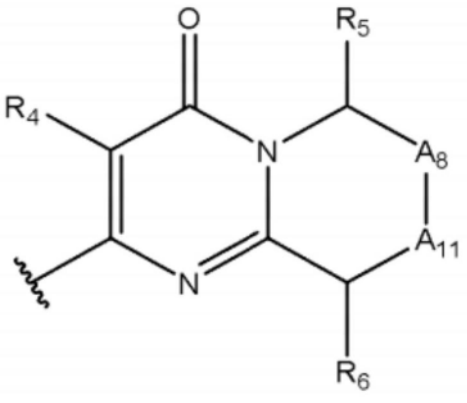
[0859] (157)Z是  其中R_8是氢或氰基，并且R_{10}是C_{1-4}烷氧基；

[0860] (157a)Z是  ；

[0861] (158)Z是  ;

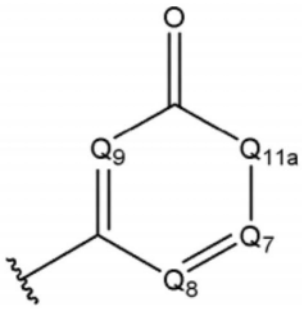
[0862] (159)Z是  ，其中A_7、R_{Y5N}、R_{Z1a}、R_{Z2a}和R_{Z3a}如本文中所限定；

[0863] (160)Z是  ，其中R_4、R_5、A_8和A_9如本文中所限定；

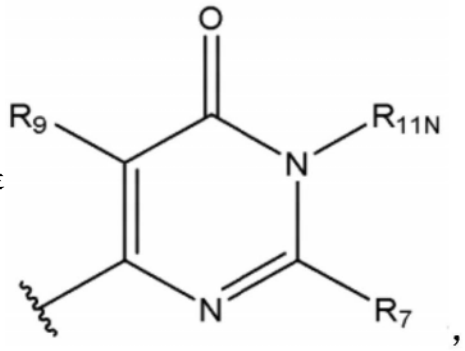
[0864] (161)Z是  ，其中R_4、R_5、R_6、A_8和A_{11}如本文中所限

定；

[0865] (162)Z是

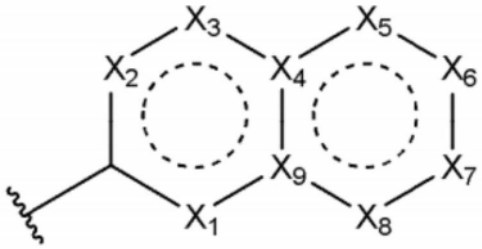
[0866] 

[0867] 其中Q_8、Q_9、Q_{10}和Q_{11a}如本文中所限定；

[0868] (163)Z是  ，

[0869] 其中R_7、R_9和R_{11N}如本文中所限定；

[0870] (164)Z是

[0871] 

[0872] 其中

[0873] X_1是N或CR_{Z9}；

[0874] X_2是CR_4：

[0875] X_3是N；

[0876] X_4是C；

[0877] X_5是CR_5：

[0878] X_6是A_1，其中A_1是CR_{12}

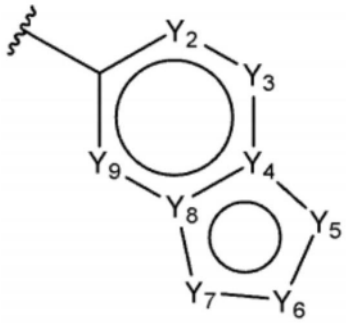
[0879] X_7是A_2，其中A_2是CR_{13}

[0880] X_8是N或CR_6，

[0881] X_9是N或C；

[0882] 其中R_{Z9}、R_4、R_5、R_6、R_{12}和R_{13}如本文中所限定。

[0883] (165)Z是

[0884] 

[0885] 其中

[0886] Y_2是A_7，其中A_7是CR_{18}；

[0887] Y_3是N或CR_{Z1a}；

[0888] Y_4是C或N

[0889] Y_5是NR_{Y5N}；

[0890] Y_6是C-R_{Zi2e}或N；

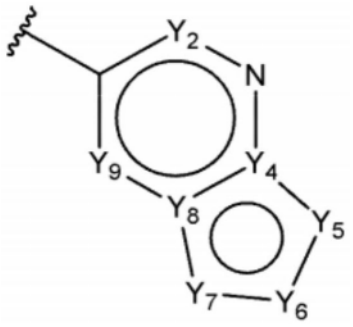
[0891] Y_7是CR_{Z2a}或N；

[0892] Y_8是C或N；

[0893] Y_9是CR_{Z3a}或N；

[0894] 其中R_{18}、R_{z1a}、R_{Y5N}、R_{Zi2e}、R_{Z2a}和R_{Z3a}如本文中所限定；

[0895] (166)Z是

[0896] 

[0897] 其中

[0898] Y_2是A_7，其中A_7是CR_{18}；

[0899] Y_4是C或N

[0900] Y_5是NR_{Y5N}；

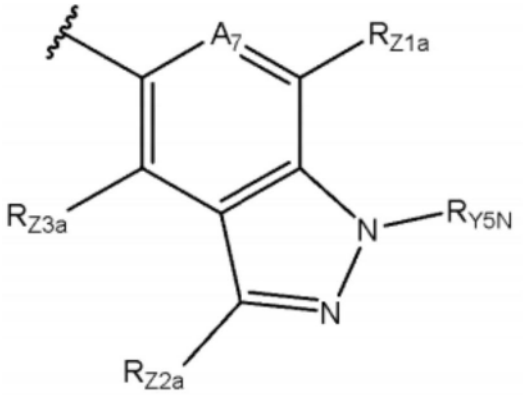
[0901] Y_6是C-R_{Zi2e}或N；

[0902] Y_7是CR_{Z2a}或N；

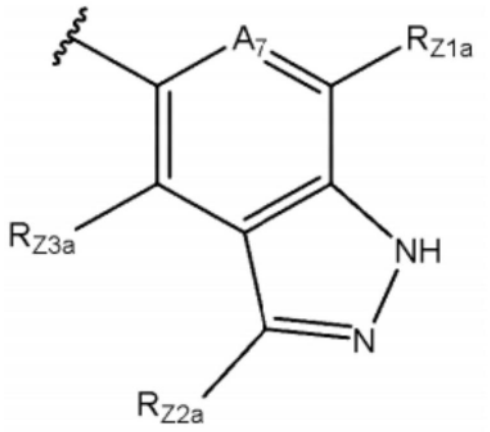
[0903] Y_8是C或N；

[0904] Y_9是CR_{Z3a}或N；

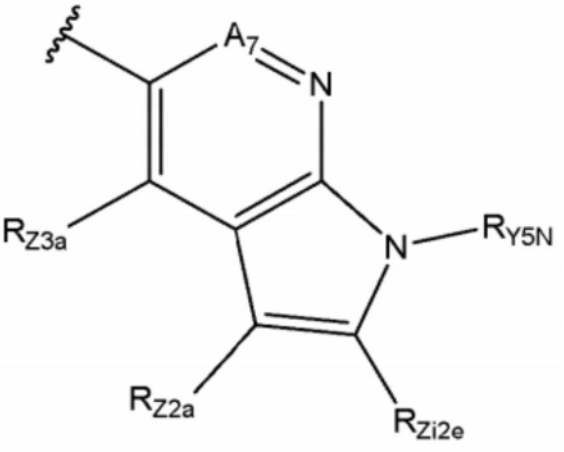
[0905] 其中R_{18}、R_{z1a}、R_{Y5N}、R_{Zi2e}、R_{Z2a}和R_{Z3a}如本文中所限定；

[0906] (167)Z是： 

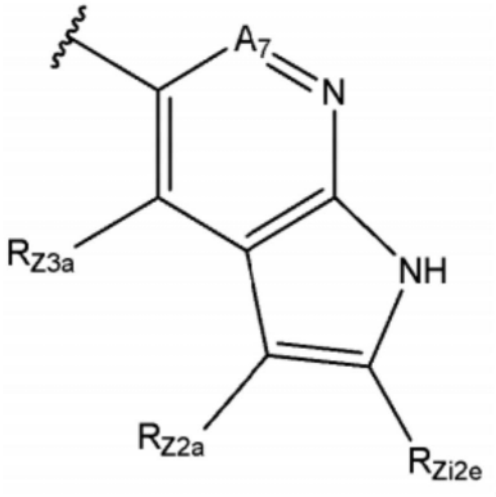
，其中R_{Y5N}、R_{Z1a}、R_{Z2a}、R_{Z3a}和A_7如本文中所限定；

[0907] (168)Z是： 

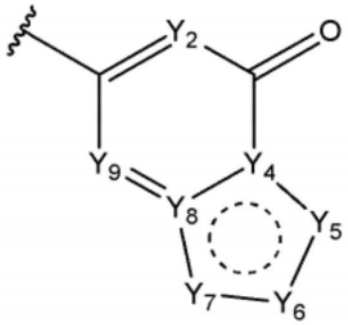
，其中R_{Z1a}、R_{Z2a}、R_{Z3a}和A_7如本文中所限定；

[0908] (169)Z是： 

，其中R_{Y5N}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi2e}和A_7如本文中所限定；

[0909] (170)Z是：  ，其中R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi2e}和A_7如本文中所限定；

[0910] (171)Z是

[0911] 

[0912] 其中

[0913] Y_2是A_7，其中A_7是CR_{18}；

[0914] Y_4是N

[0915] Y_5是C-R_{Y5}；

[0916] Y_6是C-R_{Zi2e}；

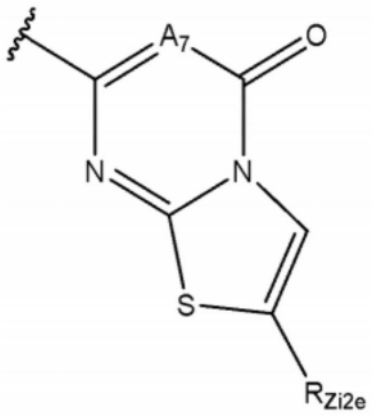
[0917] Y_7是O或S；

[0918] Y_8是C；

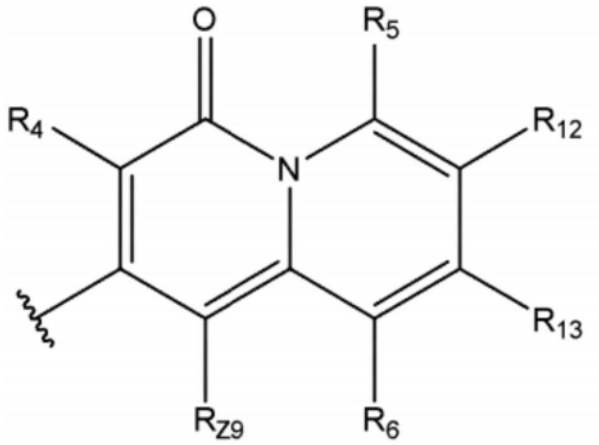
[0919] Y_9是N；

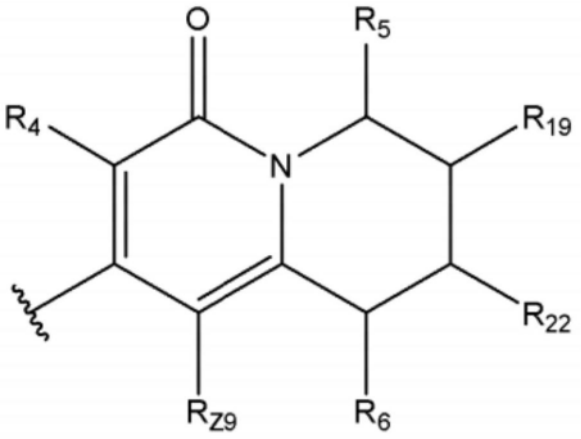
[0920] 其中R_{18}、R_{Y5}、R_{Zi2e}如本文中所限定；

[0921] (172)Z是：

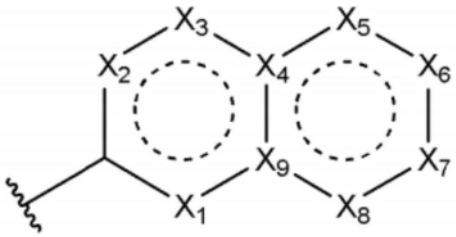
[0922] 

[0923] 其中A_7和R_{Zi2e}如本文中所限定；

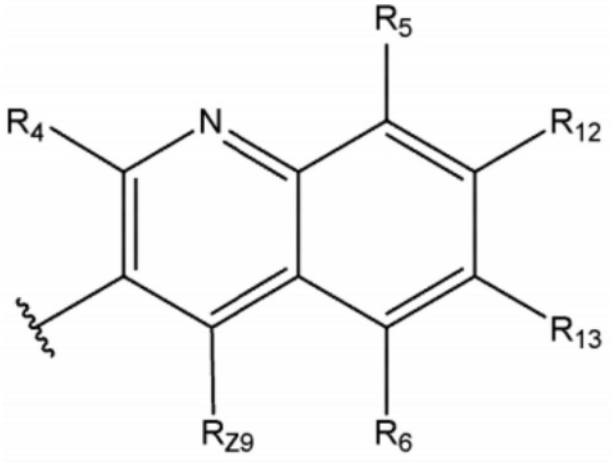
[0924] (173)Z是：  其中R_4、R_5、R_6、R_{Z9}、R_{12}和R_{13}如本文中所限定；

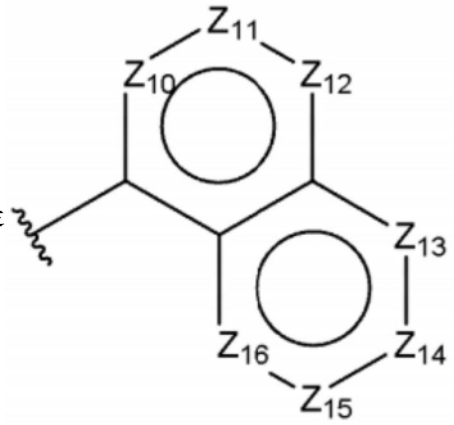
[0925] (174)Z是：  其中R_4、R_5、R_6、R_{19}、R_{22}和R_{Z9}如本文中所限定；

[0926] (175)Z是

[0927] 

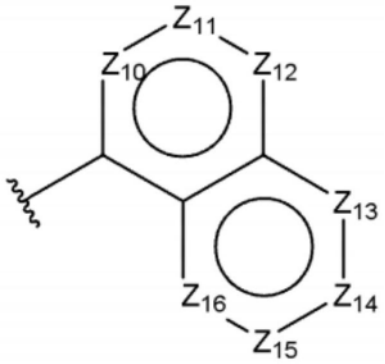
[0928] 其中X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8和X_9如本文中所限定；

[0929] (176)Z是：  ，其中R_4、R_5、R_6、R_{12}、R_{13}和R_{Z9}如本文中所限定；

[0930] (177)Z是 

[0931] 其中Z_{10}、Z_{11}、Z_{12}、Z_{13}、Z_{14}、Z_{15}和Z_{16}如本文中所限定；

[0932] (178)Z是

[0933] 

[0934] 其中

[0935] Z_{10}是CR_{Z10}，

[0936] Z_{11}是N；

[0937] Z_{12}是CR_{Z12}；

[0938] Z_{13}是CR_{Z13}；

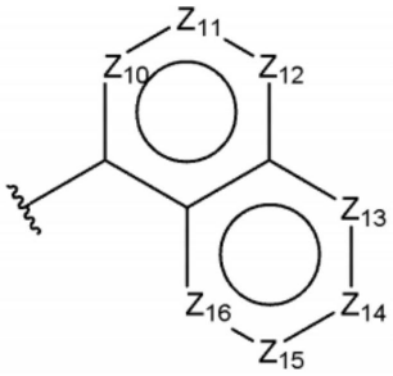
[0939] Z_{14}是N或CR_{Z14}；

[0940] Z_{15}是N或CR_{Z15}；

[0941] Z_{16}是CR_{Z16}；

[0942] 其中R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}如本文中所限定；

[0943] (179)Z是

[0944] 

[0945] 其中

[0946] Z_{10}是CR_{Z10}，

[0947] Z_{11}是CR_{Z10}或N；

[0948] Z_{12}是CR_{Z12}；

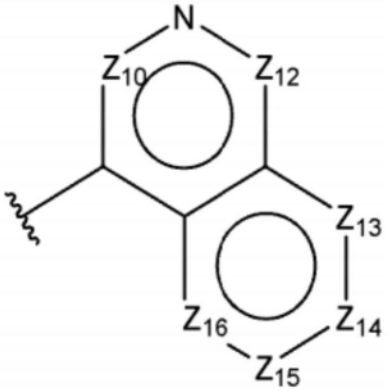
[0949] Z_{13}是CR_{Z13}；

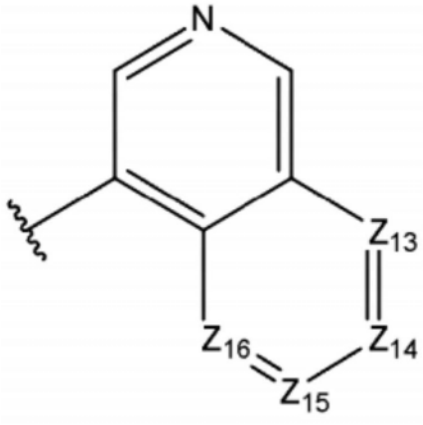
[0950] Z_{14}是N；

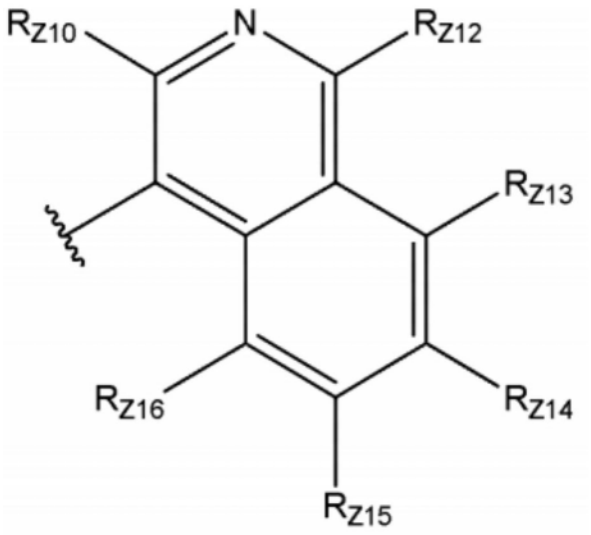
[0951] Z_{15}是N或CR_{Z15}；

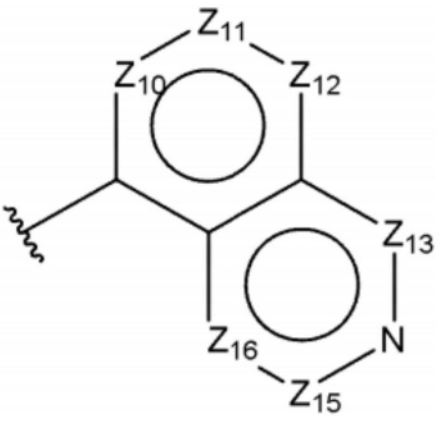
[0952] Z_{16}是CR_{Z16}；

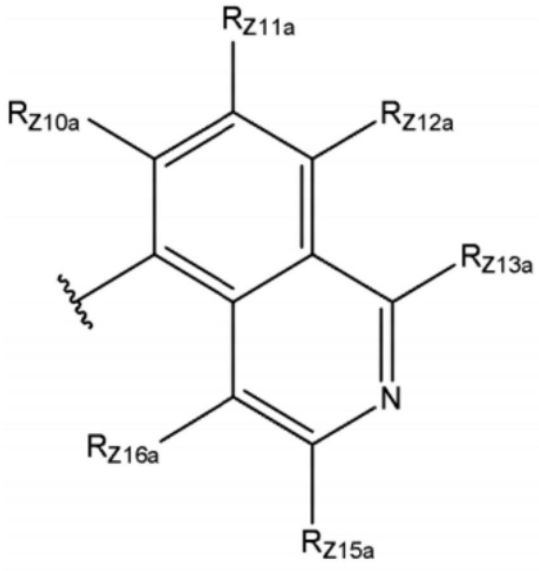
[0953] 其中R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}如本文中所限定；

[0954] (180)Z是：  ，其中Z_{10}、Z_{12}、Z_{13}、Z_{14}、Z_{15}和Z_{16}如本文中所限定；

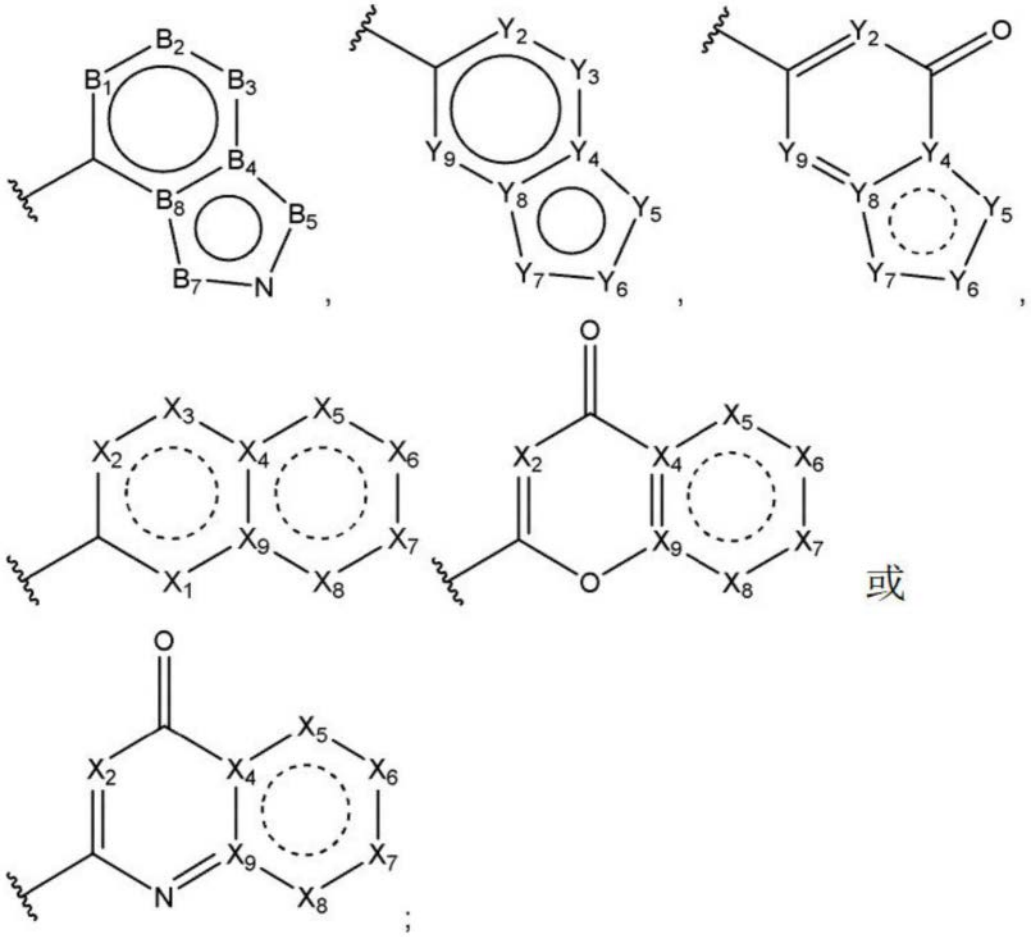
[0955] (181)Z是：  ，其中Z_{13}、Z_{14}、Z_{15}和Z_{16}如本文中所限定；

[0956] (182)Z是：  ，其中R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}如本文中所限定；

[0957] (183)Z是：  ，其中Z_{10}、Z_{11}、Z_{12}、Z_{13}、Z_{15}和Z_{16}如本文中所限定，

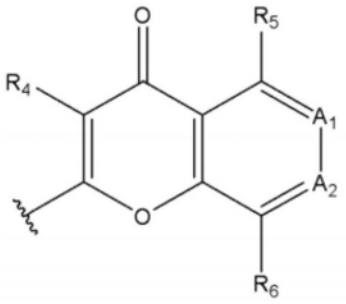
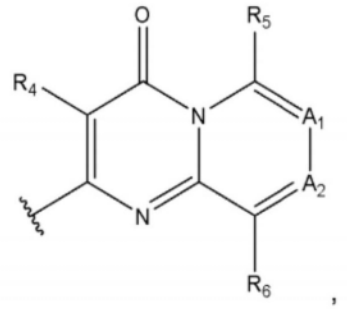
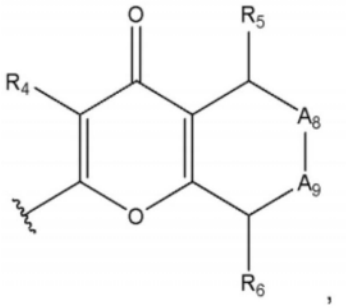
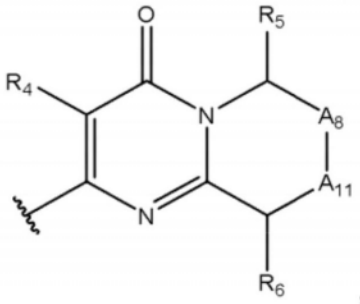
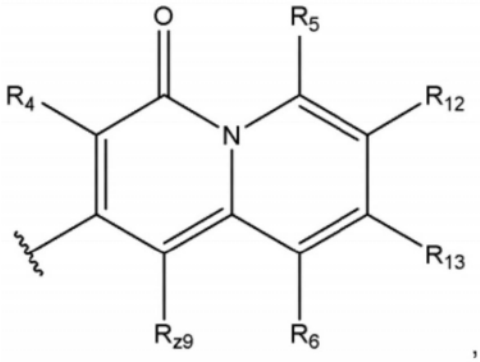
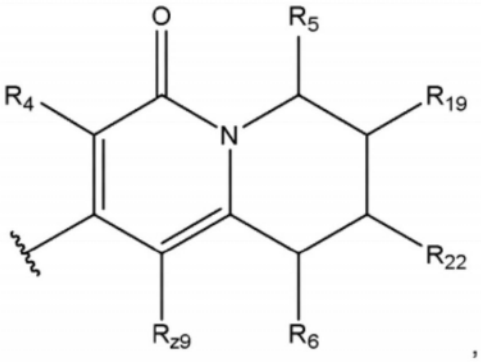
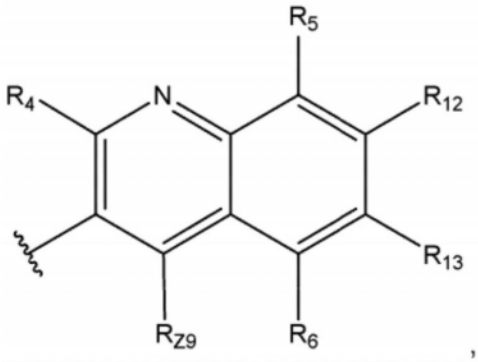
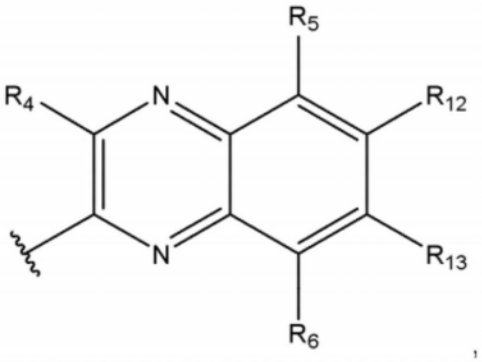
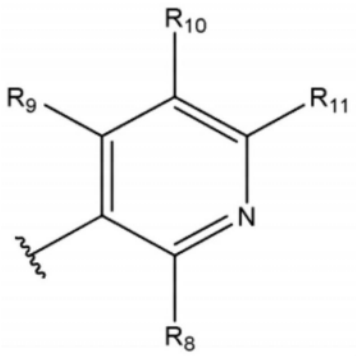
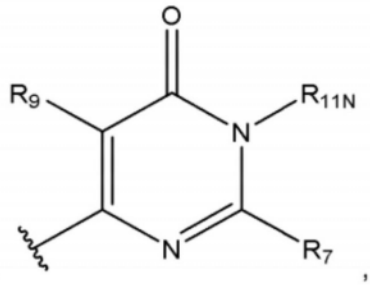
[0958] (184)Z是：  ，其中R_{Z10a}、R_{Z11a}、R_{Z12a}、R_{Z13a}、R_{Z15a}和R_{Z16a}如本文中所限定；

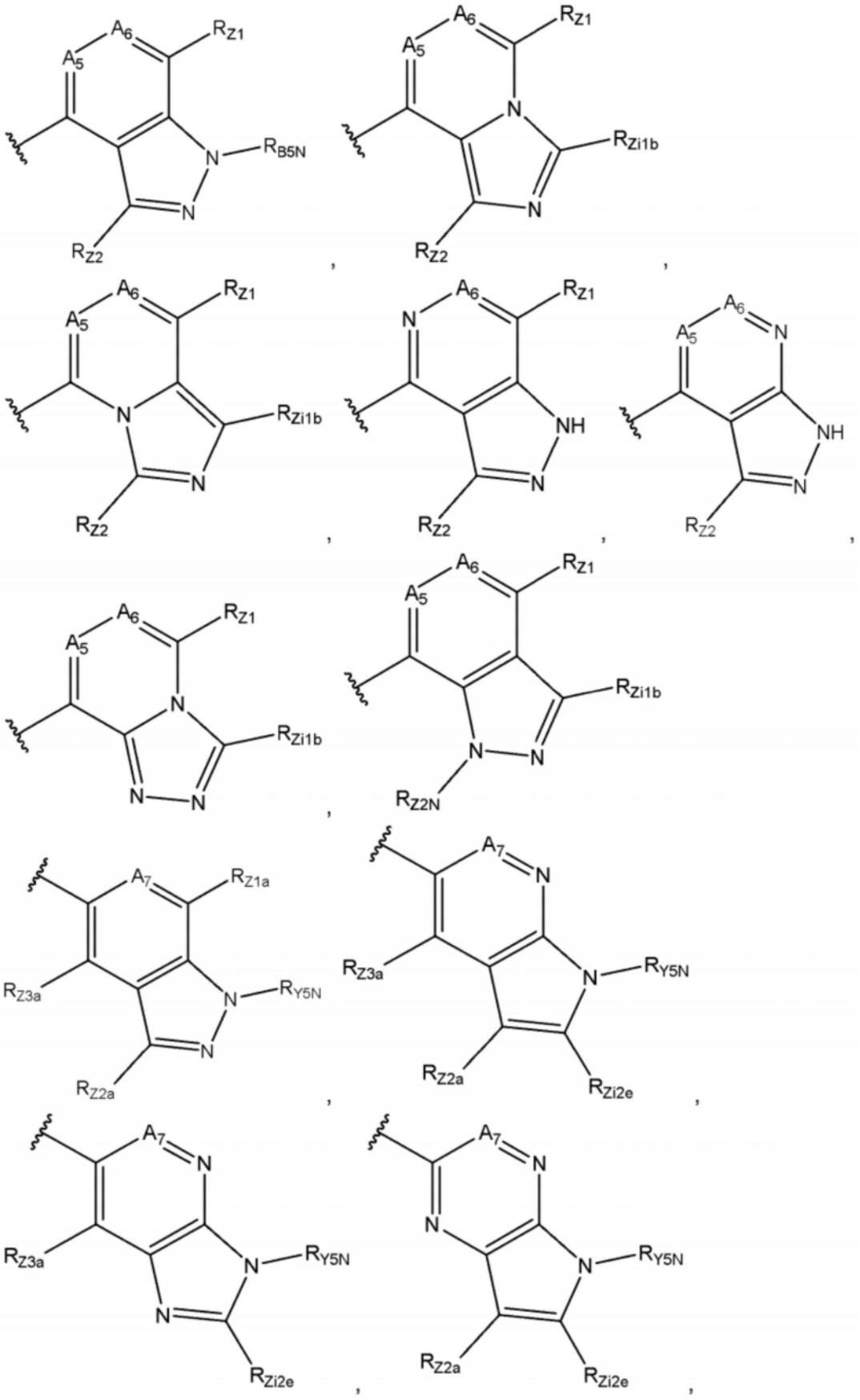
[0959] (185)Z选自：

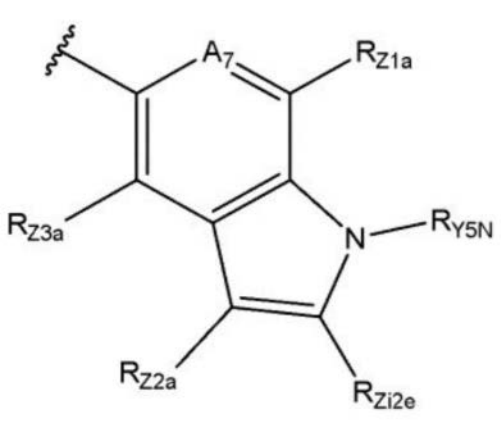
[0960] 

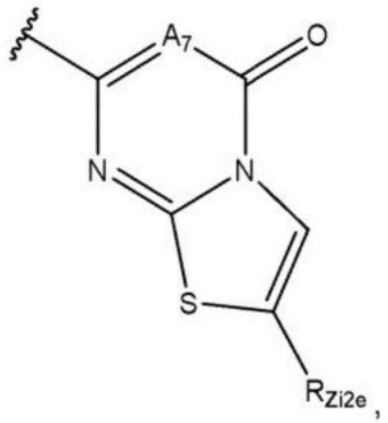
[0961] 其中B_1、B_2、B_3、B_4、B_5、B_7、B_8、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8和X_9为本文中所限定；

[0962] (186)Z选自：

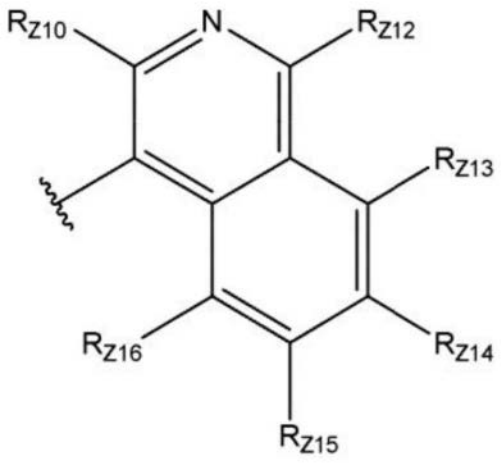
[0963] 










[0964] 

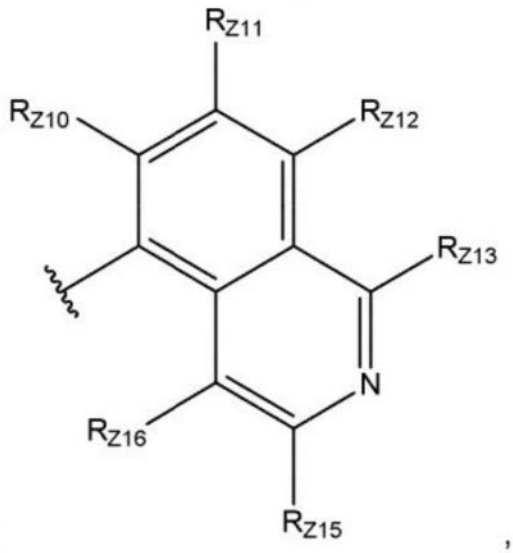




[0965]



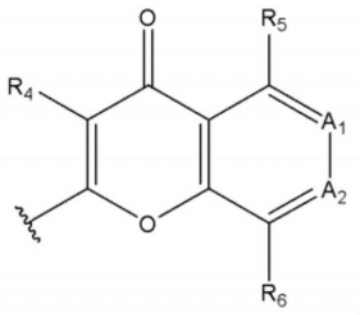
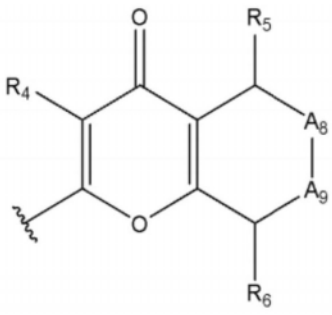
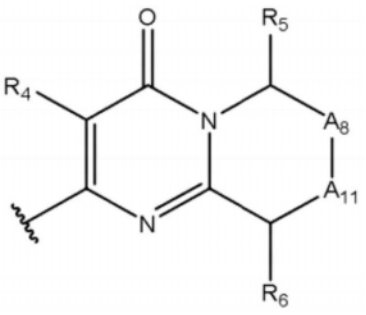
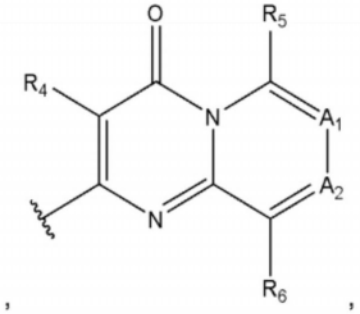
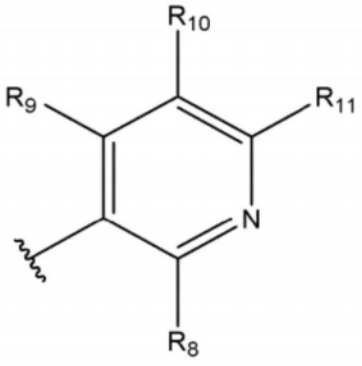
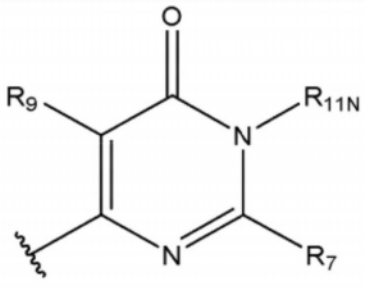
和



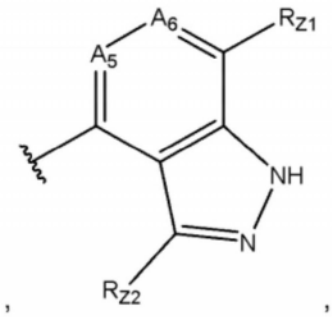
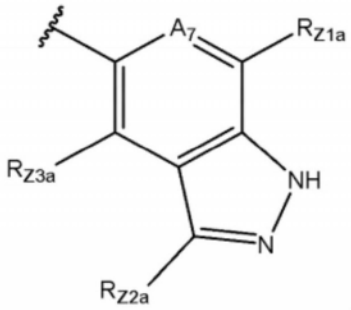
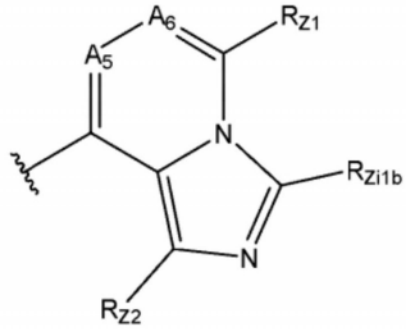
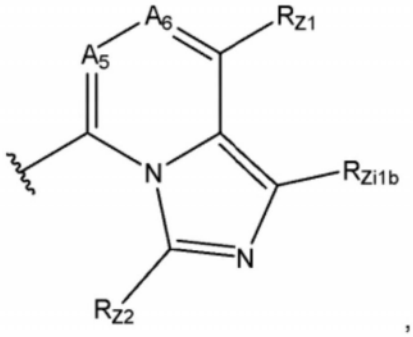
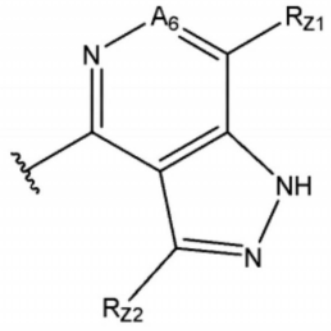
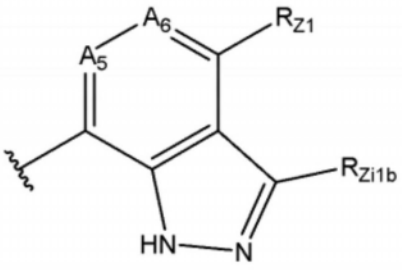
[0966] 其中：

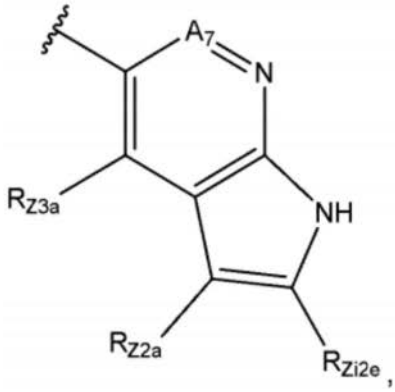
[0967] A_1,A_2,A_5,A_6,A_7,A_8,A_9,A_{11},R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9,R_{10},R_{11},R_{11N},R_{12},R_{13},R_{19},R_{22},R_{Y5N},R_{Z1},R_{Z2},R_{z9},R_{Z10},R_{Z11},R_{Z12},R_{Z13},R_{Z14},R_{Z15},R_{Z16},R_{Z2a},R_{Z3a},R_{Z1a},R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如本文中所限定；

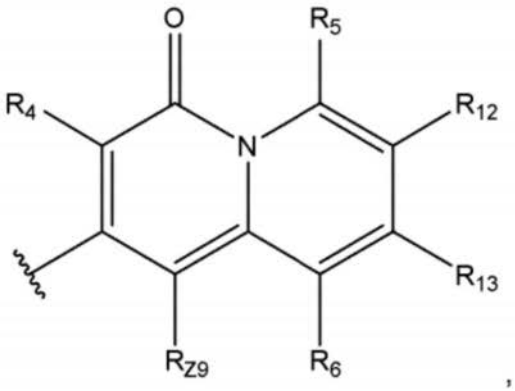
[0968] (187)Z选自：

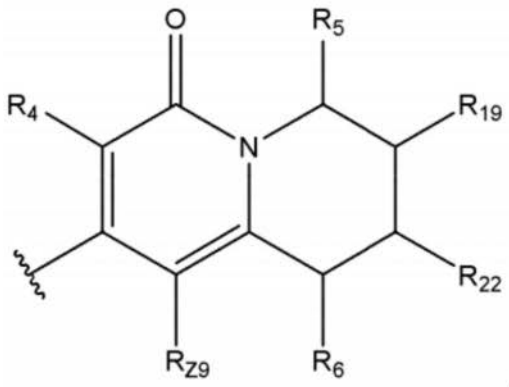







[0969]

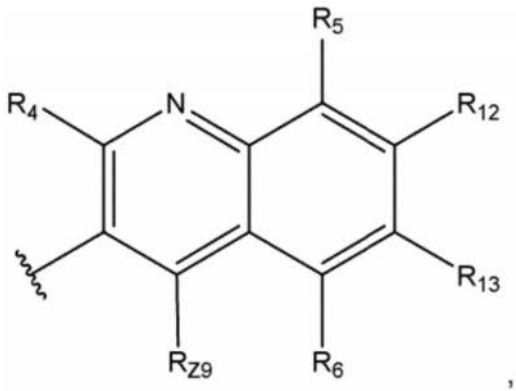







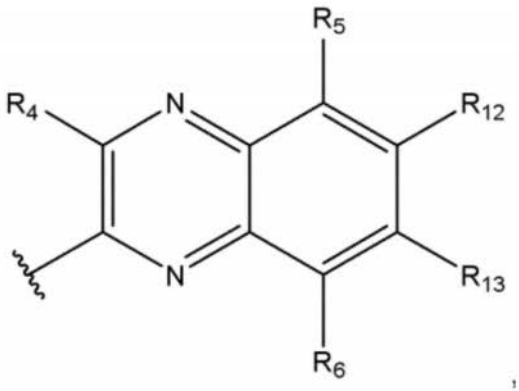


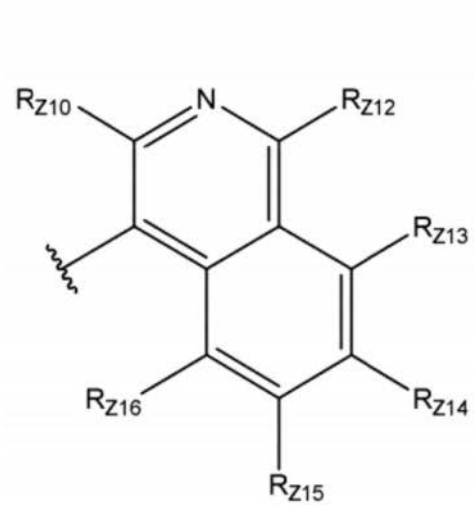


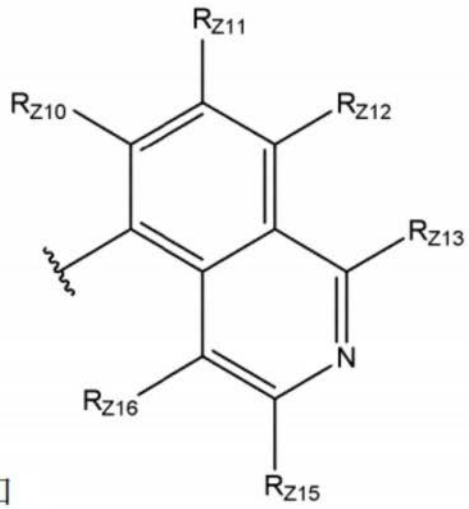


[0970]





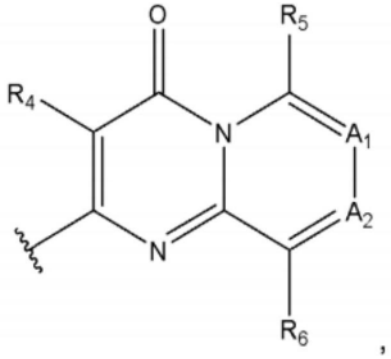
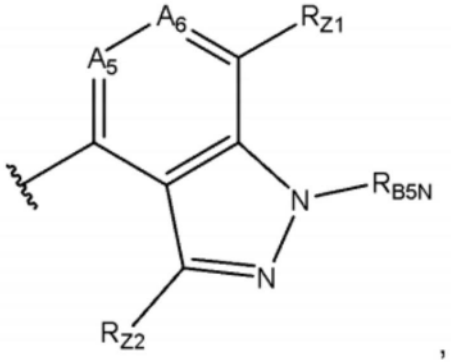




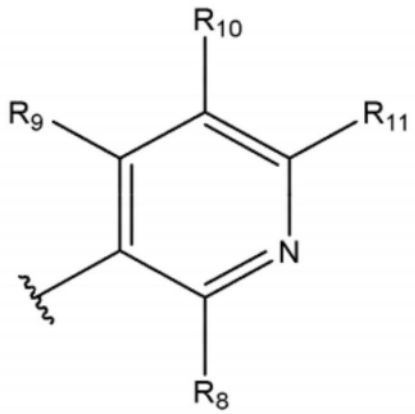
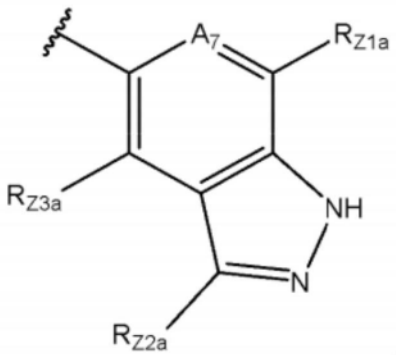
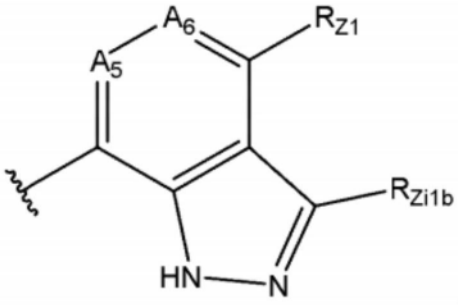
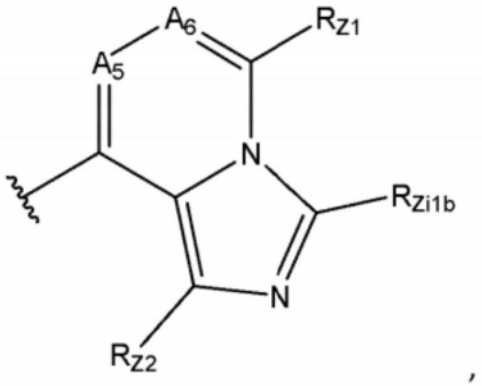
和

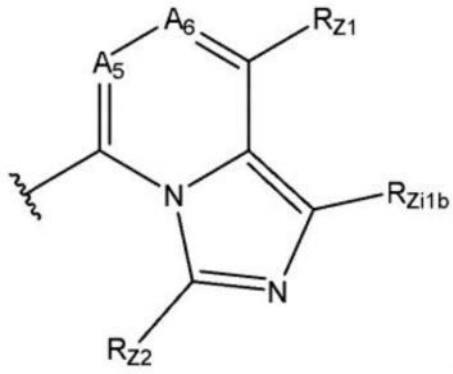
[0971] 其中A_1,A_2,A_5,A_6,A_7,A_8,A_9,A_{11},R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9,R_{10},R_{11},R_{11N},R_{12},R_{13},R_{19},R_{22},R_{Z1},R_{Z2},R_{z9},R_{Z10},R_{Z11},R_{Z12},R_{Z13},R_{Z14},R_{Z15},R_{Z16},R_{Z2a},R_{Z3a},R_{Z1a},R_{zi1b}和R_{Zi2e}如本文中所限定;

[0972] (188)Z选自：

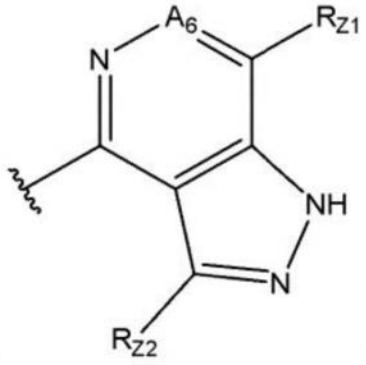



[0973]

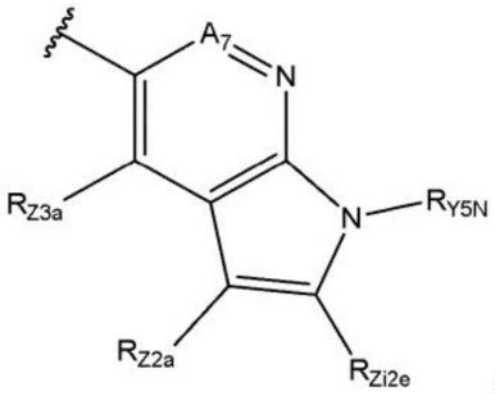


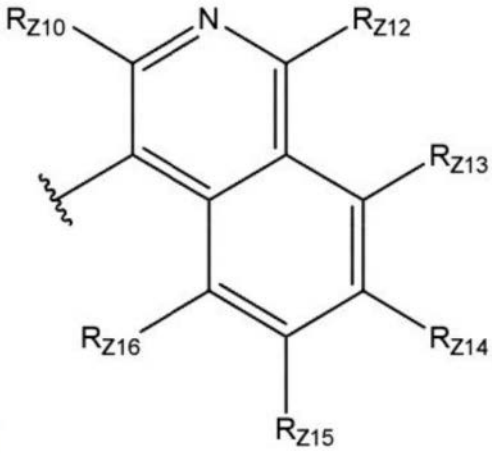
，



；

[0974]

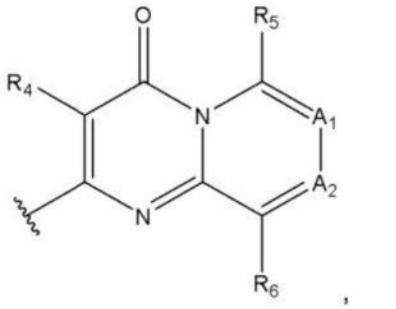
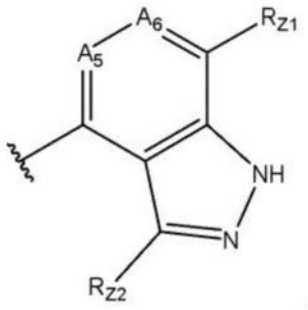
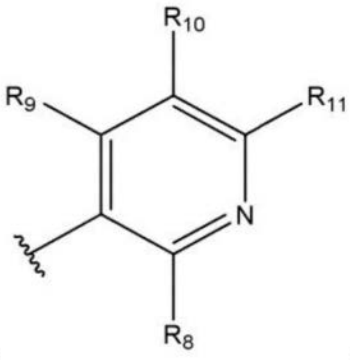
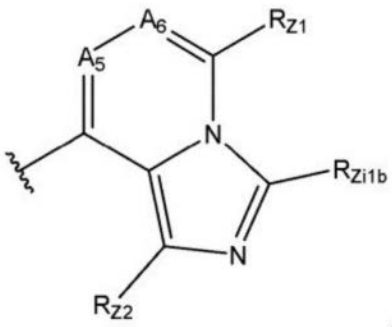
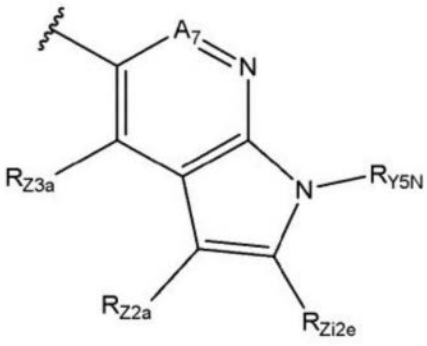
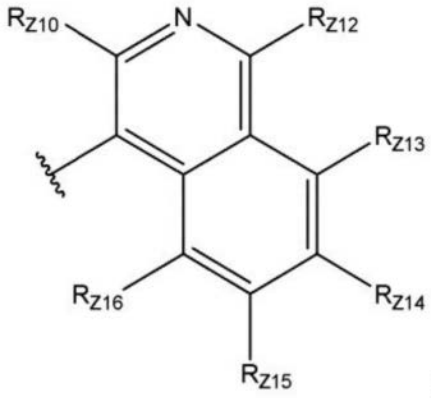




；和

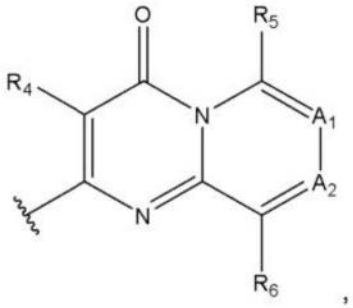
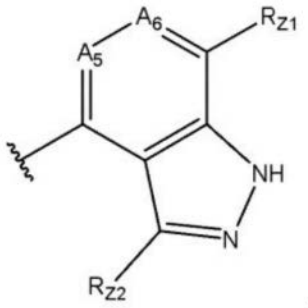
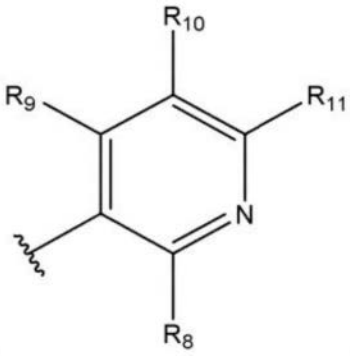
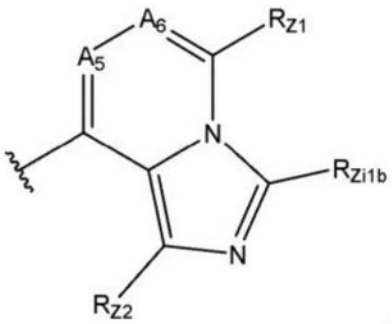
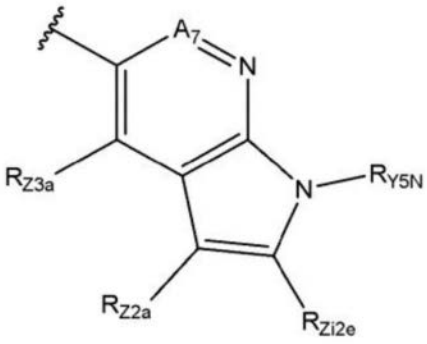
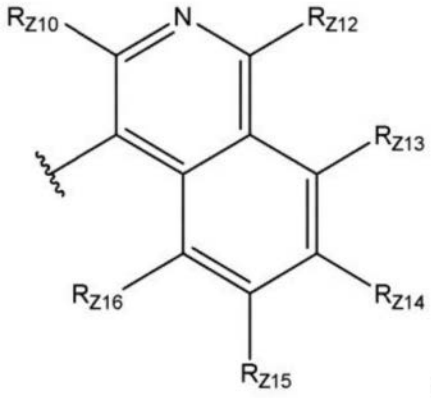
[0975] A_1，A_2，A_5，A_6，A_7，A_8，A_9，A_{11}，R_4，R_5，R_6，R_7，R_8，R_9，R_{10}，R_{11}，R_{Y5N}，R_{Z1}，R_{Z2}，R_{Z10}，R_{Z12}，R_{Z13}，R_{Z14}，R_{Z15}，R_{Z16}，R_{Z2a}，R_{Z3a}，R_{Z1a}，R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如本文中所限定；

[0976] (189)Z选自：

[0977] 




和

;

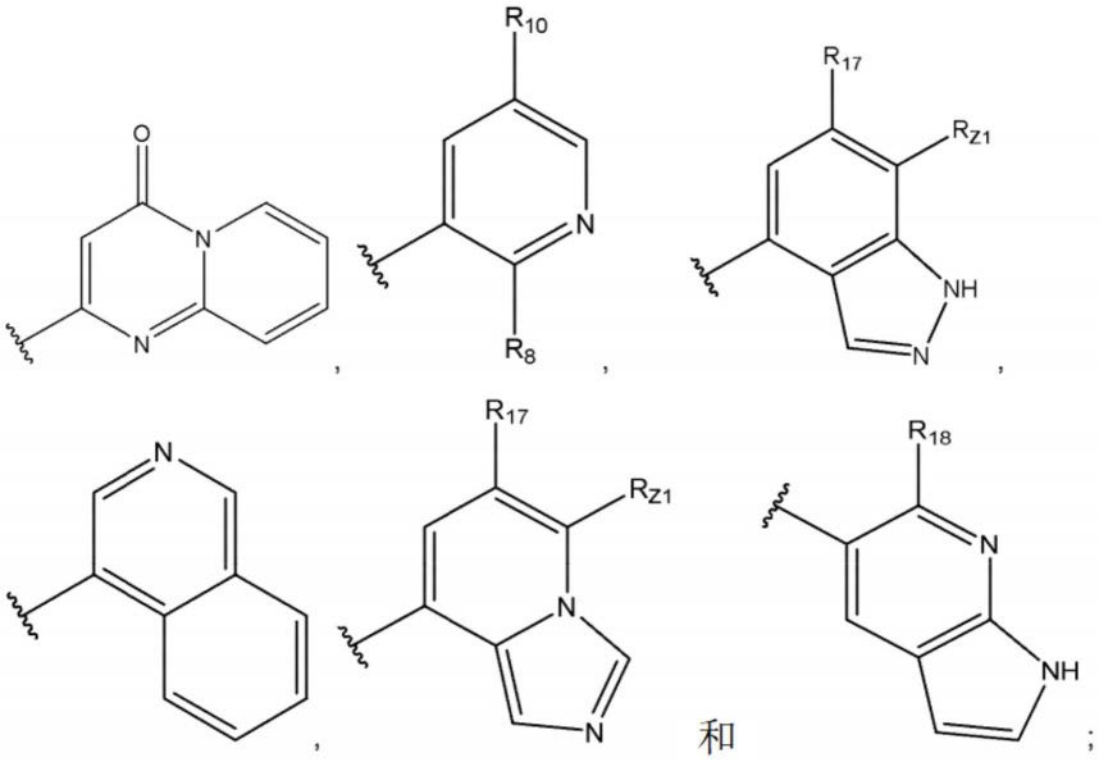
[0978] 其中A_1,A_2,A_5,A_6,A_7,A_8,A_9,A_{11},R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9,R_{10},R_{11},R_{Y5N},R_{Z1},R_{Z2},R_{Z10},R_{Z12},R_{Z13},R_{Z14},R_{Z15},R_{Z16},R_{Z2a},R_{Z3a},R_{Z1a},R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如本文中所限定。

[0979] (190)Z选自：

[0980] 




和

;

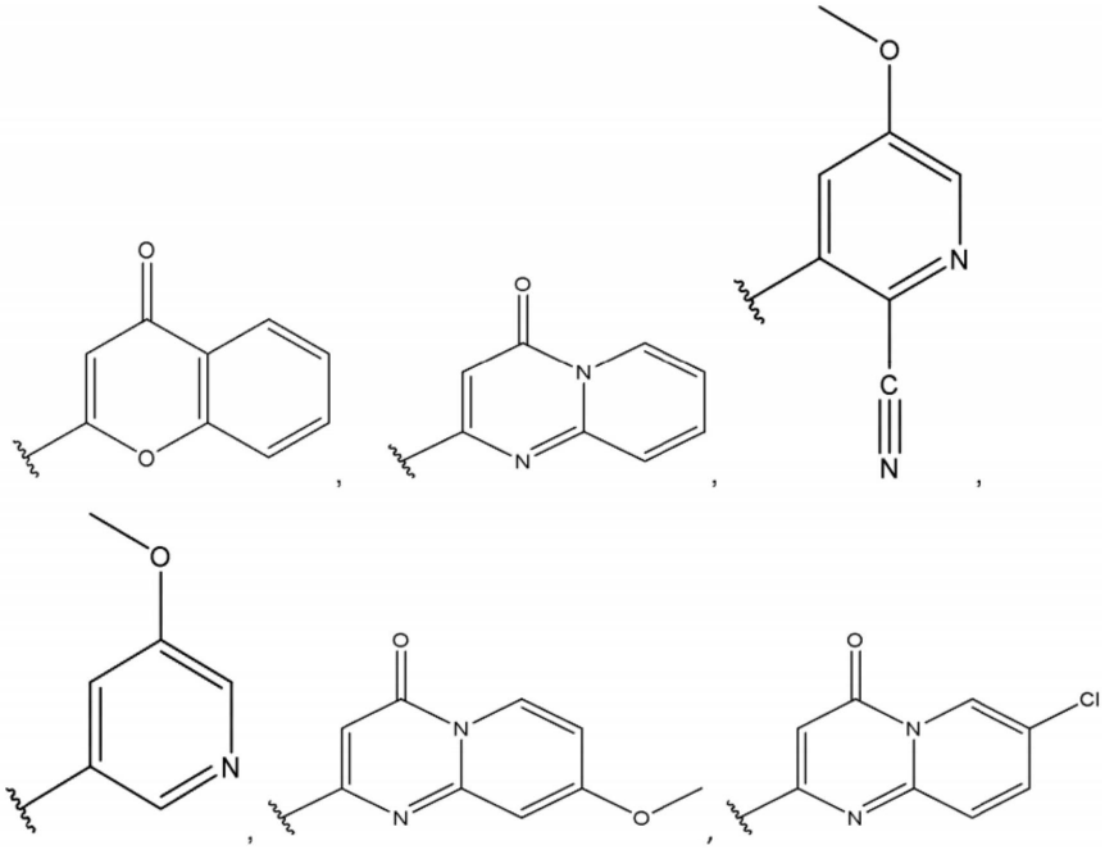
[0981] 其中A_1,A_2,A_5,A_6,A_7,A_8,A_9,A_{11},R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9,R_{10},R_{11},R_{Y5N},R_{Z1},R_{Z2},R_{Z10},R_{Z12},R_{Z13},R_{Z14},R_{Z15},R_{Z16},R_{Z2a},R_{Z3a},R_{Z1a},R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如本文中所限定。

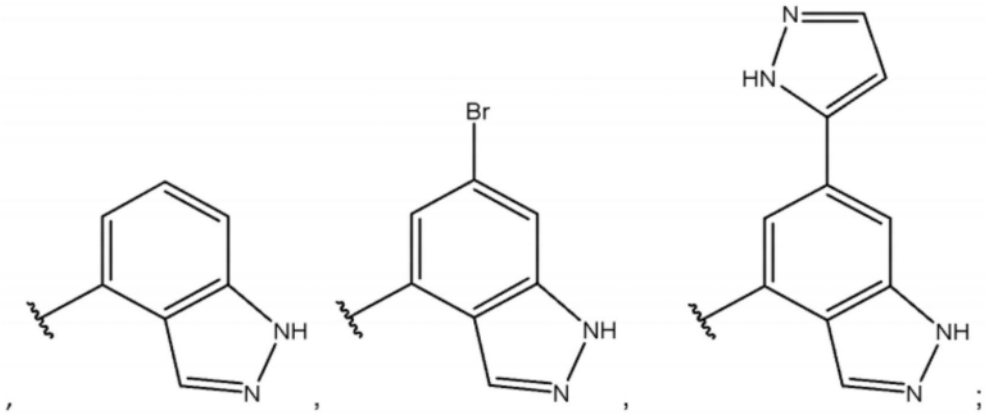
[0982] (191)Z选自：

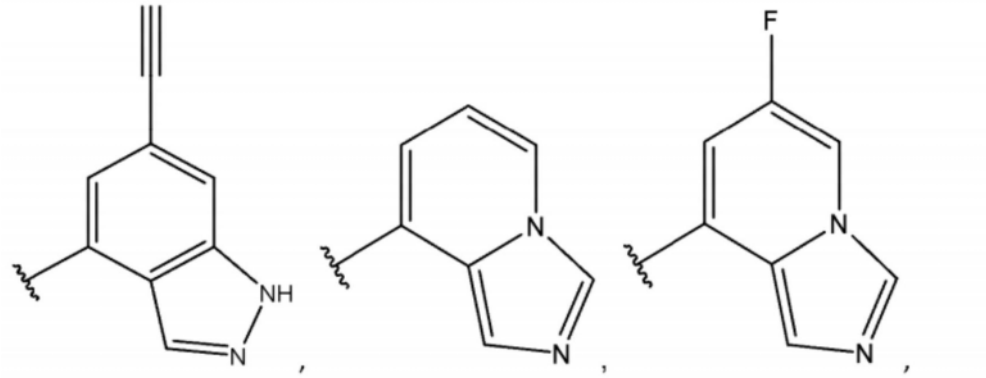
[0983] 

[0984] 其中R_8、R_{10}、R_{17}、R_{18}和R_{Z1}如本文中所限定。

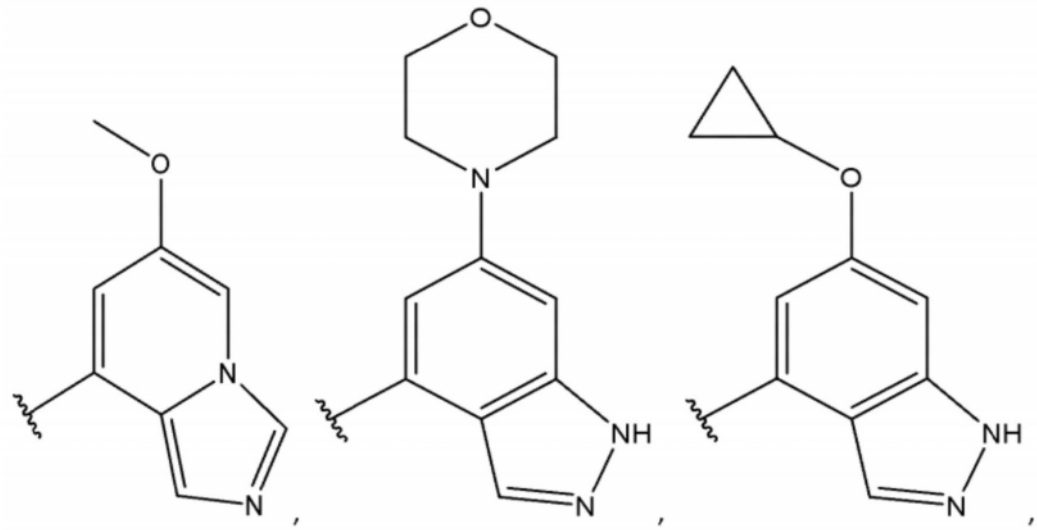
[0985] (192)Z选自：

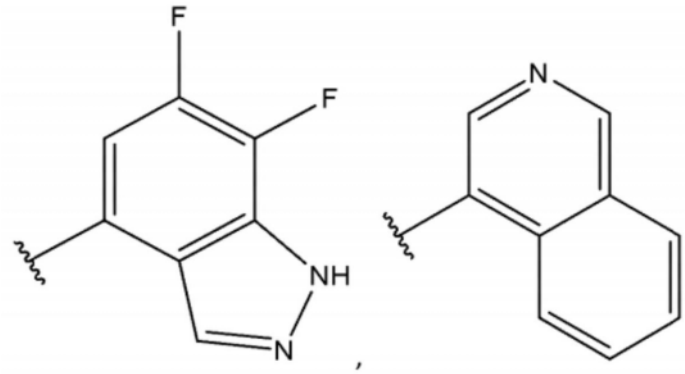
[0986] 

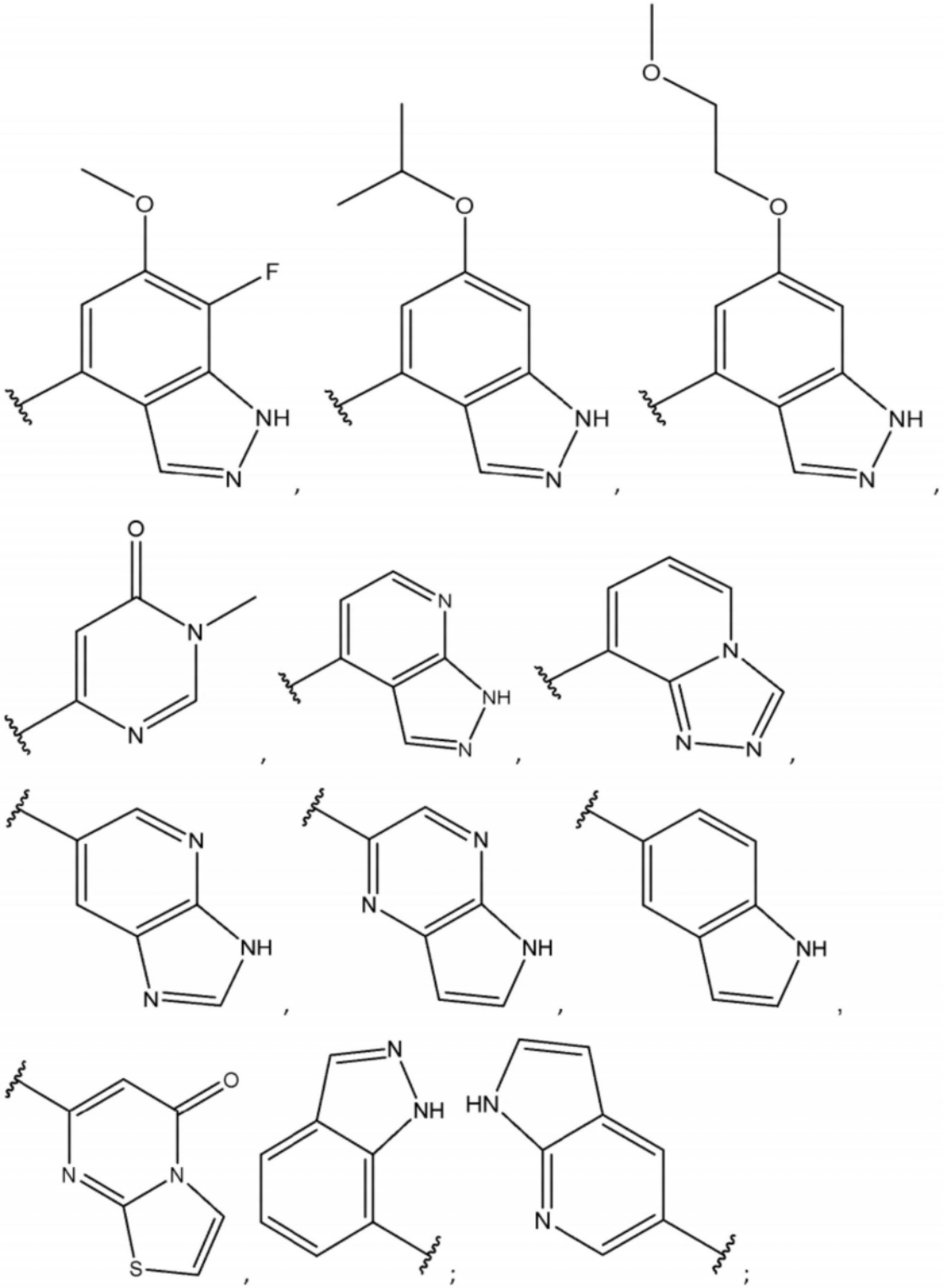


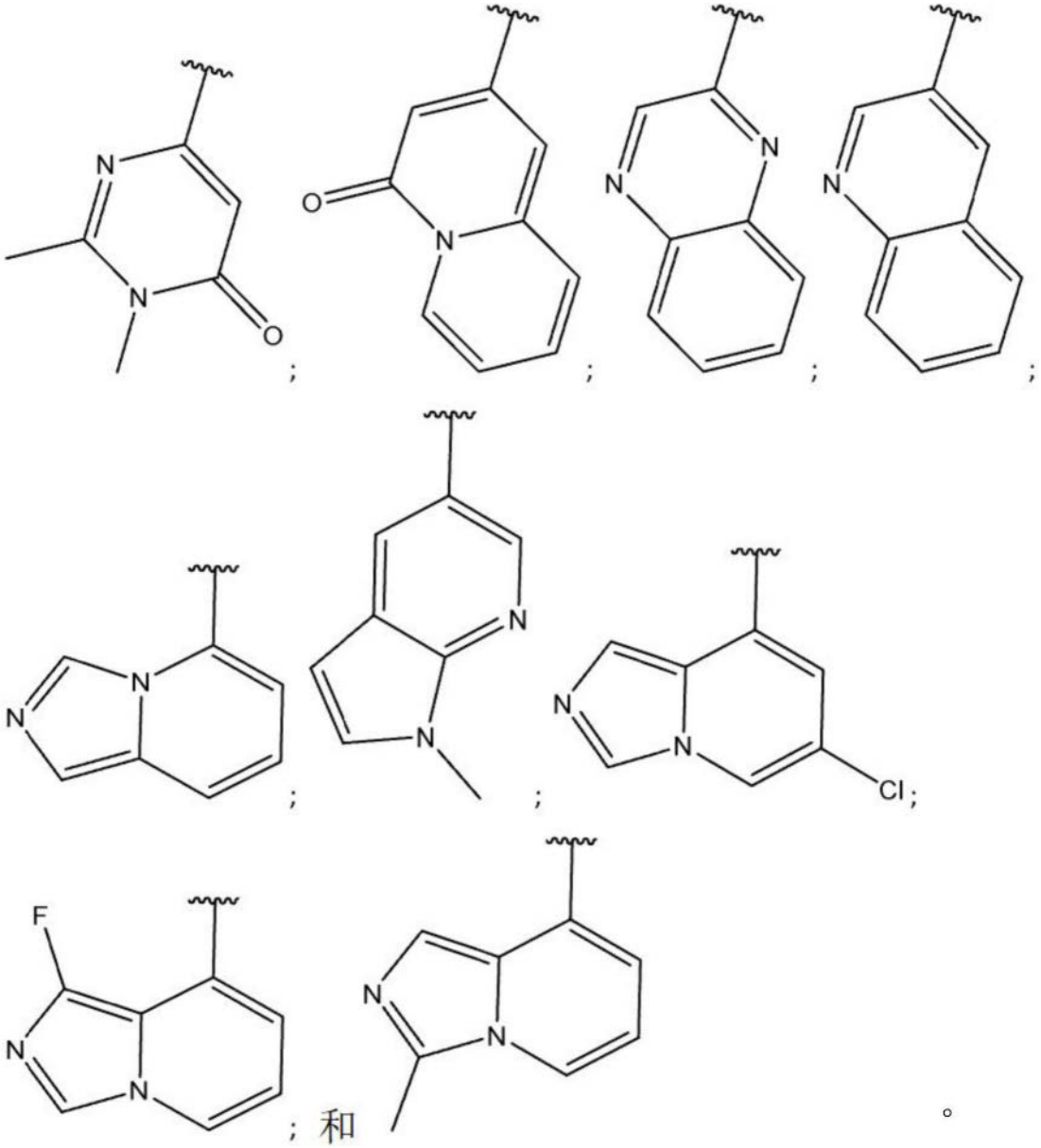


[0987]

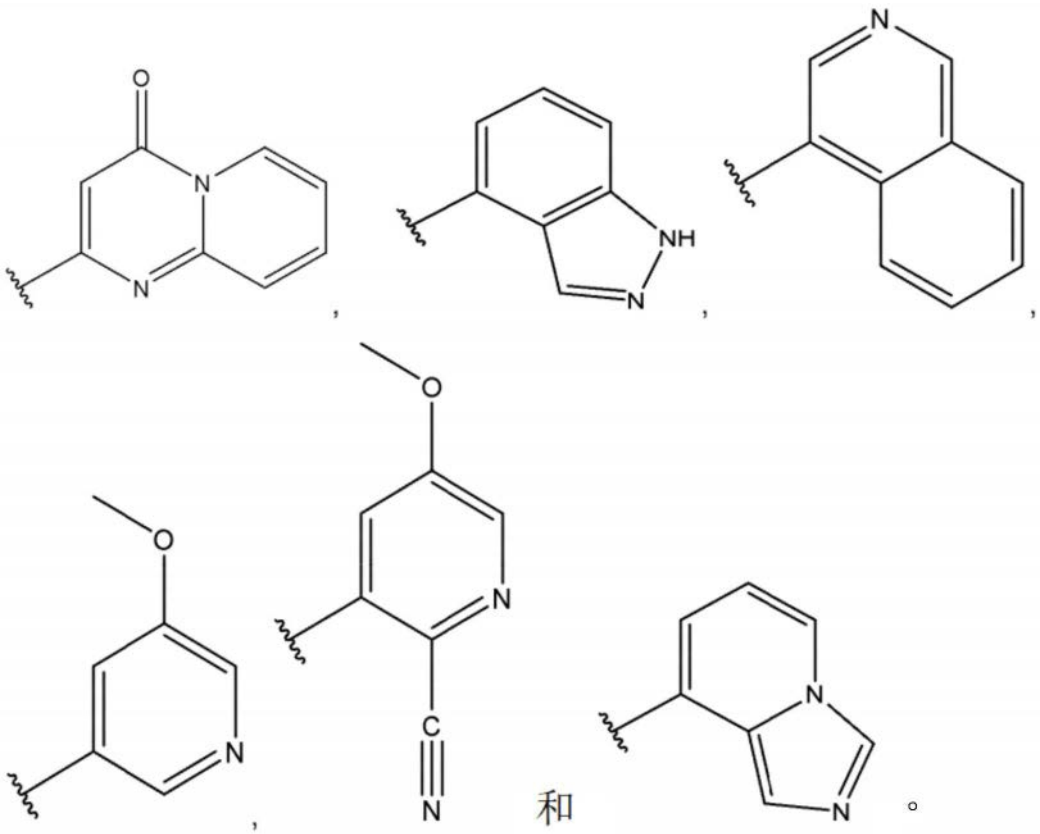




[0988] 

[0989] 

[0990] (193)Z选自：

[0991] 

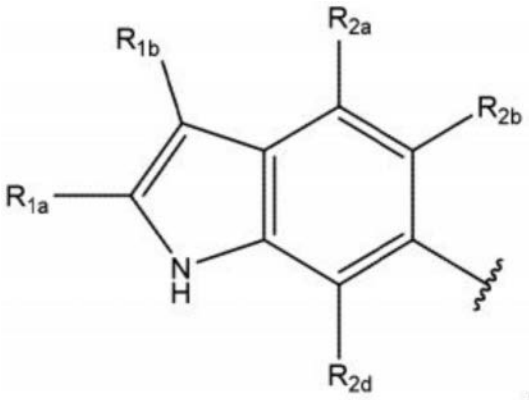
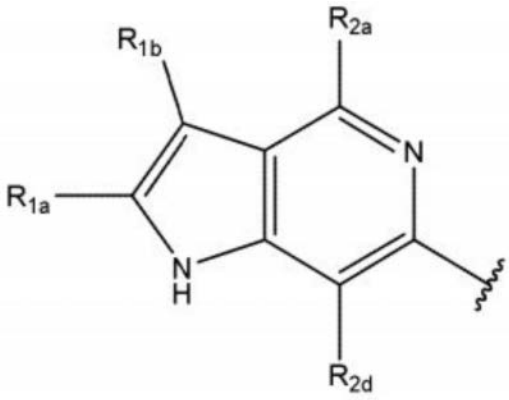
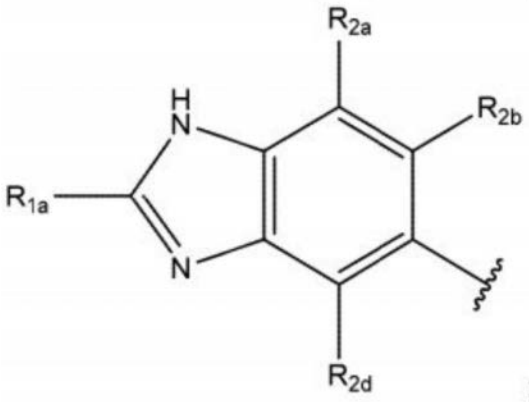
[0992] 合适地，如本文中所限定的杂芳基或杂环基是包含选自N、O或S的一个、两个或三个杂原子的单环杂芳基或杂环基。

[0993] 合适地，杂芳基是包含选自N、O或S的一个、两个或三个杂原子的5或6元芳基或杂芳基环。

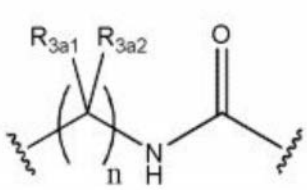
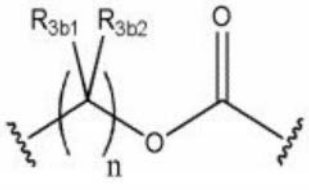
[0994] 合适地，杂环基是包含选自N、O或S的一个、两个或三个杂原子的4、5或6元杂环基环。最合适地，杂环基是包含选自N、O或S的一个、两个或三个杂原子的5或6元环[例如，吗啉基(例如4-吗啉基)、氧杂环丁烷、甲基氧杂环丁烷(例如3-甲基氧杂环丁烷)、吡咯烷酮(例如吡咯烷-2-酮)]。

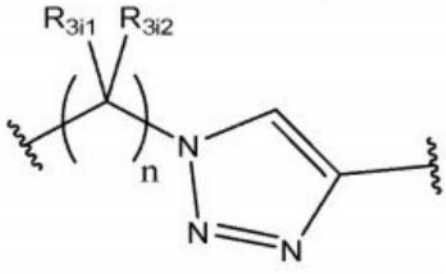
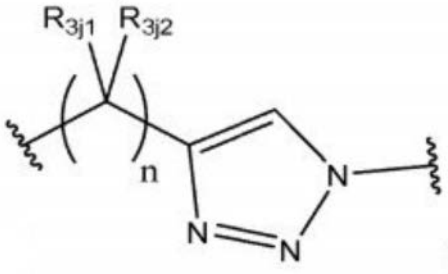
[0995] 合适地，芳基是苯基。

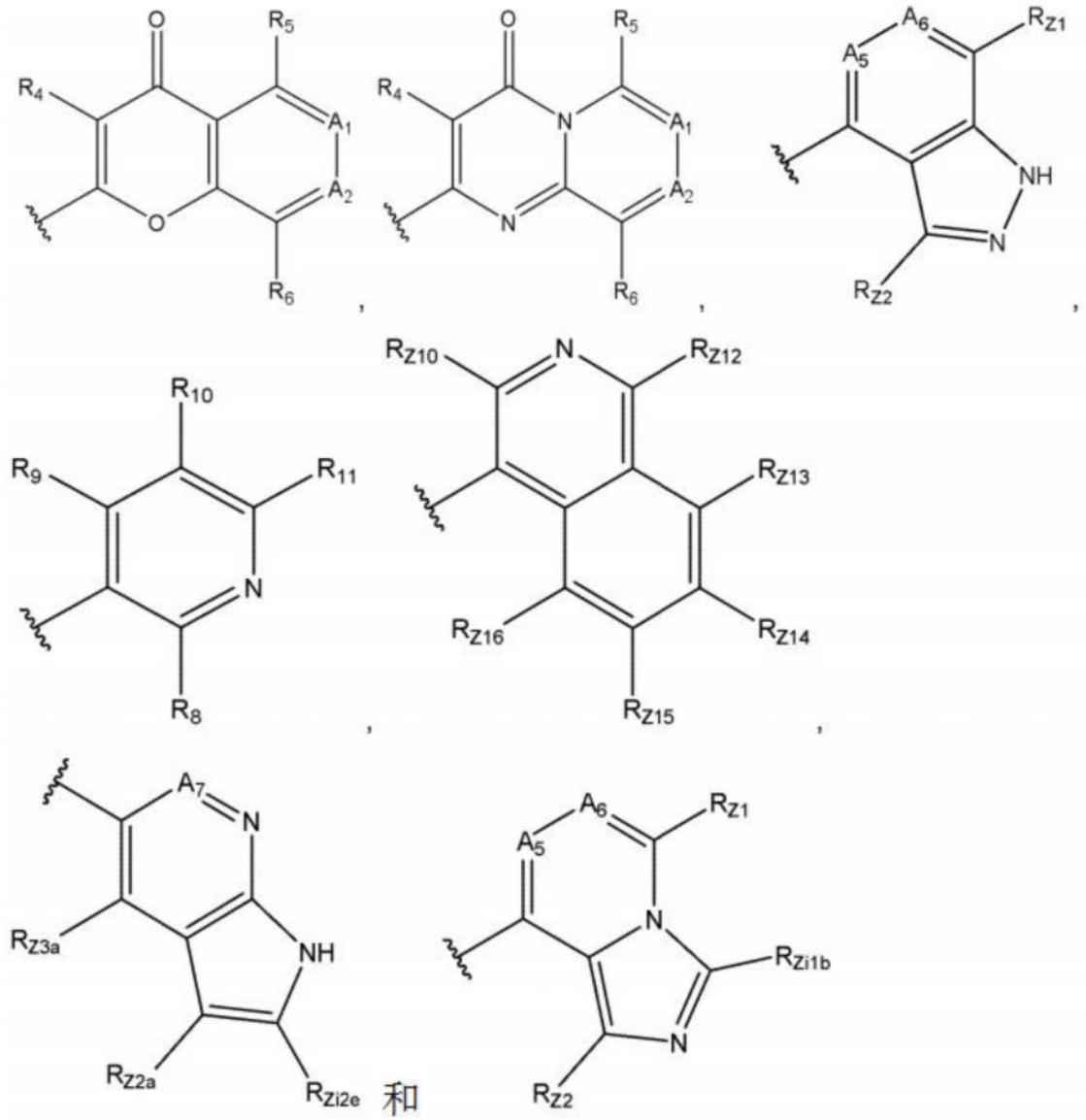
[0996] 在一个实施方案中，X是

[0997]  ,  或  ;

[0998] Y选自：

 ,  ,

[0999]  和  ; 并且Z选自：

[1000] 

和

[1001] 其中：

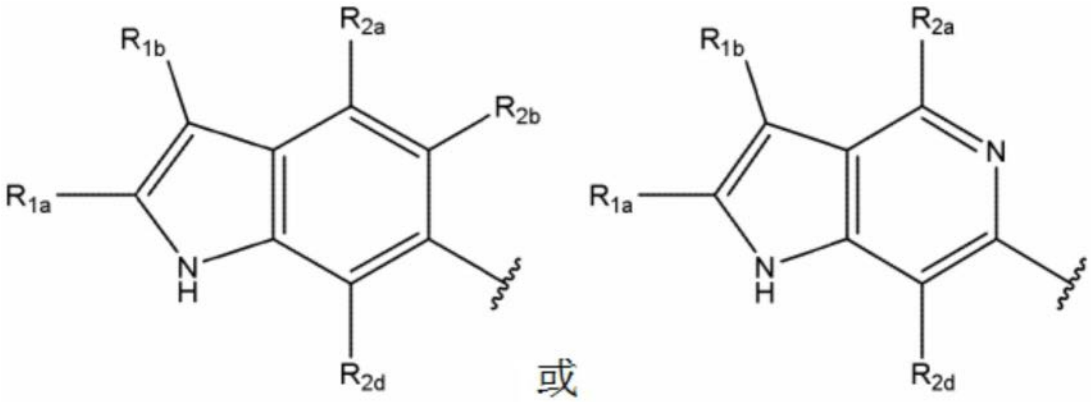
[1002] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

[1003] (ii)R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3b1}、R_{3b2}、R_{3i1}、R_{3i2}、R_{3j1}、R_{3j2}和n如本文中所限定；并且

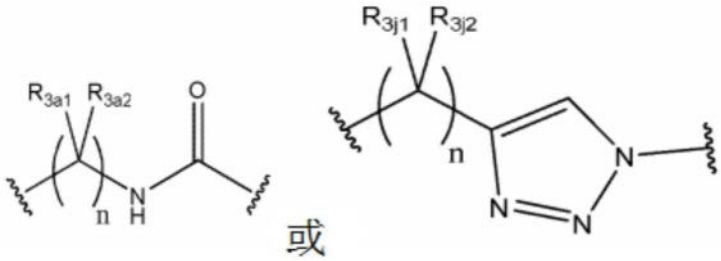
[1004] (iii)A_1，A_2，A_5，A_6，A_7，R_4，R_5，R_6，R_8，R_9，R_{10}，R_{11}，R_{Z1}，R_{Z2}，R_{Z10}，R_{Z12}，R_{Z13}，R_{Z14}，R_{Z15}，R_{Z16}，R_{Z2a}，R_{Z3a}，R_{Zi2e}，R_{Zi1b}和R_{Z2}如本文中所限定。

[1005] 在一个实施方案中，

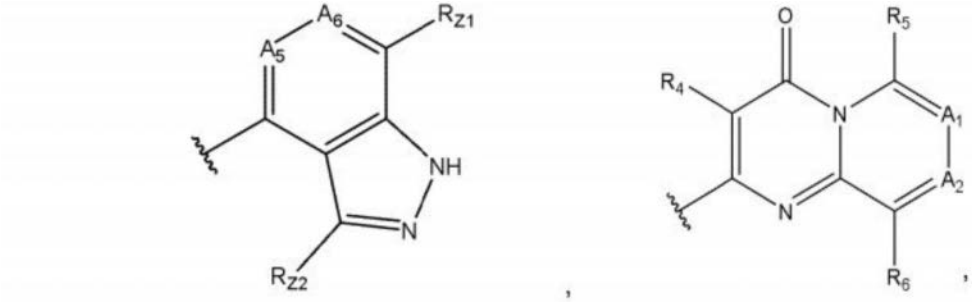
[1006] X是

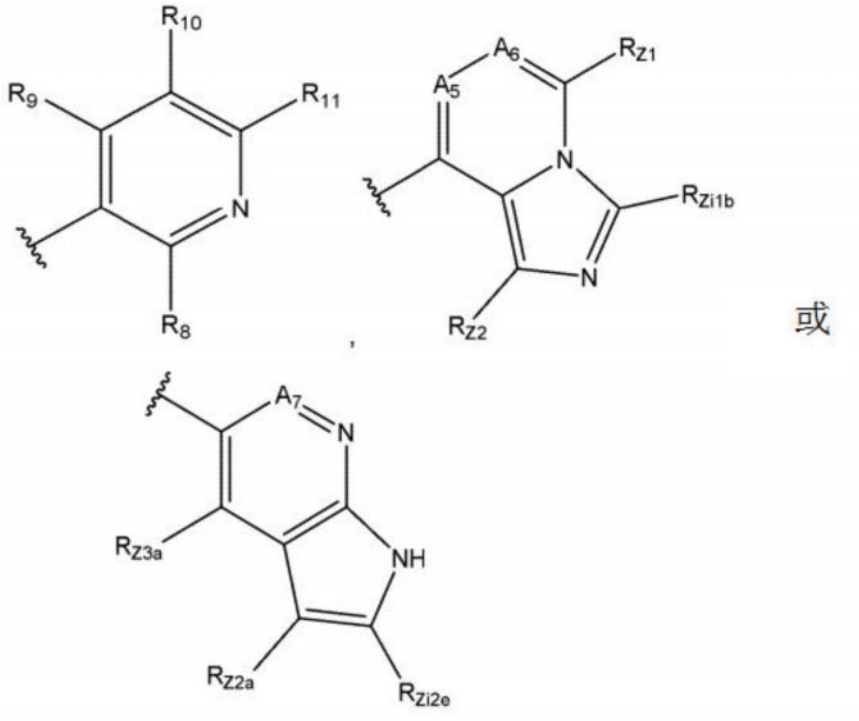
[1007] 

[1008] Y是

[1009] 

[1010] Z是



[1011] 

[1012] 其中：

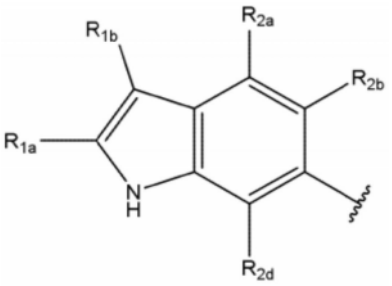
[1013] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

[1014] (ii)n、R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3j1}、R_{3j2}如本文中所限定；并且

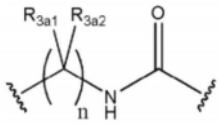
[1015] (iii)A_1，A_2，A_5，A_6，A_7，R_4，R_5，R_6，R_8，R_9，R_{10}，R_{11}，R_{Z1}，R_{Z2}，R_{Z2a}，R_{Z3a}，R_{Zi2e}，R_{Zi1b}如本文中所限定。

[1016] 在一个实施方案中，

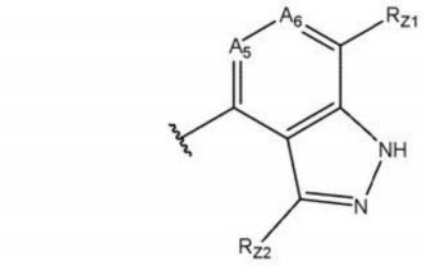
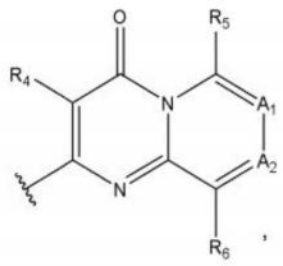
[1017] X是

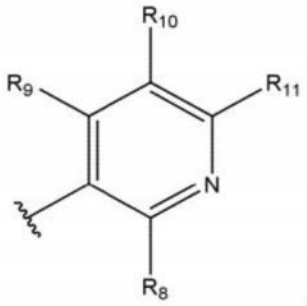
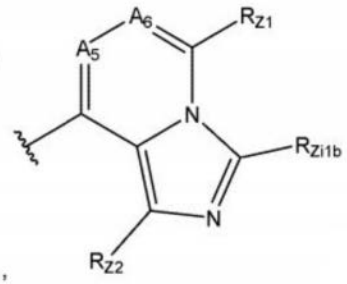
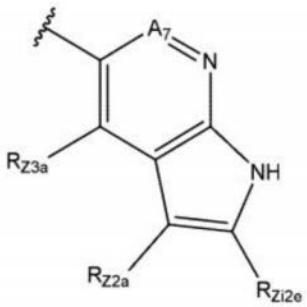
[1018] 

[1019] Y是

[1020] 

[1021] Z是

[1022] 

或


[1023] 其中：

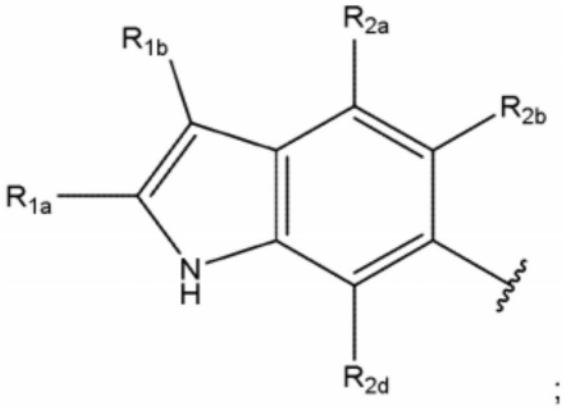
[1024] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

[1025] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定；并且

[1026] (iii)A_1，A_2，A_5，A_6，A_7，R_4，R_5，R_6，R_8，R_9，R_{10}，R_{11}，R_{Z1}，R_{Z2}，R_{Z2a}，R_{Z3a}，R_{Zi2e}，R_{Zi1b}如本文中所限定。

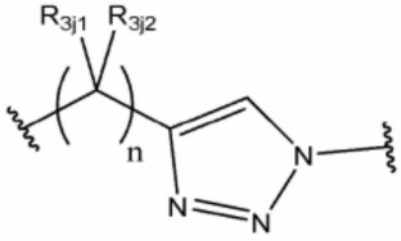
[1027] 在一个实施方案中：

[1028] X是

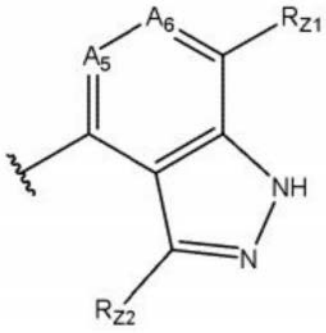
[1029] 

；

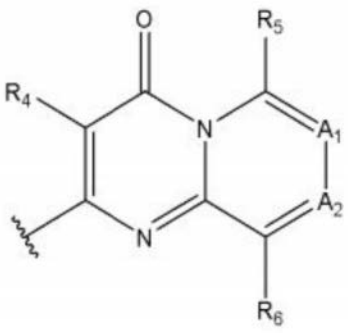
[1030] Y是

[1031] 

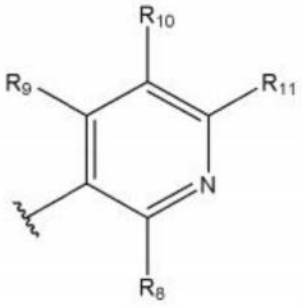
并且Z是



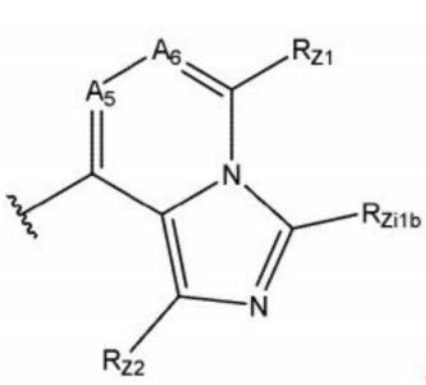
，



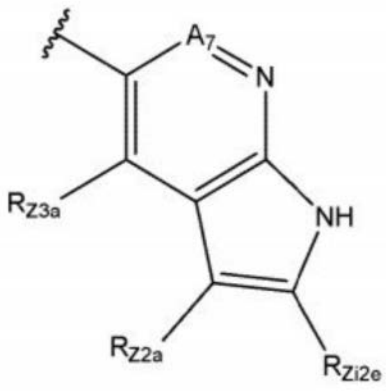
，



，

[1032] 

或



；

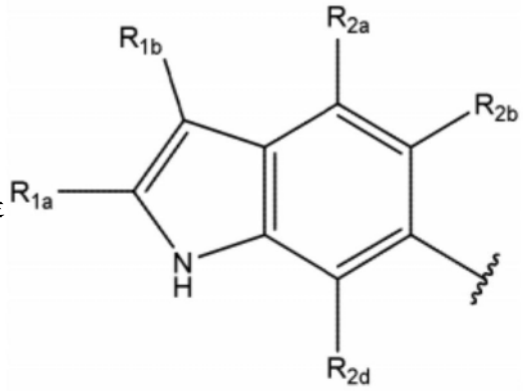
[1033] 其中：

[1034] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

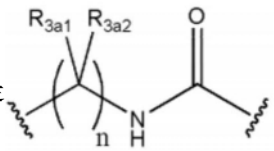
[1035] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定；并且

[1036] (iii)A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、R_4、R_5、R_6、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi2e}、R_{Zi1b}如本文中所限定。

[1037] 在一个实施方案中，

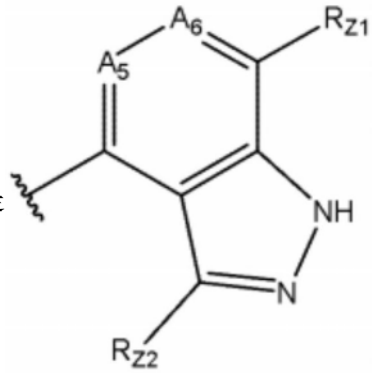
[1038] X是 

；

[1039] Y是 

并且

；

[1040] Z是 

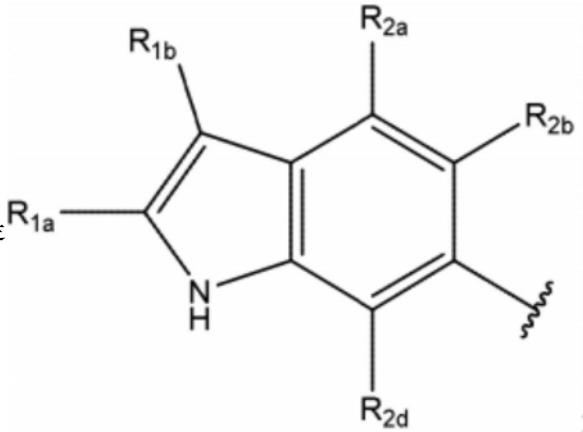
；

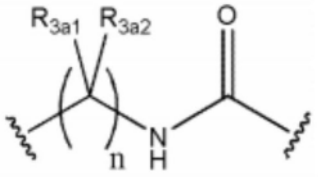
[1041] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

[1042] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定；并且

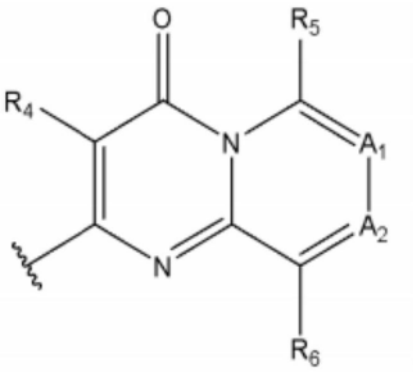
[1043] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}和R_{Z2}如本文中所限定。

[1044] 在一个实施方案中，

[1045] X是  ;

[1046] Y是  并且

;

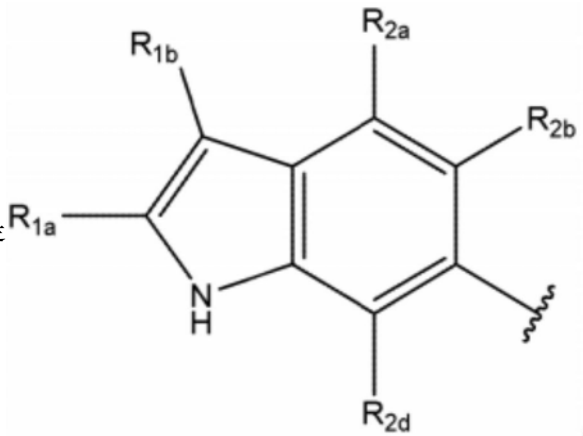
[1047] Z是  ;

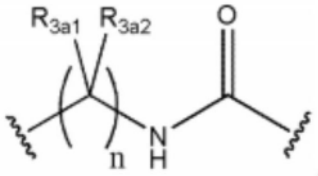
[1048] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

[1049] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定;并且

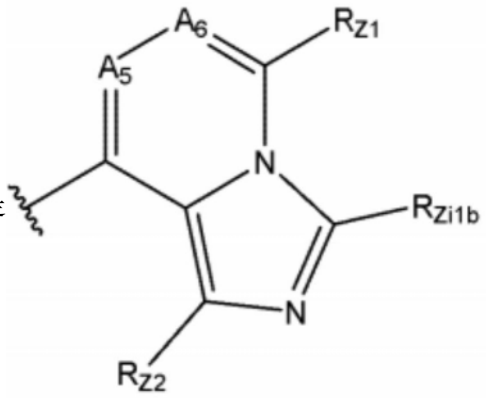
[1050] (iii)A_1、A_2、R_4、R_5和R_6如本文中所限定。

[1051] 在一个实施方案中,

[1052] X是  ;

[1053] Y是  并且

;

[1054] Z是 

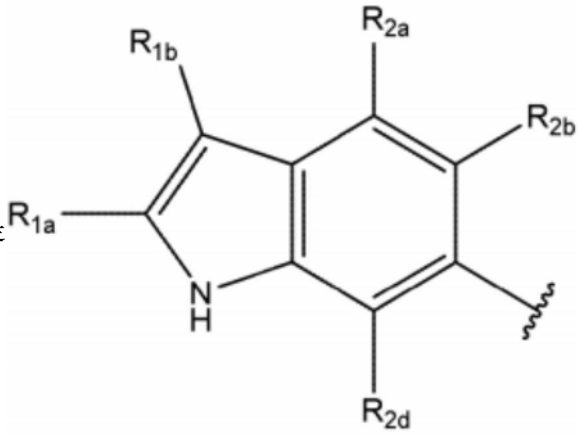
;

[1055] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

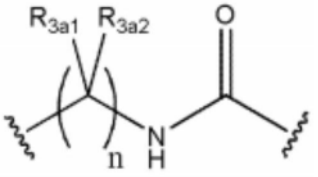
[1056] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定;并且

[1057] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}、R_{Zi1b}和R_{Z2}如本文中所限定。

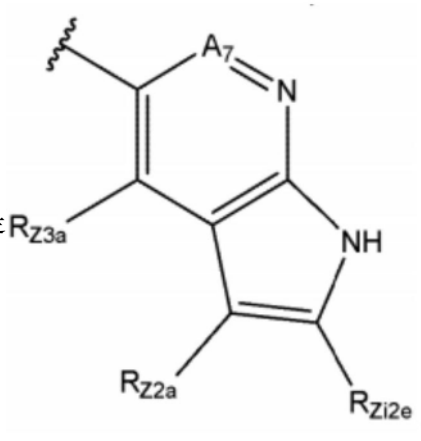
[1058] 在一个实施方案中,

[1059] X是 

;

[1060] Y是  并且

;

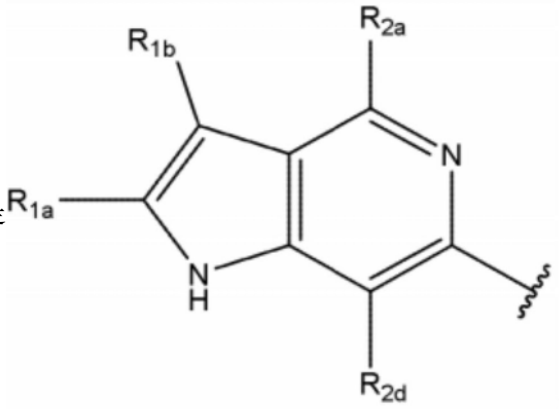
[1061] Z是  。

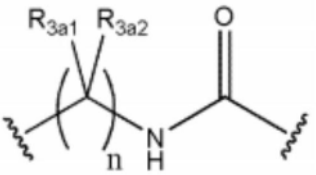
[1062] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

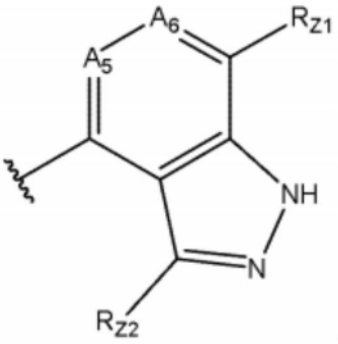
[1063] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定；并且

[1064] (iii)A_{Z6}、R_{Z2e}、R_{Z3e}和R_{Zi2e}如本文中所限定。

[1065] 在一个实施方案中，

[1066] X是  ；

[1067] Y是  并且；

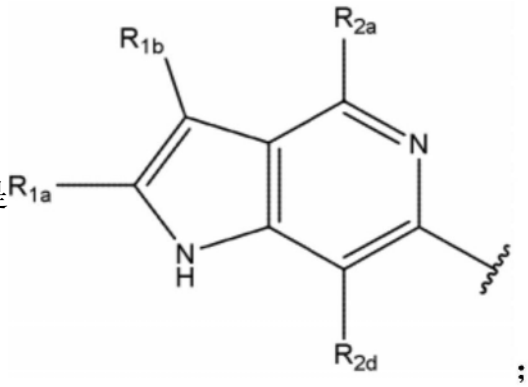
[1068] Z是  ；

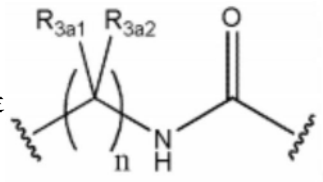
[1069] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

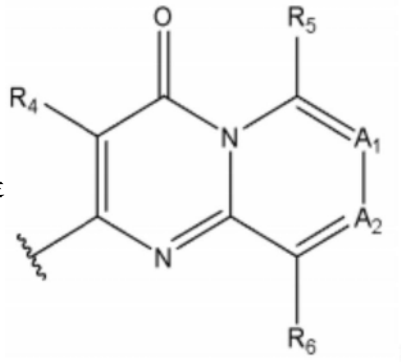
[1070] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定；并且

[1071] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}和R_{Z2}如本文中所限定。

[1072] 在一个实施方案中，

[1073] X是  ;

[1074] Y是  并且;

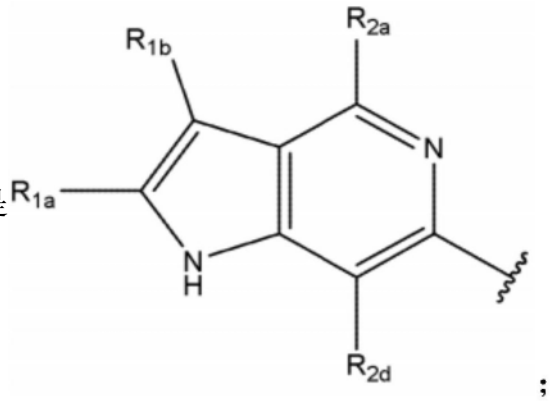
[1075] Z是  ;

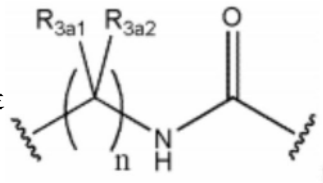
[1076] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

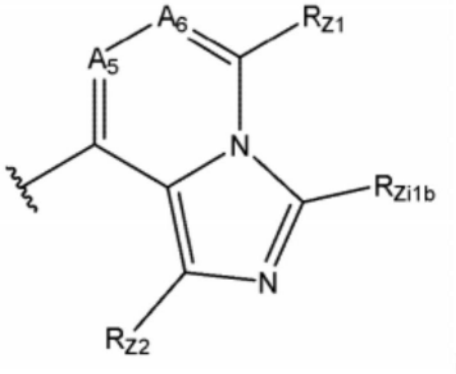
[1077] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定;并且

[1078] (iii)A_1、A_2、R_4、R_5和R_6如本文中所限定。

[1079] 在一个实施方案中,

[1080] X是  ;

[1081] Y是  并且;

[1082] Z是 

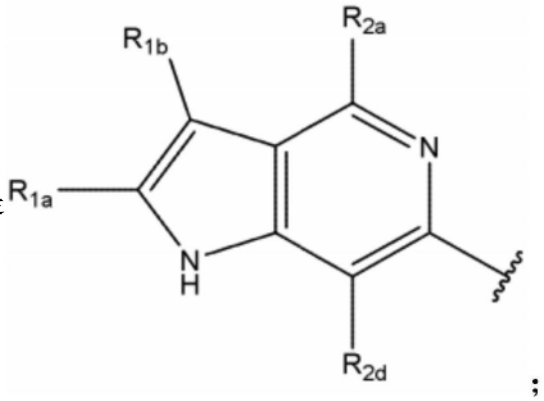
;

[1083] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}和R_{2d}如本文中所限定;

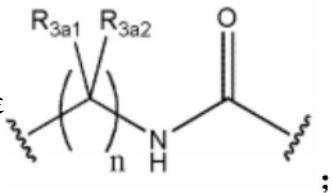
[1084] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定;并且

[1085] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}、R_{Zi1b}和R_{Z2}如本文中所限定。

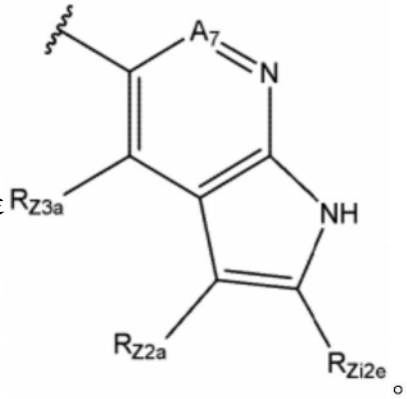
[1086] 在一个实施方案中,

[1087] X是 

;

[1088] Y是 

并且
;

[1089] Z是 

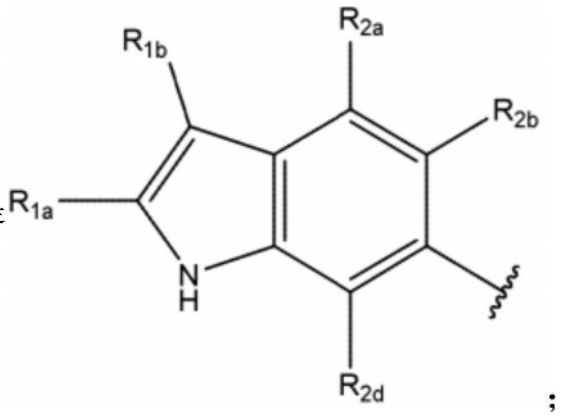
。

[1090] (iv)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

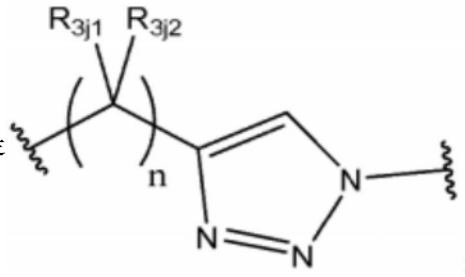
[1091] (v)n、R_{3a1}和R_{3a2}如本文中所限定;并且

[1092] (vi)A_{Z6}、R_{Z2e}、R_{Z3e}和R_{Zi2e}如本文中所限定。

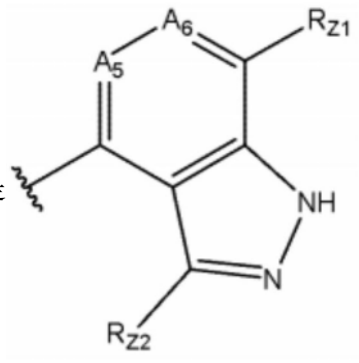
[1093] 在一个实施方案中,

[1094] X是 

;

[1095] Y是 

并且
;

[1096] Z是 

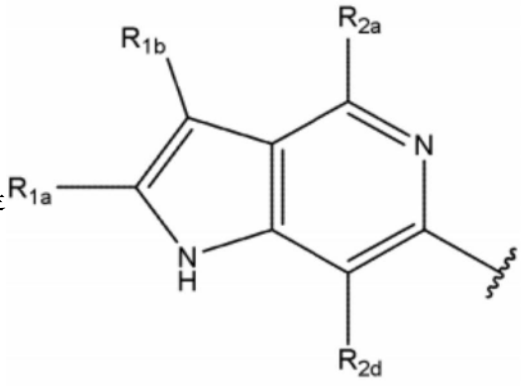
;

[1097] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

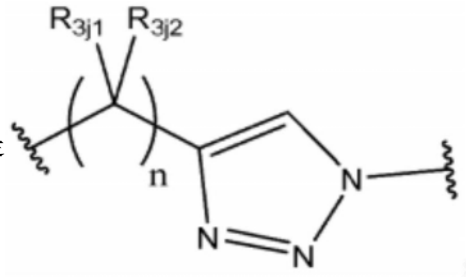
[1098] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定;并且

[1099] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}和R_{Z2}如本文中所限定。

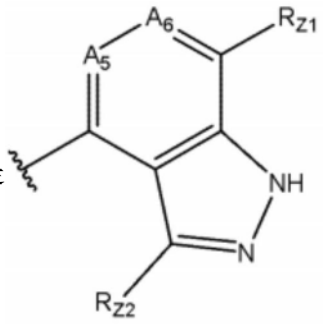
[1100] 在一个实施方案中,

[1101] X是 

;

[1102] Y是  并且

;

[1103] Z是 

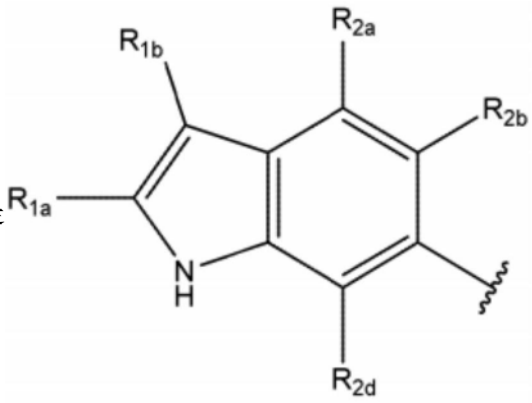
;

[1104] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}和R_{2d}如本文中所限定;

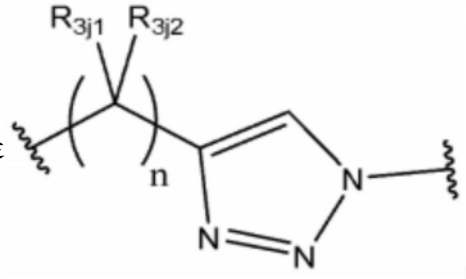
[1105] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定;并且

[1106] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}和R_{Z2}如本文中所限定。

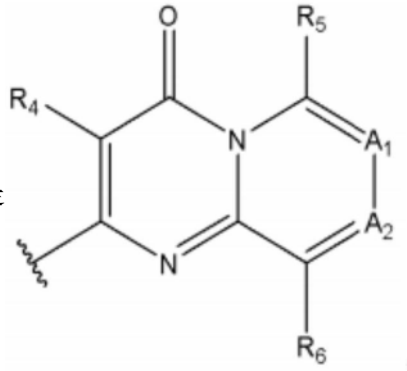
[1107] 在一个实施方案中,

[1108] X是 

;

[1109] Y是  并且

;

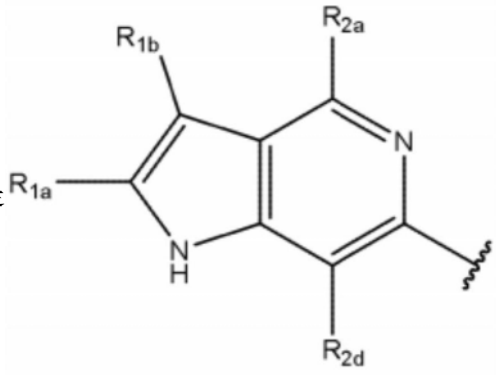
[1110] Z是  ;

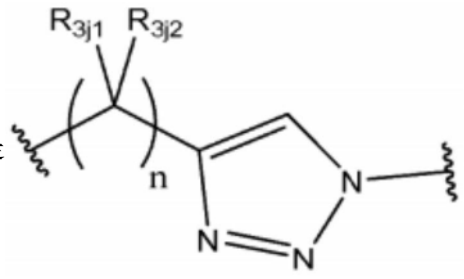
[1111] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

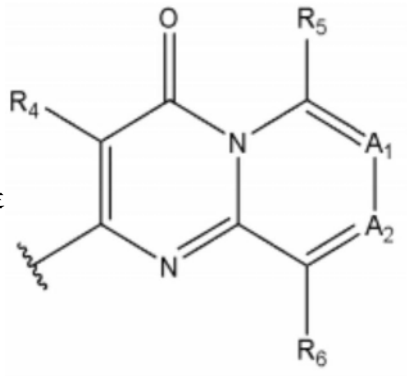
[1112] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定;并且

[1113] (iii)A_1、A_2、R_4、R_5和R_6如本文中所限定。

[1114] 在一个实施方案中,

[1115] X是  ;

[1116] Y是  并且;

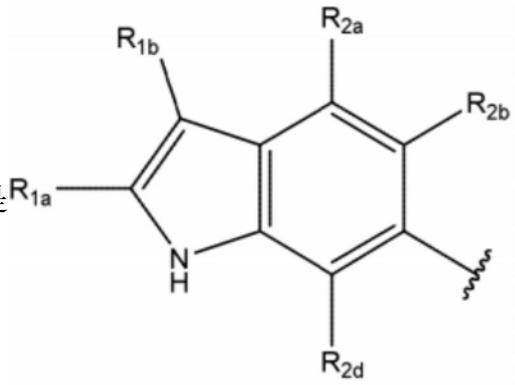
[1117] Z是  ;

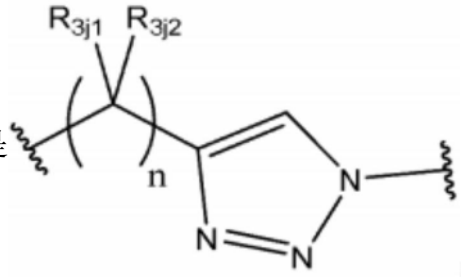
[1118] (iv)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}和R_{2d}如本文中所限定;

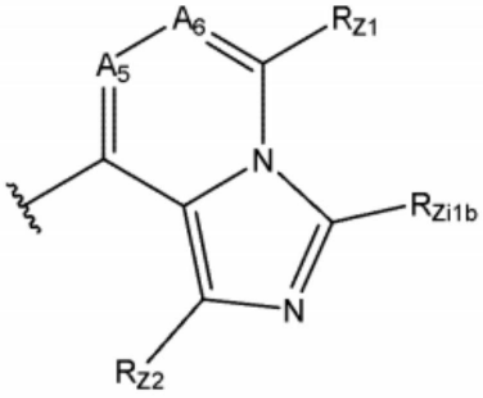
[1119] (v)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定;并且

[1120] (vi)A_1、A_2、R_4、R_5和R_6如本文中所限定。

[1121] 在一个实施方案中，

[1122] X是  ；

[1123] Y是  并且；

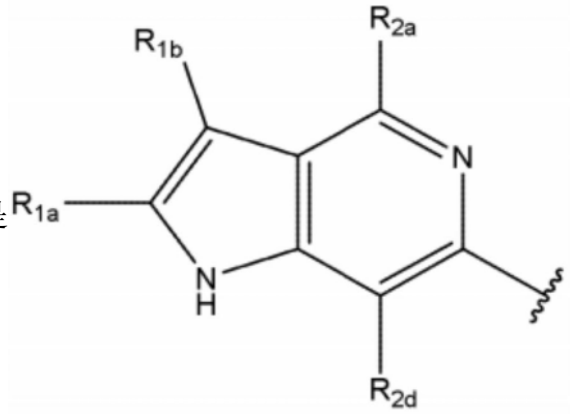
[1124] Z是  ；

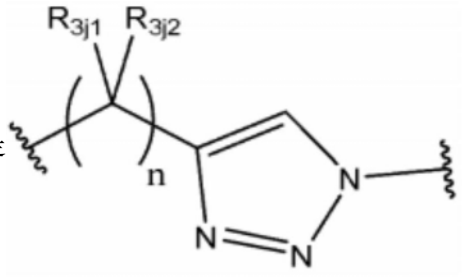
[1125] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

[1126] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定；并且

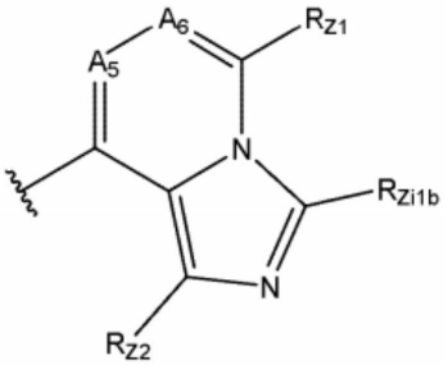
[1127] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}、R_{Zi1b}和R_{Z2}如本文中所限定。

[1128] 在一个实施方案中，

[1129] X是  ；

[1130] Y是  并且

;

[1131] Z是 

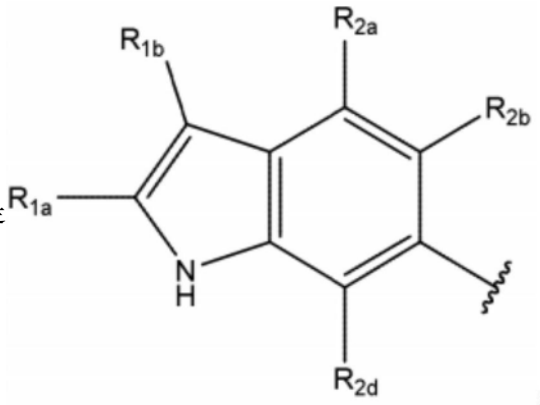
;

[1132] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

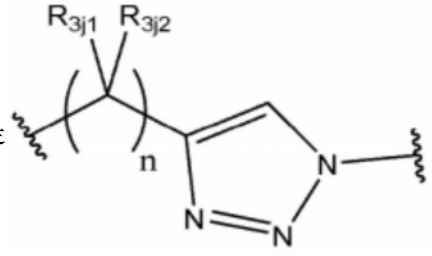
[1133] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定;并且

[1134] (iii)A_5、A_6、R_{Z1}、R_{Zi1b}和R_{Z2}如本文中所限定。

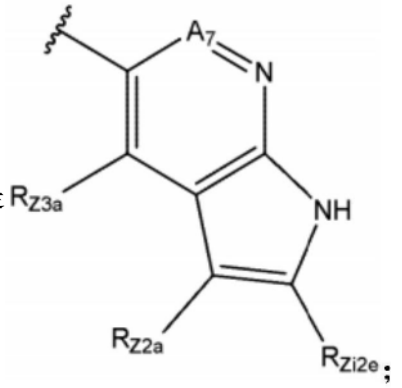
[1135] 在一个实施方案中,

[1136] X是 

;

[1137] Y是  并且

;

[1138] Z是  ;

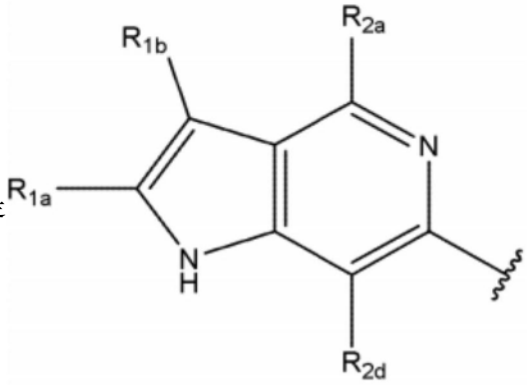
[1139] 其中：

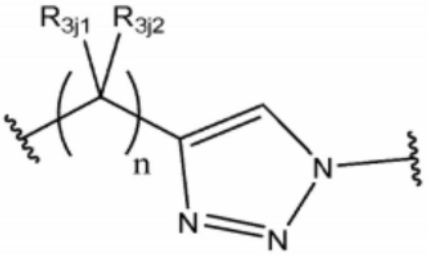
[1140] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

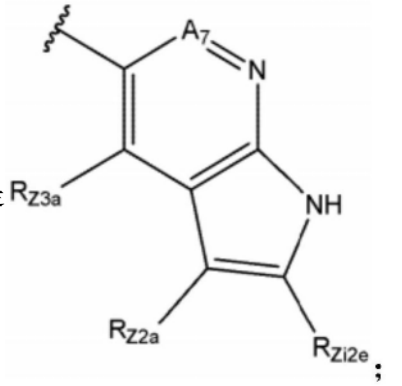
[1141] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定；并且

[1142] (iii)A_7、R_{Z2a}、R_{Z3a}和R_{Zi2e}如本文中所限定。

[1143] 在一个实施方案中，

[1144] X是  ;

[1145] Y是  并且;

[1146] Z是  ;

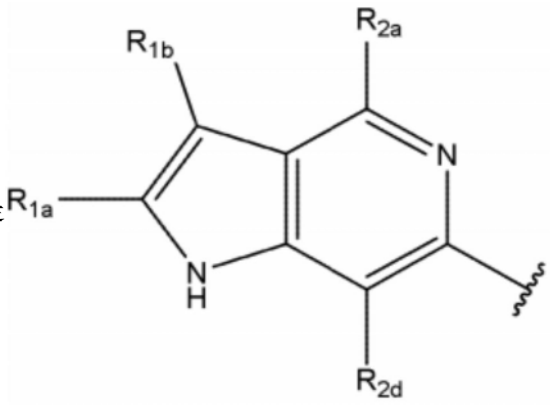
[1147] 其中：

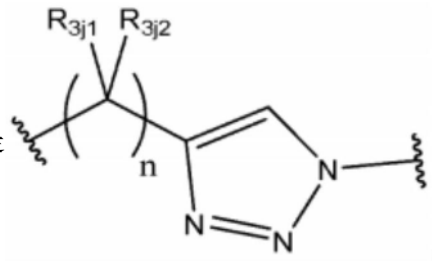
[1148] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

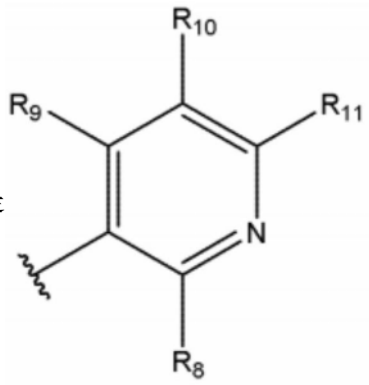
[1149] (ii)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定;并且

[1150] (iii)A_7、R_{Z2a}、R_{Z3a}和R_{Zi2e}如本文中所限定。

[1151] 在一个实施方案中,

[1152] X是  ;

[1153] Y是  并且;

[1154] Z是  ;

[1155] 其中:

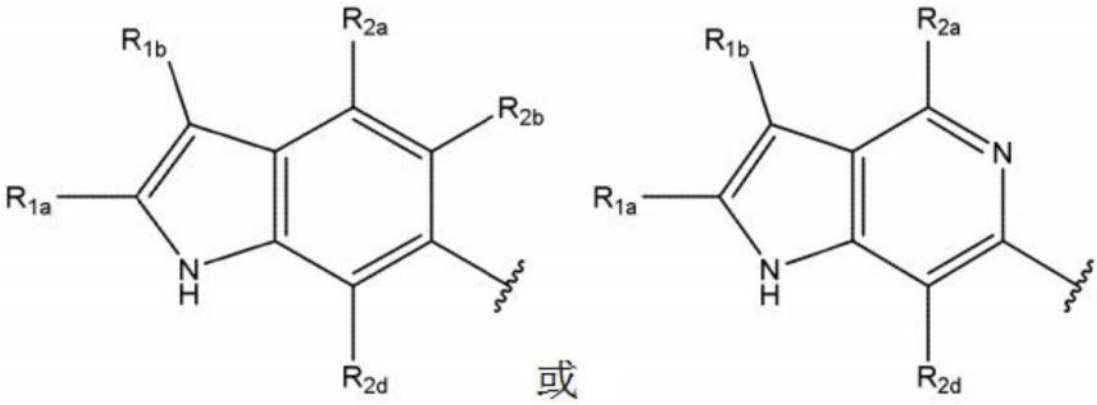
[1156] (iv)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定;

[1157] (v)n、R_{3j1}和R_{3j2}如本文中所限定;并且

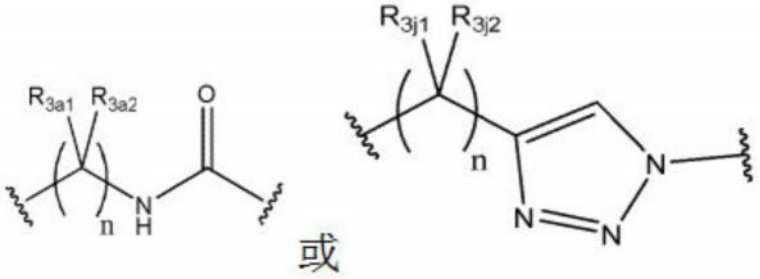
[1158] (vi)R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如本文中所限定。

[1159] 在一个实施方案中,

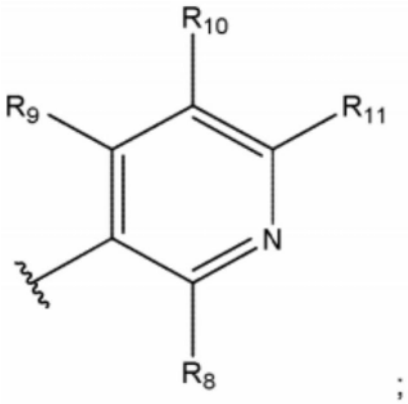
[1160] X是

[1161] 

[1162] Y是

[1163] 

[1164] Z是

[1165] 

;

[1166] 其中：

[1167] (iv)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如本文中所限定；

[1168] (v)n、R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3j1}、R_{3j2}如本文中所限定；并且

[1169] (vi)R_8、R_9、R_{10}、R_{11}如本文中所限定。

[1170] 在一个实施方案中：

[1171] 当X_6是A_1时，A_1是CR_{12}；

[1172] 当X_7是A_2时，A_2是CR_{13}；

[1173] B_1是A_5，其中A_5是CR_{16}；

[1174] B_2是A_6，其中A_6是CR_{17}；

[1175] Y_2是A_7，其中A_7是CR_{18}；

[1176] 当X_6是A_8时，A_8是$CR_{19}R_{20}$；

[1177] 当X_7是A_9时，A_9是$CR_{22}R_{23}$；

[1178] 当X_7是A_{11}时，A_{11}是$CR_{28}R_{29}$；

[1179] 并且其中R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{28}和R_{29}如本文中所限定。

[1180] 在一个实施方案中:A_1是CR_{12};A_2是CR_{13};A_5是CR_{16};A_6是CR_{17};A_7是CR_{18};A_8是$CR_{19}R_{20}$;A_9是$CR_{22}R_{23}$;A_{11}是$CR_{28}R_{29}$;其中R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{28}和R_{29}如本文中所限定。

[1181] 在一个实施方案中:

[1182] (i)R_4,R_5,R_{X5a},R_{X5b},R_{Y5},R_6,R_7,R_8,R_9,R_{10},R_{11},R_{11a},R_{11b},R_{22},R_{22a},R_{23a},R_{Zi1b},R_{Zi2e},R_{Z9},R_{Z10},R_{Z11},R_{Z12},R_{Z12a},R_{Z13},R_{Z14},R_{Z15}和R_{Z16}独立地选自氢、甲基、氰基或卤素;并且

[1183] R_{B5N}、R_{Y5N}、R_{Z2N}和R_{11N}选自甲基或氢;

[1184] (ii)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基;

[1185] (iii)R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}和R_{30}独立地选自氢、卤素、氰基和甲基;

[1186] (iv)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r,其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-4}烷基,或者R_q与R_r连接在一起,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环;其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基。

[1187] (v)R_{21}、R_{24}和R_{30}独立地选自氢或甲基;

[1188] (vi)R_{28}和R_{29}选自氢或卤素、甲氧基和甲基。

[1189] 在一个实施方案中:

[1190] (i)R_4,R_5,R_{X5a},R_{X5b},R_{Y5},R_{B5N},R_{Y5N},R_6,R_7,R_8,R_9,R_{10},R_{11},R_{11a},R_{11b},R_{11N},R_{Z2},$R_{Z2N}R_{Z2a}$,R_{Z3a},R_{Zi1b},R_{Zi2e},R_{Z9},R_{Z10},R_{Z11},R_{Z12},R_{Z12a},R_{Z13},R_{Z14},R_{Z15}和R_{Z16}是氢;

[1191] (ii)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、氰基、卤素、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{1-2}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基;

[1192] (iii)R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}和R_{30}是氢;

[1193] (iv)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r,其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-2}烷基,或者R_q与R_r连接在一起,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环;其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代,其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基;

[1194] (v)R_{21}、R_{24}和R_{30}是氢;

[1195] (vi)R_{28}和R_{29}是氢。

[1196] 合适地,X如以上段落(11)至(22)中任一项所限定。更合适地,X如段落(14)、(15)、(16)或(22)中所限定。最合适地,X如段落(22)中所限定。

[1197] 合适地,Q_1如以上段落(1)至(4)中任一项所限定。最合适地,Q_1如段落(3)或(4)中

所限定。

[1198] 合适地，Q_{2a}如段落(5)中所限定。

[1199] 合适地，Q_{2b}如段落(6)中所限定。

[1200] 合适地，Q_{2c}如段落(7)中所限定。

[1201] 合适地，Q_{2d}如段落(8)中所限定。

[1202] 合适地，Q_3如段落(9)中所限定。

[1203] 合适地，Q_4如段落(10)中所限定。

[1204] 合适地，R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定。合适地，R_{1a}如段落(30)至(35)或(36)至(42)中任一项所限定。更合适地，R_{1a}如段落(32)至(35)或(40)至(42)中任一项所限定。最合适地，R_{1a}如段落(40)至(42)中任一项，例如段落(40a)、(41a)、(41b)、(41c)或(42)所限定。

[1205] 合适地，R_{1b}如段落(43)至(44)中任一项所限定。最合适地，R_{1b}如段落(44)中所限定。

[1206] 合适地，R_{1x}如段落(45)或(46)中任一项所限定。最合适地，R_{1x}如段落(46)中所限定。

[1207] 合适地，R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定。最合适地，R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}如段落(51)或(52)中所限定。

[1208] 合适地，Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定。最合适地，Y如段落(86)、(87)、(88)或(89)中任一项所限定。

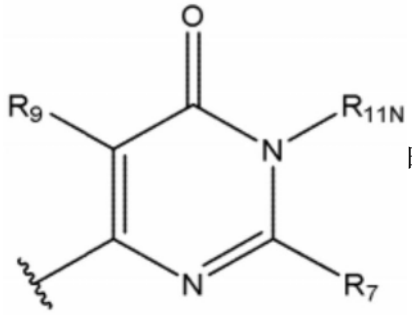
[1209] 合适地，n如以上段落(60)至(62)中任一项所限定。最合适地，n如段落(62)中所限定，即n是1。

[1210] 合适地，R_{3a1}，R_{3b1}，R_{3c1}，R_{3d1}，R_{3e1}，R_{3f1}，R_{3g1}，R_{3h1}，R_{3i1}，R_{3j1}，R_{3k1}，R_{3l1}，R_{3m1}，R_{3n1}，R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}如以上段落(53)至(56)和段落(58)至(59)中任一项所限定。最合适地，R_{3a1}，R_{3b1}，R_{3c1}，R_{3d1}，R_{3e1}，R_{3f1}，R_{3g1}，R_{3h1}，R_{3i1}，R_{3j1}，R_{3k1}，R_{3l1}，R_{3m1}，R_{3n1}，R_{3o1}，R_{2p1}，R_{3q1}，R_{3r1}和R_{3s1}如段落(56)或(58)中所限定。

[1211] 合适地，R_{3a2}，R_{3b2}，R_{3c2}，R_{3d2}，R_{3e2}，R_{3f2}，R_{3g2}，R_{3h2}，R_{3i2}，R_{3j2}，R_{3k2}，R_{3l2}，R_{3m2}，R_{3n2}，R_{3o2}，R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}如以上段落(57)、(58)和(59)中任一项所限定。最合适地，R_{3a2}，R_{3b2}，R_{3c2}，R_{3d2}，R_{3e2}，R_{3f2}，R_{3g2}，R_{3h2}，R_{3i2}，R_{3j2}，R_{3k2}，R_{3l2}，R_{3m2}，R_{3n2}，R_{3o2}，R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}如以上段落(57)或(58)中所限定。

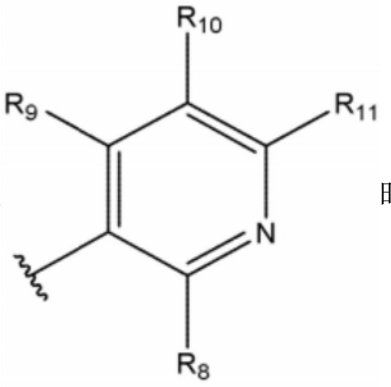
[1212] 合适地，Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。更合适地，Z如段落(187)至(193)中所限定。最合适地，Z如段落(190)至(193)中任一项所限定。

[1213] 合适地，R_4、R_5和R_6如段落(90)和(91)中任一项所限定。最合适地，R_4、R_5和R_6如段落(91)中所限定，即R_4、R_5和R_6是氢。

[1214] 合适地，当Z是： 

时，

[1215] 则R_7、R_9和R_{11N}如以上段落(92)和(93)中任一项所限定。最合适地，R_7、R_9和R_{11N}如段落(93)中所限定。

[1216] 合适地，当Z是 

时，

[1217] 则R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如以上段落(94)至(98)中任一项所限定。更合适地，R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如以上段落(95)至(98)中任一项所限定。最合适地，R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如段落(97)、(97a)或(98)中所限定。

[1218] 合适地，R_{Z1}和R_{Z1a}如段落(99)至(102)中任一项所限定。最合适地，R_{Z1}和R_{Z1a}如段落(102)中所限定。

[1219] 合适地，R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如段落(103)至(105)中任一项所限定。最合适地，R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Z3e}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如段落(105)中所限定。

[1220] 合适地，R_{B5N}、R_{Y5N}、R_{Z2N}和R_{11N}如段落(106)或(107)中所限定。最合适地，R_{B5N}、R_{Y5N}、R_{Z2N}和R_{11N}如段落(106)中所限定。

[1221] 合适地，R_{Z4}，R_{Z5}，R_{Z6}，R_{Z7}，R_{Z8}，R_{Z9}，R_{Z10}，R_{Z11}，R_{Z12}，R_{Z13}，R_{Z14}，R_{Z15}，和R_{Z16}如段落(108)至(110)中任一项所限定。最合适地，R_{Z4}，R_{Z5}，R_{Z6}，R_{Z7}，R_{Z8}，R_{Z9}，R_{Z10}，R_{Z11}，R_{Z12}，R_{Z13}，R_{Z14}，R_{Z15}，和R_{Z16}如段落(110)中所限定。

[1222] 合适地，A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、A_8、A_9和A_{11}如段落(111)中所限定。

[1223] 合适地，R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}和R_{23}如以上段落(112)或(113)中任一项所限定。最合适地，R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}和R_{23}如段落(113)中所限定。

[1224] 合适地，R_{12}如以上段落(114)至(117)中任一项所限定。最合适地，R_{12}如段落(117)中所限定，即R_{12}是氢。

[1225] 合适地，R_{13}如以上段落(118)至(120)中任一项所限定。最合适地，R_{13}如段落(119)中所限定。

[1226] 合适地，R_{16}和R_{18}如以上段落(121)至(124)中任一项所限定。最合适地，R_{16}和R_{18}如段落(124)中所限定，即R_{16}和R_{18}是氢。

[1227] 合适地，R_{17}如以上段落(125)至(131)中任一项所限定。更合适地，R_{17}如段落(128)

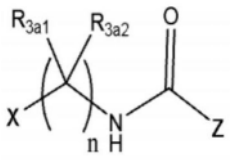
至(131)中任一项所限定。最合适地，R_{17}如段落(129)至(131)中任一项所限定。

[1228] 合适地，R_{28}和R_{29}如以上段落(132)至(133)中任一项所限定。最合适地，R_{28}和R_{29}如段落(133)中所限定。

[1229] 合适地，R_{21}、R_{24}和R_{30}如以上段落(134)至(135)中任一项所限定。最合适地，R_{21}、R_{24}和R_{30}如段落(135)中所限定。

[1230] 合适地，R_4，R_5，R_{X5a}，R_{X5b}，R_6，R_7，R_8，R_9，R_{10}，R_{11}，R_{11N}，R_{Z1}，R_{Z1a}，R_{Z2}，R_{Z2a}，R_{Z3a}，R_{Zi1b}，R_{Zi1c}，R_{Zi2e}，R_{Z9}，R_{Z10}，R_{Z11}，R_{Z12}，R_{Z13}，R_{Z14}，R_{Z15}和R_{Z16}独立地选自氢或甲基。最合适地，R_4，R_5，R_{X5a}，R_{X5b}，R_6，R_7，R_8，R_9，R_{10}，R_{11}，R_{11N}，R_{Z1}，R_{Z1a}，R_{Z2}，R_{Z2a}，R_{Z3a}，R_{Zi1b}，R_{Zi1c}，R_{Zi2e}，R_{Z9}，R_{Z10}，R_{Z11}，R_{Z12}，R_{Z13}，R_{Z14}，R_{Z15}和R_{Z16}是氢。

[1231] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中，Y如段落(63)中所限定，即化合物具有以下所示的结构式(II)(式(I)的子限定)：

[1232] 

(II)

[1233] 其中X、R_{3a1}、R_{3a2}、n和Z各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1234] 在式(II)化合物的一个实施方案中：

[1235] X如以上段落(11)至(22)中任一项所限定；

[1236] R_{3a1}如以上段落(53)至(56)和段落(58)至(59)中任一项所限定；

[1237] R_{3a2}如以上段落(57)、(58)和(59)中任一项所限定；

[1238] n如以上段落(60)至(62)中任一项所限定；并且

[1239] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1240] 在式(II)化合物的一个实施方案中：

[1241] X如以上段落(22)中所限定；

[1242] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1243] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1244] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1245] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1246] 在式(II)化合物的特定基团中：

[1247] X如以上段落(20)、(21)或(22)中所限定，并且R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定；

[1248] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1249] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1250] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1251] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1252] 在式(II)化合物的特定基团中：

[1253] X如以上段落(22)中所限定，并且R_{1a}如以上段落(36)至(42)中任一项所限定；

[1254] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1255] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1256] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1257] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1258] 在式(II)化合物的特定基团中：

[1259] X如以上段落(22)中所限定，并且R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定；

[1260] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1261] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1262] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1263] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1264] 在式(II)化合物的一个实施方案中：

[1265] X如以上段落(14)中所限定；

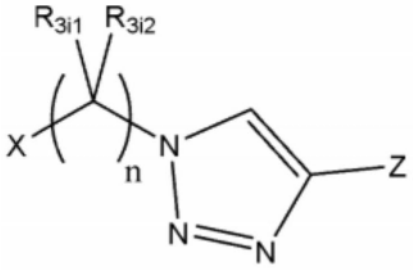
[1266] R_{3a1}如以上段落(53)至(56)和段落(58)至(59)中任一项所限定；

[1267] R_{3a2}如以上段落(57)、(58)和(59)中任一项所限定；

[1268] n如以上段落(60)至(62)中任一项所限定；并且

[1269] Z如以上段落(142)、(146)和(156)中任一项所限定。

[1270] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中，Y如段落(73)中所限定，即化合物具有以下所示的结构式(III)(式(I)的子限定)：

[1271] 

(III)

[1272] 其中X、R_{3i1}、R_{3i2}、n和Z各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1273] 在式(III)化合物的一个实施方案中：

[1274] X如以上段落(11)至(22)中任一项所限定；

[1275] R_{3i1}如以上段落(53)至(56)和段落(58)至(59)中任一项所限定；

[1276] R_{3i2}如以上段落(57)、(58)和(59)中任一项所限定；

[1277] n如以上段落(60)至(62)中任一项所限定；并且

[1278] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1279] 在式(III)化合物的一个实施方案中：

[1280] X如以上段落(22)中所限定；

[1281] R_{3i1}如以上段落(56)中所限定；

[1282] R_{3i2}如以上段落(57)中所限定；

[1283] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1284] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1285] 在式(III)化合物的特定基团中：

[1286] X如以上段落(20)、(21)或(22)中所限定,并且R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定;

[1287] R_{3i1}如以上段落(56)中所限定;

[1288] R_{3i2}如以上段落(57)中所限定;

[1289] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1290] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1291] 在式(III)化合物的特定基团中:

[1292] X如以上段落(22)中所限定,并且R_{1a}如以上段落(30)至(35)或(36)至(42)中任一项所限定;

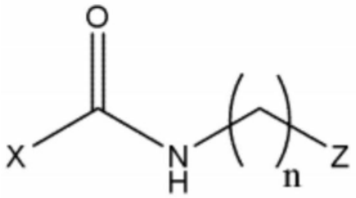
[1293] R_{3i1}如以上段落(56)中所限定;

[1294] R_{3i2}如以上段落(57)中所限定;

[1295] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1296] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1297] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中,Y如段落(64)中所限定,即化合物具有以下所示的结构式(IV)(式(I)的子限定):

[1298] 

(IV)

[1299] 其中X、n和Z各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1300] 在式(IV)化合物的一个实施方案中:

[1301] X如以上段落(11)至(22)中任一项所限定;

[1302] n如以上段落(60)至(62)中任一项所限定;并且

[1303] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1304] 在式(IV)化合物的一个实施方案中:

[1305] X如以上段落(22)中所限定;

[1306] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1307] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1308] 在式(IV)化合物的特定基团中:

[1309] X如以上段落(20)、(21)或(22)中所限定,并且R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定;

[1310] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1311] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

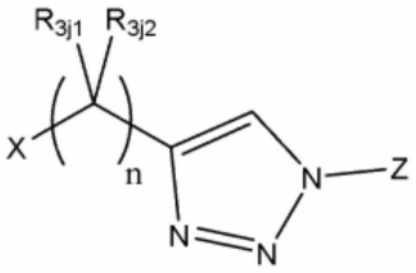
[1312] 在式(IV)化合物的特定基团中:

[1313] X如以上段落(22)中所限定,并且R_{1a}如以上段落(30)至(35)或(36)至(42)中任一项所限定;

[1314] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1315] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1316] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中,Y如段落(74)中所限定,即化合物具有以下所示的结构式(V)(式(I)的子限定):

[1317] 

(V)

[1318] 其中X、R_{3j1}、R_{3j2}、n和Z各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1319] 在式(V)化合物的一个实施方案中:

[1320] X如以上段落(11)至(22)中任一项所限定;

[1321] R_{3j1}如以上段落(53)至(56)和段落(58)至(59)中任一项所限定;

[1322] R_{3j2}如以上段落(57)、(58)和(59)中任一项所限定;

[1323] n如以上段落(60)至(62)中任一项所限定;并且

[1324] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1325] 在式(V)化合物的一个实施方案中:

[1326] X如以上段落(22)中所限定;

[1327] R_{3j1}如以上段落(56)中所限定;

[1328] R_{3j2}如以上段落(57)中所限定;

[1329] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1330] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1331] 在式(V)化合物的特定基团中:

[1332] X如以上段落(20)、(21)或(22)中所限定,并且R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定;

[1333] R_{3j1}如以上段落(56)中所限定;

[1334] R_{3j2}如以上段落(57)中所限定;

[1335] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1336] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1337] 在式(V)化合物的特定基团中:

[1338] X如以上段落(22)中所限定,并且R_{1a}如以上段落(30)至(35)或(36)至(42)中任一项所限定;

[1339] R_{3j1}如以上段落(56)中所限定;

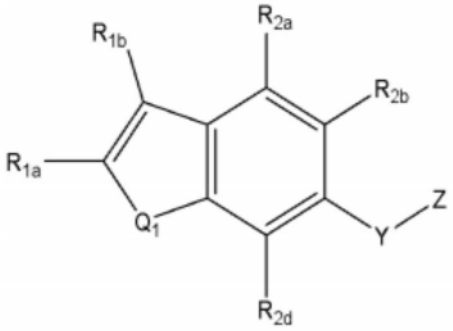
[1340] R_{3j2}如以上段落(57)中所限定;

[1341] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1342] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1343] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中,X如段落(15)中所限定,即化合物

具有以下所示的结构式(VI)(式(I)的子限定)：

[1344] 

VI

[1345] 其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2d}、Y和Z各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1346] 在式(VI)化合物的一个实施方案中：

[1347] Q_1如段落(1)至(4)中任一项所限定；

[1348] R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定；

[1349] R_{1b}如以上段落(43)至(44)中任一项所限定；

[1350] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定；

[1351] Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定；并且

[1352] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1353] 在式(VI)化合物的一个实施方案中：

[1354] Q_1如段落(3)或(4)中任一项所限定；

[1355] R_{1a}如以上段落(30)至(35)中任一项所限定；

[1356] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1357] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1358] Y如以上段落(86)、(87)、(88)或(89)中所限定；并且

[1359] Z如以上段落(186)至(193)中任一项所限定。

[1360] 在式(VI)化合物的一个实施方案中：

[1361] Q_1如段落(3)或(4)中任一项所限定；

[1362] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1363] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1364] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1365] Y如以上段落(86)、(87)、(88)或(89)中所限定；并且

[1366] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1367] 在式(VI)化合物的一个实施方案中：

[1368] Q_1如段落(3)或(4)中所限定；

[1369] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1370] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1371] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1372] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定；并且

[1373] Z如以上段落(189)至(193)中任一项所限定。

[1374] 在式(VI)化合物的特定基团中：

[1375] Q_1如段落(4)中所限定；

[1376] R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定；

[1377] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1378] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1379] Y如以上段落(89)中所限定；

[1380] Z如以上段落(193)中任一项所限定。

[1381] 在式(XI)化合物的特定基团中：

[1382] Q_1如段落(4)中所限定；

[1383] R_{1a}如以上段落(40a)、(41a)、(41b)、(41c)或(42)中任一项所限定；

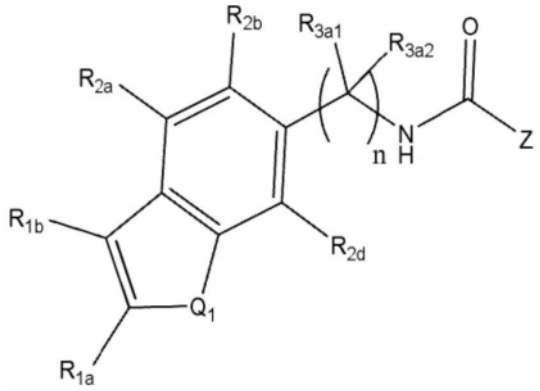
[1384] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1385] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1386] Y如以上段落(89)中所限定；并且

[1387] Z如以上段落(193)中所限定。

[1388] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中，X如段落(15)中所限定并且Y如段落(63)中所限定，即化合物具有以下所示的结构式(VII)(式(I)的子限定)：

[1389] 

VII

[1390] 其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2d}、R_{3a1}、R_{3a2}、n和Z各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1391] 在式(VII)化合物的一个实施方案中：

[1392] Q_1如段落(1)至(4)中任一项所限定；

[1393] R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定；

[1394] R_{1b}如以上段落(43)至(44)中任一项所限定；

[1395] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定；

[1396] R_{3a1}如以上段落(53)至(56)和段落(58)至(59)中任一项所限定；

[1397] R_{3a2}如以上段落(57)、(58)和(59)中任一项所限定；

[1398] n如以上段落(60)、(61)和(62)中任一项所限定；

[1399] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1400] 在式(VII)化合物的一个实施方案中：

[1401] Q_1如段落(3)或(4)中任一项所限定；

[1402] R_{1a}如以上段落(30)至(35)中任一项所限定；

[1403] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1404] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1405] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1406] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1407] n如以上段落(62)中所限定；并且Z如以上段落(186)至(191)中任一项所限定。

[1408] 在式(VII)化合物的一个实施方案中：

[1409] Q_1如段落(3)或(4)中任一项所限定；

[1410] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1411] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1412] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1413] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1414] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1415] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1416] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1417] 在式(VII)化合物的一个实施方案中：

[1418] Q_1如段落(3)或(4)中任一项所限定；

[1419] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1420] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1421] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1422] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1423] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1424] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1425] Z如以上段落(186)至(191)中任一项所限定。

[1426] 在式(VII)化合物的一个实施方案中：

[1427] Q_1如段落(3)或(4)中任一项所限定；

[1428] R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定；

[1429] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1430] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1431] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1432] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1433] n如以上段落(62)中所限定；并且

[1434] Z如以上段落(186)至(191)中任一项所限定。

[1435] 在式(VII)化合物的一个实施方案中：

[1436] Q_1如段落(3)或(4)中任一项所限定；

[1437] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1438] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1439] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

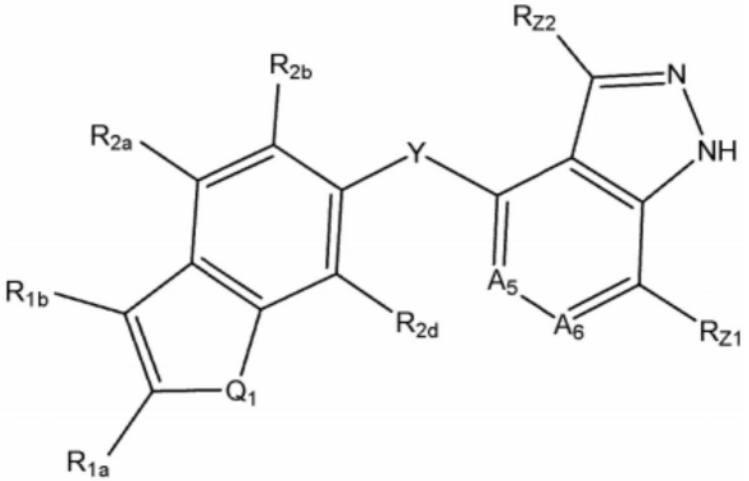
[1440] R_{3a1}如以上段落(56)中所限定；

[1441] R_{3a2}如以上段落(57)中所限定；

[1442] n如以上段落(62)中所限定;并且

[1443] Z如以上段落(193)中所限定。

[1444] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中,X如段落(15)中所限定并且Z如段落(146)中所限定,即化合物具有以下所示的结构式(VIII)(式(I)的子限定):

[1445] 

VIII

[1446] 其中X、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2d}、Y、A_5、A_6、R_{Z1}和R_{Z2}各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1447] 在式(VIII)化合物的一个实施方案中:

[1448] Q_1如段落(1)至(4)中任一项所限定;

[1449] R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定;

[1450] R_{1b}如以上段落(43)至(44)中任一项所限定;

[1451] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定;

[1452] Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定;

[1453] R_{Z1}如以上段落(99)至(102)中任一项所限定;

[1454] R_{Z2}如以上段落(103)至(105)中任一项所限定;

[1455] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(121)至(124)中任一项所限定;并且

[1456] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(125)至(131)中任一项所限定。

[1457] 在式(VIII)化合物的一个实施方案中:

[1458] Q_1如段落(3)或(4)中所限定;

[1459] R_{1a}如以上段落(30)至(35)中任一项所限定;

[1460] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1461] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定;

[1462] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定;并且

[1463] R_{Z1}如以上段落(101)至(102)中任一项所限定;

[1464] R_{Z2}如以上段落(104)至(105)中任一项所限定;

[1465] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(123)至(124)中任一项所限定;并且

[1466] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(128)至(131)中任一项所限定。

[1467] 在式(VIII)化合物的一个实施方案中:

[1468] Q_1如段落(3)或(4)中所限定；

[1469] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1470] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1471] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1472] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定；并且

[1473] R_{Z1}如以上段落(101)至(102)中任一项所限定；

[1474] R_{Z2}如以上段落(104)至(105)中任一项所限定；

[1475] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(123)至(124)中任一项所限定；并且

[1476] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(128)至(131)中任一项所限定。

[1477] 在式(VIII)化合物的特定基团中：

[1478] Q_1如段落(4)中所限定；

[1479] R_{1a}如以上段落(40a)、(41a)、(41b)、(41c)或(42)中任一项所限定；

[1480] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1481] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1482] Y如以上段落(87)、(88)或(89)中任一项所限定；

[1483] R_{Z1}如以上段落(102)中任一项所限定；

[1484] R_{Z2}如以上段落(105)中所限定；

[1485] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(124)中所限定；并且

[1486] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(130)至(131)中任一项所限定。

[1487] 在式(VIII)化合物的特定基团中：

[1488] Q_1如段落(4)中所限定；

[1489] R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定；

[1490] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1491] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1492] Y如以上段落(87)、(88)或(89)中任一项所限定；

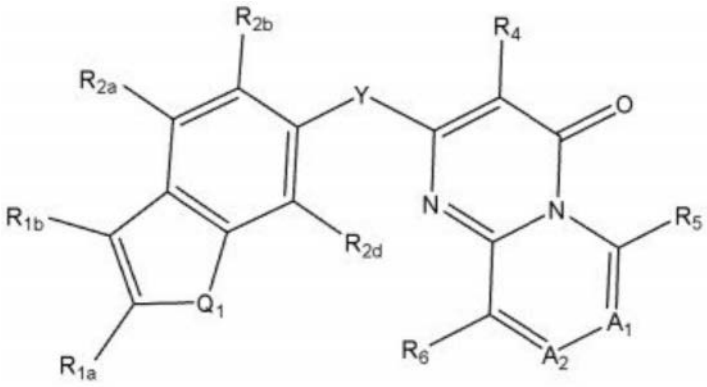
[1493] R_{Z1}如以上段落(102)中任一项所限定；

[1494] R_{Z2}如以上段落(105)中所限定；

[1495] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(124)中所限定；并且

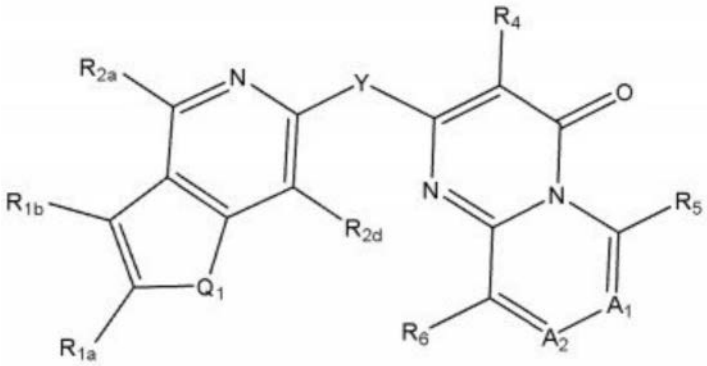
[1496] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(130)至(131)中任一项所限定。

[1497] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中，X如段落(14)、(15)或(16)中所限定并且Z如段落(142)中所限定，即化合物具有以下所示的结构式(IX)或(X)(式(I)的子限定)：



(IX)

[1498] 或



(X)

[1499] 其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2d}、Q_1、Y、A_1、A_2、R_4、R_5和R_6各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1500] 在式(IX)化合物的一个实施方案中：

[1501] Q_1如段落(1)至(4)中任一项所限定；

[1502] R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定；

[1503] R_{1b}如以上段落(43)至(44)中任一项所限定；

[1504] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定；

[1505] Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定；

[1506] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(112)、(113)或(114)至(117)中任一项所限定；

[1507] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(112)、(113)或(118)至(120)中任一项所限定；

[1508] R_4如以上段落(90)或(91)中所限定；

[1509] R_5如以上段落(90)或(91)中所限定；并且

[1510] R_6如以上段落(90)或(91)中所限定。

[1511] 在式(IX)化合物的一个实施方案中：

[1512] Q_1如段落(3)或(4)中所限定；

[1513] R_{1a}如以上段落(30)至(35)中任一项所限定；

[1514] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1515] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1516] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定；

[1517] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(114)至(117)中任一项所限定；

[1518] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(120)中所限定；

[1519] R_4如以上段落(91)中所限定；

[1520] R_5如以上段落(91)中所限定；并且

[1521] R_6如以上段落(91)中所限定。

[1522] 在式(IX)化合物的一个实施方案中：

[1523] Q_1如段落(3)或(4)中所限定；

[1524] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1525] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1526] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1527] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定；

[1528] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(114)至(117)中任一项所限定；

[1529] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(120)中所限定；

[1530] R_4如以上段落(91)中所限定；

[1531] R_5如以上段落(91)中所限定；并且

[1532] R_6如以上段落(91)中所限定。

[1533] 在式(IX)化合物的一个实施方案中：

[1534] Q_1如段落(4)中所限定；

[1535] R_{1a}如以上段落(40a)、(41a)、(41b)、(41c)或(42)中任一项所限定；

[1536] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1537] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1538] Y如以上段落(88)或(89)中任一项所限定；

[1539] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(116)至(117)中任一项所限定；

[1540] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(120)中所限定；

[1541] R_4如以上段落(91)中所限定；

[1542] R_5如以上段落(91)中所限定；并且

[1543] R_6如以上段落(91)中所限定。

[1544] 在式(IX)化合物的一个实施方案中：

[1545] Q_1如段落(4)中所限定；

[1546] R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定；

[1547] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1548] R_{2a}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1549] Y如以上段落(88)或(89)中任一项所限定；

[1550] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(116)至(117)中任一项所限定；

[1551] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(120)中所限定；

[1552] R_4如以上段落(91)中所限定；

[1553] R_5如以上段落(91)中所限定;并且

[1554] R_6如以上段落(91)中所限定。

[1555] 在式(X)化合物的一个实施方案中:

[1556] Q_1如段落(1)至(4)中任一项所限定;

[1557] R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定;

[1558] R_{1b}如以上段落(43)至(44)中任一项所限定;

[1559] R_{2a}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定;

[1560] Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定;

[1561] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(112)、(113)或(114)至(117)中任一项所限定;

[1562] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(112)、(113)或(118)至(120)中任一项所限定;

[1563] R_4如以上段落(90)或(91)中所限定;

[1564] R_5如以上段落(90)或(91)中所限定;并且

[1565] R_6如以上段落(90)或(91)中所限定。

[1566] 在式(X)化合物的一个实施方案中:

[1567] Q_1如段落(3)或(4)中所限定;

[1568] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定;

[1569] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1570] R_{2a}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定;

[1571] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定;

[1572] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(114)至(117)中任一项所限定;

[1573] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(120)中所限定;

[1574] R_4如以上段落(91)中所限定;

[1575] R_5如以上段落(91)中所限定;并且

[1576] R_6如以上段落(91)中所限定。

[1577] 在式(X)化合物的一个实施方案中:

[1578] Q_1如段落(4)中所限定;

[1579] R_{1a}如以上段落(40a)、(41a)、(41b)、(41c)或(42)中任一项所限定;

[1580] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1581] R_{2a}和R_{2d}如段落(52)中所限定;

[1582] Y如以上段落(88)或(89)中任一项所限定;

[1583] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(116)至(117)中任一项所限定;

[1584] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(120)中所限定;

[1585] R_4如以上段落(91)中所限定;

[1586] R_5如以上段落(91)中所限定;并且

[1587] R_6如以上段落(91)中所限定。

[1588] 在式(X)化合物的一个实施方案中:

[1589] Q_1如段落(4)中所限定;

[1590] R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定;

[1591] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1592] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1593] Y如以上段落(88)或(89)中任一项所限定；

[1594] A_1是CR_{12}并且R_{12}如以上段落(116)至(117)中任一项所限定；

[1595] A_2是CR_{13}并且R_{13}如以上段落(120)中所限定；

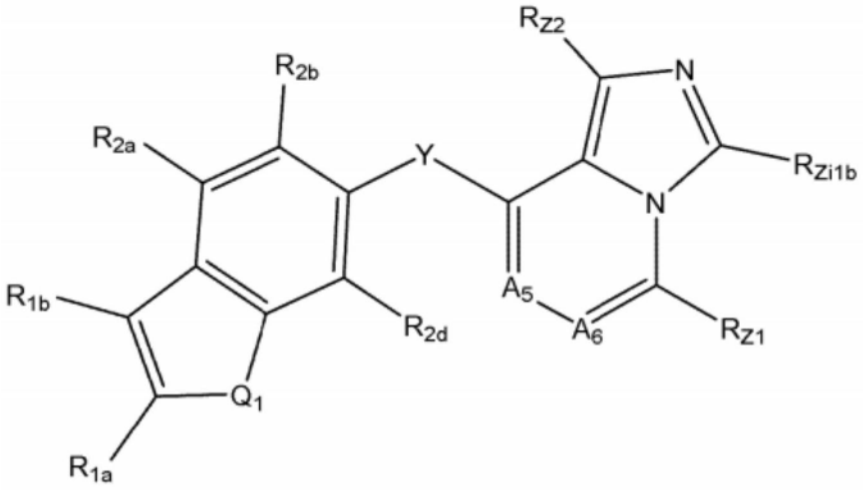
[1596] R_4如以上段落(91)中所限定；

[1597] R_5如以上段落(91)中所限定；并且

[1598] R_6如以上段落(91)中所限定。

[1599] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中，X如段落(15)中所限定并且Z如段落(147)中所限定，即化合物具有以下所示的结构式(XI)(式(I)的子限定)：

[1600]



XI

[1601] 其中X、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2d}、Y、A_5、A_6、R_{Z1}、R_{Z2}和R_{Zi1b}各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1602] 在式(XI)化合物的一个实施方案中：

[1603] Q_1如段落(1)至(4)中任一项所限定；

[1604] R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定；

[1605] R_{1b}如以上段落(43)至(44)中任一项所限定；

[1606] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定；

[1607] Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定；并且

[1608] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(121)至(124)中任一项所限定；

[1609] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(125)至(131)中任一项所限定；

[1610] R_{Z1}如以上段落(99)至(102)中任一项所限定；

[1611] R_{Z2}如以上段落(103)至(105)中任一项所限定；并且

[1612] R_{Zi1b}如以上段落(103)至(105)中任一项所限定；

[1613] 在式(XI)化合物的一个实施方案中：

[1614] Q_1如段落(3)或(4)中所限定；

[1615] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定；

[1616] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1617] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定；

[1618] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定;并且

[1619] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(123)至(124)中任一项所限定;

[1620] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(128)至(131)中任一项所限定;

[1621] R_{Z1}如以上段落(101)至(102)中任一项所限定;

[1622] R_{Z2}如以上段落(104)至(105)中任一项所限定;并且

[1623] R_{Zi1b}如以上段落(104)至(105)中任一项所限定。

[1624] 在式(XI)化合物的一个实施方案中:

[1625] Q_1如段落(3)或(4)中所限定;

[1626] R_{1a}如以上段落(30)至(35)中任一项所限定;

[1627] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1628] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定;

[1629] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定;并且

[1630] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(123)至(124)中任一项所限定;

[1631] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(128)至(131)中任一项所限定;

[1632] R_{Z1}如以上段落(101)至(102)中任一项所限定;

[1633] R_{Z2}如以上段落(104)至(105)中任一项所限定;并且

[1634] R_{Zi1b}如以上段落(104)至(105)中任一项所限定。

[1635] 在式(XI)化合物的特定基团中:

[1636] Q_1如段落(4)中所限定;

[1637] R_{1a}如以上段落(40a)、(41a)、(41b)、(41c)或(42)中任一项所限定;

[1638] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1639] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定;

[1640] Y如以上段落(87)、(88)或(89)中任一项所限定;

[1641] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(124)中所限定;

[1642] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(130)至(131)中任一项所限定;并且

[1643] R_{Z1}如以上段落(102)中所限定;

[1644] R_{Z2}如以上段落(105)中所限定;并且

[1645] R_{Zi1b}如以上段落(105)中所限定。

[1646] 在式(XI)化合物的特定基团中:

[1647] Q_1如段落(4)中所限定;

[1648] R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定;

[1649] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1650] R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落(52)中所限定;

[1651] Y如以上段落(87)、(88)或(89)中任一项所限定;

[1652] A_5是CR_{16}并且R_{16}如以上段落(124)中所限定;

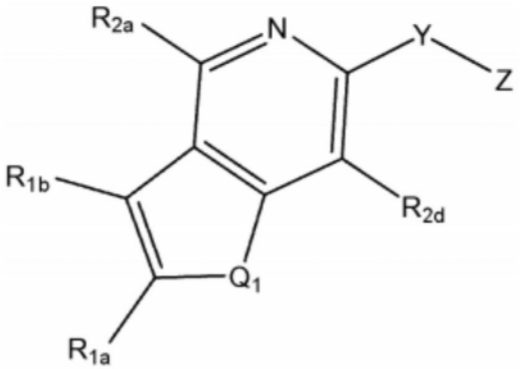
[1653] A_6是CR_{17}并且R_{17}如以上段落(130)至(131)中任一项所限定;并且

[1654] R_{Z1}如以上段落(102)中所限定;

[1655] R_{Z2}如以上段落(105)中所限定;并且

[1656] R_{Zi1b}如以上段落(105)中所限定。

[1657] 在本发明的化合物或其可药用盐的特定基团中,X如段落(16)中所限定,即化合物具有以下所示的结构式(XII)(式(I)的子限定):

[1658] 

XII

[1659] 其中X、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2d}、Y和Z各自具有本文中限定的任何一种含义。

[1660] 在式(XII)化合物的一个实施方案中:

[1661] Q_1如段落(1)至(4)中任一项所限定;

[1662] R_{1a}如以上段落(23)至(42)中任一项所限定;

[1663] R_{1b}如以上段落(43)至(44)中任一项所限定;

[1664] R_{2a}和R_{2d}如以上段落(47)至(52)中任一项所限定;

[1665] Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定;并且

[1666] Z如以上段落(136)至(193)中任一项所限定。

[1667] 在式(XII)化合物的一个实施方案中:

[1668] Q_1如段落(3)或(4)中所限定;

[1669] R_{1a}如以上段落(30)至(35)中任一项所限定;

[1670] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1671] R_{2a}和R_{2d}如以上段落(51)或(52)中所限定;

[1672] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定;并且

[1673] Z如以上段落(189)至(193)中任一项所限定。

[1674] 在式(XII)化合物的一个实施方案中:

[1675] Q_1如段落(3)或(4)中所限定;

[1676] R_{1a}如以上段落(38)至(42)中任一项所限定;

[1677] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1678] R_{2a}和R_{2d}如段落(51)或(52)中所限定;

[1679] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定;并且

[1680] Z如以上段落(189)至(193)中任一项所限定。

[1681] 在式(XII)化合物的特定基团中:

[1682] Q_1如段落(4)中所限定;

[1683] R_{1a}如以上段落(32)或(35)中所限定;

[1684] R_{1b}如以上段落(44)中所限定;

[1685] R_{2a}和R_{2d}如段落(52)中所限定;

[1686] Y如以上段落(89)中所限定；

[1687] Z如以上段落(193)中任一项所限定。

[1688] 在式(XII)化合物的特定基团中：

[1689] Q_1如段落(4)中所限定；

[1690] R_{1a}如以上段落(40a)、(41a)、(41b)、(41c)或(42)中任一项所限定；

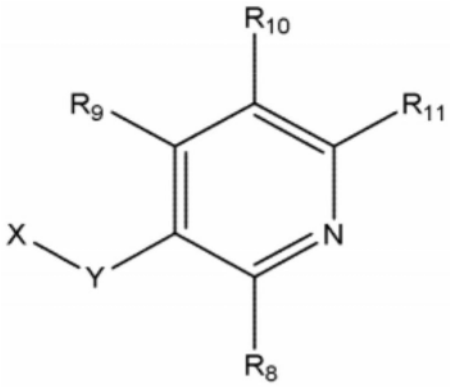
[1691] R_{1b}如以上段落(44)中所限定；

[1692] R_{2a}和R_{2d}如段落(52)中所限定；

[1693] Y如以上段落(89)中所限定；并且

[1694] Z如以上段落(193)中所限定。

[1695] 在本发明的化合物的特定基团中，Z如段落(155)中所限定，即化合物具有以下所示的结构式(XIII)(式(I)的子限定)：

[1696] 

[1697] 在式(XII)化合物的一个实施方案中：

[1698] X如以上段落(11)至(22)中任一项所限定；

[1699] Y如以上段落(63)至(89)中任一项所限定；并且

[1700] R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如以上段落(94)至(98)中任一项所限定。

[1701] 在式(XIII)化合物的一个实施方案中：

[1702] X如以上段落(14)、(15)、(16)或(22)中所限定；

[1703] Y如以上段落(85)至(89)中任一项所限定；

[1704] R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如以上段落(94)至(98)中任一项所限定。

[1705] 在式(XIII)化合物的一个实施方案中：

[1706] X如以上段落(14)、(15)、(16)或(22)中所限定；

[1707] Y如段落(86)、(87)、(88)或(89)中任一项所限定；

[1708] R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如以上段落(95a)至(97)中任一项所限定。

[1709] 在式(XIII)化合物的特定基团中：

[1710] X如以上段落(14)、(15)、(16)或(22)中所限定；

[1711] Y如段落(88)或(89)中任一项所限定；

[1712] 在式(XIII)化合物的特定基团中：

[1713] X如以上段落(22)中所限定；

[1714] Y如段落(89)中所限定；

[1715] R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如段落(96)、(97)或(97a)中所限定。

[1716] 特定的本发明化合物包括本申请中例示的任何化合物或其可药用盐，并且特别是

以下任何：

[1717] N-({2-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1718] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1719] N-[[2-[[(3,3-二氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1720] N-[[2-[[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1721] N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1722] N-[[2-[[(1-甲基环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1723] N-[[2-(2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1724] N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1725] N-[[2-[[2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1726] N-[[2-(吗啉代甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1727] N-[[2-[(1-金刚烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1728] 4-氧代-N-[[2-(1-哌啶基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1729] N-[[2-[(4-氟-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1730] 4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2S,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1731] N-[[2-[[(1-羟基环戊基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1732] 4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2R,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1733] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1734] N-[[2-[(环丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1735] N-({2-[({双环[2.2.1]庚烷-2-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1736] N-[[2-[(环丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1737] N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1738] N-[[2-[[(2,2-二氟环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1739] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1740] N-[[2-[(环己基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1741] N-[[2-[[(1-羟基环己基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1742] N-[[2-[(环戊基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1743] N-[[2-[(环戊基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1744] N-[[2-[[(1-甲氧基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1745] N-[[2-[(异丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1746] N-[[2-[(环己基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1747] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1748] 4-氧代-N-[[2-[(丙-2-炔基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1749] N-[[2-[(氧杂环丁烷-2-基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1750] N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1751] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1752] N-{[2-({[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1753] N-{[2-({[(1R,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1754] N-{[2-({[(1S,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1755] N-{[2-({[(1R,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-

4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1756] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1757] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1758] 4-氧代-N-[[2-[(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1759] N-[(2-{[N-(环丁基甲基)乙酰氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1760] 4-氧代-N-{[2-(哌啶-2-基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1761] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-3-氟-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1762] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1763] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)-二氘代-甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1764] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吲唑-4-甲酰胺N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1765] N-(1H-吲哚-6-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1766] N-(1H-吲哚-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1767] N-(吲哚嗪-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1768] N-[(6-{[4-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]环丙胺

[1769] (1R,2S)-2-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]环戊醇

[1770] N-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基]环戊胺

[1771] N-(环丙基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1772] 1-[[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]甲基]环丁醇

[1773] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1774] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲胺

[1775] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[1776] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-

c]吡啶-2-基]甲胺

[1777] 2-[1-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

[1778] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1779] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1780] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[3-(1H-吲唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1781] N-[[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1782] N-[[2-[(苄基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1783] N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1784] N-[[2-[[环丁基甲基(甲基)氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1785] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1786] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1787] N-[(2-{[(丁-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1788] N-[(2-{[(3-环丙基丙-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1789] N-({2-[({双环[3.1.0]己烷-6-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1790] N-[(2-{[({双环[2.1.1]己烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1791] N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1792] N-({2-[(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1793] N-({2-[(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1794] N-({2-[(氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1795] N-{[2-({2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1796] N-({2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1797] N-({2-[(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1798] 4-氧代-N-[(2-{[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1799] N-[(2-{[3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1800] N-({2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1801] N-[(2-{[3-(叔丁氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1802] 4-氧代-N-[(2-{[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1803] N-({2-[(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1804] N-{[2-({2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1805] N-({2-[(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1806] N-({2-[(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1807] N-{[2-({6-氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1808] N-{[2-({6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1809] N-({2-[(3-环丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1810] N-({2-[(3-环丙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1811] N-({2-[(3-叔丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1812] N-[(2-{[(1-叔丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1813] N-{[2-({[(3-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1814] 4-氧代-N-[(2-{[(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1815] N-[(2-{[({咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-

4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1816] N-({2-[(3,3-二乙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1817] 4-氧代-N-[(2-{[(戊-3-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1818] N-{[2-({6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1819] N-({2-[(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1820] N-{[2-({八氢环戊[c]吡咯-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1821] N-{[2-({5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1822] N-[(2-{[({3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1823] 4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.2]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1824] 4-氧代-N-({2-[({螺[2.3]己烷-1-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1825] N-[(2-{[({3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1826] N-{[2-({1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1827] N-{[2-({2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1828] N-[(2-{[(1-甲基环戊基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1829] N-{[2-(羟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1830] N-[(2-{[(1-环丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1831] N-{[2-({[(1-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1832] 4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.3]己烷-5-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1833] N-({2-[({[3-(氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1834] N-[(2-{[(1-{3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1835] N-({2-[(叔丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1836] 4-(1-{[2-({2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吲唑

[1837] N-{[2-(2-{2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1838] ({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[1839] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-5-氧代-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-甲酰胺

[1840] N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1841] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1842] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1843] N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1844] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1845] N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1846] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]182yridine-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1847] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1848] (环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[1849] (环丁基甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[1850] N-[(2-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[1851] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[1852] (环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[1853] N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1854] N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]-1-[6-[(4-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基三

唑-1-基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[1855] (环丁基甲基)[(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[1856] [(3,3-二氟环丁基)甲基][(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[1857] (环丁基甲基)[(6-{[1-(异喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[1858] (环丁基甲基)({6-[(1-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[1859] 3-[1-({2-[({(双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[1860] 3-[1-({2-[({(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[1861] 5-甲氧基-3-[1-({2-[({(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-吡啶甲腈;

[1862] 3-{1-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[1863] 3-{1-[(2-{(6-氮杂-6-螺[3.4]辛基)甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[1864] 3-[1-({2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[1865] N-((2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[1866] 3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟甲吡啶腈;

[1867] 1-环丁基-N-((6-((4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲胺;

[1868] 5-氯-3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲吡啶腈;

[1869] 2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-6-((4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶。

[1870] 另外的本发明的化合物或其可药用盐包括以下任何一种:

[1871] 3-[1-({2-[({(双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[1872] 3-[1-({2-[({(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[1873] 5-甲氧基-3-[1-({2-[({(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-吡啶甲腈;

[1874] 3-{1-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-

基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈；

[1875] 3-{1-[(2-{(6-氮杂-6-螺[3.4]辛基)甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈；和

[1876] 3-[1-({2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈。

[1877] 特定的本发明化合物包括本申请中例示的任何化合物或其可药用盐，并且特别是以下任何：

[1878] N-[[2-[[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

[1879] N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

[1880] N-[[2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1881] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1882] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[1883] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1884] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1885] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1886] N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1887] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1888] 1-[[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]甲基]环丁醇

[1889] N-[[2-[[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1890] N-[[2-[[(3,3-二氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1891] N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-1-[6-[[1-(1H-吲唑-4-基)三唑-4-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1892] N-[[2-[(氧杂环丁烷-2-基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1893] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吲唑-4-甲酰胺N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-

2-甲酰胺

[1894] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-3H-苯并咪唑-5-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1895] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[1-(4-异喹啉基)三唑-4-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[1896] 4-氧代-N-[[2-[(丙-2-炔基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1897] N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[1898] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1899] N-[[2-[(异丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1900] N-[[2-[(环己基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺。

[1901] 组成式(I)化合物的多种官能团和取代基通常选择为使得式(I)化合物的分子量不超过1000。更通常地,化合物的分子量将小于900,例如小于800,或小于750,或小于700,或小于650。更优选地,分子量小于600,并且例如为550或更小。

[1902] 本发明化合物的合适的可药用盐是例如本发明化合物的酸加成盐,其具有足够的碱性,例如与例如无机或有机酸的酸加成盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸甲烷磺酸或马来酸。另外,具有足够酸性的本发明化合物的合适的可药用盐是碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐),铵盐或与提供可药用阳离子的有机碱的盐,例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

[1903] 具有相同分子式但是在其原子的性质或键合顺序或者其原子的空间排列方面不同的化合物被称作“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体称为“非对映体”并且彼此是不可重叠的镜像的那些称为“对映体”。当化合物具有不对称中心,例如,其与四个不同基团键合时,一对对映体是可能的。对映体可由其不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则,或通过其中分子旋转偏振光平面的方式描述,并称为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可作为单独的对映体或作为其混合物存在。包含等比例对映体的混合物称为“外消旋混合物”。

[1904] 本发明的化合物可具有一个或更多个不对称中心;因此,这样的化合物可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物制备。除非另有说明,否则说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名旨在包括单独的对映体及其混合物、外消旋物或其他。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法在本领域中是公知的(参见“Advanced Organic Chemistry”,第4版J.March,John Wiley and Sons,New York,2001的第4章中的讨论),例如通过由光学活性起始材料合成或通过分解外消旋形式。本发明的一些化合物可具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有光学、非对映体和几何异构体及其混合物。

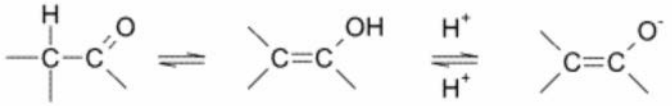
[1905] 本发明还涵盖如本文中所限定的本发明化合物,其包含一个或更多个同位素取

代。例如,H可以是任何同位素形式,包括^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T);C可以是任何同位素形式,包括^{12}C、^{13}C和^{14}C;以及O可以是任何同位素形式,包括^{16}O和^{18}O;等。

[1906] 还应理解,某些式(I)化合物(和式(II)、(III)和(IV)的化合物)可以以溶剂化和非溶剂化形式存在,例如如水合形式。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有这样的溶剂化形式。

[1907] 还应理解,某些式(I)化合物(和式(II)、(III)、和(IV)的化合物)可表现出多态性,并且本发明涵盖具有抗增殖活性的所有这样的形式。

[1908] 式(I)化合物(和式(II)、(III)和(IV)的化合物)可以以许多不同的互变异构形式存在,并且对式(I)化合物的提及包括所有这样的形式。为避免疑问,当化合物可以以数种互变异构形式中的一种存在,并且只有一种被具体描述或示出时,所有其他的仍然包含在式(I)中。互变异构形式的一些实例包括酮-、烯醇-和烯醇化物-(enolate-)形式,如例如在以下互变异构对中:酮/烯醇(如下所举例说明),亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇(enethiol)和硝基/酸-硝基(aci-nitro)。

[1909] 

[1910] 包含胺官能团的式(I)化合物也可形成N-氧化物。本文提及的包含胺官能团的式(I)化合物也包括N-氧化物。当化合物包含数个胺官能团时,一个或多于一个的氮原子可被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的一些具体实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环的氮原子。N-氧化物可通过用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Jerry March的Advanced Organic Chemistry,第4版,Wiley Interscience,pages。更具体地,N-氧化物可通过L.W.Deady(Syn.Comm.1977,7,509-514)的过程制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)反应,例如在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中。

[1911] 式(I)化合物可以以前药的形式施用,前药在人体或动物体内分解以释放本发明的化合物。前药可用于改变本发明化合物的物理特性和/或药代动力学特性。当本发明的化合物包含可连接特性修饰基团的合适的基团或取代基时,可形成前药。前药的一些实例包括可在式(I)化合物中的羧基或羟基处形成的体内可裂解酯衍生物和可在式(I)化合物中羧基或氨基处形成的体内可裂解酰胺衍生物。

[1912] 因此,当通过有机合成获得时,以及当通过其前药的裂解而在人体或动物体内获得时,本发明包括如上文中所限定的那些式I化合物。因此,本发明包括通过有机合成方法产生的那些式(I)化合物,以及通过前体化合物的代谢在人体或动物体内产生的这样的化合物,即式(I)化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[1913] 式(I)化合物的合适的可药用前药是基于合理的医学判断为适合施用于人体或动物体而无不期望的药理学活性并且无过度毒性的前药。

[1914] 已经描述了多种形式的前药,例如在以下文件中:

[1915] a)Methods in Enzymology,第42卷,第309至396页,由K.Widder,et al.编辑(Academic Press,1985);

[1916] b)Design of Pro-drugs,由H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985);

[1917] c)A Textbook of Drug Design and Development,由Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,H.Bundgaard的第5章"Design and Application of Pro-drugs",第113至191页(1991);

[1918] d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);

[1919] e)H.Bundgaard,et al.,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);

[1920] f)N.Kakeya,et al.,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);

[1921] g)T.Higuchi和V.Stella,"Pro-Drugs as Novel Delivery Systems",A.C.S.Symposium Series,第14卷;以及

[1922] h)E.Roche(编辑),"Bioreversible Carriers in Drug Design",Pergamon Press,1987。

[1923] 具有羧基的式(I)化合物的合适的可药用前药是例如其体内可裂解的酯。包含羧基的式(I)化合物的体内可裂解酯是例如可药用酯,其在人体或动物体内裂解以产生母体酸。针对羧基的合适的可药用酯包括C_{1-6}烷基酯(例如甲基、乙基和叔丁基)、C_{1-6}烷氧基甲基酯(例如甲氧基甲基酯)、C_{1-6}烷酰基氧基甲基酯(例如新戊酰氧基甲基酯、3-酞基酯)、C_{3-8}环烷基羰基氧基-C_{1-6}烷基酯(例如环戊基羰基氧基甲基和1-环己基羰基氧基乙基酯)、2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯基甲基酯(2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl ester)(例如5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基酯)和C_{1-6}烷氧基羰基氧基-C_{1-6}烷基酯(例如甲氧基羰基氧基甲基和1-甲氧基羰基氧基乙基酯)。

[1924] 具有羟基的式(I)化合物的合适的可药用前药是,例如其体内可裂解的酯或醚。包含羟基的式(I)化合物的体内可裂解酯或醚是例如在人体或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的可药用酯或醚。针对羟基的合适的可药用酯形成基团包括无机酯,例如磷酸酯(包括磷酰胺环酯)。针对羟基的其他合适的可药用酯形成基团包括C_{1-10}烷酰基(例如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和经取代的苯甲酰基和苯乙酰基)、C_{1-10}烷氧基羰基(例如乙氧基羰基)、N,N-$(C_{1-6})_2$氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的一些实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_{1-4}烷基)哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的可药用醚形成基团包括α-酰氧基烷基,例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[1925] 具有羧基的式(I)化合物的合适的可药用前药是例如其体内可裂解的酰胺,例如与以下形成的酰胺:胺例如氨、C_{1-4}烷基胺例如甲胺、(C_{1-4}烷基)$_2$胺例如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺、C_{1-4}烷氧基-C_{2-4}烷基胺例如2-甲氧基乙胺、苯基-C_{1-4}烷基胺例如苄胺以及氨基酸例如甘氨酸或其酯。

[1926] 具有氨基的式(I)化合物的合适的可药用前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。来自氨基的合适的可药用酰胺包括,例如与以下形成的酰胺:C_{1-10}烷酰基例如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和经取代的苯甲酰基和苯乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的一些实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_{1-4}烷基)哌嗪-1-基甲基。

[1927] 式(I)化合物的体内作用可部分地通过在施用式(I)化合物之后在人体或动物体内形成的一种或更多种代谢物而发挥。如前所述,式(I)化合物的体内作用也可通过前体化合物(前药)的代谢来发挥。

[1928] 尽管本发明可通过任选的、优选的或合适的特征的方式或者在具体实施方案方面涉及本文限定的任何化合物或化合物的特定基团，但本发明也可涉及任何化合物或化合物的特定基团，其特别排除了所述任选的、优选的或合适的特征或具体实施方案。

[1929] 合适地，本发明排除不具有本文中限定的生物活性的任何单独的化合物。

[1930] 合成

[1931] 本发明的化合物可通过本领域已知的任何合适的技术来制备。用于制备这些化合物的具体方法在所附实施例中进一步描述。

[1932] 在本文描述的合成方法以及在用于制备起始材料的任何参考的合成方法中的描述中，应理解本领域技术人员可选择所有提出的反应条件，包括选择溶剂、反应气氛、反应温度、试验持续时间实验和处理程序(workup procedure)。

[1933] 有机合成领域的技术人员理解，分子的多个部分上存在的官能度必须与所用的试剂和反应条件相容。

[1934] 应当理解，在本文限定的方法中合成本发明的化合物期间，或在某些起始材料的合成期间，可能期望保护某些取代基以防止它们发生不期望的反应。熟练的化学家将理解何时需要这样的保护，以及如何将这样的保护基团放置到位并随后去除。

[1935] 对于保护基团的一些实例，参见关于该主题的许多通用文本之一，例如Theodora Green的‘Protective Groups in Organic Synthesis’(出版商:John Wiley&Sons)。保护基团可通过文献中描述的或熟练化学家已知的适合于除去所讨论的保护基团的任何方便方法去除，选择这样的方法以便在对分子中其他处基团的干扰最小的情况下实现保护基团的去除。

[1936] 因此，如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基等基团，则可期望在本文中提到的一些反应中保护该基团。

[1937] 例如，氨基或烷基氨基的合适保护基团是例如酰基(例如烷酰基，例如乙酰基)、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基)，芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基)，或芳酰基(例如苯甲酰基)。上述保护基团的脱保护条件必然随着保护基团的选择而变化。因此，例如，可通过例如用合适的碱例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠的水解来去除酰基，例如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基。或者，可例如通过用合适的酸例如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理去除酰基例如叔丁氧基羰基，并且可例如通过以下方法去除芳基甲氧基羰基，例如苄氧基羰基:在催化剂(例如钯碳)的条件下进行加氢作用，或通过用路易斯酸(Lewis acid)(例如硼三(三氟乙酸))处理。伯氨基的合适的替代保护基团是例如邻苯二甲酰基，其可通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼处理而去除。

[1938] 羟基的合适保护基团是例如酰基(例如烷酰基例如乙酰基、芳酰基例如苯甲酰基)，或芳基甲基例如苄基。上述保护基团的脱保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此，例如，可例如通过用合适的碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠)或氨水解来去除酰基(例如烷酰基或芳酰基)。或者，可例如通过在催化剂(例如钯碳)的条件下进行加氢作用来去除芳基甲基(例如苄基)。

[1939] 羧基的合适保护基团例如是酯化基团，例如甲基或乙基，其可例如通过用碱(例如氢氧化钠)水解而去除;或例如叔丁基，其可例如通过用酸(例如有机酸如三氟乙酸)处理去除;或例如苄基，其可例如通过催化剂(例如钯碳)的条件下进行加氢作用去除。

[1940] 树脂也可用作保护基团。

[1941] 用于合成式I化合物的方法将根据可变基团的性质而变化。在所附实施例中进一步描述了它们的合适制备方法。

[1942] 一旦通过本文中限定的任何一种方法合成了式I化合物，则所述方法可进一步包括以下另外步骤：

[1943] (i)去除存在的任何保护基团；

[1944] (ii)将式I化合物转化成另一种式I化合物；

[1945] (iii)形成其可药用盐、水合物或溶剂合物；和/或

[1946] (iv)形成其前药。

[1947] 可以使用本领域公知的技术分离和纯化所得的式I化合物。

[1948] 生物活性

[1949] 在所附的实施例部分中描述的METTL3酶和细胞测定可用于测量本发明化合物的药理作用。

[1950] 尽管式I化合物的药理学性质随结构变化而变化，但正如预期的那样，发现本发明的化合物在这些METTL3测定中是有活性的。

[1951] 通常来说，本发明的化合物在本文中所述的METTL3酶测定中表现出10μM或更低的IC_{50}，而优选的本发明化合物表现出5μM或更低的IC_{50}，并且最优选的本发明化合物表现出2μM或更低的IC_{50}。

[1952] 在实施例部分中所述的METTL3细胞测定中，式(I)化合物合适地具有低于10μM的活性，而优选的本发明化合物表现出5μM或更低的IC_{50}，并且最优选的化合物表现出2μM或更低的活性。

[1953] 药物组合物

[1954] 根据本发明的另一个方面，提供了药物组合物，其包含如上文中所限定的本发明的化合物或其可药用盐，以及一种或更多种可药用赋形剂。

[1955] 本发明组合物可以是适于以下的形式：经口使用(例如作为片剂、锭剂、硬或软胶囊剂、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散的粉末或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)、表面使用(例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、或者水性或油性溶液剂或混悬剂)、通过吸入施用(例如作为细碎粉末剂或液体气雾剂)、通过吹入(insufflation)施用(例如作为细碎粉末)或用于肠胃外施用(例如作为静脉内、皮下、肌内、腹膜内或肌内给药的无菌水性或油性溶液剂或者作为用于经直肠给药的栓剂)。

[1956] 可使用本领域公知的常规药物赋形剂通过常规程序获得本发明的组合物。因此，用于经口使用的组合物可包含例如一种或更多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

[1957] 用于治疗的本发明化合物的有效量是足以治疗或预防本文中提及的自身免疫病和/或者治疗或预防增殖性病症、减缓其进展和/或减轻与该病症和/或疾病相关的症状的量。

[1958] 与一种或更多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将必然取决于所治疗的个体和特定的施用途径而变化。例如，用于向人经口施用的制剂通常包含与适当且方便量的赋形剂配混的例如0.5mg至0.5g的活性剂(更合适地为0.5至100mg，例如1至30mg)，赋形剂的该量可以是总组合物重量的约5％至约98％。

[1959] 根据公知的医学原理，用于治疗或预防目的的式(I)化合物的剂量大小会根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而自然变化。

[1960] 在将本发明的化合物用于治疗或预防目的时，如果在分剂量中需要的话，其通常被施用使得接受例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的日剂量。当采用非肠道途径时，一般会施用较低剂量。因此，例如，对于静脉内或腹膜内施用，通常使用例如0.1mg/kg至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地，对于通过吸入施用，将使用例如0.05mg/kg至25mg/kg体重范围内的剂量。经口施用也可能是合适的，特别是片剂形式。通常来说，单位剂型将包含约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

[1961] 治疗用途和应用

[1962] 本发明提供了作为METTL3活性抑制剂发挥作用的化合物。

[1963] 因此，本发明提供了在体外或体内抑制METTL3活性的方法，所述方法包括使细胞与有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物接触。

[1964] 本发明还提供了在需要这样的治疗的患者中治疗其中涉及METTL3活性的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。合适地，其中涉及METTL3活性的疾病或病症是癌症，例如肺癌、肾癌、实体器官癌、胰腺癌或白血病、2型糖尿病、神经精神行为障碍、感染(例如病毒感染)或者抑郁症。

[1965] 本发明提供了在体外或体内抑制细胞增殖的方法，所述方法包括使细胞与有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐接触。

[1966] 本发明提供了治疗增殖性病症的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1967] 本发明提供了治疗癌症的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。合适地，癌症是肺癌、肾癌、实体器官癌、胰腺癌或白血病，合适地是AML白血病或慢性髓性白血病。

[1968] 本发明提供了治疗白血病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1969] 本发明提供了治疗AML白血病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1970] 本发明提供了治疗自身免疫病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。合适地，自身免疫病是结肠炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、狼疮、肝硬化或皮炎。

[1971] 本发明提供了治疗神经系统疾病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1972] 本发明提供了治疗感染性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1973] 在另一个方面中，本发明提供了治疗病毒感染的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或可药用盐或者如本文中限定的药物组合物。合适地，病毒感染是RNA病毒感染。合适地，病毒感染是人乳头瘤病毒(HPV)或肝炎。

[1974] 本发明提供了治疗炎性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有

效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1975] METTL3抑制剂也是用于治疗与沉默的X染色体再激活有关的疾病的潜在可用的治疗剂(Patil et al,Nature,2016Sep 15;537(7620):369-373)。因此,其是用于治疗雷特综合征(Rett syndrome)的潜在有效治疗剂。

[1976] 本发明还提供了治疗与沉默的X染色体再激活有关的疾病的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1977] 本发明还提供了治疗雷特综合征的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物。

[1978] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗。

[1979] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗增殖性病症。

[1980] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗癌症。在一个具体实施方案中,癌症是人癌症。合适地,癌症是肺癌、肾癌、实体器官癌、胰腺癌或白血病,合适地是AML白血病或慢性髓性白血病。

[1981] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗白血病。

[1982] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗AML白血病。

[1983] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于抑制METTL3活性。

[1984] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗自身免疫病。合适地,自身免疫病是结肠炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、狼疮、肝硬化或皮炎。

[1985] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗神经系统疾病。

[1986] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗感染性疾病。

[1987] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗炎性疾病。

[1988] 在另一个方面中,本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者如本文中限定的药物组合物,其用于治疗病毒感染。合适地,病毒感染是RNA病毒感染。合适地,病毒感染是人乳头瘤病毒(HPV)或肝炎。

[1989] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐,其用于治疗其中涉及METTL3活性的疾病或病症。合适地,其中涉及METTL3活性的疾病或病症是癌症,例如肺癌、肾癌、实体器官癌、胰腺癌或白血病、2型糖尿病、神经精神行为障碍或抑郁症。

[1990] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物,其用于治疗与沉默的X-染色体再激活有关的疾病。

[1991] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐或者药物组合物，其用于治疗雷特综合征。

[1992] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[1993] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。合适地，药物用于治疗人癌症。合适地，癌症是肺癌、肾癌、实体器官癌、胰腺癌或白血病，合适地是AML白血病或慢性髓性白血病。

[1994] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗白血病的药物中的用途。

[1995] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗AML白血病的药物中的用途。

[1996] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗自身免疫病的药物中的用途。合适地，自身免疫病是结肠炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、狼疮、肝硬化或皮炎。

[1997] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗神经系统疾病的药物中的用途。

[1998] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。

[1999] 在另一个方面中，本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗病毒感染的药物中的用途。合适地，病毒感染是RNA病毒感染。合适地，病毒感染是人乳头瘤病毒(HPV)或肝炎。

[2000] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗感染性疾病的药物中的用途。

[2001] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于抑制METTL3活性的药物中的用途。

[2002] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗其中涉及METTL3活性的疾病或病症的药物中的用途。合适地，其中涉及METTL3活性的疾病或病症是癌症，例如肺癌、肾癌、实体器官癌、胰腺癌或白血病、2型糖尿病、神经精神行为障碍或抑郁症。

[2003] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗与沉默的X-染色体再激活有关的疾病的药物中的用途。

[2004] 本发明提供了如本文中限定的化合物或其可药用盐在制备用于治疗雷特综合征的药物中的用途。

[2005] 术语“增殖性病症”在本文中互换使用并且涉及不期望的过度或异常细胞的不希望的或不受控制的细胞增殖，例如肿瘤生长或增生性生长，无论是体外还是体内。增殖性病症的一些实例包括但不限于恶性前和恶性细胞增殖，包括但不限于恶性肿瘤和肿瘤、癌症、白血病、银屑病、骨病、纤维增殖性病症(例如，结缔组织的)和动脉粥样硬化。可处理任何类型的细胞，包括但不限于肺、结肠、乳腺、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑和皮肤。

[2006] 本发明化合物的抗增殖作用在治疗人癌症中具有特别的应用(凭借它们对METTL3

活性的抑制)。

[2007] 抗癌作用可通过一种或更多种机制产生,所述机制包括但不限于细胞增殖的调节、血管生成的抑制(新血管的形成)、转移的抑制(肿瘤从其来源的扩散)、侵袭的抑制(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构中)或者凋亡的促进(程序性细胞死亡)。

[2008] 在本发明的一个具体实施方案中,待治疗的增殖性病症是癌症。

[2009] 施用途径

[2010] 本发明的化合物或包含这些化合物的药物组合物可通过任何方便的施用途径施用于对象,无论是全身/周围或表面(即,在所期望作用位点)。

[2011] 施用途径包括但不限于经口(例如,通过摄入);经颊;舌下;经皮(包括,例如通过贴剂、膏药剂等);经黏膜(包括,例如通过贴剂、膏药剂等);鼻内(例如,通过鼻喷剂);经眼(例如,通过滴眼剂);经肺(例如,通过使用例如通过气雾剂,例如通过嘴或鼻吸入或吹入治疗);经直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);经阴道(例如,通过阴道栓剂);肠胃外,例如通过注射,包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过例如皮下或肌内植入贮库(depot)或储库(reservoir)。

[2012] 组合治疗

[2013] 上文限定的抗增殖治疗可作为单独的治疗应用,或者除了本发明的化合物之外,还可涉及常规手术或放射治疗或化学治疗。这样的化学治疗可包括一种或更多种以下类别的抗肿瘤剂:

[2014] (i)用于医学肿瘤学的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,例如烷化剂(例如顺铂(cis-platin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、氮芥(nitrogen mustard)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)和亚硝基脲(nitrosourea));抗代谢物(例如吉西他滨(gemcitabine)和抗叶酸剂(antifolate),例如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶和替加氟(tegafur)、雷替曲塞(raltitrexed)、甲氨蝶呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)和羟基脲(hydroxyurea));抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素(anthracycline),如阿霉素(adriamycin)、博来霉素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、放线菌素(dactinomycin)和光神霉素(mithramycin));抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(vinca alkaloid),如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)和长春瑞滨(vinorelbine),以及紫杉烷类物质,如紫杉醇(taxol)和泰索帝(taxotere)以及polokinase抑制剂);以及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin),如依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、拓扑替康(topotecan)和喜树碱(camptothecin));

[2015] (ii)细胞生长抑制剂,例如抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)和碘氧芬(iodoxyfene))、抗雄激素(例如比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)和乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate))、LHRH拮抗剂或LHRH激动

剂(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)和布舍瑞林(buserelin))、孕激素(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香化酶抑制剂(例如如阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)和依西美坦(exemestane))以及5α-还原酶抑制剂,例如非那雄胺(finasteride);(iii)抗侵袭剂[例如c-Src激酶家族抑制剂,如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO01/94341),N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼(dasatinib),BMS-354825;J.Med.Chem.,2004,47,6658-6661)和伯舒替尼(bosutinib)(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他(marimastat),尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂或乙酰肝素酶抗体];

[2016] (iv)生长因子功能抑制剂:例如这样的抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)[Herceptin™]、抗EGFR抗体帕尼单抗(panitumumab)、抗erbB1抗体西妥昔单抗(cetuximab)[Erbitux,C225]和Stern et al.公开的任何生长因子或生长因子受体抗体(Critical reviews in oncology/haematology,2005,第54卷,第11至29页);这样的抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib),ZD1839),N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼(erlotinib),OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂,例如拉帕替尼(lapatinib));肝细胞生长因子家族抑制剂;胰岛素生长因子家族抑制剂;血小板来源的生长因子家族抑制剂,例如伊马替尼(imatinib)和/或尼罗替尼(nilotinib)(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(sorafenib)(BAY 43-9006)、替吡法尼(tipifarnib)(R115777)和洛那法尼(lonafarnib)(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[2017] (v)抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的药剂,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(bevacizumab)(Avastin™)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,例如凡德他尼(vandetanib)(ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787)、舒尼替尼(sunitinib)(SU11248)、阿西替尼(axitinib)(AG-013736)、帕唑帕尼(pazopanib)(GW786034)和4-(4-氟-2-甲基吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实施例240),化合物例如在国际专利申请WO97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的化合物以及通过其他机制作用的化合物(例如三羧氨基喹啉(linomide)、整合素αvβ3功能抑制剂和血管抑制素)];

[2018] (vi)血管损伤剂例如康普瑞汀(Combretastatin)A4和国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[2019] (vii)内皮素受体拮抗剂,例如齐泊腾坦(zibotentan)(ZD4054)或阿曲生坦(atrasentan);

[2020] (viii)反义治疗,例如针对以上列出靶标的那些,例如ISIS 2503(抗ras反义);

[2021] (ix)基因治疗方法,包括例如替代异常基因(例如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法,GDEPT(基因定向酶前药治疗)方法(例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法),以及提高患者对化学治疗或放射治疗的耐受性的方法(例如多重抗药性基因治疗);

[2022] (x)免疫治疗方法,包括例如用于提高患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法(例如用细胞因子例如白介素2、白介素4或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染),降低T细胞失能的方法,使用经转染免疫细胞的方法(例如细胞因子转染的树突细胞),使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法;以及

[2023] (xi)用于治疗AML白血病的药剂,包括例如阿糖胞苷、FLT3抑制剂、BCL2抑制剂(例如维奈托克(venetoclax))或IDH1/2抑制剂。

[2024] 在一个具体的实施方案中,上文限定的抗增殖治疗除本发明的化合物之外可涉及常规手术或放射治疗或化学治疗。

[2025] 这样的联合治疗可通过治疗的单个组分的同时、顺序或分开给药来实现。这样的组合产品使用上文所述剂量范围内的本发明化合物和其经批准剂量范围内的其他药物活性剂。

[2026] 根据本发明的这个方面,提供了组合,其包含如上文限定的本发明的化合物或其可药用盐以及另一种抗肿瘤剂,其用于治疗癌症(例如涉及实体瘤的癌症)。

[2027] 根据本发明的这个方面,提供了组合,其包含如上文限定的本发明的化合物或其可药用盐以及上文列出的任何一种抗肿瘤剂,其用于治疗增殖性病症(例如涉及实体瘤的癌症)。

[2028] 在本发明的另一个方面中,提供了本发明的化合物或其可药用盐,其用于与另一种抗肿瘤剂组合治疗癌症,所述另一种抗肿瘤剂任选地选自上文所列的一种。

[2029] 在本文中,当使用术语“组合”时,应理解这是指同时、分开或顺序施用。在本发明的一个方面中,“组合”是指同时施用。在本发明的另一个方面中,“组合”是指分开施用。在本发明的另一个方面中,“组合”是指顺序施用。在连续或分开施用的情况下,延迟施用第二组分不应失去组合的有益效果。

[2030] 根据本发明的另一个方面,提供了药物组合物,其包含与抗肿瘤剂(任选地选自上文所列的一种)组合的本发明的化合物或其可药用盐,其与可药用稀释剂或载体组合。

[2031] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗组合,其包含如本文中限定的化合物以及用于治疗AML白血病的其他药剂,例如阿糖胞苷、FLT3抑制剂、BCL2抑制剂或IDH1/2抑制剂。合适地,用于治疗AML白血病的药剂是BCL2抑制剂,例如维奈托克。

[2032] 实施例

[2033] 实施例中使用了以下缩写:

[2034] AIBN-偶氮二异丁腈

[2035] DBU-1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[2036] DCE-二氯乙烷

[2037] DCM-二氯甲烷

[2038] DIBAL-二异丁基氢化铝

[2039] DIPEA-N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺

[2040] DMAP-4-二甲基氨基吡啶

[2041] DMF-二甲基甲酰胺

[2042] DMSO-二甲基亚砜

[2043] DPPA-二苯基磷酰基叠氮化物

[2044] HATU-[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵;六氟磷酸盐

[2045] HPLC-高效液相色谱

[2046] IPA-异丙醇

[2047] LCMS-液相色谱质谱

[2048] NBS-N-溴代琥珀酰亚胺

[2049] NMP-N-甲基-2-吡咯烷酮

[2050] Phase sep cartridge-Telos相分离器6mL

[2051] RBF-圆底烧瓶

[2052] RM-反应混合物

[2053] RT-保留时间

[2054] STAB-三乙酰氧基硼氢化钠

[2055] T3P-丙基膦酸酐

[2056] TBAF-四正丁基氟化铵

[2057] TEA-三乙胺

[2058] TFA-三氟乙酸

[2059] TFAA-三氟乙酸酐

[2060] THF-四氢呋喃

[2061] 实施例中使用了以下方法：

[2062] LCMS方法A是指使用由在水中的5％至100％梯度的MeCN中的0.1％甲酸组成的流动相在1.2分钟内以1.2mL/分钟的流量进行的低pH分析。固定相由Kinetex Core-Shell C18,2.1mm×50mm,5μm组成。实验在40℃下运行。

[2063] LCMS方法B是指使用由在水中的5％至100％梯度的MeCN中缓冲至pH 10的2mM碳酸氢铵组成的流动相在2.1分钟内以1.0mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Phenomenex Gemini-NX C18,2.0×50mm,3μm组成。实验在40℃下运行。

[2064] LCMS方法C是指使用由在水中的5％至100％梯度的MeCN中缓冲至pH 10的2mM碳酸氢铵组成的流动相在5.8分钟内以0.6mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Waters UPLC®BEHTM C18,2.1×100mm,1.7μm组成。实验在40℃下运行。

[2065] LCMS方法D是指使用由在水中的5％至100％梯度的MeCN中缓冲至pH 10的2mM碳酸氢铵组成的流动相在5.9分钟内以0.6mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Phenomenex Gemini-NX C18,2.0×100mm,3μm组成。实验在40℃下运行。

[2066] LCMS方法E是指使用由在水中的5％至100％梯度的MeCN中的0.1％甲酸组成的流

动相在5.3分钟内以0.6mL/分钟的流量进行的低pH分析。固定相由Phenomenex Kinetix-XB C18,2.1mm×100mm,1.7μm组成。实验在40℃下运行。

[2067] LCMS方法F是指使用由在水中的5%至100%梯度的MeCN中缓冲至pH 10的2mM碳酸氢铵组成的流动相在0.75分钟内以1.0mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Waters UPLC®BEHTM C18,2.1×100mm,1.7μm组成。实验在40℃下运行。

[2068] 方法G是指使用由在水中的0.1%甲酸:乙腈(10:90)的3%至100%梯度中的在水中的0.1%甲酸(pH=2.70)组成的流动相在3.00分钟内以0.8mL/分钟的流量进行的低pH分析。固定相由C18,50×2.1mm,1.6μm柱组成。实验在35℃下运行。

[2069] 方法H是指使用由在水中的梯度MeCN中的5mM碳酸氢铵(pH 7.35)组成的流动相在3.0分钟内以0.5mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由C18,50×2.1mm,2.5μm组成。实验在35℃下运行。

[2070] 方法I是指使用由在水中的梯度MeCN中的5mM碳酸氢铵(pH 7.35)组成的流动相在3.0分钟内以0.5mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由C18,50×2.1mm,2.5μm组成。实验在35℃下运行。

[2071] 方法J是指使用由在1%至100%梯度的MeCN中缓冲至pH 10的2mM碳酸氢铵组成的流动相在1.35分钟内以1mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Waters UPLC®BEHTM C18 2.1×30mm,1.7μm组成。实验在40℃下运行。

[2072] 方法K是指使用由在水中的0.1%甲酸:乙腈中的0.1%甲酸的5%至100%梯度中的在水中的0.1%甲酸组成的流动相在5.4分钟内以0.6mL/分钟的流量进行的低pH分析。固定相由Phenomenex Kinetex Core-Shell C8 50×2.1mm,2.6um(由“安全防护”柱保护)组成。实验在40℃下运行。

[2073] 方法L是指使用由在水中的0.1%甲酸:乙腈中的0.1%甲酸的5%至100%梯度中的在水中的0.1%甲酸组成的流动相在1.1分钟内以0.9mL/分钟的流量进行的低pH分析。固定相由Waters UPLC®BEHTM C18 2.1×50mm,1.7μm组成。实验在40℃下运行。

[2074] 方法M是指使用由在水中的0.1%甲酸:乙腈中的0.1%甲酸的5%至100%梯度中的在水中的0.1%甲酸组成的流动相在2.25分钟内以1.2mL/分钟的流量进行的低pH分析。固定相由Phenomenex Kinetex Core-Shell C8 50×2.1mm,2.6um组成。实验在40℃下运行。

[2075] LC04_ABF3是指使用由在水中的50%至100%梯度的乙腈中缓冲至pH 10的5mM碳酸氢铵组成的流动相在2.70分钟内以1.0mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Waters UPLC®C18 4.6×50mm,3.5μm组成。实验在30℃下运行。

[2076] LC04_ABR2是指使用由在水中的10%至100%梯度的乙腈中缓冲至pH 10的5mM碳酸氢铵组成的流动相在9.0分钟内以1.0mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Waters UPLC®BEH™ C18 4.6×150mm,3.5μm组成。实验在30℃下运行。

[2077] LC03_ABR2是指使用由在水中的3%至100%梯度的乙腈中缓冲至pH 10的5mM碳酸氢铵组成的流动相在3.0分钟内以0.5mL/分钟的流量进行的高pH分析。固定相由Waters UPLC®BEH™ C18 2.1×50mm,2.5μm组成。实验在30℃下运行。

[2078] UC02_FAR1是指使用由在水中的0.1%甲酸:水中的乙腈(10:90)的3%至100%梯度中的在水中的0.1%甲酸(pH=2.70)组成的流动相在3.00分钟内以0.8mL/分钟的流量进

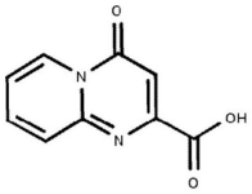
行的低pH分析。固定相由Waters UPLC® BEH™ C18 2.1×50mm,2.5μm组成。实验在30℃下运行。

[2079] 实施例中使用了以下制备型HPLC方法：

[2080] 制备方法A是指使用由在水中的10％至95％梯度的MeCN中的0.1％甲酸组成的流动相在14.4分钟内以40mL/分钟的流量进行的低pH纯化。固定相由Waters Sunfire C18,30×100mm,10μm组成。

[2081] 制备方法B是指使用由在水中的30％至95％梯度的MeCN中的0.2％氢氧化铵组成的流动相在10分钟内以40mL/分钟的流量进行的高pH纯化。固定相由Waters XBridgeTM C18 OBDTM,30×100mm,10μm组成。

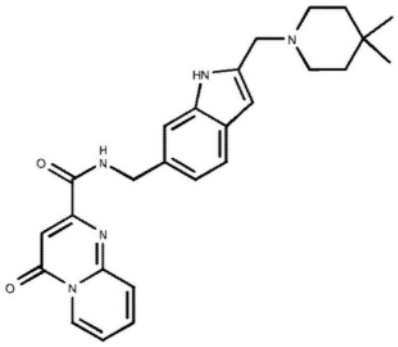
[2082] 中间体1:4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸

[2083] 

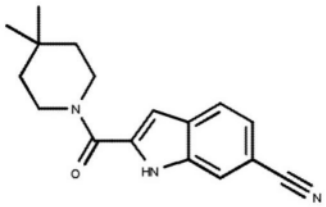
[2084] 在室温下将4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯[Tetrahedron(2014),70(17),2761-2765](3.94g,19.3mmol)溶解在氯化氢溶液(8M,7.5mL)中(在添加时注意到放热),并将混合物在回流下加热2小时。将混合物冷却至室温,并通过过滤收集沉淀并在真空下干燥,以得到作为白色固体的标题化合物(3.00g,81％)。

[2085] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z＝191.1(M+H)$^+$,RT＝0.32分钟

[2086] 实施例1:N-({2-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2087] 

[2088] 步骤1:2-(4,4-二甲基哌啶-1-羰基)-1H-吲哚-6-甲腈

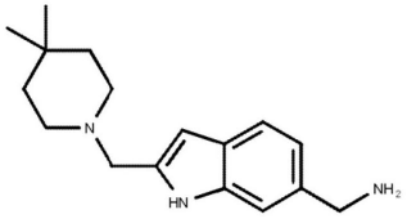
[2089] 

[2090] 将HATU(809mg,2.13mmol)添加至6-氰基-1H-吲哚-2-羧酸(330mg,1.77mmol)和DIPEA(1.5mL,8.86mmol)在DMF(26mL)中的混合物,将混合物在环境温度下搅拌5分钟,随后添加4,4-二甲基哌啶盐酸盐(292mg,1.95mmol),并将混合物在环境温度下搅拌1小时。将混合物用EtOAc和H_2O萃取,分离层,将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,将有机层用盐水洗涤、

经$MgSO_4$干燥并浓缩。通过碱性反相HPLC纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(100mg，20％)。

[2091] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z＝281.95$(M+H)^+$,RT＝1.20分钟

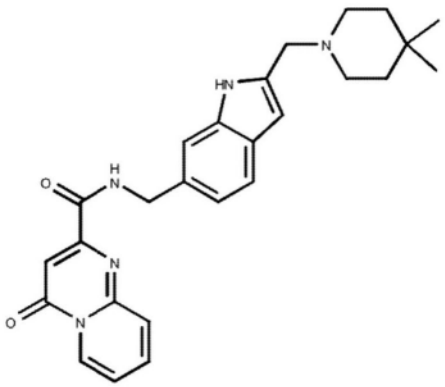
[2092] 步骤2:[2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲胺

[2093] 

[2094] 在0℃下将氢化铝锂(2M在THF中，0.22mL，0.44mmol)添加至2-(4,4-二甲基哌啶-1-羰基)-1H-吲哚-6-甲腈(100mg，0.355mmol)在无水THF(2mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌，随后温热至室温并搅拌1小时。添加另外的氢化铝锂(2M在THF中，0.22mL，0.44mmol)，并将混合物在环境温度下搅拌67小时。将反应冷却至0℃并用H_2O(2mL)、NaOH(1M，2mL)和H_2O(6mL)逐滴处理。将混合物搅拌10分钟，过滤，并将滤饼用THF洗涤。将滤液浓缩并通过酸性反相色谱纯化，以得到作为黄色固体的标题化合物(86mg，89％)。

[2095] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z＝272.1$(M+H)^+$,RT＝0.31分钟

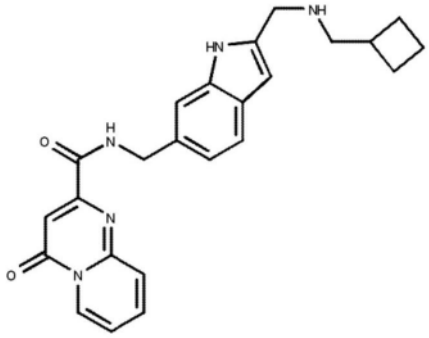
[2096] 步骤3:N-({2-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2097] 

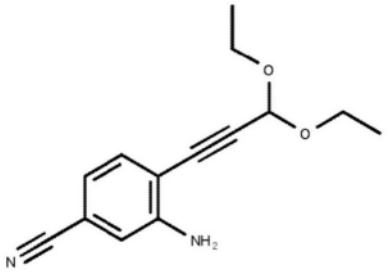
[2098] 将HATU(80mg，0.210mmol)添加至4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸中间体1(60％，61mg，0.19mmol)和DIPEA(0.15mL，0.88mmol)在DMF(2.6mL)中的混合物中，将混合物在环境温度下搅拌5分钟，随后添加[2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲胺(48mg，0.18mmol)，并将混合物在环境温度下搅拌1小时。添加另外的HATU(45mg)并继续搅拌2小时。将混合物在EtOAc与H_2O之间分配，分离层，并将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将有机层用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥并在真空下浓缩。将粗物质通过制备型HPLC(方法B)纯化，以得到作为白色固体的标题化合物(4.0mg，5.1％)。

[2099] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z＝444.3$(M+H)^+$,RT＝4.59分钟

[2100] 实施例2:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2101] 

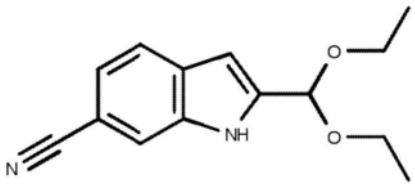
[2102] 步骤1:3-氨基-4-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)苄腈

[2103] 

[2104] 在环境温度下向3-氨基-4-碘苯甲腈(8.00g,32.8mmol)在无水THF(40mL)和三乙胺(80mL,0.574mol)中的溶液添加$Pd_2(PPh_3)_2Cl_2$(230mg,0.328mmol)和三苯基膦(172mg,0.656mmol)。通过将氮气鼓泡到溶液中使溶液脱气,持续20分钟。随后顺序添加碘化铜(I)(125mg,0.66mmol)和3,3-二乙氧基丙-1-炔(5.04g,39.3mmol),并将反应物在氮气氛下搅拌18小时。通过过滤收集沉淀物(三乙胺盐酸盐)并用EtOAc(约20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将剩余物通过SiO_2上色谱[Biotage KP-Sil 100g,用在庚烷中的0%至50%EtOAc洗脱]纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩,以得到作为橙色油状物的标题化合物(8.19g,定量)。

[2105] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=262.3$(M+H)^+$,RT=1.65分钟。

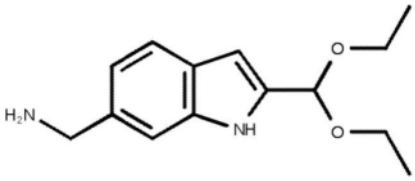
[2106] 步骤2:2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-甲腈

[2107] 

[2108] 在0℃下向3-氨基-4-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)苄腈(8.00g,31.1mmol)在NMP(99mL)中的搅拌溶液添加叔丁醇钾(6.98g,62.2mmol)(溶液颜色从橙色变为深红色)。在温热至室温之后,将溶液在环境温度下搅拌16小时。添加饱和氯化铵水溶液(25mL)并将所得混合物在EtOAc(250mL)与水(250mL)之间分配。分离层并将有机层用水(2×200mL)再洗涤两次。将有机层经硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到棕色油状物。将第一水层用EtOAc(200mL)再萃取并分离层。将有机层用水(2×200mL)洗涤两次。将有机层经硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到橙色油状物。将粗物质通过SiO_2上色谱[BIOTAGE KP-Sil 100g,用在庚烷中的0%至50%EtOAc洗脱]纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩。将剩余物(黄色固体)从EtOAc/庚烷中重结晶,以得到作为无色结晶固体的标题化合物(5.86g,24.0mmol,77%)。

[2109] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=262.3(M+H)$^+$,RT=1.69分钟。

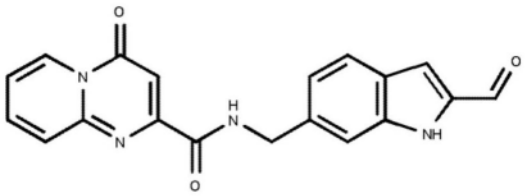
[2110] 步骤3:[2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲胺

[2111] 

[2112] 向2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-甲腈(5.8g,24mmol)在乙醇(70mL)中的脱气溶液添加在MeOH中的氨(7M,20mL,0.14mmol)并将反应物脱气并用氮气回填3次。添加雷尼镍(Raney nickel)(假定为50%,约5.4g,0.1mmol)并将反应物抽真空并用氮气回填3次。最后一次将烧瓶抽真空并置于氢气氛下并在环境温度下搅拌3小时。添加更多的雷尼镍(约2.7g),并将反应物抽真空并置于氢气氛下并在环境温度下搅拌16小时。通过过滤(通过Kieselguhr)除去催化剂并用甲醇(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到作为无色油状物的在静置时结晶的标题化合物(5.96g,100%)。

[2113] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=247.3(M-H)$^-$,RT=2.74分钟。

[2114] 步骤4:N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2115] 

[2116] 向4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(455mg,2.39mmol)(中间体1)和DIPEA(1.0mL,5.98mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液添加HATU(910mg,2.39mmol)。观察到颜色从无色变为绿色并形成混悬液。在环境温度下搅拌另外30分钟之后,将[2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲胺(500mg,1.99mmol)在DMF(5mL)中的溶液逐滴添加至反应物。观察到颜色从绿色变为红色并且反应物变得均匀,并在环境温度下搅拌过夜。

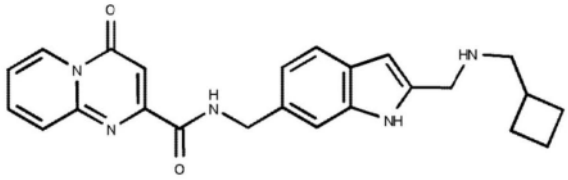
[2117] 将混合物在EtOAc(100mL)与饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)之间分配。分离有机层,用水(80mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,以得到黏稠的红色油状物。

[2118] 将粗产物溶解在THF(10mL)中,添加水(1mL)和乙酸(0.5mL)并将混合物在环境温度下搅拌2小时。

[2119] 在真空中除去THF并将水(10mL)添加至所得混合物,导致另外的固体沉淀出来。通过用水(2×5mL)随后是乙醚(3×5mL)洗涤来收集棕色固体,并在真空下干燥,以得到作为棕色固体的标题化合物(520mg,75%)。

[2120] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=347.2(M+H)$^+$,RT=2.37分钟。

[2121] 步骤5:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

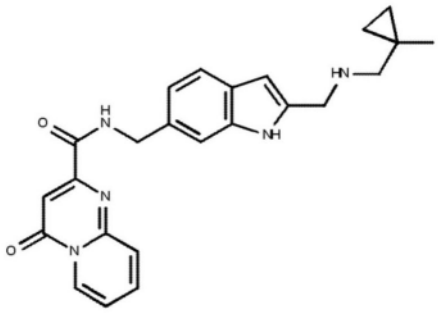
[2122] 

[2123] 在环境温度下将N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(185mg,0.53mmol)、DCE(5mL)和1-环丁基甲胺(0.13mL,1.0mmol)装入压力小瓶。将小瓶密封并将混合物在65℃下搅拌2小时。在冷却至室温之后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(340mg,1.85mmol)并将混合物加热至65℃持续2小时。

[2124] 将混合物在EtOAc(40mL)与饱和碳酸氢钠溶液(30mL)之间分配。分离有机层,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物(淡黄色油状物)通过反相色谱(基本方法,SNAP ULTRA30g柱,用MeCN+0.1%NH_3/H_2O+0.1%NH_3,10%至90%洗脱)纯化。将包含所期望产物的级分冷冻干燥过夜,以得到作为灰白色固体的标题化合物(85mg,38%)。

[2125] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=416.4$(M+H)^+$,RT=3.14分钟。

[2126] 实施例6:N-[[2-[[(1-甲基环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2127] 

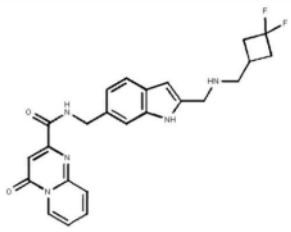
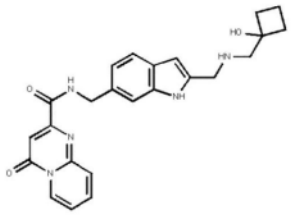
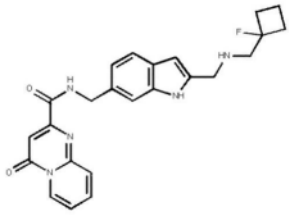
[2128] 将(1-甲基环丙基)甲胺盐酸盐(70mg,0.577mmol)添加至在压力小瓶中的N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(100mg,0.289mmol)在DCE(7mL)中的溶液,并将RM在60℃下搅拌3小时。添加(1-甲基环丙基)甲胺盐酸盐(70mg,0.577mmol)以及N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.30mL,1.73mmol),并将反应物在60℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温并在5分钟内逐滴添加至$NaBH_4$(11mg,0.289mmol)在乙醇(2.5mL)中的溶液。将混合物在环境温度下搅拌过夜。逐滴添加在乙醇(2.5mL)中的$NaBH_4$(11mg,0.289mmol),并将反应物在环境温度下搅拌另外1小时。将混合物用水(30mL)淬灭,用DCM(3×40mL)萃取,通过Telos相分离器并在真空中浓缩。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,并将包含产物的级分合并,在真空中浓缩并冷冻干燥过夜,以得到作为浅黄色固体的标题化合物(70mg,59%)。

[2129] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=416.5$(M+H)^+$,RT=3.16分钟

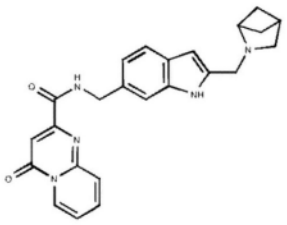
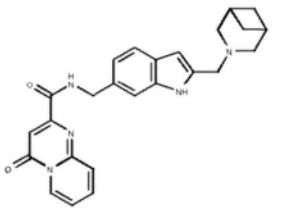
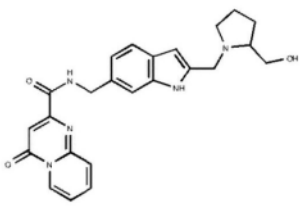
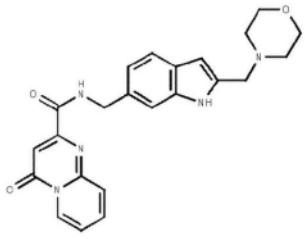
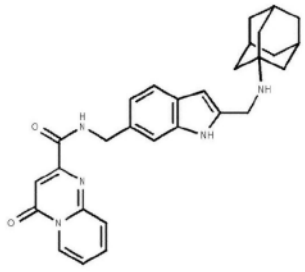
[2130] 使用商业胺或所述中间体以与实施例2和3相同的方式制备表1中的化合物。

[2131] 表1

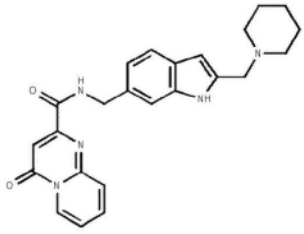
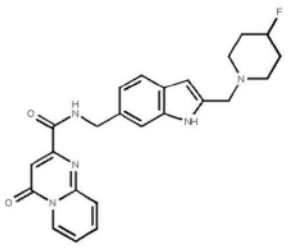
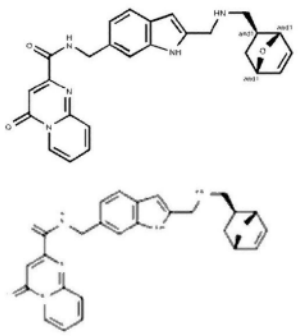
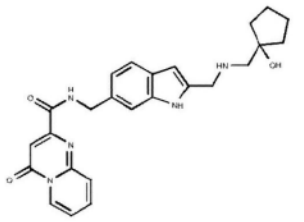
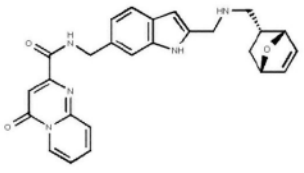
[2132]

化合物编号	名称	结构	LCMS方法	LCMS保留时间	质量离子
3	N-[[2-[[(3,3-二氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.98	452.4
4	N-[[2-[[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.54	432.5
5	N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.01	434.4

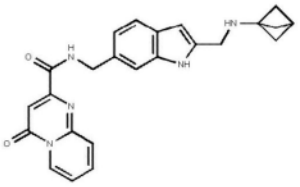
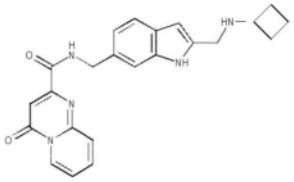
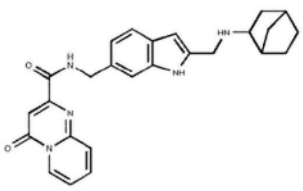
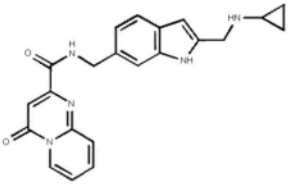
[2133]

7	N-[[2-(2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.96	414.4
8	N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.67	428.4
9	N-[[2-[[2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.66	432.4
10	N-[[2-(吗啉代甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.52	418.3
11	N-[[2-[(1-金刚烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	4.02	482.5

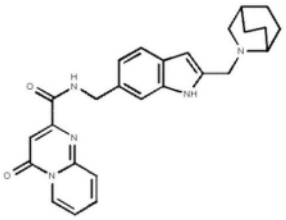
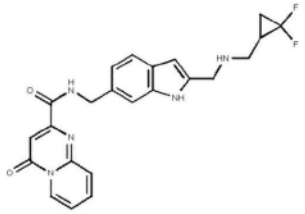
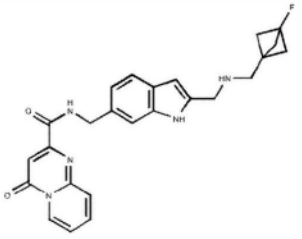
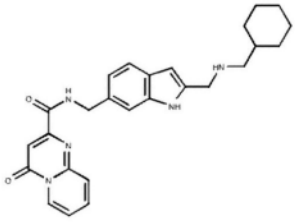
[2134]

12	4-氧代-N-[[2-(1-哌啶基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.29	416.4
13	N-[[2-[(4-氟-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.00	434.4
14	4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2S,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.62	456.5
15	N-[[2-[[(1-羟基环戊基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.74	446.4
16	4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2R,4S)-7-		C	2.57	456.4

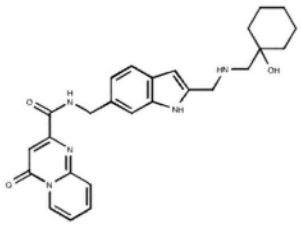
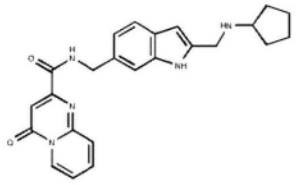
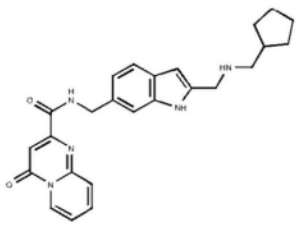
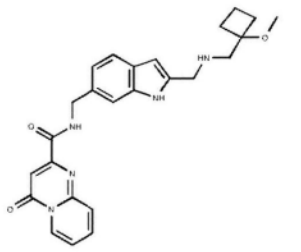
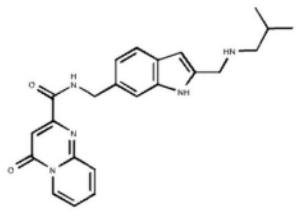
[2135]

	氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺				
17	N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.06	414.4
18	N-[[2-[(环丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.90	402.4
19	N-({2-[({双环[2.2.1]庚烷-2-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.52	442.4
20	N-[[2-[(环丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶		C	2.69	388.4

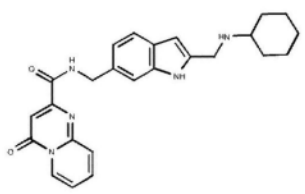
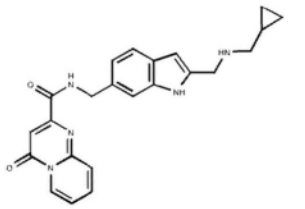
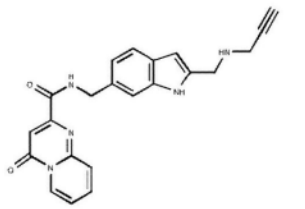
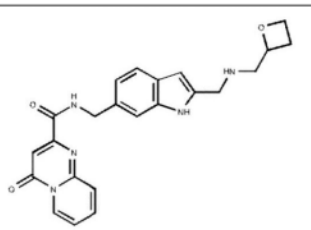
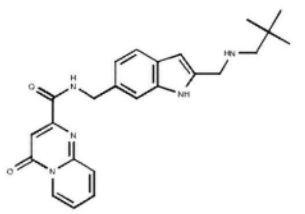
[2136]

	-2-甲酰胺				
21	N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.69	442.4
22	N-[[2-[[(2,2-二氟环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.82	438.3
23	N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.01	446.4
24	N-[[2-[(环己基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.68	444.5

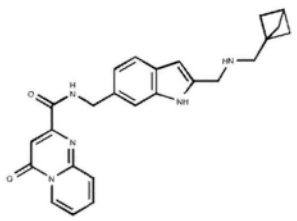
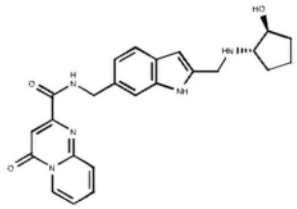
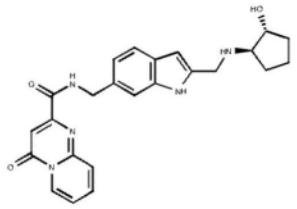
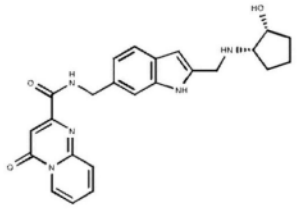
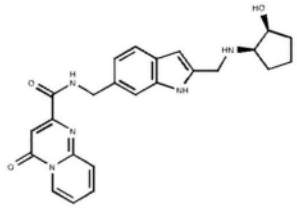
[2137]

25	N-[[2-[[(1-羟基环己基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.98	460.5
26	N-[[2-[(环戊基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.10	416.5
27	N-[[2-[(环戊基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.40	430.5
28	N-[[2-[[(1-甲氧基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.91	446.5
29	N-[[2-[(异丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.06	404.5

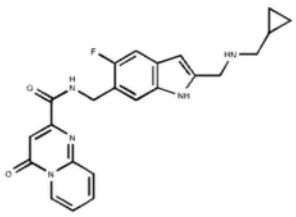
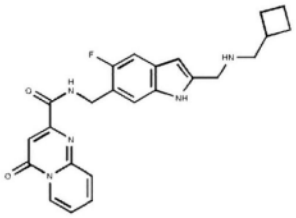
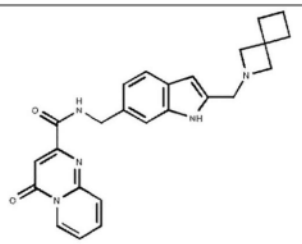
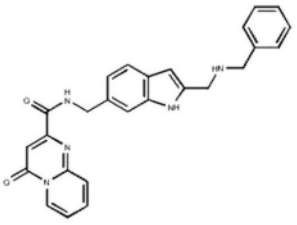
[2138]

30	N-[[2-[(环己基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.29	430.5
31	N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.81	402.5
32	4-氧代-N-[[2-[(丙-2-炔基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.51	386.3
33	N-[[2-[(氧杂环丁烷-2-基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.33	418.5
34	N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.37	418.5

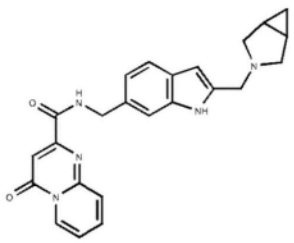
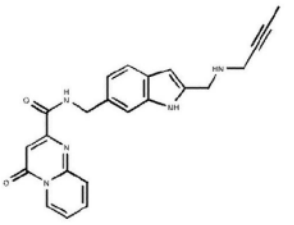
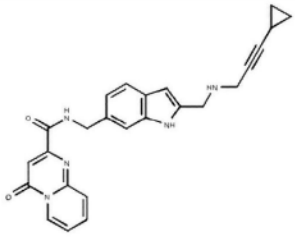
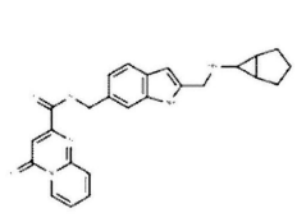
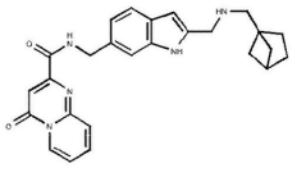
[2139]

35	N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.23	428.4
36	N-{[2-({[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		D	3.15	432.3
37	N-{[2-({[(1R,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		D	3.15	432.3
38	N-{[2-({[(1S,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		D	3.39	432.3
39	N-{[2-({[(1R,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-		D	3.38	432.3

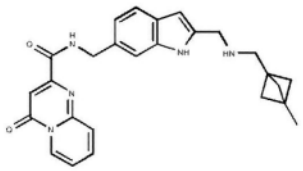
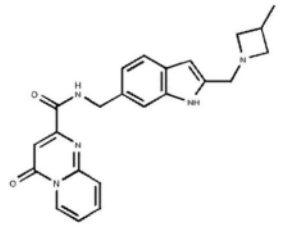
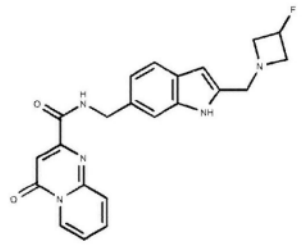
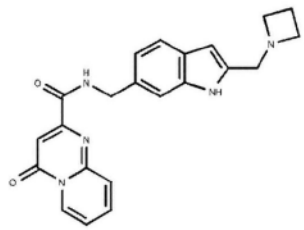
[2140]

	吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺				
40	N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.99	420.5
41	N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.28	434.5
67	N-[[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.26	428.4
68	N-[[2-[(苄基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.16	438.5

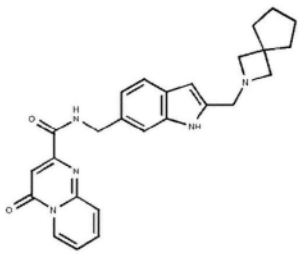
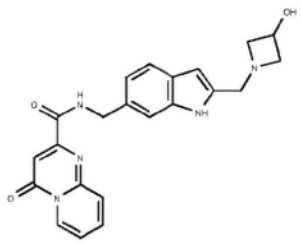
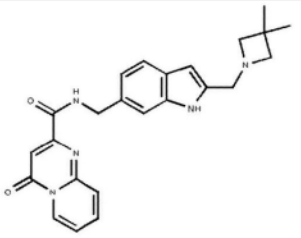
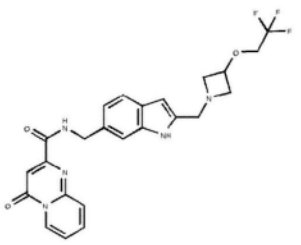
[2141]

69	N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.30	414.4
73	N-[(2-{[(丁-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.74	400.474
74	N-[(2-{[(3-环丙基丙-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.03	426.4
75	N-({2-[({双环[3.1.0]己烷-6-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.26	428.5
76	N-[(2-{[({双环[2.1.1]己烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚		E	1.87	442.4

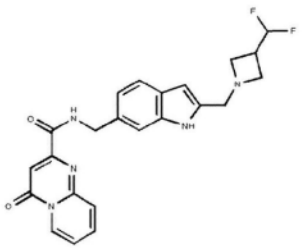
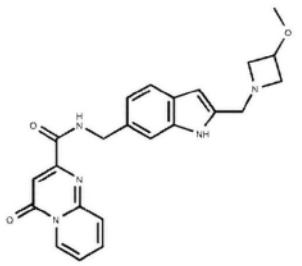
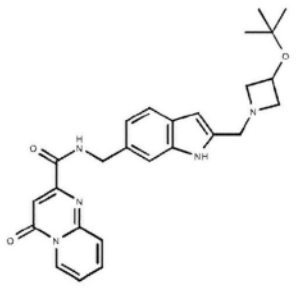
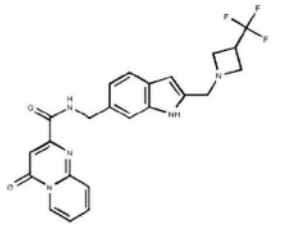
[2142]

	-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺				
77	N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.52	442.6
78	N-({2-[(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.94	402.4
79	N-({2-[(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.63	406.4
80	N-({2-[(氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.73	388.5

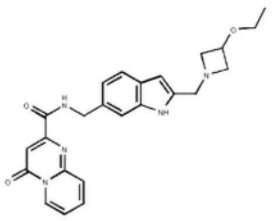
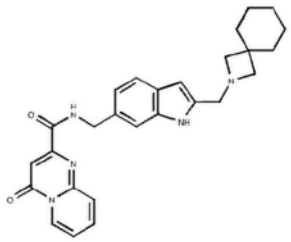
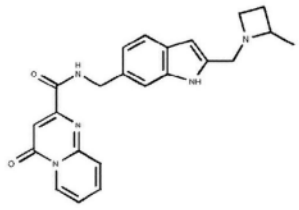
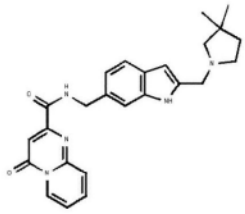
[2143]

81	N-{[2-({2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.53	442.5
82	N-({2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.10	404.4
83	N-({2-[(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.20	416.4
84	4-氧代-N-[(2-{[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.16	486.5

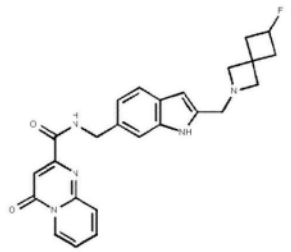
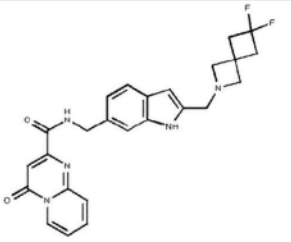
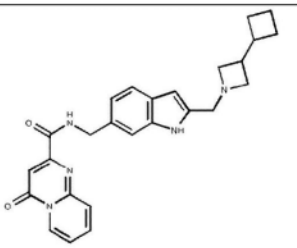
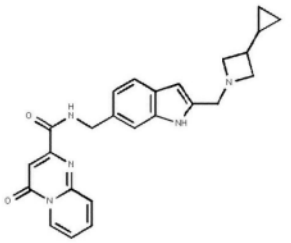
[2144]

85	N-[(2-{[3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.92	438.4
86	N-({2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.58	418.5
87	N-[(2-{[3-(叔丁氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.18	460.6
88	4-氧代-N-[(2-{[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.11	456.4

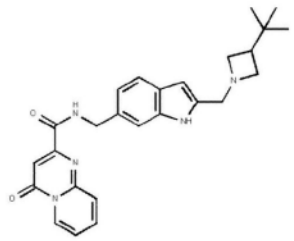
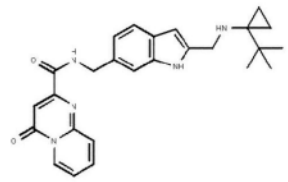
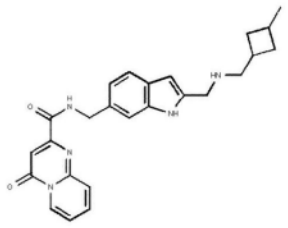
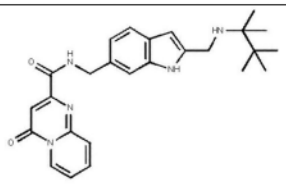
[2145]

89	N-({2-[(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.80	432.5
90	N-{[2-({2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.77	456.5
91	N-({2-[(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.94	402.4
92	N-({2-[(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.63	430.7

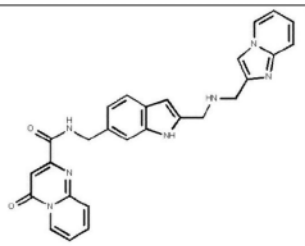
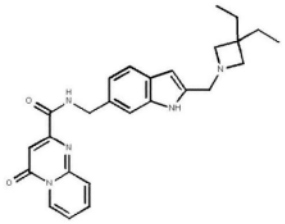
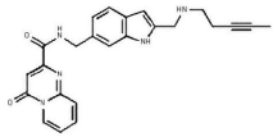
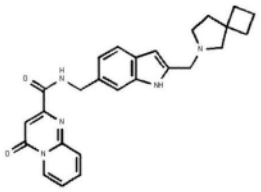
[2146]

93	N-{[2-({6-氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.00	446.4
94	N-{[2-({6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.10	464.5 95
95	N-({2-[(3-环丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.63	442.8
96	N-({2-[(3-环丙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.31	429.1

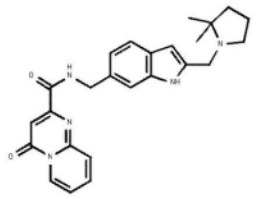
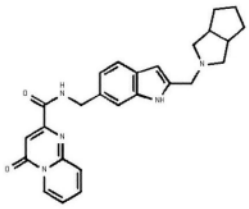
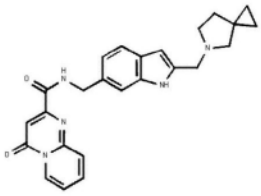
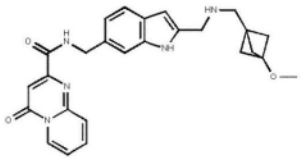
[2147]

97	N-({2-[(3-叔丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		E	1.94	444.5
98	N-[(2-{[(1-叔丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	4.19	444.6
99	N-{[2-({[(3-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.51	430.7
100	4-氧代-N-[(2-{[(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	4.21	446.8

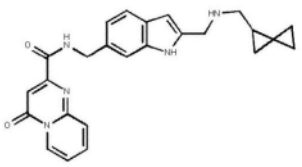
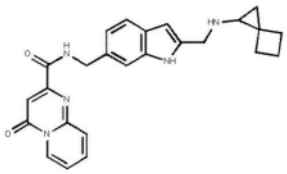
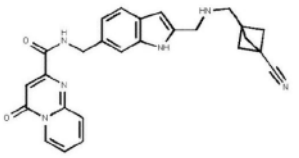
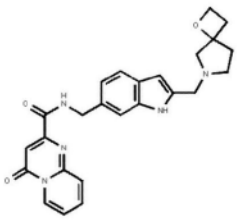
[2148]

101	N-[(2-{[({咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.55	478.5
102	N-({2-[(3,3-二乙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		E	1.92	444.5
103	4-氧代-N-[(2-{[(戊-3-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.91	414.5
104	N-{[2-({6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	4.01	442.7

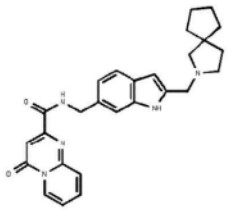
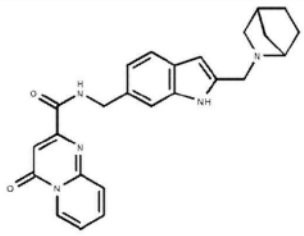
[2149]

105	N-({2-[(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.66	430.6
106	N-{[2-({八氢环戊[c]吡咯-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.69	442.8
107	N-{[2-({5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.28	428.5
108	N-[(2-{[({3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.96	458.6

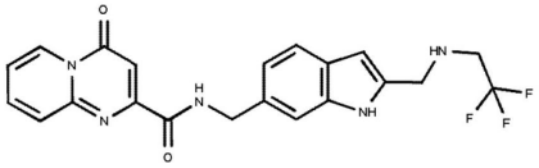
[2150]

109	4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.2]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.49	428.5
110	4-氧代-N-({2-[({螺[2.3]己烷-1-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.35	428.5
111	N-[(2-{[({3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.89	453.5
112	N-{[2-({1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.65	444.5

[2151]

113	N-{[2-({2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.88	456.5
139	N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.39	428.4

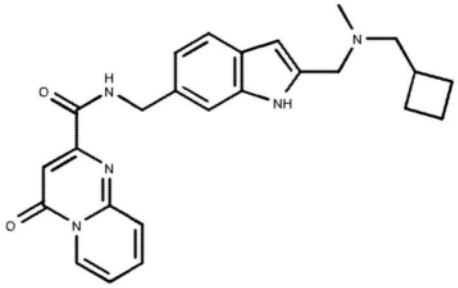
[2152] 实施例42:4-氧代-N-[[2-[(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2153] 

[2154] 将2,2,2-三氟乙胺(25μL,0.318mmol)添加至在压力小瓶中的N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺实施例2步骤4(55mg,0.159mmol)在DCE(4mL)和1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(2mL)中的溶液,并将混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温并用2,2,2-三氟乙胺(25μL,0.318mmol)再处理并置于50℃下搅拌2.5小时。将混合物冷却至室温并在5分钟内逐滴添加至$NaBH_4$(18mg,0.476mmol)在乙醇(2mL)中的溶液。将混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用$NaBH_4$(18mg,0.476mmol)再处理并置于环境温度下搅拌1小时15分钟。将混合物用水(30mL)淬灭并用DCM(3×40mL)萃取。将合并的有机层通过Isolute相分离器并在真空中浓缩。将粗物质通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(40.2mg,59%)。

[2155] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=430.3$(M+H)^+$,RT=2.94分钟

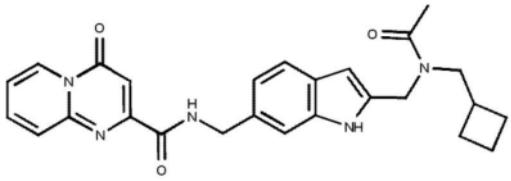
[2156] 实施例70:N-[[2-[[环丁基甲基(甲基)氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2157] 

[2158] 在环境温度下向N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(200mg,0.481mmol)在氯仿(3mL)和2-丙醇(1mL)中的溶液添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.25mL,1.44mmol)和甲基碘(30μL,0.481mmol)并将混合物搅拌4小时。将混合物在减压下浓缩至干。将剩余物溶解在MeOH(3mL)中并通过制备型HPLC(方法B)纯化。将包含产物的级分合并并在减压下浓缩至干。将剩余物溶解在乙腈和水的1:1混合物(4mL)中并冻干,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(65mg,31%)。

[2159] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=430.4$(M+H)^+$,RT=3.62分钟

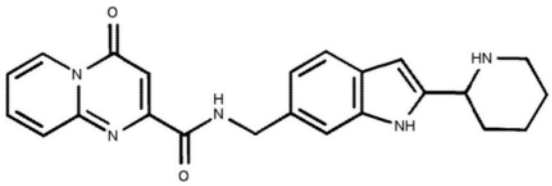
[2160] 实施例43:N-[(2-{[N-(环丁基甲基)乙酰氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2161] 

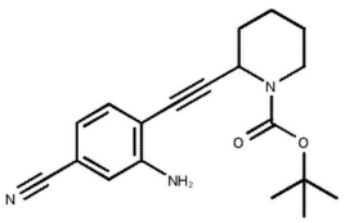
[2162] 在环境温度下向N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺实施例2(150mg,0.350mmol)和N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.18mL,1.05mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加乙酸酐(36μL,0.385mmol)并将混合物搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩至干。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(139mg,85.9%)。

[2163] 方法E:LC-MS(电喷雾):m/z=458.2$(M+H)^+$,RT=3.01分钟

[2164] 实施例44:4-氧代-N-{[2-(哌啶-2-基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2165] 

[2166] 步骤1:2-[2-(2-氨基-4-氰基-苯基)乙炔基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

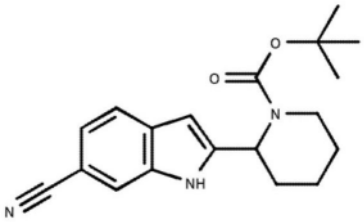
[2167] 

[2168] 在室温下向3-氨基-4-碘苯甲腈(1.05g,4.30mmol)在无水THF(5mL)和三乙胺

(10mL,71.7mmol)中的溶液添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(30mg,0.0430mmol)和三苯基膦(23mg,0.0861mmol)。通过将氮气鼓泡到溶液中15分钟使溶液脱气。随后顺序添加碘化铜(I)(16mg,0.0861mmol)和2-乙炔基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.99g,4.73mmol),并将反应物在氮气氛下搅拌4小时。通过过滤收集沉淀物(三乙胺氢碘酸盐)并用EtOAc(约20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将剩余物通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至50%EtOAc洗脱)纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩。将橙色固体与庚烷一起研磨。通过过滤收集所得固体,用庚烷(约25mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥2小时,以得到作为白色固体的标题化合物(1.03g,70%)。

[2169] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=651.5$(2M+H)^+$,RT=4.21分钟

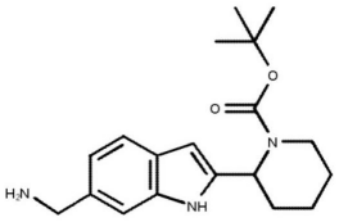
[2170] 步骤2:2-(6-氰基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2171] 

[2172] 在0℃下向2-[2-(2-氨基-4-氰基-苯基)乙炔基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g,3.07mmol)在无水NMP(12mL)中的搅拌溶液添加2-甲基丙-2-醇酸钾(0.69g,6.15mmol)(溶液的颜色在数秒钟内从无色变为橙色)。在氮气氛下温热至室温16小时之后。添加氯化铵(饱和,5mL)并将所得混合物在EtOAc(100mL)与水(80mL)之间分配。分离有机层,并将水层用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用水(2×50mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物(棕色固体)通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至50%EtOAc洗脱)纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩。将剩余物(橙色固体)与庚烷一起研磨。通过真空过滤收集所得固体,用庚烷(10mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥2小时,以得到作为白色固体的标题化合物(875mg,87%)。

[2173] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=326.3$(M+H)^+$,RT=4.19分钟

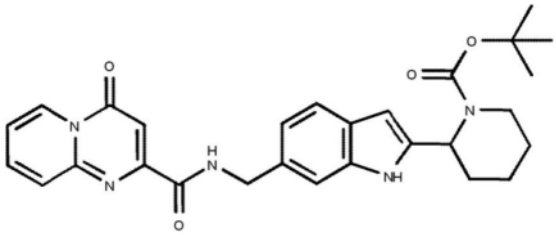
[2174] 步骤3:2-[6-(氨基甲基)-1H-吲哚-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2175] 

[2176] 使用实施例2步骤3中描述的化学方法,从2-(6-氰基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯制备标题化合物(785mg,83%)。

[2177] 方法E:LC-MS(电喷雾):m/z=330.2$(M+H)^+$,RT=2.22分钟。

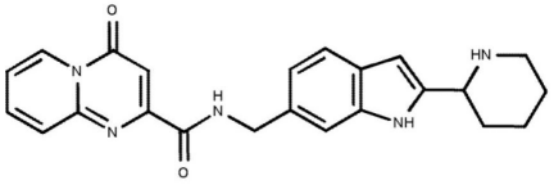
[2178] 步骤4:2-{6-[({4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基}甲酰氨基)甲基]-1H-吲哚-2-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2179] 

[2180] 向4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(135mg,0.711mmol)(中间体1)、N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.11mL,0.647mmol)和2-[6-(氨基甲基)-1H-吲哚-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(213mg,0.647mmol)在无水DMF(4mL)中的溶液添加HATU(246mg,0.647mmol),将混合物在环境温度下搅拌2小时。将混合物在EtOAc(60mL)与水(40mL)之间分配。分离有机层,用水(40mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩至干。将剩余物通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至100%EtOAc洗脱)纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(313mg,92%)。

[2181] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=502.4$(M+H)^+$,RT=3.89分钟

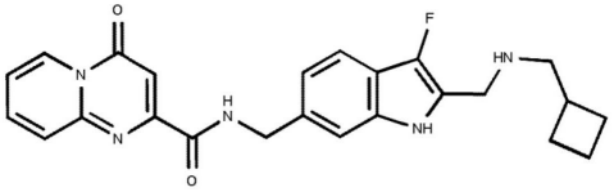
[2182] 步骤5:4-氧代-N-{[2-(哌啶-2-基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2183] 

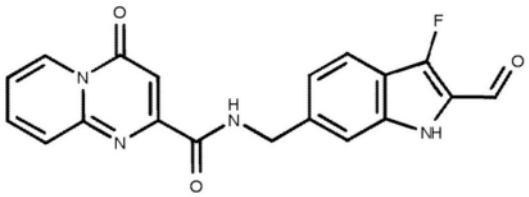
[2184] 将2-{6-[({4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基}甲酰氨基)甲基]-1H-吲哚-2-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(96%,313mg,0.599mmol)在二氧六环中的4M HCl(4.5mL)中的溶液在40℃下搅拌2小时[溶液变成深红色并且停止产生气体]。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩至干。将剩余物溶解在MeOH(3mL)中并通过制备型HPLC(方法B)。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩至干。将剩余物溶解在乙腈(2mL)和水(2mL)中并冻干,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(120mg,49%)。

[2185] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=402.5$(M+H)^+$,RT=2.77分钟

[2186] 实施例45:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-3-氟-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2187] 

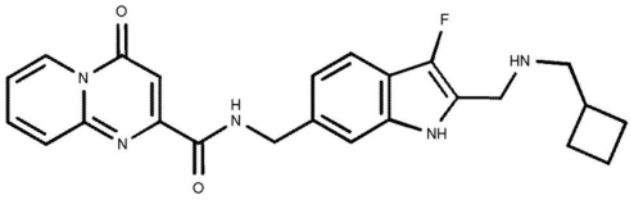
[2188] 步骤1:N-[(3-氟-2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2189] 

[2190] 在室温下向N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(95%,530mg,1.45mmol)在无水NMP(10mL)中的溶液添加1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(515mg,1.45mmol),并将混合物搅拌3天。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(50mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化。将包含产物的级分合并并浓缩至干,以得到作为米色固体的标题化合物(97mg,15%)。

[2191] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=365.3$(M+H)^+$,RT=2.60分钟

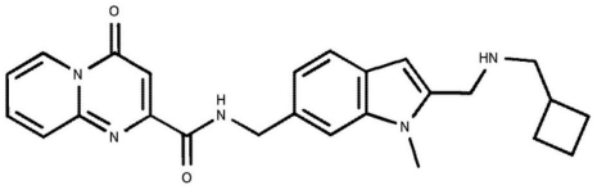
[2192] 步骤2:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-3-氟-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2193] 

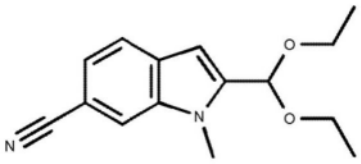
[2194] 以与实施例2步骤5相同的方式制备标题化合物(40mg,43.5%)。

[2195] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=434.4$(M+H)^+$,RT=3.29分钟

[2196] 实施例46:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2197] 

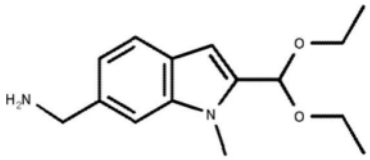
[2198] 步骤1:2-(二乙氧基甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈

[2199] 

[2200] 在0℃下向氢化钠(60%,266mg,6.65mmol)在DMF(1mL)中的浆料添加2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-甲腈(650mg,2.66mmol)在DMF(1mL)中的溶液。将反应物温热至室温10分钟,随后冷却回0℃。将甲基碘(0.33mL,5.32mmol)逐滴添加至浆料并将反应物在0℃下搅拌5分钟,随后温热至室温。将反应物搅拌1小时。将混合物冷却至0℃并通过逐滴添加水(3mL)来淬灭。将混合物用EtOAc(5mL)稀释并分离层。将水层用EtOAc(2×5mL)再萃取两次。将有机层合并并用盐水(5mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到作为黄色油状物的粗产物。将粗物质通过SiO_2上色谱[0%至50%EtOAc/庚烷]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(624mg,90%)。

[2201] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=259.1$(M+H)^+$,RT=0.68分钟

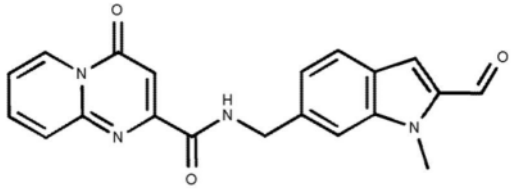
[2202] 步骤2:1-[2-(二乙氧基甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基]甲胺

[2203] 

[2204] 以与实施例2步骤3相同的方式制备标题化合物(570mg,90%)。

[2205] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=263.3(M+H)$^+$,RT=1.75分钟

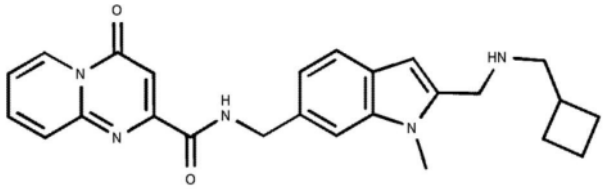
[2206] 步骤3:N-[(2-甲酰基-1-甲基-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2207] 

[2208] 将T3P(50%,1.6mL,2.61mmol)添加至4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(454mg,2.39mmol)(中间体1)、[2-(二乙氧基甲基)-1-甲基-吲哚-6-基]甲胺(570mg,2.17mmol)和DIPEA(1.9mL,10.9mmol)在DMF(10mL)中的溶液,并将混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用T3P(50%,1.6mL,2.61mmol)和DIPEA(1.9mL,10.9mmol)再处理并在环境温度下搅拌2小时。将混合物用DCM和H_2O萃取,分离层,将混合物用DCM(3×10mL)萃取,将有机层通过TELOS相分离器并浓缩。将粗物质通过SiO_2上色谱[0%至100%EtOAc/庚烷]纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(369mg,46%)。

[2209] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=361.1(M+H)$^+$,RT=1.06分钟

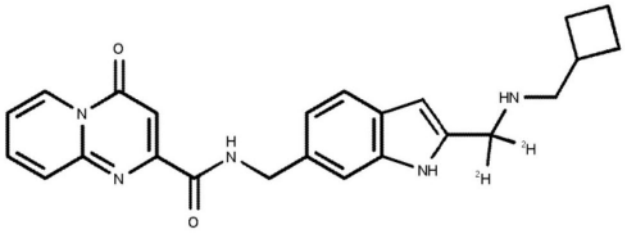
[2210] 步骤4:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2211] 

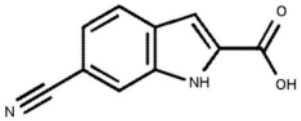
[2212] 将1-环丁基甲胺(87mg,1.02mmol)添加至N-[(2-甲酰基-1-甲基-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(184mg,0.511mmol)在1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(18.437mL)中的溶液,并将混合物在环境温度下搅拌30分钟。添加1-环丁基甲胺(87mg,1.02mmol),并将混合物在环境温度下搅拌1小时,随后将混合物加热40℃持续2小时。添加另外的1-环丁基甲胺(87mg,1.02mmol),并将混合物在环境温度下搅拌过夜。向混合物添加$NaBH_4$(58mg,1.53mmol),随后添加数滴MeOH并在环境温度下搅拌30分钟。将混合物在0℃下用MeOH(10mL)淬灭并在真空中浓缩。将剩余物在饱和$NaHCO_3$(水溶液)(10mL)与DCM(10mL)之间分配并分离相。将水相用DCM(2×10mL)萃取,并将合并的有机相通过TELOS分相器并在真空中浓缩。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(119mg,54.3%)。

[2213] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=430.6(M+H)$^+$,RT=3.42分钟

[2214] 实施例47:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)-二氘代-甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2215] 

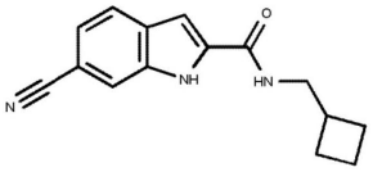
[2216] 步骤1:6-氰基-1H-吲哚-2-羧酸

[2217] 

[2218] 在环境温度下向6-氰基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(1.00g,5.00mmol)在MeOH(15mL)中的混悬液添加1M氢氧化钠(7.5mL,7.49mmol)。将混合物在40℃下搅拌2小时。在冷却至室温之后,将反应物用2M HCl(5mL)酸化并添加水(20mL)。通过真空过滤收集所得沉淀,用水(50mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥过夜,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(926mg,95%)。

[2219] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=185.2(M-H)-,RT=0.98分钟

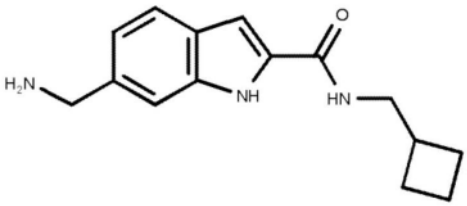
[2220] 步骤2:6-氰基-N-(环丁基甲基)-1H-吲哚-2-甲酰胺

[2221] 

[2222] 在环境温度下向6-氰基-1H-吲哚-2-羧酸(97%,626mg,3.26mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加二(咪唑-1-基)甲酮(529mg,3.26mmol)。将混合物在70℃下搅拌(大量产生气体)1小时。将混合物冷却至室温并添加1-环丁基甲胺(361mg,4.24mmol)。将混合物在环境温度下搅拌3小时。将混合物用EtOAc(10mL)稀释并过滤固体。在搅拌下向滤液添加水(50mL)和乙醚(50mL)。通过真空过滤收集所得沉淀,用水(20mL)和乙醚(20mL)洗涤,并在真空烘箱中在45℃下干燥过夜,以得到作为灰白色固体的标题化合物(550mg,63%)。

[2223] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=253.9$(M+H)^+$,RT=1.14分钟

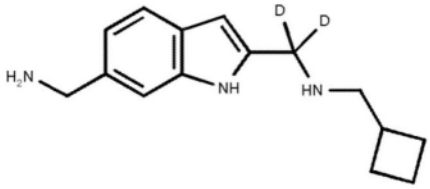
[2224] 步骤3:6-(氨基甲基)-N-(环丁基甲基)-1H-吲哚-2-甲酰胺

[2225] 

[2226] 以与实施例2步骤3相同的方式制备标题化合物(487mg,94%)。

[2227] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=258.1$(M+H)^+$,RT=2.56分钟

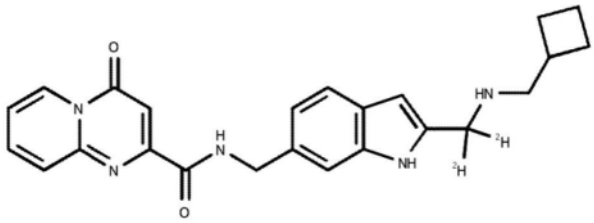
[2228] 步骤4:1-[6-(氨基甲基)-1H-吲哚-2-基]-N-(环丁基甲基)-1,1-二氘代-甲胺

[2229] 

[2230] 向四氢化($^2H_4$)铝酸锂(1-)(221mg,5.83mmol)在无水1,4-二氧六环(5mL)中的冷却(冰浴)混悬液中一次性添加6-(氨基甲基)-N-(环丁基甲基)-1H-吲哚-2-甲酰胺(150mg,0.583mmol)。去除冰浴,并将混合物在回流下搅拌3小时(加热块温度110℃)。将混合物冷却至0℃(冰浴)并通过逐滴添加THF(10mL)和水(1mL)的混合物,随后添加2MNaOH(0.2mL)来淬灭。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。通过过滤(Kieselguhr)除去固体并用THF(20mL)洗涤。将滤液干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩至干。将剩余物溶解在氯仿(2mL)中并添加庚烷(10mL)。通过真空过滤收集所得沉淀,用庚烷(5mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥2小时,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(114mg,69%)。

[2231] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=246.2$(M+H)^+$,RT=2.96分钟

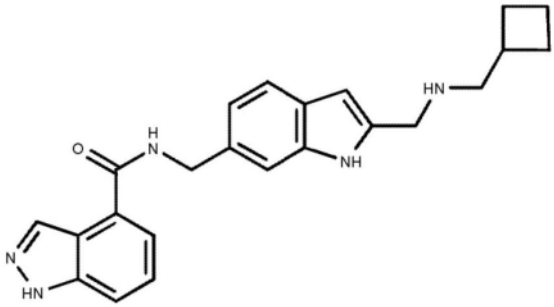
[2232] 步骤5:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)-二氘代-甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2233] 

[2234] 向4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(78mg,0.408mmol)(中间体1)、1-[6-(氨基甲基)-1H-吲哚-2-基]-N-(环丁基甲基)-1,1-二氘代-甲胺(86%,116mg,0.408mmol)和DIPEA(0.21mL,1.22mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加HATU(170mg,0.448mmol)。将反应物在环境温度下搅拌过夜。将混合物在EtOAc(600mL)与饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)之间分配。分离有机层,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过开放访问制备型HPLC方法A纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩直至除去大部分乙腈(水浴温度45℃,压力100毫巴)。将澄清溶液用饱和碳酸钠水溶液碱化并用3:1氯仿/2-丙醇(3×40mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(40mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩至干。将剩余物与乙腈一起研磨。通过真空过滤收集固体,用乙腈(10mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥过夜,以得到作为白色固体的标题化合物(63mg,36%)。

[2235] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=418.5$(M+H)^+$,RT=3.14分钟

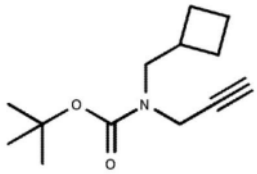
[2236] 实施例48:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吲唑-4-甲酰胺

[2237] 

[2238] 在环境温度下将N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-4-甲酰胺(150mg,0.373mmol)、DCE(4.3mL)和1-环丁基甲胺(0.091mL,0.745mmol)装入压力小瓶中。将小瓶密封,并将混合物在65℃下搅拌2小时。在冷却至室温之后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(184mg,0.866mmol)并将混合物加热至65℃持续2小时。将混合物在EtOAc(40mL)与饱和碳酸氢钠溶液(30mL)之间分配。分离有机层,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将橙色剩余物通过碱性反相色谱(SNAP Ultra 30g柱,MeCN+0.1%NH_3/H_2O+0.1%NH_3,10%至90%)纯化。将包含纯产物的级分在真空中浓缩,以得到米色剩余物。将粗物质再溶解在MeOH(1mL)和DCM(4mL)中,并添加在二氧六环中的4M HCl(1mL)。将反应物在环境温度下搅拌5小时。在真空中除去溶剂并使用首先用MeOH(10mL)并且随后用在MeOH溶液中的2M氨(10mL)洗脱的2g-SCX柱纯化粗质粉色固体。将第二滤液在真空中浓缩,以得到所期望的作为灰白色固体的产物。将该化合物冷冻干燥过夜,以得到作为灰白色粉末的标题化合物(78mg,53%)。

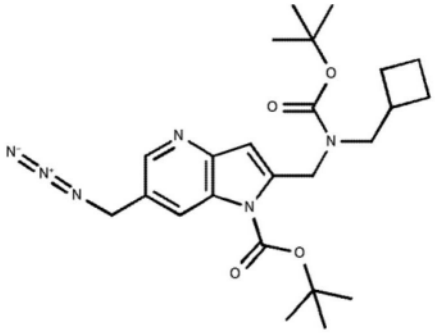
[2239] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=388.3$(M+H)^+$,RT=2.96分钟

[2240] 中间体2:N-(环丁基甲基)-N-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯

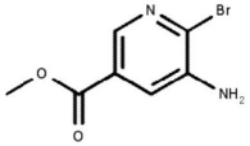
[2241] 

[2242] 在0℃下向丙-2-炔-1-基氨基甲酸叔丁酯(3.00g,19.3mmol)在无水DMF(30mL)中的溶液添加氢化钠(60%,852mg,21.3mmol)。将混合物搅拌10分钟,随后添加(溴甲基)环丁烷(2.4mL,21.3mmol)。随后将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并用乙醚(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(80mL)和盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗物质通过SiO_2上色谱[Sfar二氧化硅D柱50g;在庚烷中的0%至20%EtOAc,12CV]纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(3.12g,13.3mmol,69%)。

[2243] 中间体3:6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2244] 

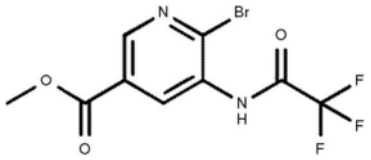
[2245] 步骤1:5-氨基-6-溴-吡啶-3-羧酸甲酯

[2246] 

[2247] 将NBS(6434mg,36.1mmol)添加至5-氨基吡啶-3-羧酸甲酯(5000mg,32.9mmol)在无水DMF(50mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌过周末。将混合物用水(250mL)稀释并用EtOAc(250mL)萃取。将合并的有机物用水(250mL)和盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥并蒸发至干。将粗物质通过SiO_2上色谱(Biotage;100g Sfar Duo;在庚烷中的0%至100% EtOAc)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(2850mg,25%)。

[2248] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=231/233$(M+H)^+$,RT=0.95分钟

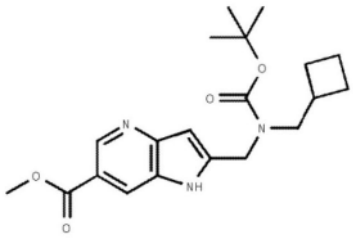
[2249] 步骤2:6-溴-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]吡啶-3-羧酸甲酯

[2250] 

[2251] 将TFAA(4.5mL,32.2mmol)添加至5-氨基-6-溴-吡啶-3-羧酸甲酯(70%,3540mg,10.7mmol)在DCM(30mL)中的溶液,并将RM在环境温度下搅拌3小时。将RM蒸发至干,以得到作为橙色油状物的甲基(5250mg,99%)。

[2252] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=327/329$(M+H)^+$,RT=1.10分钟

[2253] 步骤3:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羧酸甲酯

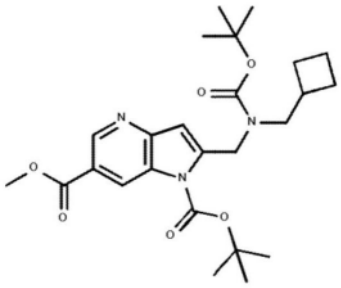
[2254] 

[2255] 将6-溴-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]吡啶-3-羧酸甲酯(66%,5250mg,10.6mmol)在无水1,4-二氧六环(11mL)中的溶液添加至N-(环丁基甲基)-N-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯(95%,2490mg,10.6mmol)(中间体2)、CuI(304mg,1.59mmol)、磷酸钾(4562mg,21.2mmol)和三苯基膦(834mg,3.18mmol)在无水1,4-二氧六环(55mL)中的混悬液。将所得混悬液用氮气脱气10分钟,随后在110℃下搅拌2小时。将混合物冷却并在减压下

浓缩。将剩余物在水(30mL)与EtOAc(30mL)之间分配。收集有机相,并将水相用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩,以得到作为棕色油状物的粗物质。将粗物质通过SiO_2上色谱(Biotage Isolera Four;100g Sfar Duo;在庚烷中的10%至60%EtOAc)纯化,随后通过SiO_2上色谱(Biotage Isolera Four;55g Sfar Amino D;在庚烷中的10%至50%EtOAc)再纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1180mg,30%)。

[2256] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=374.2$(M+H)^+$,RT=1.07分钟

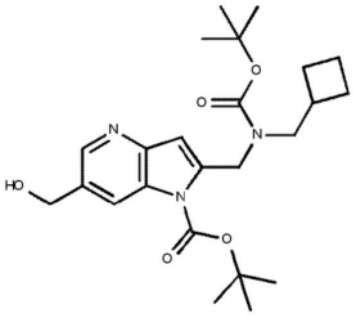
[2257] 步骤4:1-叔丁基6-甲基2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1,6-二羧酸酯

[2258] 

[2259] 将Boc酸酐(947mg,4.34mmol)添加至2-[[叔丁氧羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羧酸甲酯(1350mg,3.61mmol)在DCM(28.602mL)中的冰冷溶液,随后是DMAP(44mg,0.361mmol)。将混合物温热至室温并搅拌30分钟。添加水(50mL)并将混合物用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机物经硫酸镁干燥,蒸发至干并通过SiO_2上色谱(55g Sfar Amino D;在庚烷中的0%至50%EtOAc)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(1630mg,95%)。

[2260] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=474.3$(M+H)^+$,RT=2.28分钟

[2261] 步骤5:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-(羟甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

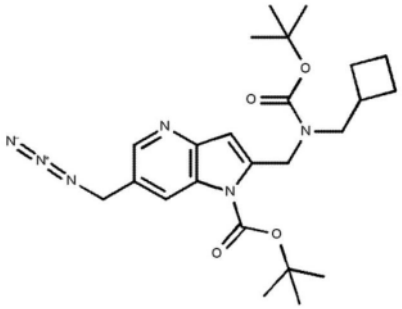
[2262] 

[2263] 在-78℃下将在DCM中的1M DIBAL(14mL,13.5mmol)添加至1-叔丁基6-甲基2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1,6-二羧酸酯(1600mg,3.38mmol)在无水DCM(32mL)中的溶液。将混合物在该温度下搅拌2小时。在-78℃下将反应物用水(10mL)淬灭。将混合物搅拌10分钟,随后温热至室温。添加水(50mL)并将混合物用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机相经硫酸镁干燥,蒸发至干并通过SiO_2上色谱(Biotage Isolera Four;55g Sfar Amino D;在庚烷中的0%至100%EtOAc)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(1160mg,74%)。

[2264] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=446.3$(M+H)^+$,RT=1.25分钟

[2265] 步骤6:6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-

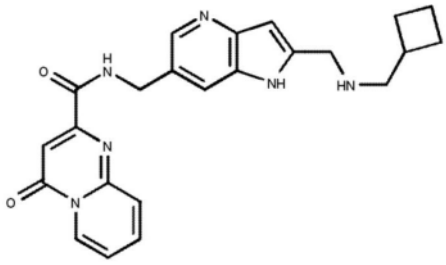
b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2266] 

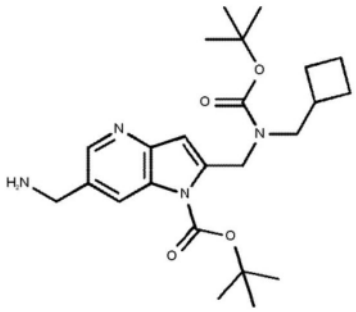
[2267] 将DPPA(241μL,1.12mmol)添加至2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-(羟甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(250mg,0.561mmol)和DBU(167μL,1.12mmol)在无水DMF(3.125mL)中的冰冷溶液。将混合物在环境温度下搅拌24小时,添加另外量的DPPA(241μL,1.12mmol)并将混合物在环境温度下搅拌18小时,随后加热至40℃持续2小时。将混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机物用盐水(25mL)洗涤,经硫酸镁干燥并蒸发至干。将粗物质通过SiO_2上色谱(Biotage Isolera Four;28g Sfar Amino D;在庚烷中的0%至100%EtOAc)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(140mg,0.24,44%)。

[2268] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=471.3$(M+H)^+$,RT=1.53分钟

[2269] 实施例49:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2270] 

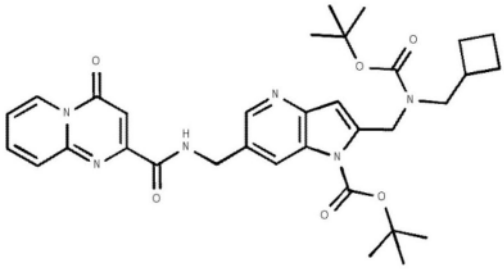
[2271] 步骤1:6-(氨基甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2272] 

[2273] 将三苯基膦(524mg,2.00mmol)添加至6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(94%,500mg,0.999mmol)(中间体3)在THF(5mL)和水(0.5mL)中的冰冷溶液。将混合物温热至室温并搅拌过夜。将混合物蒸发至干并通过碱性反相色谱纯化,以得到作为无色油状物的(55mg,12%)。

[2274] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=445.3$(M+H)^+$,RT=1.89分钟

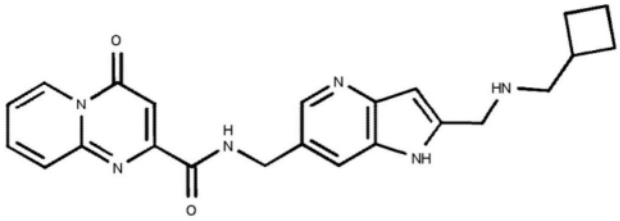
[2275] 步骤2:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羰基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2276] 

[2277] 将6-(氨基甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(55mg,0.124mmol)、4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(24mg,0.124mmol)(中间体1)、DIPEA(65μL,0.371mmol)和HATU(52mg,0.136mmol)在DMF(1mL)中的混合物在环境温度下搅拌过周末。将混合物在饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)与EtOAc(15mL)之间分配。收集有机相,经硫酸镁干燥并蒸发至干。将粗物质通过SiO_2上色谱(11g Sfar Amino D;在庚烷中的0%至100%EtOAc)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(51mg,57%)。

[2278] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=617.4$(M+H)^+$,RT=1.91分钟

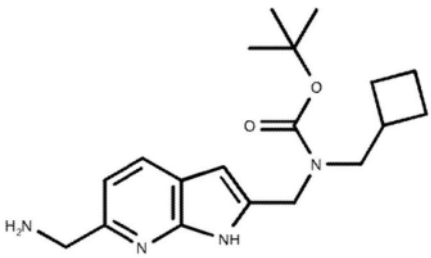
[2279] 步骤3:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2280] 

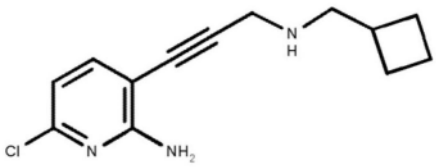
[2281] 将在二氧六环中的4M HCl(0.17mL,0.697mmol)添加至2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羰基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(86%,50mg,0.0697mmol)在DCM(0.5mL)和MeOH(0.5mL)中的溶液。将混合物在40℃下搅拌2小时,随后室温过夜。将混合物蒸发至干并通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为白色粉末的标题化合物(15mg,50%)。

[2282] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=417.3$(M+H)^+$,RT=2.32分钟

[2283] 中间体12:N-[[6-(氨基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2284] 

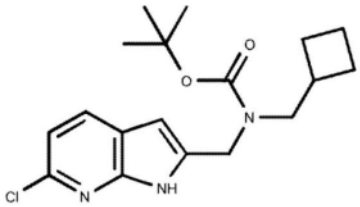
[2285] 步骤1:N-[3-(2-氨基-6-氯-3-吡啶基)丙-2-炔基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2286] 

[2287] 在环境温度下向6-氯-3-碘代吡啶-2-胺(0.96g,3.77mmol)在无水THF(5mL)和三乙胺(9.0mL,64.6mmol)中的溶液添加氯化钯(2+)-三苯基膦(1:2:2)(26mg,0.0377mmol)和三苯基膦(20mg,0.0755mmol)。通过将氮气鼓泡到溶液中15分钟使溶液脱气。随后顺序添加碘化铜(1+)(14mg,0.0755mmol)和N-(环丁基甲基)-N-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯(1.01g,4.53mmol)(中间体2),并将反应物在氮气氛下搅拌4小时。通过过滤收集沉淀(三乙胺氢碘酸盐)并用EtOAc(约20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将剩余物通过SiO_2上色谱[BIOTAGE Sfar Silica D-Duo 60μm柱,在庚烷中的0%至50%EtOAc,12CV]纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩,以得到作为橙色油状物的在静置时固化以得到棕色固体的标题化合物(1.31g,92%)。

[2288] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=350.3$(M+H)^+$,RT=4.54分钟

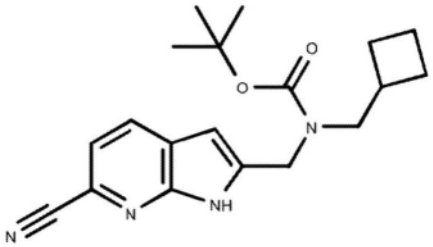
[2289] 步骤2:N-[(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2290] 

[2291] 在0℃下向N-[3-(2-氨基-6-氯-3-吡啶基)丙-2-炔基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯(93%,1.41g,3.74mmol)在无水NMP(15mL)中的搅拌溶液添加2-甲基丙烷-2-醇酸钾(0.84g,7.49mmol)(溶液颜色在数秒内从橙色变为黑色)。在温热至室温之后,将溶液在环境温度下在氮气氛下搅拌16小时。添加饱和氯化铵水溶液(5mL)并将所得混合物在EtOAc(100mL)与水(80mL)之间分配。分离有机层,并将水层用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用水(2×50mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过SiO_2上色谱[BIOTAGE Sfar Silica D-Duo 60μm柱50g,在庚烷中的0%至50%EtOAc,12CV]纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩。将剩余物(橙色固体)与庚烷一起研磨。通过真空过滤收集所得固体,用庚烷(10mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥2小时,以得到作为白色固体的标题化合物(650mg,47%)。

[2292] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=350.3/352.3$(M+H)^+$,RT=4.60分钟

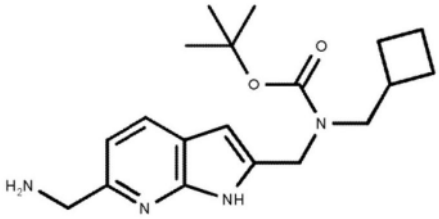
[2293] 步骤3:N-[(6-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2294] 

[2295] 在环境温度下向压力小瓶中N-[(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯(585mg,1.67mmol)和二氰化锌(216mg,1.84mmol)在无水NMP(7mL)中的脱气混悬液添加tBuXPhos Pd G3(33mg,0.0418mmol)。将小瓶密封,并将反应物在120℃下搅拌2小时。在冷却至室温之后,将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)、饱和$NaHCO_3$(水性)溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经(Na_2SO_4)干燥,过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过SiO_2上色谱[BIOTAGE Sfar Silica D-Duo 60μm柱25g,在庚烷中的0%至100%EtOAc,12CV]纯化。将包含产物的级分(级分3)在真空中浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(475mg,79%)。

[2296] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=341.4$(M+H)^+$,RT=4.22分钟

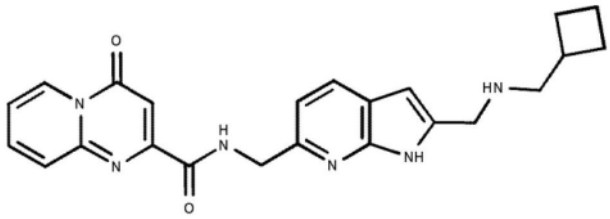
[2297] 步骤4:N-[[6-(氨基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2298] 

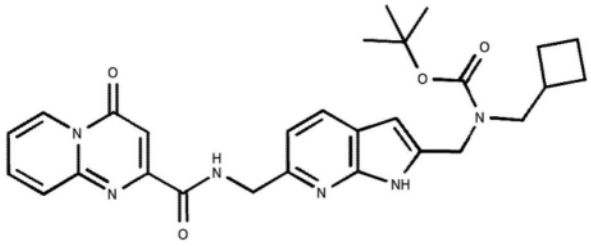
[2299] 在环境温度下向N-[(6-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯(475mg,1.40mmol)在乙醇(20mL)中的脱气混悬液添加在MeOH中的7M氨(5.0mL,35.0mmol)和雷尼镍(164mg,2.79mmol)。将混合物再次脱气并在氢气氛下搅拌16小时。通过过滤(硅藻土)除去催化剂并用乙醇(约20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,以得到作为绿色油状物的标题化合物(480mg,95)。

[2300] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=345.4$(M+H)^+$,RT=3.58分钟

[2301] 实施例71:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2302] 

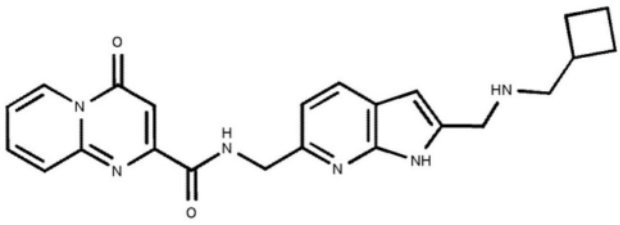
[2303] 步骤1:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2304] 

[2305] 使用中间体12,以与实施例42中的前体相同的方式制备标题化合物(345mg,64%)。

[2306] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=517.4$(M+H)^+$,RT=3.92分钟

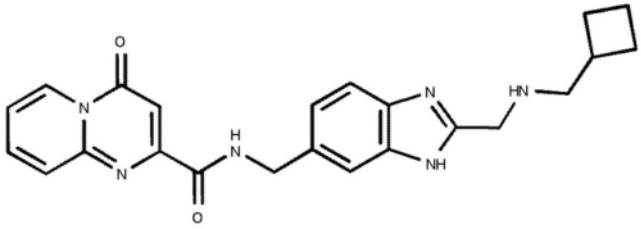
[2307] 步骤2:N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2308] 

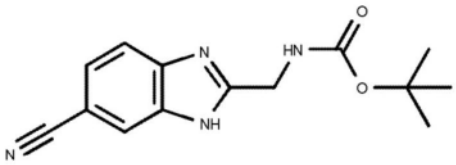
[2309] 在环境温度下向N-(环丁基甲基)-N-[[6-[[(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羰基)氨基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(90%,730mg,1.27mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加TFA(5mL)。将混合物在环境温度下搅拌直至停止产生气体(约1小时)。将混合物在减压下浓缩至干。将剩余物溶解在MeOH(6mL)中并通过开放访问制备型HPLC方法B纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩至干。将剩余物(无色油状物)与乙腈(5mL)一起研磨。通过真空过滤收集所得固体,用乙腈(2mL)和庚烷(5mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥过夜,以得到作为白色固体的标题化合物(345mg,64%)。

[2310] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=417.4$(M+H)^+$,RT=2.85分钟

[2311] 实施例72:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2312] 

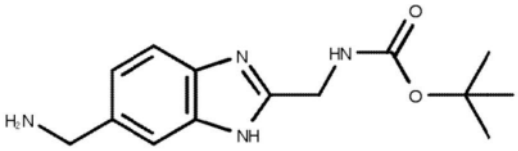
[2313] 步骤1:N-[(5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2314] 

[2315] 在环境温度下向3,4-二氨基苄腈(98%,0.50g,3.68mmol)和N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸(0.71g,4.05mmol)在DCE(10mL)中的混悬液添加在EtOAc中的T3P(50%,4.4mL,7.36mmol)和N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(3.2mL,18.4mmol)。将混合物在压力小瓶中在100℃下搅拌24小时。在冷却至室温之后,将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)中。分离有机层,并将水层用DCE(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过SiO_2上色谱[SNAP Cartridge KP-Sil 25g;在庚烷中的0%至100%EtOAc,12CV]纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩,以得到橙色油状物。将产物通过SiO_2上色谱[SNAP Cartridge KP-Sil 25g;在DCM中的0%至100%EtOAc,12CV]再纯化。将包含产物的级分合并并在真空中浓缩。将剩余物与EtOAc/庚烷一起研磨,以得到作为灰色固体的标题化合物(260mg,25%)。

[2316] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=273.1$(M-H)^-$,RT=2.33分钟

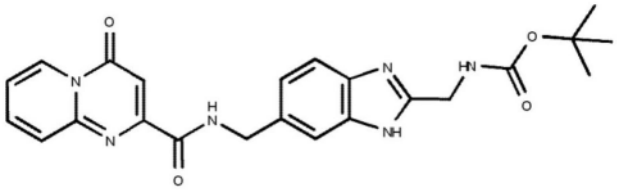
[2317] 步骤2:N-[[6-(氨基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2318] 

[2319] 以与实施例2步骤3相同的方式制备标题化合物(255mg,95.5%)。

[2320] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=277.2(M+H)$^+$,RT=1.85分钟

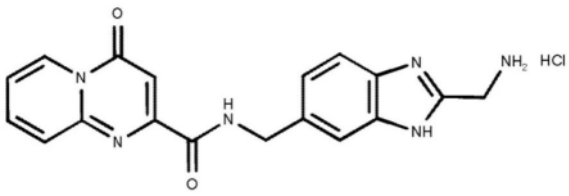
[2321] 步骤3:N-[[6-[[(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羰基)氨基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2322] 

[2323] 向4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(180mg,0.945mmol)(中间体1)、N-[[6-(氨基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(95%,250mg,0.859mmol)和DIPEA(0.45mL,2.58mmol))在DMF(7.5mL)中的溶液添加HATU(392mg,1.03mmol)。将反应物在环境温度下搅拌过夜。将混合物在EtOAc(80mL)与饱和$NaHCO_3$溶液(500mL)之间分配。分离有机层,用水(50mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物(220mg,55.9%)。

[2324] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=449.3(M+H)$^+$,RT=2.30分钟

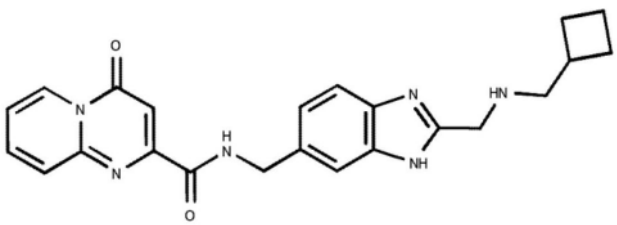
[2325] 步骤4:N-[[2-(氨基甲基)-3H-苯并咪唑-5-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺盐酸盐

[2326] 

[2327] 向N-[[6-[[(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羰基)氨基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(202mg,0.450mmol)在THF(3mL)中的溶液添加在1,4-二氧六环中的4M氯化氢(4.0mL,16.0mmol),并将混合物在环境温度下搅拌2小时。在减压下除去挥发物。将剩余物溶解在MeOH(3mL)中并添加乙醚(20mL)。通过真空过滤收集所得沉淀,用乙醚(10mL)洗涤并在真空烘箱中在45℃下干燥2小时,以得到作为白色固体的标题化合物(165mg,92%)。

[2328] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=449.3(M+H)$^+$,RT=2.30分钟

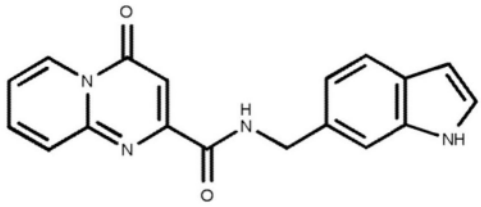
[2329] 步骤5:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2330] 

[2331] 在环境温度下将N-[[2-(氨基甲基)-3H-苯并咪唑-5-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺盐酸盐(100mg,0.260mmol)、N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.14mL,0.780mmol)和环丁甲醛(95%,23mg,0.260mmol)在乙醇(5mL)中的溶液搅拌1小时。随后将混合物冷却至0℃(冰浴)并添加硼酸钠(10mg,0.260mmol)。允许反应物温热至室温并搅拌1小时。将反应物在乙酸乙酯(40mL)与2M Na_2CO_3水溶液(30mL)之间分配。分离有机层,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过开放访问制备型HPLC方法B纯化。将包含产物的级分合并并浓缩至干。将剩余物溶解在乙腈和水的1:1(v/v)混合物(4mL)中。将所得溶液冻干,以得到作为白色固体的标题化合物(36mg,33%)。

[2332] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=417.3$(M+H)^+$,RT=2.28分钟

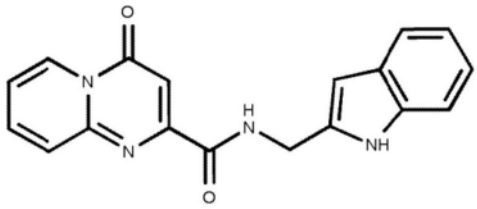
[2333] 实施例50:N-(1H-吲哚-6-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2334] 

[2335] 将HATU(219mg,0.575mmol)添加至4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(109mg,0.575mmol)(中间体1)和DIPEA(0.24mL,1.37mmol)在DMF(5.6mL)中的混合物,并将混合物在DMF(5.6mL)中搅拌。在10分钟之后添加1H-吲哚-6-基甲胺(70mg,0.479mmol)。并将反应物在环境温度下搅拌过夜。向反应物添加水(15mL),并将混合物用DCM(15mL)萃取。将有机相用盐水(4×15mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗品通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(30mg,19%)。

[2336] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=319.2$(M+H)^+$,RT=2.55分钟

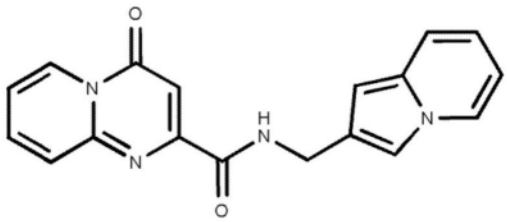
[2337] 实施例51:N-(1H-吲哚-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2338] 

[2339] 以与实施例49相同的方式制备标题化合物,使用DIPEA(0.36mL,2.05mmol)作为胺(其是盐)。

[2340] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=319.2$(M+H)^+$,RT=2.75分钟

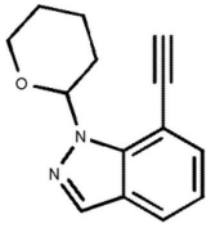
[2341] 实施例52:N-(吲哚嗪-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2342] 

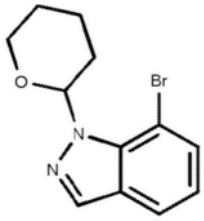
[2343] 以与实施例49相同的方式制备标题化合物。

[2344] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=319.2$(M+H)^+$,RT=2.74分钟

[2345] 中间体4:7-乙炔基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑

[2346] 

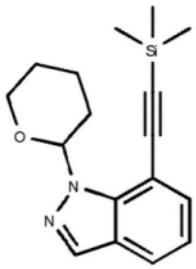
[2347] 步骤1:7-溴-1-四氢吡喃-2-基-吲唑

[2348] 

[2349] 将7-溴-1H-吲唑(1g,5.08mmol)、TsOH、H_2O(193mg,1.02mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(923μL,10.2mmol)在DCM(50mL)中合并并将混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(50mL)淬灭并快速搅拌5分钟。分离相,并将水相用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(50g Sfar Duo,用EtOAc/庚烷0%至100%洗脱)纯化,以得到标题化合物(543mg,36%)。

[2350] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=281.1/283.1$(M+H)^+$,RT=1.77分钟

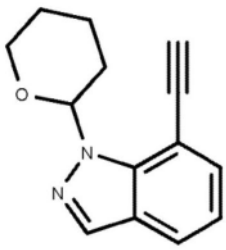
[2351] 步骤2:三甲基-[2-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-7-基)乙炔基]硅烷

[2352] 

[2353] 将4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(2.50g,8.89mmol)和三乙胺(5.9mL,42.5mmol)在无水DMF(15mL)中的混合物脱气5分钟。添加乙炔基(三甲基)硅烷(3.7mL,26.7mmol)、CuI(170mg,0.889mmol)和$PdCl_2$dppf(652mg,0.889mmol),将混合物脱气另外5分钟,随后将混合物在100℃下搅拌2小时。允许将混合物冷却至室温并在真空中浓缩以除去DMF。将该物质溶解在DCM(10mL)中,通过硅藻土塞,用DCM(100mL)洗涤并浓缩,以得到粗棕色固体。将粗物质干燥加载到二氧化硅上并通过SiO_2上色谱(50g,0%至30%EtOAc/庚烷)纯化,以得到作为棕色油状物的标题化合物(2.38g,88%)。

[2354] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=299.3$(M+H)^+$,RT=2.15分钟

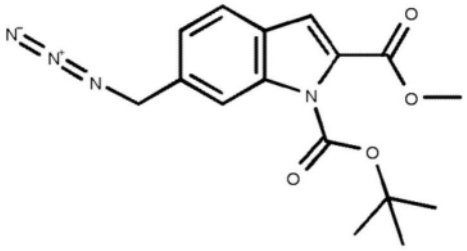
[2355] 步骤3:7-乙炔基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑

[2356] 

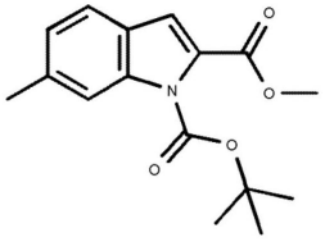
[2357] 将碳酸二钾(2.20g,15.9mmol)添加至三甲基-[2-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)乙炔基]硅烷(2.38g,7.96mmol)在MeOH(15mL)中的溶液,并将棕色混合物在环境温度下搅拌2小时(K_2CO_3未完全溶解)。在真空中除去溶剂。将剩余物用DCM(20mL)和H_2O(10mL)稀释。分离层,并将水相用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,通过TELOS相分离器并在真空中浓缩。将粗物质干燥加载到30g KP-Sil柱上并通过SiO_2上色谱(0%至20%EtOAc/庚烷)纯化,以得到作为深红色固体的标题化合物(1.69g,89%)。

[2358] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=227.1(M+H)$^+$,RT=0.62分钟

[2359] 中间体5:01-叔丁基02-甲基6-(叠氮甲基)吲哚-1,2-二羧酸酯

[2360] 

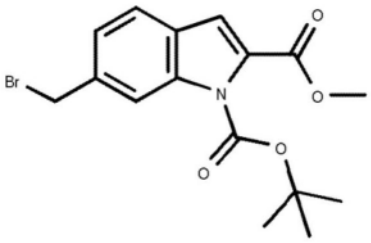
[2361] 步骤1:01-叔丁基02-甲基6-甲基吲哚-1,2-二羧酸酯

[2362] 

[2363] 将Boc酸酐(13.84g,63.4mmol)添加至6-甲基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(10.00g,52.9mmol)和DMAP(1.00g,8.19mmol)在乙腈(100mL)中的混合物。将混合物在环境温度下搅拌10分钟,随后在45℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温。在真空中除去溶剂,以得到橙色固体。将固体溶解在EtOAc(50mL)中并用H_2O(20mL)洗涤。分离层,并将水层用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗物质通过SiO_2上色谱(100gKP-Sil,用EtOAc/庚烷0%至50%洗脱)纯化,以得到作为淡橙色固体的标题化合物(14.21g,93%)。

[2364] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=290.2(M+H)$^+$,RT=2.01分钟

[2365] 步骤2:01-叔丁基02-甲基6-(溴甲基)吲哚-1,2-二羧酸酯

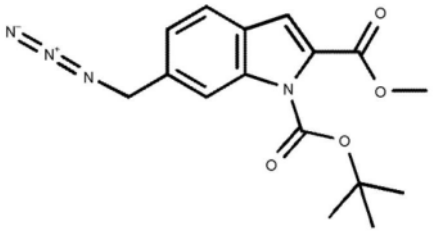
[2366] 

[2367] 向250mLRBF中装入在DCE(150mL)中的01-叔丁基02-甲基6-甲基吲哚-1,2-二羧酸酯(3.00g,10.4mmol),添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1.75g,9.85mmol)和2,2'-(E)-二氮烯-1,2-二基双(2-甲基丙腈)(170mg,1.04mmol),并将混合物在75℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温,并在真空中除去溶剂。将粗物质通过SiO_2上色谱(100g KP-Sil,0%至10%

EtOAc/庚烷)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(3.12g,79%)。

[2368] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=368.1/370.2$(M+H)^+$,RT=1.99分钟

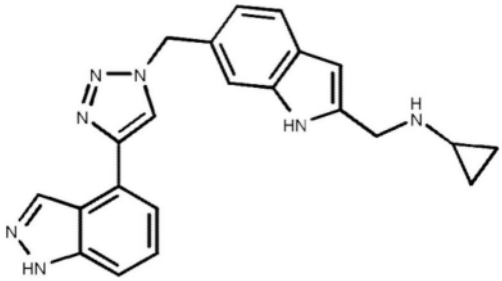
[2369] 步骤3:01-叔丁基02-甲基6-(叠氮甲基)吲哚-1,2-二羧酸酯

[2370] 

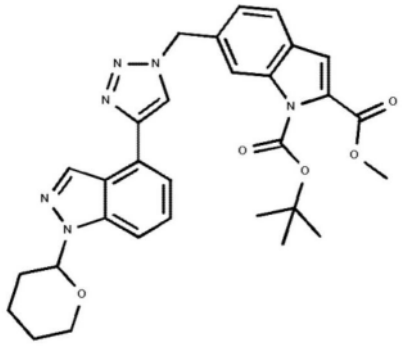
[2371] 将01-叔丁基02-甲基6-(溴甲基)吲哚-1,2-二羧酸酯(1.80g,4.89mmol)溶解在DMF(8.0488mL)中,随后添加NaI(72mg,0.477mmol)和NaN_3(794mg,12.2mmol),并将反应物在环境温度下搅拌2小时。将混合物用H_2O(10mL)淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗物质通过SiO_2上色谱(0%至40%EtOAc/庚烷)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.37g,78%)。

[2372] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=331.2$(M+H)^+$,RT=1.97分钟

[2373] 实施例53:N-[(6-{[4-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]环丙胺

[2374] 

[2375] 步骤1:01-叔丁基02-甲基6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1,2-二羧酸酯

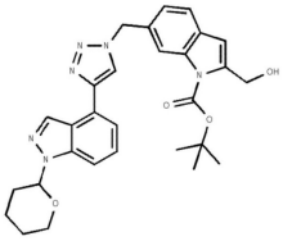
[2376] 

[2377] 将抗坏血酸钠(1.24g,6.20mmol)和$CuSO_4$(41mg,0.254mmol)添加至1-叔丁基2-甲基6-(叠氮甲基)吲哚-1,2-二羧酸酯(1.37g,4.14mmol)(中间体5)和4-乙炔基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(1.03g,4.55mmol)(中间体4)在DMF(25mL)和水(10mL)中的混合物,并将混合物在环境温度下搅拌3.5小时,添加另外量的$CuSO_4$(41mg,0.254mmol),并将混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用3:1氯仿/异丙醇(40mL)和水(30mL)稀释并分离相。将水相用3:1氯仿/异丙醇(2×30mL)萃取,并将合并的有机层用水(40mL)洗涤,通过TELOS相分离器并在真空下蒸发。将粗物质通过SiO_2上色谱(0%至50%EtOAc/庚烷,50g D)Sfar)纯化,以

得到作为灰白色固体的标题化合物(1.80g,71%)。

[2378] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=557.3(M+H)$^+$,RT=1.98分钟

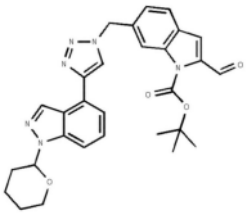
[2379] 步骤2:2-(羟甲基)-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2380] 

[2381] 在-78℃下将1M DIBAL-H(1M在DCM中)(6.5mL,6.47mmol)缓慢添加至O1-叔丁基O2-甲基6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1,2-二羧酸酯(1.80g,3.24mmol)在无水DCM(40mL)中的溶液,并将混合物在-78℃下搅拌1小时。将混合物用1M DIBAL-H(1M在DCM中)(3.2mL,3.24mmol)再处理并在-78℃下搅拌1小时,随后在-40℃下搅拌2小时。将另外的1M DIBAL-H(1.6mL,1.62mmol)添加至混合物并在-40℃下搅拌1.5小时。将混合物在-40℃下用MeOH(5mL)缓慢淬灭,搅拌5分钟,随后逐滴添加H_2O(5mL),并将混合物在环境温度下剧烈搅拌10分钟。添加1M NaOH(水溶液)(5mL)以帮助溶解混合物。在真空中除去有机溶剂。将混合物用DCM(40mL)和H_2O(20mL)稀释,分离层,将混合物用DCM(3×10mL)萃取,将有机层用盐水洗涤,通过TELOS相分离器并浓缩。将粗物质通过SiO_2上色谱(0%至70%EtOAc/庚烷)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.30g,74%)。

[2382] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=529.3(M+H)$^+$,RT=1.79分钟

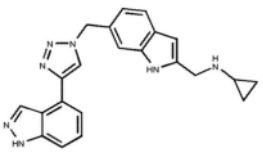
[2383] 步骤3:2-甲酰基-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2384] 

[2385] 将2-(羟甲基)-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(1.45g,2.75mmol)和二氧锰(2.39g,27.5mmol)在DCE(80mL)中的混合物在回流(90℃)下搅拌1小时。将反应物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤以除去固体。将固体用EtOAc(50mL)洗涤。收集滤液,并在真空中除去溶剂,以得到作为黄色泡沫状物的标题化合物(1.37g,87%)。

[2386] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=527.2(M+H)$^+$,RT=1.93分钟

[2387] 步骤4:N-[(6-{[4-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]环丙胺

[2388] 

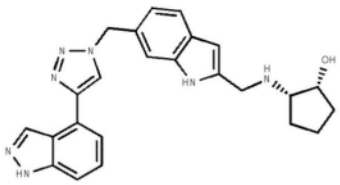
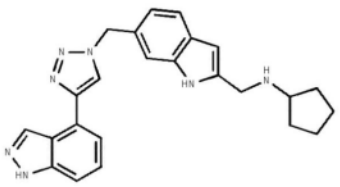
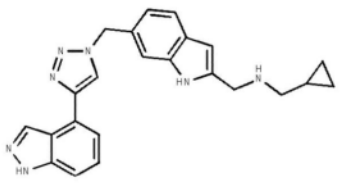
[2389] 将环丙胺(53μL,0.760mmol)添加至2-甲酰基-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.380mmol)在DCE(0.72mL)中的溶液,并将混合物60℃搅拌1小时。将混合物冷却至室温并在5分钟内逐滴添加至$NaBH_4$(14mg,0.380mmol)在乙醇(1.44mL)中的溶液。将RM在环境温度下搅拌过夜。将另外量的$NaBH_4$(14mg,0.380mmol)添加至混合物,并在环境温度下搅拌2小时。将混合物用水淬灭并用DCM(3×20mL)萃取,将有机相通过TELOS相分离器并在真空中浓缩。将混合物用MeOH(1.4mL)稀释,并随后用HCl(4M在二氧六环中,1.4mL)处理,并将混合物在环境温度下搅拌6小时。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在45℃下搅拌30分钟,随后在真空中浓缩。将粗物质通过制备型HPLC(方法B)和定制方法纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(32mg,22%)。

[2390] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=384.3$(M+H)^+$,RT=2.84分钟

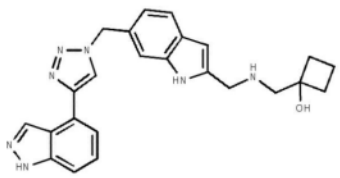
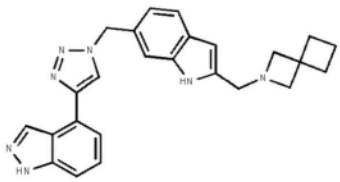
[2391] 使用商业胺或所述中间体以与实施例52相同的方式制备表2中的化合物。

[2392] 表2

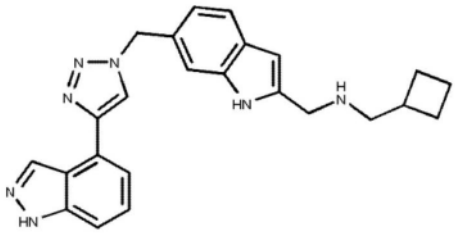
[2393]

化合物编号	名称	结构	LCMS方法	LCMS保留时间	质量离子
54	(1R,2S)-2-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]环戊醇		C	2.73	428.4
55	N-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基]环戊胺		C	3.24	412.4
56	N-(环丙基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺		C	2.98	398.4

[2394]

57	1-[[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]甲基]环丁醇		C	2.67	428.5
122	4-(1-{[2-({2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吲唑		C	3.46	424.5

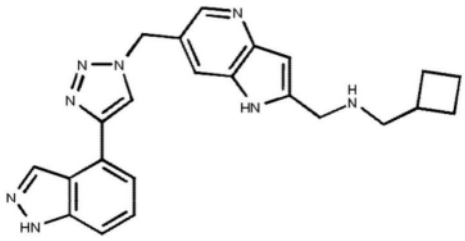
[2395] 实施例58:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[2396] 

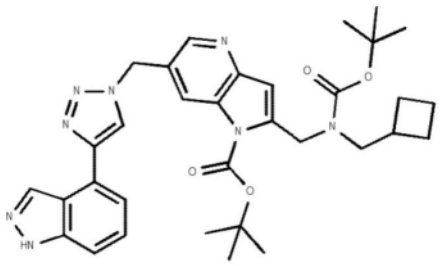
[2397] 将2-甲酰基-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(50mg,0.10mmol)和1-环丁基甲胺(16mg,0.19mmol)在1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(2mL)中合并,并将混合物在环境温度下孵育30分钟。向$NaBH_4$(11mg,0.28mmol)添加数滴MeOH,并将混合物在环境温度下短暂孵育。将反应物用MeOH(20mL)淬灭并在真空下蒸发。将剩余物在饱和$NaHCO_3$(水溶液)(10mL)与DCM(10mL)之间分配并分离相。将水相用DCM(2×15mL)萃取,并将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物重新溶解在MeOH(5mL)中并用在二氧六环中的4M HCl(5mL)处理并在环境温度下孵育过夜。将混合物在真空下蒸发,并将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(13mg,33%)。

[2398] 方法D:LC-MS(电喷雾):m/z=412.3$(M+H)^+$,RT=4.12分钟

[2399] 实施例59:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲胺

[2400] 

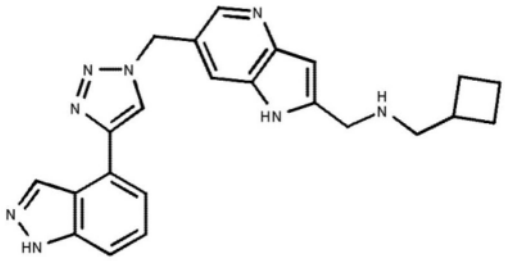
[2401] 步骤1:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2402] 

[2403] 将4-乙炔基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(19mg,0.0850mmol)(中间体4)、6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(40mg,0.0850mmol)(中间体3)、硫酸铜(2.7mg,0.0170mmol)和抗坏血酸钠(19mg,0.0935mmol)在DMF(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用水和在DCM中的10%MeOH稀释。将有机相使用Telos相分离器收集,在减压下蒸发至干并通过SiO_2上色谱(KP-NH;在庚烷中的0%至100%EtOAc,随后在EtOAc中的0%至20%MeOH)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(26mg,44%)。

[2404] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=697.5$(M+H)^+$,RT=1.81分钟

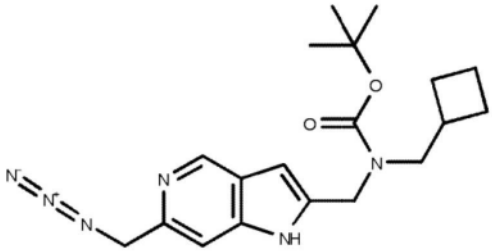
[2405] 步骤2:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲胺

[2406] 

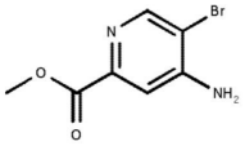
[2407] 将在二氧六环中的4M HCl(0.19mL,0.746mmol)添加至2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(26mg,0.0373mmol)在MeOH(1mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌过周末。将混合物蒸发至干,通过制备型HPLC(方法B)纯化并冷冻干燥,以得到作为白色粉末的标题化合物(7.0mg,45%)。

[2408] 方法D:LC-MS(电喷雾):m/z=413.4$(M+H)^+$,RT=2.45分钟

[2409] 中间体6:N-[[6-(叠氮甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2410] 

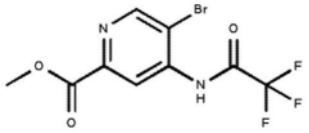
[2411] 步骤1:4-氨基-5-溴-吡啶-2-羧酸甲酯

[2412] 

[2413] 将NBS(2.29g,12.9mmol)添加至4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(98%,2.00g,12.9mmol)在DCE(60mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥并蒸发至干,以得到作为灰白色固体的标题化合物(2.47g,79%)。

[2414] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=231.1/233.1$(M+H)^+$,RT=1.16分钟

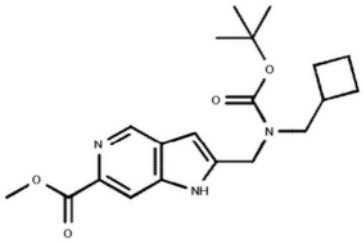
[2415] 步骤2:5-溴-4-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]吡啶-2-羧酸甲酯

[2416] 

[2417] 将TFAA(4.5mL,32.0mmol)添加至4-氨基-5-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(2.47g,10.7mmol)在DCM(30mL)中的溶液,并将混合物在环境温度下搅拌过夜。最初,使白色混浊混合物完全溶解,并且至早晨时无色。将混合物蒸发至干,以得到作为TFA盐(4.7g,97%)的产物。取55mg该盐,用DCM(2mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(2mL)稀释,分离层,将水层用DCM(3×2mL)萃取,将有机层通过TELOS相分离器并浓缩,以得到32mg的作为白色固体的标题化合物(32mg,0.85%)。

[2418] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=327.0/329.0$(M+H)^+$,RT=0.90分钟

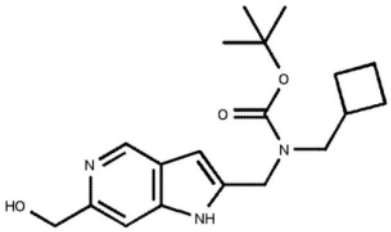
[2419] 步骤3:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-羧酸甲酯

[2420] 

[2421] 将5-溴-4-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(1.63g,4.99mmol)、N-(环丁基甲基)-N-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯(1.34g,5.99mmol)(中间体2)和1,1,3,3-四甲基胍(1.9mL,15.0mmol)在无水DMF(27.668mL)中的混合物脱气5分钟,添加碘铜(iodocopper)(96mg,0.499mmol)和二氯钯三苯基膦(422mg,0.599mmol),将混合物脱气另外5分钟,随后在65℃下搅拌过夜。将混合物用二氯钯三苯基膦(422mg,0.599mmol)和碘铜

(96mg,0.499mmol)再处理,将混合物脱气10分钟,随后将混合物在65℃下搅拌另外2小时。将混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤并用EtOAc(300mL)洗涤。将混合物浓缩并通过SiO_2上色谱(Sfar amino D Duo 55g,0%至100%EtOAc/庚烷)纯化,以得到具有大量三苯基氧化膦副产物的不纯物质。将该物质加载到5g SCX柱上,通过MeOH,随后通过在MeOH溶液中的2.5M NH_3。收集后面的馏分并浓缩,以得到作为棕色油状物的标题化合物(784mg,21%)。

[2422] 步骤4:N-(环丁基甲基)-N-[[6-(羟甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

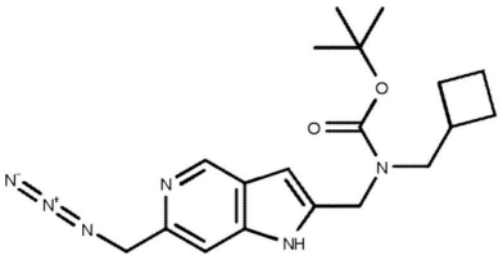
[2423] 

[2424] 在-78℃下将1M DIBAL-H(1M在DCM中)(2.2mL,2.25mmol)缓慢添加至2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-羧酸甲酯(50%,839mg,1.12mmol)在无水DCM(13.879mL)中的溶液,并将混合物在-78℃下搅拌2小时。将混合物温热至-40℃,用1M DIBAL-H(1M在DCM中)(1.1mL,1.12mmol)再处理并在-40℃下搅拌3.5小时。将混合物在-40℃下用MeOH(5mL)缓慢淬灭,搅拌5分钟,随后逐滴添加H_2O(5mL),并将混合物在环境温度下剧烈搅拌10分钟。添加1M NaOH(水溶液)(5mL)以帮助溶解混合物。在真空中除去有机溶剂。将混合物用DCM(40mL)和H_2O(20mL)稀释,分离层,将混合物用DCM(3×10mL)萃取,将有机层用盐水洗涤,通过TELOS相分离器并在真空中浓缩。

[2425] 将粗产物通过SiO_2上色谱(0%至70%EtOAc/庚烷)纯化,以得到作为淡棕色固体的标题化合物(128mg,31%)。

[2426] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=346.3$(M+H)^+$,RT=1.61分钟

[2427] 步骤5:N-[[6-(叠氮甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯

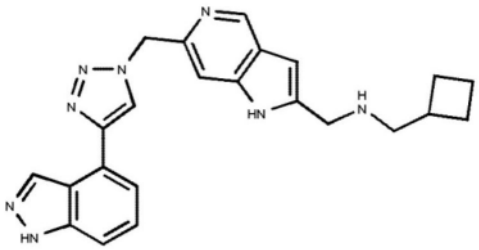
[2428] 

[2429] 将氨基磷酸二苯酯(diphenyl phosphorazidate)(0.16mL,0.741mmol)添加至N-(环丁基甲基)-N-[[6-(羟甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(128mg,0.371mmol)和DBU(0.11mL,0.741mmol)在无水DMF(1.9347mL)中的冰冷溶液。将混合物在环境温度下搅拌6小时。将混合物在40℃下搅拌2小时,随后在环境温度下过夜。将混合物用氨基磷酸二苯酯(0.16mL,0.741mmol)和DBU(0.11mL,0.741mmol)再处理并在40℃下搅拌2小时,随后在环境温度下过夜。将混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机物用盐水(25mL)洗涤,经硫酸镁干燥并蒸发至干。将粗物质通过SiO_2上色谱(11g Sfar Amino D;在庚烷中的0%至100%EtOAc)纯化,以得到作为浅棕色固体的标题化

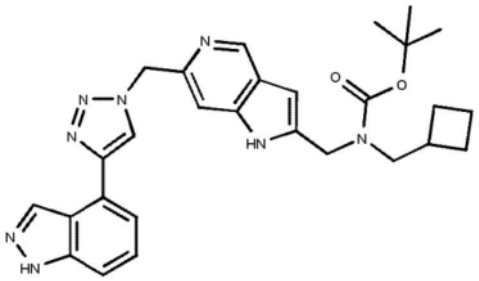
合物(36mg,24%)。

[2430] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=371.3(M+H)$^+$,RT=1.83分钟

[2431] 实施例60:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[2432] 

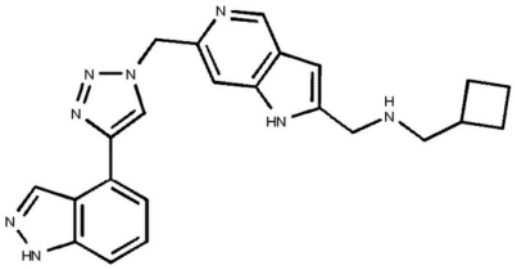
[2433] 步骤1:N-(环丁基甲基)-N-[[6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2434] 

[2435] 将4-乙炔基-1-四氢吡喃-2-基吲唑(26mg,0.117mmol)、N-[[6-(叠氮甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]-N-(环丁基甲基)氨基甲酸叔丁酯(36mg,0.0972mmol)(中间体6)、硫酸铜(3.1mg,0.0194mmol)和抗坏血酸钠(21mg,0.107mmol)在DMF(1.1432mL)和水(0.2286mL)中的混合物在环境温度下搅拌2小时。将混合物用水和$CHCl_3$/IPA的3:1混合物稀释。分离层。将水层用$CHCl_3$/IPA(3×40mL)萃取。将有机相使用Telos相分离器收集,在减压下蒸发至干。将该物质通过SCX(1g)纯化,用MeOH加载,用MeOH冲洗,随后用2.5M NH_3.MeOH溶液洗脱,并且收集并浓缩后面的级分,以得到作为浅棕色固体的标题化合物(67mg,100%)。

[2436] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=597.4(M+H)$^+$,RT=1.96分钟

[2437] 步骤2:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

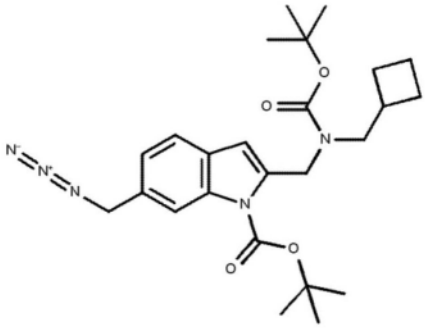
[2438] 

[2439] 将N-(环丁基甲基)-N-[[6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(86%,67mg,0.0966mmol)在MeOH(0.5mL)中的溶液用在二氧六环中的4M HCl(2mL)处理,并将混合物在环境温度下搅拌过夜。在真空中除去溶剂。将粗物质通过制备型HPLC(方法B)纯化并冷冻干燥,以得到作为白

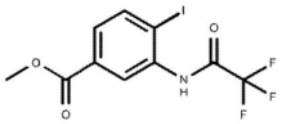
色固体的标题化合物(8.0mg,19%)。

[2440] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z＝413.4(M+H)$^+$,RT＝2.66分钟

[2441] 中间体7:6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2442] 

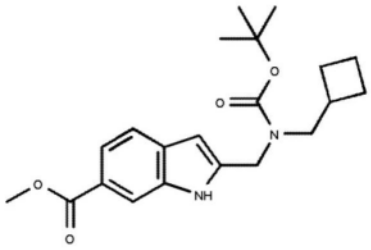
[2443] 步骤1:4-碘-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯甲酸甲酯

[2444] 

[2445] 将3-氨基-4-碘苯甲酸甲酯(5.19g,18.7mmol)在DCM(51.9mL)中的搅拌混悬液用(2,2,2-三氟乙酰基)2,2,2-三氟乙酸酯(7.8mL,56.0mmol)处理。将所得溶液在环境温度下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,以得到灰白色固体,将其重新溶解在DCM(40mL)中并通过塑料烧结管中的二氧化硅塞。将二氧化硅用DCM(450mL)洗涤并将滤液(约500mL)在真空中浓缩并在真空烘箱中在45℃下另外干燥数小时,以得到作为灰白色固体的标题化合物(6.94g,98%)。

[2446] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z＝371.9(M+H)$^+$,RT＝1.18分钟

[2447] 步骤2:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吲哚-6-羧酸甲酯

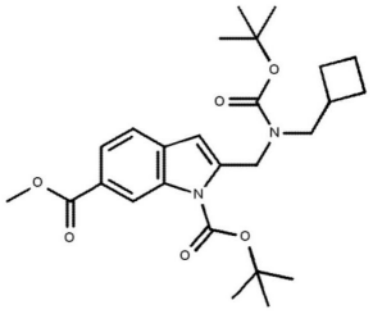
[2448] 

[2449] 将经烘箱干燥的配备有回流冷凝器的三颈100mL RBF用氮气冲洗并装入三苯基膦(0.68g,2.61mmol)、碘化铜(I)(0.25g,1.30mmol)、磷酸三钾(3.74g,17.4mmol)、4-碘-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯甲酸甲酯(98%,3.31g,8.69mmol)和无水1,4-二氧六环(40mL)。添加N-(环丁基甲基)-N-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯(97%,2.00g,8.69mmol)(中间体2)在无水1,4-二氧六环(8mL)中的溶液,并通过通入氮气流5分钟使所得黏稠混悬液脱氧。将混合物置于110℃下的预热加热块中并在该温度下快速搅拌7.5小时。允许反应物在环境温度下放置过夜。第二天将混合物加热至110℃持续另外3小时。将混合物冷却并浓缩。将所得棕色糊状物在水(60mL)与EtOAc(30mL)之间分配。将水相用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤。将合并的水相用EtOAc(20mL)反萃取。将所有有机物合并,用硫酸镁干燥并浓缩,以得到作为棕色固体的粗产物。通过SiO_2上色谱(0%至70%

EtOAc/庚烷)(Kp-Sil50g柱)在EtOAc/庚烷(0％至100％)的梯度中洗脱进行纯化。将包含产物的级分合并,以得到作为棕色固体的标题化合物(2.29g,71％)。

[2450] 方法D:LC-MS(电喷雾):m/z＝373.3$(M+H)^+$,RT＝5.46分钟

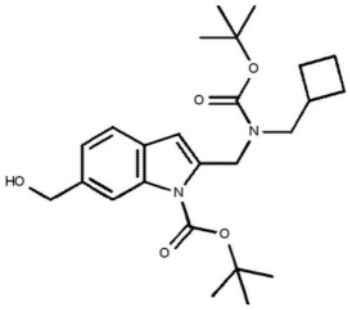
[2451] 步骤3:1-叔丁基6-甲基2-({[(叔丁氧基)羰基](环丁基甲基)氨基}甲基)-1H-吲哚-1,6-二羧酸酯

[2452] 

[2453] 在250mL RBF中制备包含在DCM(30mL)中的2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吲哚-6-羧酸甲酯(2.29g,6.15mmol)的溶液。将烧瓶在冰浴中冷却并添加包含在DCM(20mL)中的二碳酸二叔丁酯(1.61g,7.38mmol)的溶液,随后添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(75mg,0.615mmol)。将混合物温热至室温并搅拌30分钟。将混合物用水(40mL)洗涤。将水相分离并用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以得到作为棕色胶状物的粗产物。通过SiO_2上色谱(KP-Sil 50g柱)在EtOAc/庚烷(0％至50％)的梯度中洗脱进行纯化。将包含产物的级分合并,以得到作为淡黄色油状物的标题化合物(2.54g,86％)。

[2454] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z＝473.3$(M+H)^+$,RT＝2.44分钟

[2455] 步骤4:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-(羟甲基)吲哚-1-羧酸叔丁酯

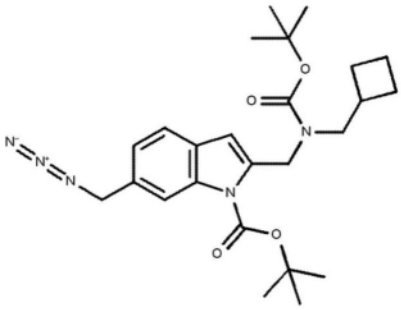
[2456] 

[2457] 向50mL经烘箱干燥的RBF中装入1-叔丁基6-甲基2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1,6-二羧酸酯(2.54g,5.37mmol),用氮气吹扫并随后添加无水DCM(20mL)。将溶液保持在氮气下并使用干冰/丙酮冷却浴冷却。在搅拌底物溶液的情况下缓慢添加在DCM中的1M二异丁基铝(6mL,6mmol),并进行添加试剂溶液使得允许溶液流下反应烧瓶的一侧,以进行预冷却。将混合物在干冰/丙酮浴温度下搅拌1小时20分钟。以与先前类似的方式添加在DCM中的1M二异丁基铝(7.5mL,7.5mmol)。将反应物在冷却浴温度下搅拌1小时40分钟。添加在DCM中的1M二异丁基铝(7mL,7mmol)。将混合物在冷却浴温度下搅拌1小时45分钟。在冷却浴温度下,将反应物用水(2mL)淬灭。在气体逸出平息之后,添加水(4mL)并允许反应物温热至室温。将形成的乳液状物用盐水(50mL)稀释并用DCM(3×50mL)萃取。将

剩余的水相用饱和罗谢尔盐(Rochelle salt)溶液(50mL)稀释(改善的相分离)并用DCM(50mL)萃取。在静置过夜之后,将溶液再次用DCM(50mL)萃取,用1M NaOH溶液(50mL)稀释并用DCM(50mL)萃取。将合并的有机物用硫酸镁干燥并浓缩,以得到作为泡沫状物的粗品。通过SiO_2上色谱(50g Kp-Sil柱)在EtOAc/庚烷(0%至100%)的梯度中洗脱进行纯化。将包含产物的级分合并,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.99g,83%)。

[2458] 方法D:LC-MS(电喷雾):m/z=445.3$(M+H)^+$,RT=5.67分钟

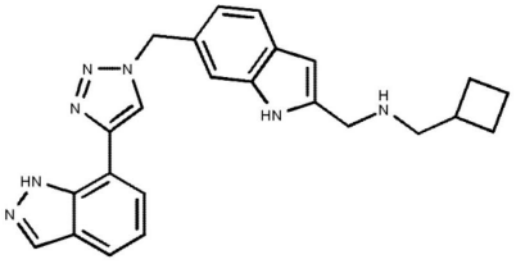
[2459] 步骤5:6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2460] 

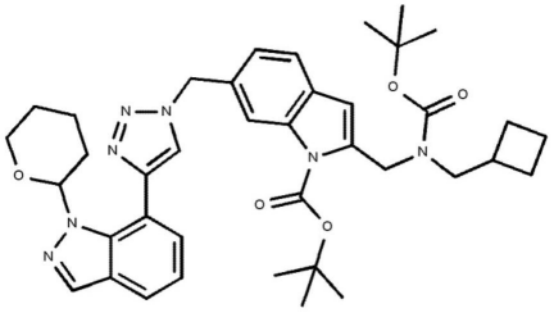
[2461] 向经烘箱干燥的10mL RBF中装入2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-(羟甲基)吲哚-1-羧酸叔丁酯(100%,400mg,0.900mmol)和无水DMF(5mL)。添加DBU(269μL,1.80mmol),并将所得溶液在冰浴中冷却并搅拌。添加氨基磷酸二苯酯(388μL,1.80mmol)并搅拌混合物,允许其温热至室温,持续24小时。将混合物用水(5mL)稀释并用DCM(2×10mL)萃取。将水相用盐水(20mL)稀释并用DCM(2×10mL)萃取。将有机物合并,用盐水(5mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以得到作为棕色油状物的粗品。通过SiO_2上色谱(Sfar duo silica 25g柱)在EtOAc/庚烷0%至100%的梯度中洗脱进行纯化。将包含产物的级分合并,以得到作为淡黄色油状物的标题化合物(377mg,83%)。

[2462] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=470.4$(M+H)^+$,RT=5.44分钟

[2463] 实施例61:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[2464] 

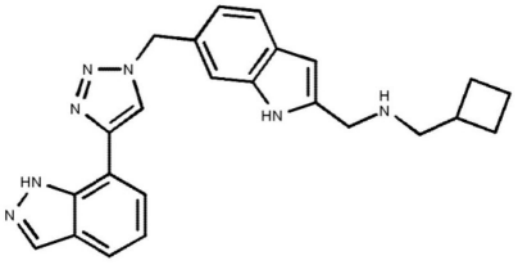
[2465] 步骤1:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-7-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2466] 

[2467] 7-乙炔基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(70mg,0.31mmol)(中间体4)、6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(145mg,0.31mmol)(中间体7)和抗坏血酸钠(74mg,0.37mmol)在DMF(4mL)和水(1mL)中合并,并添加$CuSO_4$(5mg,0.03mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(40mL)稀释并用水(30mL)和盐水(5×30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(10g Sfar Duo,用EtOAc/庚烷0%至100%洗脱)纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(127mg,59%)。

[2468] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=696.5$(M+H)^+$,RT=2.41分钟

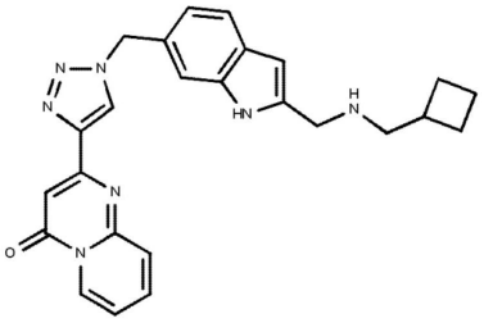
[2469] 步骤2:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[2470] 

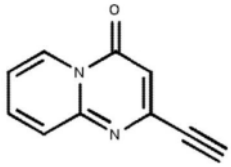
[2471] 将2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-7-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(127mg,0.18mmol)溶解在MeOH(5mL)中并用在二氧六环中的4M HCl(2mL)处理。将混合物在环境温度下孵育5小时。将混合物冷却至室温并在真空下蒸发。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,并将包含产物的级分合并并在真空下蒸发,以得到作为白色固体的标题化合物(30mg,40%)。

[2472] 方法D:LC-MS(电喷雾):m/z=412.3$(M+H)^+$,RT=4.56分钟

[2473] 实施例62:2-[1-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

[2474] 

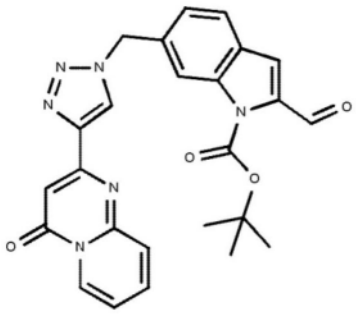
[2475] 步骤1:2-乙炔基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

[2476] 

[2477] 在20mL压力小瓶中将2-氯吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(700mg,3.88mmol)、CuI(74mg,0.388mmol)、PdCl2dppf(284mg,0.388mmol)和三乙胺(2.6mL,18.5mmol)在无水DMF(4mL)中合并,并将混合物用氮气鼓泡10分钟。添加乙炔基(三甲基)硅烷(1.6mL,11.6mmol)并将混合物用氮气鼓泡另外5分钟。将混合物在100℃下加热过夜。将混合物冷却至室温并用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(50mL)稀释。将混合物用DCM(3×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(KP-NH,在0%至50%EtOAc/庚烷中洗脱)纯化。将粗物质通过SiO_2上色谱(KP-NH,在0%至50%EtOAc/庚烷中洗脱)再纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(302mg,46%)。

[2478] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=171.2$(M+H)^+$,RT=1.14分钟

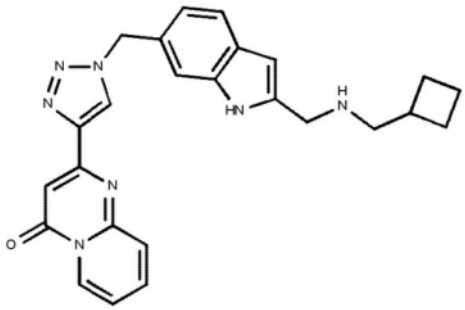
[2479] 步骤2:2-甲酰基-6-[[4-(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2480] 

[2481] 以与实施例52中2-甲酰基-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯相同的方式制备标题化合物(181mg,72%)。

[2482] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=471.3$(M+H)^+$,RT=1.65分钟

[2483] 步骤3:2-[1-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

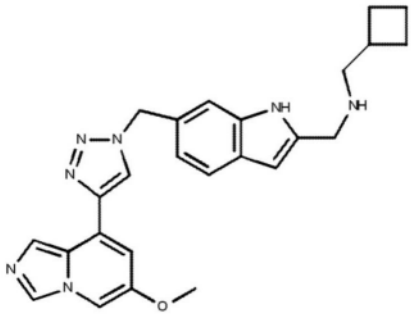
[2484] 

[2485] 将1-环丁基甲胺(0.073mL,0.762mmol)添加至2-甲酰基-6-[[4-(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(179mg,0.381mmol)在1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(8mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌30分钟。添加$NaBH_4$(43mg,1.14mmol),随后添加数滴MeOH。将混合物在环境温度下搅拌1.5小时。将混合物在0℃下用MeOH(10mL)淬灭(轻微泡腾)并在真空中浓缩。将剩余物在饱和$NaHCO_3$(水溶液)(20mL)与

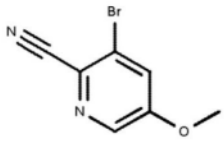
DCM(20mL)之间分配并分离相。将水相用DCM(3×20mL)萃取,并将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗物质用在二氧六环中的4M HCl(7mL)和MeOH(0.5mL)稀释,并将混合物在环境温度下搅拌2小时。将混合物用在二氧六环中的4M HCl(5mL)和MeOH(1mL)再处理,并将混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用在二氧六环中4M HCl(3mL)和MeOH(1mL)再处理,并将混合物在环境温度下搅拌2小时。在真空中从混合物中除去溶剂。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,并将包含纯产物的级分合并,在真空中浓缩并冷冻干燥过夜,以得到作为白色固体的标题化合物(79mg,47%)。

[2486] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=440.4$(M+H)^+$,RT=3.15分钟

[2487] 实施例63:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[2488] 

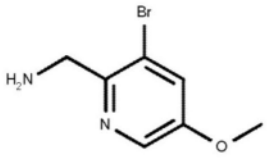
[2489] 步骤1:3-溴-5-甲氧基-吡啶-2-甲腈

[2490] 

[2491] 将甲醇钠(296mg,5.47mmol)添加至3-溴-5-氟吡啶-2-甲腈(1000mg,4.98mmol)在MeOH(15mL)中的冰冷溶液。将RM温热至室温并搅拌1.5小时。添加甲醇钠(296mg,5.47mmol)并将RM在环境温度下搅拌1小时,加热至40℃保持4小时,随后在环境温度下过周末。添加甲醇钠(150mg)并将混合物在60℃下搅拌4小时。将混合物在减压下蒸发,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用饱和盐水洗涤并经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂。将剩余物通过SiO_2上色谱(25g SNAP Duo;在庚烷中的0%至100%EtOAc)纯化,以得到作为白色粉末的标题化合物(1130mg,106%)。

[2492] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=213/215$(M+H)^+$,RT=1.05分钟

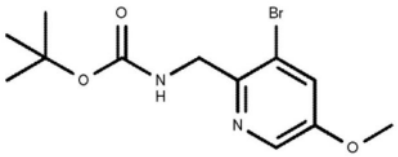
[2493] 步骤2:(3-溴-5-甲氧基-2-吡啶基)甲胺

[2494] 

[2495] 将在DCM(16mL,15.9mmol)中的1M DIBAL添加至3-溴-5-甲氧基-吡啶-2-甲腈(1130mg,5.30mmol)在DCE(11mL)中的冰冷溶液。将混合物温热至室温并搅拌16小时。将混合物冷却至0℃,用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭,使用2M NaOH碱化并用DCM稀释。使用Telos相分离器收集有机相并在减压下蒸发至干,以得到作为橙色油状物的标题化合物(840mg,69%)。

[2496] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=217/219(M+H)$^+$,RT=1.22分钟

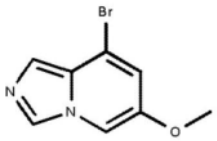
[2497] 步骤3:N-[(3-溴-5-甲氧基-2-吡啶基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2498] 

[2499] 将(3-溴-5-甲氧基-2-吡啶基)甲胺(830mg,3.82mmol)、boc酸酐(1001mg,4.59mmol)和三乙胺(1.3mL,9.56mmol)在乙腈(26mL)中的混合物在回流下搅拌1小时。将混合物蒸发至干,随后添加水,并使用Telos相分离器将混合物用DCM萃取。将有机物蒸发至干,以得到作为棕色油状物的标题化合物(1130mg,75%)。

[2500] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=317/319(M+H)$^+$,RT=1.20分钟

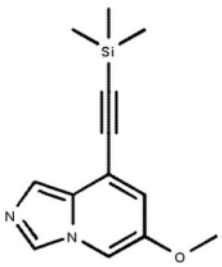
[2501] 步骤4:8-溴-6-甲氧基-咪唑并[1,5-a]吡啶

[2502] 

[2503] 将N-[(3-溴-5-甲氧基-2-吡啶基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.58mmol)、三甲氧基甲烷(8.6mL,78.8mmol)和TFA(0.47mL,6.31mmol)的混合物在100℃下搅拌0.5小时。将混合物蒸发至干并通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至100%EtOAc,随后用在EtOAc中的10%MeOH洗脱)纯化,以得到作为轻质黏性固体的标题化合物(191mg,53%)。

[2504] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=227/229(M+H)$^+$,RT=0.80分钟

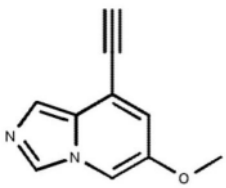
[2505] 步骤5:2-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙炔基-三甲基-硅烷

[2506] 

[2507] 将8-溴-6-甲氧基-咪唑并[1,5-a]吡啶(790mg,3.48mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷(0.98mL,6.96mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷(0.98mL,6.96mmol)、$PdCl_2$(dppf)(255mg,0.348mmol)三乙胺(2.4mL,17.4mmol)和CuI(66mg,0.348mmol)在无水DMF(5mL)中的混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液蒸发至干并通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至100%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为棕色油状物的标题化合物(250mg,25%)。

[2508] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=245.1(M+H)$^+$,RT=1.11分钟

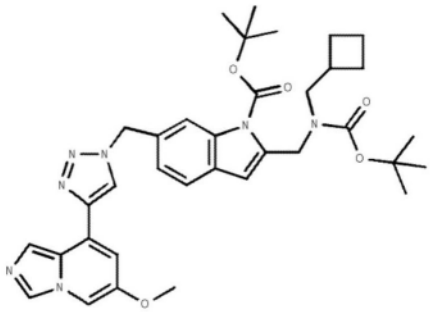
[2509] 步骤6:8-乙炔基-6-甲氧基-咪唑并[1,5-a]吡啶

[2510] 

[2511] 在环境温度下将碳酸钾(163mg,1.18mmol)添加至2-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙炔基-三甲基-硅烷(90%,160mg,0.589mmol)在MeOH(2.75mL)中的溶液,并将混合物在环境温度下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。添加在$CHCl_3$中的25%IPA(30mL)和水(30mL),并且使用Telos相分离器收集有机相并在减压下浓缩,以得到作为棕色油状物的标题化合物(90mg,63%)。

[2512] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=173.1$(M+H)^+$,RT=0.77分钟

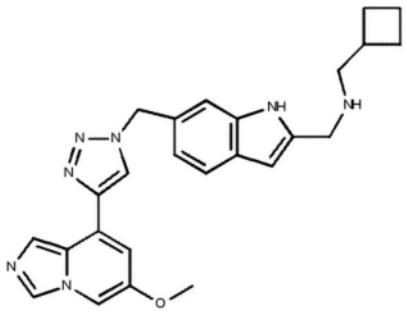
[2513] 步骤7:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2514] 

[2515] 将8-乙炔基-6-甲氧基-咪唑并[1,5-a]吡啶(70mg,0.407mmol)、6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(191mg,0.407mmol)(中间体7)、$CuSO_4$(13mg,0.0813mmol)和抗坏血酸钠(89mg,0.447mmol)在DMF(4.5mL)和水(1mL)中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用水和DCM稀释并使用Telos相分离器收集有机相。将有机物在减压下蒸发至干并通过SiO_2上色谱(KP-NH;在庚烷中的0%至100%EtOAc,随后是在EtOAc中的0%至20%MeOH)纯化,以得到作为橙色固体的标题化合物(120mg,46%)。

[2516] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=642.5$(M+H)^+$,RT=0.82分钟

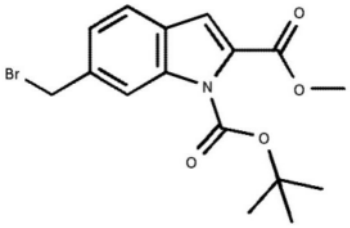
[2517] 步骤8:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[2518] 

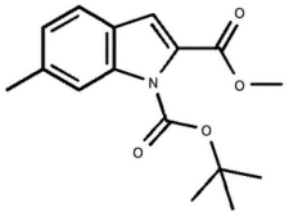
[2519] 将HCl(4M在二氧六环中,0.47mL,1.87mmol)添加至2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(120mg,0.187mmol)在DCM(1.2mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物蒸发至干并通过制备型HPLC(方法B)纯化。将包含产物的级分合并,并在减压下除去有机溶剂。将由此获得的在水性混悬液中形成的固体通过真空过滤收集并在真空下干燥,以得到作为白色粉末的标题化合物(26mg,31%)。

[2520] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=442.4$(M+H)^+$,RT=3.28分钟

[2521] 中间体8:1-叔丁基2-甲基6-(溴甲基)-1H-吲哚-1,2-二羧酸酯

[2522] 

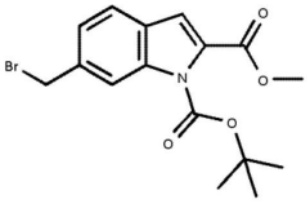
[2523] 步骤1:1-叔丁基2-甲基6-甲基-1H-吲哚-1,2-二羧酸酯

[2524] 

[2525] 将6-甲基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(5.25g,27.7mmol)和DMAP(0.53g,4.30mmol)在乙腈(80mL)中合并并添加Boc_2O(7.27g,33.3mmol)。将反应物在环境温度下搅拌10分钟,此时溶液的颜色从无色变为深橙色。将温度提高至45℃并搅拌过夜。将混合物冷却至室温并在真空中除去溶剂,以得到橙色固体。将该固体溶解在EtOAc(150mL)中并用水(100mL)洗涤。分离层,并将水层用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发,以得到作为橙色剩余物的粗物质。将剩余物通过SiO_2上色谱(100g Kp-Sil,用EtOAc/庚烷0%至50%洗脱)纯化,以得到作为灰白色结晶固体的标题化合物(8.20g,100%)。

[2526] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=290.2$(M+H)^+$,RT=2.01分钟

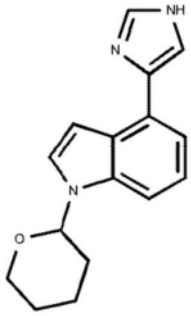
[2527] 步骤2:1-叔丁基2-甲基6-(溴甲基)吲哚-1,2-二羧酸酯

[2528] 

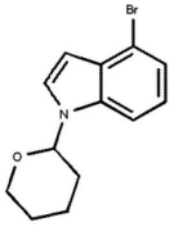
[2529] 将1-叔丁基02-甲基6-甲基吲哚-1,2-二羧酸酯(5.00g,17.3mmol)、1-溴吡咯烷-2,5-二酮(2.92g,16.4mmol)和AIBN(284mg,1.73mmol)在DCE(200mL)中合并并将混合物在75℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温并在真空下浓缩。将剩余物通过SiO_2上色谱(0%至10%EtOAc/庚烷,KP-sil,30g,以2个批次进行)纯化,将干净的级分合并并浓缩,以得到作为无色油状物在静置时形成白色结晶固体的标题化合物(4.00g,61%)。

[2530] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=368.1/370.1$(M+H)^+$,RT=2.00分钟

[2531] 中间体9:4-(1H-咪唑-4-基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑

[2532] 

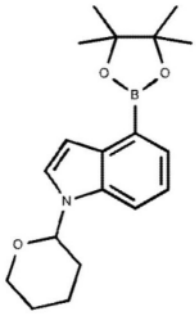
[2533] 步骤1:4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吲唑

[2534] 

[2535] 将4-溴-1H-吲唑(6.1g,31.0mmol)和甲苯磺酸一水合物(589mg,3.10mmol)在DCM(100mL)中合并并添加3,4-二氢-2H-吡喃(4.24mL,46.4mmol)。将混合物在环境温度下搅拌3小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(100mL)淬灭并将混合物剧烈搅拌5分钟。分离层,将水相用DCM(2×100mL)萃取,并将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(100g kp-Sil,用EtOAc/庚烷0%至100%洗脱)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(8.91g,96%)。

[2536] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=280.9/282.9$(M+H)^+$,RT=1.31分钟

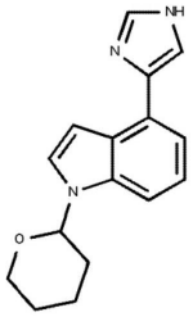
[2537] 步骤2:1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲唑

[2538] 

[2539] 将4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(3g,10.7mmol)、乙酸钾(4.76g,48.0mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.52g,13.9mmol)和$PdCl_2$(dppf)(391mg,0.53mmol)在1,4-二氧六环(40mL)中合并并将混合物用氮气鼓泡5分钟。将混合物在氮气下在100℃(外部)下加热2.5小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(150mL)稀释并过滤。将剩余物用EtOAc冲洗,并将合并的滤液用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(100g kp-Sil,用EtOAc/庚烷0%至100%洗脱)纯化,以得到作为淡黄色蜡状物的标题化合物(3.21g,78 5)。

[2540] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=329.2$(M+H)^+$,RT=1.39分钟

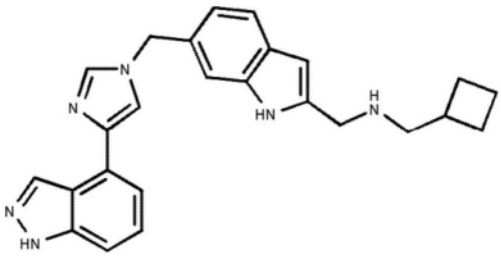
[2541] 步骤3:4-(1H-咪唑-4-基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑

[2542] 

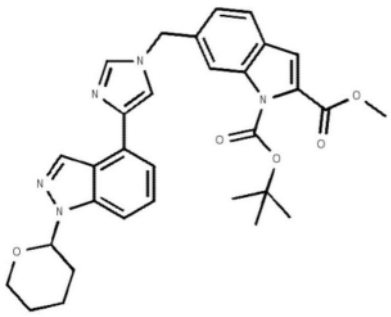
[2543] 将1-(哪烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑(740mg,2.25mmol)、4-溴-1H-咪唑(440mg,2.93mmol)、$Pd(OAc)_2$(101mg,0.45mmol)、APhos(287mg,1.08mmol)和K_2CO_3(水溶液)(1.2M水溶液,5.6mL,6.76mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中合并,并将混合物用氮气鼓泡5分钟。将容器密封,并将混合物在115℃(外部)下加热2.5小时。将混合物冷却至室温并放置过夜。将混合物用水(80mL)稀释并用3:1氯仿/异丙醇(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过(SiO_2上色谱(kp-NH,用EtOAc/庚烷0%至100%,随后用MeOH/EtOAc 0%至20%洗脱)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(371mg,58%)。

[2544] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=296.2$(M+H)^+$,RT=1.35分钟

[2545] 实施例64:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[2546] 

[2547] 步骤1:01-叔丁基02-甲基6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]吲哚-1,2-二羧酸酯

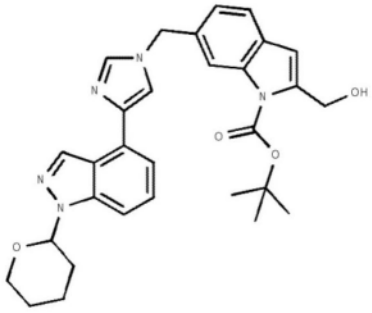
[2548] 

[2549] 将4-(1H-咪唑-4-基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(370mg,1.38mmol)(中间体9)、01-叔丁基02-甲基6-(溴甲基)吲哚-1,2-二羧酸酯(508mg,1.38mmol)(中间体8)、Cs_2CO_3(599mg,2.76mmol)和NaI(21mg,0.14mmol)在DMF(10mL)中合并,并将混合物在90℃下(外部)加热。将混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(30mL)和盐水(5×30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(25g Sfar Duo,用EtOAc/庚烷0%至100%,随后用MeOH/EtOAc 0%至20%洗脱)纯化,以得到作

为浅橙色固体的标题化合物(336mg,21%)。

[2550] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=556.3(M+H)$^+$,RT=1.89分钟

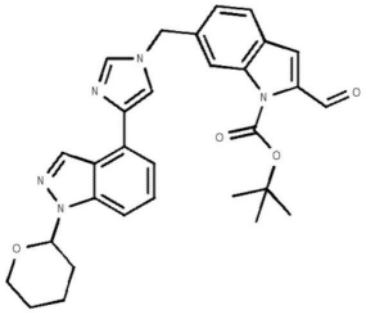
[2551] 步骤2:2-(羟甲基)-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2552] 

[2553] 将01-叔丁基02-甲基6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]吲哚-1,2-二羧酸酯(336mg,0.60mmol)溶解在无水DCM(10mL)中并冷却至-40℃(外部)。逐滴添加DIBAL(1M在DCM中,1.21mL,1.21mmol)并将混合物在-40℃下搅拌1小时。添加DIBAL(1M在DCM中,1.21mL,1.21mmol)并将混合物搅拌3小时。添加DIBAL(1M在DCM中,1.21mL,1.21mmol)并将混合物搅拌5小时。通过逐滴添加MeOH(4mL)使混合物淬灭,并将混合物在冷却下搅拌5分钟,随后允许温热至室温。将混合物进一步用2M NaOH(水溶液)(4mL),随后用水(10mL)稀释,并将混合物放置过夜。分离相,并将水相用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发,以得到作为棕色剩余物的标题产物(343mg,45%),其无需进一步纯化即可使用。

[2554] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=528.3(M+H)$^+$,RT=1.73分钟

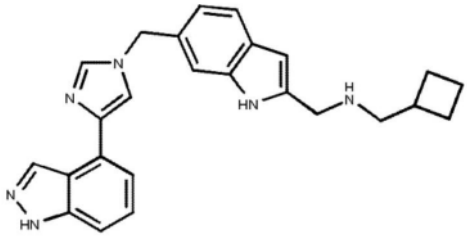
[2555] 步骤3:2-甲酰基-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2556] 

[2557] 将2-(羟甲基)-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(343mg,0.65mmol)溶解在DCE(10mL)中并添加MnO_2(565mg,6.50mmol)。将混合物在回流下加热1小时。添加另外量的MnO_2(565mg,6.50mmol)并继续回流另外2小时。将混合物冷却至室温并通过硅藻土塞过滤。将剩余物用MeOH冲洗,并将合并的滤液在真空下蒸发,以得到作为淡黄色固体化合物的标题化合物(233mg,40%)。该物质不需纯化直接使用。

[2558] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=526.3(M+H)$^+$,RT=1.88分钟

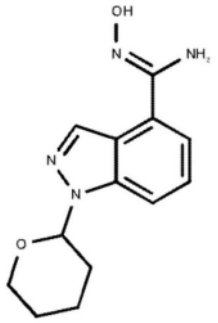
[2559] 步骤4:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[2560] 

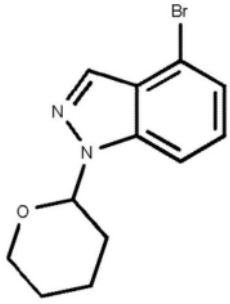
[2561] 将2-甲酰基-6-[[4-(1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(230mg,0.44mmol)和1-环丁基甲胺(75mg,0.88mmol)在1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(5mL)中合并,并将混合物在环境温度下孵育30分钟。向$NaBH_4$(50mg,1.31mmol)添加数滴MeOH,并将混合物在环境温度下短暂搅拌。将混合物用MeOH淬灭,并将混合物在真空下蒸发。将剩余物在饱和$NaHCO_3$(水溶液)(20mL)之间分配并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物重新溶解在MeOH(5mL)和在二氧六环中的4M HCl(5mL)中,并将混合物在60℃(外部)下加热3小时。将混合物冷却至室温并在真空下蒸发。将剩余物加载至SCX-2柱(5g),并将柱用DCM和MeOH冲洗,随后用7M NH_3/MeOH洗脱。在真空下蒸发碱性洗脱剂。将粗物质通过制备型HPLC(方法B)纯化,并将包含干净产物的级分合并并在真空下蒸发,以得到作为米色固体的标题化合物(19mg,11%)。

[2562] 方法D:LC-MS(电喷雾):m/z=411.3$(M+H)^+$,RT=4.13分钟

[2563] 中间体10:N'-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-4-甲脒

[2564] 

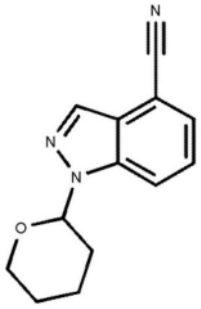
[2565] 步骤1:4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吲唑

[2566] 

[2567] 将4-溴-1H-吲唑(8g,40.6mmol)、甲苯磺酸一水合物(772mg,4.06mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(5.56mL,60.9mmol)在DCM(80mL)中合并并将混合物在环境温度下搅拌3小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(80mL)淬灭并剧烈搅拌5分钟。分离相,将水相用DCM(2×50mL)萃取,并将合并的有机层经Na_2SO_4干燥在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(350g Sfar Duo,用EtOAc/庚烷0%至100%洗脱),以得到作为无色油状物在静置时固化成白色蜡状物的标题化合物(11.16g,97%)。

[2568] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=281.1/283.1$(M+H)^+$,RT=1.83分钟

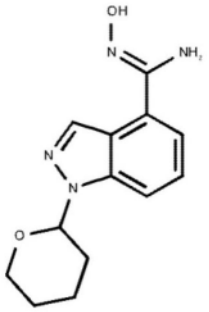
[2569] 步骤2:1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-甲腈

[2570] 

[2571] 向经烘箱干燥的三颈25mL RBF中装入氰化锌(459mg,3.91mmol)、4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(1.00g,3.56mmol)、钯-三苯基膦复合物(1:4)(206mg,0.178mmol)和无水DMF(9mL)。烧瓶配备有回流冷凝器,组件用氮气冲洗,并且随后通过使氮气流经过5分钟来使混合物脱氧。将混合物置于在100℃下预热加热块中并将反应物在该温度下搅拌3小时。将混合物冷却至室温并用EtOAc(30mL)和水(20mL)稀释。将水相用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以得到微红色油状固体。通过SiO_2上色谱(Sfar silica duo 25g柱)在EtOAc/庚烷(0%至100%)的梯度中洗脱进行纯化。将包含产物的级分合并,以得到作为白色固体的标题化合物(697mg,86%)。

[2572] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=228.3$(M+H)^+$,RT=1.60分钟

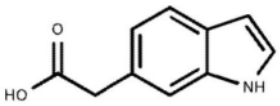
[2573] 步骤3:N'-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-4-甲脒

[2574] 

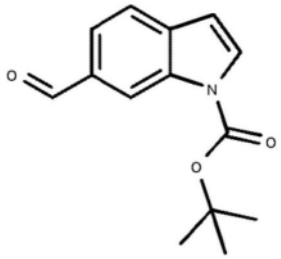
[2575] 将1-四氢吡喃-2-基吲唑-4-甲腈(100mg,0.440mmol)、乙醇(5mL)和17M羟胺(50%在水中)(0.13mL,2.20mmol)合并并在80℃下在回流下加热3.5小时。将混合物冷却至室温并浓缩。将所得固体用水(约5mL)洗涤并风干,以得到白色固体。通过SiO_2上色谱(10g sfar duo柱)在EtOAc/庚烷0%至100%的梯度中洗脱进行纯化。将包含产物的级分合并,以得到作为灰白色固体的标题化合物(93mg,77%)。

[2576] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=261.2$(M+H)^+$,RT=1.26分钟

[2577] 中间体11:2-(1H-吲哚-6-基)乙酸

[2578] 

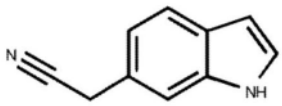
[2579] 步骤1:6-甲酰基吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2580] 

[2581] 将1H-吲哚-6-甲醛(4.52g,31.14mmol)、Boc_2O(8.15g,37.4mmol)和DMAP(380mg,3.11mmol)在乙腈(50mL)中合并,并将混合物在回流下加热1小时。将混合物冷却至室温并在真空下蒸发。将剩余物重新溶解在EtOAc(150mL)中并用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(2×80mL)和盐水(80mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(100g Sfar Duo,用EtOAc/庚烷0%至100%洗脱)纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(7.53g,95%)。

[2582] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=246.0$(M+H)^+$,RT=1.33分钟

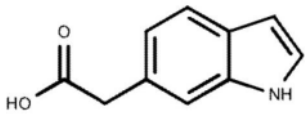
[2583] 步骤2:2-(1H-吲哚-6-基)乙腈

[2584] 

[2585] 将KO_tBu(906mg,8.07mmol)混悬在无水THF(25mL)中并冷却至-55℃(外部)。缓慢添加1-[(异氰基甲基)磺酰基]-4-甲基苯(TosMIC;946mg,4.48mmol)在无水THF(8mL)中的溶液并将混合物在冷却下搅拌15分钟。随后在15分钟内逐滴添加6-甲酰基吲哚-1-羧酸叔丁酯(1g,4.04mmol)在无水THF(10mL)中的溶液,确保温度<-50℃,得到深黄色溶液并将混合物在<-50℃下搅拌2小时。添加MeOH(50mL)并将混合物在回流下加热15分钟。将混合物冷却至室温并在真空下蒸发。将剩余物混悬在水(100mL)和AcOH(4mL)中并用DCM(3×80mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(25g Sfar Duo,用EtOAc/庚烷0%至100%洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(532mg,84%)。

[2586] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=无电离$(M+H)^+$,RT=1.05分钟

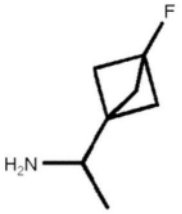
[2587] 步骤3:2-(1H-吲哚-6-基)乙酸

[2588] 

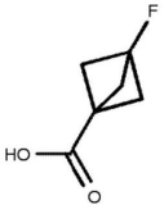
[2589] 向烧瓶中装入2-(1H-吲哚-6-基)乙腈(508mg,3.25mmol)、IPA(40mL)和水(40mL)。向所得溶液添加氢氧化锂(4059mg,0.163mol)。将混合物在75℃下搅拌25小时,并且偶尔将沉积在溶剂水平以上的固体重新引入反应物中。将混合物在冰浴中冷却并用1M HCl溶液中和直至pH为4至5。将反应物用IPA/$CHCl_3$ 1:3的混合物(4×50mL)萃取。将合并的有机物经硫酸镁干燥并浓缩,以得到粉色固体。通过SiO_2上色谱(25g sfar duo)在DCM/MeOH 0%至33%的梯度中洗脱进行纯化。收集包含产物的级分,以得到作为黄色固体的标题化合物(407mg,69%)。

[2590] 方法L:LC-MS(电喷雾):m/z=176.0$(M+H)^+$,RT=0.6分钟

[2591] 中间体13:±1-{3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙-1-胺

[2592] 

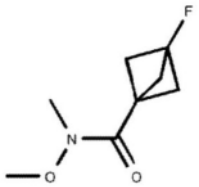
[2593] 步骤1:3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸

[2594] 

[2595] 向500mL三颈烧瓶中装入Selectfluor(17.02g,48.0mmol)、双环[1.1.1]戊烷-1,3-二羧酸(3.00g,19.2mmol)、硝酸银(245mg,1.44mmol)和水(96mL),其的小体积用于实现硝酸银的完全转移。该反应配备有与油鼓泡器和浸没式温度计连接的回流冷凝器。通过使氮气流经过内容物15分钟来使反应物脱氧。将反应物保持在氮气流下并置于在65℃(外部)下的预热加热块中。反应物的内部温度在约15分钟内达到60℃,并且在50℃以上观察到气体逸出。调节温度控制,并且在另外15分钟之后内部温度稳定在约62℃至63℃。在该温度下继续搅拌2.5小时。将反应物冷却至室温并用乙醚(4×40mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩至小体积。允许所得油状物结晶。将固体重新溶解在少量乙醚(约15mL)中,导致白色凝胶相的分离。将溶液通过相分离器过滤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(1.85g,70%)。

[2596] 方法E:LC-MS(电喷雾):m/z=129.2(M-H)-,RT=1.44分钟

[2597] 步骤2:3-氟-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2598] 

[2599] 向经烘箱干燥的25mL烧瓶中装入3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(359mg,2.62mmol),用氮气吹扫并添加DCE(5mL)和无水DMF(18.032μL),导致形成澄清溶液。向溶液中缓慢添加N-甲氧基甲胺盐酸盐(1.3g,13.1mmol),导致气体逸出。将反应物在室温下搅拌4小时,并随后在冰中冷却。添加草酰氯(0.45mL,5.24mmol)(另外的气体逸出),随后缓慢添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(4.6mL,26.2mmol)并将反应物在室温下搅拌24小时。将混合物用DCM(20mL)稀释并用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到棕色油状物(约1.3g)。将该物质重新溶解在DCM(25mL)中,用HCl(1M,5mL)、水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到棕色油状物(700mg)。将该物质通过SiO_2上色谱[用0%至100%EtOAc/庚烷洗脱]随后是0%至100%MeOH/EtOAc来纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(347mg,73%)。

[2600] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=174.2(M-H)-,RT=0.50分钟

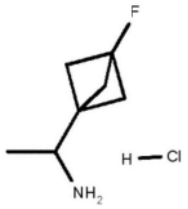
[2601] 步骤3:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)乙酮

[2602] 

[2603] 将3-氟-N-甲氧基-N-甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(130mg,0.71mmol)在无水THF(2mL)中的冷却(0℃)溶液用甲基溴化镁(1M在THF中,1.1mL,1.1mmol)缓慢处理,导致形成混浊溶液,将其在0℃至5℃下搅拌4小时并且随后用另外的甲基溴化镁(1M在THF中,1.1mL,1.1mmol)处理,并将反应物搅拌1小时并且随后用NH_4Cl(饱和,2mL)淬灭并温热至室温。将混合物用乙醚(20+10mL)萃取,并将合并的有机物通过Na_2SO_4床过滤并在真空下浓缩(在室温下),以得到作为黄色油状物的标题化合物(130mg,87%)。

[2604] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ2.31(d,J=2.7Hz,6H),2.15(s,3H)

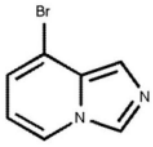
[2605] 步骤4:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)乙胺盐酸盐

[2606] 

[2607] 将1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)乙酮(130mg,0.62mmol)、乙酸铵(954mg,12.4mmol)和氰基硼氢化钠(389mg,6.2mmol)在MeOH(2mL)中的溶液在室温下搅拌20小时。将混合物用水(3mL)稀释并用$CHCl_3$/IPA(3:1,3×10mL)萃取。将水相用氯化钠饱和并用$CHCl_3$/IPA(3:1,10mL)萃取。将合并的有机物用水(1mL)和盐水(5mL)的混合物洗涤并经Na_2SO_4干燥。将所得溶液使用冰浴冷却并用HCl(4M在二氧六环中,4mL)处理。允许混合物温热并搅拌3小时,随后浓缩,以得到黄色剩余物(104mg)。将该物质溶解在乙醇(2mL)中并添加乙醚(50mL)。将所得混悬液搅拌5分钟并过滤,以得到作为白色固体的标题化合物(36mg,33%)。

[2608] 方法K:LC-MS(电喷雾):m/z=129.95$(M+H)^+$,RT=0.45分钟

[2609] 中间体14:8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶

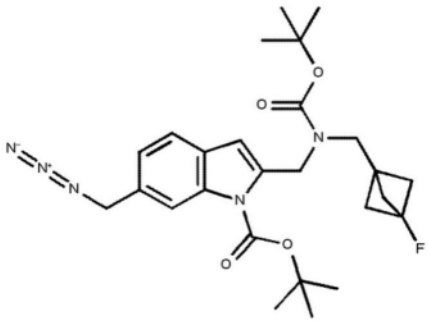
[2610] 

[2611] 将甲醛(37%,16mL,0.22mol)和乙酸铵(20.7g,0.27mol)在乙酸(100mL)中的混合物在室温下搅拌10分钟,随后在2小时内分批添加3-溴吡啶-2-甲醛(5.0g,26.9mmol)并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在水(100mL)与DCM(100mL)之间分配并分离相。将水相用DCM(3×100mL)洗涤,并将合并的有机相通过Isolute相分离器并在真空下浓缩。将剩余物通过SiO_2上色谱(用0%至100%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(2.51g,46%)。

[2612] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=196.9/198.9$(M+H)^+$,RT=2.28分钟

[2613] 中间体15:6-(叠氮甲基)-2-({[(叔丁氧基)羰基]({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}

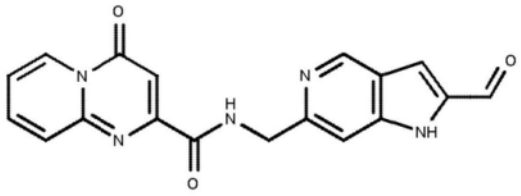
甲基)氨基}甲基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2614] 

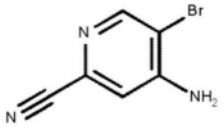
[2615] 以与针对中间体2和中间体7描述的程序类似的方式从1-{3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲胺盐酸盐制备标题化合物,以得到作为浑浊灰色油状物的(72mg,25%)。

[2616] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=500.6(M+H)$^+$,RT=1.17分钟

[2617] 中间体16:N-({2-甲酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2618] 

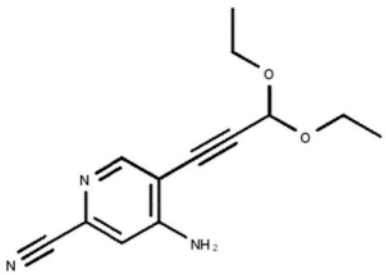
[2619] 步骤1:4-氨基-5-溴-吡啶-2-甲腈

[2620] 

[2621] 在室温下向4-氨基吡啶-2-甲腈(3.25g,27.3mmol)在乙酸(30mL)和乙腈(30mL)中的溶液添加苄基三甲基三溴化铵(10.64g,27.3mmol)和乙酸钾(5.41g,54.6mmol)并将混合物搅拌24小时。通过添加Na_2SO_3溶液(饱和,2mL)淬灭混合物(颜色从橙色变为黄色)。将混合物在减压下浓缩至干。将剩余物在EtOAc(200mL)与Na_2CO_3(饱和,100mL)之间分配。将有机层分离,用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将剩余物通过SiO_2上色谱(用在DCM中的0%至50%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为米色固体的标题化合物(2.15g,39%)。

[2622] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=197.9/199.9(M+H)$^+$,RT=1.85分钟

[2623] 步骤2:4-氨基-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)吡啶-2-甲腈

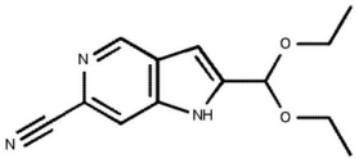
[2624] 

[2625] 将4-氨基-5-溴-吡啶-2-甲腈(480mg,2.42mmol)、3,3-二乙氧基丙-1-炔(0.42mL,2.91mmol)、三乙胺(5.7mL,41.2mmol)、三苯基膦(13mg,0.049mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(17mg,0.024mmol)和CuI(9.2mg,0.049mmol)在无水DMF(3.1mL)中的脱气混合物在80℃下搅拌18

小时。添加更多的$PdCl_2(PPh_3)_2$(17mg,0.024mmol)和CuI(9.2mg,0.049mmol)并将混合物在80℃下搅拌2小时。添加更多的3,3-二乙氧基丙炔(0.2mL)并将混合物在80℃下搅拌2小时。添加更多的3,3-二乙氧基丙炔(0.4mL)并将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物冷却至室温,通过真空过滤进行过滤以除去沉淀物并用EtOAc(25mL)洗涤。将有机滤液用水(25mL)、$NaHCO_3$(饱和,3×25mL)和盐水(25mL)洗涤,经硫酸镁干燥。通过过滤除去滤液中的固体剩余物,并将滤液在减压下蒸发至干。将粗物质通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至50%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(310mg,43%)。

[2626] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=246.1$(M+H)^+$,RT=1.05分钟

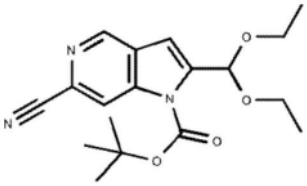
[2627] 步骤3:2-(二乙氧基甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲腈

[2628] 

[2629] 将叔丁醇钾(235mg,2.10mmol)添加至4-氨基-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)吡啶-2-甲腈(310mg,1.05mmol)在无水NMP(3.2mL)中的溶液,并将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物在EtOAc(25mL)与水(25mL)之间分配。分离有机相,并将水相用EtOAc(25mL)萃取。将合并的有机物用盐水(3×30mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发至干,以得到作为棕色油状物的标题化合物(365mg,99%)。

[2630] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=246.2$(M+H)^+$,RT=0.65分钟

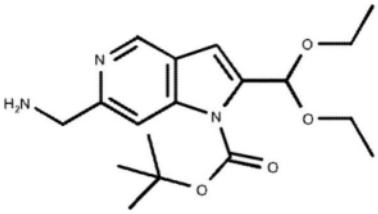
[2631] 步骤4:6-氰基-2-(二乙氧基甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯



[2632] 将Boc酸酐(273mg,1.25mmol)添加至2-(二乙氧基甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲腈(365mg,1.04mmol)和DMAP(25mg,0.2mmol)在乙腈(8mL)中的溶液并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物蒸发至干,在$NaHCO_3$(饱和,10mL)、水(20mL)之间分配并使用Telos相分离器用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机物蒸发至干并通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至60%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(300mg,0.851mmol,82%)。

[2633] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=346.1$(M+H)^+$,RT=1.40分钟

[2634] 步骤5:6-(氨基甲基)-2-(二乙氧基甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯

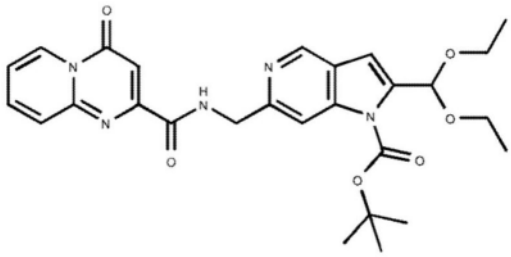


[2635] 将6-氰基-2-(二乙氧基甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.87mmol)和雷尼镍(约51mg,0.87mmol)在MeOH中的氨(7M,0.87mL,6.0mmol)中的混合物以

及乙醇(5.5mL)在室温下在氢气氛下搅拌18小时。通过过滤除去催化剂并用EtOH(50mL)洗涤。将滤液蒸发至干,以得到作为无色油状物的标题化合物(195mg,45%)。

[2636] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=350.1 $(M+H)^+$,RT=0.92分钟

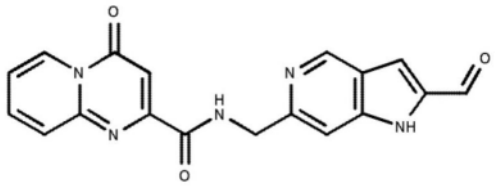
[2637] 步骤6:2-(二乙氧基甲基)-6-[[(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羰基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2638] 

[2639] 将4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸中间体1(116mg,0.61mmol)添加至6-(氨基甲基)-2-(二乙氧基甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(190mg,0.54mmol)、T3P(50%在EtOAc中,0.39mL,0.65mmol)和DIPEA(0.28mL,1.63mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在EtOAc(25mL)与水(25mL)之间分配。使用NaOH(1M)将水相碱化至约pH 10并收集有机相。用EtOAc(2×25mL)萃取碱性水相。将合并的有机物用盐水(2×25mL)洗涤,经硫酸镁干燥并在减压下蒸发至干。将粗物质通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至100%EtOAc,随后用在EtOAc中的0%至20%MeOH洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(250mg,43%)。

[2640] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=522.1 $(M+H)^+$,RT=1.01分钟

[2641] 步骤7:N-({2-甲酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

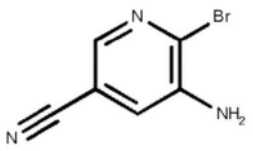
[2642] 

[2643] 将TFA(2.7mL,36.8mmol)添加至2-(二乙氧基甲基)-6-[[(4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羰基)氨基]甲基]吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(240mg,0.46mmol)在DCM(2.5mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。

[2644] 将混合物蒸发至干并将剩余物混悬在水(2mL)中并使用NaOH(1M)碱化至约pH 10。将水性混合物在减压下蒸发至干。将剩余物混悬在MeCN(5mL)中,并通过真空过滤收集形成的沉淀,用水(3mL)洗涤并在真空下干燥,以得到作为棕色固体的(133mg,83%)。

[2645] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=348.0 $(M+H)^+$,RT=0.69分钟

[2646] 中间体17:5-氨基-6-溴-吡啶-3-甲腈

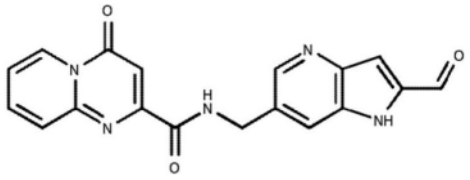
[2647] 

[2648] 将N-溴代琥珀酰亚胺(3287mg,18.5mmol)添加至5-氨基吡啶-3-甲腈(2000mg,16.8mmol)在无水DMF(20mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用水

(100mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。将有机相用水(100mL)和盐水(2×100mL)洗涤,经硫酸镁干燥并蒸发至干。将粗物质通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至100%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(460mg,14%)。

[2649] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ7.97(d,J=2.1Hz,1H),7.36(d,J=2.1Hz,1H),6.08(s,2H)

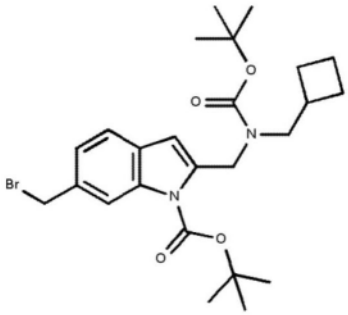
[2650] 中间体18:N-({2-甲酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2651] 

[2652] 以与中间体16类似的方式从中间体17制备标题化合物,以得到作为浅棕色固体的(185mg,86%)。

[2653] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=348.0(M+H)$^+$,RT=0.76分钟

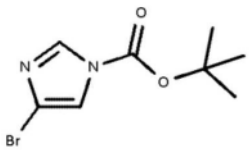
[2654] 中间体19:6-(溴甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2655] 

[2656] 将2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-(羟甲基)吲哚-1-羧酸叔丁酯中间体7步骤4(1g,2.25mmol)和四溴甲烷(2.24g,6.75mmol)在THF(30mL)中合并并添加三苯基膦(1.77g,6.75mmol)。观察到在2分钟内颜色变为橙黄色,并形成沉淀。将混合物在55℃下加热2小时。将混合物冷却至室温过滤,并将剩余物用THF洗涤,并将合并的滤液在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(用0%至100%TBME/庚烷洗脱)纯化,以得到作为无色剩余物的标题化合物(452mg,%)。

[2657] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=529.2/531.2(M+H)$^+$,RT=2.06分钟

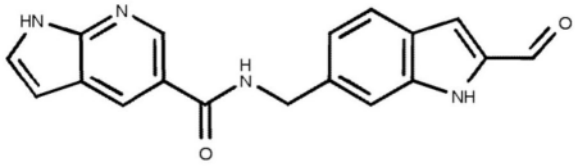
[2658] 中间体20:4-溴咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2659] 

[2660] 将4-溴-1H-咪唑(2g,13.3mmol)、DMAP(163mg,1.33mmol)和Boc_2O(3.78g,17.3mmol)在THF(20mL)中合并(注意气体逸出)并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在真空下蒸发,并将剩余物通过SiO_2上色谱(用0%至100%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的在静置时固化成白色蜡状固体的标题化合物(3.04g,92%)。

[2661] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=247.2/249.2(M+H)$^+$,RT=1.60分钟

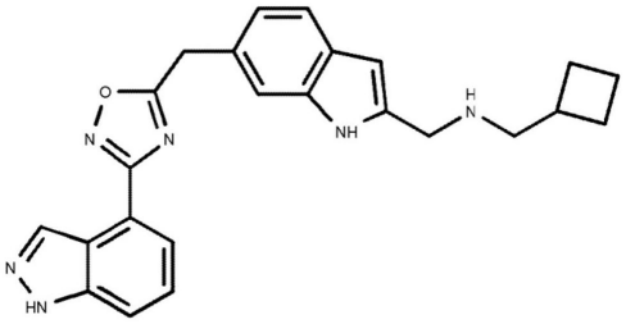
[2662] 中间体21:N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[2663] 

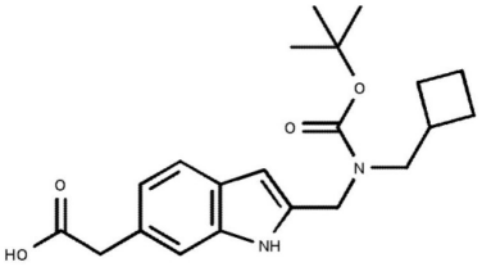
[2664] 以与实施例2步骤4所述类似的方式从实施例2步骤3制备标题化合物,以得到作为淡粉色固体的(445mg,56%)。

[2665] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=319.2(M+H)$^+$,RT=1.32分钟

[2666] 实施例66:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[3-(1H-吲唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[2667] 

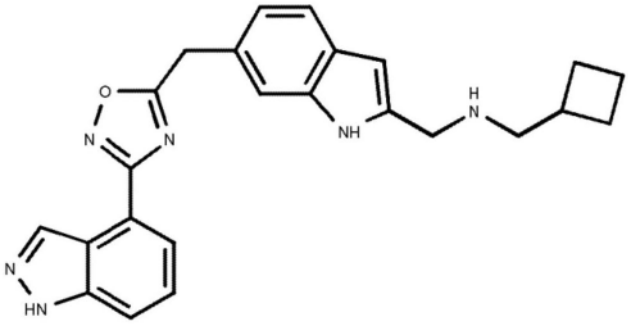
[2668] 步骤1:2-[2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]乙酸

[2669] 

[2670] 使用来自中间体7步骤3的前体,以与中间体11相同的方式制备标题化合物(62mg,76%)。

[2671] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=373.2(M+H)$^+$,RT=3.86分钟

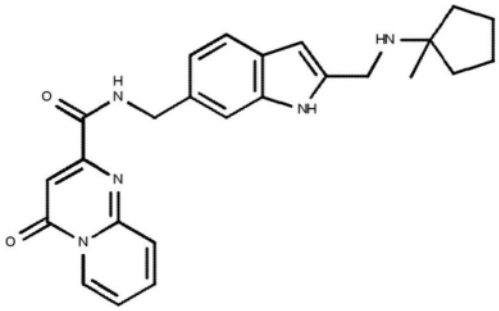
[2672] 步骤2:N-(环丁基甲基)-1-[6-[[3-(1H-吲唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[2673] 

[2674] 以与实施例64相同的方式制备标题化合物(7.6mg,14%)。

[2675] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z＝413.4(M+H)$^+$,RT＝3.71分钟

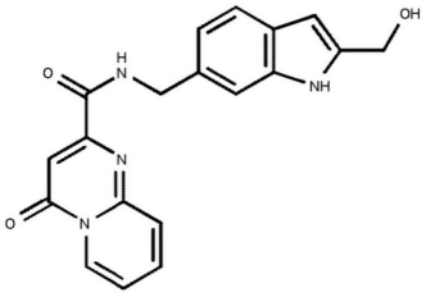
[2676] 实施例114:N-[(2-{[(1-甲基环戊基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2677] 

[2678] 将N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(70mg,0.20mmol)、1-甲基环戊胺盐酸盐(55mg,0.40mmol)和三乙胺(83μL,0.61mmol)在1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(3mL)中合并,并将混合物在室温下搅拌两天。添加$NaBH_4$(76mg,2.02mmol)和数滴MeOH(气体逸出),并将混合物短暂搅拌。将混合物用MeOH淬灭(气体逸出),并在真空下蒸发。将剩余物混悬在$NaHCO_3$(饱和,30mL)中并用氯仿/异丙醇(3:1,3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,并将包含清洁产物的级分合并并在真空下蒸发,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(50mg,57%)。

[2679] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z＝430.7(M+H)$^+$,RT＝3.43分钟

[2680] 实施例115:N-{[2-(羟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2681] 

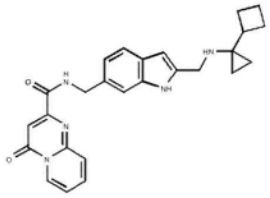
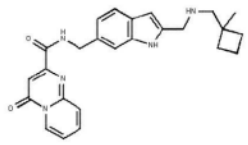
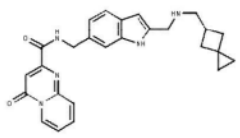
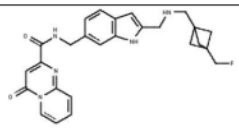
[2682] 在实施例114的纯化期间分离作为灰白色固体的标题化合物(18mg,25%)。

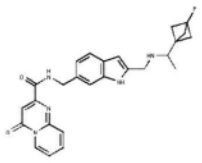
[2683] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z＝349.3(M+H)$^+$,RT＝2.15分钟

[2684] 使用商品胺或所述中间体以与实施例114相同的方式制备表3中的化合物。

[2685] 表3

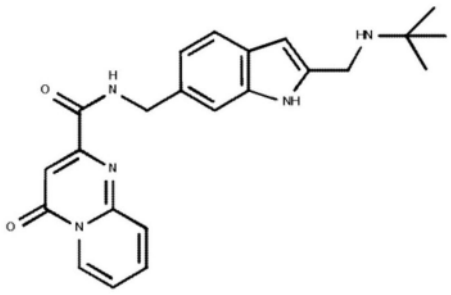
[2686]

化合物编号	名称	结构	LCMS方法	LCMS保留时间	质量离子
116	N-[(2-{[(1-环丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.83	442.6
117	N-{[2-({[(1-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.46	430.6
118	4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.3]己烷-5-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.46	442.6
119	N-({2-[({[3-(氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]甲基}氨		C	3.19	460.6

	基)甲基]-1H-吲唑-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺				
120	N-[(2-{[(1-{3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙基)氨基]甲基}-1H-吲唑-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	3.32	460.5

[2687]

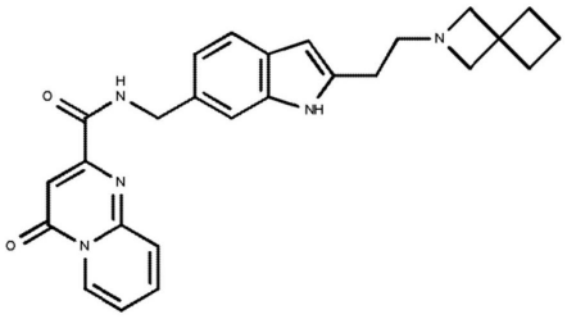
[2688] 实施例121:N-({2-[(叔丁基氨基)甲基]-1H-吲唑-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2689] 

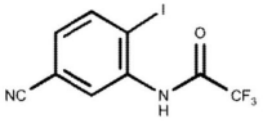
[2690] 将叔丁胺(34μL,0.566mmol)和N-[(2-甲酰基-1H-吲唑-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(100mg,0.28mmol)在DCE(7mL)中的混悬液在60℃下搅拌65小时并静置一周。将混合物用乙醇(3mL)稀释并小心地用$NaBH_4$(32mg,0.85mmol)处理(泡腾)并搅拌16小时。将混合物用$NaHCO_3$(饱和,5mL)淬灭,用DCM(3×5mL)萃取,并将萃取物在真空下浓缩。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到浅色胶状物,将其与MeCN一起研磨,以得到灰白色固体28mg。将该固体从MeCN中重结晶,通过过滤收集固体,用Et_2O洗涤并在真空烘箱中干燥,以得到作为灰白色固体的标题化合物(16mg,14%)。

[2691] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=404.5$(M+H)^+$,RT=3.10分钟

[2692] 实施例123:N-{[2-(2-{2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙基)-1H-吲唑-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2693] 

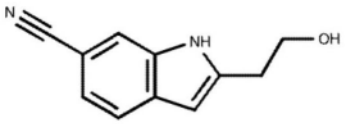
[2694] 步骤1:N-(5-氰基-2-碘苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[2695] 

[2696] 将3-氨基-4-碘苯甲腈(3.3g,13.52mmol)溶解在DCM(40mL)中并以缓慢的流添加三氟乙酸酐(5.6mL,40.3mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物直接蒸发到二氧化硅上。将固体沉积在二氧化硅短垫(直径约5cm,深度5cm)上,并用0%至100%DCM/庚烷洗脱,以得到作为白色固体的标题化合物(4.3g,93%)。

[2697] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=358.1$(M+H)^+$,RT=0.98分钟

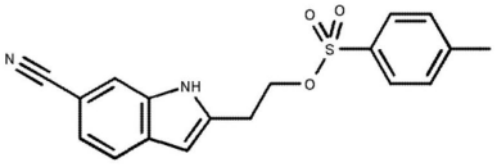
[2698] 步骤2:2-(2-羟乙基)-1H-吲哚-6-甲腈

[2699] 

[2700] 将N-(5-氰基-2-碘-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺(4.3g,12.14mmol)、CuI(231mg,1.21mmol)和$PdCl_2$(dppf)(888mg,1.21mmol))在三乙胺(30mL)中合并,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,随后添加丁-3-炔-1-醇(1.84mL,24.3mmol),将混合物进一步短暂鼓泡并在70℃下在氮气下加热2小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(200mL)稀释并用$NaHCO_3$(饱和,2×100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将所得剩余物通过SiO_2上色谱(用0%至100%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到作为米色固体的标题化合物(1.7g,74%)。

[2701] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=187.1$(M+H)^+$,RT=0.65分钟

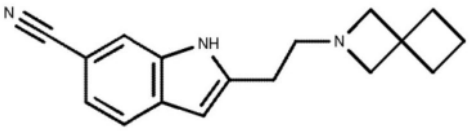
[2702] 步骤3:2-(6-氰基-1H-吲哚-2-基)乙基4-甲基苯-1-磺酸盐

[2703] 

[2704] 在0℃下将4-甲基苯磺酰氯(532mg,2.79mmol)添加至2-(2-羟乙基)-1H-吲哚-6-甲腈(400mg,2.15mmol)和三乙胺(0.60mL,4.30mmol)在DCM(26mL)中的混合物中,并将混合物在0℃下搅拌20分钟并在室温下搅拌4小时。将混合物用4-甲基苯磺酰氯(532mg,2.79mmol)再处理并在室温下搅拌18小时。将混合物在真空下浓缩,并将剩余物通过SiO_2上色谱纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(639mg,78%),其在静置下结晶为灰白色固体。

[2705] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=341.1(M+H)$^+$,RT=1.24分钟

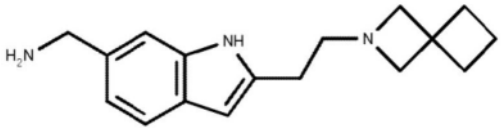
[2706] 步骤4:2-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙基]-1H-吲哚-6-甲腈



[2707] 将2-(6-氰基-1H-吲哚-2-基)乙基4-甲基苯磺酸盐(300mg,0.881mmol)、2-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐(0.37mL,1.32mmol)、碘化钠(16mg,0.110mmol)和N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(0.31mL,1.76mmol)在DMSO(6.6mL)中合并,并将混合物在50℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释并用$NaHCO_3$(饱和,20mL)洗涤。通过过滤除去白色不溶性固体,分离层,并将混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,并在真空下浓缩至剩余物,将剩余物通过SiO_2上色谱(用0%至100%EtOAc/庚烷,随后用0%至20%MeOH/EtOAc洗脱)纯化,以得到作为橙色油状物的标题化合物(62mg,19%)。

[2708] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=266.3(M+H)$^+$,RT=0.86分钟

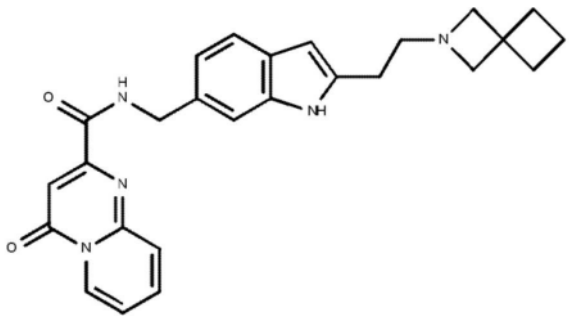
[2709] 步骤5:[2-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙基]-1H-吲哚-6-基]甲胺

[2710] 

[2711] 将2-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙基]-1H-吲哚-6-甲腈(62mg,0.23mmol)和在MeOH中的氨(7M,0.61mL,4.29mmol)在乙醇(2.4mL)中的混合物脱气,添加雷尼镍(50%,123mg,1.04mmol)在H_2O中的浆料,将混合物进一步脱气并在氢气氛下搅拌4.5小时。将混合物用脱气的雷尼镍(50%,123mg,1.04mmol)再处理并在氢气氛下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤,用MeOH(100mL)洗涤并浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(44mg,50%)。

[2712] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=270.3(M+H)$^+$,RT=0.69分钟

[2713] 步骤6:N-{[2-(2-{2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

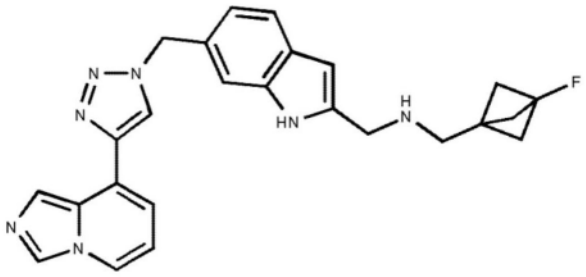
[2714] 

[2715] 将HATU(85mg,0.223mmol)添加至4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸中间体1(28mg,0.15mmol)和DIPEA(0.13mL,0.74mmol)在DMF(0.6mL)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。添加[2-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙基]-1H-吲哚-6-基]甲胺(40mg,0.148mmol),并将混合物在室温下搅拌90分钟。将混合物用$NaHCO_3$(饱和,50mL)淬灭并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相用水(50mL)随后用盐水(50mL)洗涤,干燥

($MgSO_4$)并在真空下浓缩。将粗物质通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为灰白色固体的标题产物(4.1mg,6.1%)。

[2716] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=442.7$(M+H)^+$,RT=3.45分钟

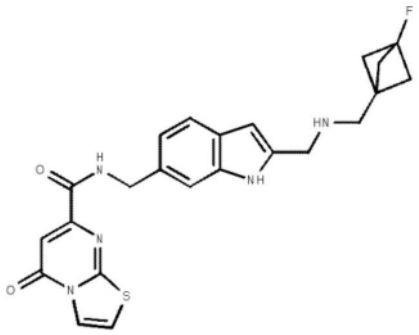
[2717] 实施例124:({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[2718] 

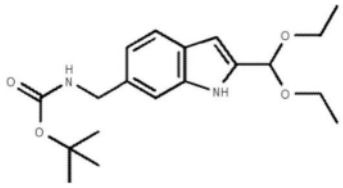
[2719] 使用中间体14和15以与实施例63类似的方式制备标题化合物,得到作为棕色固体的(7mg,31%)。

[2720] 方法E:LC-MS(电喷雾):m/z=442.2$(M+H)^+$,RT=1.36分钟

[2721] 实施例125:N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-5-氧代-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-甲酰胺

[2722] 

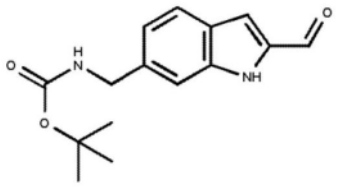
[2723] 步骤1:N-{[2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

[2724] 

[2725] 将2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-甲腈(实施例2步骤3)(200mg,0.82mmol)、Boc酸酐(268mg,1.23mmol)和$NiCl_2$(11mg,0.08mmol)在MeOH(5mL)中合并,并在3分钟内分三份添加$NaBH_4$(155mg,4.10mmol),强烈的气体逸出,黑色,并将混合物在室温下搅拌30分钟。分批添加另外的$NaBH_4$(155mg,4.10mmol)并将混合物搅拌1小时。将混合物用$NaHCO_3$(饱和,20mL)淬灭并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物经SiO_2上色谱(用0%至100%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到作为黄色剩余物的标题化合物(135mg,43%)。

[2726] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=347.5$(M+H)^+$,RT=0.87分钟

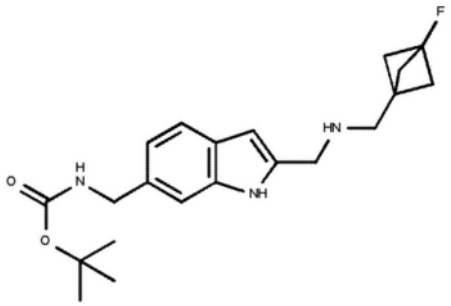
[2727] 步骤2:N-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2728] 

[2729] 将N-{[2-(二乙氧基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(135mg，0.39mmol)溶解在THF(2mL)、水(2mL)和乙酸(2mL)中并在室温下搅拌。将混合物用$NaHCO_3$(饱和)碱化并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(用0％至100％EtOAc/庚烷洗脱)纯化，以得到作为白色固体的标题化合物(111mg，98％)。

[2730] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z＝273.4(M-H)-，RT＝0.72分钟

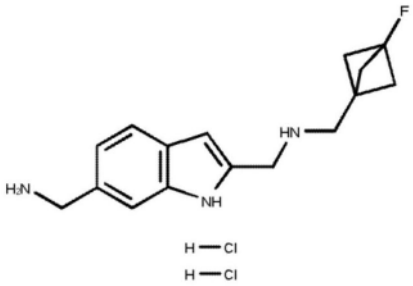
[2731] 步骤3:N-[[2-[[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2732] 

[2733] 使用实施例42所述的程序制备标题化合物，以得到作为黄色剩余物的(92mg，67％)。

[2734] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z＝374.2(M-H)-，RT＝0.93分钟

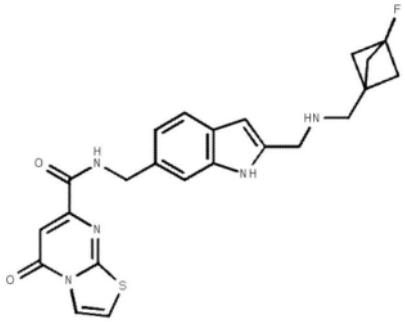
[2735] 步骤4:[2-[[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲胺二盐酸盐

[2736] 

[2737] 以与实施例44步骤3类似的方式制备标题化合物，以得到作为粉色固体的90mg(定量)。

[2738] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z＝274.0$(M+H)^+$，RT＝0.21分钟

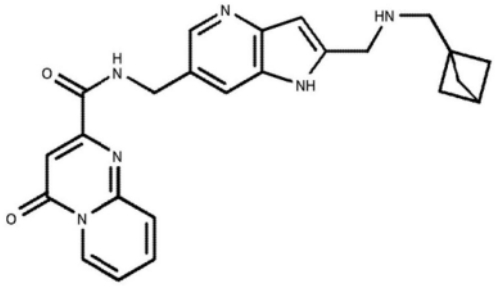
[2739] 步骤5:N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-5-氧代-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-甲酰胺

[2740] 

[2741] 将5-氧代噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-羧酸(56mg,0.28mmol)添加至DIPEA(136μL,0.8mmol)和[2-[[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲胺二盐酸盐(90mg,0.26mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。添加在DMF(2mL)中的HATU(108mg,0.28mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在$NaHCO_3$(饱和,25mL)与EtOAc(25mL)之间分配并分离层。通过添加NaOH(1M)将水层的pH调节至pH 11,并将水层用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到11mg物质。将产物通过碱性制备型HPLC进一步纯化,以得到作为白色固体的标题产物(5.2mg,8.4%)。

[2742] 方法A LC-MS(电喷雾):m/z=452.5$(M+H)^+$,RT=3.00分钟

[2743] 实施例126:N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2744] 

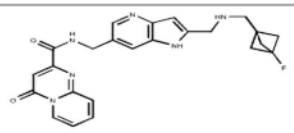
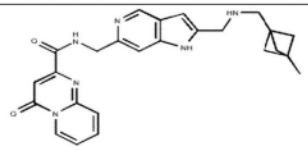
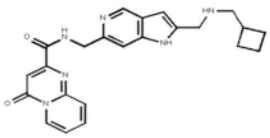
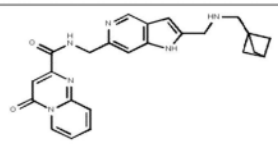
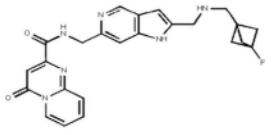
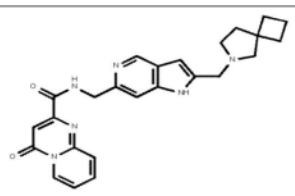
[2745] 将N-[(2-甲酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(55mg,0.16mmol)、STAB(84mg,0.4mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-基甲胺盐酸盐(23mg,0.17mmol)在DCE(1.25mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物蒸发至干,溶解在DMSO(1mL)中,过滤并通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(24mg,35%)。

[2746] 方法C LC-MS(电喷雾):m/z=429.4$(M+H)^+$,RT=2.43分钟

[2747] 以与实施例126类似的方式从中间体16或中间体18制备表4中的化合物。

[2748] 表4

[2749]

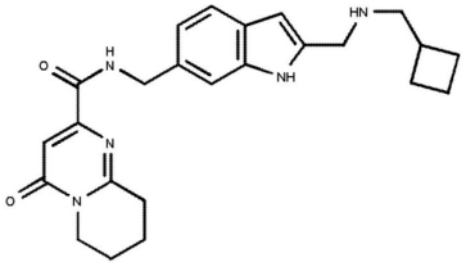
化合物编号	名称	结构	LCMS方法	LCMS保留时间	质量离子
127	N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.27	447.4
129	N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		E	1.08	443.3
130	N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.55	417.4
131	N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.64	429.4
132	N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺		C	2.48	447.5
145	N-((2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶		C	3.03	443.4

[2750]

[2751]

	并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺				

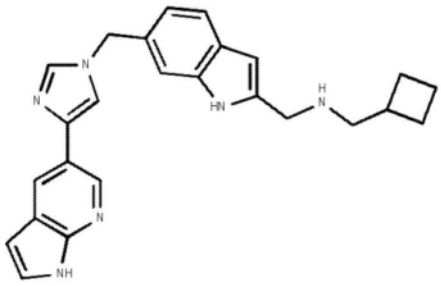
[2752] 实施例133:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[2753] 

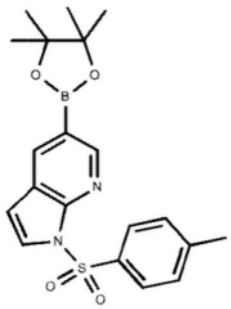
[2754] 在室温下向N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺实施例2(150mg,0.350mmol)在乙醇(25mL)中的脱气溶液添加在C上的Pd(10%Pd(50%湿)200mg,0.188mmol)。将混合物再次脱气并在氢气氛下搅拌6小时。通过过滤(硅藻土)除去催化剂并用乙醇(约20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,以得到黄色油状物,将其溶解在MeOH(3mL)中并通过制备型HPLC(方法B)纯化。将剩余物溶解在乙腈(2mL)和水(2mL)中并冻干,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(85mg,57%)。

[2755] 方法C LC-MS(电喷雾):m/z=420.5$(M+H)^+$,RT=3.17分钟

[2756] 实施例134:(环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[2757] 

[2758] 步骤1:1-(对甲苯磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶

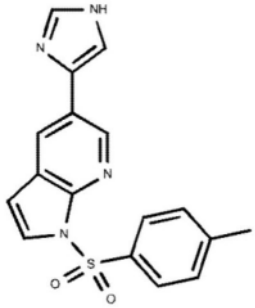
[2759] 

[2760] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(500mg,2.05mmol)、DIPEA(714μl,4.10mmol)、DMAP(25mg,0.20mmol)和TsCl(469mg,2.45mmol)在DCM(10mL)中合并,并将混合物在室温下搅拌20小时。将混合物用$NaHCO_3$(饱和,20mL)淬灭并分离相。将水相用DCM(2×20mL)萃取,并将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在

真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(用0％至100％EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(320mg,37％)。

[2761] 方法B LC-MS(电喷雾):m/z＝399.2$(M+H)^+$,RT＝1.65分钟

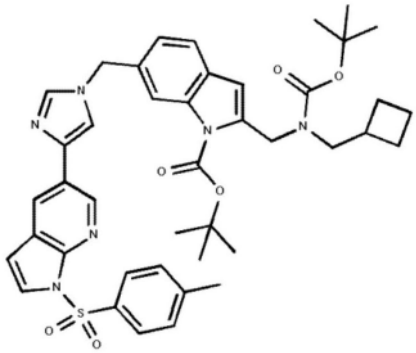
[2762] 步骤2:5-(1H-咪唑-4-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶

[2763] 

[2764] 将1-(对甲苯磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(320mg,0.76mmol)、4-溴咪唑-1-羧酸叔丁酯中间体20(226mg,0.92mmol)和K_2CO_3(1.2M水溶液,1.91mL,2.29mmol)在1,4-二氧六环(5mL)中合并,并将混合物用氮气鼓泡5分钟。添加$PdCl_2$(dppf)(56mg,0.08mmol),将混合物进一步短暂鼓泡并密封容器。将混合物在100℃下加热2小时。添加另外的4-溴咪唑-1-羧酸叔丁酯(120mg,0.49mmol)并继续加热3小时。将混合物冷却至室温,用$NaHCO_3$(饱和,30mL)稀释并用DCM(2×30mL)和氯仿/异丙醇(3:1,2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(kp-NH,用0％至100％EtOAc/庚烷,随后用0％至20％MeOH/EtOAc洗脱)纯化,以得到作为浅橙色固体的标题化合物(163mg,57％)。

[2765] 方法B LC-MS(电喷雾):m/z＝339.2$(M+H)^+$,RT＝1.44分钟

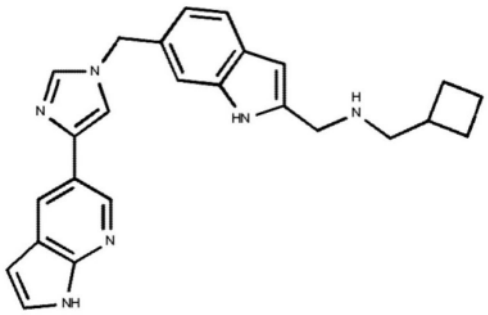
[2766] 步骤3:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-[1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]咪唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2767] 

[2768] 将5-(1H-咪唑-4-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶(162mg,0.48mmol)、6-(溴甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯中间体19(410mg,0.81mmol)、K_2CO_3(199mg,1.4mmol)和碘化钠(7mg,0.05mmol)在DMF(8mL)中合并,并将混合物在80℃下加热6小时。将混合物冷却至室温并用EtOAc(50mL)和盐水(50mL)稀释。分离相,并将有机相用盐水(4×50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将剩余物通过SiO_2上色谱(用0％至100％EtOAc/庚烷,随后用0％至20％MeOH/EtOAc洗脱)纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(128mg,26％)。

[2769] 方法M LC-MS(电喷雾):m/z＝765.35$(M+H)^+$,RT＝1.79分钟

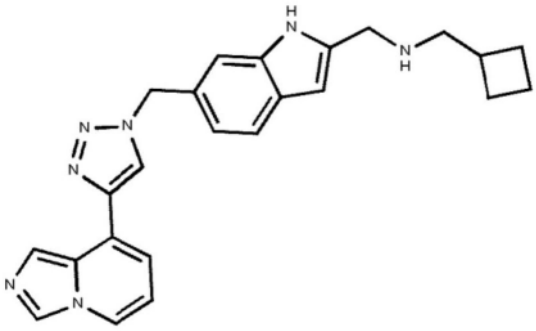
[2770] 步骤4:(环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[2771] 

[2772] 将2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-[1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]咪唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(120mg,0.16mmol)溶解在MeOH(5mL)中并添加NaOMe(90mg,1.67mmol)。将容器密封,并将混合物在90℃下加热2小时。将混合物冷却至室温并添加HCl(4M在二氧六环中,5mL),并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物在真空下蒸发。将剩余物溶解在MeOH中并通过离子交换(SCX-2,用MeOH洗涤并用在MeoH中的氨洗脱)纯化。在真空下蒸发碱性洗脱液。将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(27mg,42%)。

[2773] 方法D LC-MS(电喷雾):m/z=411.2$(M+H)^+$,RT=4.03分钟

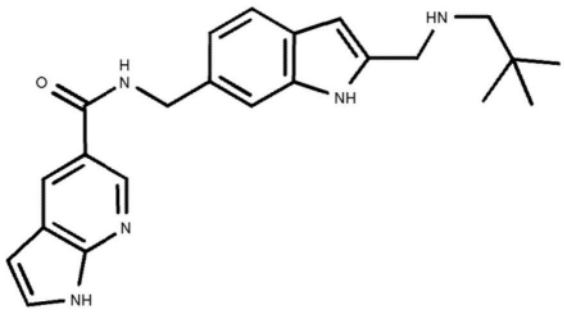
[2774] 实施例135:(环丁基甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[2775] 

[2776] 使用中间体7和14以与实施例63类似的方式制备标题化合物,得到作为浅黄色固体的(192mg,74%)。

[2777] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=412.4$(M+H)^+$,RT=3.13分钟

[2778] 实施例136:N-[(2-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

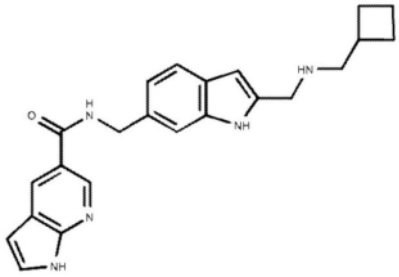
[2779] 

[2780] 使用实施例2步骤5所述的程序从中间体21制备标题化合物,以得到作为灰白色固

体的(30mg,23%)。

[2781] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z＝390.4(M+H)$^+$,RT＝3.16分钟

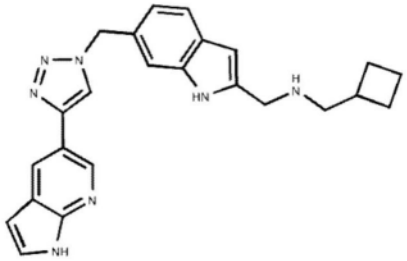
[2782] 实施例137:N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[2783] 

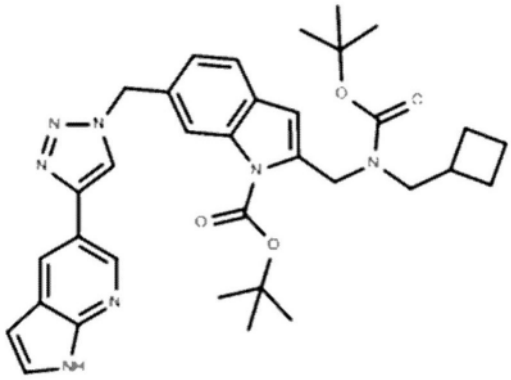
[2784] 以与实施例136相同的方式制备标题化合物,以得到作为白色固体的(83mg,43%)。

[2785] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z＝388.4(M+H)$^+$,RT＝2.95分钟

[2786] 实施例138:(环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[2787] 

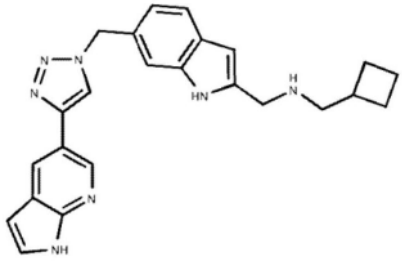
[2788] 步骤1:2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2789] 

[2790] 在氮气氛下,将1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(60mg,0.411mmol)混悬在MeOH(无水,1mL)和THF(无水,1mL)中,添加(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(0.12mL,0.821mmol)和碳酸钾(170mg,1.23mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。添加6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯中间体7(193mg,0.411mmol)和碘化铜(I)(16mg,0.0821mmol)并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用水稀释并使用Telos相分离器用DCM萃取。将有机物蒸发至干并通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至60%EtOAc洗脱)纯化,以提供作为白色固体的标题化合物(90mg,36%)。

[2791] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z＝612.4(M+H)+,RT＝2.15分钟

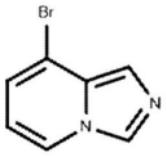
[2792] 步骤2:(环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[2793] 

[2794] 将在二氧六环中的HCl(4M在二氧六环中,1mL)添加至2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(60mg,0.09mmol)在MeOH(1mL)中的溶液,并将混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物蒸发至干并通过制备型HPLC(方法B)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(19mg,44%)。

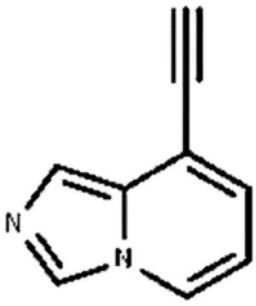
[2795] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=412.4$(M+H)^+$,RT=3.18分钟

[2796] 中间体22:8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶

[2797] 

[2798] 将甲醛(37%,16mL,0.22mol)和乙酸铵(20.7g,0.27mol)在乙酸(100mL)中的混合物在室温下搅拌10分钟,随后在2小时内分批添加3-溴吡啶-2-甲醛(5.0g,26.9mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。

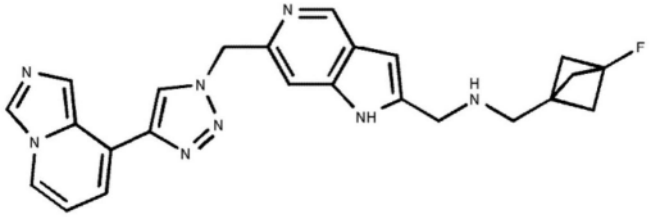
[2799] 中间体23:8-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶

[2800] 

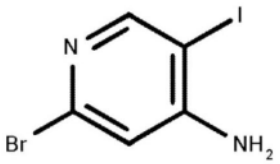
[2801] 使用实施例63步骤5和6中描述的程序从中间体22制备标题化合物,得到作为棕色固体的(1.29g,84%)。

[2802] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=285.2(2M+H)+,RT=2.01分钟

[2803] 实施例140:N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]-1-[6-[(4-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基三唑-1-基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺



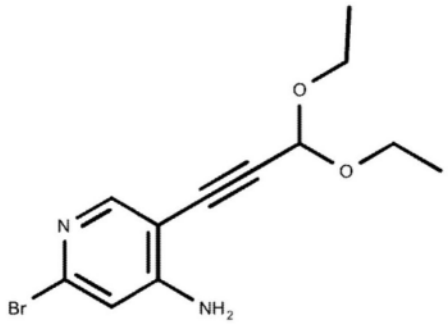
[2804] 步骤1:2-溴-5-碘吡啶-4-胺

[2805] 

[2806] 向2-溴吡啶-4-胺(25g,144.5mmol)在乙腈(500mL)中的搅拌溶液添加N-碘代琥珀酰亚胺(39.01g,173.4mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。以相同方式重复反应并合并用于后处理。将反应物冷却至室温并在真空下浓缩。将剩余物溶解在硫代硫酸钠饱和溶液(700mL)中并用乙酸乙酯(250mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在己烷中的5%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(37g,80%)。

[2807] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ8.16(s,1H),6.77(s,1H),6.50(bs,2H)。LCMS:3.709分钟

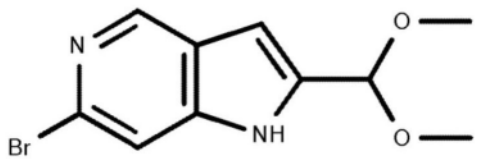
[2808] 步骤2:2-溴-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-胺

[2809] 

[2810] 在室温下向2-溴-5-碘吡啶-4-胺(18.5g,62.0mmol)在THF(185mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(152.6mL,1086.4mmol)、三苯基膦(0.32g,1.2mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.43g,0.62mmol)。通过将氮气鼓泡到溶液中0.5小时使溶液脱气。随后添加碘化铜(I)(0.23g,1.2mmol)和3,3-二乙氧基丙-1-炔(11.9g,93.1mmol),并将反应物在60℃下搅拌16小时。以相同方式重复反应并合并用于后处理。将反应物冷却至室温并倒入饱和碳酸氢钠(700mL)中。将水层用乙酸乙酯(250mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在己烷中的12%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(33.5g)。

[2811] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ8.14(s,1H),6.78(s,1H),5.52(s,1H),4.82(bs,2H),3.85-3.77(m,2H),3.71-3.64(m,2H),1.29(t,J=6.8Hz,6H)。

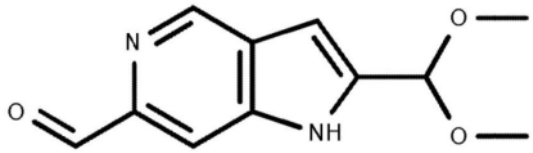
[2812] 步骤3:2-(二甲氧基甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲醛

[2813] 

[2814] 向2-溴-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-胺(16.5g,5.53mmol)在NMP(165mL)中的溶液添加叔丁醇钾(12.42g,110.7mmol)。允许反应混合物在50℃下搅拌3小时。以相同方式重复反应并合并用于后处理。将反应物冷却至室温并倒入冷水(500mL)中。将水层用乙醚(250mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,以得到

作为黄色液体的标题化合物(35.0g)。

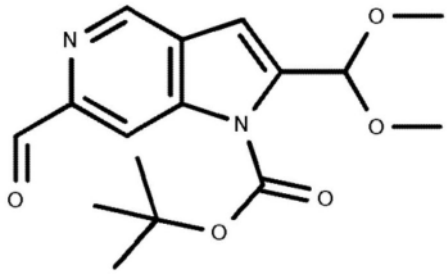
[2815] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ8.78(bs,1H),8.66(s,1H),7.50(s,1H),6.60(s,1H),5.74(s,1H),3.73-3.58(m,4H),1.28(t,J=7.2Hz,6H)。

[2816] 

[2817] 将氢化钠(60%,590mg,14.8mmol)添加至6-溴-2-(二甲氧基甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(1000mg,3.69mmol)在无水THF(32.5mL)中的冰冷溶液,并将混合物在冰冷却下搅拌10分钟。将混合物冷却至-78℃并添加t-BuLi(1.9M在戊烷中,10mL,18.4mmol),并将混合物在-78℃下搅拌1小时。添加无水DMF(1714μL,22.1mmol),并将混合物在-78℃下搅拌45分钟。随后将混合物用饱和NH_4Cl(饱和,30mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×40mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。将剩余物通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的20%至100%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为白色固体的(650mg,78%)。

[2818] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=221.1(M+H)+,RT=1.84分钟

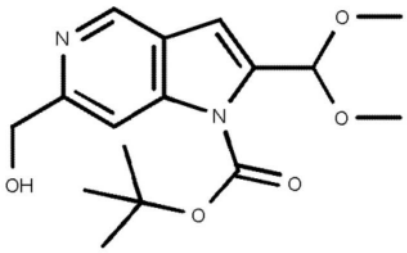
[2819] 步骤4:2-(二甲氧基甲基)-6-甲酰基-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2820] 

[2821] 将Boc酸酐(750mg,3.44mmol)添加至2-(二甲氧基甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲醛(650mg,2.86mmol)和DMAP(70mg,0.573mmol)在乙腈(21mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物蒸发至干,在$NaHCO_3$(饱和,10mL)/水(20mL)之间分配并使用Telos相分离器用DCM(3×20mL)萃取。将有机物蒸发至干并通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至60%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的(790mg,77%),其在刮擦时固化成白色固体。

[2822] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=321.0(M+H)+,RT=1.14分钟

[2823] 步骤5:2-(二甲氧基甲基)-6-(羟甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯

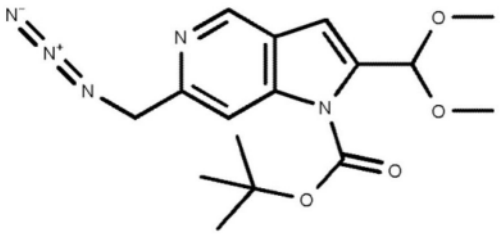
[2824] 

[2825] 将$NaBH_4$(71mg,1.87mmol)添加至2-(二甲氧基甲基)-6-甲酰基-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.56mmol)在MeOH(16mL)中的冰冷溶液,并将混合物搅拌15分钟。将混合物用水(5mL)淬灭并使用Telos相分离器用DCM(3×10mL)萃取。将有机相蒸发至干,

以得到作为无色油状物的标题化合物(380mg,73%),其在刮擦时固化成白色固体。

[2826] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=323.0(M+H)+,RT=0.87分钟

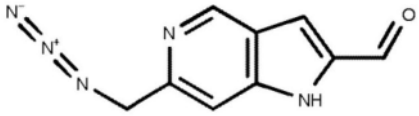
[2827] 步骤6:6-(叠氮甲基)-2-(二甲氧基甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2828] 

[2829] 在0℃下在N_2下向2-(二甲氧基甲基)-6-(羟甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(390mg,1.14mmol)和DBU(339μL,2.27mmol)在无水DMF(6.7mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DPPA(489μL,2.27mmol),并将混合物在室温下搅拌72小时。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(5×10mL)萃取。将有机物用盐水(10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩成粉色油状物。将粗品通过SiO_2上色谱纯化(用在庚烷中的0%至100%EtOAc洗脱),以得到作为无色油状物的标题化合物(394mg,99%)。

[2830] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=348.4(M+H)+,RT=0.88分钟

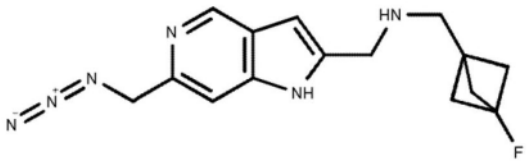
[2831] 步骤7:6-(叠氮甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醛

[2832] 

[2833] 将6-(叠氮甲基)-2-(二甲氧基甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.29mmol)在THF(2mL)、水(2mL)中的溶液在室温下搅拌。添加乙酸(2mL)并继续搅拌另外2小时。随后将混合物在50℃下搅拌16小时。将反应物剧烈浓缩,并将剩余物用$NaHCO_3$(饱和,15mL)稀释并用IPA:$CHCl_3$(1:3,4×10mL)萃取。将有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩,以得到作为米色固体的标题化合物(94mg,定量)。

[2834] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=204.2(M+H)+,RT=0.63分钟

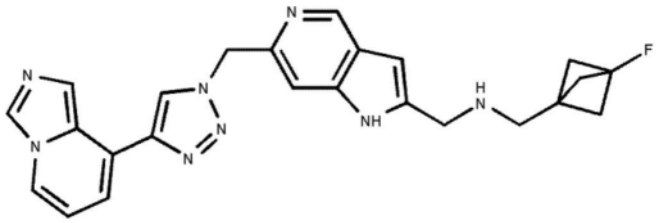
[2835] 步骤8:1-[6-(叠氮甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]-N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]甲胺

[2836] 

[2837] 将{3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲胺盐酸盐(65mg,0.43mmol)、6-(叠氮甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醛(94mg,0.29mmol)、STAB(362mg,1.71mmol)和N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.15mL,0.86mmol)在DCE(6mL)中的溶液在N_2下在60℃下搅拌2小时。将混合物用$NaHCO_3$(饱和,15mL)稀释并用IPA:$CHCl_3$(1:3,5×5mL)萃取。将有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩成黄色油状物(0.3g)。将粗品通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的15%至100%EtOAc,随后用在EtOAc中的0%至12%MeOH洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(81mg,71%)。

[2838] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=301.3(M+H)+,RT=0.63分钟

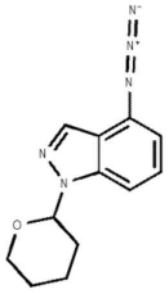
[2839] 步骤9:N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]-1-[6-[(4-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基三唑-1-基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[2840] 

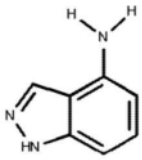
[2841] 将1-[6-(叠氮甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]-N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]甲胺(81mg,0.202mmol)和8-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶中间体23(29mg,0.202mmol)在DMF(1.7mL)和水(0.6mL)中的溶液在室温下用抗坏血酸钠(44mg,0.223mmol)和$CuSO_4$(7mg,0.041mmol)处理,并在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(方法B)纯化。将包含产物的级分轻轻浓缩以除去MeCN,并将剩余的水溶液用IPA:$CHCl_3$(1:3,4×10mL)萃取。将有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩成剩余物,将该剩余物通过酸性反相色谱(Biotage Isolera Four;6gSfar Duo C18-D;在水(0.1%甲酸)中的10%至100%MeCN(0.1%甲酸))纯化。将产物级分使用$NaHCO_3$(饱和,5mL)碱化并浓缩以除去MeCN,将剩余的水溶液用IPA:$CHCl_3$(1:4,5×5mL)萃取。将有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩,以得到作为灰白色固体的标题化合物(11mg,12%)。

[2842] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=443.4(M+H)+,RT=2.49分钟

[2843] 中间体25:4-叠氮基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑

[2844] 

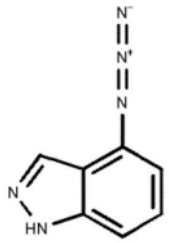
[2845] 步骤1:1H-吲唑-4-胺

[2846] 

[2847] 在室温下,向4-硝基-1H-吲唑(50.0g,153.33mmol)在MeOH(500mL)中的溶液添加Pd/C(50%湿)(10%,5.00g)。将反应混合物置于氢气氛下并在室温下搅拌5小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用另外的MeOH(3×200mL)洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(14.0g,34%)。

[2848] 方法G:LC-MS(电喷雾):m/z=134.0$(M+H)^+$,RT=0.49分钟

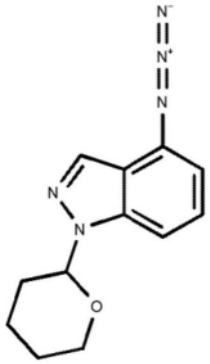
[2849] 步骤2:4-叠氮基-1H-吲唑

[2850] 

[2851] 在0℃下向1H-吲唑-4-胺(0.50g,3.14mmol)在乙腈(5mL)中的溶液添加亚硝酸叔丁酯(1.16g,12.57mmol),随后添加叠氮化钠(0.97g,15.7mmol)。将所得反应混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温。将该程序重复五次并将合并的反应物倒入水(250mL)中。将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。将粗物质通过SiO_2(60至120)上色谱用在己烷中的15%EtOAc洗脱进行纯化,以得到标题化合物(0.90g,25%)。LCMS:1.504分钟,MS:ES+160.1(M+1);

[2852] 方法G:LC-MS(电喷雾):m/z=160.1$(M+H)^+$,RT=1.50分钟

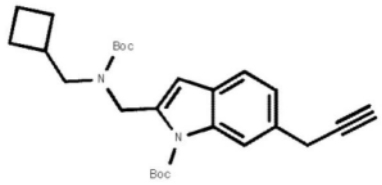
[2853] 步骤3:4-叠氮基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑

[2854] 

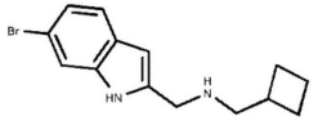
[2855] 在0℃下向4-叠氮基-1H-吲唑(1.0g,6.3mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液添加二氢吡喃(1.30g,15.5mmol),随后添加TFA(0.07g,0.63mmol),并将所得反应混合物在70℃温度下搅拌4小时。允许反应混合物冷却至室温,倒入饱和$NaHCO_3$(饱和,100mL)中并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。将粗物质通过SiO_2(60至120)上色谱用在己烷中的8%EtOAc洗脱进行纯化,以得到标题化合物(0.9g,59%)。

[2856] 方法G:LC-MS(电喷雾):m/z=244.1$(M+H)^+$,RT=2.07分钟

[2857] 中间体26:2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2858] 

[2859] 步骤1:1-(6-溴-1H-吲哚-2-基)-N-(环丁基甲基)甲胺

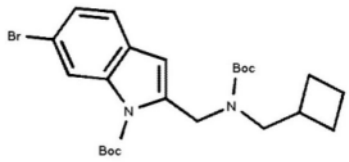
[2860] 

[2861] 在0℃下向6-溴-1H-吲哚-2-甲醛(4.00g,17.80mmol)和环丁基甲胺(3.04g,

35.70mmol)在DCE/MeOH(200mL,4:1)中的搅拌溶液中分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(11.32g,53.40mmol)。随后将所得溶液在室温下搅拌16小时。以相同方式重复反应并合并用于后处理。将反应物倒入水(100mL)中,并将水层用二氯甲烷(70mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在DCM中的2.2%MeOH洗脱)纯化,以得到标题化合物(7.0g)。

[2862] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),7.49(s,1H),7.39(d,J=8.4Hz,1H),7.05(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.28(s,1H),3.79(s,2H),2.45-2.37(m,1H),2.02-1.94(m,2H),1.91(s,2H),1.86-1.75(m,2H),1.68-1.58(m,2H)。

[2863] 步骤2:6-溴-2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

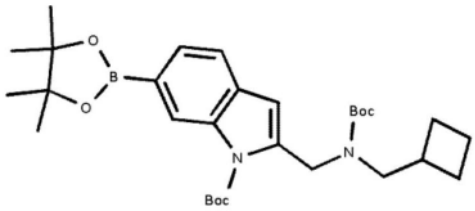
[2864] 

[2865] 在室温下向1-(6-溴-1H-吲哚-2-基)-N-(环丁基甲基)甲胺(4.00g,13.60mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液添加LiHMDS(1M在THF中,41.00mL,41.00mmol),随后添加Boc酸酐(11.87g,54.40mmol)。将混合物在70℃下加热16小时,冷却至室温并倒入水(100mL)中。将水层用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在己烷中的8%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到标题化合物(5.0g,30%)。

[2866] 方法LC04_ABF3:LC-MS(电喷雾):m/z=493.6/495.6$(M+H)^+$,RT=2.81分钟

[2867] MS(ESI-MS):$C_{24}H_{33}BrN_2O_4$[MH]+的m/z计算值为492.16,实测值为493.63和495.63[M+1和M+3]。

[2868] 步骤3:2-(((叔丁氧羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

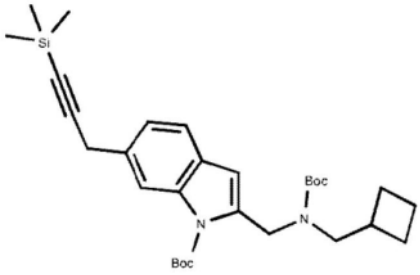
[2869] 

[2870] 向6-溴-2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯(5.00g,10.16mmol)在1,4-二氧六环(50mL)中的搅拌溶液添加乙酸钾(3.00g,30.40mmol)和双频哪醇二硼烷(bispinacolatediborane)(10.32g,40.60mmol)。通过将氮气鼓泡到溶液中0.5小时使溶液脱气,并在室温下添加$PdCl_2$(dppf)(0.740g,1.01mmol)。将所得反应混合物在90℃下加热2小时,冷却至室温并倒入水(50mL)中。将水层用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在己烷中的10%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到标题化合物(5.0g,92%)。

[2871] 方法LC04-ABR2:LC-MS(电喷雾):m/z=542.18$(M+H)^+$,RT=3.42分钟

[2872] MS(ESI-MS):$C_{30}H_{45}BN_2O_6$[MH]+的m/z计算值为540.34,实测值为542.18[M+1]。

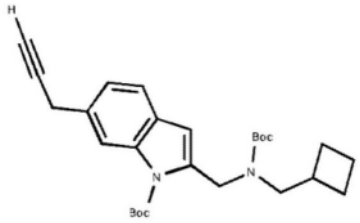
[2873] 步骤4:2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2874] 

[2875] 向2-(((叔丁氧羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯(5.00g,9.25mmol)在1,4-二氧六环(50mL)和水(2.5mL)中的搅拌混合物添加碳酸钾(3.84g,27.70mmol)和3-溴-1-(三甲基甲硅烷基)-1-丙炔(5.30g,27.70mmol)。通过将氮气鼓泡到溶液中0.5小时使溶液脱气,并在室温下添加$PdCl_2$(dppr)(0.680g,0.92mmol)。将反应物在80℃下加热5小时,冷却至室温并倒入水(50mL)中。将水层用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上柱色谱(用在己烷中的60%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到标题化合物(1.2g,24%)。

[2876] 1H NMR:(400MHz,dmso-d_6)8.10(s,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.26(s,1H),4.66(s,2H),3.81(s,2H),1.99-1.90(m,2H),1.82-1.76(m,2H),1.70-1.66(m,10H),1.47(s,9H),0.16(s,9H)。

[2877] 步骤5:2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

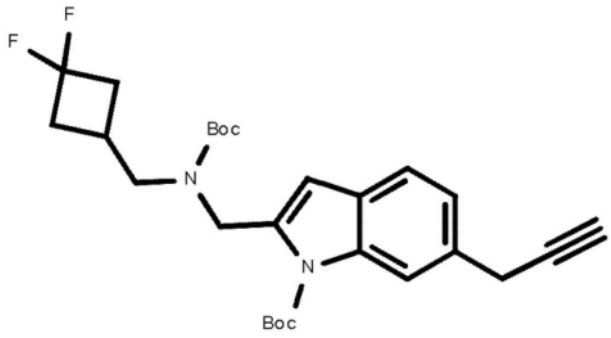
[2878] 

[2879] 在0℃下向2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯(3.00g,5.70mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液添加TBAF(1M在THF中,5.70mL,5.70mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟。随后倒入水(30mL)中并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.5g,57%)。

[2880] 方法LC03_ABR2:LC-MS(电喷雾):m/z=493.6/495.6$(M+H)^+$,RT=3.27分钟

[2881] MS(ESI-MS):$C_{27}H_{36}N_2O_4$[MH]+的m/z计算值为452.27,实测值为453.91[M+1]。(LCMS:90.21%,室温:3.27分钟)。

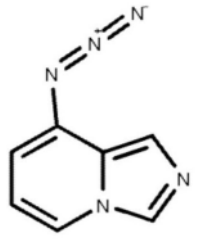
[2882] 中间体27:2-(叔丁氧基羰基)((3,3-二氟环丁基)甲基)氨基)甲基)-6-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2883] 

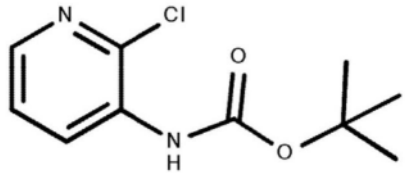
[2884] 以与中间体26相同的方式从1-(3,3-二氟环丁基)甲胺制备标题化合物,以得到标题化合物(0.36g,69%)。

[2885] ^{1}H NMR:(DMSO-d_6,400MHz)δ8.10(s,1H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),6.26(s,1H),4.69(br s,2H),3.75(br s,2H),3.43(d,J=6.4Hz,3H),3.12(d,J=2.0Hz,1H),2.66-2.32(m,4H),1.65(s,9H)1.44(s,9H)

[2886] 中间体28:

[2887] 

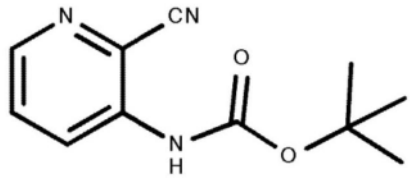
[2888] 步骤1:(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[2889] 

[2890] 在室温下向2-氯吡啶-3-胺(10.00g,78.00mmol)在DCM(50mL)中的搅拌溶液添加Et_3N(23.7mL,234.0mmol)、Boc酸酐(25.5g,117.0mmol)和DMAP(0.95g,7.8mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倒入水(100mL)中,并将水层用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在己烷中的11%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到标题化合物(8.5g,47%)。

[2891] MS(ESI-MS):$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$[MH]+的m/z计算值为228.07,实测值为229.1和231.1[M+1和M+3]。

[2892] 步骤2:(2-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

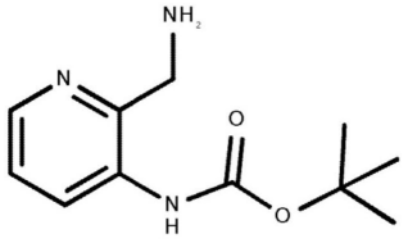
[2893] 

[2894] 向(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(8.50g,37.10mmol)在DMF(50mL)中的溶液添加锌粉(0.29g,4.40mmol)和氰化锌(2.61g,22.20mmol)。通过将氮气鼓泡到溶液中0.5小时使溶液脱气,随后添加$PdCl_2$(dppf)(0.54g,0.74mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.34g,0.37mmol)。将所

得反应混合物在90℃下搅拌8小时。随后将反应物倒入冰冷的水(500mL)中。将水层用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在己烷中的15%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到标题化合物(4.5g,55%)。

[2895] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.49(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),7.97(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.70(dd,J=8.4,44Hz,1H),1.49(s,9H)。

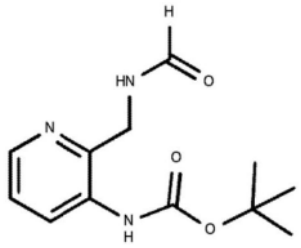
[2896] 步骤3:(2-(氨基甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[2897] 

[2898] 向1-(叔丁基(2-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸酯(3.80g,17.30mmol)在乙酸乙酯(100mL)中的搅拌溶液添加雷尼镍(0.76mL,20%)。将反应物在室温下在氢气(40巴)下搅拌6小时。随后将混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(4.3g)。

[2899] MS(ESI-MS):$C_{11}H_{17}N_3O_2$[MH]+的m/z计算值为223.13,实测值为224.52[M+1]。

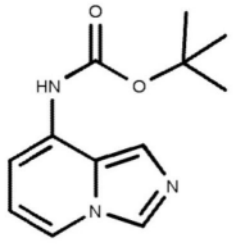
[2900] 步骤4:(2-(甲酰胺甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[2901] 

[2902] 将在甲酸乙酯(100mL)中的(2-(氨基甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(4.30g,19.20mmol)在65℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在DCM中的2.5%MeOH洗脱)纯化,以得到标题化合物(2.80g,11.14mmol)。

[2903] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.65(s,1H),8.29(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.10(d,J=1.6Hz,1H),7.87(dd,J=76Hz,1H),7.31(q,J=8.0Hz,4.4Hz,1H),4.38(d,J=6.0Hz,2H),1.47(s,9H)。

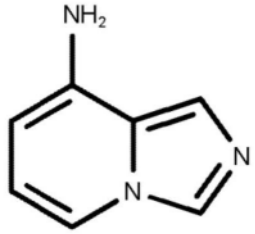
[2904] 步骤5:咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基氨基甲酸叔丁酯

[2905] 

[2906] 在室温下向(2-(甲酰胺甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.80g,11.10mmol)在DCM(50mL)中的搅拌溶液添加TEA(4.7mL,33.3mmol)。随后在0℃下逐滴添加$POCl_3$。允许所得反应混合物在0℃下搅拌1小时,随后倒入$NaHCO_3$(饱和,50mL)中。将水层用二氯甲烷

(250mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,以得到标题化合物(3.5g,57%)。

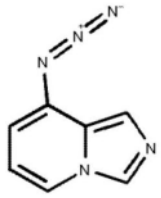
[2907] 步骤6:咪唑并[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐

[2908] 

[2909] 在室温下向咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基氨基甲酸叔丁酯(3.50g,15.00mmol)在DCM(30mL)中的搅拌溶液添加HCl(4M在二氧六环中,35mL)。允许所得反应混合物在室温下搅拌2小时。随后将溶液在真空下浓缩,以得到标题化合物(4.00g)。

[2910] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.65(s,1H),9.58(s,1H),8.25(s,1H),7.88(d,J=6.8Hz,1H),6.92(t,J=7.2Hz,1H),6.11(d,J=7.6Hz,1H)。

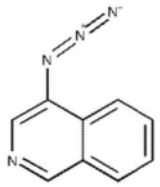
[2911] 步骤7:8-叠氮咪唑[1,5-a]吡啶

[2912] 

[2913] 在0℃下向咪唑并[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐(0.50g,3.70mmol)在乙腈(10mL)中的搅拌溶液添加亚硝酸叔丁酯(1.2g,11.2mmol),并在0℃下继续搅拌5分钟。在0℃下添加NaN_3(0.96g,14.8mmol)在水(0.5mL)中的溶液。随后将反应物在0℃下搅拌1小时。以相同方式重复反应,合并并倒入水(10mL)中。将水层用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,以得到标题化合物(0.05g,10%)。

[2914] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,1H),8.21-8.19(m,1H),7.38(s,1H),6.71-6.65(m,2H)。

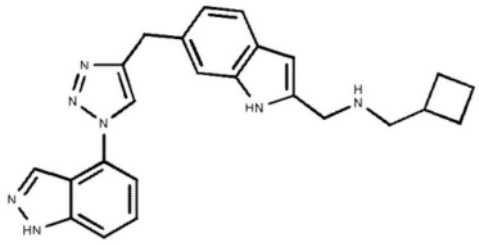
[2915] 中间体29:4-叠氮基异喹啉。

[2916] 

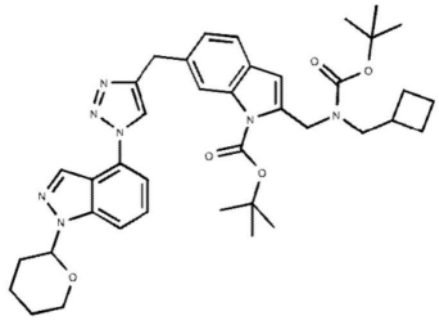
[2917] 向异喹啉-4-胺(1.00g,6.90mmol)在乙酸(10mL)中的搅拌溶液添加在水(3mL)中的$NaNO_2$(0.96g,13.80mmol)。在0℃下逐滴添加,在此之后将反应物在0℃下搅拌另外15分钟。在0℃下逐滴添加在水(3mL)中的NaN_3(0.90g,13.80mmol)的另外的等分试样。随后将反应物在室温下搅拌2小时。随后倒入水(30mL)中。将水层用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在已烷中的20%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到标题化合物(0.35g,30%)。

[2918] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.56(s,1H),8.17(d,J=8.0Hz,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.85(td,J=6.8,1.2Hz,1H),7.77(td,J=8.0,0.8Hz,1H)。

[2919] 实施例141:(环丁基甲基)[(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[2920] 

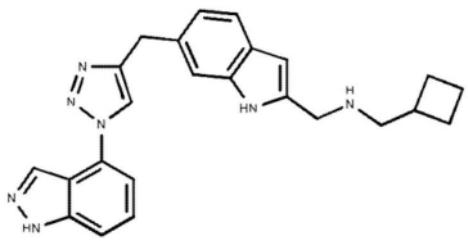
[2921] 步骤1:2-({[(叔丁氧基)羰基](环丁基甲基)氨基}甲基)-6-({1-[1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

[2922] 

[2923] 将2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯中间体26(0.200g,0.440mmol)、4-叠氮基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑中间体25(0.107g,0.440mmol)、抗坏血酸钠(0.035g,0.176mmol)和$CuSO_4$(0.028g,0.176mmol)在叔丁醇:水(1:1,2mL)中的混合物在70℃下加热1小时。将反应物冷却至室温并倒入水(150mL)中。将水层用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用在己烷中的34%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到标题化合物(0.150g,48%)。

[2924] 方法G:LC-MS(电喷雾):m/z=696.8$(M+H)^+$,RT=3.38分钟

[2925] 步骤2:(环丁基甲基)[(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[2926] 

[2927] 在室温下向2-(((叔丁氧基羰基)(环丁基甲基)氨基)甲基)-6-((1-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1H-吲哚-1-羧酸酯(0.150g,0.21mmol)在1,4-二氧六环(1.5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl(4M在二氧六环中,5.00mL)。允许所得混合物在室温下搅拌16小时。将混合物倒入Na_2CO_3溶液(饱和,100mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过SiO_2上色谱(用(在二氯甲烷中的6%MeOH)洗脱)纯化,以得到标题化合物(0.015g,

16%)。

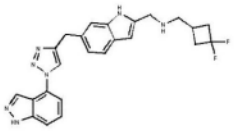
[2928] 方法G:LC-MS(电喷雾):m/z=412(M+H)+,RT=1.34分钟

[2929] ^{1}H NMR:(MeOD,400MHz)δ8.46(d,J=4.4Hz,2H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.56-7.49(m,3H),7.40(s,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.61(s,1H),4.31(d,J=8.8Hz,4H),3.08(d,J=7.6Hz,2H),2.72-2.66(m,1H),2.21-2.14(m,2H),2.04-1.81(m,4H)

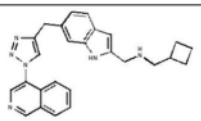
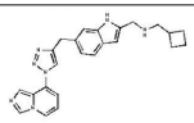
[2930] 以与实施例141类似的方式从适当的中间体制备表5中的化合物。

[2931] 表5

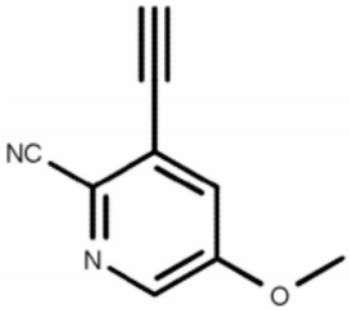
[2932]

化合物编号	名称	结构	LCMS 方法	LCMS 保留时间	质量离子
142	[(3,3-二氟环丁基)甲基][(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚		G	1.36	448.2

[2933]

	-2-基)甲基]胺				
143	(环丁基甲基)[(6-{[1-(异喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺		C	3.53	423.4
144	(环丁基甲基)({6-[(1-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺		C	3.17	412.4

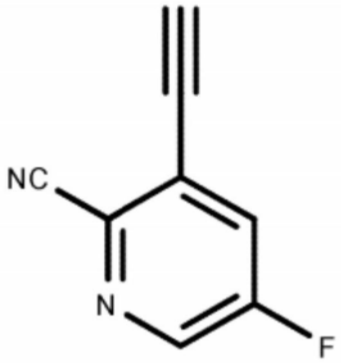
[2934] 中间体30:3-乙炔基-5-甲氧基吡啶-2-甲腈

[2935] 

[2936] 使用与实施例63步骤5和6中描述的那些类似的程序从3-溴-5-甲氧基-吡啶-2-甲腈(实施例63步骤1)制备标题化合物,以提供作为米色固体的标题化合物(564mg,97%)。

[2937] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=159.0$(M+H)^+$,RT=0.98分钟

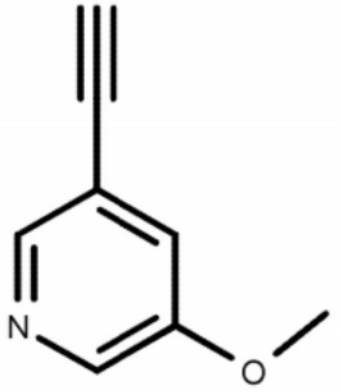
[2938] 中间体33:3-乙炔基-5-氟吡啶-2-甲腈

[2939] 

[2940] 使用与实施例63步骤5和6中描述的那些类似的程序从3-溴-5-氟吡啶-2-甲腈制备标题化合物,以提供作为浅棕色固体的标题化合物(306mg,97%)。

[2941] 1H NMR(400MHz,CDCl3)δ8.54(d,J=2.7Hz,1H),7.62(dd,J=7.9,2.7Hz,1H),3.70(s,1H)。

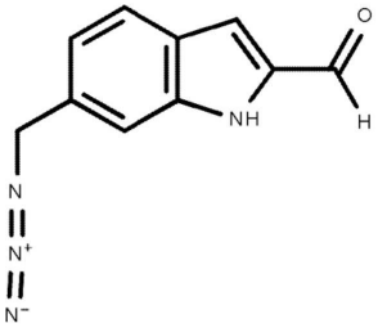
[2942] 中间体34:3-乙炔基-5-甲氧基吡啶

[2943] 

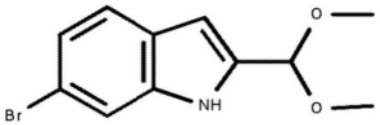
[2944] 使用与实施例63步骤5和6中描述的那些类似的程序从3-溴-5-甲氧基吡啶制备标题化合物,以提供作为棕色固体的标题化合物(306mg,97%)。

[2945] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=134.0$(M+H)^+$,RT=0.86分钟

[2946] 中间体31:6-(叠氮甲基)-1H-吲哚-2-甲醛

[2947] 

[2948] 步骤1:6-溴-2-(二甲氧基甲基)-1H-吲哚

[2949] 

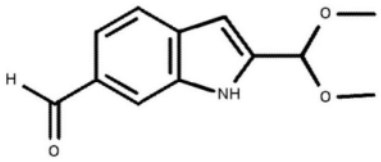
[2950] 用4-甲基苯磺酸水合物(4.2mg,0.02mmol)处理6-溴-1H-吲哚-2-甲醛(500mg,2.23mmol)和三甲氧基甲烷(3.9mL,35.7mmol)在甲醇(1.5mL)中的混悬液,并将混合物在室

温下搅拌30分钟,这导致形成黑色溶液。

[2951] 将混合物用$NaHCO_3$(饱和,5mL)稀释并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以得到棕色油状物,将其通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至100%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为橙色油状物的标题化合物(570mg,91%)。

[2952] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=268.2/270.2$(M+H)^+$,RT=0.81分钟

[2953] 步骤2:2-(二甲氧基甲基)-1H-吲哚-6-甲醛

[2954] 

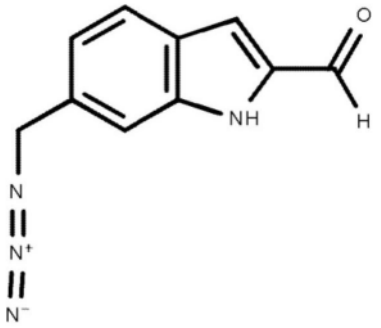
[2955] 将氢化钠(60%,397mg,9.92mmol)添加至6-溴-2-(二甲氧基甲基)-1H-吲哚(670mg,2.48mmol)在无水THF(20mL)中的冰冷溶液,随后将混合物在冰冷却下搅拌10分钟。将混合物冷却至-78℃并添加在己烷中的2.5M n-BuLi(5.0mL,12.4mmol)。搅拌反应混合物并允许在3小时内缓慢温热至-10℃。

[2956] 在-10℃下添加无水DMF(1.2mL,14.9mmol),并搅拌反应混合物并允许在30分钟内温热至0℃。

[2957] 随后将混合物用NH_4Cl(饱和,30mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩。将粗物质通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的0%至100%EtOAc洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(440mg,78%)。

[2958] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=220.2$(M+H)^+$,RT=0.62分钟

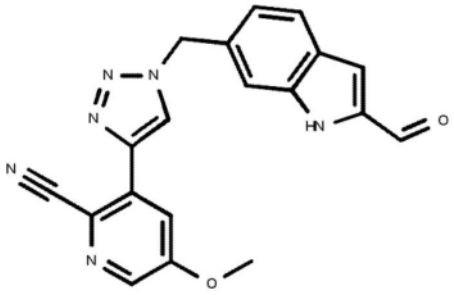
[2959] 步骤3:6-(叠氮甲基)-1H-吲哚-2-甲醛

[2960] 

[2961] 使用与实施例140步骤4至7中描述的那些类似的程序从2-(二甲氧基甲基)-1H-吲哚-6-甲醛制备标题化合物,以提供作为灰白色固体的(155mg,70%)。

[2962] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=199.4$(M+H)^+$,RT=0.66分钟

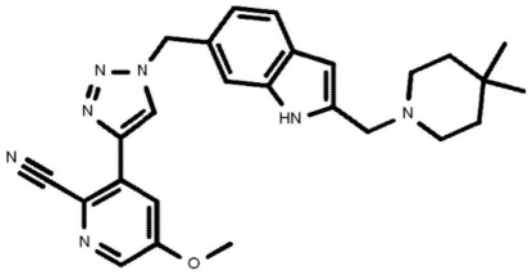
[2963] 中间体32:3-[1-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]三唑-4-基]-5-甲氧基-吡啶-2-甲腈

[2964] 

[2965] 使用实施例14步骤9中描述的程序从中间体31和中间体30制备标题化合物，以得到作为淡棕色固体的(588mg，78％)。

[2966] 方法A：LC-MS(电喷雾)：m/z＝359.0(M+H)$^+$，RT＝1.07分钟

[2967] 实施例146：3-[1-({2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈

[2968] 

[2969] 将3-[1-[(2-甲酰基-1H-吲哚-6-基)甲基]三唑-4-基]-5-甲氧基-吡啶-2-甲腈(中间体32)(100mg，0.15mmol)、4,4-二甲基哌啶盐酸盐(65mg，0.44mmol)和三乙胺(81μl，0.58mmol)在DCE(3ml)中合并，并将混合物在70℃下加热10分钟，随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(154mg，0.73mmol)(轻微气体逸出)，并将混合物在70℃下加热3小时。

[2970] 将混合物冷却至室温，用$NaHCO_3$(水溶液)(饱和，20ml)淬灭并用氯仿/异丙醇(3:1，3×30ml)萃取，并将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并在真空下蒸发。

[2971] 将剩余物通过反相色谱(30g Sfar C18，用乙腈+0.1％NH3/水+0.1％NH3，10％至100％洗脱)纯化，以得到作为灰白色固体的标题化合物(34mg，51％)。

[2972] 方法C：LC-MS(电喷雾)：m/z＝456.4(M+H)$^+$，RT＝4.14分钟

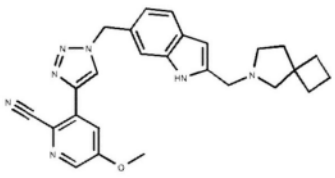
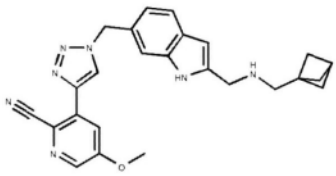
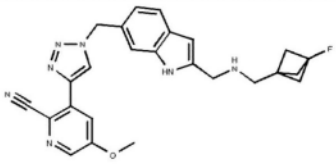
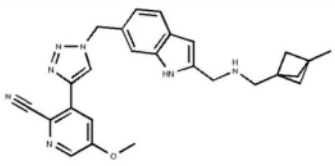
[2973] 表6

[2974] 使用合适的胺以与实施例XXX相同的方式制备表6中的化合物。

[2975]

化合物编号	名称	结构	LCMS方法	LCMS保留时间	质量离子

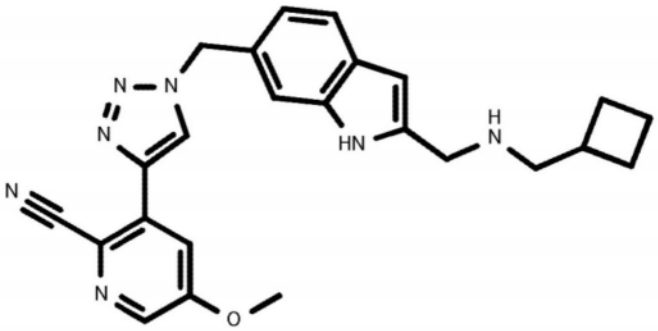
[2976]

147	3-{1-[(2-{(6-氮杂-6-螺[3.4]辛基)甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈		C	4.03	454.4
148	3-[1-({2-[({(双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈		C	3.70	440.4
149	3-[1-({2-[({(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈		C	3.45	458.5
150	5-甲氧基-3-[1-({2-[({(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲		C	3.90	454.6

[2977]

	基]-1H-吲唑-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-吡啶甲腈				

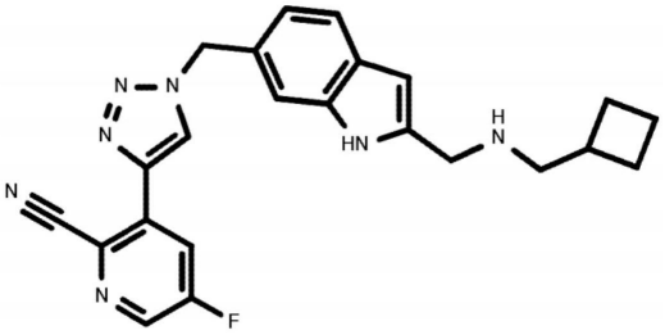
[2978] 实施例151:3-{1-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲唑-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈

[2979] 

[2980] 使用实施例141中描述的程序从中间体7和中间体30制备标题化合物,以得到作为白色固体的(146mg,67%)。

[2981] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=428.5$(M+H)^+$,RT=3.54分钟

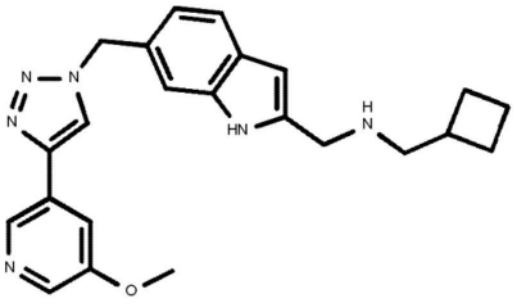
[2982] 实施例152:3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲唑-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟甲吡啶腈

[2983] 

[2984] 使用实施例141中描述的程序从中间体7和中间体33制备标题化合物,以得到作为白色固体的(97mg,46%)。

[2985] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=416.4$(M+H)^+$,RT=3.71分钟

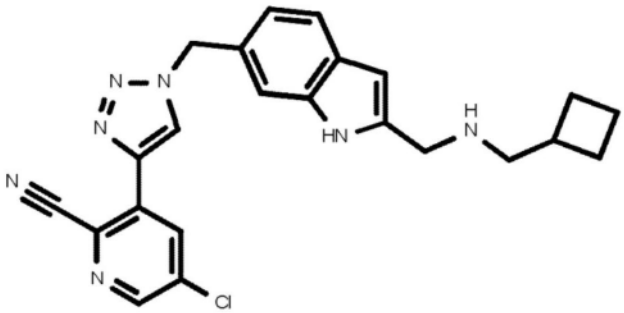
[2986] 实施例153:1-环丁基-N-((6-((4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吲唑-2-基)甲基)甲胺

[2987] 

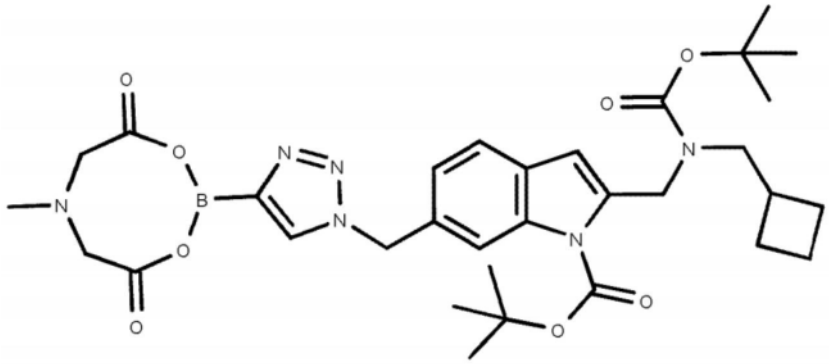
[2988] 使用实施例141中描述的程序从中间体7和中间体34制备标题化合物，以得到作为灰白色固体的(50mg，33％)。

[2989] 方法C：LC-MS(电喷雾)：m/z＝403.4(M+H)$^+$，RT＝3.27分钟

[2990] 实施例154：5-氯-3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲吡啶腈

[2991] 

[2992] 步骤1：2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(6-甲基-4,8-二氧-1,3,6,2-二噁唑硼烷-2-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

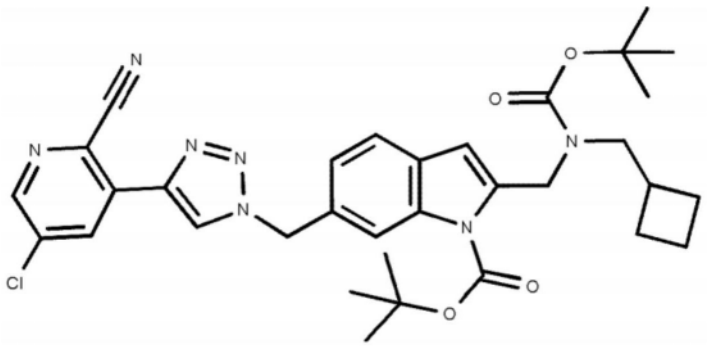
[2993] 

[2994] 将乙炔基硼酸MIDA酯(77mg，0.426mmol)、6-(叠氮甲基)-2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯中间体7(200mg，0.426mmol)和$Cu(OAc)_2.H_2O$(8.5mg，0.04mmol)的混合物用乙腈(4mL)稀释并在60℃下加热18小时。

[2995] 将蓝色混悬液在真空下蒸发(防爆罩(blast shield))并将剩余物通过SiO_2上色谱(用在庚烷中的40％至100％EtOAc，随后用在EtOAc中的10％MeOH洗脱)纯化，以得到作为白色泡沫状物的标题化合物(204mg，53％)。

[2996] 方法J：LC-MS(电喷雾)：m/z＝651.6(M+H)$^+$，RT＝0.99分钟

[2997] 步骤2：2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(5-氯-2-氰基-3-吡啶基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯

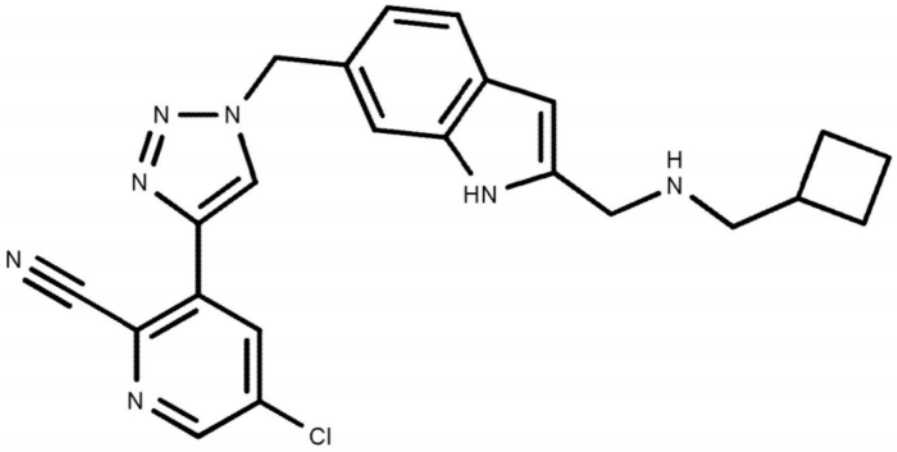
[2998] 

[2999] 将包含2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(6-甲基-4,8-二氧-1,3,6,2-二噁唑硼烷-2-基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.111mmol)、3-溴-5-氯吡啶-2-甲腈(30mg,0.138mmol)、K_2CO_3(107mg,0.78mmol)、$Cu(OAc)_2.H_2O$(11mg,0.0553mmol)和钯-Xphos G2(4.4mg,5.53μmol)的微波小瓶密封,用MeCN(2mL)和IPA(0.5mL)稀释并在微波照射下在120℃下加热2×20分钟。

[3000] 将混合物用DCM和少量水稀释以溶解少量固体并在真空下浓缩。将剩余物用水稀释并用DCM萃取。将萃取物在真空下蒸发成棕色胶状物,将棕色胶状物通过SiO_2上色谱(用EtOAc洗脱)纯化,以得到所期望的作为澄清胶状物的产物(被约20%的脱氯副产物污染)(33mg,47%)。

[3001] 方法J:LC-MS(电喷雾):m/z=632.6$(M+H)^+$,RT=1.19分钟

[3002] 步骤3:5-氯-3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲吡啶腈

[3003] 

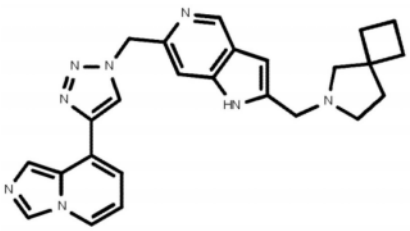
[3004] 将2-[[叔丁氧基羰基(环丁基甲基)氨基]甲基]-6-[[4-(5-氯-2-氰基-3-吡啶基)三唑-1-基]甲基]吲哚-1-羧酸叔丁酯(33mg,0.05mmol)在MeOH(0.3108mL)中的溶液用HCl(4M在二氧六环中,0.6mL)处理,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加另外的HCl(4M在二氧六环中,0.6mL)并将混合物在室温下搅拌36小时。

[3005] 将反应混合物用HCl(4M在二氧六环中,0.6mL)再处理,并将混合物在室温下搅拌18小时。

[3006] 将粉色混合物在真空下蒸发,并将剩余物通过制备型HPLC(方法B)纯化,并将包含产物的级分合并,在真空中浓缩并冷冻干燥,以得到作为白色固体的标题化合物(8.6mg,产率38%)。

[3007] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=432.5$(M+H)^+$,RT=3.78分钟

[3008] 实施例155:2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-6-((4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

[3009] 

[3010] 以与实施例140类似的方式从6-氮杂螺[3.4]辛烷制备标题化合物,以得到作为米色固体的标题化合物(24mg,40%)。

[3011] 方法C:LC-MS(电喷雾):m/z=439.4$(M+H)^+$,RT=2.95分钟

[3012] METTL3/14甲基转移酶测定

[3013] 生物化学测定

[3014] 建立酶测定以确定抑制RNA甲基转移酶活性的IC50值。使用的酶是全长his-标记METTL3,其在杆状病毒表达系统中与全长FLAG-标记METTL14共表达。酶促反应在室温下在384孔板中使用包含20mM TrisCl pH 7.6、1mM DTT、0.01%吐温20的20μL的最终反应体积进行。5nM最终浓度的METTL3/14与多种化合物浓度预孵育10分钟,随后添加0.2μM最终浓度的合成RNA底物(5'P-uacacucgaucuggacuaaagcugcuc-3')和0.5μM最终浓度的S-腺苷-甲硫氨酸(S-adenosyl-methionine,SAM)。将反应物在室温下孵育另外60分钟,并且随后通过添加40μL 7.5%TCA和两种内部产物标准品(D_4-SAH和$^{13}C_{10}$-SAH)淬灭。在终止之后,将板密封、离心并在4℃下储存直至分析。

[3015] 质谱分析

[3016] 使用RapidFire™质谱(RapidFire™ mass spectrometry,RF/MS)平台无标记地测量RNA甲基转移酶活性。终止和稳定的测定板在Agilent RF300集成自动取样器/固相萃取(solid-phase extraction,SPE)系统上分析,所述系统连接至ABSciex 4000质谱仪,其用于产生产物S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosyl homocysteine,SAH),并分别相对于两种内部产物标准品的信号的比归一化。溶剂A是包含0.1%(v/v)TCA的水。溶剂B是乙腈/0.1%乙酸铵(8:2,v/v)。更特别地,将板在4350rpm下离心10分钟,在真空下抽吸样品600毫秒,随后加载到C18固相萃取柱上并用溶剂A以1.5mL/分钟的流量洗涤3秒。将保留的产物和内部标准品用溶剂B以1mL/分钟的流量洗脱3秒,并且最后将柱用溶剂A再平衡500毫秒。产物(SAH)的质量转变(mass transition)为384.9/135.9Da。两种内部产物标准品(IS1:D_4-SAH和IS2:$^{13}C_{10}$-SAH)的转变分别为389.1/135.8Da和395.0/134.2Da。SAH/IS1和SAH/IS2的比用于基质效应的归一化。IC50值是根据单个化合物的稀释系列来计算的。化合物的效力是在不同的抑制剂浓度下测量并相对于无RNA底物和无抑制的对照孔(仅DMSO)归一化的。

[3017] 结果:

[3018] 表6

[3019]

实施例编号	METTL3_14 IC50 nM
1	3.84
2	6.1
3	6.1
4	6.1
5	17.6
6	6.1
7	88.6
8	9.53
9	228

[3020]

10	603
11	6.1
12	26.8
13	14
14	15.1
15	6.1
16	15.6
17	70.8
18	19.2
20	66.4
21	6.62
22	6.28
23	6.1
24	11.7
25	11.7
26	6.1
27	6.1
28	9.32
29	8.64
30	6.1
31	10.7
32	636
33	8.11
34	6.1
35	6.1
36	6.1
37	10.7
38	6.1
39	10.2
40	12.29
41	6.1
42	1220
43	1160

[3021]

44	756
45	6.1
46	5080
47	6.1
48	12.5
49	6.86
50	1090
51	6680
52	5080
53	22.1
54	7.83
55	6.1
56	11.6
57	6.1
58	6.1
59	6.1
60	6.1
61	10.6
62	6.1
63	8.14
64	6.82
65	16100
66	15.9
67	6.1
68	9.86
69	17.2
70	11.3
71	192
72	32.1
73	199
74	260
75	35.2
76	6.1

[3022]

77	6.1
78	75.3
79	488
80	445
81	6.1
82	374
83	9.32
84	150
85	67.8
86	158
87	309
88	106
89	113
90	6.1
123	118
122	6.1
121	80.9
91	638
92	6.1
93	6.1
94	6.1
95	6.1
96	9.24
97	7.2
98	14.8
99	6.66
100	6.99
124	6.1
101	193
102	6.1
115	564
103	185
114	6.1

[3023]

104	6.1
116	6.1
105	71.6
106	6.1
120	6.1
117	6.1
118	9.22
119	8.97
107	13.5
108	17.8
125	6.1
113	6.1
112	125
111	7.54
110	6.1
109	6.1
129	6.1
130	6.1
131	6.1
132	6.1
126	6.1
127	6.1
133	11.4
134	6.1
135	6.3
136	18.8
137	6.1
138	6.1
139	24.4
140	6.53
141	7.02
142	7.91
143	495

[3024]

144	19.3
145	<6.1
146	26.8
147	26.4
148	<6.1
149	6.91
151	34.6
152	259
153	6.8
154	71.04
155	<6.1

[3025] 注:在表6中,IC50＝6.1nM表示测定的下限。

[3026] Kasumi细胞测定

[3027] 细胞培养:在37℃下在5％CO_2湿润培养箱中在补充有20％胎牛血清(F1524,Gibco)、1mM丙酮酸钠(11360-039,Gibco)和2mM Glutamax(35050-038,Gibco)的RPMI 1640(31870-025,Gibco)中培养KASUMI-1细胞(ACC20,莱布尼茨研究所DSMZ德国微生物和细胞培养物保藏中心(Leibniz-Institut DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH))。

[3028] 细胞处理和细胞生长评估:将KASUMI-1小时以250 000个细胞/ml(35μL/孔)的终浓度接种在超低附着384孔培养板(MS-9384WZ,SBio)中,并用抑制METTL3/14活性的化合物(10个系列半对数稀释,30μM作为最高浓度)处理120小时。在处理之后,将Kasumi1细胞与CellTiter-Glo试剂(G7571,Promega)在室温下孵育10分钟。发光信号的测量在酶标仪(Ensight,PerkinElmer)上进行。

[3029] 结果:表7

[3030]

实施例编号	KASUMI1细胞 IC50 nM

[3031]

2	586.7
23	262.9
38	2306
41	309
45	764
47	343.8
60	2177
63	868.9
67	1723
70	4895
76	698
77	1765
81	1030
83	3679
90	1247
92	1610
93	1330
94	2237
95	3188
97	3094
99	3256
100	2544
102	524.7
104	661.1
106	1828
109	1474

[3032]

110	1145
111	2287
113	1653
114	1458
116	5072
117	1726
120	446.9
122	1105
124	662.1
125	504
126	3069
129	2903
130	3155
131	1140
132	784.9
140	1086
145	717.2
151	7215
152	9963
155	546.7

[3033] CTG测定(Caov3细胞系)

[3034] 细胞培养:在37℃下在5％CO_2下在补充有10％胎牛血清(1600-44,Gibco)、1mM丙酮酸钠(11360-039,Gibco)和2mM Glutamax(35050-038,Gibco)的DMEM(11960-04431053-028,Gibco)中培养Caov-3细胞(HTB-75,批号:70016791,ATCC)。

[3035] 细胞处理和细胞生长评估:在白色384观察板(384-Viewplate)(6007480,PerkinElmer)中以1500个细胞/孔接种之后18小时,将Caov3细胞用抑制METTL3/14活性的化合物(10个系列半对数稀释,30μM作为最高浓度)处理120小时。在处理之后,将Coav-3细胞与CellTiter-Glo试剂(G7571,Promega)在室温下孵育10分钟。发光信号的测量在酶标仪(Ensight,PerkinElmer)上进行。

[3036] Caov3 CTG测定-增殖测定

[3037] 表8

[3038]

实施例编号	Caov3 细胞 IC50 nM
1	260
2	237.1
6	756.5
11	606.8
15	657.6
21	745.6
23	80.1
25	732.4
26	274
27	419.7
31	933
34	988
35	118
36	973.1
38	458.1
40	1030
41	191.7
45	574.2

[3039]

47	185.5
49	1056
54	837.4
55	763.8
57	1060
58	702
59	523.9
60	422.9
62	695.5
63	256.8
64	922.5
67	481.8
76	241.9
77	700.7
81	564
90	601.5
92	597.5
93	452.6
94	681
95	959.6
97	1025
99	1090
100	685.4
102	229.7
104	237.3
106	911

[3040]

109	608.4
110	411.5
113	574.6
114	679
117	502.4
120	203.4
122	524.6
124	266.2
125	212.3
126	522.8
127	623.6
128	1056
129	699.3
130	457.3
131	237.3
132	268
135	268.7
137	1080
140	296.9
145	201.2
151	9055
152	5431
155	472.9

[3041] 编号的段落

[3042] 以下编号的段落不是权利要求,而是用于限定本发明的具体方面和实施方案:

[3043] 1.以下所示的式(I)化合物或其可药用盐:

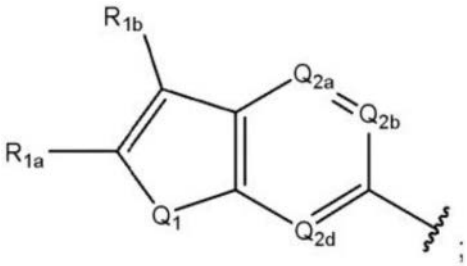
[3044] X-Y-Z

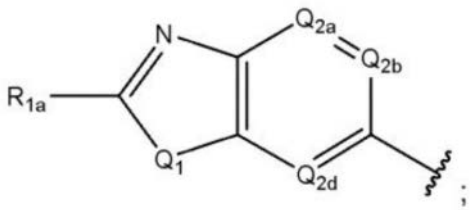
[3045] (I)

[3046] 其中:

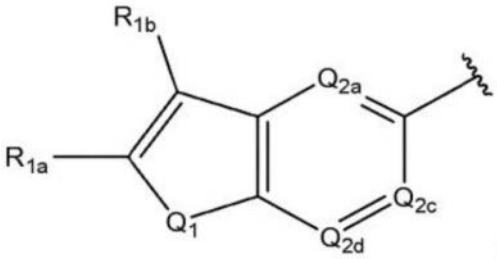
[3047] 其中：

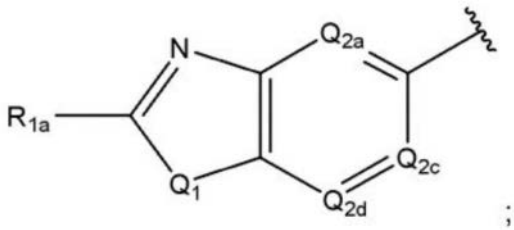
[3048] X选自：

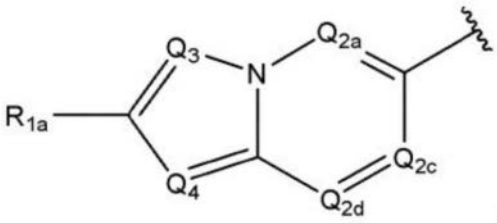

；

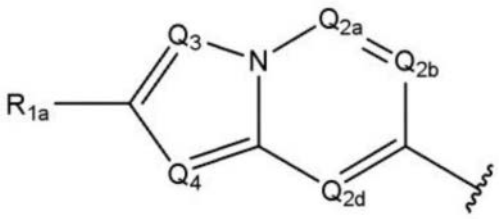

；

[3049]


；


；


；和



[3050] 其中

[3051] Q_1选自NH、N-C_{1-4}烷基、O或S；

[3052] Q_{2a}选自N或CR_{2a}；

[3053] Q_{2b}选自N或CR_{2b}；

[3054] Q_{2c}选自N或CR_{2c}；

[3055] Q_{2d}选自N或CR_{2d}；

[3056] Q_3选自N或CR_{1b}；

[3057] Q_4选自N或CR_{1x}；

[3058] 所满足的前提是Q_1、Q_{2a}、Q_{2b}、Q_{2c}、Q_{2d}、Q_3和Q_4中不多于3个是氮；R_{1a}选自：

[3059] (i)C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，其各自任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代；或者

[3060] (ii)下式基团：

[3061] -$(CR_{1c}R_{1d})_p$-$NR_{1e}R_{1f}$；

[3062] 其中

[3063] p是选自0、1、2或3的整数，

[3064] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[3065] (i)氢(包括氘)，

[3066] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或-$S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基；并且其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地进一步被卤素、氰基或

羟基取代；

[3067] (iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基，其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；以及

[3068] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3069] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自：

[3070] (i)氢(包括氘)；

[3071] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3072] (iii)具有下式的基团：

[3073] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3074] 其中：

[3075] q是0、1、2、3、4、5或6；

[3076] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[3077] e)氢；

[3078] f)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[3079] g)芳基-C_{1-6}烷基、杂芳基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；或者

[3080] h)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3081] 并且T_1选自氢、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[3082] (iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[3083] R_{1b}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[3084] R_{1x}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[3085] R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式的基团：

[3086] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

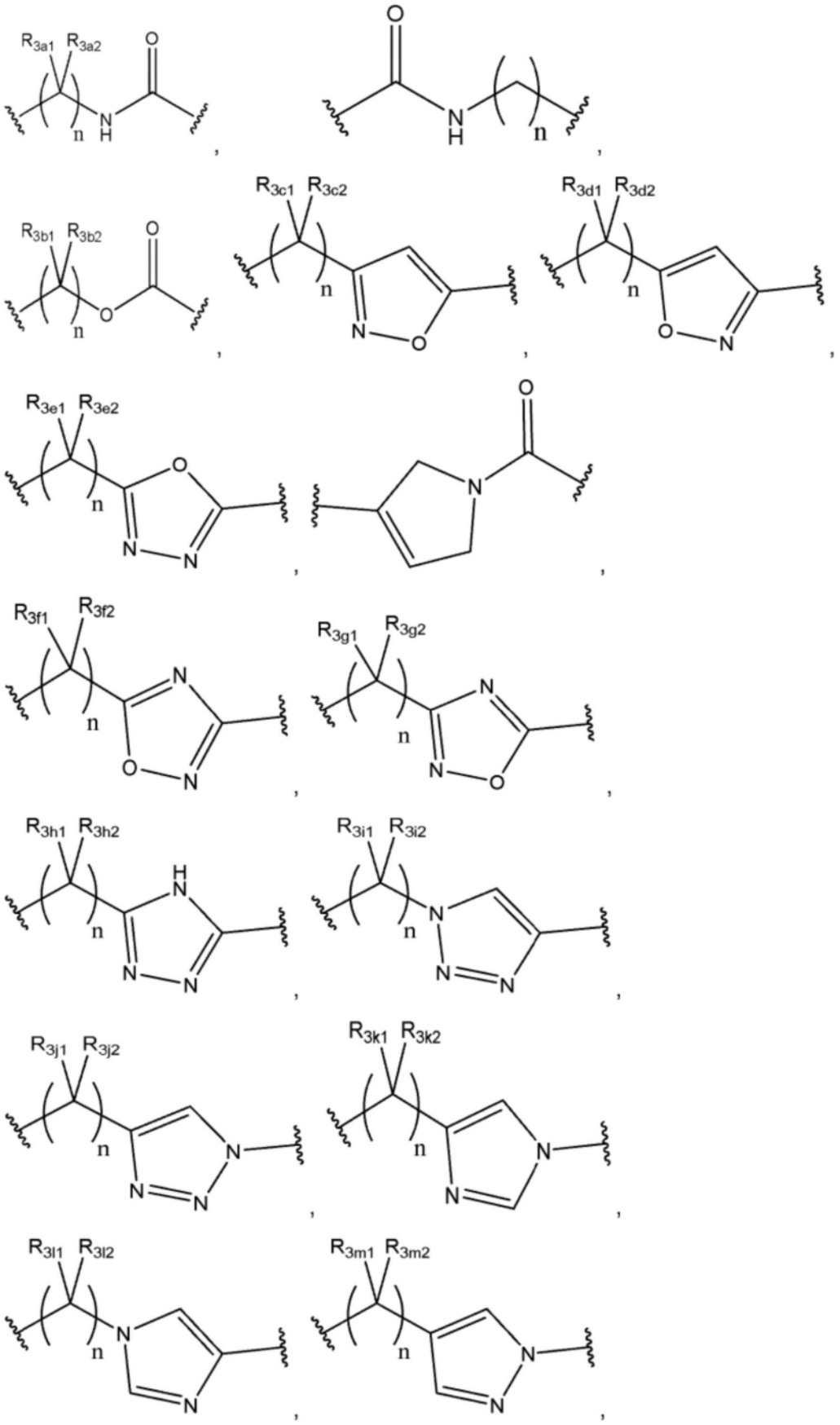
[3087] 其中

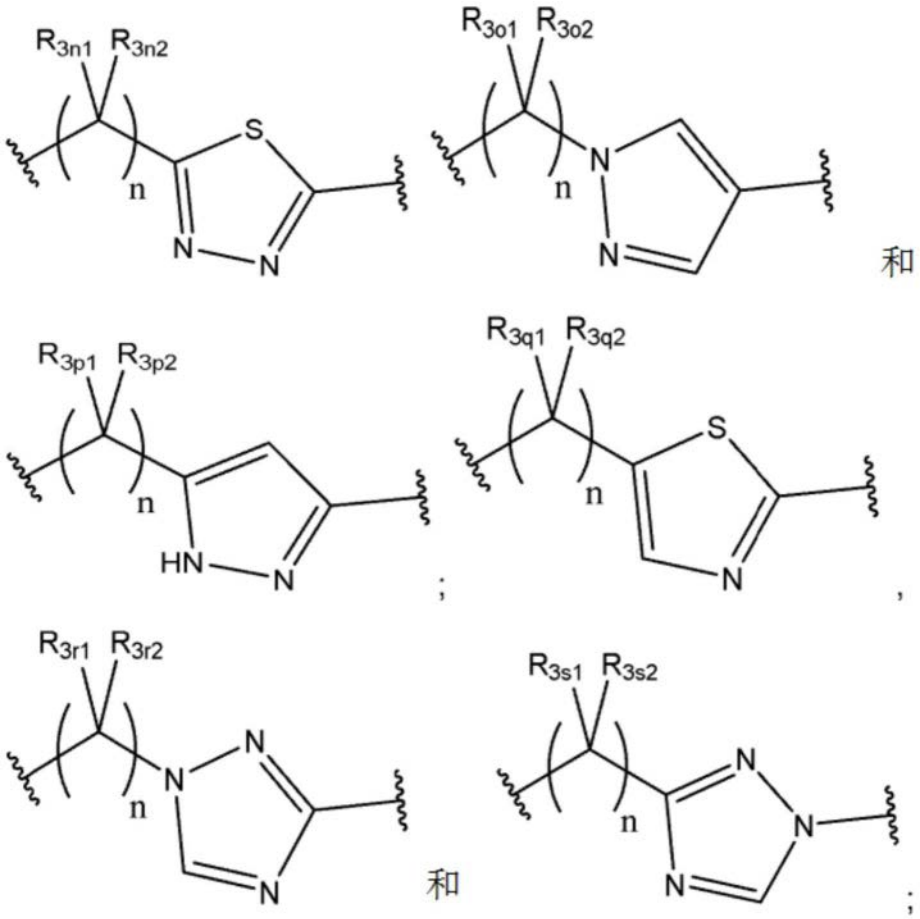
[3088] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基或氧代取代的C_{1-3}亚烷基；

[3089] L_{2b}不存在或者选自O、S、SO、SO_2、$N(R_n)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_n)$、$N(R_n)C(O)$、$N(R_n)C(O)N(R_o)$、$S(O)_2N(R_n)$或$N(R_n)SO_2$，其中R_n和R_o各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

[3090] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基、NR_pR_q、OR_p、$C(O)R_p$、$C(O)OR_p$、$OC(O)R_p$、$C(O)N(R_p)R_q$、$N(R_r)C(O)R_p$、$S(O)_yR_p$(其中y是0、1或2)、$SO_2N(R_p)R_q$、$N(R_r)SO_2R_p$或$(CH_2)_zNR_pR_q$(其中z是1、2或3)的一个或更多个取代基取代，其中R_p和R_q各自独立地选自氢或C_{1-4}烷基；

[3091] Y选自：

[3092] 

[3093] 

[3094] 其中：

[3095] R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢(包括氘)、C_{1-6}烷基、C_{3-4}环烷基、羟基和卤素；并且其中C_{1-6}烷基或C_{3-4}环烷基任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代；

[3096] R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢或卤素；

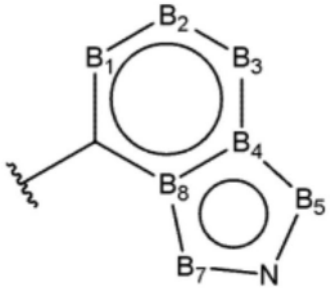
[3097] 前提是R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3i1}、R_{3l1}、R_{3o1}、R_{3r1}、R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3i2}、R_{3l2}、R_{3o2}和R_{3s1}在n＝1或者在n＝2且其所连接的碳原子与氧或氮原子连接时不能是卤素；

[3098] 或者R_{3a1}与R_{3a2}、R_{3b1}与R_{3b2}、R_{3c1}与R_{3c2}、R_{3d1}与R_{3d2}、R_{3e1}与R_{3e2}、R_{3f1}与R_{3f2}、R_{3g1}与R_{3g2}、R_{3h1}与R_{3h2}、R_{3i1}与R_{3i2}、R_{3j1}与R_{3j2}、R_{3k1}与R_{3k2}、R_{3l1}与R_{3l2}、R_{3m1}与R_{3m2}、R_{3n1}与R_{3n2}、R_{3o1}与R_{3o2}、R_{3p1}与R_{3p2}、R_{3q1}与R_{3q2}、或R_{3r1}与R_{3r2}、或R_{3s1}与R_{3s2}可连接，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成螺稠合C_{3-4}环烷基，其任选地被选自卤素、甲基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代；

[3099] n是0、1或2；

[3100] Z选自以下结构之一：

[3101] i)

[3102] 

[3103] 其中：

[3104] B_1是A_5，其中A_5选自CR_{16}和N，其中R_{16}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、5或6元杂芳基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4}环烷氧基；

[3105] B_2是A_6，其中A_6选自N或CR_{17}，其中R_{17}、R_{H2}、R_{H4}和R_{H5}选自氢，羟基，卤素，氰基，C_{1-5}烷基，C_{1-4}卤代烷基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}卤代烷氧基，C_{2-4}烯基，C_{2-4}炔基，苯基，5或6元或杂芳基，C_{3-6}环烷基，-O-C_{3-6}环烷基，杂环基，-O-杂环基(碳连接的)，其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、-$(OCH_2CH_2)_m$-NR_qR_r，NR_qR_r，-C(O)-NR_qR_r，-C(O)OR_q，

[3106] 其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元碳连接的杂环基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；

[3107] 其中任意C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-S(O)$_{0-2}$$R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3108] B_3是N或CR_{Z1}，其中R_{Z1}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基，其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代；

[3109] B_4选自C或N；

[3110] B_5选自CR_{z1b}或NR_{B5N}，其中：

[3111] R_{Z1b}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；并且

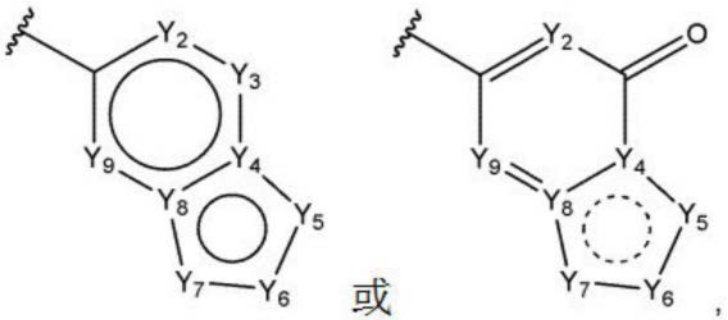
[3112] R_{B5N}选自氢或C_{1-4}烷基；

[3113] B_7是N、NR_{Z2N}或C-R_{Z2}，其中R_{Z2}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3114] B_8选自C或N；

[3115] 前提是B_1至B_8中不多于四个是N。

[3116] ii)

[3117] 

[3118] Y_2是A_7，其中A_7选自CR_{18}和N；其中R_{18}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4}环烷氧基；

[3119] Y_3是N或CR_{z1a}，其中R_{Z1a}选自氢、羟基、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基，其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代；

[3120] Y_4是C或N；

[3121] Y_5是CR_{Y5}或NR_{Y5N}，其中：

[3122] R_{Y5}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3123] R_{Y5N}选自氢或C_{1-4}烷基；

[3124] Y_6是C-R_{Zi2e}或N，其中R_{Zi2e}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3125] Y_7是O、S、CR_{Z2a}或N，其中R_{Z2a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

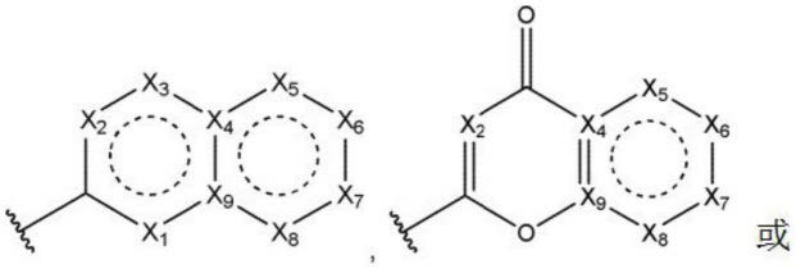
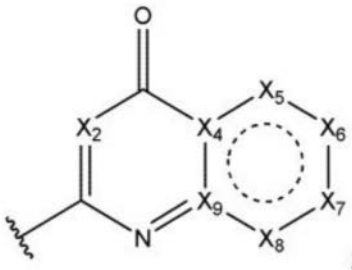
[3126] Y_8是C或N；

[3127] Y_9是CR_{Z3a}或N；其中

[3128] R_{Z3a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3129] 前提是Y_1至Y_8中不多于四个是N。

[3130] (iii)

[3131] 
或

；

[3132] X_1是N或C-R_{Z9}，其中R_{Z9}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3133] X_2选自N或CR_4，其中：

[3134] R_4选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[3135] X_3是N；

[3136] X_4是N或C；

[3137] X_5选自N、CR_5和$CRx_{5a}R_{X5b}$，其中：

[3138] R_5选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[3139] Rx_{5a}和R_{X5b}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代

烷氧基(例如,氢、卤素、氰基和甲基);

[3140] 或者:

[3141] X_6是A_1并且X_7是A_2;或者

[3142] X_6是A_8并且X_7是A_9或A_{11},其中:

[3143] A_1选自CR_{12}和N;其中

[3144] R_{12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷氧基(例如,氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基);

[3145] A_2选自CR_{13}和N,其中:

[3146] R_{13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如,氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基);

[3147] A_8选自$CR_{19}R_{20}$和NR_{21};其中:

[3148] R_{19}和R_{20}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如,氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基);

[3149] R_{21}是氢或C_{1-4}烷基。

[3150] A_9选自$CR_{22}R_{23}$和NR_{24};

[3151] 其中R_{22}和R_{23}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如,氢、卤素、氰基和甲基);

[3152] R_{24}选自氢或C_{1-4}烷基;

[3153] A_{11}选自$CR_{28}R_{29}$和NR_{30};

[3154] R_{28}和R_{29}选自氢、卤素、甲氧基和甲基;

[3155] R_{30}选自氢或C_{1-4}烷基。

[3156] X_8选自CR_6、N或$CR_{X6a}R_{X6b}$;

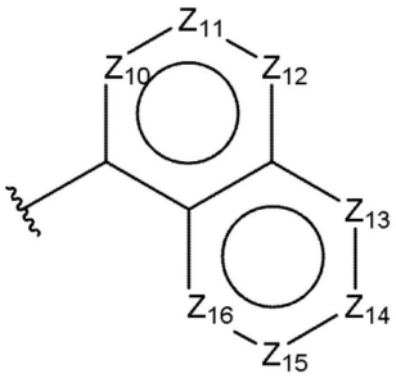
[3157] 其中R_6选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷氧基;

[3158] R_{X6a}和R_{X6b}各自独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷氧基;

[3159] X_9是N或C;

[3160] 前提是X_2至X_9中不多于四个是N。

[3161] (iv)

[3162] 

[3163] Z_{10}是N或C-R_{Z10},其中R_{Z10}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基;

[3164] Z_{11}是N或C-R_{Z11},其中R_{Z11}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、

C_{1-4}卤代烷氧基；

[3165] Z_{12}是N或C-R_{Z12}，其中R_{Z12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3166] Z_{13}是N或C-R_{Z13}，其中R_{Z13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

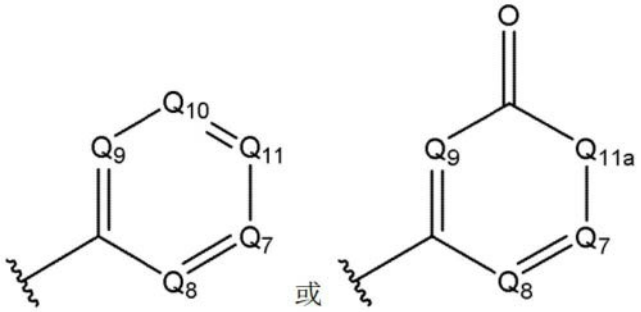
[3167] Z_{14}是N或C-R_{Z14}，其中R_{Z14}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3168] Z_{15}是N或C-R_{Z15}，其中R_{Z15}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3169] Z_{16}是N或C-R_{Z16}，其中R_{Z16}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3170] 前提是Z_{10}至Z_{16}中不多于三个是N；

[3171] (v)

[3172] 

[3173] Q_7是CR_7或N；

[3174] Q_8是CR_8或N；

[3175] Q_9是CR_9或N；

[3176] Q_{10}是CR_{10}或N；

[3177] Q_{11}是CR_{11}或N；

[3178] Q_{11a}是NR_{11N}或$CR_{11a}R_{11b}$；

[3179] 其中R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{11a}和R_{11b}各自独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2CH_3$、-NHC(O)CH_3和-C(O)$NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基，并且；并且R_{11N}选自氢、NH_2、卤素、氰基和C_{1-6}烷基；

[3180] 或者

[3181] R_9与R_{10}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R_{10}与R_{11}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，其中稠合的5或6元饱和或不饱和环体系可任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ia}R_{1ja}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ia}R_{1ja}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ia}和R_{1ja}是H或C_{1-2}烷基；

[3182] 前提是Q_7至Q_{11}中不多于三个是N。

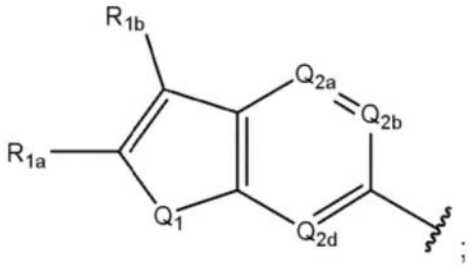
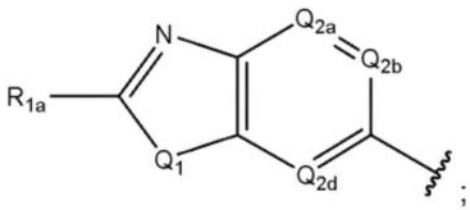
[3183] 2.根据段落1所述的式(I)化合物或其可药用盐，

[3184] X-Y-Z

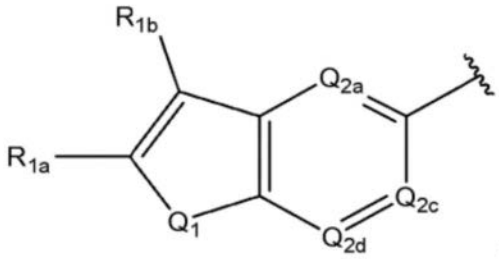
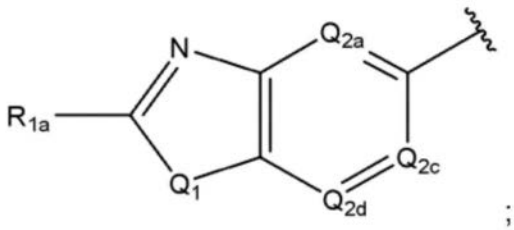
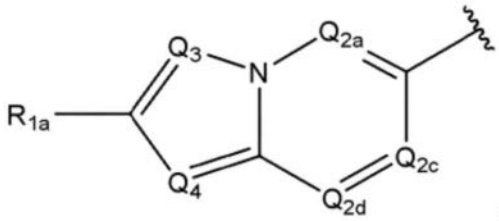
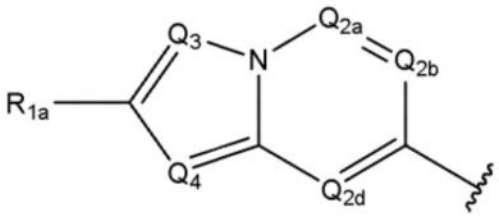
[3185] (I)

[3186] 其中：

[3187] X选自：

[3188]

；和

[3189] 其中

[3190] Q_1选自NH、N-C_{1-4}烷基、O或S；

[3191] Q_{2a}选自N或CR_{2a}；

[3192] Q_{2b}选自N或CR_{2b}；

[3193] Q_{2c}选自N或CR_{2c}；

[3194] Q_{2d}选自N或CR_{2d}；

[3195] Q_3选自N或CR_{1b}；

[3196] Q_4选自N或CR_{1x}；

[3197] 所满足的前提是Q_1、Q_{2a}、Q_{2b}、Q_{2c}、Q_{2d}、Q_3和Q_4中不多于3个是氮；R_{1a}选自：

[3198] (i)C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，其各自任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代；或者

[3199] (ii)下式基团：

[3200] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$；

[3201] 其中

[3202] p是选自0、1、2或3的整数，

[3203] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[3204] (i)氢(包括氘)，

[3205] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$C_{3-6}$环烷基和-O-$C_{3-6}$环烷基任选地进一步被卤素、氰基或

羟基取代；

[3206] (iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基，其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且

[3207] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3208] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自：

[3209] (i)氢(包括氘)；

[3210] (ii)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3211] (iii)具有下式的基团：

[3212] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3213] 其中：

[3214] q是0、1、2、3、4、5或6；

[3215] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[3216] a)氢；

[3217] b)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中$-O-C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[3218] c)芳基-C_{1-6}烷基、杂芳基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；或者

[3219] d)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且

[3220] T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[3221] (iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧

基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[3222] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基；

[3223] R_{1b}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[3224] R_{1x}选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基；

[3225] R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

[3226] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

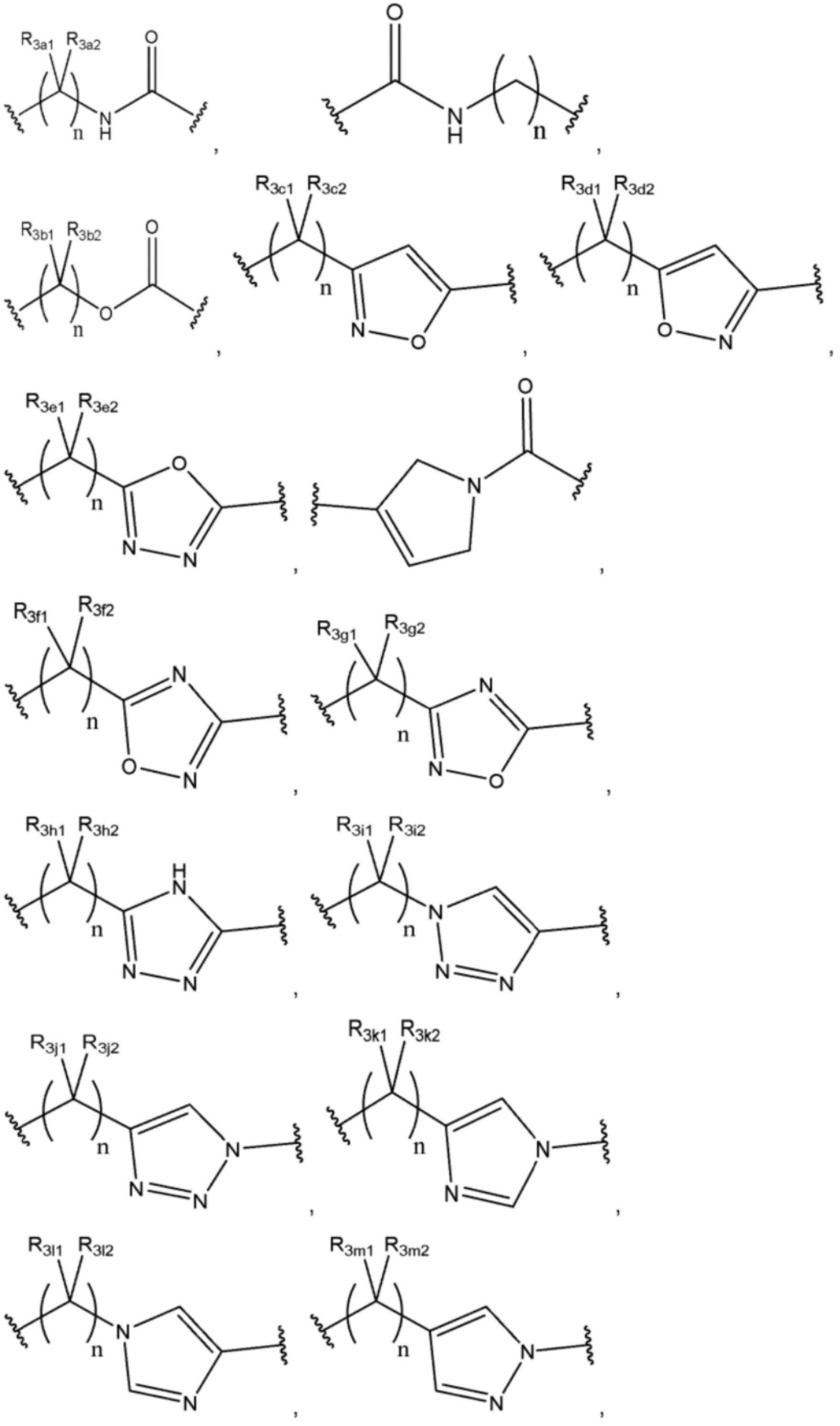
[3227] 其中

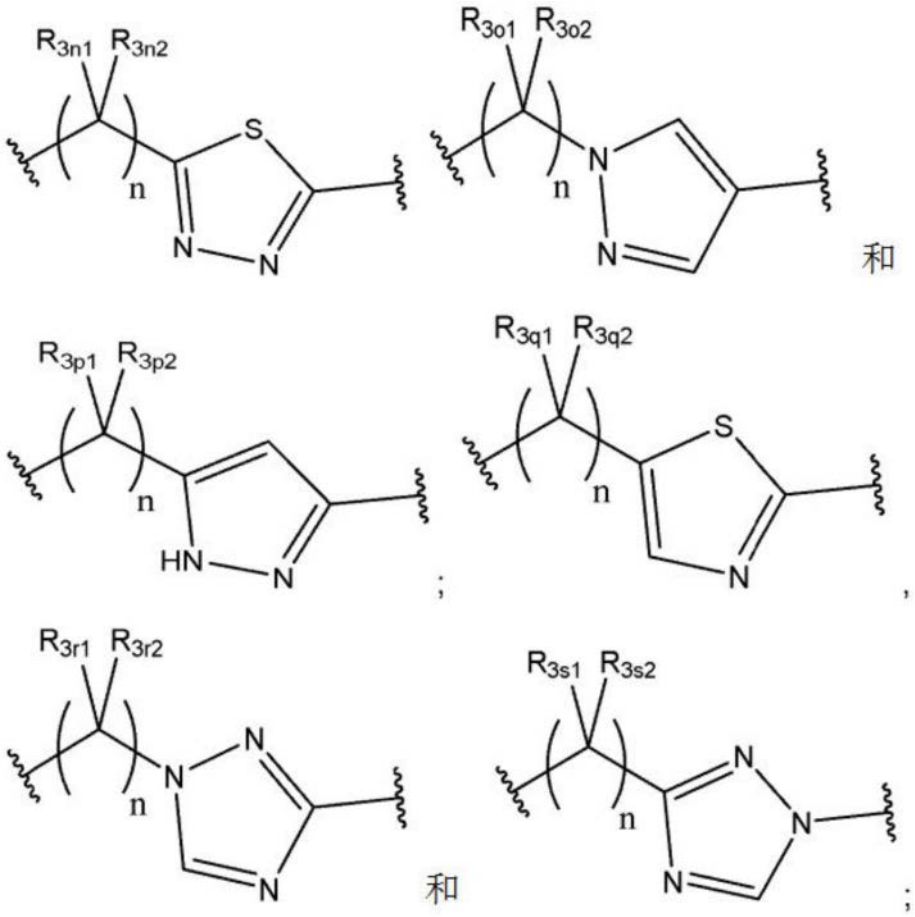
[3228] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基或氧代取代的C_{1-3}亚烷基；

[3229] L_{2b}不存在或者选自O、S、SO、SO_2、$N(R_n)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_n)$、$N(R_n)C(O)$、$N(R_n)C(O)N(R_o)$、$S(O)_2N(R_n)$或$N(R_n)SO_2$，其中R_n和R_o各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

[3230] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基、NR_pR_q、OR_p、$C(O)R_p$、$C(O)OR_p$、$OC(O)R_p$、$C(O)N(R_p)R_q$、$N(R_r)C(O)R_p$、$S(O)_yR_p$(其中y是0、1或2)、$SO_2N(R_p)R_q$、$N(R_r)SO_2R_p$或$(CH_2)_zNR_pR_q$(其中z是1、2或3)的一个或更多个取代基取代，其中R_p和R_q各自独立地选自氢或C_{1-4}烷基；

[3231] Y选自：

[3232] 

[3233] 

[3234] 其中：

[3235] R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢(包括氘)、C_{1-6}烷基、C_{3-4}环烷基、羟基和卤素；并且其中C_{1-6}烷基或C_{3-4}环烷基任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代；

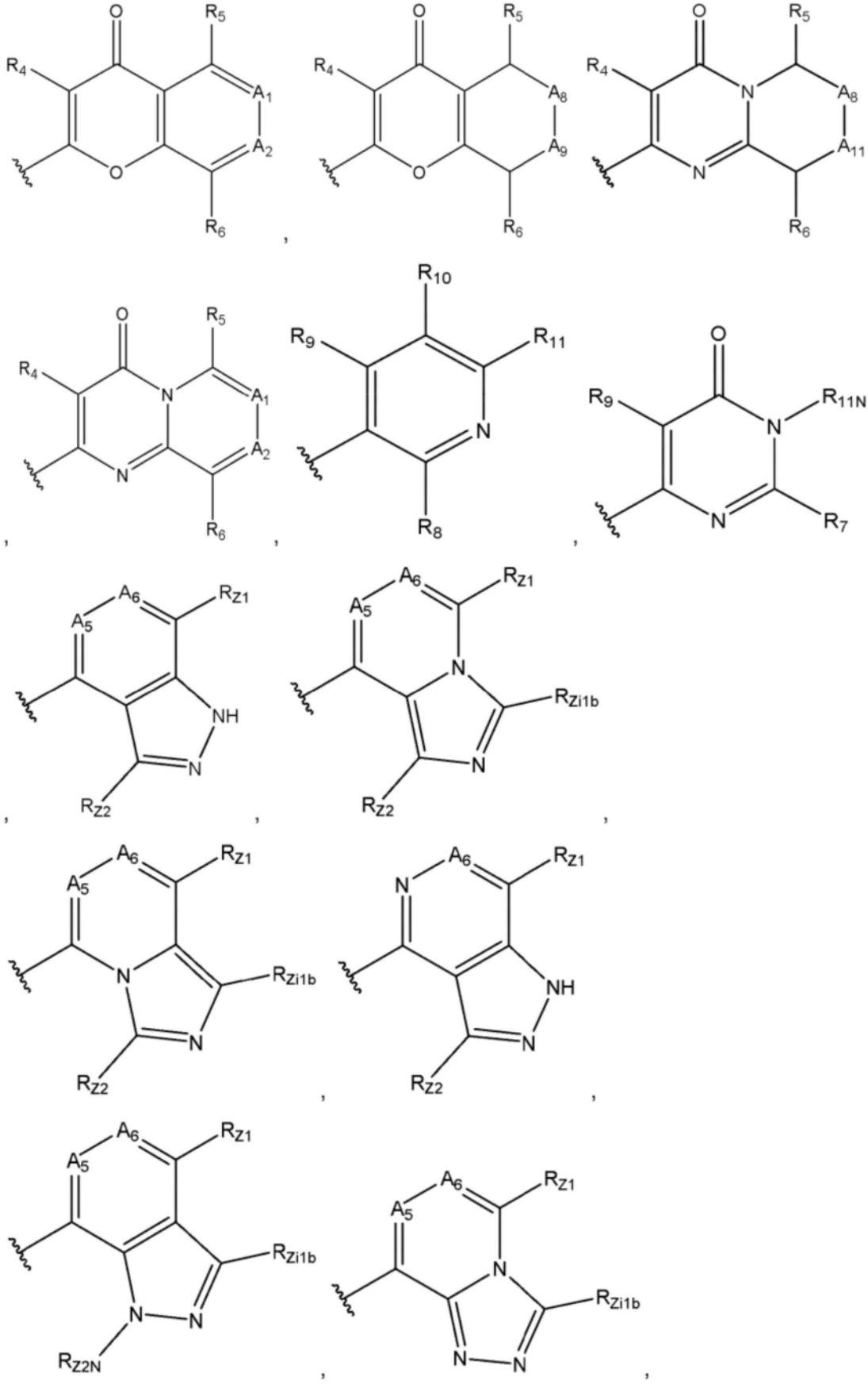
[3236] R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢或卤素；

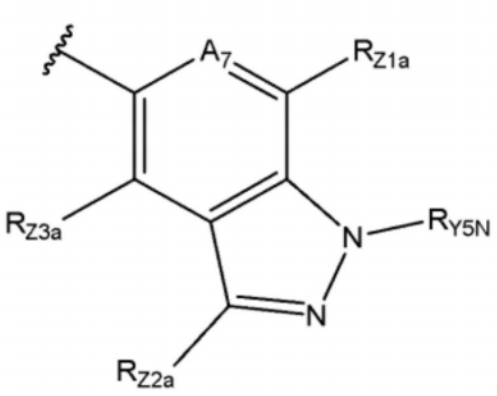
[3237] 前提是R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3i1}、R_{3l1}、R_{3o1}、R_{3r1}、R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3i2}、R_{3l2}、R_{3o2}和R_{3s1}在n＝1或者在n＝2且其所连接的碳原子与氧或氮原子连接时不能是卤素；

[3238] 或者R_{3a1}与R_{3a2}、R_{3b1}与R_{3b2}、R_{3c1}与R_{3c2}、R_{3d1}与R_{3d2}、R_{3e1}与R_{3e2}、R_{3f1}与R_{3f2}、R_{3g1}与R_{3g2}、R_{3h1}与R_{3h2}、R_{3i1}与R_{3i2}、R_{3j1}与R_{3j2}、R_{3k1}与R_{3k2}、R_{3l1}与R_{3l2}、R_{3m1}与R_{3m2}、R_{3n1}与R_{3n2}、R_{3o1}与R_{3o2}、R_{3p1}与R_{3p2}、R_{3q1}与R_{3q2}、或R_{3r1}与R_{3r2}、或R_{3s1}与R_{3s2}可连接，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成螺稠合C_{3-4}环烷基，其任选地被选自卤素、甲基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代；

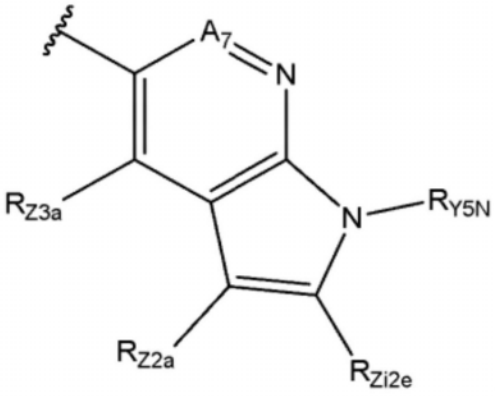
[3239] n是0、1或2；

[3240] Z选自：

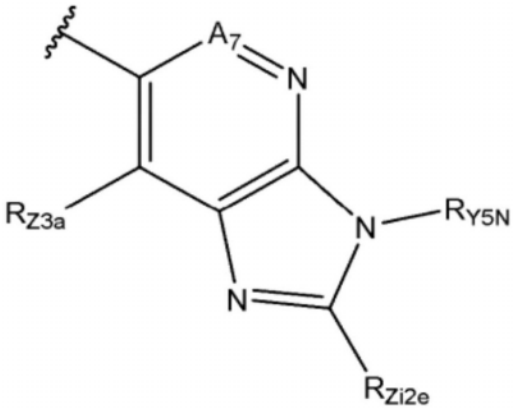
[3241] 


A7
RZ1a
RZ3a
N
RY5N
N
RZ2a

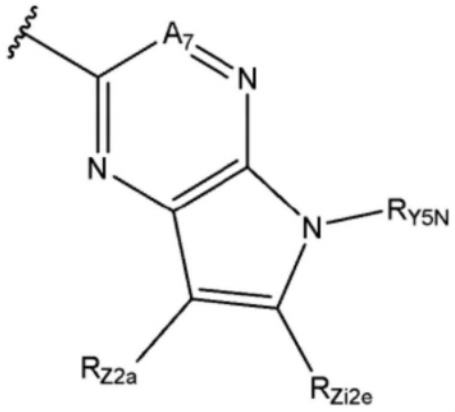
,


A7
N
RZ3a
N
RY5N
RZ2a
RZi2e

,

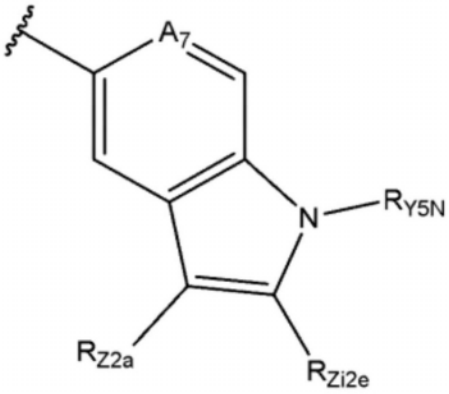

A7
N
RZ3a
N
RY5N
N
RZi2e

,

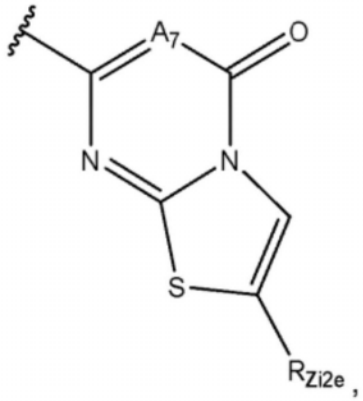

A7
N
N
RY5N
N
RZ2a
RZi2e

,

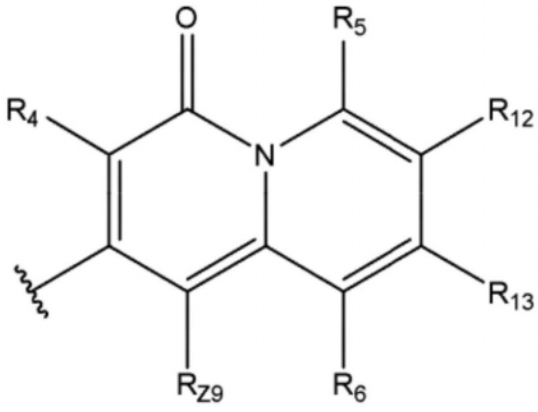
[3242]


A7
N
RY5N
RZ2a
RZi2e

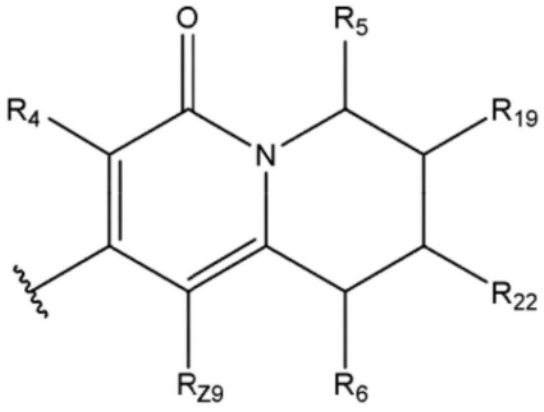
,


A7
O
N
N
S
RZi2e

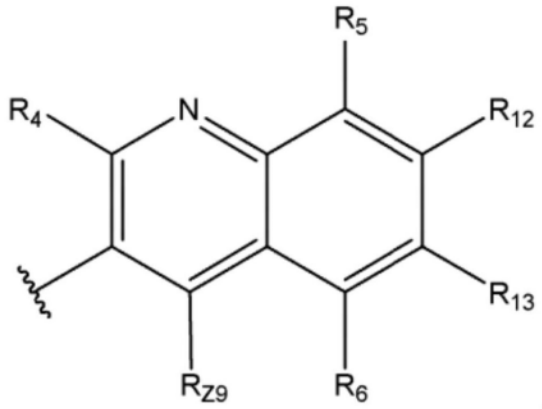
,

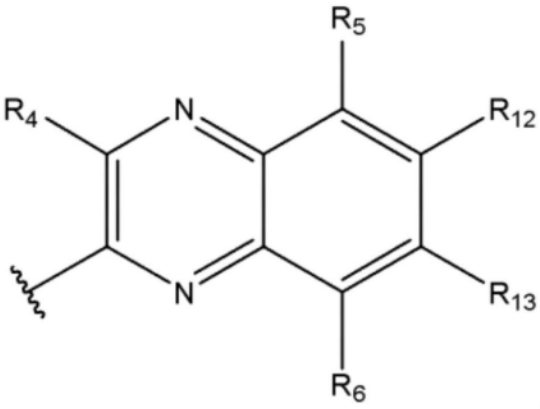

O
R5
R4
R12
N
R13
RZ9
R6

,

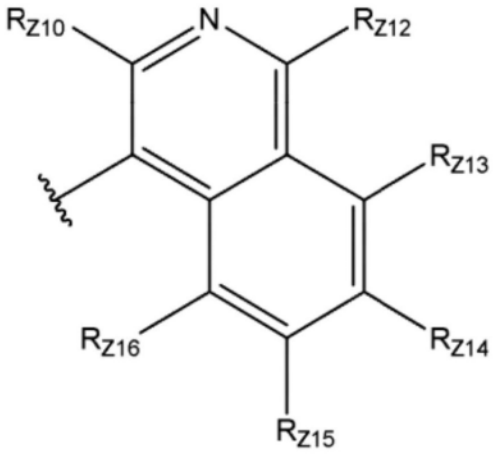

O
R5
R4
R19
N
R22
RZ9
R6

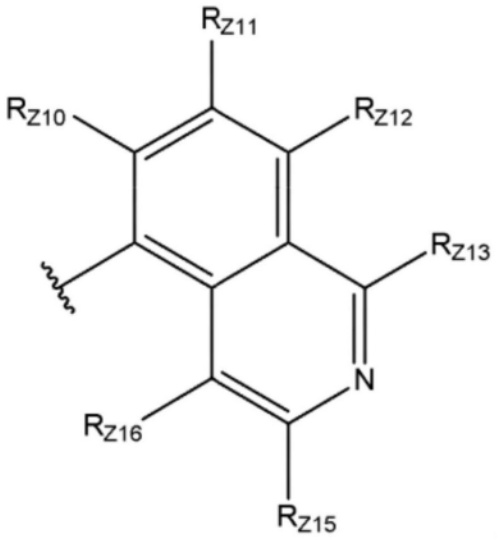
,



,


,

[3243]


,


,
,

[3244] 其中：

[3245] R_4选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[3246] R_5选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[3247] R_6选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[3248] R_8、R_9、R_{10}和R_{11}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2CH_3$、$-NHC(O)CH_3$和$-C(O)NR_{v1}R_{v2}$，其中R_{v1}和R_{v2}独立地选自氢和甲基；或者

[3249] R_9与R_{10}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R_{10}与R_{11}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，其中稠合的5或6元饱和或不饱和环体系可任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ia}R_{1ja}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ia}R_{1ja}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ia}$和$R_{1ja}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3250] R_7和R_{11N}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基和C_{1-6}烷基；

[3251] R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、

C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基，其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代；

[3252] R_{Z2}和R_{Z2a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3253] R_{Z3a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3254] R_{Zi1b}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3255] R_{Zi2e}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3256] R_{Y5N}和R_{Z2N}选自氢或C_{1-4}烷基；

[3257] R_{Z9}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3258] R_{Z10}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3259] R_{Z11}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3260] R_{Z12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3261] R_{Z13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3262] R_{Z14}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3263] R_{Z15}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3264] R_{Z16}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3265] A_1选自CR_{12}和N；

[3266] A_2选自CR_{13}和N；

[3267] A_5选自CR_{16}和N；

[3268] A_6选自CR_{17}和N；

[3269] A_7选自CR_{18}和N；

[3270] A_8选自$CR_{19}R_{20}$和NR_{21}；

[3271] A_9选自$CR_{22}R_{23}$和NR_{24}；

[3272] A_{11}选自$CR_{28}R_{29}$和NR_{30}；

[3273] R_{12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基)；

[3274] R_{13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基)；

[3275] R_{16}和R_{18}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4-}环烷氧基；

[3276] R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元碳连接的杂环基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；其中任意C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基；

[3277] R_{19}和R_{20}、R_{25}和R_{26}选自氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基；

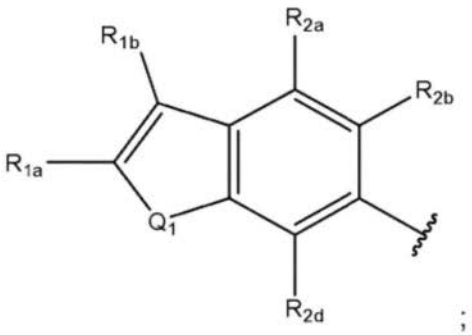
[3278] R_{22}和R_{23}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基

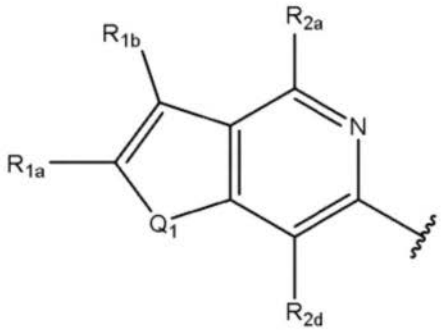
(例如,氢、卤素、氰基和甲基;

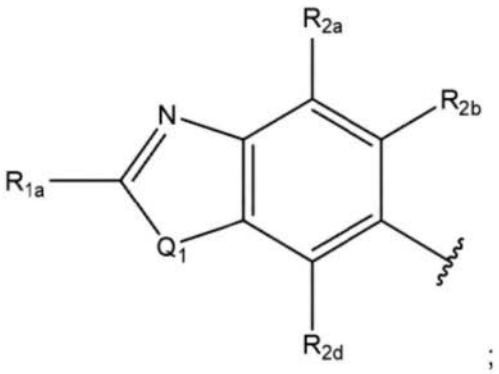
[3279] R_{28}和R_{29}选自氢、卤素、甲氧基和甲基;

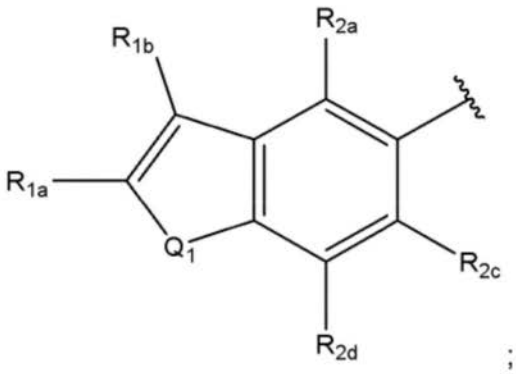
[3280] R_{21}、R_{24}和R_{30}是氢或C_{1-4}烷基。

[3281] 3.根据段落1或2所述的化合物,其中X选自:

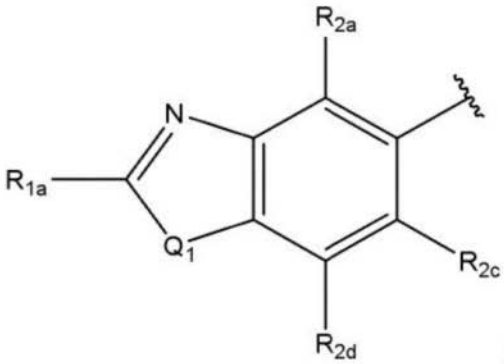

;

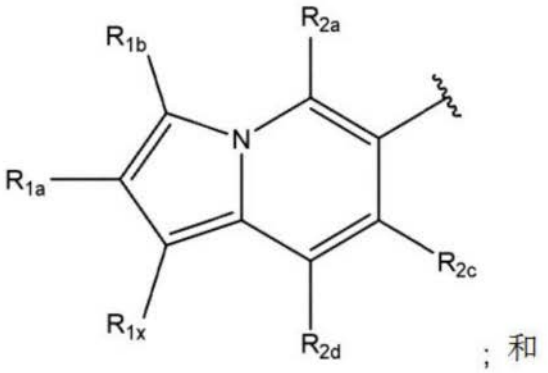


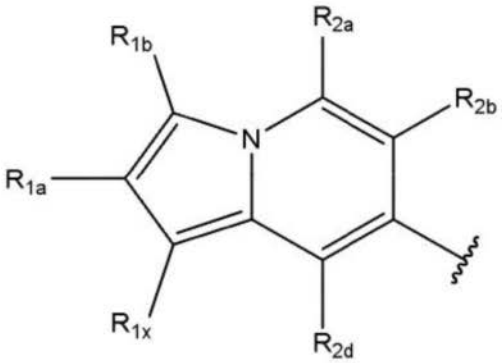

;


;

[3282]

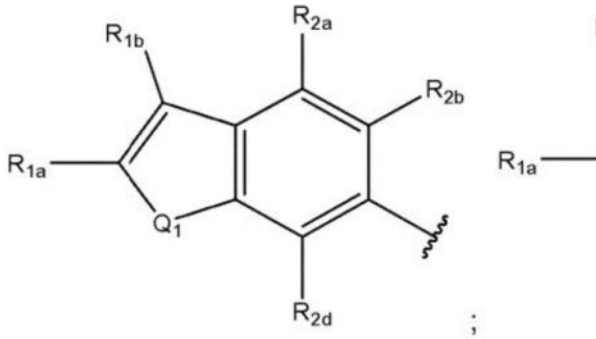
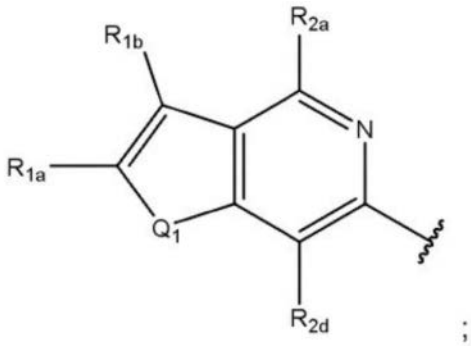

;

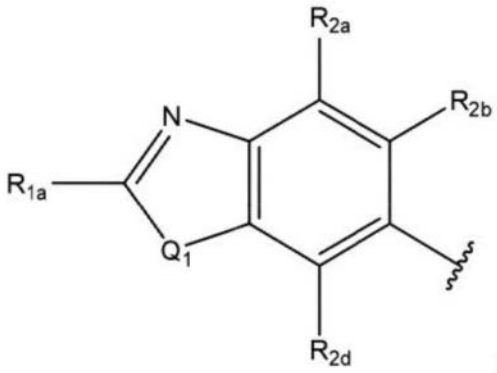

; 和

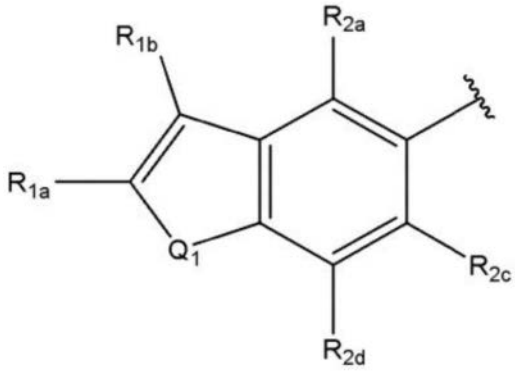
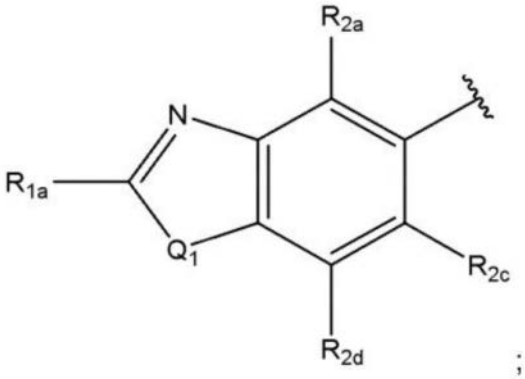


[3283] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{1x}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}如段落1中所限定。

[3284] 3.根据段落1 2所述的化合物或其可药用盐,其中X选自:

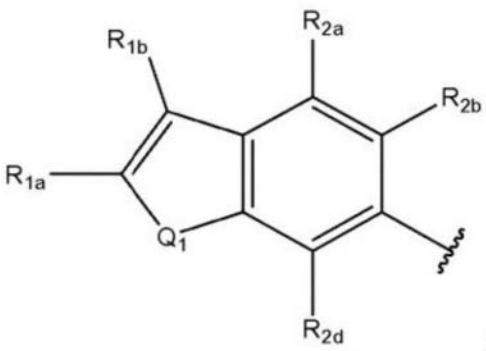
[3285]  ;  ;

 ;

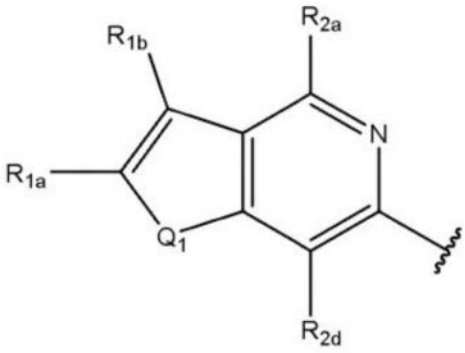
 ; 和  ;

[3286] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}如段落1中所限定。

[3287] 4.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中X选自:

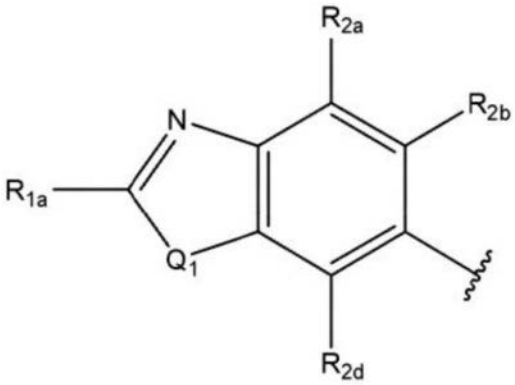


；



和

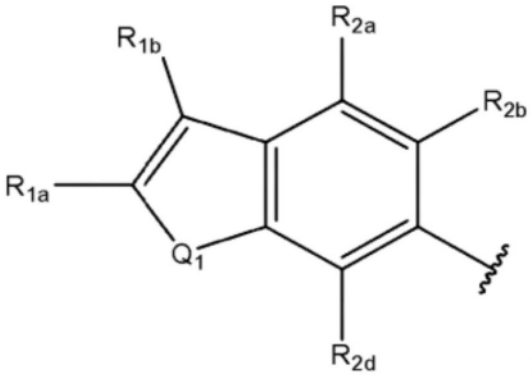
[3288]



[3289] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落1中所限定。

[3290] 5.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中X是：

[3291]

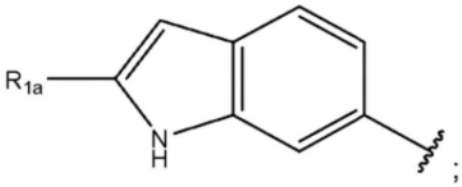
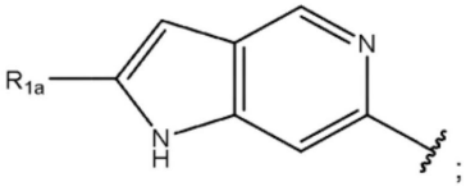
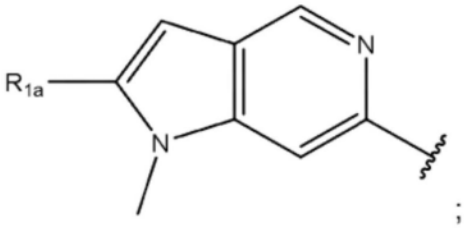
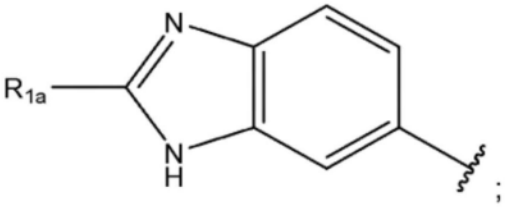
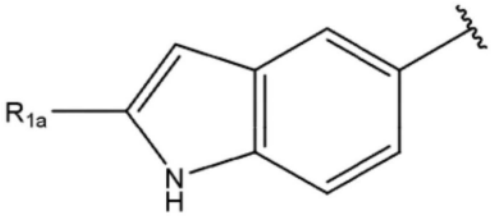


；

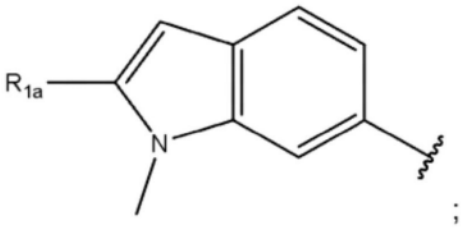
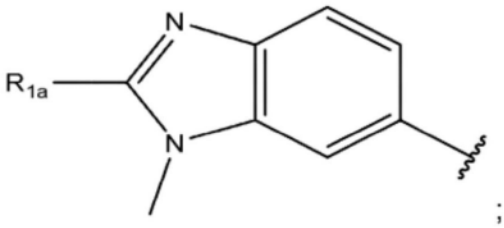
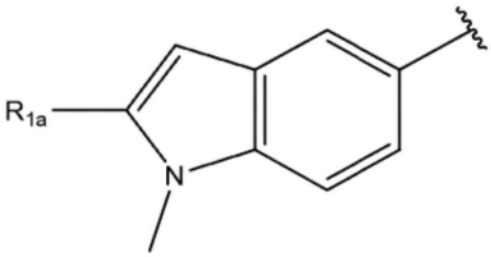
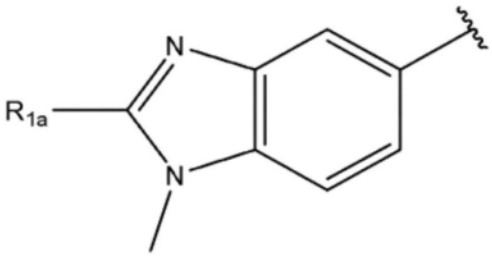
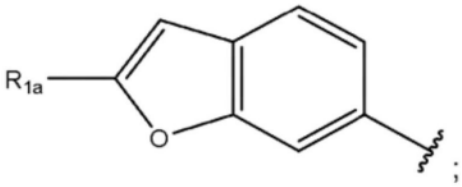
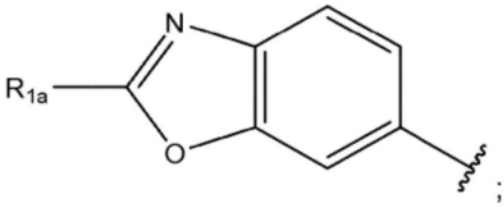
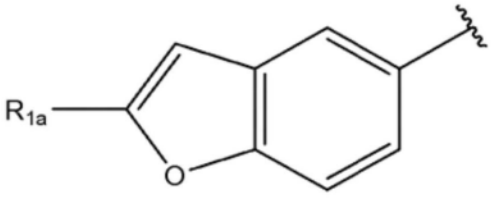
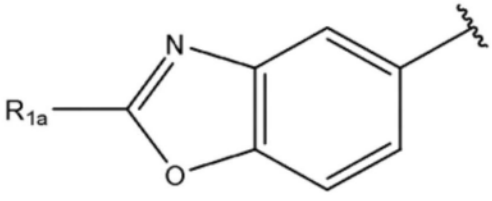
[3292] 其中Q_1、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如段落1中所限定。

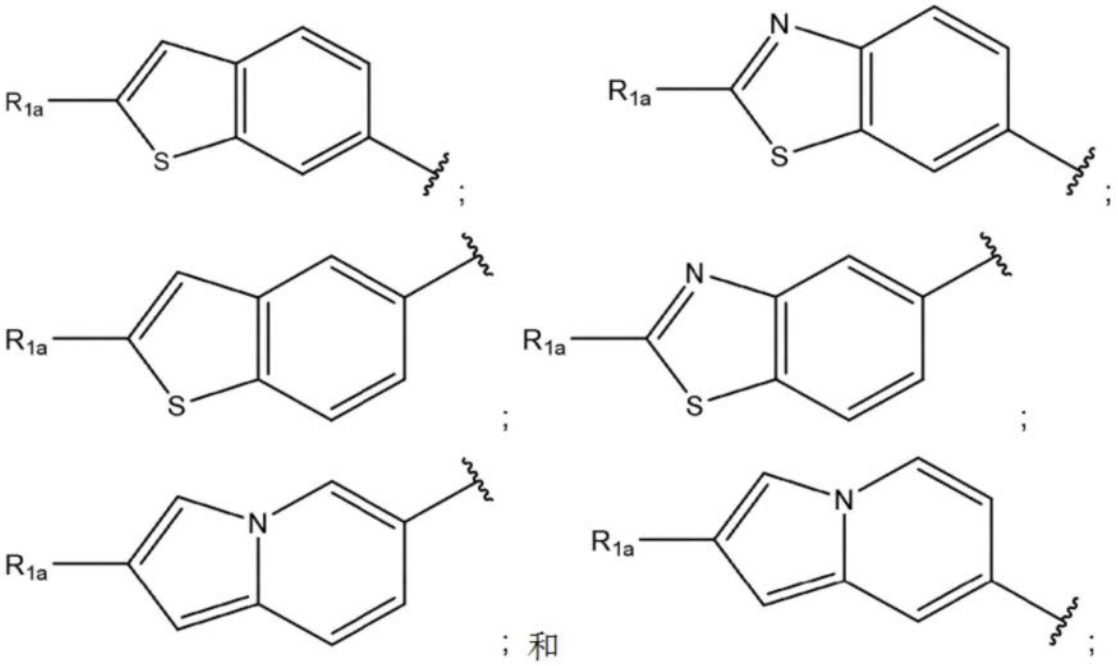
[3293] 6.根据段落1至3中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中Q_1选自NH或N-C_{1-4}烷基。

[3294] 7.根据段落1或段落2所述的化合物或其可药用盐，其中X选自：


;

;

;

;

;

[3295]


;

;

;

;

;

;

;

;

[3296] 

[3297] 其中R_{1a}如段落1或段落2中所限定。

[3298] 8.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐,其中R_{1a}选自:

[3299] (i)C_{1-4}烷基,其任选地被卤素、氰基、羟基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、芳基或杂芳基取代;或者

[3300] (ii)下式基团:

[3301] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3302] 其中

[3303] p是选自1或2的整数;

[3304] R_{1c}和R_{1d}独立地选自:

[3305] (i)氢(包括氘),

[3306] (ii)C_{1-3}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;并且其中$C_{3-6}$环烷基和-O-$C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代;

[3307] (iii)C_{3-4}环烷基或3至5元杂环基,其各自任选地被C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;并且

[3308] (iv)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系,其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代,其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基;

[3309] R_{1e}和R_{1f}各自独立地选自:

[3310] (i)氢(包括氘);

[3311] (ii)C_{1-6}烷基,其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个更多个取代基取代,其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基;

[3312] (iii)具有下式的基团:

[3313] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3314] 其中：

[3315] q是0、1、2或3；

[3316] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[3317] a)氢(包括氘)；或者

[3318] b)C_{1-3}烷基，其任选地被选自以下的一个更多个取代基取代：氰基；氧代；羟基；C_{1-3}烷氧基；卤素；C_{1-4}卤代烷氧基；-O-C_{3-4}环烷基，其中-O-C_{3-4}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3319] c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3320] 并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[3321] (iv)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[3322] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[3323] 9.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

[3324] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3325] 其中

[3326] p是选自1或2的整数；

[3327] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[3328] (i)氢(包括氘)，

[3329] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-43}卤代烷氧基、-O-C_{3-4}环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

[3330] (iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个或更多个取代基取代，

其中R_{1ca}和R_{1da}是H或C_{1-2}烷基；

[3331] R_{1e}选自：

[3332] (i)氢(包括氘)；

[3333] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[3334] 并且R_{1f}选自：

[3335] (i)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[3336] (ii)具有下式的基团：

[3337] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3338] 其中：

[3339] q是1、2或3；

[3340] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[3341] a)氢(包括氘)；或者

[3342] b)C_{1-6}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基、$NR_{1ca}R_{1da}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$的一个更多个取代基取代，其中$R_{1ca}$和$R_{1da}$是H或$C_{1-2}$烷基$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；并且其中-O-$C_{3-6}$环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[3343] c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ga}R_{1ha}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ga}$和$R_{1ha}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3344] 并且T_1选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[3345] (iii)或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[3346] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[3347] 10.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

[3348] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3349] 其中

[3350] p是选自1或2的整数；

[3351] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[3352] (i)氢(包括氘)，

[3353] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-3}卤代烷氧基、-O-C_{3-4}环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

[3354] (iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；

[3355] R_{1e}选自：

[3356] (i)氢(包括氘)；

[3357] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[3358] R_{1f}是具有下式的基团：

[3359] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3360] 其中：

[3361] q是1、2或3；

[3362] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[3363] a)氢(包括氘)；或者

[3364] b)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、-O-C_{3-6}环烷基的一个更多个取代基取代，其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[3365] c)或者R_{1g}与R_{1h}任选地连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基或杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；

[3366] 并且T_1选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、氰基、羟基、$NR_{1t}R_{2t}$或$-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$(其中R_{1t}和R_{2t}是H或C_{1-4}烷基)、C_{3-8}环烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、$NR_{3t}R_{4t}$或$-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{3t}和R_{4t}是H或C_{1-2}烷基；

[3367] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、C_{1-4}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-4}烷基；

[3368] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[3369] 11.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

[3370] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3371] 其中

[3372] p是选自1或2的整数；

[3373] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[3374] (i)氢(包括氘)，

[3375] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-3}卤代烷氧基、-O-C_{3-4}环烷基或NH_2的一个更多个取代基取代；其中-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代，

[3376] (iii)或者R_{1c}与R_{1d}连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环环或者螺环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；

[3377] R_{1e}选自：

[3378] (i)氢(包括氘)；

[3379] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基和NH_2的一个更多个取代基取代；

[3380] R_{1f}是具有下式的基团：

[3381] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3382] 其中：

[3383] q是1或2；

[3384] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[3385] a)氢(包括氘)；或者

[3386] b)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、-O-C_3环烷基的一个更多个取代基取代，其中-O-C_3环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代；

[3387] 并且T_1选自C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[3388] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-2}烷基，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1i}R_{1j}$或$-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1i}和R_{1j}是H或C_{1-2}烷基；

[3389] 其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[3390] 12.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式的基团：

[3391] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3392] p是选自1或2的整数；

[3393] R_{1c}和R_{1d}独立地选自：

[3394] (i)氢(包括氘)，或者

[3395] (ii)C_{1-3}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、-O-C_3环烷基的一个更多个取代基取代；

[3396] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[3397] R_{1f}是具有下式的基团：

[3398] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3399] 其中：

[3400] q是1或2；

[3401] R_{1g}和R_{1h}独立地选自：

[3402] a)氢(包括氘)；或者

[3403] b)C_{1-2}烷基，其任选地被选自氰基、氧代、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个更多个取代基取代；

[3404] 并且T_1选自C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[3405] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；其中任意其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[3406] 13.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

[3407] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3408] 其中

[3409] p是选自1或2的整数；

[3410] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[3411] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[3412] R_{1f}是具有下式的基团：

[3413] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3414] 其中：

[3415] q是1或2；

[3416] R_{1g}和R_{1h}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[3417] 并且T_1选自C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[3418] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[3419] 14.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

[3420] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3421] 其中

[3422] p是1；

[3423] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[3424] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[3425] R_{1f}是具有下式的基团：

[3426] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3427] 其中：

[3428] q是1或2；

[3429] R_{1g}和R_{1h}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[3430] 并且T_1选自C_{3-4}环烷基、杂环基、单或双环杂芳基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代；

[3431] 或者R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代；其中任意烷基、烷氧基或C_{3-6}环烷基进一步任选地被选自氰基、羟基、卤素、$NR_{1k}R_{1l}$或$-S(O)_{0-2}R_{1k}R_{1l}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1k}和R_{1l}是H或C_{1-4}烷基。

[3432] 15.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

[3433] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

[3434] 其中

[3435] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[3436] R_{1e}选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

[3437] R_{1f}是具有下式的基团：

[3438] $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[3439] 其中：

[3440] q是1；

[3441] R_{1g}和R_{1h}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；

[3442] 并且T_1选自C_{3-4}环烷基、杂环基、螺环碳环或杂环的环体系、桥接的C_{3-8}环烷基、桥接的双环C_{5-12}环烷基或者桥接的杂环环体系，其各自任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基或C_{3-6}环烷基的一个或更多个取代基取代，

[3443] 其中任意烷基或烷氧基任选地进一步被选自氰基、羟基或卤素的一个或更多个取代基取代。

[3444] 16.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是下式基团：

[3445] $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$

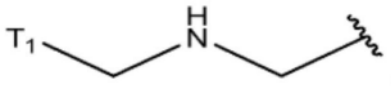
[3446] 其中

[3447] p是1；

[3448] R_{1c}和R_{1d}独立地选自氢(包括氘)或C_{1-2}烷基；并且

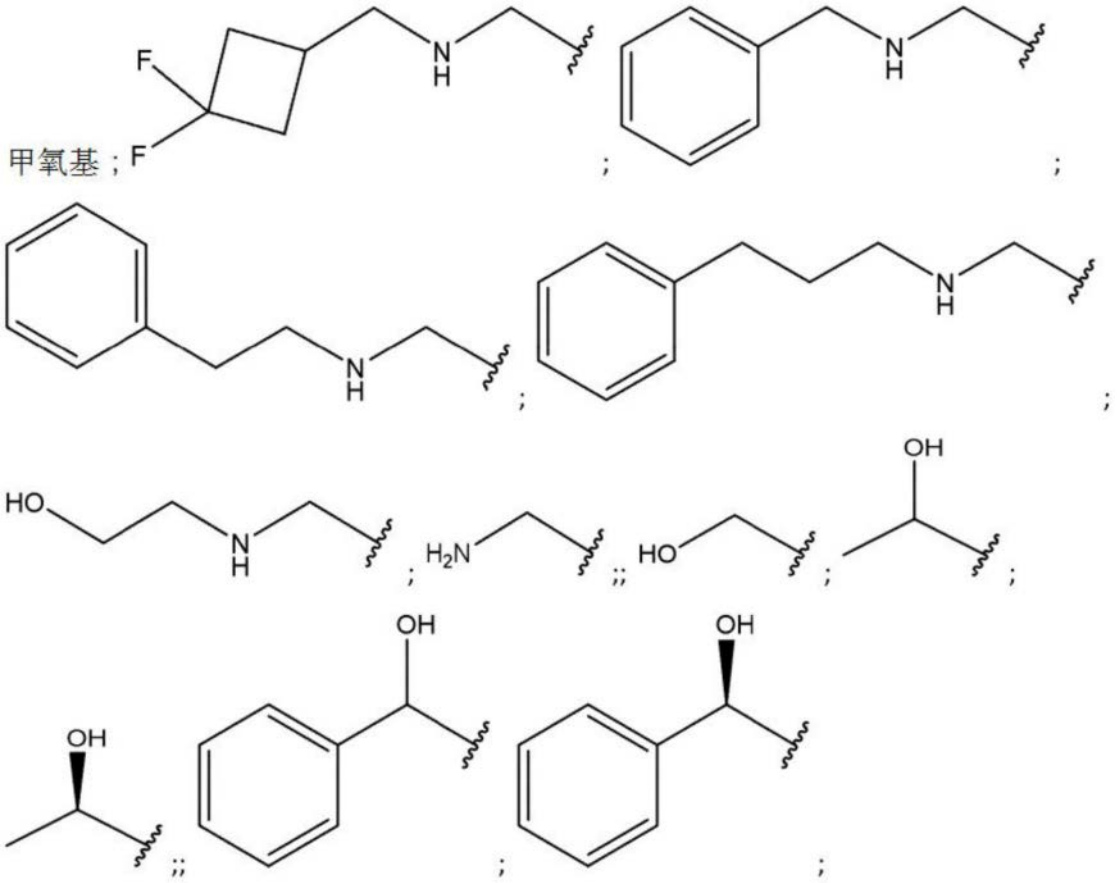
[3449] R_{1e}与R_{1f}连接，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成单或双环杂环环，其任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代，和/或者由R_{1e}和R_{1f}形成的单或双环杂环环任选地与C_{3-6}环烷基或杂环环螺稠合，其继而任选地被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素或C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

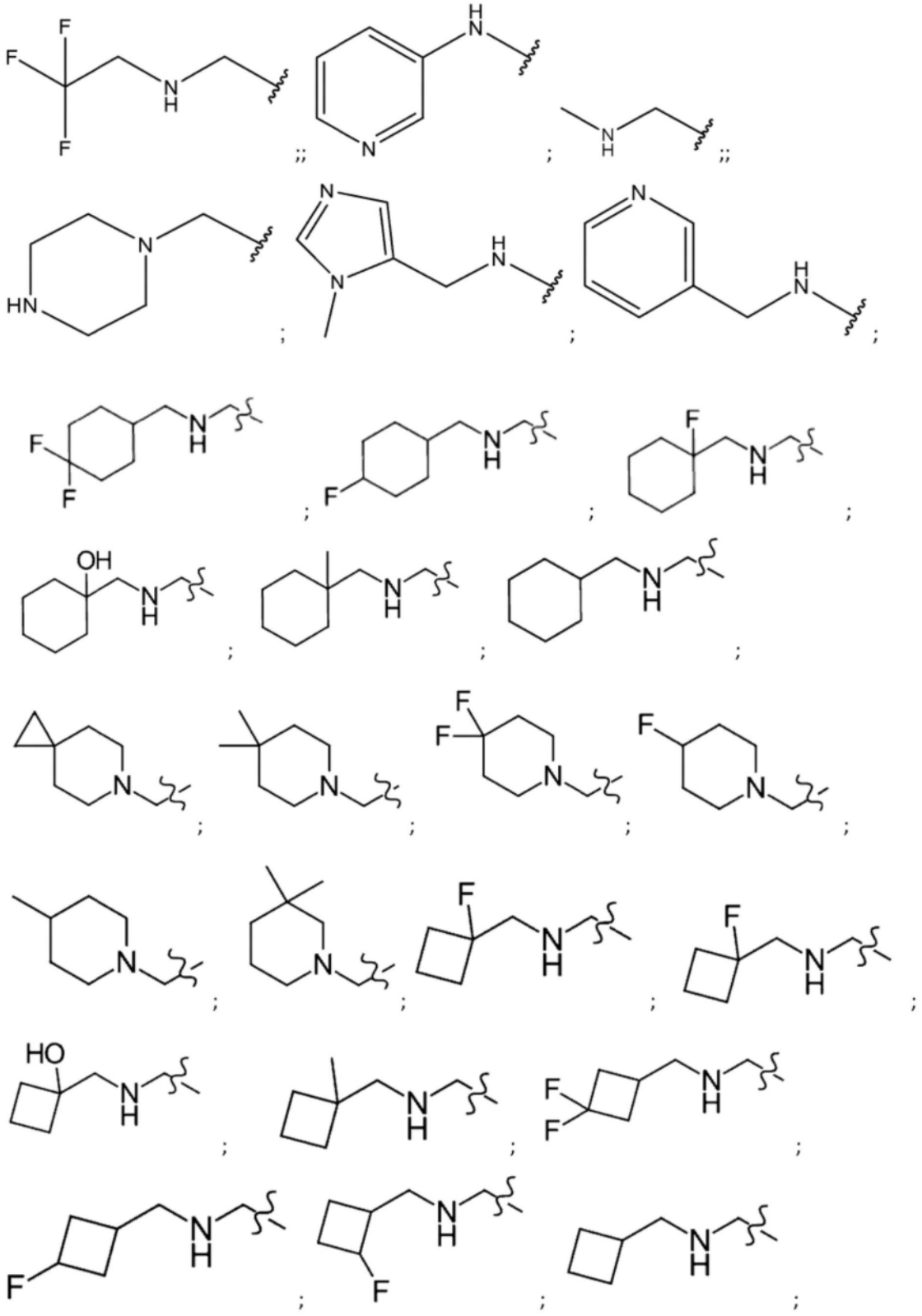
[3450] 17.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1a}是：

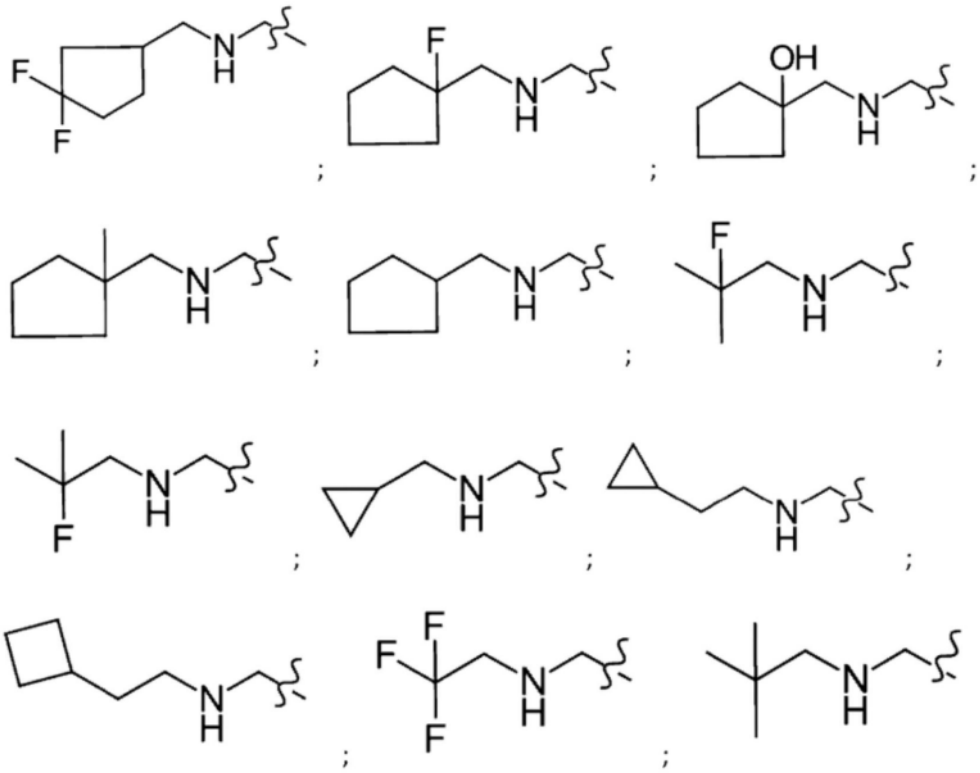
[3451] 

[3452] 其中T_1如段落1至16中任一项所限定。

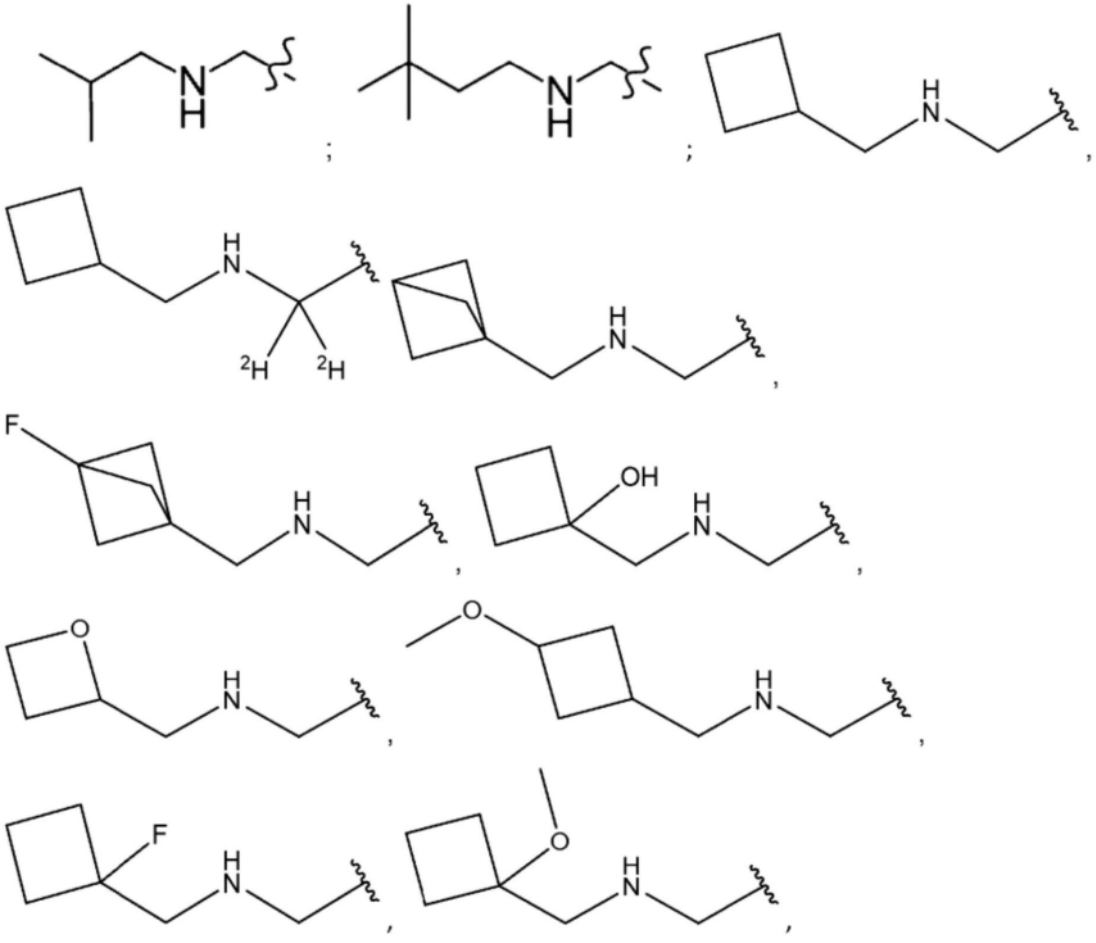
[3453] 18.根据任意前述段落所述的化合物，其中R_{1a}选自：

[3454] 

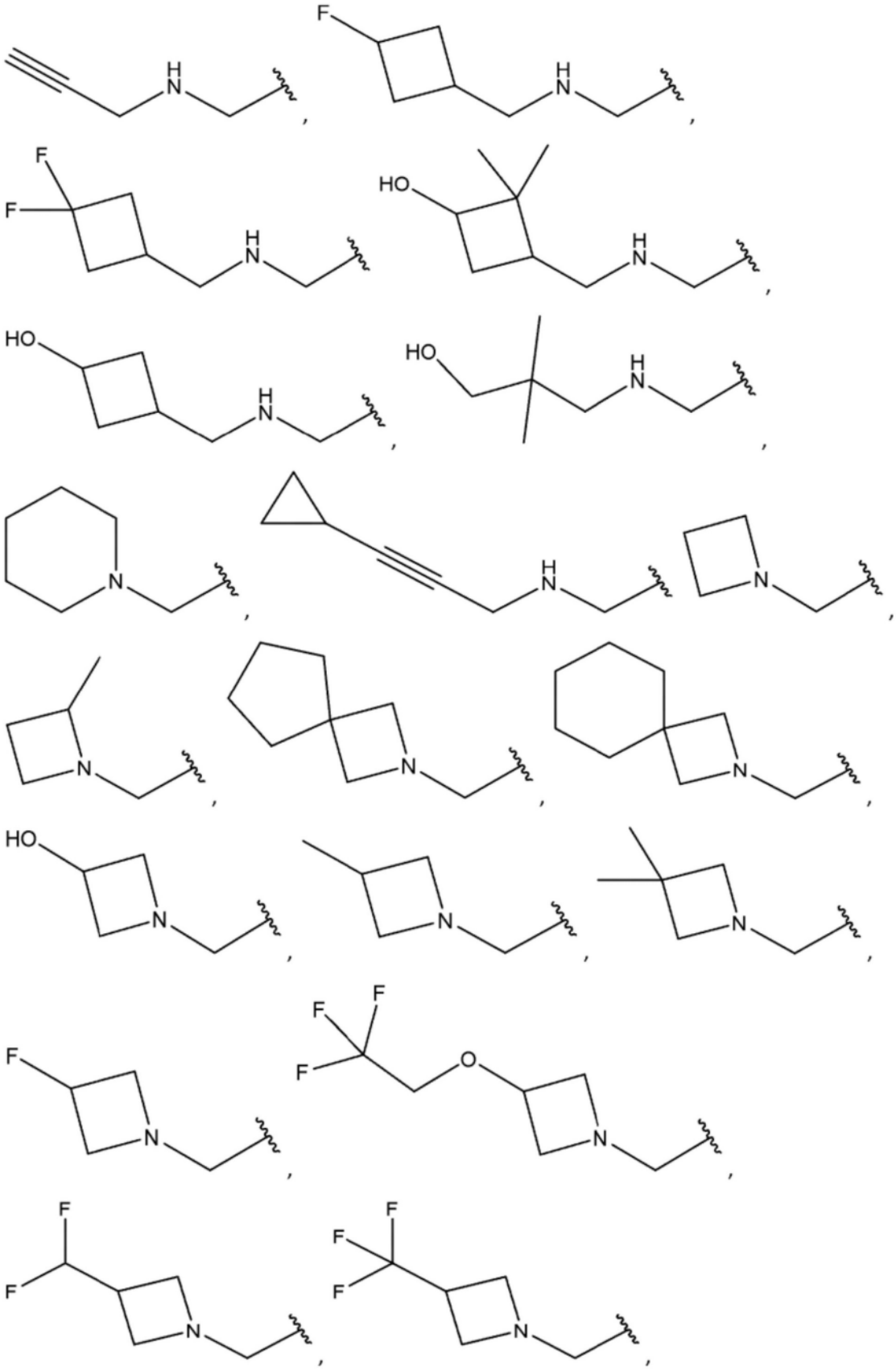
[3455] 

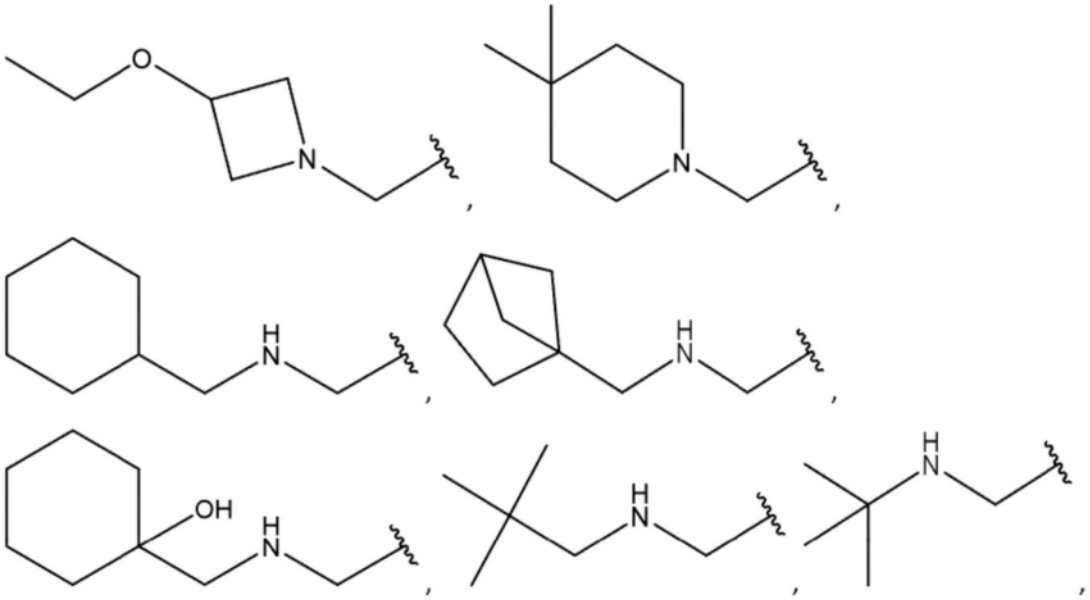


[3456]

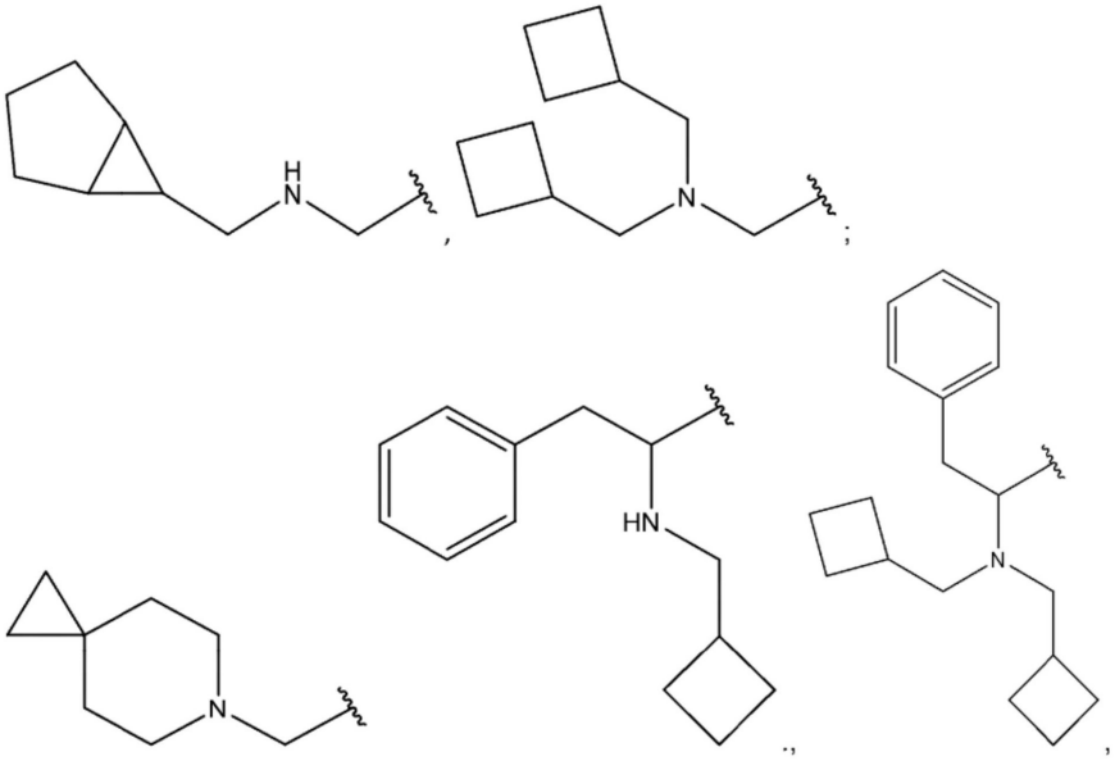


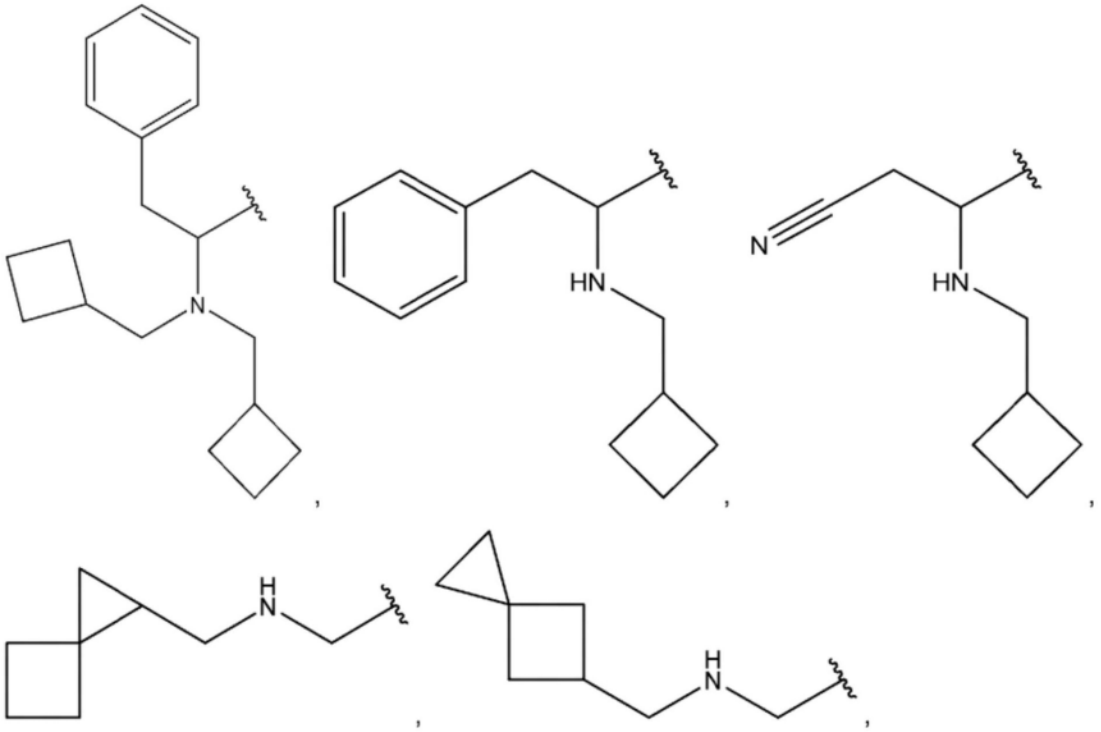
[3457]



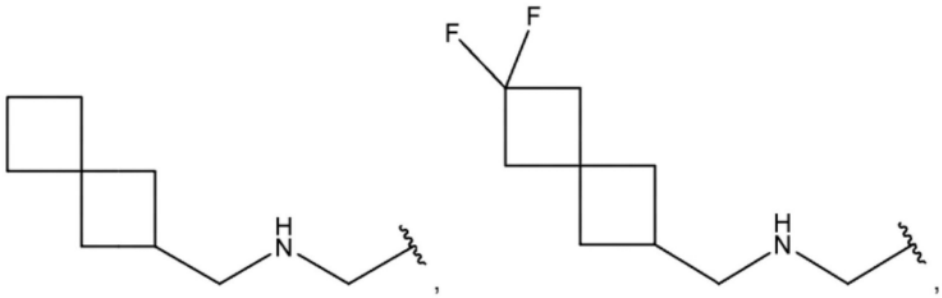


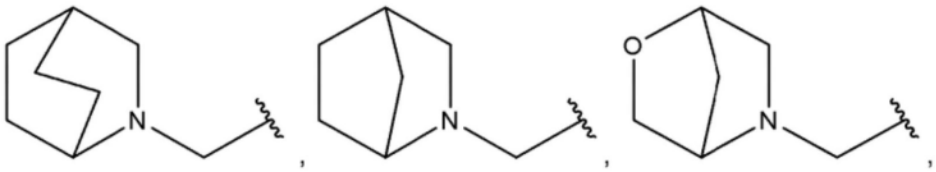
[3458]

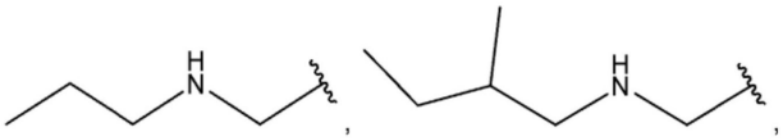


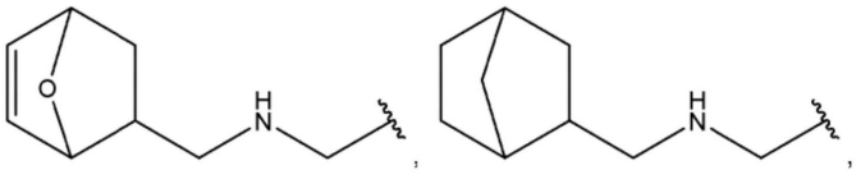


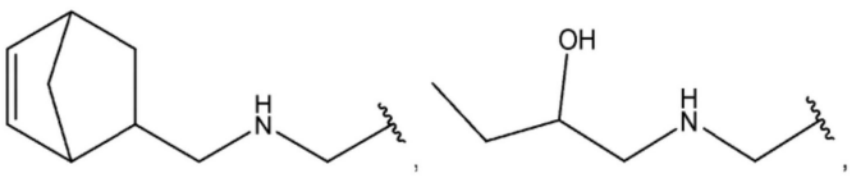
[3459]

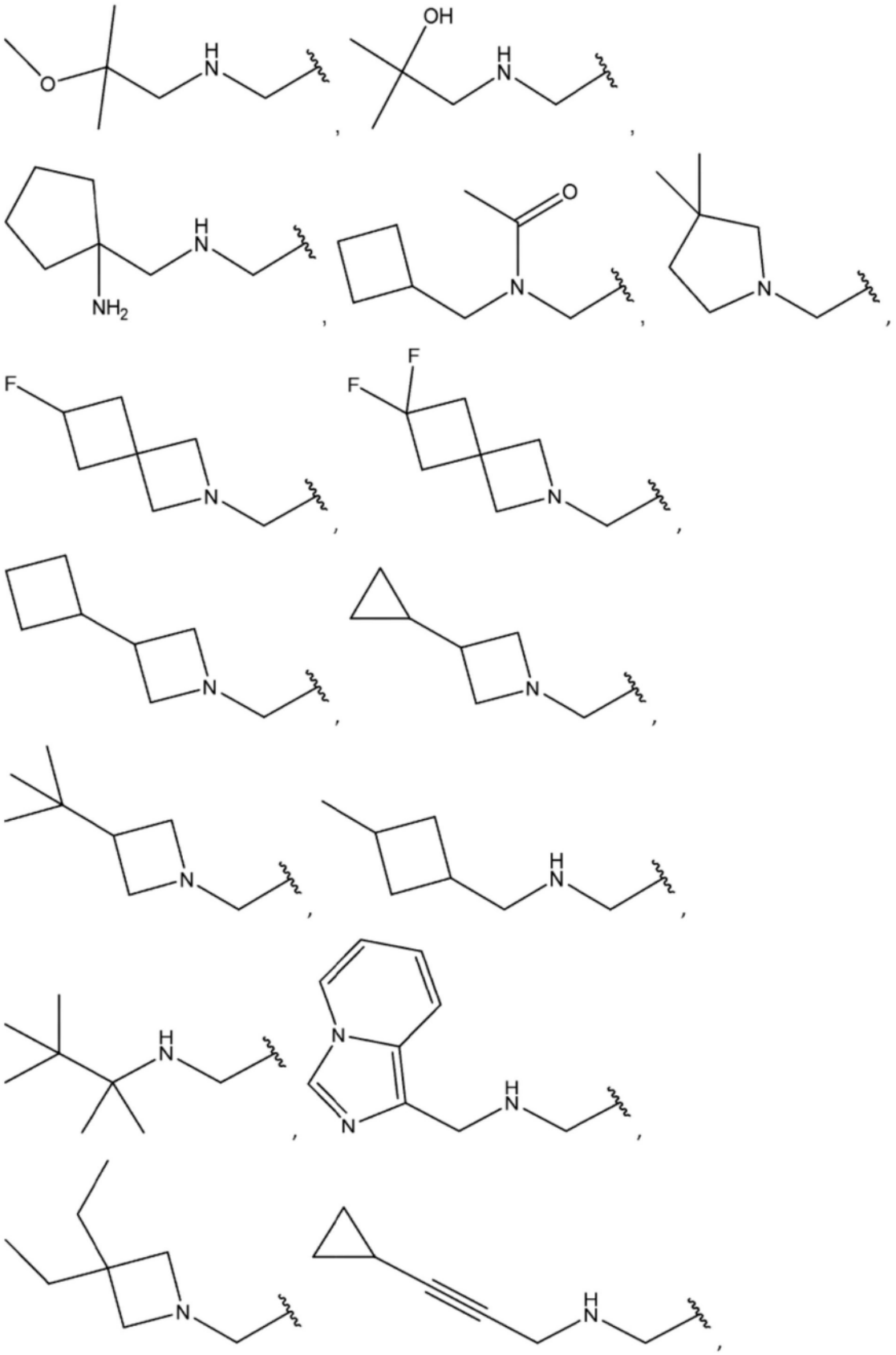


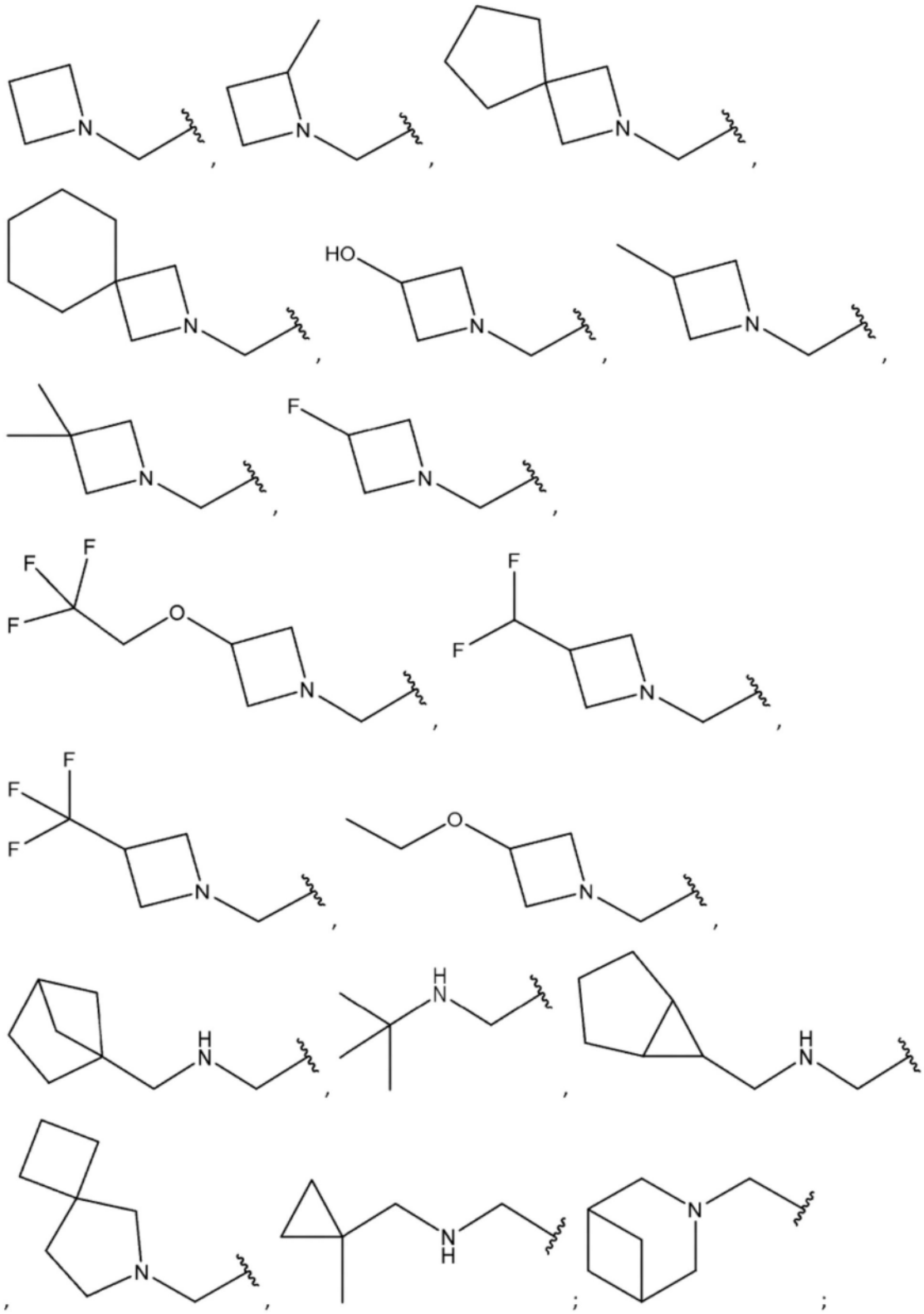


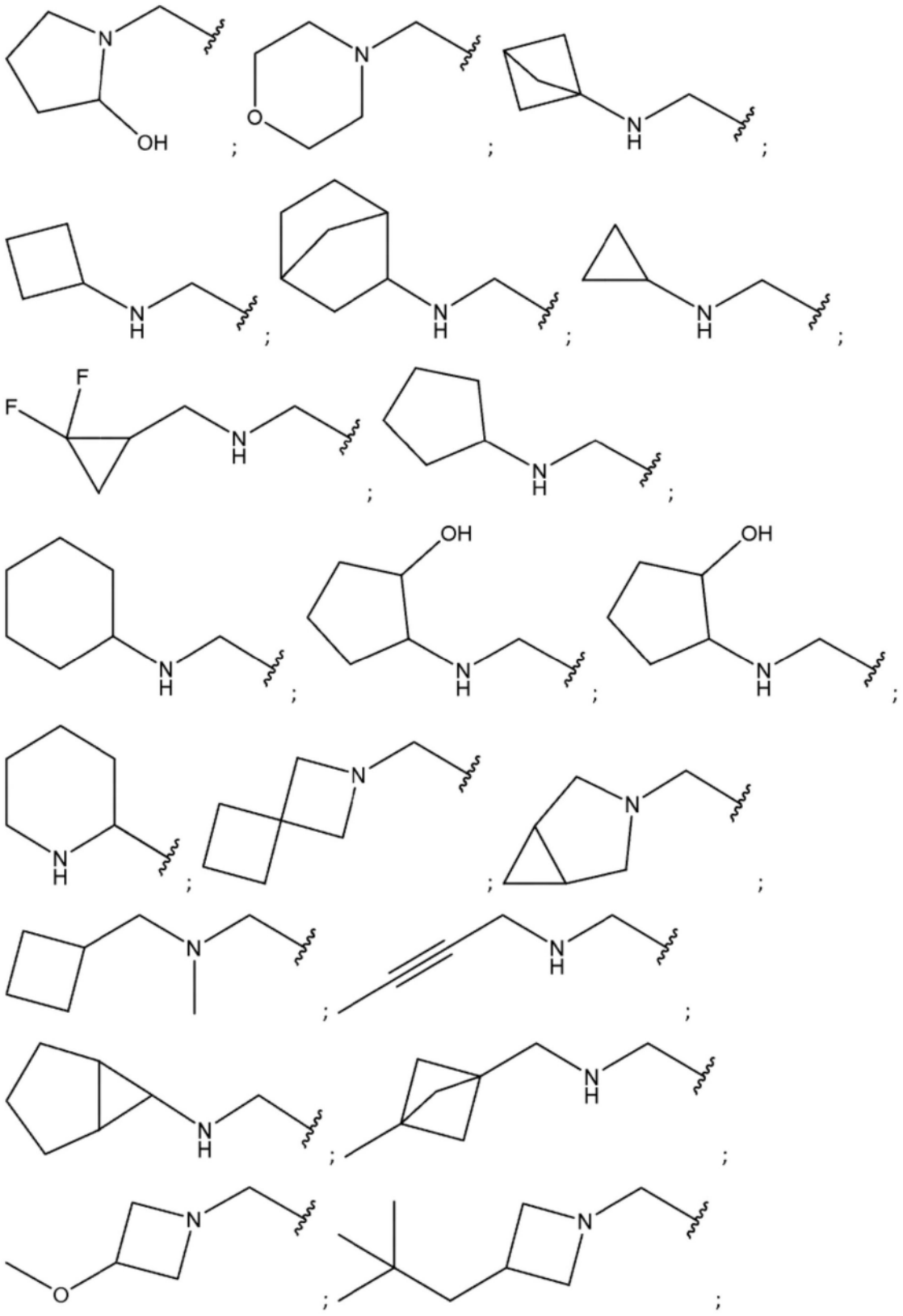


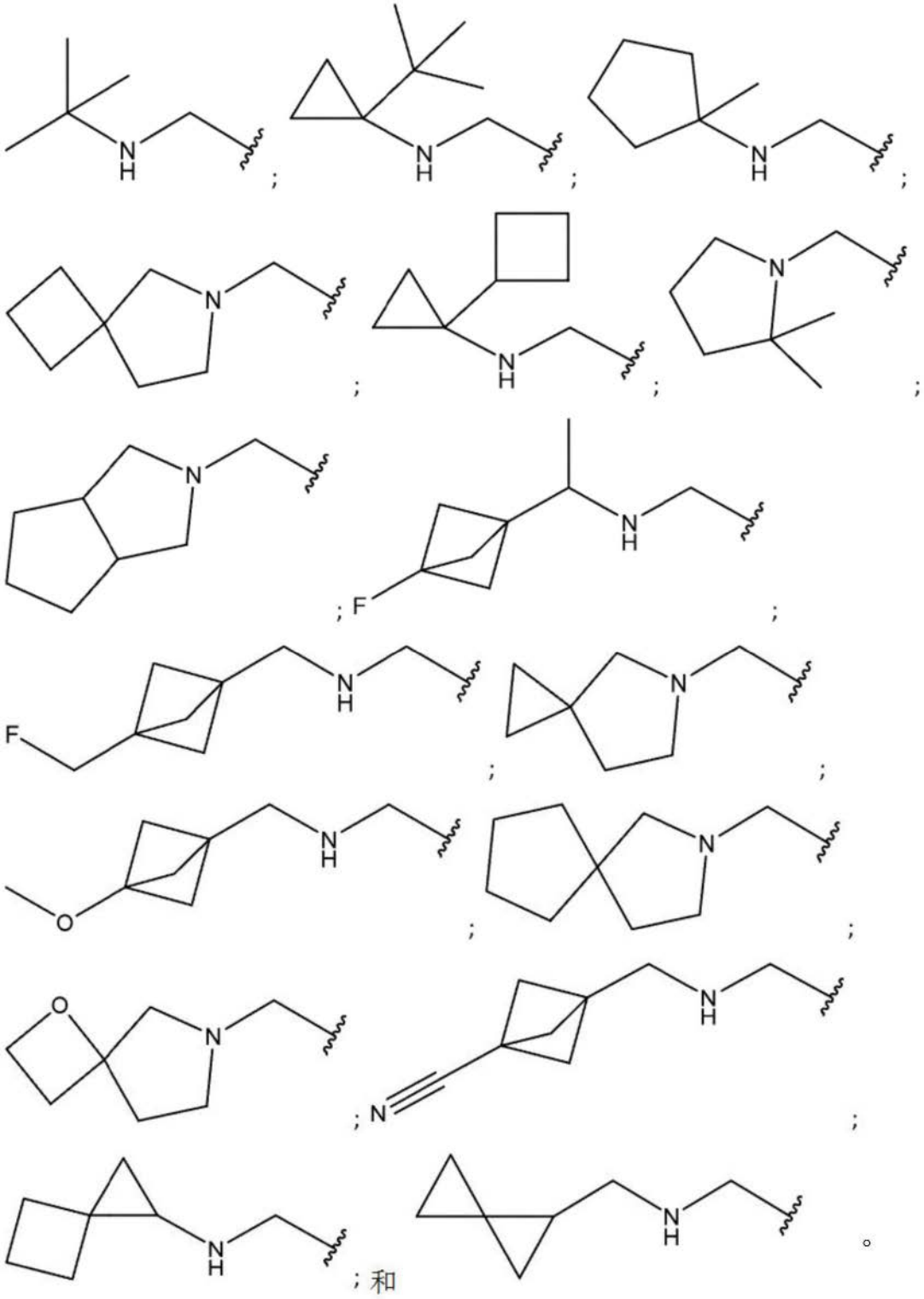




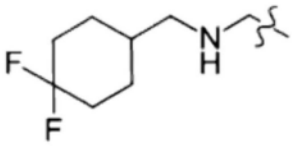
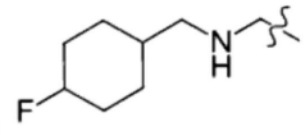
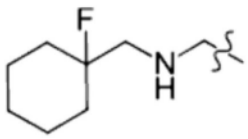
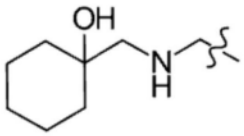
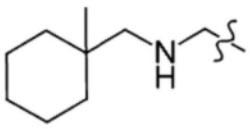
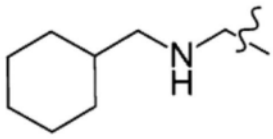
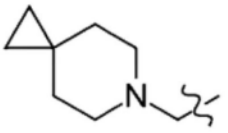
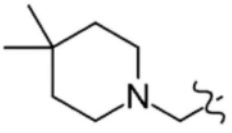
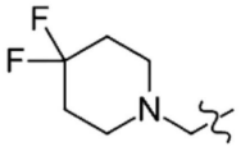
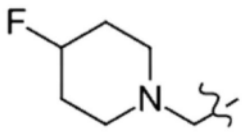
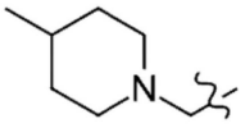
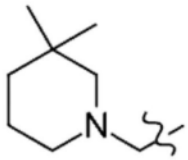
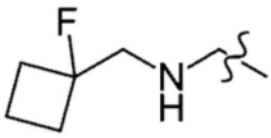
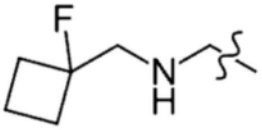
[3460] 

[3461] 

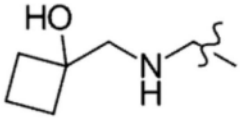
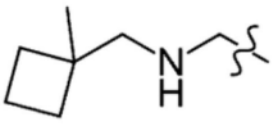
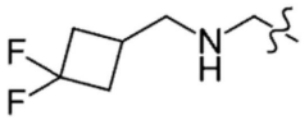
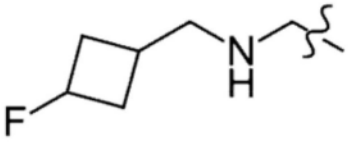
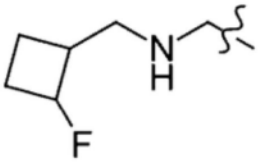
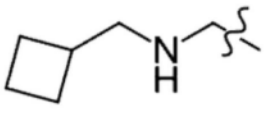
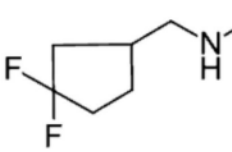
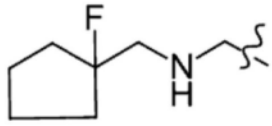
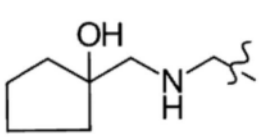
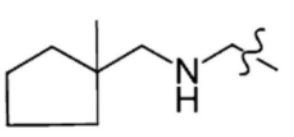
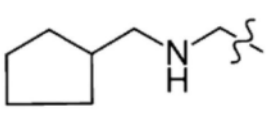
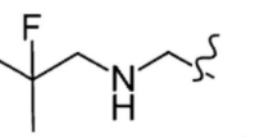
[3462] 

[3463] 

[3464] 19.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐,其中R_{1a}选自:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

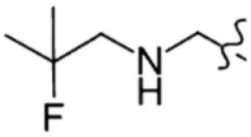
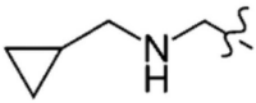
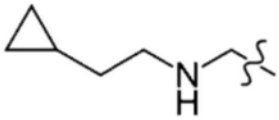
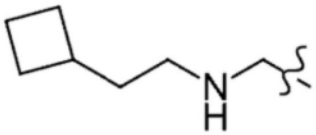
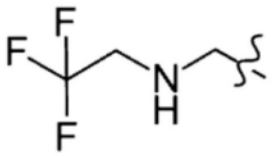
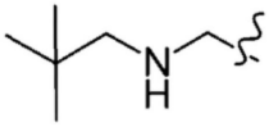
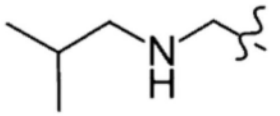
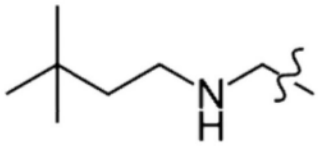
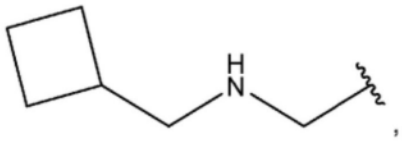
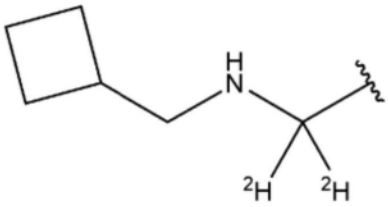
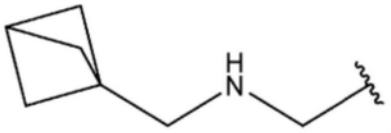
[3465]

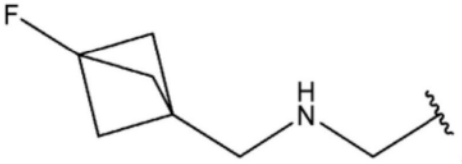
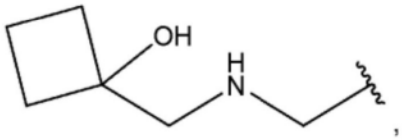
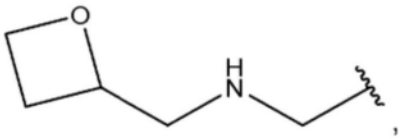
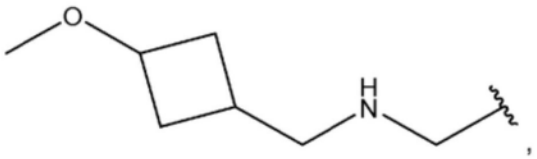
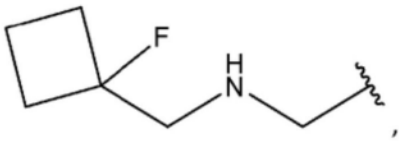
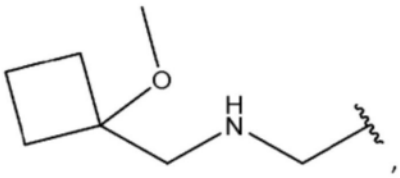
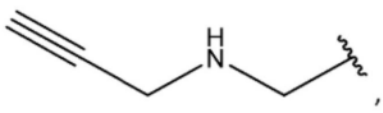
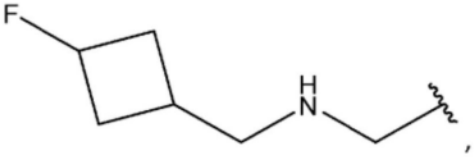
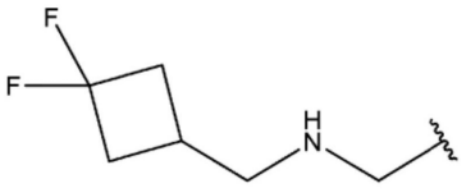
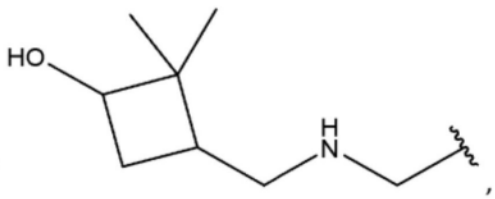

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

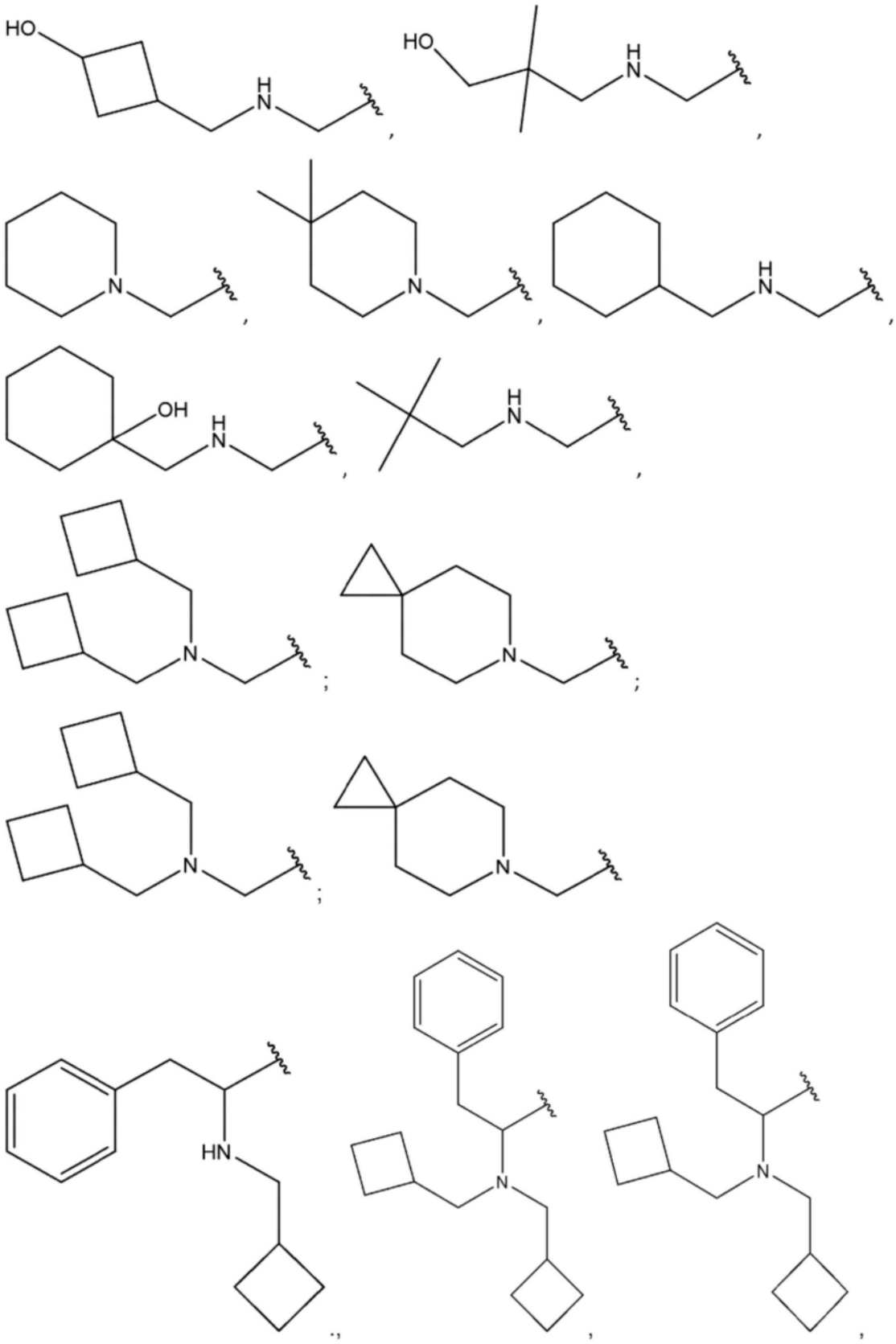
;

;

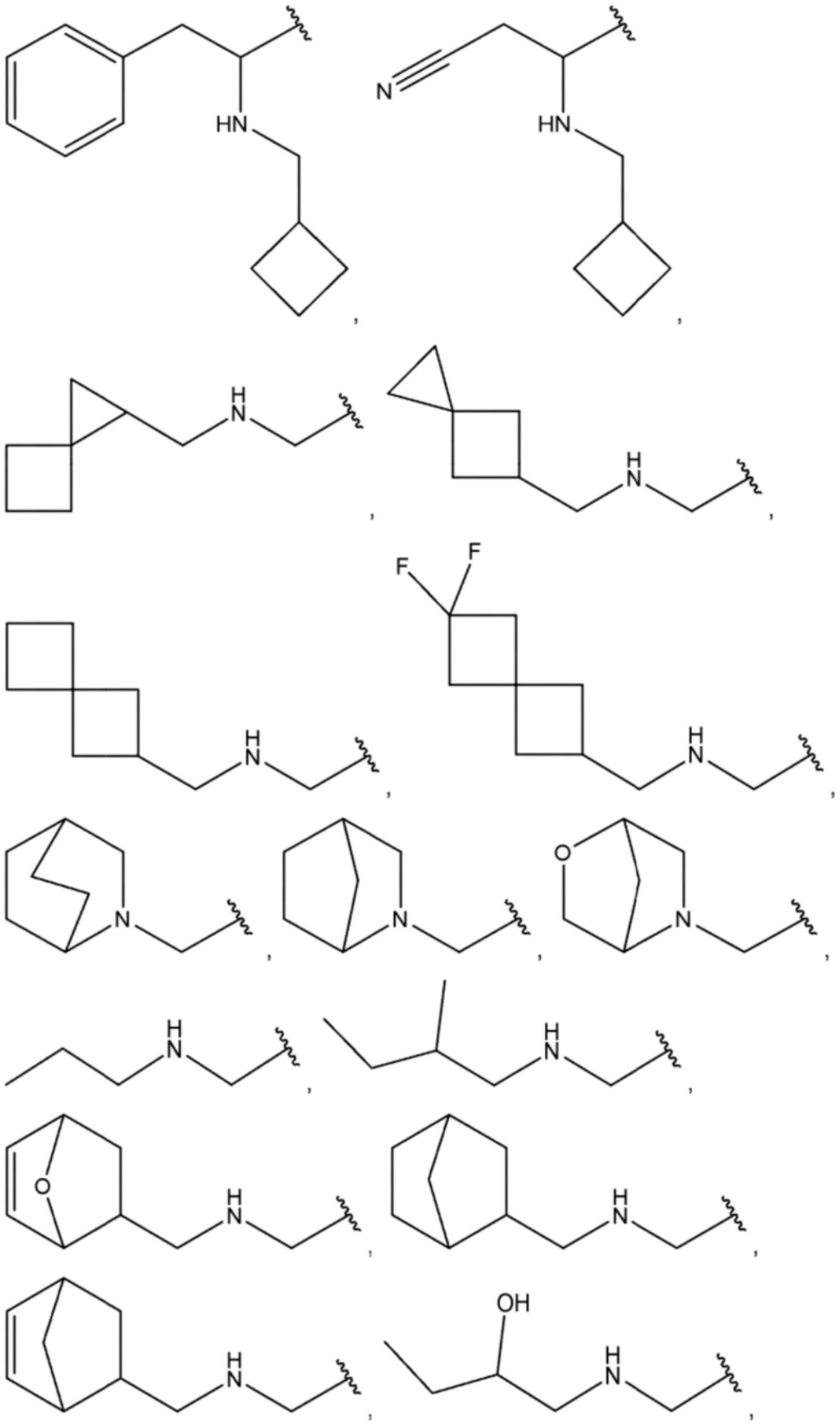
;

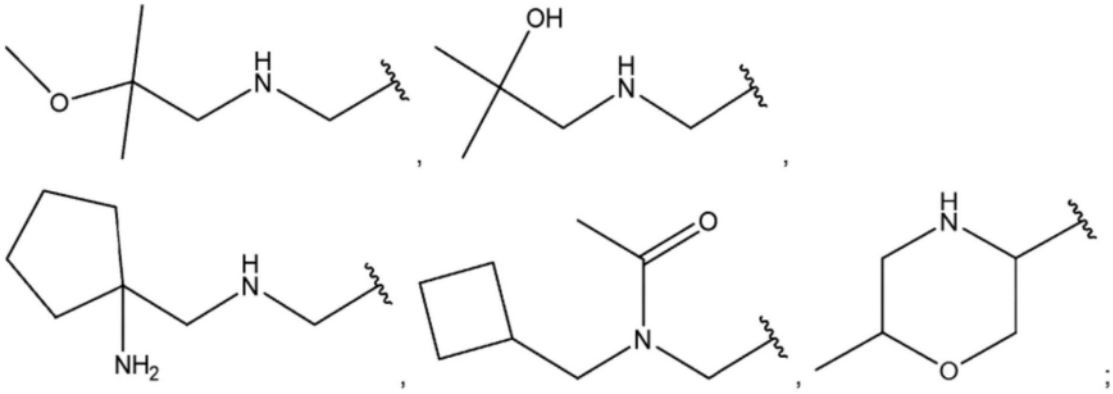
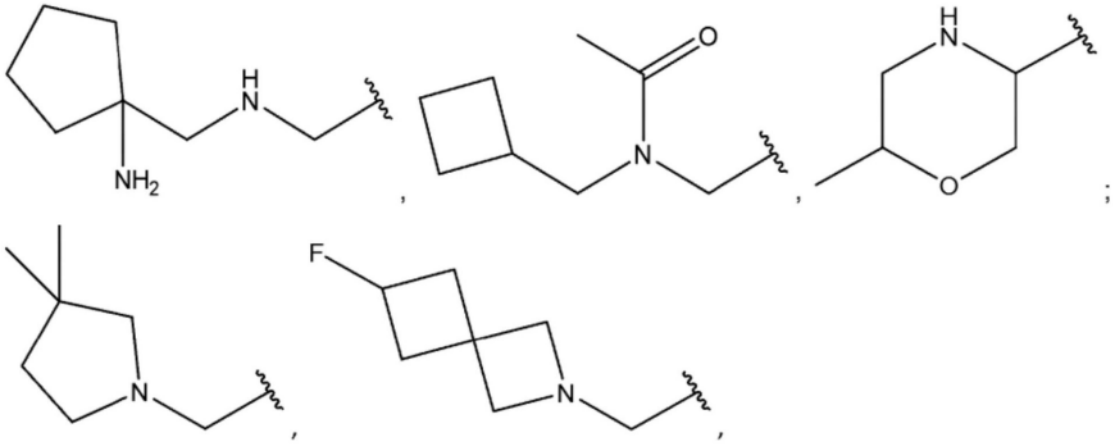

;

;

;

;

;

;

;

;

,


,

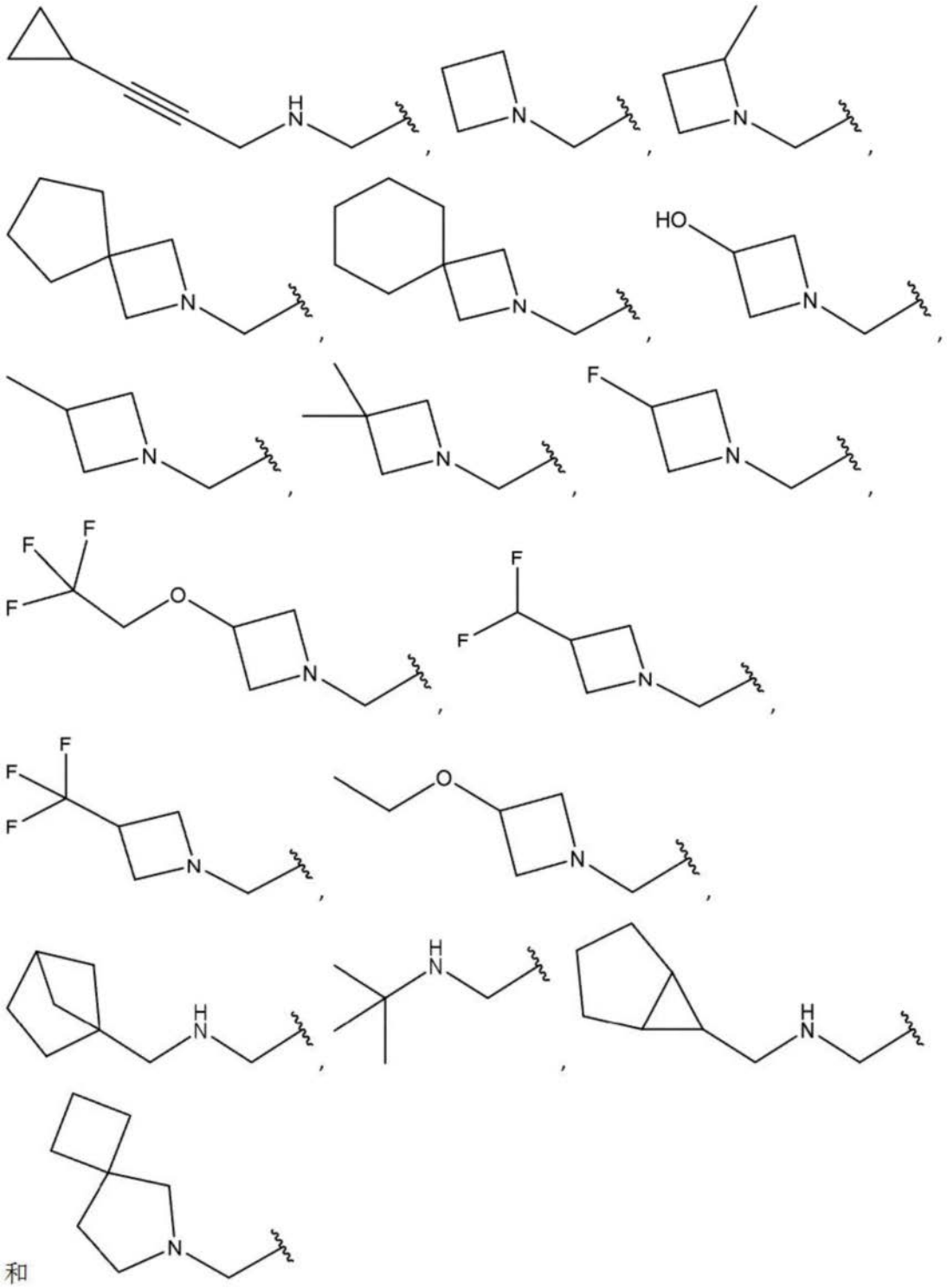
[3466]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[3467] 

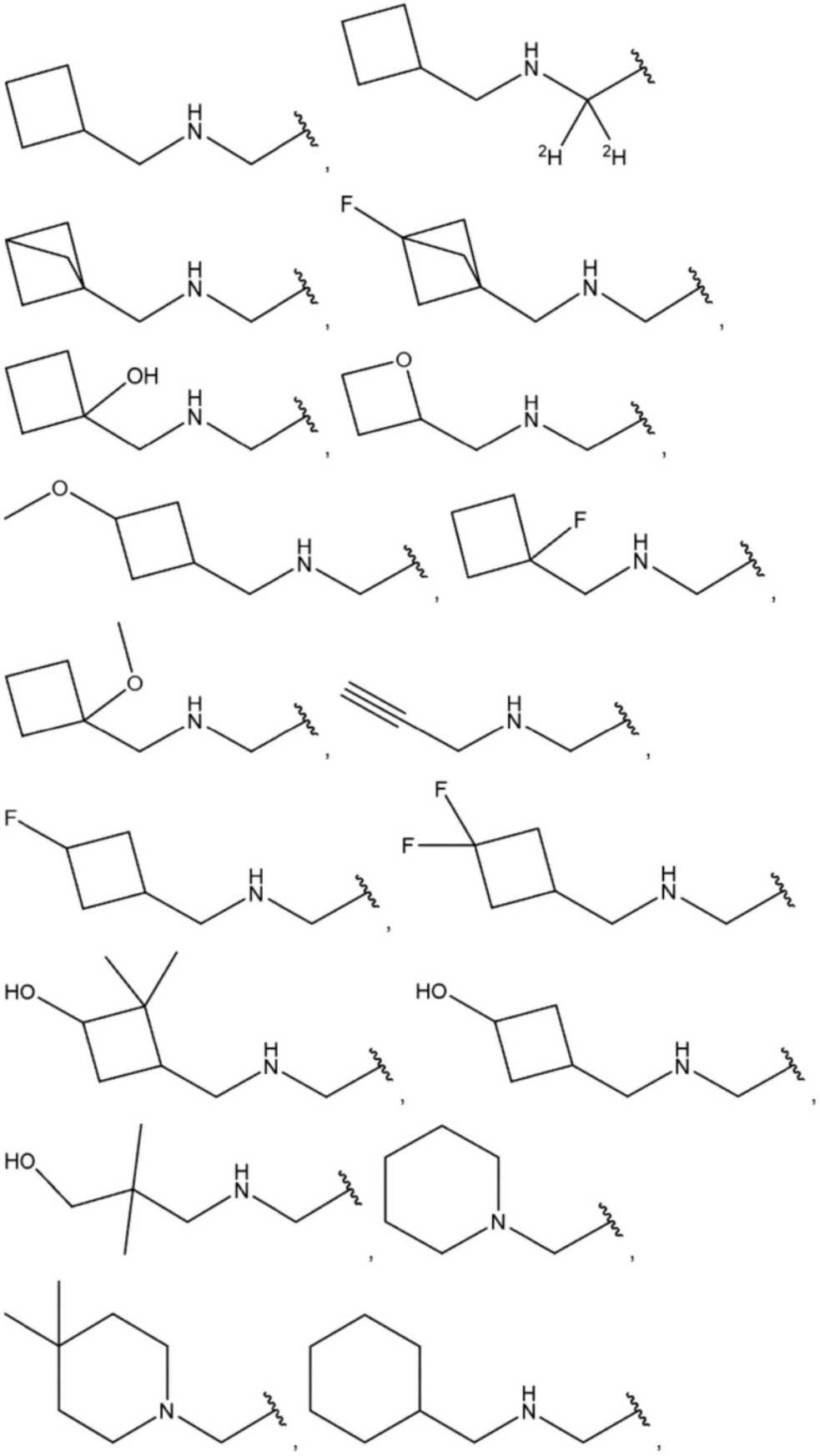
[3468]



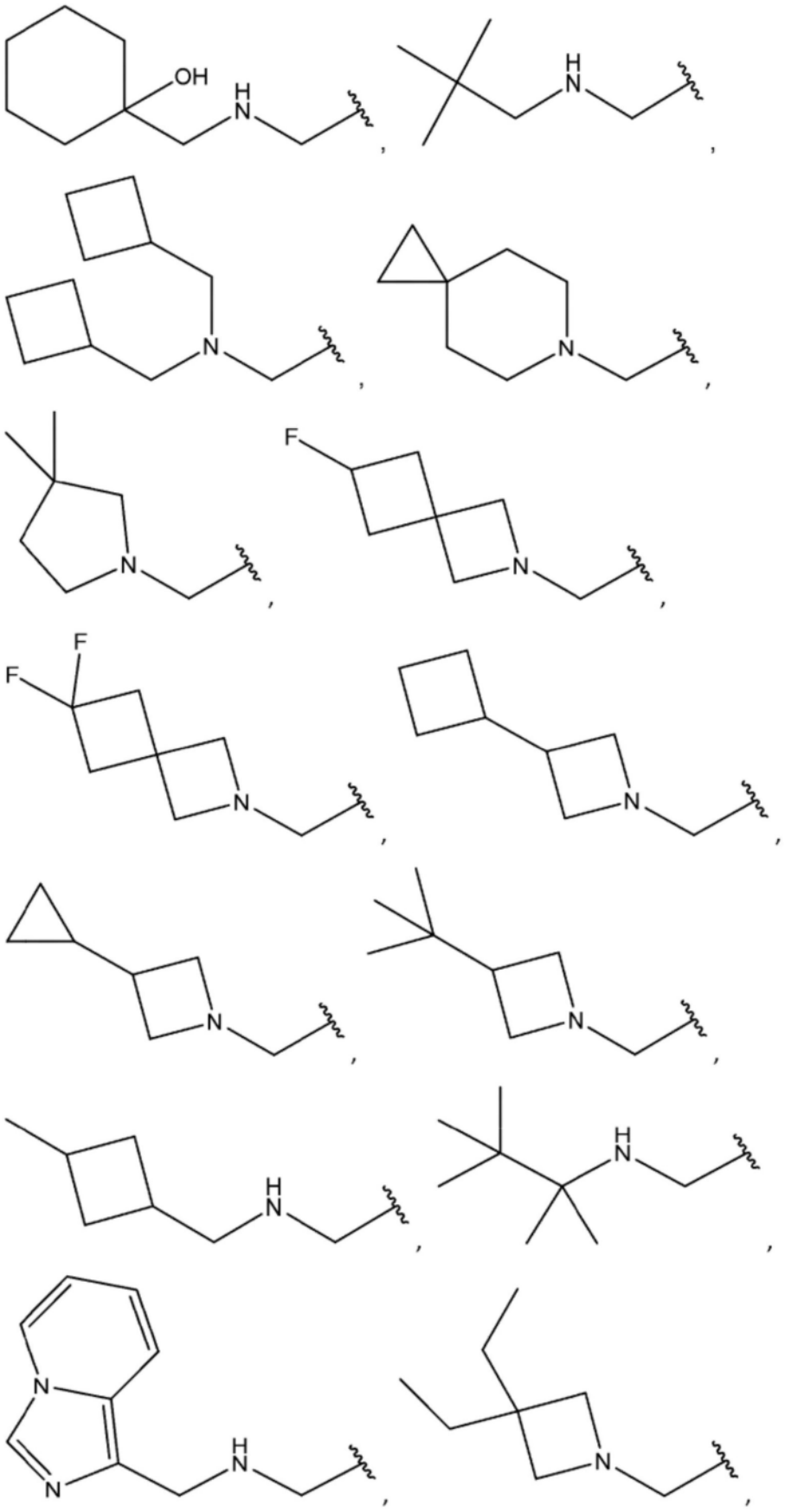
[3469] 


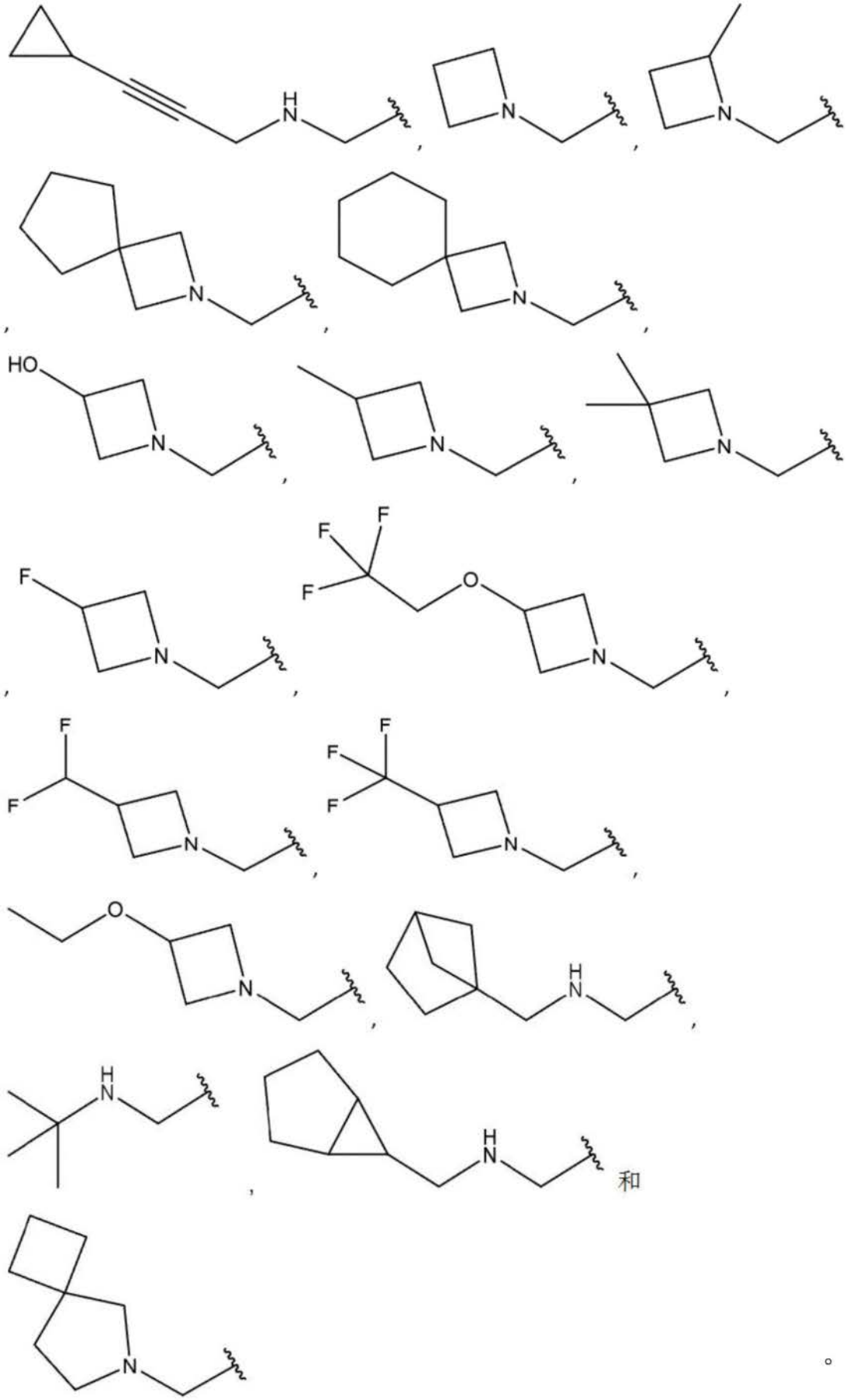
[3470] 

[3471] 20.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐,其中R_{1a}选自:

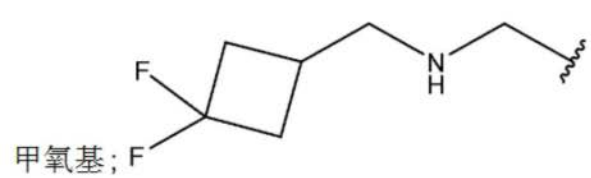
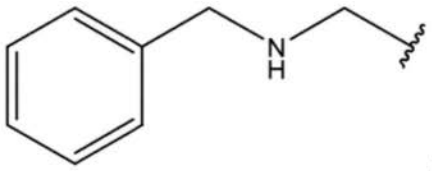
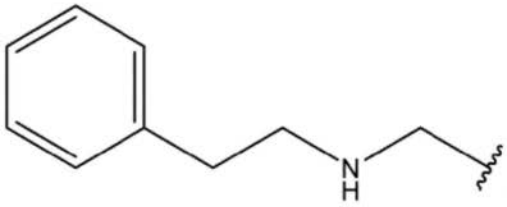
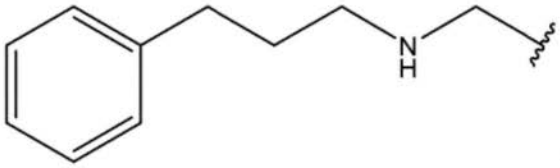
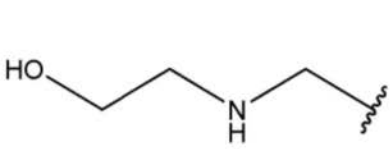
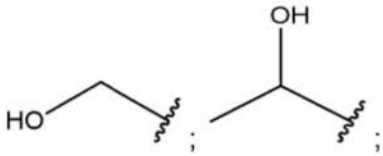
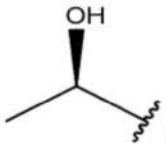
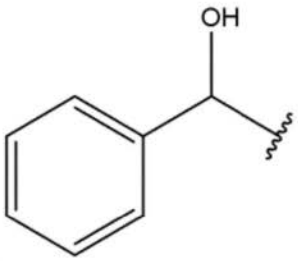
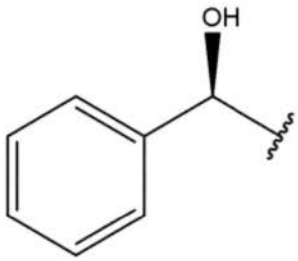
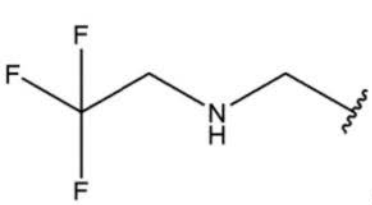
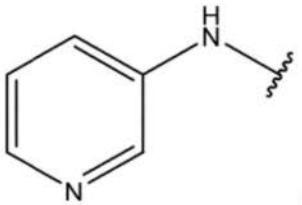
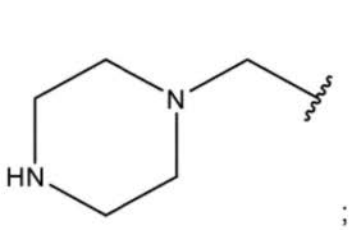
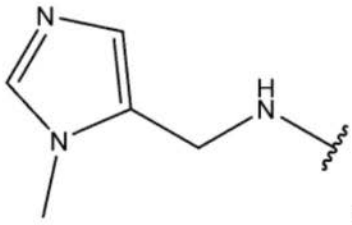
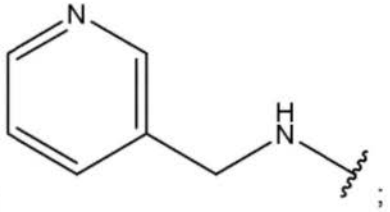
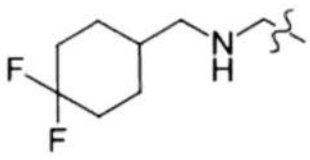
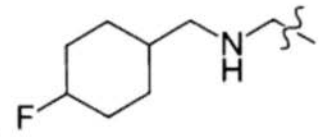
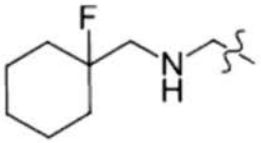
[3472] 

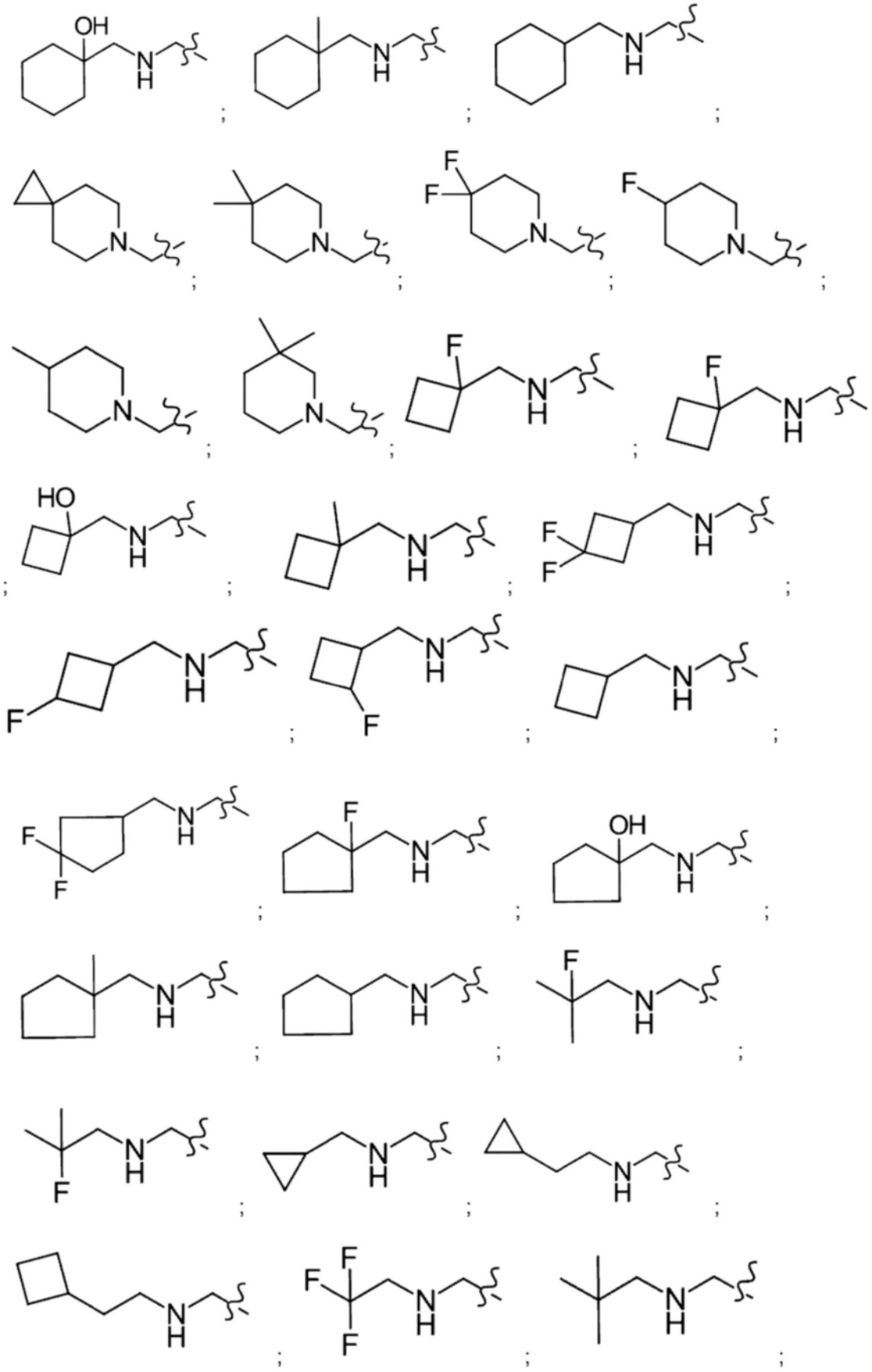
[3473]



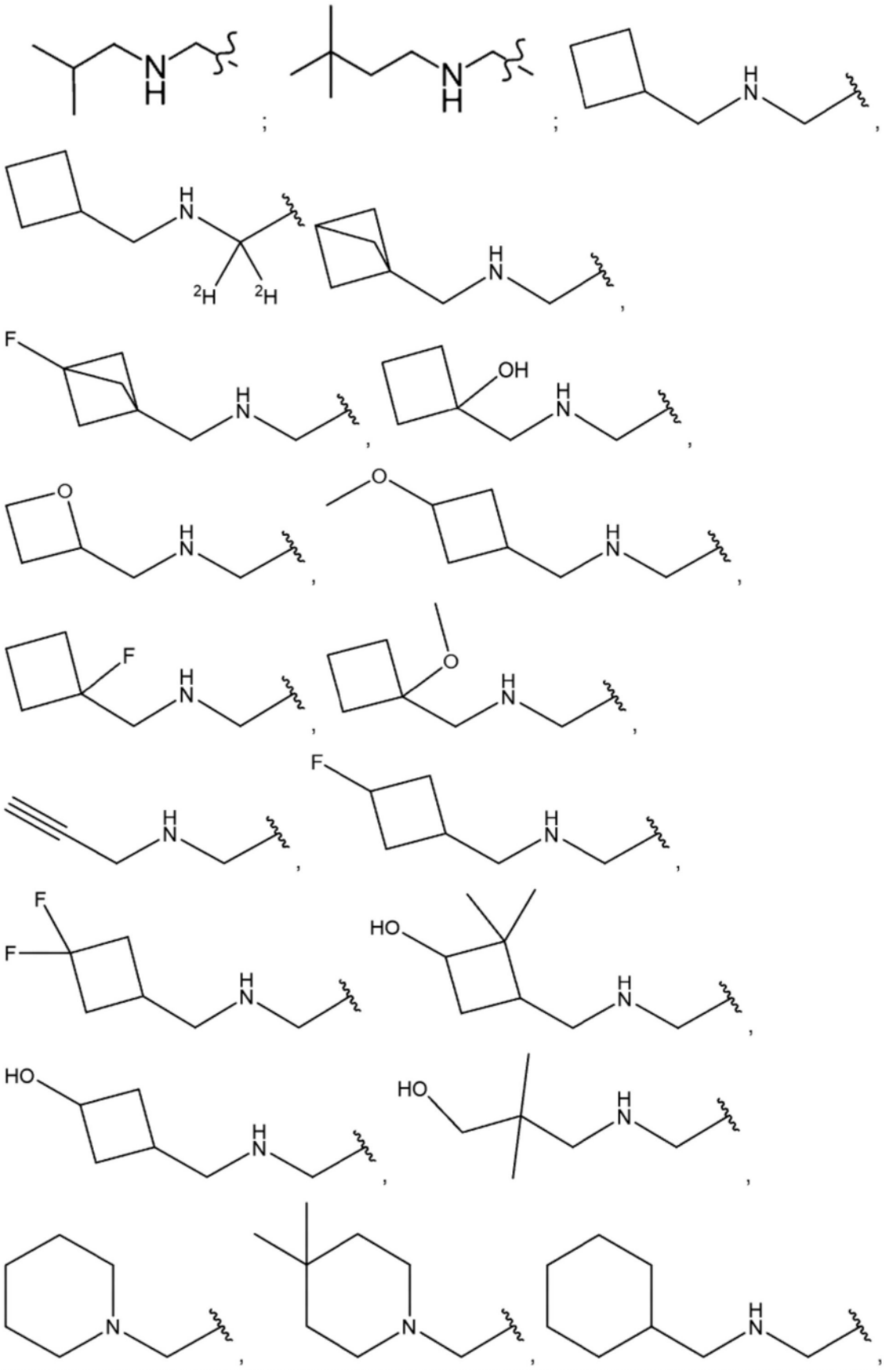
[3474] 

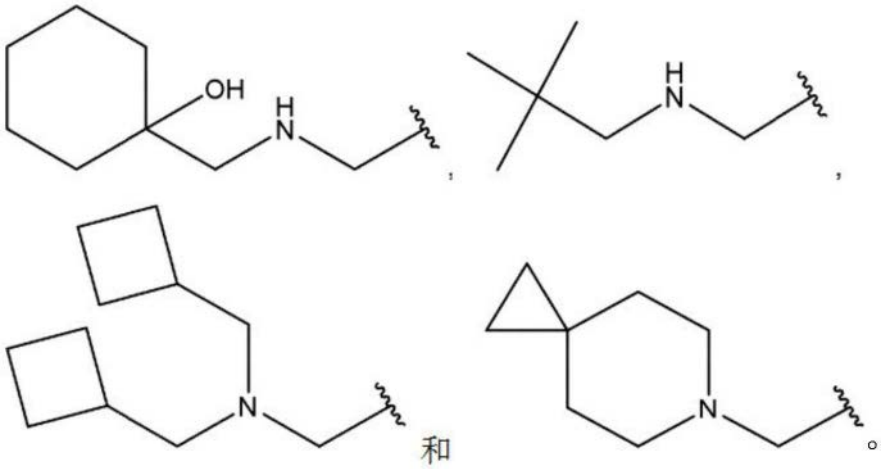
[3475] 21.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐,或其可药用盐,其中R_{1a}选自:

[3476] 甲氧基；  ；  ；  ；  ；  ；  ；；  ；  ；；  ；  ；  ；  ；；  ；；  ；  ；  ；  ；  ；  ；



[3477]

[3478] 

[3479] 

和。

[3480] 22.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{1b}选自氢、卤素或C_{1-2}烷基。

[3481] 23.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

[3482] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

[3483] 其中

[3484] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基或氧代取代的C_{1-3}亚烷基；

[3485] L_{2b}不存在或者选自O、S、$N(R_n)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_n)$、$N(R_n)$C(O)、$N(R_n)$C(O)$N(R_o)$，其中R_n和R_o各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

[3486] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C_{1-4}烷基、NR_pR_q、OR_p、C(O)R_p的一个或更多个取代基取代，其中R_p和R_q各自独立地选自氢或C_{1-4}烷基。

[3487] 24.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或下式基团：

[3488] $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

[3489] 其中

[3490] L_{2a}不存在或者是任选地被C_{1-2}烷基取代的C_{1-3}亚烷基；

[3491] L_{2b}不存在或者选自O、S、$N(R_n)$、C(O)；并且

[3492] Q_2是氢、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代。

[3493] 25.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代。

[3494] 26.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自氢、氰基、卤素或C_{1-3}烷基。

[3495] 27.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}是氢。

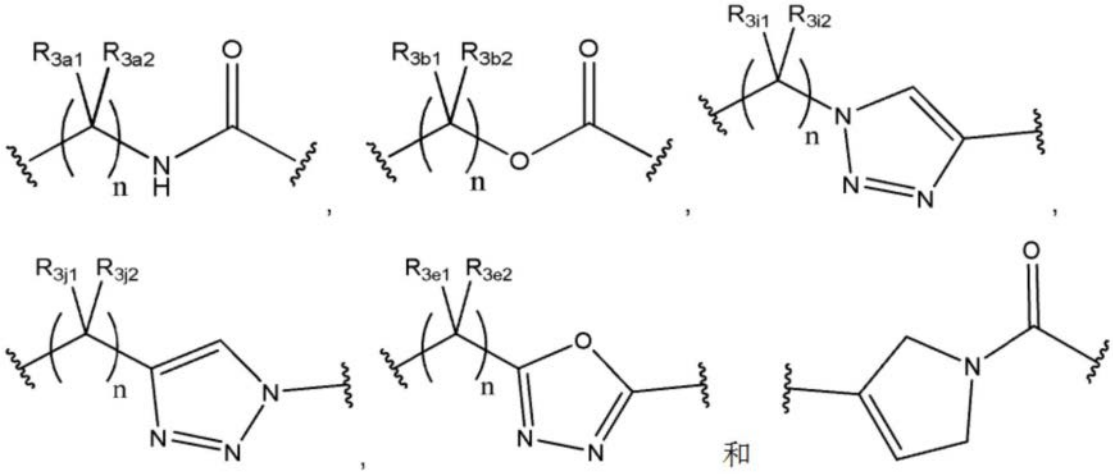
[3496] 28.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、

R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}和R_{3s1}独立地选自氢(包括氘)、C_{1-6}烷基;其中C_{1-6}烷基任选地被选自卤素、氨基、氰基和羟基的一个或更多个取代基取代。

[3497] 29.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}和R_{3s2}是氢。

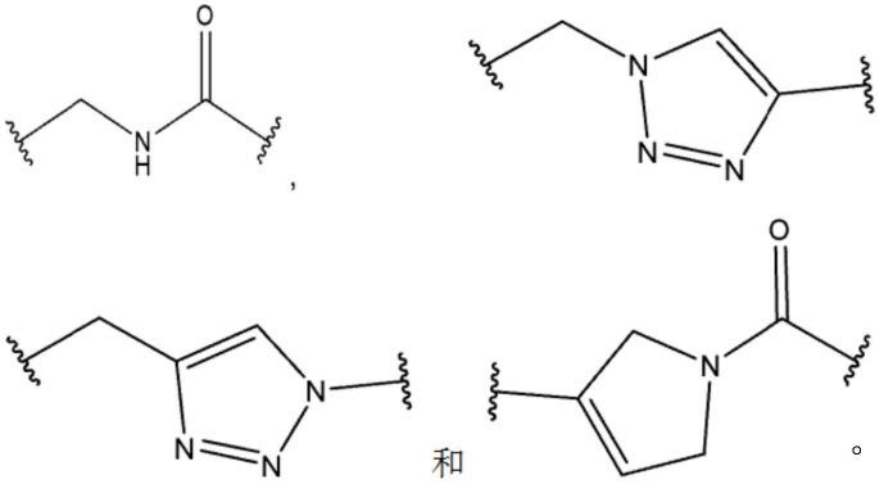
[3498] 30.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中n是1。

[3499] 31.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Y选自:

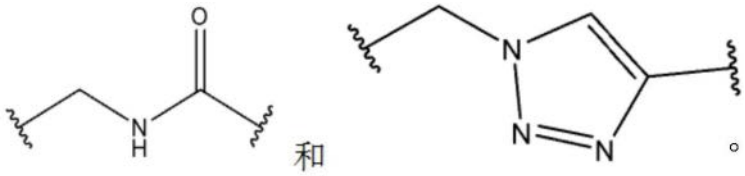
[3500] 

其中n、R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3b1}、R_{3b2}、R_{3e1}、R_{3e2}、R_{3i1}、R_{3i2}、R_{3j1}和R_{3j2}如任意前述段落中所限定。

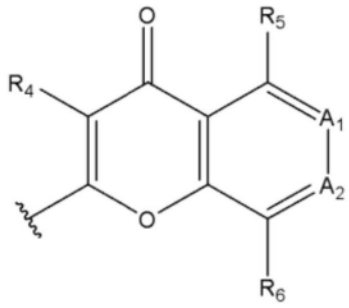
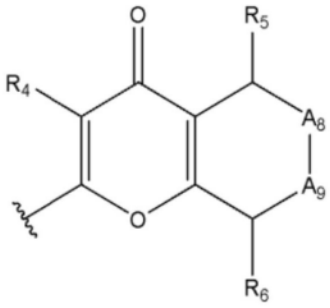
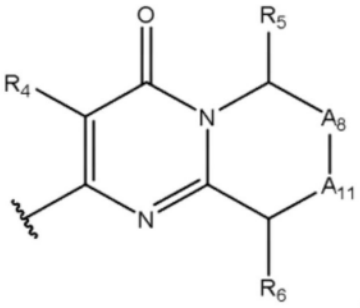
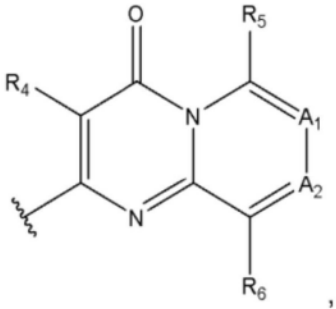
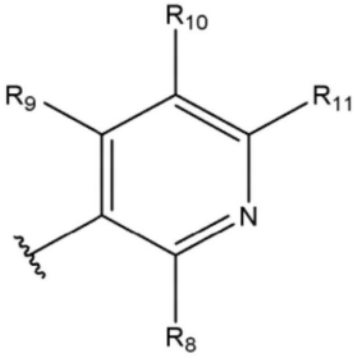
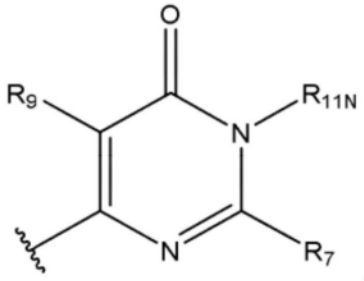
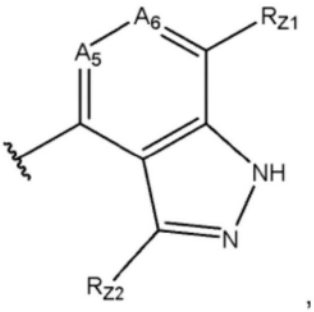
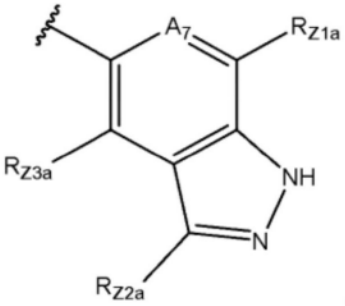
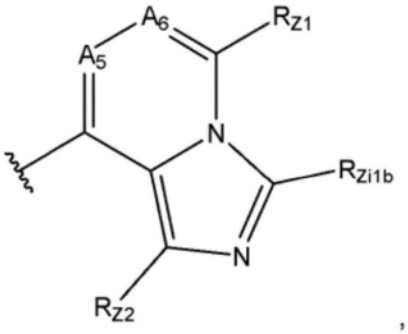
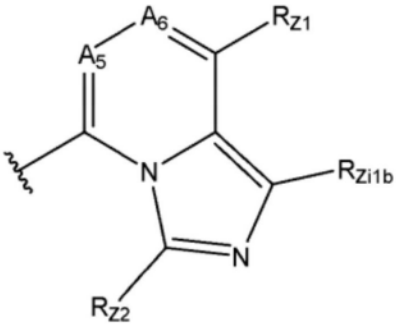
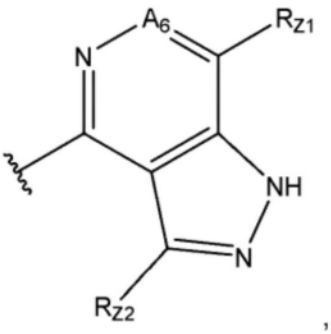
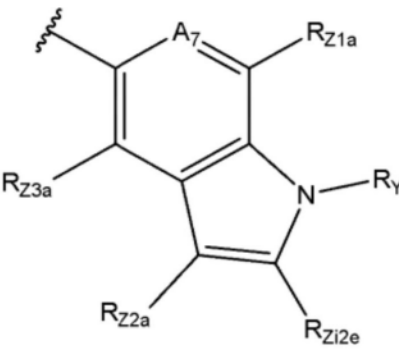
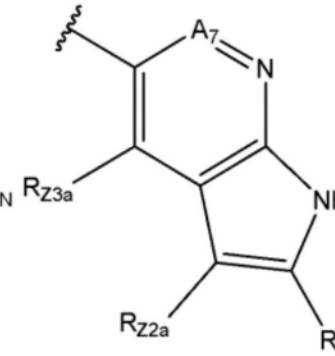
[3502] 32.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Y选自:

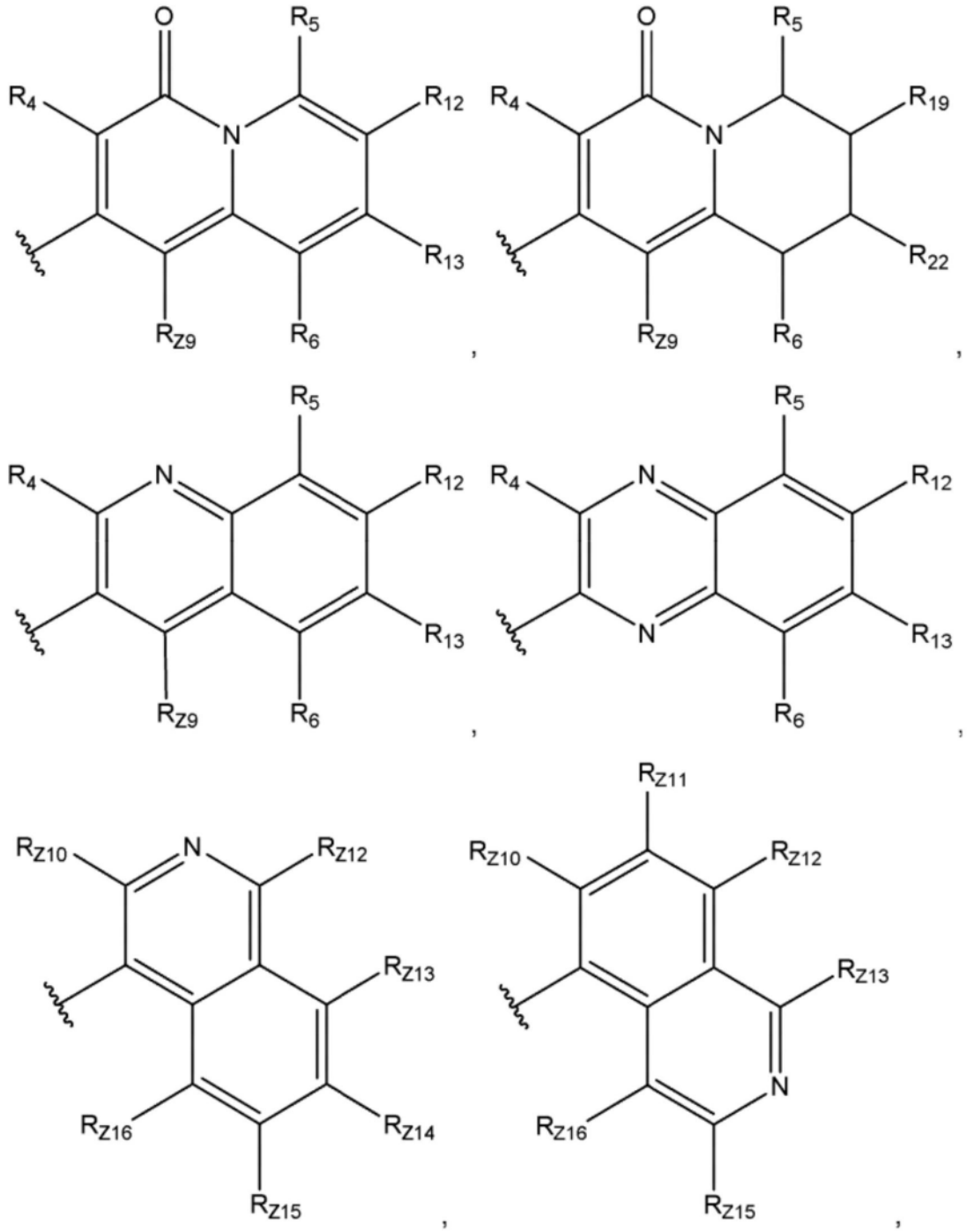
[3503] 

[3504] 33.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Y选自:

[3505] 

[3506] 34.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Z选自:

[3507]  ,  ,  ,  ,  ,  ,,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

[3508] 

[3509] 其中：

[3510] R_4选自氢、卤素、氰基和甲基；

[3511] R_5选自氢、卤素、氰基和甲基；

[3512] R_6选自氢、卤素、氰基和甲基；

[3513] R_8、R_9、R_{10}和R_{11}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基和C_{1-6}烷基；或者

[3514] R_9与R_{10}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R_{10}与R_{11}可连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，其中稠合的5或6元饱和或不饱和环体系可任选地被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ia}R_{1ja}$或-S(O)$_{0-}$

$_2R_{1ia}R_{1ja}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ia}和R_{1ja}是H或C_{1-2}烷基；

[3515] R_7和R_{11N}独立地选自氢、NH_2、卤素、氰基和C_{1-6}烷基；

[3516] R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基，其中C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或更多种取代；

[3517] R_{Z2}和R_{Z2a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3518] R_{Z3a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3519] R_{Zi1b}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3520] R_{Zi2e}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、NH_2和C_{1-4}烷氧基；

[3521] R_{Z9}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3522] R_{Z10}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3523] R_{Z11}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3524] R_{Z12}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3525] R_{Z13}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3526] R_{Z14}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3527] R_{Z15}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3528] R_{Z16}独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基；

[3529] A_1选自CR_{12}和N；

[3530] A_2选自CR_{13}和N；

[3531] A_5选自CR_{16}和N；

[3532] A_6选自CR_{17}和N；

[3533] A_7选自CR_{18}和N；

[3534] A_8选自$CR_{19}R_{20}$和NR_{21}；

[3535] A_9选自$CR_{22}R_{23}$和NR_{24}；

[3536] A_{11}选自$CR_{28}R_{29}$和NR_{30}；

[3537] R_{12}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基)；

[3538] R_{13}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基)；

[3539] R_{16}和R_{18}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{3-4}环烷基、3至4元杂环基和C_{3-4}环烷氧基；

[3540] R_{17}选自氢；卤素；氰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}卤代烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}卤代烷氧基；C_{2-4}烯基；C_{2-4}炔基；苯基；5或6元或杂芳基；C_{3-6}环烷基；-O-C_{3-6}环烷基；杂环基；-O-杂环基(碳连接的)；-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3，其中m是1至6的整数；NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-5}烷基、

C_{3-6}环烷基、3至6元碳连接的杂环基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；其中任意C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基；

[3541] R_{19}和R_{20}选自氢、卤素、氰基和C_{1-4}烷基；

[3542] R_{22}和R_{23}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基(例如，氢、卤素、氰基和甲基)；

[3543] R_{28}和R_{29}选自氢、卤素、甲氧基和甲基；

[3544] R_{21}、R_{24}和R_{30}是氢或C_{1-4}烷基。

[3545] 34.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中：

[3546] (i)R_4、R_5、R_{X5a}、R_{X5b}、R_{Y5}、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{11a}、R_{11b}、R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi1b}、R_{Zi2e}、R_{Z9}、R_{Z10}、R_{Z11}、R_{Z12}、R_{Z12a}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}独立地选自氢、甲基、氰基或卤素；并且

[3547] R_{B5N}、R_{Y5N}和R_{11N}选自甲基或氢；

[3548] (ii)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、C_{1-4}烷基、氰基、卤素、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基；

[3549] (iii)R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}和R_{30}独立地选自氢、卤素、氰基和甲基；

[3550] (iv)R_{17}选自氢、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基、其中m是1至6的整数的-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3、NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-4}烷基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或-S(O)$_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中R_{1ea}和R_{1fa}是H或C_{1-2}烷基。

[3551] (v)R_{21}、R_{24}和R_{30}独立地选自氢或甲基；

[3552] (vi)R_{28}和R_{29}选自氢或卤素、甲氧基和甲基。

[3553] 35.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中：

[3554] (i)R_4、R_5、R_{X5a}、R_{X5b}、R_{Y5}、R_{B5N}、R_{Y5N}、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{11a}、R_{11b}、R_{11N}、R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi1b}、R_{Zi2e}、R_{Z9}、R_{Z10}、R_{Z11}、R_{Z12}、R_{Z12a}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}和R_{Z16}是氢；

[3555] (ii)R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、氰基、卤素、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}卤代烷氧基、C_{1-2}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-O-C_{3-6}环烷基；

[3556] (iii)R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}和R_{30}是氢；

[3557] (iv)R_{17}选自氢；卤素；氰基；C_{1-2}烷基；C_{1-2}卤代烷基；C_{1-2}烷氧基；C_{1-2}卤代烷氧基；C_{2-3}烯基；C_{2-3}炔基；苯基；5或6元或杂芳基；C_{3-6}环烷基；-O-C_{3-6}环烷基；杂环基；-$(OCH_2CH_2)_m$-OCH_3，其中m是1至6的整数；NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-2}烷基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷

氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基；

[3558] (v)R_{21}、R_{24}和R_{30}是氢；

[3559] (vi)R_{28}和R_{29}是氢。

[3560] 36.根据前述段落中任一项所述的化合物，其中：

[3561] 当X_6是A_1时，A_1是CR_{12}；

[3562] 当X_7是A_2时，A_2是CR_{13}；

[3563] B_1是A_5，其中A_5是CR_{16}；

[3564] B_2是A_6，其中A_6是CR_{17}；

[3565] Y_2是A_7，其中是CR_{18}；

[3566] 当X_6是A_8时，A_8是$CR_{19}R_{20}$；

[3567] 当X_7是A_9时，A_9是$CR_{22}R_{23}$；

[3568] 当X_7是A_{11}时，A_{11}是$CR_{28}R_{29}$；

[3569] 并且其中R_{12}、R_{13}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{28}和R_{29}如前述段落中任一项所限定。

[3570] 37.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{17}选自氢；卤素；氰基；C_{1-2}烷基；C_{1-2}卤代烷基；C_{1-2}烷氧基；C_{1-2}卤代烷氧基；C_{2-3}烯基；C_{2-3}炔基；苯基；5或6元或杂芳基；C_{3-6}环烷基；-O-C_{3-6}环烷基；杂环基；-O-杂环基(碳连接的)；$-(OCH_2CH_2)_m-OCH_3$，其中m是1至6的整数；NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢、C_{1-2}烷基，或者R_q与R_r连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环环；

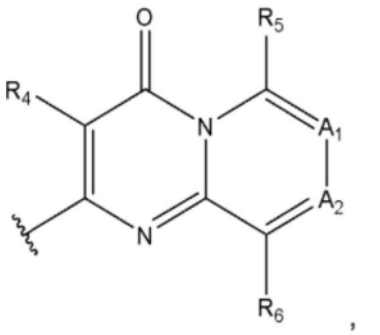
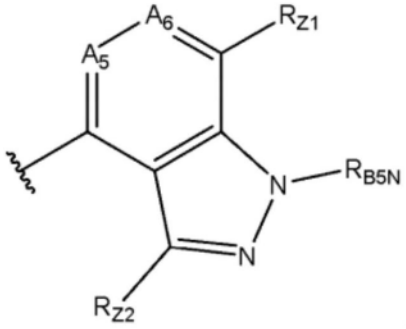
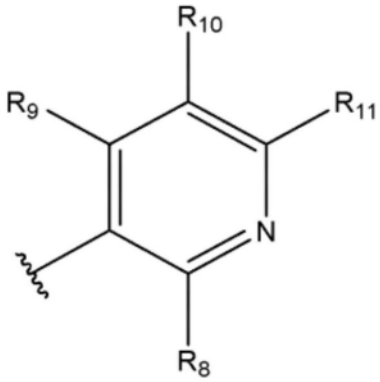
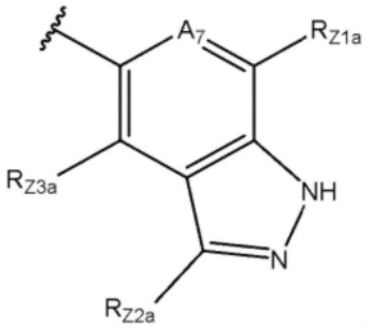
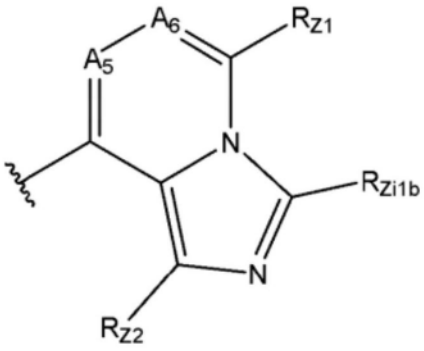
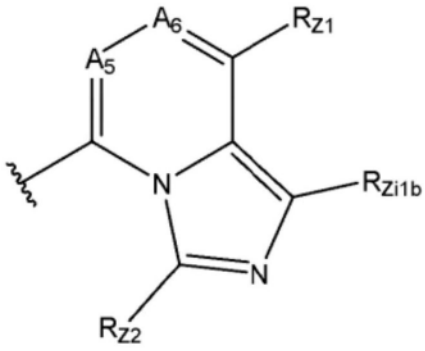
[3571] 其中任意C_{1-}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5或6元或杂芳基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、氰基、C_{1-2}卤代烷基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素、C_{1-2}卤代烷氧基、$NR_{1ea}R_{1fa}$或$-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$的一个或更多个取代基取代，其中$R_{1ea}$和$R_{1fa}$是H或$C_{1-2}$烷基。

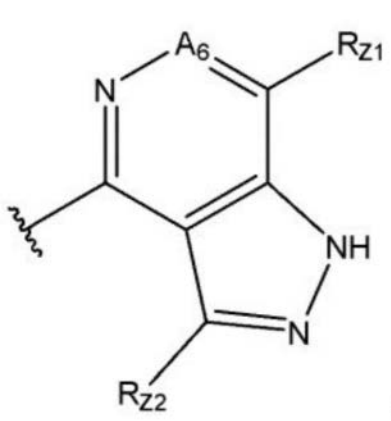
[3572] 38.根据任意前述段落所述的化合物或其可药用盐，其中R_{17}选自氢；卤素；氰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}卤代烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}卤代烷氧基；C_{2-4}烯基；C_{2-4}炔基；C_{3-6}环烷基；-O-C_{3-4}环烷基；杂环基；$-(OCH_2CH_2)_m-OCH_3$，其中m是1、2或3；NR_qR_r，其中R_q和R_r各自独立地是氢或C_{1-2}烷基；

[3573] 其中任意C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-4}环烷基、杂环基的体系任选地进一步被选自C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-2}烷氧基、卤素和C_{1-2}卤代烷氧基的一个或更多个取代基取代。

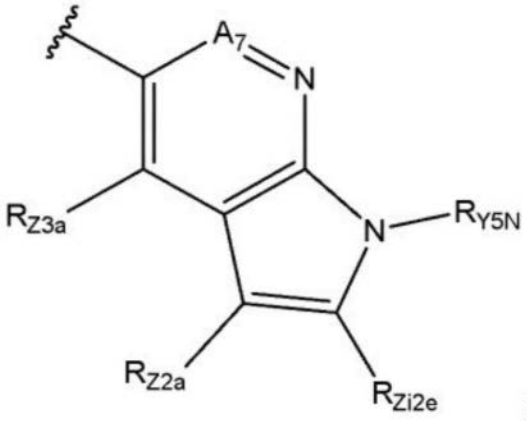
[3574] 39.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R_{Z1}和R_{Z1a}选自氢、氰基或卤素。

[3575] 40.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中Z选自：

[3576] 
O
R5
R4
N
A1
A2
N
R6
,

A6
RZ1
A5
N
RB5N
N
RZ2
,

R10
R9
R11
N
R8
,

A7
RZ1a
RZ3a
NH
N
RZ2a
,

A6
RZ1
A5
N
RZi1b
N
RZ2
,

A6
RZ1
A5
N
RZi1b
N
RZ2
,

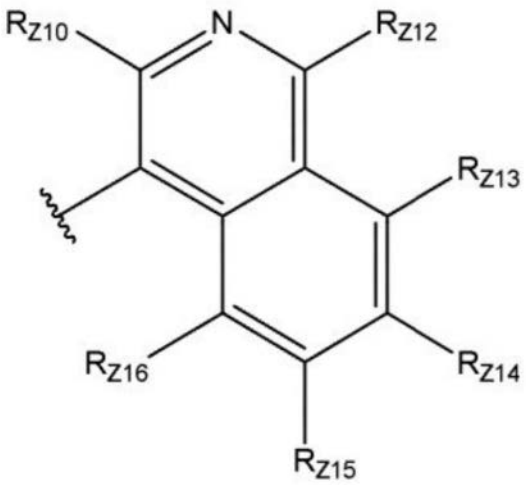


；



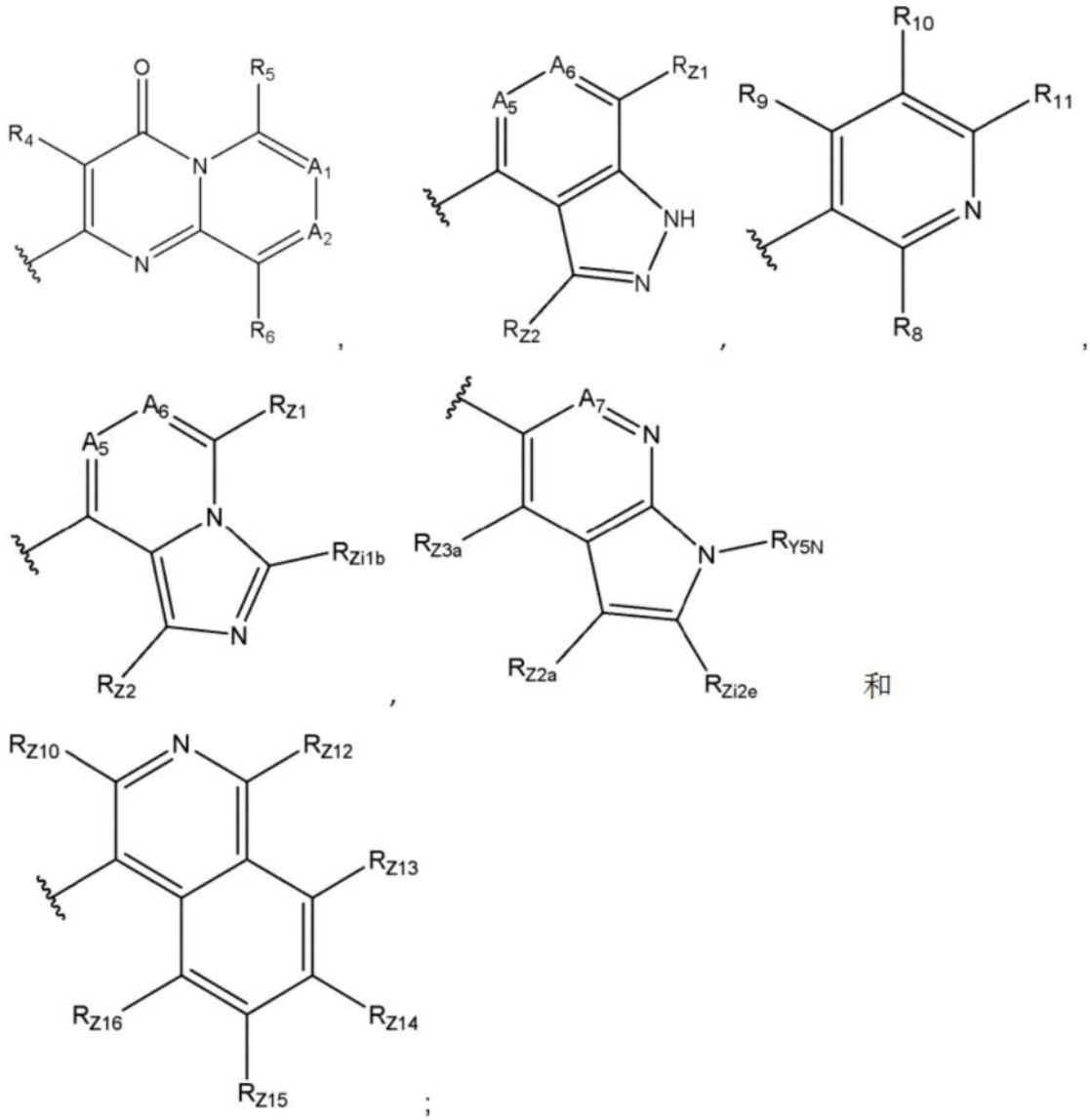
；和

[3577]



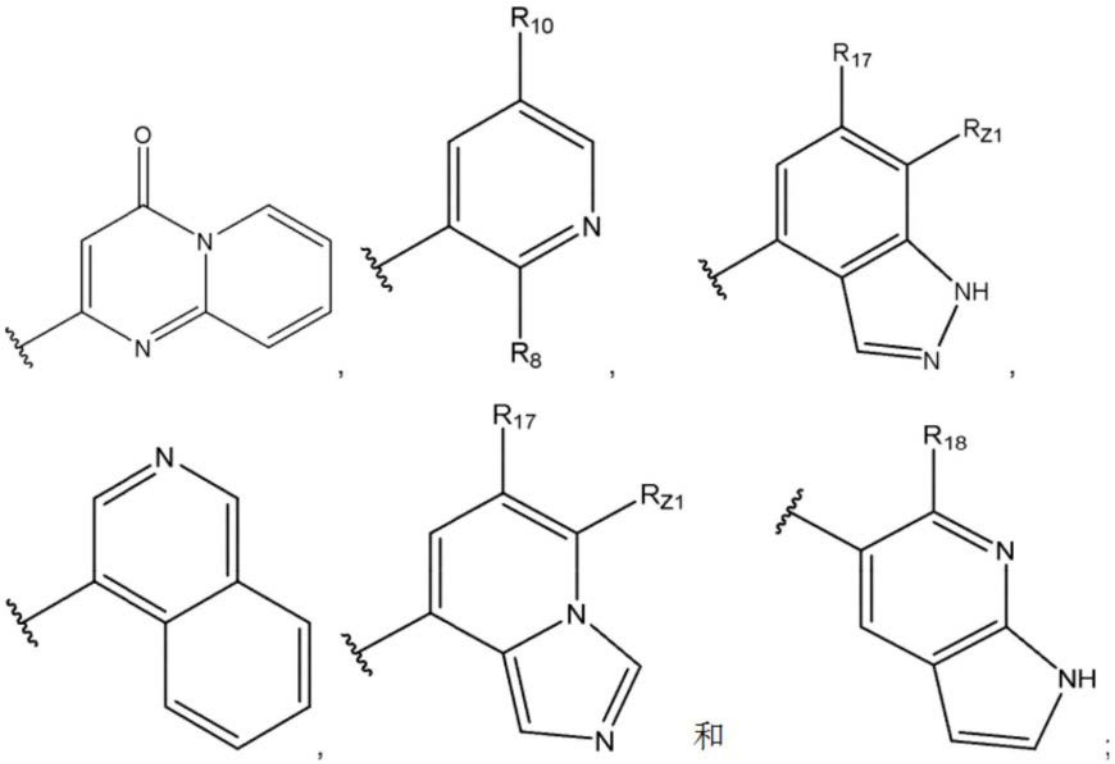
[3578] A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、A_8、A_9、A_{11}、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{Y5N}、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}、R_{Z16}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Z1a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如前述段落中任一项所限定。

[3579] 41.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Z选自：

[3580] 

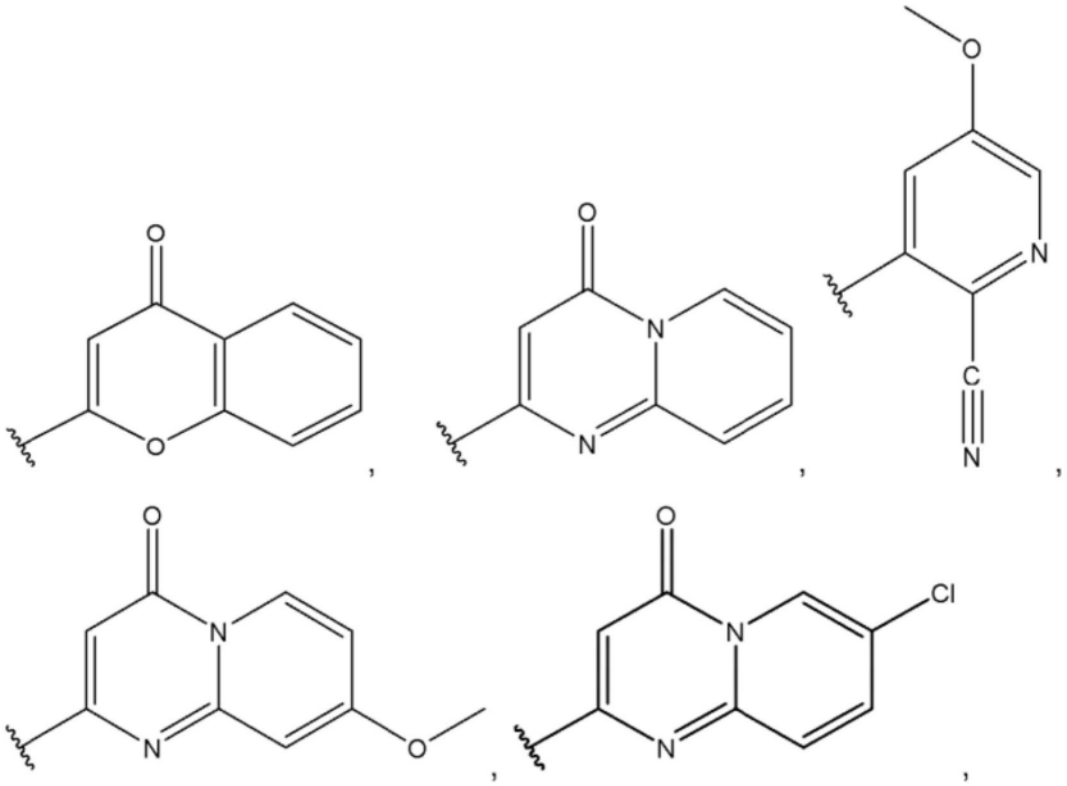
[3581] 其中A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、A_8、A_9、A_{11}、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{Y5N}、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}、R_{Z16}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Z1a}、R_{Zi1b}和R_{Zi2e}如前述段落中任一项所限定。

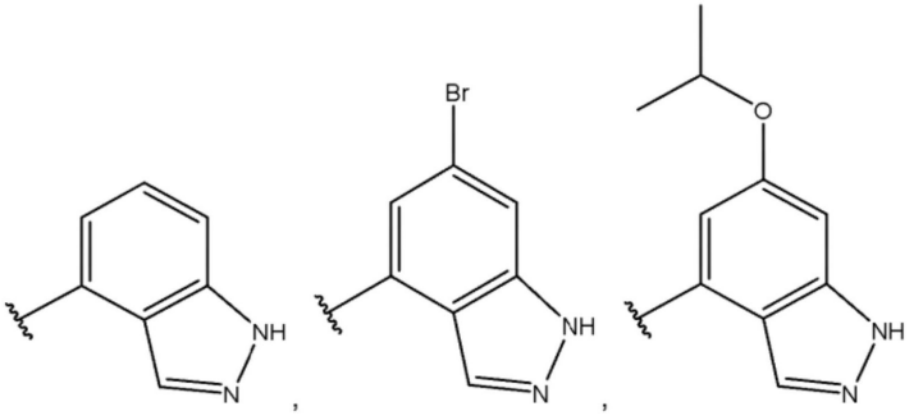
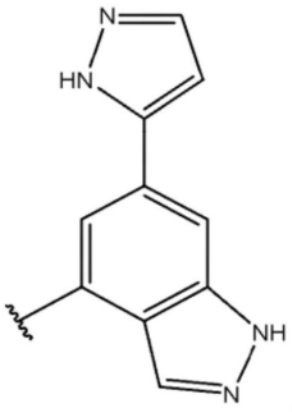
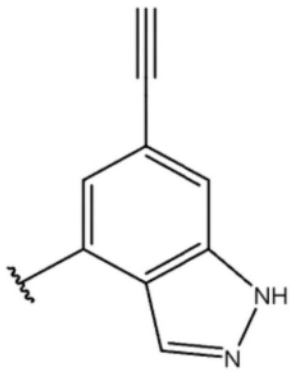
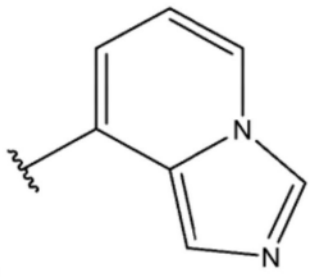
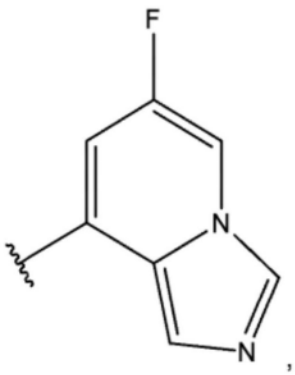
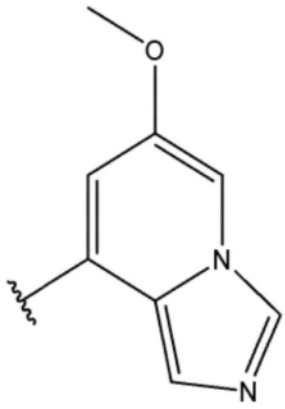
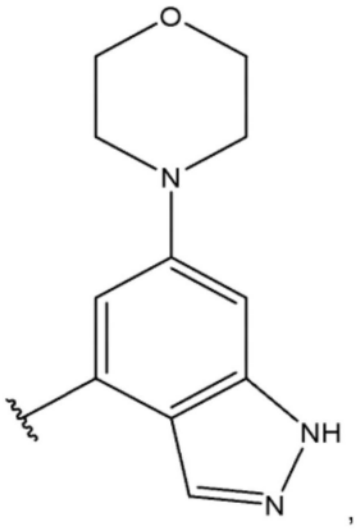
[3582] 42.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Z选自:

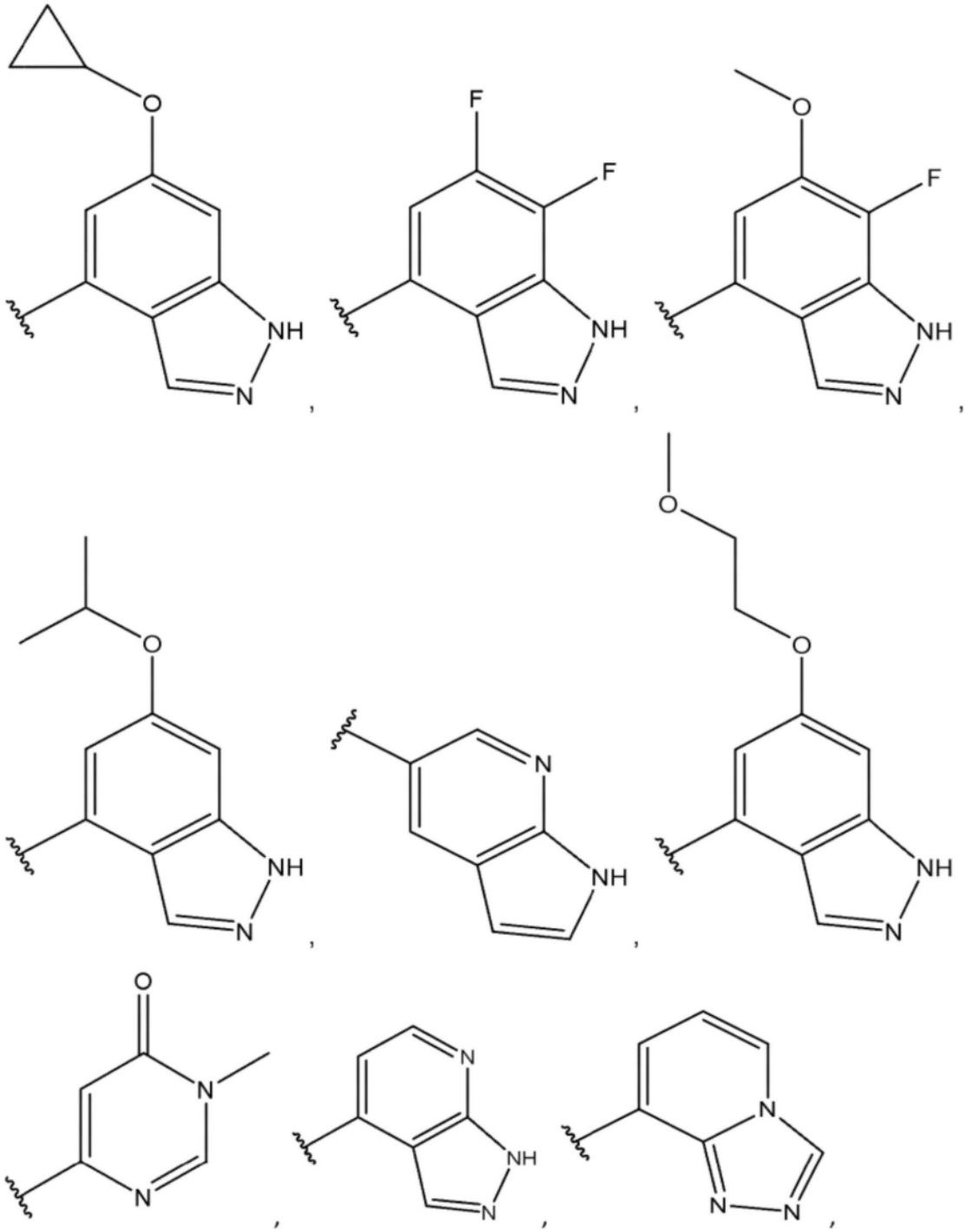
[3583] 

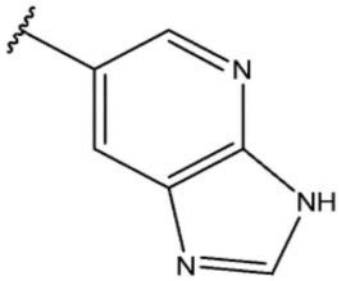
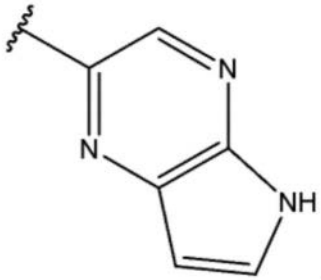
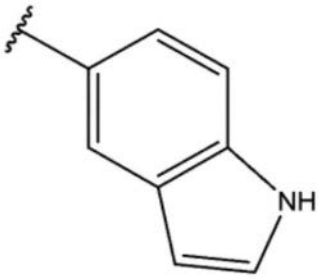
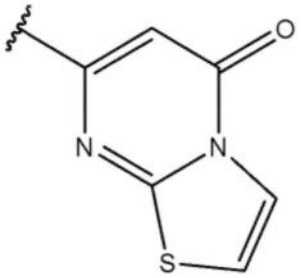
[3584] 其中R_8、R_{10}、R_{17}、R_{18}和R_{Z1}如本文中前述段落中任一项所限定。

[3585] 43.根据前述段落中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Z选自:

[3586] 

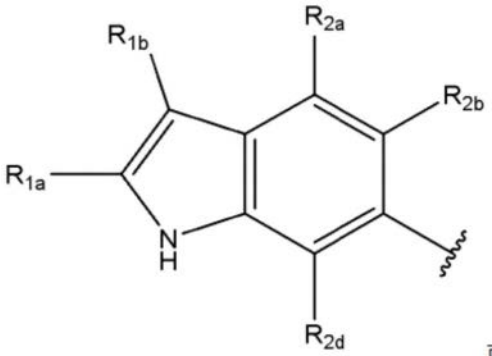
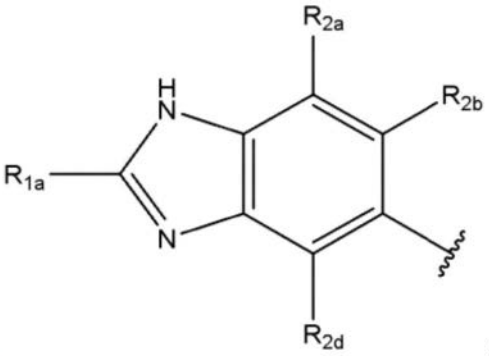
[3587]  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

[3588] 

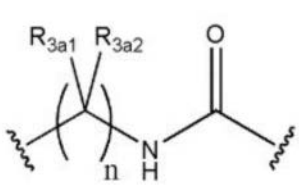
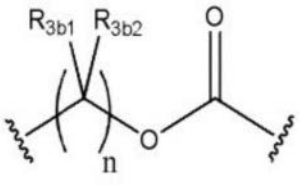
[3589]  ,  ,  和  。

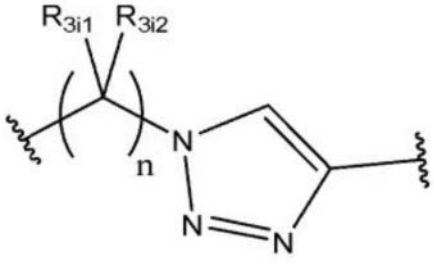
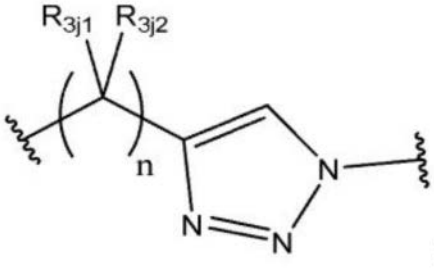
[3590] 44.根据段落1所述的化合物或其可药用盐,其中:

[3591] X是

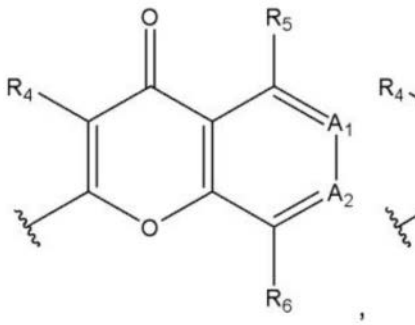
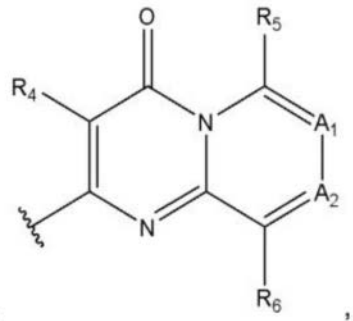
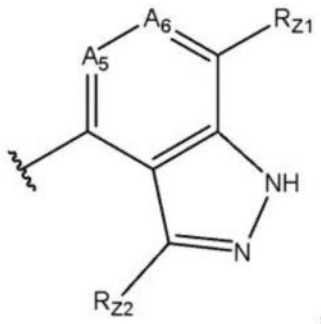
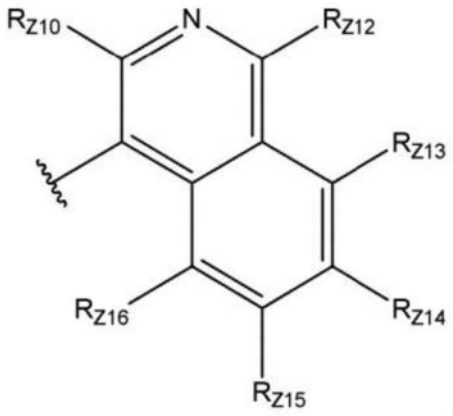
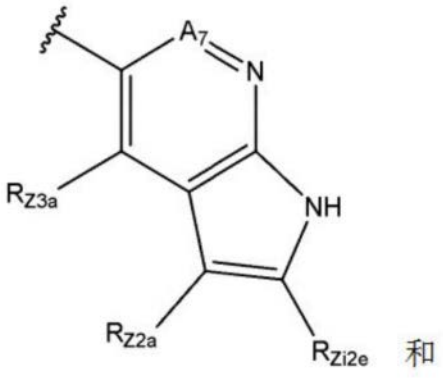
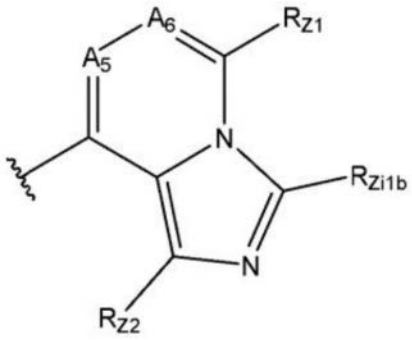
[3592]  或  ;

[3593] Y选自:

 ,  ,

[3594]  和  ; 并且

[3595] Z选自:

[3596] 




和


[3597] 其中：

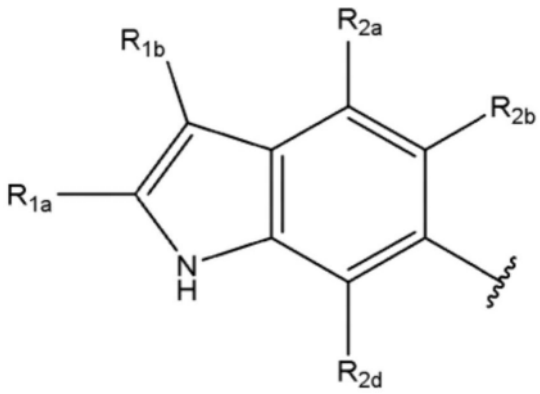
[3598] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如任意前述段落中所限定；

[3599] (ii)R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3b1}、R_{3b2}、R_{3i1}、R_{3i2}、R_{3j1}、R_{3j2}和n如任意前述段落中所限定；并且

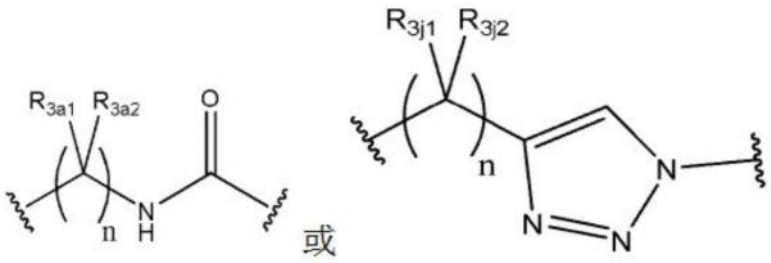
[3600] (iii)A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、R_4、R_5、R_6、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z10}、R_{Z12}、R_{Z13}、R_{Z14}、R_{Z15}、R_{Z16}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi2e}、R_{Zi1b}和R_{Z2}如任意前述段落中所限定。

[3601] 45.根据段落44所述的化合物或其可药用盐，其中：

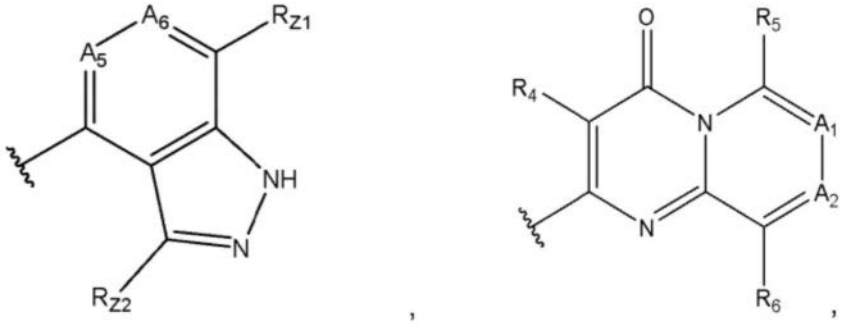
[3602] X是

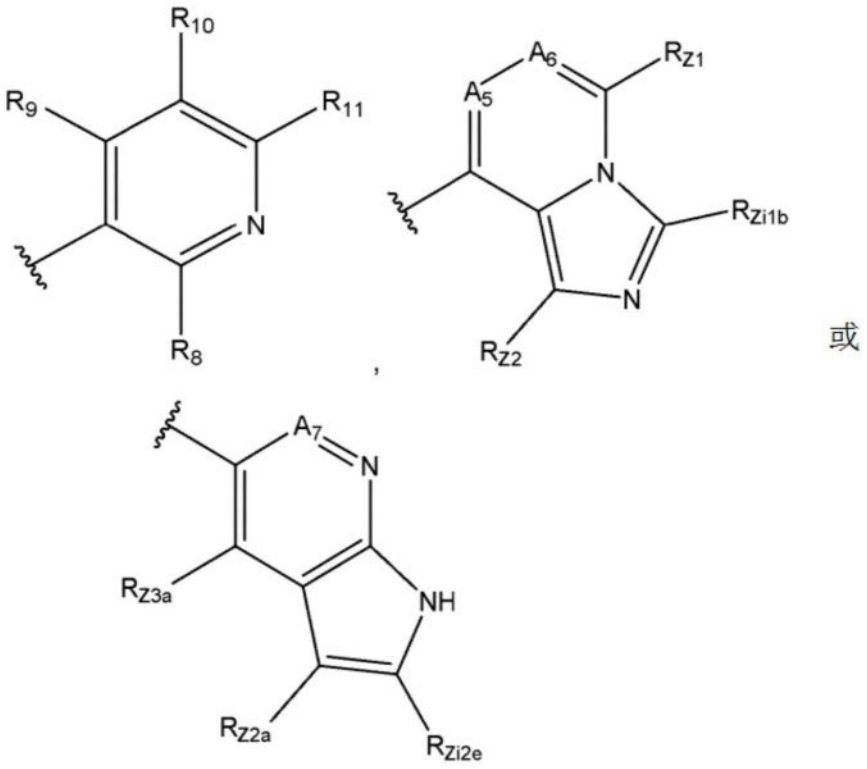
[3603] 

[3604] Y是

[3605] 

[3606] Z是



[3607] 

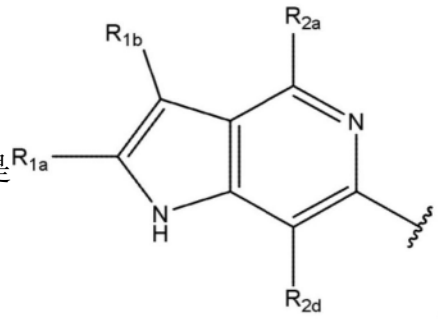
[3608] 其中：

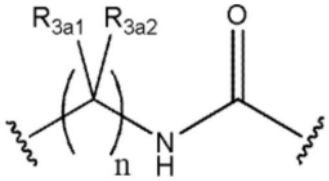
[3609] (i)R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如任意前述段落中所限定；

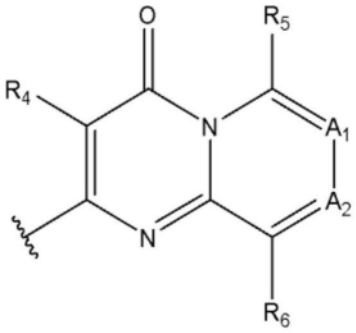
[3610] (ii)n、R_{3a1}、R_{3a2}、R_{3j1}、R_{3j2}如任意前述段落中所限定；并且

[3611] (iii)A_1、A_2、A_5、A_6、A_7、R_4、R_5、R_6、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z2a}、R_{Z3a}、R_{Zi2e}、R_{Zi1b}如任意前述段落中所限定。

[3612] 46.根据段落44所述的化合物或其可药用盐，其中：

[3613] X是  ;

[3614] Y是  并且;

[3615] Z是 

[3616] (i)其中R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}和R_{2d}如任意前述段落中所限定;

[3617] (ii)n、R_{3a1}和R_{3a2}如任意前述段落中所限定;并且

[3618] (iii)A_1、A_2、R_4、R_5和R_6如任意前述段落中所限定。

[3619] 47.化合物或其可药用盐,所述化合物或其可药用盐选自以下任一种:

[3620] N-({2-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3621] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3622] N-[[2-[[(3,3-二氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3623] N-[[2-[[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3624] N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3625] N-[[2-[[(1-甲基环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3626] N-[[2-(2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3627] N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3628] N-[[2-[[2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3629] N-[[2-(吗啉代甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3630] N-[[2-[(1-金刚烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3631] 4-氧代-N-[[2-(1-哌啶基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3632] N-[[2-[(4-氟-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3633] 4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2S,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3634] N-[[2-[[(1-羟基环戊基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3635] 4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2R,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3636] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3637] N-[[2-[(环丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3638] N-({2-[({双环[2.2.1]庚烷-2-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3639] N-[[2-[(环丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3640] N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3641] N-[[2-[[(2,2-二氟环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3642] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3643] N-[[2-[(环己基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3644] N-[[2-[[(1-羟基环己基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3645] N-[[2-[(环戊基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3646] N-[[2-[(环戊基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3647] N-[[2-[[(1-甲氧基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶

并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3648] N-[[2-[(异丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3649] N-[[2-[(环己基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3650] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3651] 4-氧代-N-[[2-[(丙-2-炔基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3652] N-[[2-[(氧杂环丁烷-2-基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3653] N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3654] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3655] N-{[2-({[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3656] N-{[2-({[(1R,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3657] N-{[2-({[(1S,2R)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3658] N-{[2-({[(1R,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3659] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3660] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3661] 4-氧代-N-[[2-[(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3662] N-[(2-{[N-(环丁基甲基)乙酰氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3663] 4-氧代-N-{[2-(哌啶-2-基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3664] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-3-氟-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3665] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3666] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)-二氘代-甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3667] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吲唑-4-甲酰胺

[3668] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3669] N-(1H-吲哚-6-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3670] N-(1H-吲哚-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3671] N-(吲哚嗪-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3672] N-[(6-{[4-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]环丙胺

[3673] (1R,2S)-2-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]环戊醇

[3674] N-[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基]环戊胺

[3675] N-(环丙基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3676] 1-[[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]甲基]环丁醇

[3677] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3678] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲胺

[3679] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[3680] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[3681] 2-[1-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

[3682] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3683] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3684] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[3-(1H-吲唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3685] N-[[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3686] N-[[2-[(苄基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3687] N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3688] N-[[2-[[环丁基甲基(甲基)氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3689] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3690] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3691] N-[(2-{[(丁-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3692] N-[(2-{[(3-环丙基丙-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3693] N-({2-[({双环[3.1.0]己烷-6-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3694] N-[(2-{[({双环[2.1.1]己烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3695] N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3696] N-({2-[(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3697] N-({2-[(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3698] N-({2-[(氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3699] N-{[2-({2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3700] N-({2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3701] N-({2-[(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3702] 4-氧代-N-[(2-{[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3703] N-[(2-{[3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3704] N-({2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3705] N-[(2-{[3-(叔丁氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3706] 4-氧代-N-[(2-{[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3707] N-({2-[(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3708] N-{[2-({2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡

啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3709] N-({2-[(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3710] N-({2-[(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3711] N-{[2-({6-氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3712] N-{[2-({6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3713] N-({2-[(3-环丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3714] N-({2-[(3-环丙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3715] N-({2-[(3-叔丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3716] N-[(2-{[(1-叔丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3717] N-{[2-({[(3-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3718] 4-氧代-N-[(2-{[(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3719] N-[(2-{[({咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3720] N-({2-[(3,3-二乙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3721] 4-氧代-N-[(2-{[(戊-3-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3722] N-{[2-({6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3723] N-({2-[(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3724] N-{[2-({八氢环戊[c]吡咯-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3725] N-{[2-({5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3726] N-[(2-{[({3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3727] 4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.2]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3728] 4-氧代-N-({2-[({螺[2.3]己烷-1-基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3729] N-[(2-{[({3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3730] N-{[2-({1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3731] N-{[2-({2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3732] N-[(2-{[(1-甲基环戊基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3733] N-{[2-(羟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3734] N-[(2-{[(1-环丁基环丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3735] N-{[2-({[(1-甲基环丁基)甲基]氨基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3736] 4-氧代-N-[(2-{[({螺[2.3]己烷-5-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3737] N-({2-[({[3-(氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3738] N-[(2-{[(1-{3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3739] N-({2-[(叔丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3740] 4-(1-{[2-({2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吲唑

[3741] N-{[2-(2-{2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙基)-1H-吲哚-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3742] ({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[3743] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-5-氧代-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-甲酰胺

[3744] N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3745] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3746] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3747] N-[(2-{[({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]

吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3748] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3749] N-[(2-{[({双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3750] N-[(2-{[({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-c]455yridine-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3751] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-4-氧代-4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3752] (环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[3753] (环丁基甲基)({6-[(4-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[3754] N-[(2-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[3755] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[3756] (环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[3757] N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3758] N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]-1-[6-[(4-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基三唑-1-基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺

[3759] (环丁基甲基)[(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[3760] [(3,3-二氟环丁基)甲基][(6-{[1-(1H-吲唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[3761] (环丁基甲基)[(6-{[1-(异喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吲哚-2-基)甲基]胺

[3762] (环丁基甲基)({6-[(1-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺

[3763] 3-[1-({2-[({(双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[3764] 3-[1-({2-[({(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[3765] 5-甲氧基-3-[1-({2-[({(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基}氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-吡啶甲腈;

[3766] 3-{1-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[3767] 3-{1-[(2-{(6-氮杂-6-螺[3.4]辛基)甲基}-1H-吲哚-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[3768] 3-[1-({2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶甲腈;

[3769] N-((2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[3770] 3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟甲吡啶腈;

[3771] 1-环丁基-N-((6-((4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲胺;

[3772] 5-氯-3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲吡啶腈;以及

[3773] 2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-6-((4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶。

[3774] 48.化合物或其可药用盐,所述化合物或其可药用盐选自以下任一种:

[3775] N-[[2-[[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[3776] N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[3777] N-[[2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3778] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3779] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[3780] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3781] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3782] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3783] N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3784] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3785] 1-[[[6-[[4-(1H-吲唑-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲基氨基]甲基]环丁醇

[3786] N-[[2-[[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3787] N-[[2-[[(3,3-二氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3788] N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-1-[6-[[1-(1H-吲唑-4-基)三唑-4-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3789] N-[[2-[(氧杂环丁烷-2-基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3790] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吲唑-4-甲酰胺

[3791] N-[[2-[[(1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3792] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-3H-苯并咪唑-5-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3793] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[1-(4-异喹啉基)三唑-4-基]甲基]-1H-吲哚-2-基]甲胺

[3794] 4-氧代-N-[[2-[(丙-2-炔基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3795] N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

[3796] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3797] N-[[2-[(异丁基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[3798] N-[[2-[(环己基氨基)甲基]-1H-吲哚-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺。

[3799] 49.药物组合物,其包含根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐,以及一种或更多种可药用赋形剂。

[3800] 50.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据段落49所述的药物组合物,其用于治疗。

[3801] 51.根据段落1至47中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据段落49所述的药物组合物,其用于治疗增殖性病症。

[3802] 52.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据段落49所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

[3803] 53.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据段落49所述的药物组合物,其用于治疗白血病。

[3804] 54.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据段落49所述的药物组合物,其用于治疗AML白血病或慢性髓性白血病。

[3805] 55.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据段落49所述的药物组合物,其用于抑制METTL3活性。

[3806] 56.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐,或者根据段落49所述的药物组合物,其用于治疗自身免疫病、神经系统疾病、炎性疾病或感染性疾病。

[3807] 57.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗增殖性

病症的药物中的用途。

[3808] 58.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[3809] 59.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗白血病的药物中的用途。

[3810] 60.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗AML白血病或慢性髓性白血病的药物中的用途。

[3811] 61.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗自身免疫病、神经系统疾病、炎性疾病或感染性疾病的药物中的用途。

[3812] 62.根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于抑制METTL3活性的药物中的用途。

[3813] 63.治疗增殖性病症的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据段落49所述的药物组合物。

[3814] 64.治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的根据段落1至45中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据段落46所述的药物组合物。

[3815] 65.治疗白血病的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据段落49所述的药物组合物。

[3816] 66.治疗AML白血病或慢性髓性白血病的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据段落49所述的药物组合物。

[3817] 67.治疗自身免疫病、神经系统疾病、炎性疾病或感染性疾病的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据段落49所述的药物组合物。

[3818] 68.在体外或体内抑制METTL3活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据段落49所述的药物组合物接触。

[3819] 69.在体外或体内抑制转移的方法,所述方法包括使细胞与有效量的根据段落1至48中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据段落49所述的药物组合物接触。