



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112292380 A

(43) 申请公布日 2021.01.29

(21) 申请号 201980020899.4

(22) 申请日 2019.02.19

(30) 优先权数据

62/632,702 2018.02.20 US

62/672,772 2018.05.17 US

62/750,371 2018.10.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/018608 2019.02.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/164846 EN 2019.08.29

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 0·维克尔金 潘俊

A·索科尔斯基 E·斯蒂杜哈尔

叶钦达 姚文庆

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

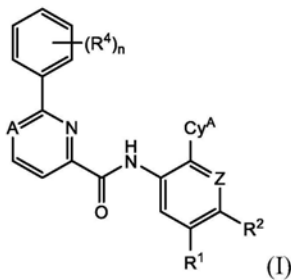
A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书34页 说明书147页

(54) 发明名称

作为用于治疗癌症的HPK1抑制剂的N-(苯基)-2-(苯基)嘧啶-4-甲酰胺衍生物及相关化合物

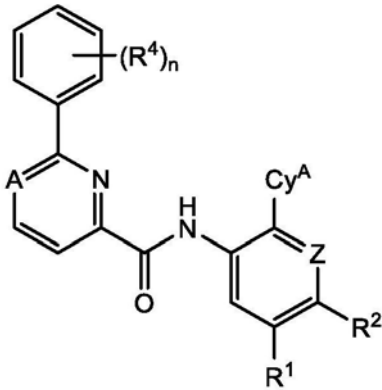
(57) 摘要



本发明涉及作为用

于治疗癌症如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、卵巢癌和胰腺癌的HPK1(造血祖细胞激酶1)抑制剂的式I的N-(苯基)-2-(苯基)嘧啶-4-甲酰胺衍生物及相关化合物。优选的化合物是例如N-(5-氟-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和N-(5-氟-2-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺。

1. 一种式 (I') 的化合物:



I'

或其药学上可接受的盐, 其中:

Cy^A 是 C_{3-12} 环烷基或 4-12 元杂环烷基; 其中所述 4-12 元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的成环杂原子; 其中所述 N 和 S 任选被氧化; 其中所述 4-12 元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基; 且其中所述 C_{3-12} 环烷基和 4-12 元杂环烷基各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^A 的取代基取代;

A 是 N 或 CR^{16} ;

R^{16} 选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a16} 、 SR^{a16} 、 $C(O)R^{b16}$ 、 $C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $C(O)OR^{a16}$ 、 $OC(O)R^{b16}$ 、 $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}C(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}C(O)OR^{a16}$ 、 $NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}S(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)R^{b16}$ 、 $S(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)_2R^{b16}$ 、 $S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 和 $BR^{h16}R^{i16}$; 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^g 的取代基取代;

R^1 选自 H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a15} 和 $NR^{c15}R^{d15}$; 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立地选自 R^g 的取代基取代;

R^2 选自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 和 BR^{hR^i} ; 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;

Cy^2 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基; 其中所述 4-10 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的成环杂原子; 其中所述 N 和 S 任选被氧化; 其中 5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基; 且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;

Z 是 N 或 CR^3 ;

R^3 选自 H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S$

(O) R^{b4}、NR^{c4}S(O) 2R^{b4}、NR^{c4}S(O) 2NR^{c4}R^{d4}、S(O) R^{b4}、S(O) NR^{c4}R^{d4}、S(O) 2R^{b4}、S(O) 2NR^{c4}R^{d4}和BR^{h4}Rⁱ⁴；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

Cy³选自C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

每个R⁴独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a8}、SR^{a8}、C(O) R^{b8}、C(O) NR^{c8}R^{d8}、C(O) OR^{a8}、OC(O) R^{b8}、OC(O) NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(O) R^{b8}、NR^{c8}C(O) OR^{a8}、NR^{c8}C(O) NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8}) R^{b8}、C(=NOR^{a8}) R^{b8}、C(=NR^{e8}) NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8}) NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O) R^{b8}、NR^{c8}S(O) 2R^{b8}、NR^{c8}S(O) 2NR^{c8}R^{d8}、S(O) R^{b8}、S(O) NR^{c8}R^{d8}、S(O) 2R^{b8}、S(O) 2NR^{c8}R^{d8}和BR^{h8}Rⁱ⁸；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

每个R⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O) R^{b9}、C(O) NR^{c9}R^{d9}、C(O) OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O) R^{b9}、NR^{c9}C(O) OR^{a9}、NR^{c9}S(O) R^{b9}、NR^{c9}S(O) 2R^{b9}、NR^{c9}S(O) 2NR^{c9}R^{d9}、S(O) R^{b9}、S(O) NR^{c9}R^{d9}、S(O) 2R^{b9}、S(O) 2NR^{c9}R^{d9}和BR^{h9}Rⁱ⁹；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

每个R⁶独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O) R^{b10}、C(O) NR^{c10}R^{d10}、C(O) OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O) R^{b10}、NR^{c10}C(O) OR^{a10}、NR^{c10}S(O) R^{b10}、NR^{c10}S(O) 2R^{b10}、NR^{c10}S(O) 2NR^{c10}R^{d10}、S(O) R^{b10}、S(O) NR^{c10}R^{d10}、S(O) 2R^{b10}和S(O) 2NR^{c10}R^{d10}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^g的取代基取代；

每个R^A选自H、D、Cy¹、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O) R^{b11}、C(O) NR^{c11}R^{d11}、C(O) OR^{a11}、OC(O) R^{b11}、OC(O) NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(O) R^{b11}、NR^{c11}C(O) OR^{a11}、NR^{c11}C(O) NR^{c11}R^{d11}、C(=NR^{e11}) R^{b11}、C(=NOR^{a11}) R^{b11}、C(=NR^{e11}) NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(=NR^{e11}) NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}S(O) R^{b11}、NR^{c11}S(O) 2R^{b11}、NR^{c11}S(O) 2NR^{c11}R^{d11}、S(O) R^{b11}、S(O) NR^{c11}R^{d11}、S(O) 2R^{b11}、S(O) 2NR^{c11}R^{d11}和BR^{h11}Rⁱ¹¹；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

Cy¹选自C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子

任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(O)R^{b12}、NR^{c12}C(O)OR^{a12}、NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(=NR^{e12})R^{b12}、C(=NOR^{a12})R^{b12}、C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}S(O)R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}、S(O)R^{b12}、S(O)NR^{c12}R^{d12}、S(O)₂R^{b12}、S(O)₂NR^{c12}R^{d12}和BR^{h12}Rⁱ¹²；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R⁸独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a13}、SR^{a13}、C(O)R^{b13}、C(O)NR^{c13}R^{d13}、C(O)OR^{a13}、NR^{c13}R^{d13}、NR^{c13}C(O)R^{b13}、NR^{c13}C(O)OR^{a13}、NR^{c13}S(O)R^{b13}、NR^{c13}S(O)₂R^{b13}、NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}、S(O)R^{b13}、S(O)NR^{c13}R^{d13}、S(O)₂R^{b13}、S(O)₂NR^{c13}R^{d13}和BR^{h13}Rⁱ¹³；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代；

每个R⁹独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a14}、SR^{a14}、C(O)R^{b14}、C(O)NR^{c14}R^{d14}、C(O)OR^{a14}、NR^{c14}R^{d14}、NR^{c14}C(O)R^{b14}、NR^{c14}C(O)OR^{a14}、NR^{c14}S(O)R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}、S(O)R^{b14}、S(O)NR^{c14}R^{d14}、S(O)₂R^{b14}和S(O)₂NR^{c14}R^{d14}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}和BR^{h1}Rⁱ¹；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

每个R¹¹独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S

(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}和BR^{h2}Rⁱ²；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

每个R¹²独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}和S(O)₂NR^{c3}R^{d3}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}和BR^{h5}Rⁱ⁵；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

每个R¹⁴独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和BR^{h6}Rⁱ⁶；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

每个R¹⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}和S(O)₂NR^{c7}R^{d7}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R^a、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^c和R^d与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^b独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元

杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

每个R^e独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^h和Rⁱ独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^h和Rⁱ均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b1}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

每个R^{e1}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h1}和Rⁱ¹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h1}和Rⁱ¹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a2}、R^{c2}和R^{d2}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b2}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

每个R^{h2}和Rⁱ²独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h2}和Rⁱ²均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{b3}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、

4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b4}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

每个R^{e4}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h4}和Rⁱ⁴独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h4}和Rⁱ⁴均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c5}和R^{d5}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b5}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

每个R^{e5}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h5}和Rⁱ⁵独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h5}和Rⁱ⁵均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c6}和R^{d6}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b6}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

每个R^{h6}和Rⁱ⁶独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何 R^{h6} 和 R^{i6} 均为 C_{2-3} 二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

每个 R^{a7} 、 R^{c7} 和 R^{d7} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代;

每个 R^{b7} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代;

每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代;

或者与同一N原子连接的任何 R^{c8} 和 R^{d8} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基;

每个 R^{b8} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代;

每个 R^{e8} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基;

每个 R^{h8} 和 R^{i8} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基;

或者与同一B原子连接的任何 R^{h8} 和 R^{i8} 均为 C_{2-3} 二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

每个 R^{a9} 、 R^{c9} 和 R^{d9} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代;

或者与同一N原子连接的任何 R^{c9} 和 R^{d9} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基;

每个 R^{b9} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代;

每个 R^{h9} 和 R^{i9} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基;

或者与同一B原子连接的任何 R^{h9} 和 R^{i9} 均为 C_{2-3} 二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

每个 R^{a10} 、 R^{c10} 和 R^{d10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代;

每个 R^{b10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代;

每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10}

环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c11}和R^{d11}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b11}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

每个R^{e11}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h11}和Rⁱ¹¹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h11}和Rⁱ¹¹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c12}和R^{d12}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b12}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R^{e12}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h12}和Rⁱ¹²独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h12}和Rⁱ¹²均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a13}、R^{c13}和R^{d13}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c13}和R^{d13}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b13}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代；

每个R^{h13}和Rⁱ¹³独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h13}和Rⁱ¹³均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一

起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a14}、R^{c14}和R^{d14}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{b14}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{a15}、R^{c15}和R^{d15}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{a16}、R^{c16}和R^{d16}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{b16}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

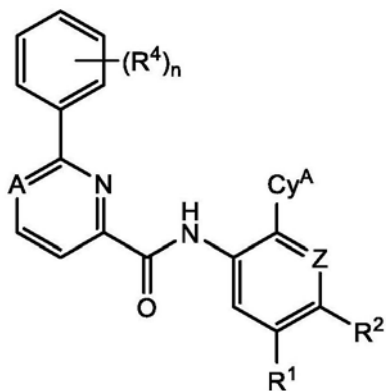
每个R^{h16}和Rⁱ¹⁶独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h16}和Rⁱ¹⁶均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；且

每个R^s独立地选自OH、NO₂、CN、卤代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、H₂N-C₁₋₃烷基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、硫代基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、羧基、C₁₋₆烷基羧基、C₁₋₆烷氧基羧基、C₁₋₆烷基羧基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、C₁₋₆烷基氨基羧基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基羧基氨基；并且

n是0、1、2、3或4。

2. 一种式(I')的化合物：



I'

或其药学上可接受的盐，其中：

Cy^A是4-12元杂环烷基；其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-12元杂环烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R^A的取代基取代；

A是N或CR¹⁶;

R¹⁶选自H、D、C₁₋₆烷基、卤代基、CN和OR^{a16};

R¹选自H、D、卤代基、CN、C₁₋₆烷基和OR^{a15};其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个独立地选自R^s的取代基取代;

R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN;其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代;

Cy²选自4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代;

Z是N或CR³;

R³选自H、D、Cy³、卤代基和CN;

Cy³是6-10元杂芳基;其中所述6-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;

每个R⁴独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、D、CN和OR^{a8};

R^A选自H、D、Cy¹、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、OR^{a11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}和NR^{c11}R^{d11};其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代;

Cy¹选自C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基;其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代;

每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、卤代基、D、CN、OR^{a12}和NR^{c12}R^{d12};

每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}和NR^{c1}R^{d1};其中所述C₁₋₆烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代;

每个R¹¹独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、D、CN和OR^{a2};

每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₃₋₁₀环烷基;其中所述C₁₋₆烷基和C₃₋₁₀环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代;

每个R^{a2}、R^{c2}和R^{d2}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

每个R^{a8}、R^{c8}和R^{d8}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代;

每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

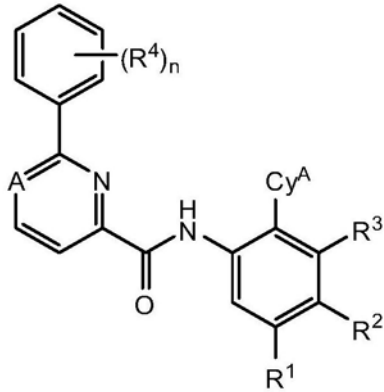
每个R^{a15}、R^{c15}和R^{d15}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代;

R^{a16}独立地选自H和C₁₋₆烷基;

每个R^s独立地选自OH、CN、卤代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基;且

n是0、1、2或3。

3. 一种式I的化合物:



I

或其药学上可接受的盐,其中:

Cy^A是C₃₋₁₂环烷基或4-12元杂环烷基;其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述C₃₋₁₂环烷基和4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^A的取代基取代;

A是N或CF;

R¹选自H、D、卤代基、CN、C₁₋₆烷基、OR^{a15}和NR^{c15}R^{d15};其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个独立地选自R^g的取代基取代;

R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d和BR^hRⁱ;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代;

Cy²选自C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代;

R³选自H、D、Cy³、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOR^{a4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和BR^{h4}Rⁱ⁴;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代;

Cy³选自C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代;

每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^{e8})R^{b8}$ 、 $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ 、 $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 、 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 和 $BR^{h8}R^{i8}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代；

每个 R^5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 和 $BR^{h9}R^{i9}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代；

每个 R^6 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 和 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代；

R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 和 $BR^{h11}R^{i11}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

Cy^1 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

每个 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、

S(O)₂R^{b3}和S(O)₂NR^{c3}R^{d3};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代;

每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}和BR^{h5}Rⁱ⁵;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代;

每个R¹⁴独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和BR^{h6}Rⁱ⁶;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代;

每个R¹⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}和S(O)₂NR^{c7}R^{d7};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代;

每个R^a、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代;

或者与同一N原子连接的任何R^c和R^d与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基;

每个R^b独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代;

每个R^e独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基;

每个R^h和Rⁱ独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基;

或者与同一B原子连接的任何R^h和Rⁱ均为C₂₋₃二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何 R^{c1} 和 R^{d1} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个 R^{b1} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

每个 R^{e1} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；

每个 R^{h1} 和 R^{i1} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何 R^{h1} 和 R^{i1} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何 R^{c2} 和 R^{d2} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个 R^{b2} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代；

每个 R^{h2} 和 R^{i2} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何 R^{h2} 和 R^{i2} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个 R^{a3} 、 R^{c3} 和 R^{d3} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

每个 R^{b3} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

每个 R^{a4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何 R^{c4} 和 R^{d4} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个 R^{b4} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元

杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

每个R^{e4}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h4}和Rⁱ⁴独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h4}和Rⁱ⁴均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c5}和R^{d5}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b5}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

每个R^{e5}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h5}和Rⁱ⁵独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h5}和Rⁱ⁵均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c6}和R^{d6}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b6}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

每个R^{h6}和Rⁱ⁶独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h6}和Rⁱ⁶均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{b7}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

每个R^{a8}、R^{c8}和R^{d8}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、

4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c8}和R^{d8}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b8}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

每个R^{e8}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

每个R^{h8}和Rⁱ⁸独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h8}和Rⁱ⁸均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a9}、R^{c9}和R^{d9}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c9}和R^{d9}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b9}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

每个R^{h9}和Rⁱ⁹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何R^{h9}和Rⁱ⁹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个R^{a10}、R^{c10}和R^{d10}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R^{b10}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何R^{c11}和R^{d11}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个R^{b11}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

每个 R^{e11} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；

每个 R^{h11} 和 R^{i11} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何 R^{h11} 和 R^{i11} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个 R^{a12} 、 R^{c12} 和 R^{d12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何 R^{c12} 和 R^{d12} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个 R^{b12} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

每个 R^{e12} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；

每个 R^{h12} 和 R^{i12} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何 R^{h12} 和 R^{i12} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个 R^{a13} 、 R^{c13} 和 R^{d13} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代；

或者与同一N原子连接的任何 R^{c13} 和 R^{d13} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

每个 R^{b13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代；

每个 R^{h13} 和 R^{i13} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

或者与同一B原子连接的任何 R^{h13} 和 R^{i13} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

每个 R^{a14} 、 R^{c14} 和 R^{d14} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

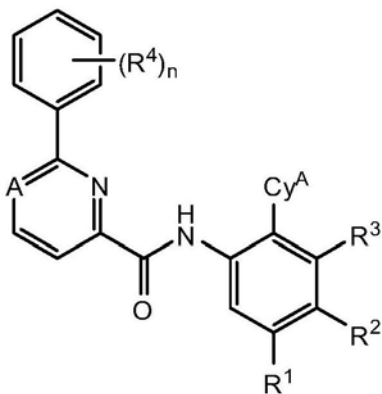
每个 R^{b14} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

每个 R^8 独立地选自OH、NO₂、CN、卤代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、H₂N-C₁₋₃烷基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、硫代基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C₁₋₆烷基氨基羰基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基羰基氨基；且

n 是0、1、2、3或4。

4. 一种式I的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中：

Cy^A是4-12元杂环烷基；其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-12元杂环烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R^A的取代基取代；

A是N；

R¹选自H、D、卤代基、CN、C₁₋₆烷基和OR^{a15}；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个独立地选自R⁸的取代基取代；

R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

Cy²选自4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

R³选自H、D、Cy³、卤代基和CN；

Cy³是5-10元杂芳基；其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述5-10元杂芳基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

每个R⁴独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、D、CN和OR^{a8}；其中所述C₁₋₆烷基任选

被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

每个R⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、D、CN、OR^{a9}和NR^{c9}R^{d9}；

R^A选自H、D、Cy¹、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、OR^{a11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}和NR^{c11}R^{d11}；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

Cy¹是5-10元杂芳基；其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、卤代基、D、CN、OR^{a12}和NR^{c12}R^{d12}；

每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}和NR^{c1}R^{d1}；其中所述C₁₋₆烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

每个R¹¹独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、D、CN和OR^{a2}；

每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和

C₃₋₁₀环烷基；其中所述C₁₋₆烷基和C₃₋₁₀环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

每个R^{a2}、R^{c2}和R^{d2}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

每个R^{a8}、R^{c8}和R^{d8}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

每个R^{a9}、R^{c9}和R^{d9}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

每个R^{a15}、R^{c15}和R^{d15}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

每个R⁸独立地选自OH、CN、卤代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基；且

n是0、1、2或3。

5. 如权利要求1和3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Cy^A是4-12元杂环烷基；其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-12元杂环烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R^A的取代基取代。

6. 如权利要求1和3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Cy^A是C₃₋₁₀环烷基，其中所述C₃₋₁₀环烷基任选被1、2或3个独立地选自R^A的取代基取代。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R^A独立地选自Cy¹、C₁₋₆烷基、OR^{a11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}和NR^{c11}R^{d11}；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R^A独立地为C₁₋₆烷基；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R^A独立地选

自甲基和乙基;其中所述甲基和乙基各自任选被1、2或3个独立地选自R⁷的取代基取代。

10. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^A独立地选自OH、NH₂、氨基、羟甲基、甲氧基甲基、吡啶基、乙基、羟乙基和丙基氨甲酰基。

11. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^A独立地为Cy¹。

12. 如权利要求1-7和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Cy¹选自C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基;其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

13. 如权利要求1-7和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Cy¹选自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代的C₃₋₁₀环烷基。

14. 如权利要求1-7和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Cy¹是5-10元杂芳基;其中所述5-10元杂芳基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;且其中所述5-10元杂芳基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

15. 如权利要求1-7和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Cy¹是吡啶基。

16. 如权利要求1-7和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Cy¹是环丙基。

17. 如权利要求1-9和11-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、卤代基、D、CN、OR^{a12}和NR^{c12}R^{d12}。

18. 如权利要求1-9和11-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地选自CN、OR^{a12}、NR^{c12}R^{d12}和D。

19. 如权利要求1-9和11-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地选自D、CN、OH、NH₂和甲氧基。

20. 如权利要求1-9、11-14、17和18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{a12}是H。

21. 如权利要求1-9、11-14、17和18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{c12}和R^{d12}各自是H。

22. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Cy^A选自2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;3-氨基吡咯烷-1-基;2-(氨基)吡咯烷-1-基;2-(羟甲基)吡咯烷-1-基;2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基;4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基;4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基;2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基;六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基;2-甲基哌嗪-1-基;2-(羟甲基)哌嗪-1-基;3-(羟甲基)吗啉代;5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;5-(丙基氨甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基;2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基;6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基;4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基;4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基;4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基;3-(羟甲基)-2,5-二

氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;4-氨基-2-甲基哌啶-1-基;哌啶-4-基;4-(二甲氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基;2-(羟甲基)-4-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基;4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;2-(羟甲基)吗啉代;2-(2-((二甲氨基)甲基)吗啉代);2-(氰甲基)吗啉代;3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基;3-(羟甲基)哌嗪-1-基;3-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基;2-(羟甲基)氮杂环丁-1-基;2-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基;4-甲基哌嗪-1-基;和4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基。

23. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 选自2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;3-氨基吡咯烷-1-基;2-(氨基)吡咯烷-1-基;2-(羟甲基)吡咯烷-1-基;2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基;4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基;4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基;2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基;六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基;2-甲基哌嗪-1-基;2-(羟甲基)哌嗪-1-基;3-(羟甲基)吗啉代;5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;和5-(丙基氨甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基。

24. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 是4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基。

25. 如权利要求1和3中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 选自环戊基和环己基,其中所述环戊基和环己基任选被 NH_2 取代。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a15} ;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个独立地选自 R^8 的取代基取代。

27. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自H、D、F、CN、甲基、羟甲基和甲氧基。

28. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是H。

29. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是F。

30. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 选自H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、卤代基和 $S(O)_2R^b$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代。

31. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 选自异丙基、F、Cl、Br和 $S(O)_2CH_3$ 。

32. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是 Cy^2 。

33. 如权利要求1-30和32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^2 选自4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代。

34. 如权利要求1-30和32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^2 是任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代的 C_{6-10} 芳基。

35. 如权利要求1-30和32-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、CN、OH、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^cR^{d1}$ 和 NR^cR^{d1} ;其中所述 C_{1-6} 烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代。

36. 如权利要求1-30和32-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{10} 独立地选自OH、F、CN、甲基、羟甲基、甲基氨甲酰基、甲氧基、吗啉代和环丁基氨基。

37. 如权利要求1-30和32-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代。

38. 如权利要求1-30、32-35和37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{11} 是 OR^{a2} 。

39. 如权利要求1-30、32-35、37和38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{11} 是OH。

40. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^2 选自1-甲基-1H-吡啶-4-基;6-(羟甲基)吡啶-3-基;6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基;1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基;2-甲基吡啶-3-基;4-甲氧基吡啶-3-基;4-氰基吡啶-3-基;1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基;吗啉代;氮杂环丁-1-基;2-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基;3-氰基吡啶-4-基;3-甲氧基吡啶-4-基;2-氰基-6-氟苯基;3-氰基吡啶-2-基;4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基;四氢-2H-吡喃-4-基;5-氰基-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基;和1-氰基环丙基。

41. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^2 选自1-甲基-1H-吡啶-4-基;6-(羟甲基)吡啶-3-基;6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基;1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基;2-甲基吡啶-3-基;4-甲氧基吡啶-3-基;4-氰基吡啶-3-基;1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基;吗啉代;和氮杂环丁-1-基。

42. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^2 选自3-氰基吡啶-4-基;4-氰基吡啶-3-基;和3-氰基吡啶-2-基。

43. 如权利要求1和2中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是 CR^3 。

44. 如权利要求1和2中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是N。

45. 如权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自H、D、 Cy^3 、卤代基和CN。

46. 如权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自H、D、F、Br和CN。

47. 如权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是H。

48. 如权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 Cy^3 。

49. 如权利要求1-43、45和48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^3 是5-10元杂芳基;其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述5-10元杂芳基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代。

50. 如权利要求1-43、45、48和49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{13} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

51. 如权利要求1-43、45和49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 是甲基。

52. 如权利要求1-43和45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Cy^3 选自吡啶-3-基和1-甲基-1H-吡啶-4-基。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} ;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代。

54. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} 。

55. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 独立地选自卤代基和 OR^{a8} 。

56. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 独立地选自卤代基。

57. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 独立地选自F和Cl。

58. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 独立地选自F和甲氧基。

59. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 独立地选自F和甲基。

60. 如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^4 是F。

61. 如权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a9} 和 $NR^{c9}R^{d9}$ 。

62. 如权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^5 独立地选自D和F。

63. 如权利要求1-30和32-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地为H。

64. 如权利要求1-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

65. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代。

66. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代。

67. 如权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^g 是OH。

68. 如权利要求1-67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n是2。

69. 如权利要求1-3和5-68中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是N。

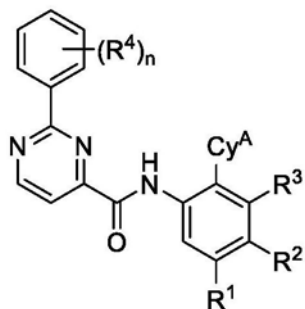
70. 如权利要求1、2和5-68中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是 CR^{16} 。

71. 如权利要求1、2、5-68和70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{16} 是H、CN或 OR^{a16} 。

72. 如权利要求1、2、5-68、70和71中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{a16} 选自H和 C_{1-6} 烷基。

73. 如权利要求1、2、5-68和70-72中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{a16}是甲基。

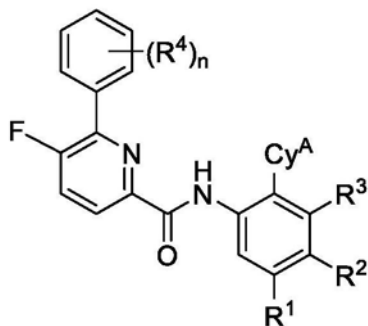
74. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其具有式IA:



IA,

或其药学上可接受的盐。

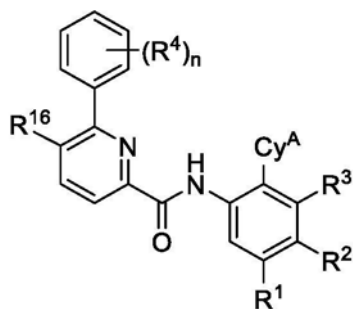
75. 如权利要求1、2和3中任一项所述的化合物,其具有式IB:



IB,

或其药学上可接受的盐。

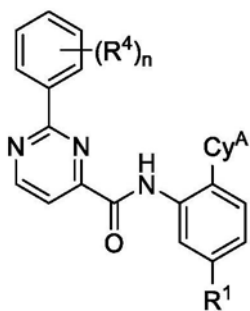
76. 如权利要求1和2中任一项所述的化合物,其具有式IC:



IC,

或其药学上可接受的盐。

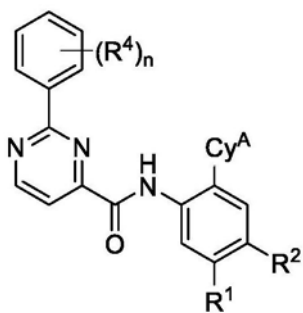
77. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其具有式IIA:



IIA,

或其药学上可接受的盐。

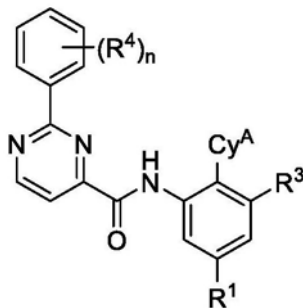
78. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其具有式IIB:



IIB,

或其药学上可接受的盐。

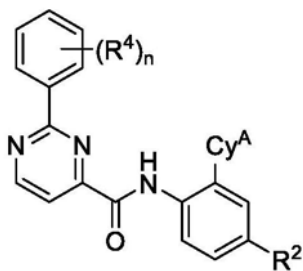
79. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其具有式IIC:



IIC,

或其药学上可接受的盐。

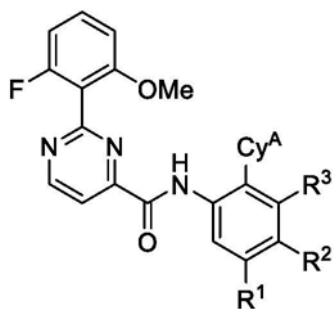
80. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其具有式IID:



IID,

或其药学上可接受的盐。

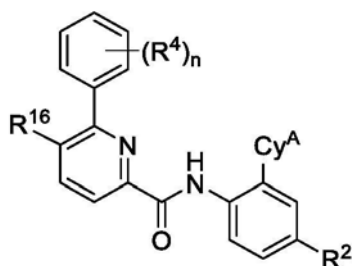
81. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其具有式III:



III,

或其药学上可接受的盐。

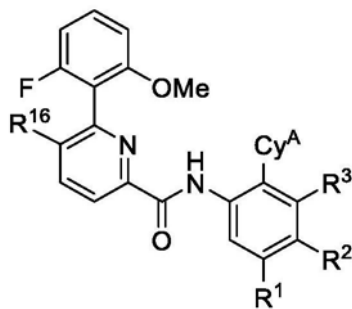
82. 如权利要求1和2中任一项所述的化合物,其具有式IV:



IV,

或其药学上可接受的盐。

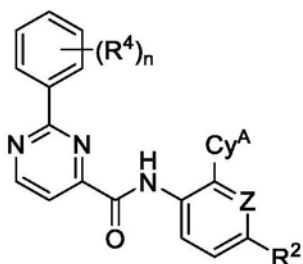
83. 如权利要求1和2中任一项所述的化合物,其具有式V:



V,

或其药学上可接受的盐。

84. 如权利要求1和2中任一项所述的化合物,其具有式VI:



VI,

或其药学上可接受的盐。

85. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(S)-N-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(2-(2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(5-氟-2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(5-氟-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(5-氟-2-((2S,4S)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(5-氟-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(5-氟-2-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(5-氟-2-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(5-氟-2-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-3-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-3-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)

苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(羟甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-吗啉代苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(氮杂环丁-1-基)-2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-((环丁基氨基)甲基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(5-氟-2-((1R,4R)-5-(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(1R,4R)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-N-丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺;

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-甲氧基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-(羟甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;和

N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

或其药学上可接受的盐。

86. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

N-(4-(氮杂环丁-1-基)-2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(3-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-2'-氰基-6'-氟联苯-4-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(3-氰基吡啶-4-基)-2-((2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2S,5R)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2S,5S)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯

基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,3R,4S)-3-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-1-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-氰基-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氯-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;和

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

或其药学上可接受的盐。

87. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d3)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基-5-d)嘧啶-4-甲酰胺;

2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-(顺)4-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-(反)4-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-(3-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-(3-氨基环戊基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((反)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((反)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-甲基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-(二甲氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(5-氟-2-((2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-氯苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(5-氰基-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(1-氰基环丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-环丙基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-乙氧基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲氨基)甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(2-(2-(氰甲基)吗啉代)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(S)-N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;和

(S)-N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

或其药学上可接受的盐。

88. 一种药物组合物,其包含权利要求1-87中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

89. 一种抑制HPK1活性的方法,所述方法包括使权利要求1-87中任一项的化合物或其药学上可接受的盐与HPK1接触。

90. 如权利要求89所述的方法,其中所述接触包括对患者施用所述化合物。

91. 一种治疗与HPK1相互作用的抑制相关的疾病或病症的方法,所述方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的权利要求1-87中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

92. 一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括:对所述患者施用治疗有效量的权利要求1-87中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

93. 如权利要求92所述的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、卵巢癌和胰腺癌。

作为用于治疗癌症的HPK1抑制剂的N-(苯基)-2-(苯基)嘧啶-4-甲酰胺衍生物及相关化合物

技术领域

[0001] 本公开提供化合物以及它们的组合物和使用方法。所述化合物调节造血祖细胞激酶1 (HPK1) 活性,并且可用于治疗各种疾病,包括癌症。

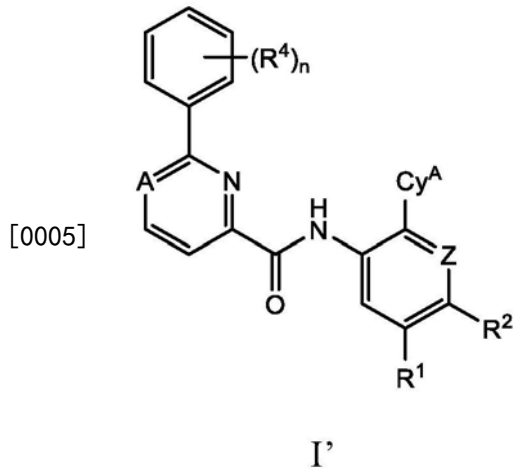
背景技术

[0002] 最初克隆自造血祖细胞的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 是MAP激酶激酶激酶激酶 (MAP4K) 家族的成员,该家族包括MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS和MAP4K6/MINK (Hu, M.C. 等人, *Genes Dev*, 1996. 10 (18) : 第2251-64页)。HPK1特别受关注,因为其主要在造血细胞如T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞中表达 (Hu, M.C. 等人, *Genes Dev*, 1996. 10 (18) : 第2251-64页; Kiefer, F. 等人, *EMBO J*, 1996. 15 (24) : 第7013-25页)。已证明HPK1激酶活性经T细胞受体 (TCR) (Liou, J. 等人, *Immunity*, 2000. 12 (4) : 第399-408页)、B细胞受体 (BCR) (Liou, J. 等人, *Immunity*, 2000. 12 (4) : 第399-408页)、转化生长因子受体 (TGF- β R) (Wang, W. 等人, *J Biol Chem*, 1997. 272 (36) : 第22771-5页; Zhou, G. 等人, *J Biol Chem*, 1999. 274 (19) : 第13133-8页) 或G_s偶联PGE₂受体 (EP2和EP4) (Ikegami, R. 等人, *J Immunol*, 2001. 166 (7) : 第4689-96页) 的激活诱导。因而,HPK1调控各种免疫细胞的各种功能。

[0003] HPK1在调控各种免疫细胞的功能方面具有重要作用,并且其与自身免疫性疾病和抗肿瘤免疫力有关 (Shui, J.W. 等人, *Nat Immunol*, 2007. 8 (1) : 第84-91页; Wang, X. 等人, *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : 第11037-48页)。HPK1敲除小鼠更易诱发实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) (Shui, J.W. 等人, *Nat Immunol*, 2007. 8 (1) : 第84-91页)。在人类中,HPK1在银屑病关节炎患者的外周血单核细胞或全身性红斑狼疮 (SLE) 患者的T细胞中被下调 (Batliwalla, F.M. 等人, *Mol Med*, 2005. 11 (1-12) : 第21-9页)。这些观察结果表明,HPK1活性的减弱可有助于患者的自身免疫。此外,HPK1也可经由T细胞依赖性机制控制抗肿瘤免疫力。在产生PGE₂的Lewis肺癌肿瘤模型中,与野生型小鼠相比,肿瘤在HPK1敲除小鼠中发展得更缓慢 (参见US2007/0087988)。此外,研究表明HPK1缺陷型T细胞的过继转移在控制肿瘤生长和转移方面比野生型T细胞更有效 (Alzabin, S. 等人, *Cancer Immunol Immunother*, 2010. 59 (3) : 第419-29页)。类似地,与野生型BMDC相比,来自HPK1敲除小鼠的BMDC更有效地启动T细胞应答以根除Lewis肺癌 (Alzabin, S. 等人, *J Immunol*, 2009. 182 (10) : 第6187-94页)。这些数据连同HPK1在造血细胞中的限制表达以及对免疫细胞正常发育缺乏效应表明,HPK1是增强抗肿瘤免疫力的药物靶标。因此,需要调节HPK1活性的新化合物。

发明内容

[0004] 本公开尤其提供式(I')的化合物:



[0006] 或其药学上可接受的盐,其中组成变量定义在本文中。

[0007] 本公开进一步提供包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

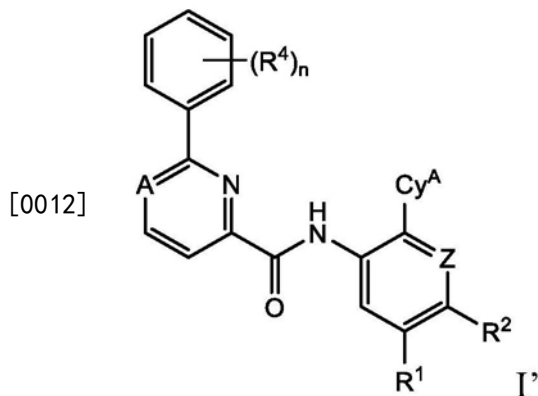
[0008] 本公开进一步提供抑制HPK1活性的方法,其包括对个体施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。本公开还提供本文所述的化合物在制造供治疗用的药物中的用途。本公开还提供本文所述的供治疗用的化合物。

[0009] 本公开进一步提供治疗患者的疾病或病症的方法,包括对患者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0010] 化合物

[0011] 本公开提供式(I')的化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0014] Cy^A 是 C_{3-12} 环烷基或4-12元杂环烷基;其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-12} 环烷基和4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^A 的取代基取代;

[0015] A是N或 CR^{16} ;

[0016] R^{16} 选自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a16} 、 SR^{a16} 、 $C(O)R^{b16}$ 、 $C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $C(O)OR^{a16}$ 、 $OC(O)R^{b16}$ 、 $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}C(O)R^{b16}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}16}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}16}\text{R}^{\text{d}16}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}16}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}16}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}16}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}16}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}16}\text{R}^{\text{d}16}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}16}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}16}\text{R}^{\text{d}16}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}16}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}16}\text{R}^{\text{d}16}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}16}\text{R}^{\text{i}16}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代；

[0017] R^1 选自H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基、 $\text{OR}^{\text{a}15}$ 和 $\text{NR}^{\text{c}15}\text{R}^{\text{d}15}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个独立地选自 R^g 的取代基取代；

[0018] R^2 选自H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a} 、 SR^{a} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代；

[0019] Cy^2 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代；

[0020] Z是N或 CR^3 ；

[0021] R^3 选自H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}4})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}4}\text{R}^{\text{i}4}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0022] Cy^3 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0023] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}8})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}8})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}8})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}8})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}8}\text{R}^{\text{i}8}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代；

[0024] 每个 R^5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}9}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}9}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{C}(\text{O})$

$\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}9}\text{R}^{\text{i}9}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代；

[0025] 每个 R^6 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、 D 、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}10}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代；

[0026] 每个 R^A 选自 H 、 D 、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}11})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}11})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}11})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}11})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}11}\text{R}^{\text{i}11}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0027] Cy^1 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自 N 、 O 和 S 的成环杂原子；其中所述 N 和 S 任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0028] 每个 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、 D 、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}12})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}12})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}12})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}12})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}12}\text{R}^{\text{i}12}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

[0029] 每个 R^8 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、 D 、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 和 $\text{BR}^{\text{h}13}\text{R}^{\text{i}13}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚

烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代；

[0030] 每个R⁹独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a14}、SR^{a14}、C(O)R^{b14}、C(O)NR^{c14}R^{d14}、C(O)OR^{a14}、NR^{c14}R^{d14}、NR^{c14}C(O)R^{b14}、NR^{c14}C(O)OR^{a14}、NR^{c14}S(O)R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}、S(O)R^{b14}、S(O)NR^{c14}R^{d14}、S(O)₂R^{b14}和S(O)₂NR^{c14}R^{d14}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0031] 每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}和BR^{h1}Rⁱ¹；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

[0032] 每个R¹¹独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}和S(O)₂NR^{c2}R^{d2}和BR^{h2}Rⁱ²；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

[0033] 每个R¹²独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}和S(O)₂NR^{c3}R^{d3}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0034] 每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}和BR^{h5}Rⁱ⁵；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

[0035] 每个R¹⁴独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元

杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和BR^{h6}Rⁱ⁶；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

[0036] 每个R¹⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}和S(O)₂NR^{c7}R^{d7}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0037] 每个R^a、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

[0038] 或者与同一N原子连接的任何R^c和R^d与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0039] 每个R^b独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

[0040] 每个R^e独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0041] 每个R^h和Rⁱ独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0042] 或者与同一B原子连接的任何R^h和Rⁱ均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0043] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

[0044] 或者与同一N原子连接的任何R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0045] 每个R^{b1}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

[0046] 每个R^{e1}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆

烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0047] 每个R^{h1}和Rⁱ¹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0048] 或者与同一B原子连接的任何R^{h1}和Rⁱ¹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0049] 每个R^{a2}、R^{c2}和R^{d2}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

[0050] 或者与同一N原子连接的任何R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0051] 每个R^{b2}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

[0052] 每个R^{h2}和Rⁱ²独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0053] 或者与同一B原子连接的任何R^{h2}和Rⁱ²均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0054] 每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0055] 每个R^{b3}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0056] 每个R^{a4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

[0057] 或者与同一N原子连接的任何R^{c4}和R^{d4}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0058] 每个R^{b4}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代；

[0059] 每个R^{e4}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0060] 每个R^{h4}和Rⁱ⁴独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0061] 或者与同一B原子连接的任何R^{h4}和Rⁱ⁴均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0062] 每个R^{a5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环

烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

[0063] 或者与同一N原子连接的任何R^{c5}和R^{d5}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0064] 每个R^{b5}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

[0065] 每个R^{e5}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0066] 每个R^{h5}和Rⁱ⁵独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0067] 或者与同一B原子连接的任何R^{h5}和Rⁱ⁵均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0068] 每个R^{a6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

[0069] 或者与同一N原子连接的任何R^{c6}和R^{d6}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0070] 每个R^{b6}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

[0071] 每个R^{h6}和Rⁱ⁶独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0072] 或者与同一B原子连接的任何R^{h6}和Rⁱ⁶均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0073] 每个R^{a7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

[0074] 每个R^{b7}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

[0075] 每个R^{a8}、R^{c8}和R^{d8}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

[0076] 或者与同一N原子连接的任何R^{c8}和R^{d8}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0077] 每个R^{b8}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元

杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

[0078] 每个R^{e8}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0079] 每个R^{h8}和Rⁱ⁸独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0080] 或者与同一B原子连接的任何R^{h8}和Rⁱ⁸均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0081] 每个R^{a9}、R^{c9}和R^{d9}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

[0082] 或者与同一N原子连接的任何R^{c9}和R^{d9}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0083] 每个R^{b9}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

[0084] 每个R^{h9}和Rⁱ⁹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0085] 或者与同一B原子连接的任何R^{h9}和Rⁱ⁹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0086] 每个R^{a10}、R^{c10}和R^{d10}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0087] 每个R^{b10}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0088] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0089] 或者与同一N原子连接的任何R^{c11}和R^{d11}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0090] 每个R^{b11}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0091] 每个R^{e11}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

- [0092] 每个 R^{h11} 和 R^{i11} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；
- [0093] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h11} 和 R^{i11} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；
- [0094] 每个 R^{a12} 、 R^{c12} 和 R^{d12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0095] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c12} 和 R^{d12} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；
- [0096] 每个 R^{b12} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0097] 每个 R^{e12} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；
- [0098] 每个 R^{h12} 和 R^{i12} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；
- [0099] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h12} 和 R^{i12} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；
- [0100] 每个 R^{a13} 、 R^{c13} 和 R^{d13} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代；
- [0101] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c13} 和 R^{d13} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；
- [0102] 每个 R^{b13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代；
- [0103] 每个 R^{h13} 和 R^{i13} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；
- [0104] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h13} 和 R^{i13} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；
- [0105] 每个 R^{a14} 、 R^{c14} 和 R^{d14} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0106] 每个 R^{b14} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0107] 每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0108] 每个 R^{a16} 、 R^{c16} 和 R^{d16} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中

所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^g的取代基取代；

[0109] 每个R^{b16}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^g的取代基取代；

[0110] 每个R^{h16}和Rⁱ¹⁶独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0111] 或者与同一B原子连接的任何R^{h16}和Rⁱ¹⁶均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；且

[0112] 每个R^g独立地选自OH、NO₂、CN、卤代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、H₂N-C₁₋₃烷基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、硫代基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C₁₋₆烷基氨基羰基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基羰基氨基；且

[0113] n是0、1、2、3或4。

[0114] 本公开提供式(I')的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0115] Cy^A是C₃₋₁₂环烷基或4-12元杂环烷基；其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述C₃₋₁₂环烷基和4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^A的取代基取代；

[0116] A是N或CR¹⁶；

[0117] R¹⁶选自H、D、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^{a16}、SR^{a16}、C(O)R^{b16}、C(O)NR^{c16}R^{d16}、C(O)OR^{a16}、OC(O)R^{b16}、OC(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}C(O)R^{b16}、NR^{c16}C(O)OR^{a16}、NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}S(O)R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}、S(O)R^{b16}、S(O)NR^{c16}R^{d16}、S(O)₂R^{b16}、S(O)₂NR^{c16}R^{d16}和BR^{h16}Rⁱ¹⁶；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^g的取代基取代；

[0118] R¹选自H、D、卤代基、CN、C₁₋₆烷基和OR^{a15}；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个独立地选自R^g的取代基取代；

[0119] R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN和NO₂；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

[0120] Cy²选自4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

[0121] Z是N或CR³；

[0122] R³选自H、D、Cy³、卤代基和CN；

[0123] Cy³是6-10元杂芳基；其中所述6-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；

- [0124] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} ;
- [0125] R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 OR^{a11} 、C(O) $NR^{c11}R^{d11}$ 和 $NR^{c11}R^{d11}$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代;
- [0126] Cy^1 选自 C_{3-10} 环烷基和5-10元杂芳基;其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-10} 环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代;
- [0127] 每个 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a12} 和 $NR^{c12}R^{d12}$;
- [0128] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a1} 、C(O) $NR^{c1}R^{d1}$ 和 $NR^{c1}R^{d1}$;其中所述 C_{1-6} 烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代;
- [0129] 每个 R^{11} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a2} ;
- [0130] 每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-10} 环烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代;
- [0131] 每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0132] 每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0133] 每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代;
- [0134] 每个 R^{a12} 、 R^{c12} 和 R^{d12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0135] 每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代;
- [0136] R^{a16} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;
- [0137] 每个 R^s 独立地选自OH、CN、卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基;且
- [0138] n是0、1、2或3。
- [0139] 本公开提供式(I')的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
- [0140] Cy^A 是4-12元杂环烷基;其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^A 的取代基取代;
- [0141] A是N或 CR^{16} ;
- [0142] R^{16} 选自H、D、 C_{1-6} 烷基、卤代基、CN和 OR^{a16} ;
- [0143] R^1 选自H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a15} ;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个独立地选自 R^s 的取代基取代;
- [0144] R^2 选自H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;
- [0145] Cy^2 选自4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且

其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代；

[0146] Z是N或 CR^3 ；

[0147] R^3 选自H、D、 Cy^3 、卤代基和CN；

[0148] Cy^3 是6-10元杂芳基；其中所述6-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；

[0149] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} ；

[0150] R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 OR^{a11} 、C(O)NR^{c11}R^{d11}和NR^{c11}R^{d11}；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0151] Cy^1 选自 C_{3-10} 环烷基和5-10元杂芳基；其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述 C_{3-10} 环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0152] 每个 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a12} 和NR^{c12}R^{d12}；

[0153] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a1} 、C(O)NR^{c1}R^{d1}和NR^{c1}R^{d1}；其中所述 C_{1-6} 烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

[0154] 每个 R^{11} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a2} ；

[0155] 每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-10} 环烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

[0156] 每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0157] 每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0158] 每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0159] 每个 R^{a12} 、 R^{c12} 和 R^{d12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

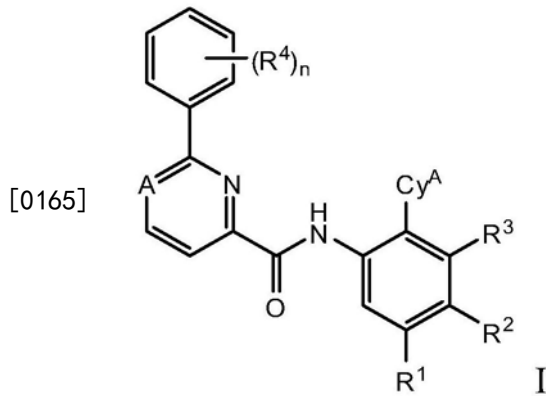
[0160] 每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代；

[0161] R^{a16} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基；

[0162] 每个 R^g 独立地选自OH、CN、卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基；且

[0163] n是0、1、2或3。

[0164] 本公开提供式(I)的化合物：



[0166] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0167] Cy^A 是 C_{3-12} 环烷基或4-12元杂环烷基;其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-12} 环烷基和4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^A 的取代基取代;

[0168] A是N或CF;

[0169] R^1 选自H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a15} 和 $NR^{c15}R^{d15}$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个独立地选自 R^s 的取代基取代;

[0170] R^2 选自H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 和 BR^{h1} ;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;

[0171] Cy^2 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;

[0172] R^3 选自H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 和 BR^{h4} ;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代;

[0173] Cy^3 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代;

[0174] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元

杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a8}、SR^{a8}、C(O)R^{b8}、C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(O)OR^{a8}、OC(O)R^{b8}、OC(O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(O)R^{b8}、NR^{c8}C(O)OR^{a8}、NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8})R^{b8}、C(=NOR^{a8})R^{b8}、C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}、S(O)₂NR^{c8}R^{d8}和BR^{h8}Rⁱ⁸；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

[0175] 每个R⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}、S(O)₂NR^{c9}R^{d9}和BR^{h9}Rⁱ⁹；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

[0176] 每个R⁶独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、S(O)R^{b10}、S(O)NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10}和S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0177] R^A选自H、D、Cy¹、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)R^{b11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(O)OR^{a11}、OC(O)R^{b11}、OC(O)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(O)R^{b11}、NR^{c11}C(O)OR^{a11}、NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(=NR^{e11})R^{b11}、C(=NOR^{a11})R^{b11}、C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}S(O)R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}、S(O)R^{b11}、S(O)NR^{c11}R^{d11}、S(O)₂R^{b11}和S(O)₂NR^{c11}R^{d11}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0178] Cy¹选自C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0179] 每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(O)R^{b12}、NR^{c12}C(O)OR^{a12}、NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(=NR^{e12})R^{b12}、C(=NOR^{a12})R^{b12}、C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}S(O)R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}、S(O)R^{b12}、S(O)NR^{c12}R^{d12}、S(O)₂R^{b12}和S(O)₂NR^{c12}R^{d12}；

$2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 和 $BR^{h12}R^{i12}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

[0180] 每个 R^8 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 和 $BR^{h13}R^{i13}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代；

[0181] 每个 R^9 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)R^{b14}$ 、 $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 和 $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；

[0182] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 和 $BR^{h1}R^{i1}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

[0183] 每个 R^{11} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 和 $BR^{h2}R^{i2}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代；

[0184] 每个 R^{12} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳

基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0185] 每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}和BR^{h5}Rⁱ⁵；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁴的取代基取代；

[0186] 每个R¹⁴独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和BR^{h6}Rⁱ⁶；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

[0187] 每个R¹⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}和S(O)₂NR^{c7}R^{d7}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0188] 每个R^a、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

[0189] 或者与同一N原子连接的任何R^c和R^d与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0190] 每个R^b独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

[0191] 每个R^e独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0192] 每个R^h和Rⁱ独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0193] 或者与同一B原子连接的任何R^h和Rⁱ均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0194] 每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

[0195] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c1} 和 R^{d1} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0196] 每个 R^{b1} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

[0197] 每个 R^{e1} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；

[0198] 每个 R^{h1} 和 R^{i1} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

[0199] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h1} 和 R^{i1} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0200] 每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代；

[0201] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c2} 和 R^{d2} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0202] 每个 R^{b2} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代；

[0203] 每个 R^{h2} 和 R^{i2} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

[0204] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h2} 和 R^{i2} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0205] 每个 R^{a3} 、 R^{c3} 和 R^{d3} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

[0206] 每个 R^{b3} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

[0207] 每个 R^{a4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0208] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c4} 和 R^{d4} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0209] 每个 R^{b4} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0210] 每个 R^{e4} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；

[0211] 每个 R^{h4} 和 R^{i4} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

[0212] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h4} 和 R^{i4} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0213] 每个 R^{a5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代；

[0214] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c5} 和 R^{d5} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0215] 每个 R^{b5} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代；

[0216] 每个 R^{e5} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；

[0217] 每个 R^{h5} 和 R^{i5} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

[0218] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h5} 和 R^{i5} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0219] 每个 R^{a6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{15} 的取代基取代；

[0220] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{15} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0221] 每个 R^{b6} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{15} 的取代基取代；

[0222] 每个 R^{h6} 和 R^{i6} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

[0223] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h6} 和 R^{i6} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0224] 每个 R^{a7} 、 R^{c7} 和 R^{d7} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

[0225] 每个 R^{b7} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

[0226] 每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代；

[0227] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c8} 和 R^{d8} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0228] 每个 R^{b8} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代；

[0229] 每个 R^{e8} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基；

[0230] 每个 R^{h8} 和 R^{i8} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

[0231] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h8} 和 R^{i8} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0232] 每个 R^{a9} 、 R^{c9} 和 R^{d9} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代；

[0233] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c9} 和 R^{d9} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0234] 每个 R^{b9} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代；

[0235] 每个 R^{h9} 和 R^{i9} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；

[0236] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h9} 和 R^{i9} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0237] 每个 R^{a10} 、 R^{c10} 和 R^{d10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

[0238] 每个 R^{b10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

[0239] 每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、

C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0240] 或者与同一N原子连接的任何R^{c11}和R^{d11}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0241] 每个R^{b11}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0242] 每个R^{e11}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0243] 每个R^{h11}和Rⁱ¹¹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0244] 或者与同一B原子连接的任何R^{h11}和Rⁱ¹¹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0245] 每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0246] 或者与同一N原子连接的任何R^{e12}和R^{d12}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0247] 每个R^{b12}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0248] 每个R^{e12}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0249] 每个R^{h12}和Rⁱ¹²独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0250] 或者与同一B原子连接的任何R^{h12}和Rⁱ¹²均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0251] 每个R^{a13}、R^{c13}和R^{d13}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代；

[0252] 或者与同一N原子连接的任何R^{c13}和R^{d13}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0253] 每个R^{b13}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基

取代;

[0254] 每个 R^{h13} 和 R^{i13} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基;

[0255] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h13} 和 R^{i13} 均为 C_{2-3} 二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

[0256] 每个 R^{a14} 、 R^{c14} 和 R^{d14} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代;

[0257] 每个 R^{b14} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代;

[0258] 每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代;

[0259] 每个 R^g 独立地选自OH、 NO_2 、CN、卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、硫代基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基氨基;且

[0260] n是0、1、2、3或4;

[0261] 条件为 R^4 不是未取代或取代的4-吗啉基、4-硫代吗啉基、1-氧负离子基-4-硫代吗啉基和1,1-二氧负离子基-4-硫代吗啉基。

[0262] 在一些实施方案中,本文提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0263] Cy^A 是 C_{3-12} 环烷基或4-12元杂环烷基;其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-12} 环烷基和4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^A 的取代基取代;

[0264] A是N或CF;

[0265] R^1 选自H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a15} 和 $NR^{c15}R^{d15}$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个独立地选自 R^g 的取代基取代;

[0266] R^2 选自H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 和 BR^hR^i ;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;

[0267] Cy^2 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;

[0268] R^3 选自H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 和 $BR^{h4}R^{i4}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0269] Cy^3 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0270] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^{e8})R^{b8}$ 、 $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ 、 $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 、 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 和 $BR^{h8}R^{i8}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代；

[0271] 每个 R^5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 和 $BR^{h9}R^{i9}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^6 的取代基取代；

[0272] 每个 R^6 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 和 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代；

[0273] R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 和 $BR^{h11}R^{i11}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任

选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0274] Cy¹选自C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0275] 每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(O)R^{b12}、NR^{c12}C(O)OR^{a12}、NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(=NR^{e12})R^{b12}、C(=NOR^{a12})R^{b12}、C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}S(O)R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}、S(O)R^{b12}、S(O)NR^{c12}R^{d12}、S(O)₂R^{b12}、S(O)₂NR^{c12}R^{d12}和BR^{h12}Rⁱ¹²；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0276] 每个R⁸独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、OR^{a13}、SR^{a13}、C(O)R^{b13}、C(O)NR^{c13}R^{d13}、C(O)OR^{a13}、NR^{c13}R^{d13}、NR^{c13}C(O)R^{b13}、NR^{c13}C(O)OR^{a13}、NR^{c13}S(O)R^{b13}、NR^{c13}S(O)₂R^{b13}、NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}、S(O)R^{b13}、S(O)NR^{c13}R^{d13}、S(O)₂R^{b13}、S(O)₂NR^{c13}R^{d13}和BR^{h13}Rⁱ¹³；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁹的取代基取代；

[0277] 每个R⁹独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a14}、SR^{a14}、C(O)R^{b14}、C(O)NR^{c14}R^{d14}、C(O)OR^{a14}、NR^{c14}R^{d14}、NR^{c14}C(O)R^{b14}、NR^{c14}C(O)OR^{a14}、NR^{c14}S(O)R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}、S(O)R^{b14}、S(O)NR^{c14}R^{d14}、S(O)₂R^{b14}和S(O)₂NR^{c14}R^{d14}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0278] 每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基、5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}和BR^{h1}Rⁱ¹；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₃亚烷基、4-10元杂环烷基-C₁₋₃亚烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基和5-10元杂芳基-C₁₋₃亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

[0279] 每个 R^{11} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 和 $BR^{h2}R^{i2}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{12} 的取代基取代；

[0280] 每个 R^{12} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代；

[0281] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NOR^{a5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 和 $BR^{h5}R^{i5}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代；

[0282] 每个 R^{14} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $BR^{h6}R^{i6}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、4-10元杂环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{15} 的取代基取代；

[0283] 每个 R^{15} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 和 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和4-7元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代；

[0284] 每个 R^a 、 R^c 和 R^d 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代；

[0285] 或者与同一N原子连接的任何R^c和R^d与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0286] 每个R^b独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代；

[0287] 每个R^e独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0288] 每个R^h和Rⁱ独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0289] 或者与同一B原子连接的任何R^h和Rⁱ均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0290] 每个R^{a1}、R^{c1}和R^{d1}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

[0291] 或者与同一N原子连接的任何R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0292] 每个R^{b1}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代；

[0293] 每个R^{e1}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0294] 每个R^{h1}和Rⁱ¹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0295] 或者与同一B原子连接的任何R^{h1}和Rⁱ¹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0296] 每个R^{a2}、R^{c2}和R^{d2}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

[0297] 或者与同一N原子连接的任何R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0298] 每个R^{b2}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹²的取代基取代；

[0299] 每个R^{h2}和Rⁱ²独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0300] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h2} 和 R^{i2} 均为 C_{2-3} 二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

[0301] 每个 R^{a3} 、 R^{c3} 和 R^{d3} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代;

[0302] 每个 R^{b3} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代;

[0303] 每个 R^{a4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代;

[0304] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c4} 和 R^{d4} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基;

[0305] 每个 R^{b4} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代;

[0306] 每个 R^{e4} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基;

[0307] 每个 R^{h4} 和 R^{i4} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基;

[0308] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h4} 和 R^{i4} 均为 C_{2-3} 二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

[0309] 每个 R^{a5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代;

[0310] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c5} 和 R^{d5} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基;

[0311] 每个 R^{b5} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代;

[0312] 每个 R^{e5} 独立地选自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基;

[0313] 每个 R^{h5} 和 R^{i5} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基;

[0314] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h5} 和 R^{i5} 均为 C_{2-3} 二烷氧基,并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基;

[0315] 每个 R^{a6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环

烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

[0316] 或者与同一N原子连接的任何R^{c6}和R^{d6}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0317] 每个R^{b6}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁵的取代基取代；

[0318] 每个R^{h6}和Rⁱ⁶独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0319] 或者与同一B原子连接的任何R^{h6}和Rⁱ⁶均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0320] 每个R^{a7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

[0321] 每个R^{b7}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^s的取代基取代；

[0322] 每个R^{a8}、R^{c8}和R^{d8}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

[0323] 或者与同一N原子连接的任何R^{c8}和R^{d8}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0324] 每个R^{b8}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁵的取代基取代；

[0325] 每个R^{e8}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0326] 每个R^{h8}和Rⁱ⁸独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0327] 或者与同一B原子连接的任何R^{h8}和Rⁱ⁸均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0328] 每个R^{a9}、R^{c9}和R^{d9}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

[0329] 或者与同一N原子连接的任何R^{c9}和R^{d9}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0330] 每个R^{b9}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元

杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁶的取代基取代；

[0331] 每个R^{h9}和Rⁱ⁹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0332] 或者与同一B原子连接的任何R^{h9}和Rⁱ⁹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0333] 每个R^{a10}、R^{c10}和R^{d10}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0334] 每个R^{b10}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0335] 每个R^{a11}、R^{c11}和R^{d11}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0336] 或者与同一N原子连接的任何R^{c11}和R^{d11}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0337] 每个R^{b11}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0338] 每个R^{e11}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

[0339] 每个R^{h11}和Rⁱ¹¹独立地选自OH和C₁₋₆烷氧基；

[0340] 或者与同一B原子连接的任何R^{h11}和Rⁱ¹¹均为C₂₋₃二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；

[0341] 每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0342] 或者与同一N原子连接的任何R^{c12}和R^{d12}与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；

[0343] 每个R^{b12}独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代；

[0344] 每个R^{e12}独立地选自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基氨甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基；

- [0345] 每个 R^{h12} 和 R^{i12} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；
- [0346] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h12} 和 R^{i12} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；
- [0347] 每个 R^{a13} 、 R^{c13} 和 R^{d13} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代；
- [0348] 或者与同一N原子连接的任何 R^{c13} 和 R^{d13} 与它们所连接的N原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基；
- [0349] 每个 R^{b13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^9 的取代基取代；
- [0350] 每个 R^{h13} 和 R^{i13} 独立地选自OH和 C_{1-6} 烷氧基；
- [0351] 或者与同一B原子连接的任何 R^{h13} 和 R^{i13} 均为 C_{2-3} 二烷氧基，并与它们所连接的B原子一起形成任选被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的5或6元杂环烷基；
- [0352] 每个 R^{a14} 、 R^{c14} 和 R^{d14} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0353] 每个 R^{b14} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0354] 每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^8 的取代基取代；
- [0355] 每个 R^8 独立地选自OH、 NO_2 、CN、卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、硫代基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨甲酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基氨基；且
- [0356] n是0、1、2、3或4。
- [0357] 在一些实施方案中，本文提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中
- [0358] C_y^A 是4-12元杂环烷基；其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^A 的取代基取代；
- [0359] A是N；
- [0360] R^1 选自H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a15} ；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个独立地选自 R^8 的取代基取代；

[0361] R^2 选自H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代；

[0362] Cy^2 选自4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代；

[0363] R^3 选自H、D、 Cy^3 、卤代基和CN；

[0364] Cy^3 是5-10元杂芳基；其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述5-10元杂芳基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0365] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} ；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代；

[0366] 每个 R^5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a9} 和 $NR^{c9}R^{d9}$ ；

[0367] R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 OR^{a11} 、C(O) $NR^{c11}R^{d11}$ 和 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0368] Cy^1 是5-10元杂芳基；其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0369] 每个 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a12} 和 $NR^{c12}R^{d12}$ ；

[0370] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a1} 、C(O) $NR^{c1}R^{d1}$ 和 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中所述 C_{1-6} 烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

[0371] 每个 R^{11} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a2} ；

[0372] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0373] 每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-10} 环烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代；

[0374] 每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0375] 每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0376] 每个 R^{a9} 、 R^{c9} 和 R^{d9} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0377] 每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代；

[0378] 每个 R^{a12} 、 R^{c12} 和 R^{d12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0379] 每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^s 的取代基取代；

[0380] 每个 R^s 独立地选自OH、CN、卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基；且

[0381] n是0、1、2或3。

- [0382] 在一些实施方案中,本文提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
- [0383] Cy^A 是 C_{3-12} 环烷基或4-12元杂环烷基;其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-12} 环烷基和4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^A 的取代基取代;
- [0384] A是N或 CR^{16} ;
- [0385] R^{16} 选自H、D、 C_{1-6} 烷基、卤代基、CN和 OR^{a16} ;
- [0386] R^1 选自H、D、卤代基、CN、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a15} ;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个独立地选自 R^s 的取代基取代;
- [0387] R^2 选自H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN和 $S(O)_2R^b$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;
- [0388] Cy^2 选自 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中所述N和S任选被氧化;其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{10} 的取代基取代;
- [0389] R^3 选自H、D、 Cy^3 、卤代基和CN;
- [0390] Cy^3 是6-10元杂芳基;其中所述6-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;
- [0391] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} ;
- [0392] 每个 R^5 独立地选自卤代基、D和CN;
- [0393] R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 和 $NR^{c11}R^{d11}$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代;
- [0394] Cy^1 选自 C_{3-10} 环烷基和5-10元杂芳基;其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述 C_{3-10} 环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代;
- [0395] 每个 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a12} 和 $NR^{c12}R^{d12}$;
- [0396] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 和 $NR^{c1}R^{d1}$;其中所述 C_{1-6} 烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代;
- [0397] 每个 R^{11} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a2} ;
- [0398] 每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基;
- [0399] 每个 R^b 独立地为 C_{1-6} 烷基;
- [0400] 每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-10} 环烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代;
- [0401] 每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0402] 每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0403] 每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选

被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代；

[0404] 每个R^{a12}、R^{c12}和R^{d12}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0405] 每个R^{a15}、R^{c15}和R^{d15}独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R^g的取代基取代；

[0406] R^{a16}独立地选自H和C₁₋₆烷基；

[0407] 每个R^g独立地选自OH、CN、卤代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基；且

[0408] n是0、1、2或3。

[0409] 在一些实施方案中，Cy^A是4-12元杂环烷基；其中所述4-12元杂环烷基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述4-12元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-12元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R^A的取代基取代。

[0410] 在一些实施方案中，Cy^A选自2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；3-氨基吡咯烷-1-基；2-(氨基)吡咯烷-1-基；2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基；4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基；2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基；六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基；2-甲基哌嗪-1-基；2-(羟甲基)哌嗪-1-基；3-(羟甲基)吗啉代；5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；5-(丙基氨基甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基；6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基；4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基；4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基；4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基；3-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；4-氨基-2-甲基哌啶-1-基；哌啶-4-基；4-(二甲氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；2-(羟甲基)-4-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基；4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；2-(羟甲基)吗啉代；2-(2-((二甲氨基)甲基)吗啉代)；2-(氰甲基)吗啉代；3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基；3-(羟甲基)哌嗪-1-基；3-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基；2-(羟甲基)氮杂环丁-1-基；2-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基；4-甲基哌嗪-1-基；和4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基。

[0411] 在一些实施方案中，Cy^A选自2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；3-氨基吡咯烷-1-基；2-(氨基)吡咯烷-1-基；2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基；4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基；2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基；六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基；2-甲基哌嗪-1-基；2-(羟甲基)哌嗪-1-基；3-(羟甲基)吗啉代；5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；5-(丙基氨基甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基；6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基；4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基；4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基；4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基；3-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；和4-氨基-2-甲基哌啶-1-基。

[0412] 在一些实施方案中，Cy^A选自2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基；3-氨基吡咯烷-1-基；2-(氨基)吡咯烷-1-基；2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基；4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基；4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基；2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基；六

氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基;2-甲基哌嗪-1-基;2-(羟甲基)哌嗪-1-基;3-(羟甲基)吗啉代;5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基);和5-(丙基氨基甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基。

[0413] 在一些实施方案中,Cy^A选自4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基;2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基;6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基;4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基;4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基;4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基;3-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基;和4-氨基-2-甲基哌啶-1-基。

[0414] 在一些实施方案中,Cy^A是4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基。

[0415] 在一些实施方案中,Cy^A是5元杂环烷基。

[0416] 在一些实施方案中,Cy^A选自2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、吡咯烷基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基和哌嗪基,其每一者任选被1、2、3或4个独立地选自R^A的取代基取代。

[0417] 在一些实施方案中,Cy^A是C₃₋₁₀环烷基,其中所述C₃₋₁₀环烷基任选被1、2或3个独立地选自R^A的取代基取代。在一些实施方案中,Cy^A选自环戊基和环己基,其中所述环戊基和环己基任选被NH₂取代。

[0418] 在一些实施方案中,A是N。

[0419] 在一些实施方案中,A是CF。

[0420] 在一些实施方案中,A是CR¹⁶。

[0421] 在一些实施方案中,R¹⁶是H、CN或OR^{a16}。

[0422] 在一些实施方案中,R^{a16}独立地选自H和C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{a16}是甲基。

[0423] 在一些实施方案中,R¹选自H、D、卤代基、CN、C₁₋₆烷基和OR^{a15};其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个独立地选自R^s的取代基取代。

[0424] 在一些实施方案中,R¹选自H、D、F、CN、甲基、羟甲基和甲氧基。

[0425] 在一些实施方案中,R¹是H或D。在一些实施方案中,R¹是H。在一些实施方案中,R¹是D。

[0426] 在一些实施方案中,R¹是卤代基。

[0427] 在一些实施方案中,R¹是F。

[0428] 在一些实施方案中,R¹是OR^{a15}。

[0429] 在一些实施方案中,R¹是甲氧基。

[0430] 在一些实施方案中,R¹是C₁₋₆烷基;其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个独立地选自R^s的取代基取代。

[0431] 在一些实施方案中,R¹是羟甲基。

[0432] 在一些实施方案中,R¹是CN。

[0433] 在一些实施方案中,R¹是甲基。

[0434] 在一些实施方案中,R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^{cR^d}、C(O)OR^a、NR^{cR^d}、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a和S(O)₂R^b;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0435] 在一些实施方案中,R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^{cR^d}、C(O)OR^a、NR^{cR^d}、NR^cC(O)R^b和NR^cC(O)OR^a;其中所述

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0436] 在一些实施方案中，R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN和OR^a；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0437] 在一些实施方案中，R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0438] 在一些实施方案中，R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基、卤代基和S(O)₂R^b；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0439] 在一些实施方案中，R²选自H、D、Cy²、C₁₋₆烷基和卤代基；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0440] 在一些实施方案中，R²是H或D。在一些实施方案中，R²是H。在一些实施方案中，R²是D。

[0441] 在一些实施方案中，R²是C₁₋₆烷基；其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0442] 在一些实施方案中，R²选自异丙基、F、Cl、Br和S(O)₂CH₃。

[0443] 在一些实施方案中，R²是异丙基。

[0444] 在一些实施方案中，R²是卤代基。

[0445] 在一些实施方案中，R²选自Br、Cl和F。

[0446] 在一些实施方案中，R²是Br。

[0447] 在一些实施方案中，R²是S(O)₂CH₃。

[0448] 在一些实施方案中，R²是Cy²。

[0449] 在一些实施方案中，Cy²选自4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中所述N和S任选被氧化；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0450] 在一些实施方案中，Cy²选自4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基；其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；其中5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基；且其中所述4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代。

[0451] 在一些实施方案中，Cy²是任选被1、2、3或4个独立地选自R¹⁰的取代基取代的C₆₋₁₀芳基。

[0452] Cy²选自1-甲基-1H-吡唑-4-基；6-(羟甲基)吡啶-3-基；6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基；1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基；2-甲基吡啶-3-基；4-甲氧基吡啶-3-基；4-氰基吡啶-3-基；1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基；吗啉代；氮杂环丁-1-基；2-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基；3-氰基吡啶-4-基；3-甲氧基吡啶-4-基；2-氰基-6-氟苯基；3-氰基吡啶-2-基；4-氰基-1-甲基-1H-吡唑-5-基；四氢-2H-吡喃-4-基；5-氰基-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基；和1-氰基环丙基。在一些实施方案中，Cy²选自1-甲基-1H-吡唑-4-基；6-(羟甲基)吡啶-3-基；

6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基;1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基;2-甲基吡啶-3-基;4-甲氧基吡啶-3-基;4-氰基吡啶-3-基;1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基;吗啉代;氮杂环丁-1-基;2-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基);3-氰基吡啶-4-基;3-甲氧基吡啶-4-基;2-氰基-6-氟苯基;3-氰基吡啶-2-基;和4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基。

[0453] 在一些实施方案中,Cy²选自1-甲基-1H-吡啶-4-基;6-(羟甲基)吡啶-3-基;6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基;1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基;2-甲基吡啶-3-基;4-甲氧基吡啶-3-基;4-氰基吡啶-3-基;1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基;吗啉代;和氮杂环丁-1-基。

[0454] 在一些实施方案中,Cy²选自2-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基);3-氰基吡啶-4-基;3-甲氧基吡啶-4-基;2-氰基-6-氟苯基;3-氰基吡啶-2-基;和4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基。

[0455] 在一些实施方案中,Cy²选自3-氰基吡啶-4-基;4-氰基吡啶-3-基;和3-氰基吡啶-2-基。在一些实施方案中,Cy²是4-氰基吡啶-3-基。

[0456] 在一些实施方案中,Z是N。

[0457] 在一些实施方案中,Z是CR³。

[0458] 在一些实施方案中,R³选自H、D、Cy³、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和BR^{h4}Rⁱ⁴;其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代。

[0459] 在一些实施方案中,R³选自H、D、Cy³、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、NR^{c4}R^{d4}和NR^{c4}C(O)R^{b4};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代。

[0460] 在一些实施方案中,R³选自H、D、Cy³、卤代基和CN。在一些实施方案中,R³选自H、D、F、Br和CN。

[0461] 在一些实施方案中,R³是H或D。在一些实施方案中,R³是H。在一些实施方案中,R³是D。

[0462] 在一些实施方案中,R³是卤代基。

[0463] 在一些实施方案中,R³是Br。

[0464] 在一些实施方案中,R³是F。

[0465] 在一些实施方案中,R³是CN。

[0466] 在一些实施方案中,R³是Cy³。

[0467] 在一些实施方案中,Cy³是5-10元杂芳基;其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述5-10元杂芳基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代。

[0468] 在一些实施方案中,Cy³是6-10元杂芳基;其中所述6-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子;其中6-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基;且其中所述6-10元杂芳基任选被1、2、3或4个独立地选自R¹³的取代基取代。

[0469] 在一些实施方案中, Cy^3 选自吡啶-3-基和1-甲基-1H-吡啶-4-基。

[0470] 在一些实施方案中, R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基、5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^{e8})R^{b8}$ 、 $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ 、 $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 、 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 和 $BR^{h8}R^{i8}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-3} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基和5-10元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代。

[0471] 在一些实施方案中, R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 和 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1或2个独立地选自 R^5 的取代基取代。

[0472] 在一些实施方案中, R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} ;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代。

[0473] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} ;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^5 的取代基取代。

[0474] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a8} 。

[0475] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自D、甲基、F、Cl、CN、甲氧基、甲氧基-d3、乙氧基、二氟甲氧基和环丙基。

[0476] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自卤代基和 OR^{a8} 。

[0477] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自F和甲氧基。

[0478] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自卤代基。

[0479] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自F和Cl。

[0480] 在一些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自F和甲基。

[0481] 在一些实施方案中, 每个 R^4 是F。

[0482] 在一些实施方案中, R^4 不是未取代或取代的4-吗啉基、未取代或取代的4-硫代吗啉基、未取代或取代的1-氧负离子基-4-硫代吗啉基或者未取代或取代的1,1-二氧负离子基-4-硫代吗啉基。

[0483] 在一些实施方案中, 每个 R^5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN、 OR^{a9} 和 $NR^{c9}R^{d9}$ 。

[0484] 在一些实施方案中, 每个 R^5 独立地选自F和D。

[0485] 在一些实施方案中, 每个 R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 和 $NR^{c11}R^{d11}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代。

[0486] 在一些实施方案中, R^A 选自H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 和 $NR^{c11}R^{d11}$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代。

[0487] 在一些实施方案中, R^A 选自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 和 $NR^{c11}R^{d11}$;其中所述

C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

[0488] 在一些实施方案中, R^A是C₁₋₆烷基; 其中所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

[0489] 在一些实施方案中, R^A选自甲基和乙基; 其中所述甲基和乙基各自任选被1、2或3个独立地选自R⁷的取代基取代。

[0490] 在一些实施方案中, R^A是Cy¹。

[0491] 在一些实施方案中, R^A选自OH、NH₂、氨基、羟甲基、甲氧基甲基、OH、吡啶基、乙基、羟乙基和丙基氨甲酰基。

[0492] 在一些实施方案中, Cy¹选自C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基; 其中所述5-10元杂芳基各自具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子; 其中所述N和S任选被氧化; 其中5-10元杂芳基的成环碳原子任选被氧代基取代以形成羰基; 且其中所述C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

[0493] 在一些实施方案中, Cy¹是5-10元杂芳基; 其中所述5-10元杂芳基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子; 且其中所述5-10元杂芳基任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代。

[0494] 在一些实施方案中, Cy¹选自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁷的取代基取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0495] 在一些实施方案中, Cy¹是吡啶基。在一些实施方案中, Cy¹是环丙基。

[0496] 在一些实施方案中, 每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}和NR^{c12}R^{d12}; 其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R⁸的取代基取代。

[0497] 在一些实施方案中, 每个R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、卤代基、D、CN、OR^{a12}和NR^{c12}R^{d12}。

[0498] 在一些实施方案中, 每个R⁷独立地选自CN、OR^{a12}、NR^{c12}R^{d12}和D。

[0499] 在一些实施方案中, 每个R⁷独立地选自OR^{a12}、D和NR^{c12}R^{d12}。

[0500] 在一些实施方案中, 每个R⁷独立地选自D、CN、NH₂和甲氧基。

[0501] 在一些实施方案中, 每个R⁷独立地选自OH、D、NH₂和甲氧基。

[0502] 在一些实施方案中, 每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}和NR^{c1}R^{d1}; 其中所述C₁₋₆烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代。

[0503] 在一些实施方案中, 每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、D、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}和NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}; 其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代。

[0504] 在一些实施方案中, 每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、4-10元杂环烷基、CN、OH、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}和NR^{c1}R^{d1}; 其中所述C₁₋₆烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代。

[0505] 在一些实施方案中, 每个R¹⁰独立地选自C₁₋₆烷基、4-10元杂环烷基、卤代基、CN、OH、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}和NR^{c1}R^{d1}; 其中所述C₁₋₆烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自R¹¹的取代基取代。

[0506] 在一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地选自OH、CN、甲基、羟甲基、甲基氨甲酰基、甲氧基、吗啉代和环丁基氨基。

[0507] 在一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地选自OH、F、CN、甲基、羟甲基、甲基氨甲酰基、甲氧基、吗啉代和环丁基氨基。

[0508] 在一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代基、D、CN和 OR^{a2} 。

[0509] 在一些实施方案中,每个 R^{11} 是 OR^{a2} 。在一些实施方案中,每个 R^{11} 是OH。

[0510] 在一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0511] 在一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

[0512] 在一些实施方案中, R^{13} 是甲基。

[0513] 在一些实施方案中,每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-10} 环烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代。

[0514] 在一些实施方案中,每个 R^{a1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自 R^{11} 的取代基取代。

[0515] 在一些实施方案中,每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^{a2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地为H。

[0516] 在一些实施方案中,每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^{a8} 、 R^{c8} 和 R^{d8} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0517] 在一些实施方案中,每个 R^{a9} 、 R^{c9} 和 R^{d9} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^{a9} 、 R^{c9} 和 R^{d9} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0518] 在一些实施方案中,每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代。在一些实施方案中,每个 R^{a11} 、 R^{c11} 和 R^{d11} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^7 的取代基取代。

[0519] 在一些实施方案中,每个 R^{a12} 、 R^{c12} 和 R^{d12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0520] 在一些实施方案中, R^{a12} 是H。

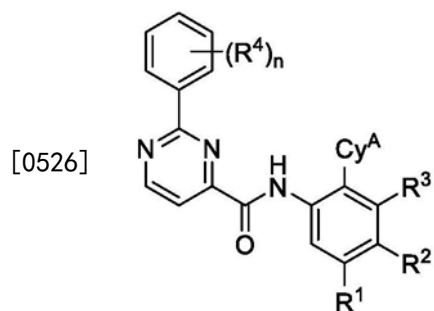
[0521] 在一些实施方案中, R^{c12} 和 R^{d12} 各自是H。

[0522] 在一些实施方案中,每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代。在一些实施方案中,每个 R^{a15} 、 R^{c15} 和 R^{d15} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2、3或4个独立地选自 R^g 的取代基取代。

[0523] 在一些实施方案中,每个 R^g 独立地选自OH、CN、卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基。在一些实施方案中,每个 R^g 是OH。

[0524] 在一些实施方案中,n是0、1、2、3或4。在一些实施方案中,n是0、1、2或3。在一些实施方案中,n是0。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。

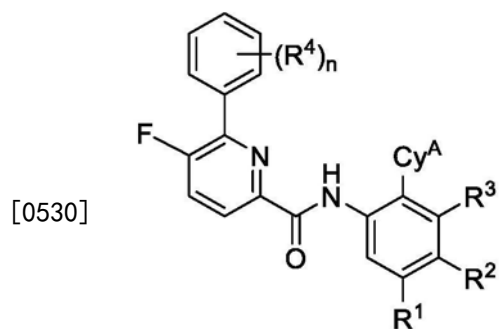
[0525] 在一些实施方案中,本文提供了具有式IA的化合物:



[0527] IA,

[0528] 或其药学上可接受的盐。

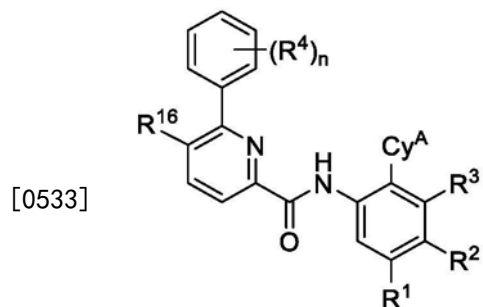
[0529] 在一些实施方案中, 本文提供了具有式IB的化合物:



IB,

[0531] 或其药学上可接受的盐。

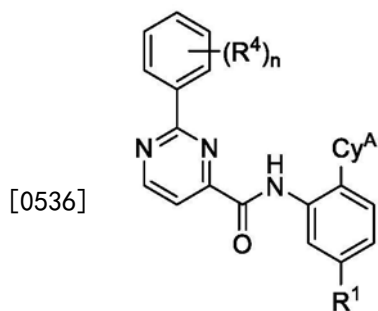
[0532] 在一些实施方案中, 本文提供了具有式IC的化合物:



IC,

[0534] 或其药学上可接受的盐。

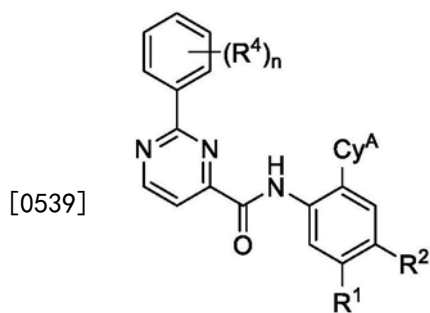
[0535] 在一些实施方案中, 本文提供了具有式IIA的化合物:



IIA,

[0537] 或其药学上可接受的盐。

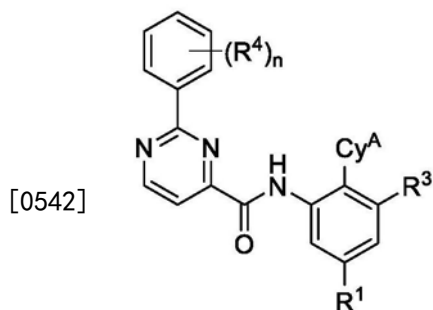
[0538] 在一些实施方案中,本文提供了具有式IIB的化合物:



IIB,

[0540] 或其药学上可接受的盐。

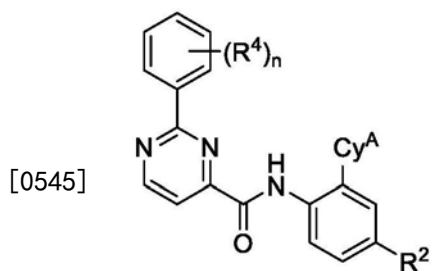
[0541] 在一些实施方案中,本文提供了具有式IIC的化合物:



IIC,

[0543] 或其药学上可接受的盐。

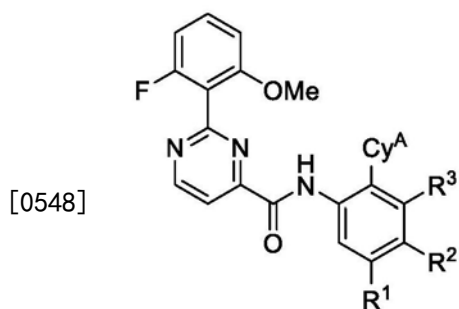
[0544] 在一些实施方案中,本文提供了具有式IID的化合物:



IID,

[0546] 或其药学上可接受的盐。

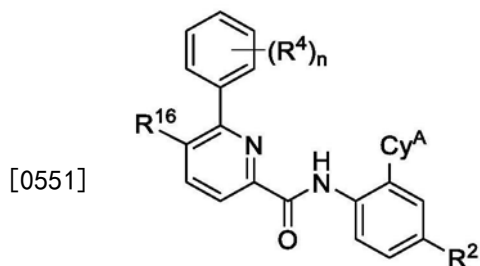
[0547] 在一些实施方案中,本文提供了具有式III的化合物:



III,

[0549] 或其药学上可接受的盐。

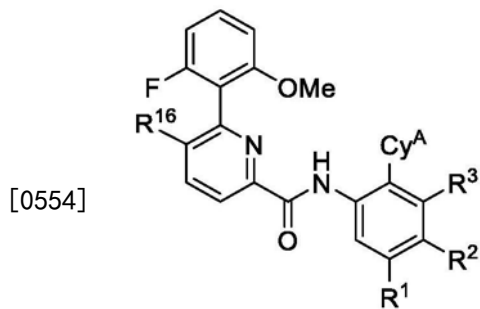
[0550] 在一些实施方案中,本文提供了具有式IV的化合物:



IV,

[0552] 或其药学上可接受的盐。

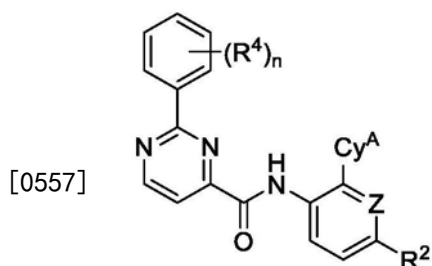
[0553] 在一些实施方案中,本文提供了具有式V的化合物:



V,

[0555] 或其药学上可接受的盐。

[0556] 在一些实施方案中,本文提供了具有式VI的化合物:



VI,

[0558] 或其药学上可接受的盐。

[0559] 在一些实施方案中,本文提供选自以下的化合物:

[0560] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0561] (S)-N-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0562] (R)-N-(2-(2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0563] (R)-N-(5-氟-2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0564] (R)-N-(5-氟-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0565] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0566] N-(5-氟-2-((2S,4S)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0567] N-(5-氟-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0568] N-(5-氟-2-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0569] (R)-N-(5-氟-2-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0570] (R)-N-(5-氟-2-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0571] N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0572] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-3-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0573] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-3-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

- [0574] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0575] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0576] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(羟甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0577] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0578] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0579] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0580] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0581] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0582] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0583] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0584] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0585] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0586] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0587] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-吗啉代苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0588] N-(4-(氮杂环丁-1-基)-2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0589] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0590] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-((环丁基氨基)甲基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0591] N-(2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0592] N-(5-氟-2-((1R,4R)-5-(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0593] (1R,4R)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-N-丙基-

2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺;

[0594] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-甲氧基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0595] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-(羟甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;和

[0596] N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0597] 或其药学上可接受的盐。

[0598] 在一些实施方案中,本文提供选自以下的化合物:

[0599] N-(4-(氮杂环丁-1-基)-2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0600] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0601] N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0602] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0603] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0604] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0605] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0606] N-(3-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-2'-氰基-6'-氟联苯-4-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0607] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0608] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0609] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0610] N-(4-(3-氰基吡啶-4-基)-2-((2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0611] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2S,5R)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0612] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2S,5S)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0613] (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

- [0614] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0615] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0616] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0617] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,3R,4S)-3-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0618] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-1-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0619] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0620] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶酰胺;
- [0621] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-氰基-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶酰胺;
- [0622] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺;
- [0623] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0624] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0625] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氯-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0626] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0627] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0628] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0629] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0630] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d3)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0631] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0632] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0633] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-

- 2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0634] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0635] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0636] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0637] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0638] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基-5-d)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0639] 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0640] N-(2-(顺)-4-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0641] N-(2-(反)-4-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0642] N-(2-(3-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0643] N-(2-(3-氨基环戊基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0644] N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0645] N-(2-((反)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0646] N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0647] N-(2-((反)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0648] N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0649] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0650] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0651] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-甲基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0652] N-(2-((2S,4S)-4-(二甲氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0653] N-(5-氟-2-((2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0654] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;
- [0655] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-氯苯基)-2-(2-氟-6-甲氧

基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺;

[0656] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0657] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(5-氰基-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0658] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(1-氰基环丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0659] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0660] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0661] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-环丙基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0662] N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-乙氧基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0663] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0664] (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0665] (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲氨基)甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0666] (R)-N-(2-(2-(氰甲基)吗啉代)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0667] (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0668] (S)-N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0669] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0670] (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0671] (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0672] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0673] N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;和

[0674] (S)-N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0675] 或其药学上可接受的盐。

[0676] 进一步要了解的是,为了清楚起见,在分开的实施方案的背景中描述的本发明的某些特征也可在单个实施方案中组合提供(尽管意图将这些实施方案组合,如同以多项从属形式书写一样)。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的背景中描述的本发明的各种特征也可分开或者以任意合适的子组合形式提供。因此,预期描述为式(I)和(I')的化合物的实施方案的特征能以任意合适的组合来组合。

[0677] 在本说明书各处以组或范围的形式公开了化合物的某些特征。这种公开特别是意图包括这类组和范围的成元的每一种单独的子组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别是意图单独公开(但不限于)甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0678] 术语“n元”(其中n是整数)通常描述部分中的成环原子的数目,其中成环原子的数目是n。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的实例,吡啶基是5元杂芳基环的实例,吡啶基是6元杂芳基环的实例,且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的实例。

[0679] 在本说明书各处可描述定义二价连接基团的变量。每个连接取代基特别是意图包括连接取代基的前向和后向形式两者。例如,-NR(CR'R")_n-包括-NR(CR'R")_n-和-(CR'R")_nNR-两者,并且意图单独公开每种形式。在结构需要连接基团的情况下,为该基团所列出的马库什变量(Markush variable)被理解为是连接基团。例如,如果结构需要连接基团,并且该变量的马库什基团定义列出了“烷基”或“芳基”,则要理解“烷基”或“芳基”分别代表连接亚烷基或亚芳基。

[0680] 术语“取代的”意指原子或原子团作为与另一基团连接的“取代基”在形式上置换氢。除另指出外,术语“取代的”是指任何水平的取代,例如单取代、二取代、三取代、四取代或五取代,只要这种取代被允许。取代基是独立选择的,并且取代可位于任何化学上可及的位置上。要理解的是,给定原子上的取代受价态限制。要理解的是,给定原子上的取代产生化学上稳定的分子。短语“任选取代的”意指未取代的或取代的。术语“取代的”意指氢原子被取代基移除和置换。单个二价取代基例如氧代基可置换两个氢原子。

[0681] 术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m是整数,并且指示碳的数目。实例包括C₁₋₄、C₁₋₆等。

[0682] 单独或与其它术语组合使用的术语“烷基”是指可以是直链或支链的饱和烃基团。术语“C_{n-m}烷基”是指具有n至m个碳原子的烷基。烷基在形式上对应于烷烃,其中一个C-H键通过烷基与化合物的其余部分的连接点被置换。在一些实施方案中,烷基含有1至6个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于化学基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。

[0683] 单独或与其它术语组合使用的术语“烯基”是指对应于具有一个或多个碳-碳双键的烷基的直链或支链烃基团。烯基在形式上对应于烯烃,其中一个C-H键通过烯基与化合物的其余部分的连接点被置换。术语“C_{n-m}烯基”是指具有n至m个碳的烯基。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。示例烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0684] 单独或与其它术语组合使用的术语“炔基”是指对应于具有一个或多个碳-碳三键的烷基的直链或支链烃基团。炔基在形式上对应于炔烃,其中一个C-H键通过烷基与化合物

的其余部分的连接点被置换。术语“ C_{n-m} 炔基”是指具有 n 至 m 个碳的炔基。示例炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6个、2至4个或2至3个碳原子。

[0685] 单独或与其它术语组合使用的术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基在形式上对应于烷烃,其中两个C-H键通过亚烷基与化合物的其余部分的连接点被置换。术语“ C_{n-m} 亚烷基”是指具有 n 至 m 个碳原子的亚烷基。亚烷基的实例包括但不限于乙-1,2-二基、乙-1,1-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基等。

[0686] 单独或与其它术语组合使用的术语“烷氧基”是指式-O-烷基的基团,其中所述烷基定义如上。术语“ C_{n-m} 烷氧基”是指这样的烷氧基,其烷基具有 n 至 m 个碳。示例烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中,烷氧基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。术语“ C_{n-m} 二烷氧基”是指式-O-(C_{n-m} 烷基)-O-的连接基团,其烷基具有 n 至 m 个碳。示例二烷氧基包括-OCH₂CH₂O-和OCH₂CH₂CH₂O-。在一些实施方案中, C_{n-m} 二烷氧基的两个O原子可与同一B原子连接以形成5或6元杂环烷基。

[0687] 术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0688] 单独或与其它术语组合使用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团,其也可书写为C(O)。

[0689] 术语“氰基”或“腈”是指式-C≡N的基团,其也可书写为-CN。

[0690] 单独或与其它术语组合使用的术语“卤代基”或“卤素”是指氟代基、氯代基、溴代基和碘代基。在一些实施方案中,“卤代基”是指选自F、Cl或Br的卤素原子。在一些实施方案中,卤代基是F。

[0691] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子已被卤素原子置换的烷基。术语“ C_{n-m} 卤代烷基”是指具有 n 至 m 个碳原子和至少一个至最多 $\{2(n-m)+1\}$ 个卤素原子的 C_{n-m} 烷基,卤素原子可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,卤素原子是氟原子。在一些实施方案中,卤代烷基具有1至6或1至4个碳原子。示例卤代烷基包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅等。在一些实施方案中,卤代烷基是氟烷基。

[0692] 单独或与其它术语组合使用的术语“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基的基团,其中卤代烷基定义如上。术语“ C_{n-m} 卤代烷氧基”是指这样的卤代烷氧基,其卤代烷基具有 n 至 m 个碳。示例卤代烷氧基包括三氟甲氧基等。在一些实施方案中,卤代烷氧基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0693] 术语“氧代基”是指这样的氧原子,其作为二价取代基当与碳连接时形成羰基,或者与杂原子连接形成亚砷或砷基团或N-氧化物基团。在一些实施方案中,杂环基团可任选被1或2个氧代基(=O)取代基取代。

[0694] 术语“硫离子基(sulfido)”是指这样的硫原子,其作为二价取代基当与碳连接时形成硫代羰基(C=S)。

[0695] 关于成环N原子的术语“氧化的”是指成环N-氧化物。

[0696] 关于成环S原子的术语“氧化的”是指成环磺酰基或成环亚磺酰基。

[0697] 术语“芳族”是指具有一个或多个具有芳族特征(即,具有 $(4n+2)$ 个离域 π (pi)电子,其中 n 是整数)的多不饱和环的碳环或杂环。

[0698] 单独或与其它术语组合使用的术语“芳基”是指芳族烃基团,其可以是单环或多环的(例如,具有2个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括例如苯基、萘基等。在一些实施方案中,芳基具有6至约10个碳原子。在一些实施方案中,芳基具有6个碳原子。在一些实施方案中,芳基具有10个碳原子。在一些实施方案中,芳基是苯基。在一些实施方案中,芳基是萘基。

[0699] 单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任何成环N均可以是N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基具有5-14个包括碳原子在内的环原子和1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-10个包括碳原子在内的环原子和1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-6个环原子和1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基是五元或六元杂芳基环。在其它实施方案中,杂芳基是八元、九元或十元稠合双环杂芳基环。示例杂芳基包括但不限于吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、唑基(azolyl)、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl)、喹啉基、异喹啉基、萘啶基(包括1,2-、1,3-、1,4-、1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,3-和2,6-萘啶)、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基等。在一些实施方案中,杂芳基是吡啶酮(例如,2-吡啶酮)。

[0700] 五元杂芳基环是具有五个环原子的杂芳基,其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性五元环杂芳基包括噻吩基(thienyl)、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0701] 六元杂芳基环是具有六个环原子的杂芳基,其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性六元环杂芳基有吡啶基、吡嗪基、噻啶基、三嗪基、异吲哚基和哒嗪基。

[0702] 单独或与其它术语组合使用的术语“环烷基”是指非芳族烃环体系(单环、双环或多环),包括环化的烷基和烯基。术语“C_{n-m}环烷基”是指具有n至m个环成员碳原子的环烷基。环烷基可包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)基团和螺环。环烷基可具有3、4、5、6或7个成环碳(C₃₋₇)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环成员、3至5个环成员或3至4个环成员。在一些实施方案中,环烷基是单环的。在一些实施方案中,环烷基是单环的或双环的。在一些实施方案中,环烷基是C₃₋₆单环状环烷基。环烷基的成环碳原子可任选被氧化以形成氧代基或硫离子基。环烷基也包括亚环烷基。在一些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基的定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即,具有共同的键)的芳族环的部分,例如环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的环烷基可通过任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降茛基、降蒎基、降萘基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基等。在一些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0703] 单独或与其它术语组合使用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环体系,其可任选含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分,其具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员,并且其具有4-10个环成员、4-7个环成员或4-6个环成员。术语“杂环烷基”内包括单环4、5、6和7元杂环烷基。杂环烷基可包括单环或双环(例如,具有两个稠环或桥环)或螺环状环体系。在一些实施方案中,杂环烷基是具有1、2或3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选被氧化以形成氧代基或硫离子基或其它氧化连键(例如C(O)、S(O)、C(S)或S(O)₂、N-氧化物等),或者氮原子可以被季铵化。杂环烷基可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至2个双键。杂环烷基的定义中也包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即,具有共同键)的芳族环的部分,例如吡啶、吗啉、氮杂环庚三烯等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的杂环烷基可通过任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。杂环烷基的实例包括2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基;吡咯烷基;六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基;1,6-二氢吡啶基;吗啉基;氮杂环丁基;哌嗪基;和4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基。

[0704] 在某些地方,定义或实施方案是指特定的环(例如氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除另指出外,这些环可与任何环成员连接,条件为不超过原子的价态。例如,氮杂环丁烷环可在环的任何位置连接,而氮杂环丁-3-基环在位置3连接。

[0705] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除另指出外,意图涵盖所有立体异构体,如对映异构体和非对映异构体。可以光学活性或外消旋形式分离含有不对称取代的碳原子的本发明的化合物。本领域中已知如何由非光学活性起始物制备光学活性形式的方法,如通过外消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所述的化合物中,并且本发明涵盖所有这类稳定的异构体。描述了本发明的化合物的顺式和反式几何异构体,并且可将它们分离为异构体的混合物或分开的异构体形式。

[0706] 可通过本领域中已知的多种方法中的任何一种来进行化合物的外消旋混合物的拆分。一种方法包括使用作为光学活性的成盐有机酸的手性拆分酸进行分级重结晶。用于分级重结晶方法的合适拆分剂有例如光学活性的酸,如D和L形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性的樟脑磺酸,如β-樟脑磺酸。适合分级结晶方法的其它拆分剂包括立体异构纯形式的α-甲基苄胺(例如,S和R形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基乙醇胺、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0707] 也可通过在填充有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行外消旋混合物的拆分。本领域技术人员可以确定合适的洗脱溶剂组成。

[0708] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有(R)-构型。在其它实施方案中,化合物具有(S)-构型。在具有不只一个手性中心的化合物中,除另指出外,化合物中的每个手性中心可独立地呈(R)或(S)。

[0709] 本发明的化合物也包括互变异构形式。互变异构形式是由单键与相邻双键的交换连同伴随的质子迁移产生的。互变异构形式包括呈具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态的质子移变互变异构体。示例质子移变互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-酰亚胺酸对、

内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和其中质子可占据杂环体系的两个或更多个位置的环状形式,例如1H-和3H-咪唑;1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑;1H-和2H-异吡啶;以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡状态,或者通过适当的取代在空间上锁定于一种形式。

[0710] 本发明的化合物还可包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的原子。例如,氢的同位素包括氕和氘。本发明的化合物的一个或多个组成原子可以被天然或非天然丰度的原子的同位素置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氕原子。例如,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可以被氘置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括两个或更多个氕原子。在一些实施方案中,化合物包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氕原子。将同位素包括到有机化合物中的合成方法是本领域中已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 和 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位素标记的化合物可用于各种研究,如NMR光谱、代谢实验和/或测定。

[0711] 用较重的同位素如氘进行取代由于代谢稳定性更高而可以提供某些治疗优点,例如体内半衰期增加或剂量需求减少,因此在一些情况下可能是优选的。(A. Kerekes等人, J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu等人, J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。

[0712] 如本文所用的术语“化合物”旨在包括所描述的结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。该术语也意指本发明的化合物,不管它们是例如以合成方式、通过生物过程(例如,代谢或酶转化)还是其组合制备的。

[0713] 所有化合物及其药学上可接受的盐都可与其它物质如水和溶剂(例如,水合物和溶剂合物)一起存在,或者可以被分离出来。当处于固态时,本文所述的化合物及其盐可以各种形式存在,并且可例如呈溶剂合物的形式,包括水合物。化合物可呈任何固态形式,如多晶型物或溶剂合物,因此除另有明确指示外,说明书中提到化合物及其盐应被理解为涵盖该化合物的任何固态形式。

[0714] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其盐是基本上分离的。所谓“基本上分离的”意指该化合物至少部分地或基本上自其形成或检测到的环境分开。部分分离可包括例如富含本发明的化合物的组合物。基本上分离可包括按重量计含有至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%或至少约99%的本发明的化合物或其盐的组合物。

[0715] 短语“药学上可接受的”在本文中用来指在合理的医学判断范围内适合与人和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0716] 如本文所用的表述“环境温度”和“室温”是本领域中所理解的,并且通常是指大约为进行反应的室内温度的温度,例如反应温度,例如约20°C至约30°C的温度。

[0717] 本发明还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式而对母体化

合物进行改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱盐或有机盐;等等。本发明的药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。可通过常规的化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成本发明的药学上可接受的盐。一般地,这类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;一般地,非水介质如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)是优选的。合适的盐的一览表可见于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第1418页; Berge等人, J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19; 和Stahl等人, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)。在一些实施方案中, 本文所述的化合物包括N-氧化物形式。

[0718] 合成

[0719] 本发明的化合物(包括其盐)可采用已知的有机合成技术来制备, 并且可根据多种可能的合成路线中的任一种来合成, 如下面的方案中的合成路线。

[0720] 制备本发明的化合物的反应可在合适的溶剂中进行, 有机合成领域的技术人员可以很容易地选择溶剂。合适的溶剂在反应进行的温度下(例如温度范围可以从溶剂的冻结温度到溶剂的沸点温度)可基本上不与起始物(反应物)、中间体或产物反应。可在一种溶剂或不只一种溶剂的混合物中进行给定的反应。根据特定的反应步骤, 可由技术人员选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

[0721] 本发明的化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以很容易确定需要进行保护和脱保护以及选择适当的保护基团。在例如以下文献中有保护基团的化学描述: Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith等人, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版(Wiley, 2007); Petursson等人, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74 (11), 1297; 和Wuts等人, Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版(Wiley, 2006)。

[0722] 可根据本领域中已知的任意合适的方法来监测反应。例如, 可通过光谱手段监测产物形成, 如核磁共振光谱法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱法, 或者通过色谱方法, 如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)。

[0723] 下面的方案提供关于制备本发明的化合物的一般指导。本领域技术人员将要理解的是, 可采用有机化学的一般知识来改动或优化方案中所示的制备方法, 以制备本发明的各种化合物。

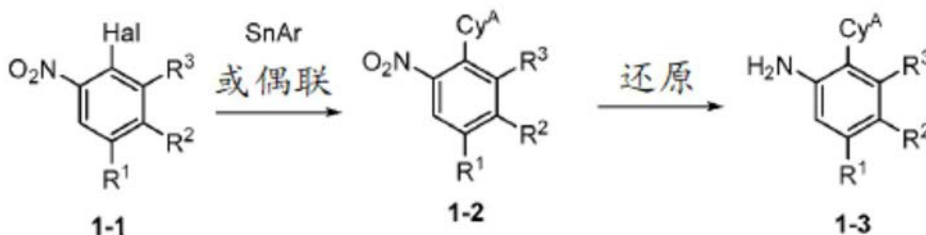
[0724] 可例如采用如下面的方案中所示的制程来制备式(I)和(I')的化合物。

[0725] 可采用如方案1中所示的制程来制备式(I)和(I')的化合物。在方案1中描述的制程中, 式1-1的化合物的卤代基取代基可用于通过多种方法来安置 Cy^A 取代基, 例如通过用适当的胺亲核试剂与合适的碱(例如, 三乙胺或DIPEA)在合适的溶剂(例如, DMF、DMSO、二噁烷)中进行亲核置换, 或者通过合适的交叉偶联反应, 得到式1-2的化合物。合适的交叉偶联反应包括但不限于Buchwald偶联(例如, 在环钯配合物预催化剂如RuPhod Pd G2存在下)和

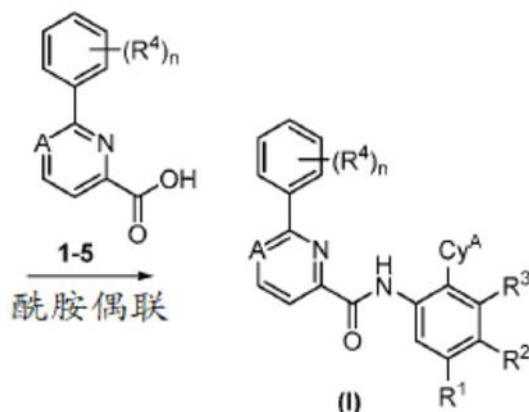
Negishi或Suzuki偶联(例如,在环钯配合物预催化剂如Xphos Pd G2存在下)。不同交叉偶联程序的实例包括Stille(ACS Catalysis 2015,5,3040-3053)、Suzuki(Tetrahedron 2002,58,9633-9695)、Sonogashira(Chem.Soc.Rev.2011,40,5084-5121)、Negishi(ACS Catalysis 2016,6,1540-1552)、Buchwald-Hartwig胺化(Chem.Sci.2011,2,27-50)和Cu催化胺化(Org.React.2014,85,1-688)等等。

[0726] 用适当的还原剂(例如,在氯化铵存在下的铁或在Pd/C催化剂存在下的氢气)还原硝基,得到式1-3的化合物。用式1-5的酸(例如使用HATU和碱如Hunig碱)进行酰胺键形成,得到所需的式(I)或(I')的化合物。

[0727] 方案1

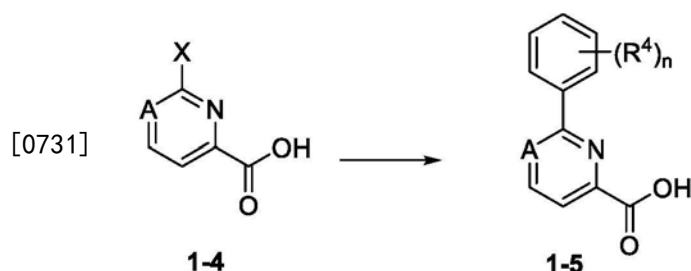


[0728]



[0729] 可采用交叉偶联如Suzuki(例如,在环钯配合物预催化剂如Xphos Pd G2存在下)或Stille(例如,在钯催化剂如 $(PPh_3)_2PdCl_2$ 和碱如三乙胺存在下)由式1-4的化合物来制备式1-5的酸。

[0730] 方案2



[0732] HPK1激酶

[0733] 研究已确定HPK1是T细胞和B细胞激活的负调控子(Hu, M.C.等人, Genes Dev, 1996.10(18):第2251-64页; Kiefer, F.等人, EMBO J, 1996.15(24):第7013-25页)。在体外经抗CD3刺激,HPK1缺陷小鼠T细胞显示出显著增加的TCR近端信号传导激活、增强的IL-2产生和过度增殖(Shui, J.W.等人, Nat Immunol, 2007.8(1):第84-91页)。与T细胞类似,HPK1

敲除B细胞在KLH免疫后产生水平高得多的IgM和IgG亚型,并且可能由于BCR信号传导增强而表现出过度增殖。Wang, X. 等人, *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : 第11037-48页。从机理上讲,在TCR或BCR信号传导期间,HPK1由LCK/ZAP70 (T细胞) 或SYK/LYN (B细胞) 介导的Tyr379磷酸化及其随后与衔接蛋白SLP-76 (T细胞) 或BLNK (B细胞) 的结合所激活 (Wang, X. 等人, *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : 第11037-48页)。激活的HPK1使Ser376上的SLP-76或Thr152上的BLNK磷酸化,导致信号传导分子14-3-3的募集和最终泛素化介导的SLP-76或BLNK的降解 (Liou, J. 等人, *Immunity*, 2000. 12 (4) : 第399-408页; Di Bartolo, V. 等人, *J Exp Med*, 2007. 204 (3) : 第681-91页)。由于SLP-76和BLNK对TCR/BCR介导的信号传导激活 (例如ERK、磷脂酶C γ 1、钙通量和NFAT激活) 至关重要,因此HPK1介导的这些衔接蛋白的下调提供了一种负反馈机制,以在T细胞或B细胞激活期间减弱信号传导强度 (Wang, X. 等人, *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : 第11037-48页)。

[0734] 与野生型DC相比,来自HPK1敲除小鼠的骨髓来源的树突细胞 (BDMC) 显示共刺激分子 (例如CD80/CD86) 的表达更高,且促炎性细胞因子 (IL-12、TNF- α 等) 的产生增强,并且表现出在体外和体内刺激T细胞增殖的优越能力 (Alzabin, S. 等人, *J Immunol*, 2009. 182 (10) : 第6187-94页)。这些数据表明HPK1也是树突细胞激活的重要负调控子 (Alzabin, S. 等人, *J Immunol*, 2009. 182 (10) : 第6187-94页)。然而,作为HPK-1介导的DC激活的负调控的信号传导机制仍有待阐明。

[0735] 相比之下,HPK1似乎是调控T细胞 (Treg) 的抑制功能的正调控子 (Sawadikosol, S. 等人, *The journal of immunology*, 2012. 188 (补编1) : 第163页)。HPK1缺陷小鼠Foxp3+ Treg在抑制TCR诱导的效应T细胞增殖方面有缺陷,而在TCR结合之后反常地获得产生IL-2的能力 (Sawadikosol, S. 等人, *The Journal of Immunology*, 2012. 188 (补编1) : 第163页)。这些数据表明HPK1是Treg功能和外周自我耐受性的重要调控子。

[0736] HPK1还参与PGE2介导的CD4+ T细胞激活的抑制 (Ikegami, R. 等人, *J Immunol*, 2001. 166 (7) : 第4689-96页)。US 2007/0087988中公布的研究表明,暴露于CD4+ T细胞中的生理浓度的PGE2增加了HPK1激酶活性,并且这种效应是通过PEG2诱导的PKA激活来介导。HPK1缺陷T细胞的增殖对PGE2的抑制效应具有抗性 (参见US2007/0087988)。因此,PGE2介导的HPK1的激活可能代表调节免疫应答的新颖调控途径。

[0737] 本公开提供通过使HPK1与本公开的化合物或其药学上可接受的盐接触来调节 (例如,抑制) HPK1活性的方法。在一些实施方案中,接触可以是对患者施用本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗性施用以在癌症中增强、刺激和/或增加免疫力。例如,治疗与抑制HPK1相互作用相关的疾病或病症的方法可包括对有需要的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。本公开的化合物可单独使用,与其它药剂或疗法组合使用,或者作为佐剂或新佐剂用于治疗包括癌症在内的疾病或病症。对于本文所述的用途,可使用本公开的任何化合物,包括其任何实施方案。

[0738] 可使用本公开的化合物治疗的癌症的实例包括但不限于骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌 (carcinoma of the endometrium)、子宫内膜癌 (endometrial cancer)、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病 (Hodgkin's Disease)、非霍奇金淋巴瘤、食道

癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓样白血病、慢性骨髓样白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、儿童期实体肿瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或尿道癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊椎轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱发的癌症(包括由石棉诱发的癌症))以及所述癌症的组合。

[0739] 在一些实施方案中,可用本公开的化合物治疗的癌症包括黑色素瘤(例如,转移性恶性黑色素瘤)、肾癌(例如透明细胞癌)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、三阴性乳腺癌、结肠癌和肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)。另外,本公开包括可使用本公开的化合物抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0740] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的癌症包括但不限于实体肿瘤(例如,前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、成胶质细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液学癌症(例如,淋巴瘤、白血病,如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤)以及所述癌症的组合。

[0741] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包括但不限于血液学癌症、肉瘤、肺癌、胃肠癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神经系统癌症、妇科癌症和皮肤癌。

[0742] 示例性血液学癌症包括淋巴瘤和白血病,如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞性白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增殖性疾病(例如,原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET))、骨髓增生异常综合征(MDS)、T细胞急性成淋巴细胞性淋巴瘤(T-ALL)、多发性骨髓瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤和伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

[0743] 示例性肉瘤包括软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、纤维瘤、脂肪瘤、错构瘤和畸胎瘤。

[0744] 示例性肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、软骨瘤样错构瘤和间皮瘤。

[0745] 示例性胃肠癌包括食道癌(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌(carcinoma)、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)和结肠直肠癌。

[0746] 示例性泌尿生殖道癌包括肾癌(腺癌、威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor)[肾母细胞

瘤))、膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)和睾丸癌(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤)。

[0747] 示例性肝癌包括肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤和血管瘤。

[0748] 示例性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨纤维瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤

[0749] 示例性神经系统癌症包括颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、胚组织瘤(松果体瘤)、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、许旺氏细胞瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)和脊髓癌(神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)以及神经母细胞瘤和Lhermitte-Duclos病。

[0750] 示例性妇科癌症包括子宫癌(子宫内膜癌)、宫颈癌(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良)、卵巢癌(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、粒层-膜细胞肿瘤、Sertoli-Leydig细胞肿瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)和输卵管癌(癌(carcinoma))。

[0751] 示例性皮肤癌包括黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、梅克尔细胞皮肤癌、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕瘤。在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包括但不限于镰状细胞病(例如,镰状细胞贫血)、三阴性乳腺癌(TNBC)、骨髓增生异常综合征、睾丸癌、胆道癌、食道癌和尿路上皮癌。

[0752] 示例性头颈癌包括成胶质细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鳞状细胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻癌和鼻侧癌、甲状腺癌和甲状旁腺癌。

[0753] 在一些实施方案中,HPK1抑制剂可用于治疗产生PGE2的肿瘤(例如Cox-2过表达肿瘤)和/或产生腺苷的肿瘤(CD73和CD39过表达肿瘤)。已在诸如结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和肺癌的许多肿瘤中检测到Cox-2的过表达,其中其与不良预后相关联。已在诸如RAJI(伯基特淋巴瘤)和U937(急性前单核细胞白血病)的血液学癌症模型中以及在患者的母细胞中报道了COX-2的过表达。CD73在包括结肠癌、肺癌、胰腺癌和卵巢癌在内的各种人类癌中上调。重要的是,CD73的较高表达水平与肿瘤新血管形成、侵袭性和转移以及与乳腺癌患者的存活时间较短相关。

[0754] 如本文所用,术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指定部分集合到一起,使得它们在物理上足够接近以相互作用。

[0755] 可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,最优选人。

[0756] 短语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的在组织、系统、动物、个体或人体中引发生物学反应或药物反应的活性化合物或药剂的量。

[0757] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”是指以下各项中的一者或多者:

(1) 抑制疾病;例如在正经历疾病、疾患或病症或显示出疾病、疾患或病症的病理或症状的个体中抑制所述疾病、疾患或病症(即阻止病理和/或症状的进一步发展);和(2)减轻疾病;例如在正经历疾病、疾患或病症或显示出疾病、疾患或病症的病理或症状的个体中减轻所述疾病、疾患或病症(即逆转病理和/或症状),如降低疾病的严重程度。

[0758] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于预防或降低发生本文中提到的任何疾病的风险;例如,在可能易患疾病、疾患或病症但尚未经历或表现出所述疾病的病理或症状的个体中预防或降低发生所述疾病、疾患或病症的风险。

[0759] 组合疗法

[0760] I. 免疫检查点疗法

[0761] 在一些实施方案中,本文提供的HPK1抑制剂可与一种或多种免疫检查点抑制剂组合,用于治疗如本文所述的癌症。本公开的化合物可与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用。示例性免疫检查点抑制剂包括针对免疫检查点分子如CD20、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精氨酸酶、CD137(也称为4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137的刺激性检查点分子。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT和VISTA的抑制性检查点分子。在一些实施方案中,本文提供的本公开的化合物可与选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR β 抑制剂的一种或多种药剂组合使用。

[0762] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可与免疫检查点分子例如OX40、CD27、GITR和CD137(也称为4-1BB)的一种或多种激动剂组合使用。

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

[0764] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗-PD-1单克隆抗体是纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475)、度伐单抗(Imfinzi®)、皮地珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122或AMP-224。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是MGA012。在一些实施方案中,抗PD1抗体是SHR-1210。其它抗癌剂包括抗体治疗剂,如4-1BB(例如乌瑞鲁单抗(urelumab)、乌托米鲁单抗(utomilumab))。

[0765] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(也称为RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A或MEDI4736。

[0766] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1和PD-L1的抑制剂,例如抗PD-1/PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1/PD-L1是MCLA-136。

[0767] 在一些实施方案中,所述抑制剂是MCLA-145。

[0768] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)、曲美目单抗

(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

[0769] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CSF1R的抑制剂,例如抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体是IMC-CS4或RG7155。

[0770] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体是BMS-986016、LAG525、IMP321、GSK2831781或INCAGN2385。

[0771] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体是INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0772] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是GITR抑制剂,例如抗GITR抗体。在一些实施方案中,抗GITR抗体是TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

[0773] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是OX40的激动剂,例如OX40激动剂抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗OX40抗体是INCAGN01949、MEDI0562、MEDI6469、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0774] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD20的抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体是奥比妥珠单抗(obinutuzumab)或利妥昔单抗(rituximab)。

[0775] 本公开的化合物可与双特异性抗体组合使用。在一些实施方案中,双特异性抗体的结构域之一靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGF β 受体。

[0776] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与一种或多种代谢酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中,代谢酶抑制剂是IDO1、TDO或精氨酸酶的抑制剂。IDO1抑制剂的实例包括依帕卡司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099和LY338196。精氨酸酶抑制剂的实例是CB-1158。

[0777] 如全文所提供,另外的化合物、抑制剂、药剂等可与本发明化合物组合在单一或连续剂型中,或者它们可作为单独的剂型同时或顺序施用。

[0778] II. 癌症疗法

[0779] 癌细胞生长和存活可受多个信号传导途径影响。因此,将不同的酶/蛋白质/受体抑制剂组合起来治疗这类疾患是有用的,这些抑制剂对它们调节活性的靶标表现出不同的偏好。可与本公开的化合物组合的药剂的实例包括PI3K-AKT-mTOR途径的抑制剂、Raf-MAPK途径的抑制剂、JAK-STAT途径的抑制剂、 β 连环蛋白途径的抑制剂、notch途径的抑制剂、hedgehog途径的抑制剂、Pim激酶的抑制剂以及蛋白质伴侣和细胞周期进展的抑制剂。靶向不止一个信号传导途径(或不止一种参与给定信号传导途径的生物分子)可降低在细胞群体中产生抗药性的可能性和/或减少治疗的毒性。

[0780] 本公开的化合物可与一种或多种其它的酶/蛋白质/受体抑制剂组合使用,用于治疗诸如癌症的疾病。癌症的实例包括实体肿瘤和液体肿瘤,如血癌。例如,本公开的化合物可与以下激酶的一种或多种抑制剂组合用于治疗癌症: Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、f1t-1、FGFR1、FGFR2、

FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/F1t2、F1t4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。在一些实施方案中，本公开的化合物可与以下抑制剂中的一种或多种组合用于治疗癌症。可与本公开的化合物组合用于治疗癌症的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂 (FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4，例如AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、德立替尼 (lucitanib)、多韦替尼 (dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、INCB54828、INCB62079和INCB63904)、JAK抑制剂 (JAK1和/或JAK2，例如鲁索替尼 (ruxolitinib)、巴瑞替尼 (baricitinib) 或INCB39110)、IDO抑制剂 (例如，依帕卡司他和NLG919)、LSD1抑制剂 (例如，GSK2979552、INCB59872和INCB60003)、TDO抑制剂、PI3K- δ 抑制剂 (例如，INCB50797和INCB50465)、PI3K- γ 抑制剂如PI3K- γ 选择性抑制剂、CSF1R抑制剂 (例如，PLX3397和LY3022855)、TAM受体酪氨酸激酶 (Tyro-3、Ax1和Mer)、血管生成抑制剂、白介素受体抑制剂、溴区和额外末端家族成员抑制剂 (例如，溴区结构域抑制剂或BET抑制剂，如OTX015、CPI-0610、INCB54329和INCB57643) 和腺苷受体拮抗剂或其组合。HDAC的抑制剂，如帕比司他 (panobinostat) 和伏立诺他 (vorinostat)。c-Met的抑制剂，如奥纳珠单抗 (onartumzumab)、替伐尼布 (tivantinib) 和INC-280。BTK的抑制剂，如依鲁替尼 (ibrutinib)。mTOR的抑制剂，如雷帕霉素 (rapamycin)、西罗莫司 (sirolimus)、替西罗莫司 (temsirolimus) 和依维莫司 (everolimus)。Raf的抑制剂，如维莫非尼 (vemurafenib) 和达拉非尼 (dabrafenib)。MEK的抑制剂，如曲美替尼 (trametinib)、司美替尼 (selumetinib) 和GDC-0973。Hsp90的抑制剂 (例如，坦螺旋霉素 (tanespimycin))、细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂 (例如，帕博西尼 (palbociclib))、PARP的抑制剂 (例如，奥拉帕尼 (olaparib)) 和Pim激酶的抑制剂 (LGH447、INCB053914和SGI-1776) 也可与本公开的化合物组合。

[0781] 本公开的化合物可与一种或多种用于治疗疾病如癌症的剂组合使用。在一些实施方案中，所述剂是烷化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷化剂的实例包括苯达莫司汀 (bendamustine)、氮芥类、乙烯亚胺衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脲和三氮烯、尿嘧啶氮芥、氯甲川 (chlormethine)、环磷酰胺 (CytosanTM)、异环磷酰胺、美法仑 (melphalan)、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷 (pipobroman)、三亚乙基-三聚氰胺、三亚乙基硫代磷酸、白消安 (busulfan)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、链脲佐菌素 (streptozocin)、达卡巴嗪 (dacarbazine) 和替莫唑胺 (temozolomide)。在一些实施方案中，蛋白酶体抑制剂是卡非佐米 (carfilzomib)。在一些实施方案中，皮质类固醇是地塞米松 (dexamethasone, DEX)。在一些实施方案中，免疫调节剂是来那度胺 (lenalidomide, LEN) 或泊马度胺 (pomalidomide, POM)。

[0782] 本公开的化合物可进一步与例如通过化学疗法、放射疗法、肿瘤靶向疗法、辅助疗法、免疫疗法或外科手术治疗癌症的其它方法组合使用。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗 (例如，干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、过继性T细胞转移、作为T细胞激活促进剂的CAR (嵌合抗原受体) T细胞治疗、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子，包括沙利度胺 (thalidomide) 或JAK1/2抑制剂等。所述化合物可与一种或多种抗癌药物如化学治疗剂组合施用。示例化学治疗剂包括以下中的任何一种：阿巴瑞克 (abarelix)、阿比特龙 (abiraterone)、阿法替尼 (afatinib)、阿柏西普 (aflibercept)、阿地白介素 (aldesleukin)、阿仑单抗 (alemtuzumab)、阿利维甲酸 (alitretinoin)、别嘌吟

醇、六甲蜜胺、安吡啶、阿那曲唑 (anastrozole)、阿非迪霉素 (aphidicolin)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿西替尼 (axitinib)、阿扎胞苷、贝伐单抗 (bevacizumab)、贝沙罗汀 (bexarotene)、巴瑞替尼、比卡鲁胺 (bicalutamide)、博莱霉素 (bleomycin)、硼替佐必 (bortezomib)、硼替佐米 (bortezomib)、布立尼布 (brivanib)、布帕尼西 (buparlisib)、静脉注射用白消安、口服白消安、卡鲁睾酮 (calusterone)、抗癌妥 (camptosar)、卡培他滨 (capecitabine)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀、西地尼布 (cediranib)、西妥昔单抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥、顺铂 (cisplatin)、克拉屈滨 (cladribine)、氯法拉滨 (clofarabine)、克唑替尼 (crizotinib)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪 (dacarbazine)、达克替尼 (dacomitinib)、放线菌素D (dactinomycin)、达肝素钠 (dalteparin sodium)、达沙替尼 (dasatinib)、放线菌素D、道诺霉素 (daunorubicin)、地西他滨 (decitabine)、地加瑞克 (degarelix)、地尼白介素 (denileukin)、地尼白介素2 (denileukin diftitox)、脱氧助间型霉素 (deoxycoformycin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、多西他赛 (docetaxel)、多柔比星 (doxorubicin)、屈洛昔芬 (droloxafine)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、依库丽单抗 (eculizumab)、恩扎鲁胺 (enzalutamide)、表鬼臼毒素 (epidophyllotoxin)、表柔比星 (epirubicin)、埃博霉素 (epothilones)、埃罗替尼 (erlotinib)、雌莫司汀 (estramustine)、磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate)、依托泊苷、依西美坦 (exemestane)、柠檬酸芬太尼 (fentanyl citrate)、非格司亭 (filgrastim)、氟尿苷、氟达拉滨 (fludarabine)、氟尿嘧啶、氟他胺 (flutamide)、氟维司群 (fulvestrant)、吉非替尼 (gefitinib)、吉西他滨 (gemcitabine)、吉妥珠单抗奥唑米星 (gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、醋酸组胺瑞林 (histrelin acetate)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、伊达比星 (idarubicin)、艾达拉里斯 (idelalisib)、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate)、干扰素 α -2a、伊立替康 (irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼 (lapatinib ditosylate)、来那度胺、来曲唑 (letrozole)、亚叶酸、醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)、左旋咪唑、洛莫司汀、麦克劳胺 (meclizolamine)、醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲氧沙林 (methoxsalen)、光神霉素 (mithramycin)、丝裂霉素C (mitomycin C)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、苯丙酸诺龙 (nandrolone phenpropionate)、诺维本 (navelbine)、耐昔妥珠单抗 (necitumumab)、奈拉滨 (nelarabine)、来那替尼 (neratinib)、尼罗替尼 (nilotinib)、尼鲁米特 (nilutamide)、诺非单抗 (nofetumomab)、奥舍瑞林 (oserelin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、帕尼单抗 (panitumumab)、帕唑帕尼 (pazopanib)、培门冬酶 (pegaspargase)、培非格司亭 (pegfilgrastim)、培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium)、喷司他丁 (pentostatin)、匹拉利塞 (pilaralisib)、哌泊溴烷、普卡霉素 (plicamycin)、普纳替尼 (ponatinib)、吡菲尔钠 (porfimer)、泼尼松 (prednisone)、丙卡巴肼 (procarbazine)、奎纳克林 (quinacrine)、兰尼单抗 (ranibizumab)、拉布立酶 (rasburicase)、瑞格拉非尼 (regorafenib)、雷洛昔芬 (reloxafine)、雷利米得 (revlimid)、利妥昔单抗、鲁索替尼、索拉非尼 (sorafenib)、链脲菌素 (streptozocin)、舒尼替尼 (sunitinib)、马来酸舒尼替尼、他莫西芬 (tamoxifen)、替加氟 (tegafur)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷 (teniposide)、睾内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派 (thiotepa)、拓扑替康 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫单抗

(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0783] 其它抗癌剂包括抗体治疗剂如曲妥珠单抗(赫赛汀(Herceptin))、针对共刺激分子如CTLA-4的抗体(例如,伊匹单抗或曲美目单抗)、针对4-1BB的抗体、针对PD-1和PD-L1的抗体或针对细胞因子(IL-10、TGF- β 等)的抗体。可与本公开的化合物组合用于治疗癌症或感染如病毒感染、细菌感染、真菌感染和寄生虫感染的针对PD-1和/或PD-L1的抗体的实例包括但不限于纳武单抗、派姆单抗、MPDL3280A、MEDI-4736和SHR-1210。

[0784] 其它抗癌剂包括与细胞增殖病症相关的激酶的抑制剂。这些激酶包括但不限于Aurora-A、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、肝配蛋白受体激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk和SGK。

[0785] 其它抗癌剂还包括阻断免疫细胞迁移的抗癌剂,如包括CCR2和CCR4的趋化因子受体的拮抗剂。

[0786] 本公开的化合物可进一步与一种或多种抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂或治疗性抗体组合使用。类固醇包括但不限于17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟羟甲睾酮、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、甲基睾酮、泼尼松龙、曲安西龙(triamcinolone)、氯烯雌醚、羟孕酮、氨基葡萄糖(aminogluthetimide)和乙酸甲羟孕酮。

[0787] 本公开的化合物也可与洛那法尼(lonafarnib)(SCH6636)、替吡法尼(tipifarnib)(R115777)、L778123、BMS 214662、替扎他滨(tezacitabine)(MDL 101731)、Sml1、三氮平(triapine)、地多西(didox)、屈米多西(trimidox)和艾米多西(amidox)组合使用。

[0788] 式(I)、(I')或如本文所述的任何式的化合物、如任何权利要求中叙述和本文所述的化合物或其盐可与另一种免疫原性剂组合,如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白质、肽和碳水化合物分子)、细胞和用编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞。可以使用的肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽,如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽,或经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞。

[0789] 式(I)、(I')或如本文所述的任何式的化合物、如任何权利要求中叙述和本文所述的化合物或其盐可与用于治疗癌症的疫苗接种方案组合使用。在一些实施方案中,肿瘤细胞被转导以表达GM-CSF。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自牵涉于人类癌症的病毒如人类乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)和卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)的蛋白质。在一些实施方案中,本公开的化合物可与肿瘤特异性抗原组合使用,如分离自肿瘤组织本身的热休克蛋白。在一些实施方案中,式(I)、(I')或如本文所述的任何式的化合物、如任何权利要求中叙述和本文所述的化合物或其盐可与树突细胞免疫组合以激活高效的抗肿瘤反应。

[0790] 本公开的化合物可与将表达Fe α 或Fe γ 受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的双特异性大环肽组合使用。本公开的化合物也可与激活宿主免疫反应性的大环肽组合。

[0791] 本公开的化合物可与骨髓移植组合使用,用于治疗多种造血源性肿瘤。

[0792] 预期与本公开的化合物组合使用的合适抗病毒剂可包括核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂及其它抗病毒药物。

[0793] 示例的合适NRTI包括齐多夫定(zidovudine)(AZT);地达诺新(didanosine)(ddI);扎西他滨(zalcitabine)(ddC);司他夫定(stavudine)(d4T);拉米夫定(lamivudine)(3TC);阿巴卡韦(abacavir)(1592U89);阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(lobucavir)(BMS-180194);BCH-10652;恩曲他滨(emitricitabine)[(-)-FTC]; β -L-FD4(也称为 β -L-D4C,且命名为 β -L-2',3'-二脱氧-5-氟-胞苷);DAPD((-)- β -D-2,6,-二氨基-嘌呤二氧戊环);和洛德腺苷(lodenosine)(FddA)。典型的合适NNRTI包括奈韦拉平(nevirapine)(BI-RG-587);地拉韦啉(delaviradine)(BHAP,U-90152);依法韦仑(efavirenz)(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);以及(+)-胡桐内酯A(NSC-675451)和B。典型的合适蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(saquinavir)(Ro 31-8959);利托那韦(ritonavir)(ABT-538);茚地那韦(indinavir)(MK-639);奈非那韦(nelfinavir)(AG-1343);安普那韦(amprenavir)(141W94);拉西那韦(lasinavir)(BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1549。其它抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林(ribavirin)、IL-2、IL-12、喷他夫西(pentafuside)和伊萨姆(Yissum)项目第11607号。

[0794] 当对患者施用不止一种药剂时,它们可以同时、分开、顺序或组合施用(例如,对于不止两种剂)。

[0795] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与INCB086550组合使用。

[0796] 制剂、剂型和施用

[0797] 本公开的化合物当用作药物时可以药物组合物的形式施用。因此本公开提供了一种组合物,其包含式(I)、(I')或如本文所述的任何式的化合物、如任何权利要求中叙述和本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或其任何实施方案和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。这些组合物可以药学领域中熟知的方式制备,并且可通过多种途径施用,这取决于是否指示要局部治疗还是全身治疗以及要治疗的区域。施用可以是外用(包括透皮施用、表皮施用、经眼施用和对粘膜施用,包括鼻内递送、阴道递送和直肠递送)、肺部施用(例如,通过吸入或吹入粉剂或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内施用或鼻内施用)、口服或肠胃外施用。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内注射或输注;或颅内施用,例如鞘内或脑室内施用。肠胃外施用可以单次推注剂量的形式进行,或者可例如通过连续灌注泵进行。用于外用施用的药物组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规的药物载体、水溶液、粉剂或油性基质、增稠剂等可能是必要的或可取的。

[0798] 本发明还包括药物组合物,其含有作为活性成分的本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂相组合。在一些实施方案中,所述组合物适合外用施用。在制备本发明的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂进行稀释,或者封闭在例如胶囊、小袋、纸或其它容器形式这样的载体中。当赋形剂充当稀释剂时,其可以是充当活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体物质。因此,组合物的形式可以是片剂、丸剂、粉剂、菱形锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如最多10重量%活性化合物的软膏、软明胶胶

囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉剂。

[0799] 在制备制剂时,可将活性化合物研磨以提供适当的粒度,之后才与其它成分组合。如果活性化合物基本上不溶,则可将其研磨至粒度小于200目。如果活性化合物基本上是水溶性的,则可通过研磨来调节粒度,以提供在制剂中基本上均匀分布,例如约40目。

[0800] 可采用已知的研磨程序对本发明的化合物进行研磨,如湿法研磨,以获得适于片剂形成和适于其它制剂类型的粒度。可通过本领域中已知的制程制备本发明的化合物的细碎(纳米颗粒)制剂,参见例如WO 2002/000196。

[0801] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。可通过采用本领域中已知的程序配制本发明的组合物,以便在对患者施用后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0802] 在一些实施方案中,药物组合物包含硅化微晶纤维素(SMCC)和至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,硅化微晶纤维素包含约98%的微晶纤维素和约2%的二氧化硅w/w。

[0803] 在一些实施方案中,组合物是包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的持续释放组合物。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自微晶纤维素、乳糖一水合物、羟丙基甲基纤维素和聚环氧乙烷的组分。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及微晶纤维素、乳糖一水合物和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及微晶纤维素、乳糖一水合物和聚环氧乙烷。在一些实施方案中,组合物进一步包含硬脂酸镁或二氧化硅。在一些实施方案中,微晶纤维素是Avicel PH102™。在一些实施方案中,乳糖一水合物是Fast-flo 316™。在一些实施方案中,羟丙基甲基纤维素是羟丙基甲基纤维素2208K4M(例如,Methocel K4 M Premier™)和/或羟丙基甲基纤维素2208K100LV(例如,Methocel K00LV™)。在一些实施方案中,聚环氧乙烷是聚环氧乙烷WSR 1105(例如,Polyox WSR 1105™)。

[0804] 在一些实施方案中,采用湿法制粒制程制备组合物。在一些实施方案中,采用干法制粒制程制备组合物。

[0805] 可将组合物配制成单位剂型,每个剂型含有约5至约1,000mg(1g)、更通常为约100mg至约500mg活性成分。在一些实施方案中,每一剂量含有约10mg活性成分。在一些实施方案中,每一剂量含有约50mg活性成分。在一些实施方案中,每一剂量含有约25mg活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为单一剂量用于人受试者及其他哺乳动物的物理上分立的单位,每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性物质与合适的药物赋形剂的联合。

[0806] 用于配制药组合物的组分是高纯度的,并且基本上不含可能有害的污染物(例如,至少是国家食品级的,通常至少是分析级的,更典型至少是药物级的)。特别是对于人服用,优选按照如美国食品与药物管理局的适用规章中限定的良好生产规范标准来生产或配

制组合物。例如,合适的制剂可以是无菌的和/或基本上等渗的和/或完全符合美国食品与药物管理局的所有良好生产规范章程。

[0807] 活性化合物可在宽剂量范围内有效,并且通常以治疗有效量施用。然而要理解的是,实际施用的化合物量通常由医师根据相关情况进行确定,包括要治疗的疾患、选择的施用途径、实际施用的化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0808] 本发明的化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康状况和病状以及处方医师的判断而变化。本发明的化合物在药物组合物中的比例或浓度可根据许多因素而变化,包括剂量、化学特性(例如,疏水性)和施用途径。例如,本发明的化合物可提供在用于肠胃外施用的含有约0.1至约10%w/v化合物的生理缓冲水溶液中。一些典型的剂量范围是每天约1 μ g/kg体重至约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围是每天约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。剂量有可能取决于诸如以下的变量:疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状态、选定化合物的相对生物学功效、赋形剂的配方及其施用途径。可由得自体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线外推出有效剂量。

[0809] 为制备固体组合物如片剂,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明的化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提到这些预制剂组合物均匀时,活性成分通常均匀分散遍布于组合物中,使得组合物可以很容易地被细分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。然后将此固体预制剂细分成含有例如约0.1至约1000mg本发明的活性成分的上述类型的单位剂型。

[0810] 本发明的片剂或丸剂可经包衣或以其它方式混配以获得能提供延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂量和外剂量组分,后者呈在前者之上的包膜形式。这两种组分可由肠溶层隔开,该肠溶层用来抵抗在胃中崩解,并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种物质可用于这类肠溶层或包衣,这类物质包括许多聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的物质的混合物。

[0811] 可掺入本发明的化合物和组合物以用于口服或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油混悬液和含食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳液以及酞剂和类似的药物媒介物。

[0812] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液以及粉剂。液体或固体组合物可含有如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,通过口服或鼻呼吸途径施用组合物以获得局部或全身效果。可通过使用惰性气体将组合物雾化。可直接呼吸来自雾化装置的雾化溶液,或者可将雾化装置附接于面罩、帐幕或间歇正压呼吸机。可由以适当方式递送制剂的装置口服或经鼻施用溶液、混悬液或粉剂组合物。

[0813] 外用制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏可含有水和选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等的一种或多种疏水载体。乳膏的载体组合物可基于水与甘油和一种或多种其它组分例如单硬脂酸甘油酯、PEG-单硬脂酸甘油酯及鲸蜡硬脂醇组合。可使用异丙醇和水合适地与其它组分举例如甘油、羟乙基纤维素等组合来配制凝胶。在一些实施方案中,外用制剂含有至少约0.1重量%、至少约0.25重量%、至少约0.5重量%、至少约1重量%、至少约2重量%或至少约5重量%的本发明的化合物。可合

适地将外用制剂包装在例如100g的管中,所述管任选关联有治疗选定适应症例如银屑病或其它皮肤病状的说明书。

[0814] 对患者施用的化合物或组合物的量将根据所施用的药物、施用的目的如预防或治疗、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,对已经罹患疾病的患者施用足以治愈或至少部分地遏制所述疾病及其并发症的的症状的量的组合物。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况以及通过主治医师根据诸如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素进行判断。

[0815] 对患者施用的组合物可呈上述药物组合物的形式。这些组合物可通过常规的灭菌技术进行灭菌,或者可以进行无菌过滤。可将水溶液包装供原样使用,或者冻干,在施用之前将冻干的制剂与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常将在3与11之间,更优选为5至9,且最优选为7至8。将要理解的是,使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将导致药物盐的形成。

[0816] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康状况和病状以及处方医师的判断而变化。本发明的化合物在药物组合物中的比例或浓度可根据许多因素而变化,包括剂量、化学特性(例如,疏水性)和施用途径。例如,本发明的化合物可提供在用于肠胃外施用的含有约0.1至约10%w/v化合物的生理缓冲水溶液中。一些典型的剂量范围是每天约1 μ g/kg体重至约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围是每天约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。剂量有可能取决于诸如以下的变量:疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状态、选定化合物的相对生物学功效、赋形剂的配方及其施用途径。可由得自体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线外推出有效剂量。

[0817] 标记化合物和测定方法

[0818] 本发明的另一方面涉及本公开的标记化合物(放射标记、荧光标记等),它们不仅可用于成像技术,而且也可用于体外和体内测定,用于定位和定量包括人在内的组织样本中的HPK1蛋白,以及通过抑制标记化合物的结合来鉴别HPK1配体。取代本公开的化合物的一个或多个原子也可用于产生有差别的ADME(吸附、分布、代谢和排泄)。因此,本发明包括含有这类标记或取代化合物的HPK1结合测定。

[0819] 本公开进一步包括本公开的同位素标记化合物。“同位素”或“放射标记”化合物是本公开的化合物,其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常存在于自然界中的(即,天然存在的)原子质量或质量数的原子置换或取代。可结合到本公开的化合物中的合适放射性核素包括但不限于²H(氘,也写成D)、³H(氚,也写成T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I和¹³¹I。例如,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可以被氘原子置换(例如,式(I)或(I')的C₁₋₆烷基的一个或多个氢原子可任选被氘原子取代,如-CD₃取代-CH₃)。在一些实施方案中,式(I)或(I')中的烷基可以是全氘化的。

[0820] 本文提供的化合物的一个或多个组成原子可以被天然或非天然丰度的原子的同位素置换或取代。在一些实施方案中,所述化合物包括至少一个氘原子。在一些实施方案中,所述化合物包括两个或更多个氘原子。在一些实施方案中,所述化合物包括1-2、1-3、1-4、1-5或1-6个氘原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子均可被氘原子置换或取

代。

[0821] 将同位素包括到有机化合物中的合成方法是本领域中已知的 (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971); The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 和 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位素标记化合物可用于各种研究, 如 NMR 光谱、代谢实验和/或测定。

[0822] 用较重的同位素如氘进行取代可由于代谢稳定性更高而提供某些治疗优点, 例如体内半衰期增加或剂量需求减少, 且因此在一些情况下可能是优选的。(参见例如 A. Kerekes 等人, J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu 等人, J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。特别地, 在一个或多个代谢位点进行取代可提供一种或多种治疗优点。

[0823] 结合到本发明放射标记化合物中的放射性核素将取决于该放射标记化合物的具体应用。例如, 对于体外腺苷受体标记和竞争测定, 结合³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I 或 ³⁵S 的化合物可能是有用的。对于放射成像应用, ¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或 ⁷⁷Br 可能是有用的。

[0824] 要理解的是, “放射标记” 或 “标记化合物” 是已结合至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中, 放射性核素选自由 ³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 和 ⁸²Br 组成的组。

[0825] 本公开可进一步包括将放射性同位素结合到本公开的化合物中的合成方法。将放射性同位素结合到有机化合物中的合成方法是本领域中熟知的, 并且本领域普通技术人员将会很容易确认适用于本公开的化合物的方法。

[0826] 本发明的标记化合物可用于鉴别和/或评估化合物的筛选测定。例如, 经标记的新合成或鉴别的化合物 (即, 测试化合物) 可通过经由跟踪标记监测其与 HPK1 接触时的浓度变化来评估其结合 HPK1 蛋白的能力。例如, 可对测试化合物 (标记的) 评估其减少结合另一种已知与 HPK1 蛋白结合的化合物 (即, 标准化合物) 的能力。因此, 测试化合物与标准化合物竞争与 HPK1 蛋白结合的能力直接与其结合亲和力相关。相反, 在一些其它筛选测定中, 标准化合物被标记, 而测试化合物未被标记。因此, 监测标记的标准化合物的浓度, 以便评估标准化合物与测试化合物之间的竞争性, 从而确定测试化合物的相对结合亲和力。

[0827] 试剂盒

[0828] 本公开还包括可用于例如治疗或预防与 HPK1 的活性相关的疾病或病症如癌症或感染的药物试剂盒, 其包括一个或多个容器, 所述容器含有包含治疗有效量的式 (I)、(I') 或其任何实施方案的化合物的药物组合物。如对于本领域技术人员而言显而易见的那样, 这类试剂盒可进一步包括各种常规药物试剂盒组分中的一种或多种, 举例如含一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器等。试剂盒中还可以包括插页或标签形式的说明书, 其指示要施用的组分的量、关于施用的指导和/或关于混合组分的指导。

[0829] 将借助于具体实施例对本发明进行更详细的描述。提供以下实施例是用于说明的目的, 并不意图以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易认识到可以对各种非关键参数进行变动或修改以产生基本上相同的结果。根据本文描述的至少一种测定已发现, 实施例的化合物抑制 HPK1 的活性。

[0830] 实施例

[0831] 以下提供本发明的化合物的实验程序。制备的一些化合物的制备型LC-MS纯化在Waters质量指导型分级系统上进行。文献中已经详细描述了操作这些系统的基本设备设置、方案和控制软件。参见例如“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K.Blom, J.Combi.Chem., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K.Blom, R.Sparks, J.Doughty, G.Everlof, T.Haque, A.Combs, J.Combi.Chem., 5, 670 (2003); 和“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Combi.Chem., 6, 874-883 (2004)。通常使分离的化合物经受分析液相色谱质谱(LCMS)以进行纯度检查。

[0832] 通常在以下条件下使分离的化合物经受分析液相色谱质谱(LCMS)以进行纯度检查: 仪器: Agilent 1100系列, LC/MSD; 柱: Waters Sunfire™ C₁₈ 5μm粒度, 2.1x 5.0mm; 缓冲液: 流动相A: 在水中0.025% TFA, 以及流动相B: 乙腈; 梯度为在3分钟内2%至80%的B, 流速为2.0mL/分钟。

[0833] 如实施例中所示, 也通过具有MS检测器的反相高效液相色谱法(RP-HPLC)或快速色谱法(硅胶)在制备规模上分离一些制备的化合物。典型的制备型反相高效液相色谱法(RP-HPLC)柱条件如下:

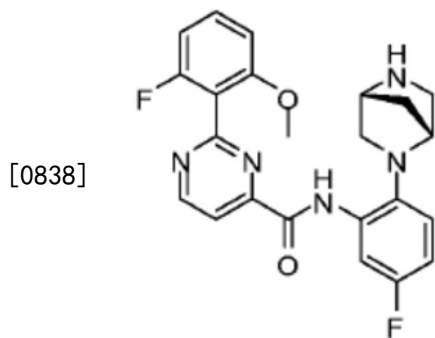
[0834] pH=2纯化: Waters Sunfire™ C₁₈ 5μm粒度, 19x 100mm柱, 用流动相A: 在水中0.1% TFA(三氟乙酸)和流动相B: 乙腈进行洗脱; 流速为30mL/分钟, 采用如文献中描述的化合物特异性方法优化方案对每种化合物优化分离梯度[参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)]。典型地, 30x 100mm柱所用的流速为60mL/分钟。

[0835] pH=10纯化: Waters XBridge C₁₈ 5μm粒度, 19x 100mm柱, 用流动相A: 在水中0.15% NH₄OH和流动相B: 乙腈进行洗脱; 流速为30mL/分钟, 采用如文献中描述的化合物特异性方法优化方案对每种化合物优化分离梯度[参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)]。典型地, 30x 100mm柱所用的流速为60mL/分钟。

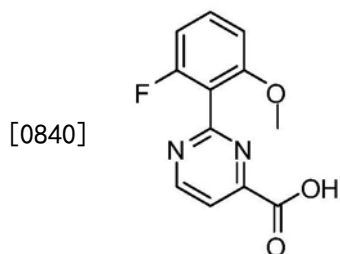
[0836] 本文可使用以下缩写: AcOH(乙酸); Ac₂O(乙酸酐); aq.(水溶液); atm.(大气压); Boc(叔丁氧羰基); BOP((苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐); br(宽); Cbz(羧基苄基); calc.(计算); d(双重峰); dd(双重双重峰); DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯); DCM(二氯甲烷); DIAD(叠氮二甲酸N,N'-二异丙酯); DIEA(N,N-二异丙基乙胺); DIPEA(N,N-二异丙基乙胺); DIBAL(二异丁基氢化铝); DMF(N,N-二甲基甲酰胺); Et(乙基); EtOAc(乙酸乙酯); FCC(快速柱色谱法); g(克); h(小时); HATU(N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐); HCl(盐酸); HPLC(高效液相色谱法); Hz(赫兹); J(耦合常数); LCMS(液相色谱-质谱法); LDA(二异丙基氨基锂); m(多重峰); M(摩尔); mCPBA(3-氯过氧苯甲酸); MS(质谱法); Me(甲基); MeCN(乙腈); MeOH(甲醇); mg(毫克); min.(分钟); mL(毫升); mmol(毫摩尔); N(正); nM(纳摩尔); NMP(N-甲基吡咯烷酮); NMR(核磁共振谱);

OTf (三氟甲磺酸酯); Ph (苯基); pM (皮摩尔); RP-HPLC (反相高效液相色谱法); r.t. (室温); s (单重峰); t (三重峰或叔); TBS (叔丁基二甲基甲硅烷基); tert (叔); tt (三重三重峰); TFA (三氟乙酸); THF (四氢呋喃); μg (微克); μL (微升); μM (微摩尔); wt% (重量百分比)。盐水是饱和氯化钠水溶液。真空是在真空下。

[0837] 实施例1. N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

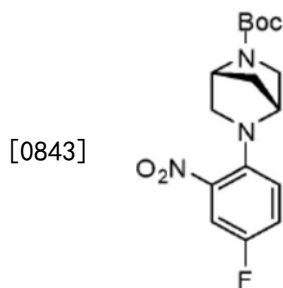


[0839] 步骤1. 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸



[0841] 将2-氯嘧啶-4-甲酸(9.0g, 56.8mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(11.58g, 68.1mmol)、XPhosPd G2(1.340g, 1.703mmol)和磷酸三钾(24.10g, 114mmol)的混合物与1,4-二噁烷(100mL)和水(20.00mL)合并。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后加热到80℃保持2h。然后将反应混合物冷却到室温,用水处理并用乙酸乙酯稀释。将水相分离,并用1N HCl酸化。过滤收集所得固体并用水洗涤。风干后,将其不经进一步纯化在步骤4中使用。 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=249.2;实测值249.2。

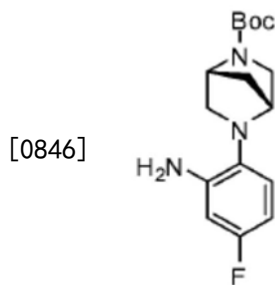
[0842] 步骤2. (1R,4R)-5-(4-氟-2-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0844] 用三乙胺(338 μl , 2.4mmol)处理1,4-二氟-2-硝基苯(257mg, 1.6mmol)和(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(320mg, 1.6mmol)在DMSO(2.5mL)中的溶液。将反应混合物加热到80℃保持3h。冷却到室温后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并用盐水洗涤。将分离的有机相经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_4$

(M+H-C₄H₈)⁺的LCMS计算值:m/z=282.1;实测值282.1。

[0845] 步骤3. (1R,4R)-5-(2-氨基-4-氟苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

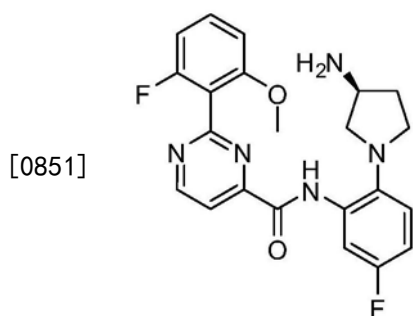


[0847] 将(1R,4R)-5-(4-氟-2-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(545mg,1.6mmol)、铁(451mg,8.1mmol)和氯化铵(518mg,9.7mmol)在THF(2mL)、水(2mL)和甲醇(2mL)中的混合物在60℃下搅拌3h。冷却到室温后,将反应混合物通过硅藻土塞过滤,并用二氯甲烷稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并真空蒸发溶剂。粗产物不经进一步纯化用于下一步。C16H23FN3O2 (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=308.2;实测值:308.2。

[0848] 步骤4. N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

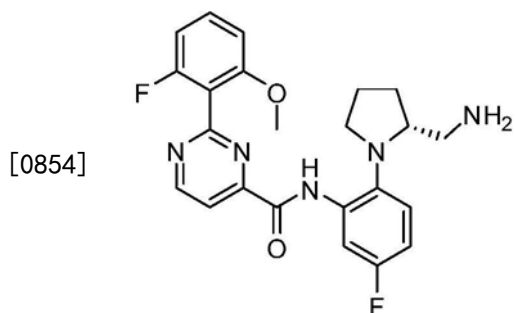
[0849] 将HATU(178mg,0.468mmol)添加到(1R,4R)-5-(2-氨基-4-氟苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(96mg,0.312mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(来自步骤1;78mg,0.312mmol)和DIPEA(109μl,0.625mmol)在DMF(2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用水处理。过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。然后将固体残留物重新溶解在TFA中,并将溶液在室温下搅拌10分钟。然后将混合物用乙腈稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化,以分离标题化合物,为TFA盐。C23H22F2N5O2 (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=438.2;实测值:438.2。

[0850] 实施例2. (S)-N-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



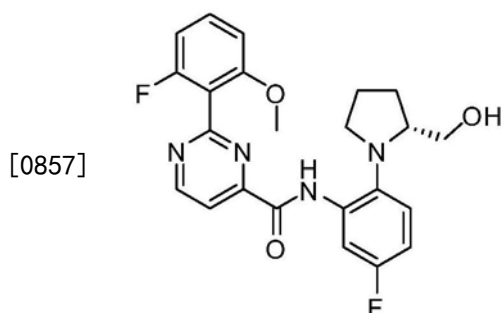
[0852] 根据实施例1中所述的程序,使用(S)-吡咯烷-3-胺代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。C22H22F2N5O2 (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=426.2;实测值:426.3。

[0853] 实施例3. (R)-N-(2-(2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



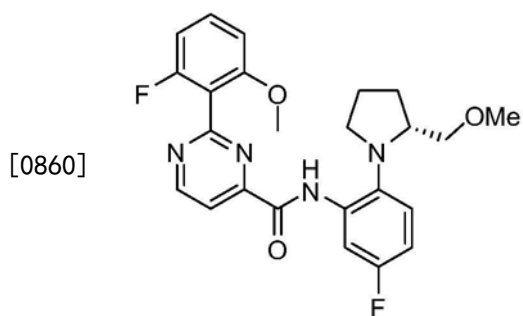
[0855] 根据实施例1中所述的程序,使用(R)-吡咯烷-2-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=440.2;实测值:440.1。

[0856] 实施例4.(R)-N-(5-氟-2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



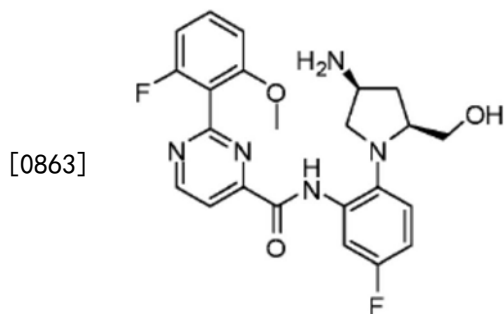
[0858] 根据实施例1中所述的程序,使用(R)-吡咯烷-2-基甲醇代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=441.2;实测值:441.1。

[0859] 实施例5.(R)-N-(5-氟-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



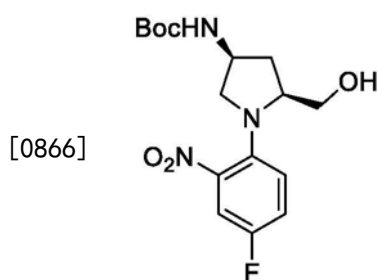
[0861] 根据实施例1中所述的程序,使用(R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{24}H_{25}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=455.2;实测值:455.3。

[0862] 实施例6.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



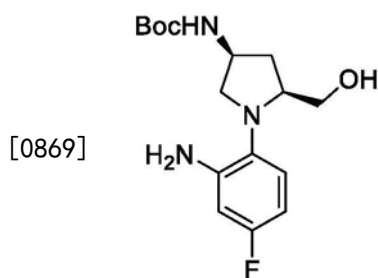
[0864] 根据实施例1中所述的程序(且在下文详述),使用(3S,5S)-5-(羟甲基)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的游离碱和TFA盐。

[0865] 步骤1. ((3S,5S)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0867] 用三乙胺(131 μ L,0.943mmol)处理1,4-二氟-2-硝基苯(68.2 μ L,0.629mmol)和((3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(136mg,0.629mmol)在DMSO(2.5mL)中的溶液,并将反应混合物加热到80 $^{\circ}$ C保持3小时。冷却到室温后,将反应混合物用DCM稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{12}H_{15}FN_3O_5$ (M+H-C₄H₈)⁺的LCMS计算值:m/z=300.1;实测值:300.1。

[0868] 步骤2. ((3S,5S)-1-(2-氨基-4-氟苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

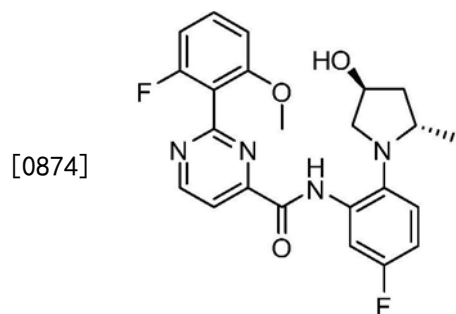


[0870] 将((3S,5S)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.281mmol)、铁(79mg,1.407mmol)和氯化铵(90mg,1.7mmol)在THF(2mL)、水(2mL)和甲醇(2mL)中的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土塞过滤,并用DCM稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{16}H_{25}FN_3O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=326.2;实测值:326.2。

[0871] 步骤3. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

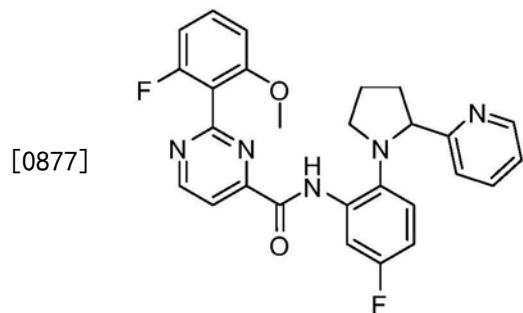
[0872] 将HATU (175mg, 0.461mmol) 添加到 ((3S, 5S)-1-(2-氨基-4-氟苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.307mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酸 (实施例1步骤1的产物, 76mg, 0.307mmol) 和DIPEA (107 μ L, 0.615mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 然后添加水, 并过滤收集沉淀产物, 用水洗涤并风干。将固体溶解在TFA中, 并将所得溶液在室温下搅拌10分钟。然后将溶液用乙腈稀释, 并用制备型LCMS纯化。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=456.2; 实测值:456.3。制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1%NH₄OH的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟)。游离碱:¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.34-9.18 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.60-7.49 (q, J=7.7Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.08-7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 3.78-3.71 (s, 3H), 3.38-3.30 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.17-3.10 (dd, J=11.1, 6.1Hz, 1H), 2.95-2.88 (t, J=7.4Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.35-2.25 (dt, J=14.1, 8.0Hz, 1H), 1.25-1.12 (m, 1H) ppm。制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1% TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) TFA盐:¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.78-10.58 (s, 1H), 9.32-9.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.24-8.08 (m, 2H), 7.93-7.77 (br, J=5.7Hz, 2H), 7.62-7.53 (td, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.53-7.46 (dd, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.02-6.93 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.82-3.73 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.44-2.35 (ddd, J=13.6, 9.1, 7.2Hz, 1H), 1.81-1.71 (dt, J=13.5, 4.3Hz, 1H) ppm。

[0873] 实施例7.N-(5-氟-2-((2S, 4S)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺



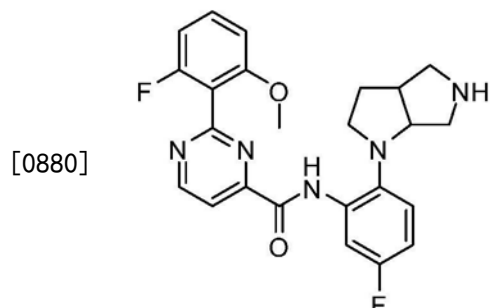
[0875] 根据实施例1中所述的程序, 使用(3S, 5S)-5-甲基吡咯烷-3-醇代替(1R, 4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=441.2; 实测值:441.3。

[0876] 实施例8.N-(5-氟-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺



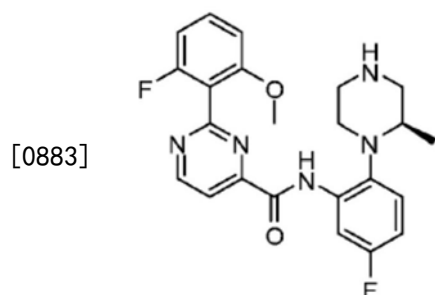
[0878] 根据实施例1中所述的程序,使用2-(吡咯烷-2-基)吡啶代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{27}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=488.2;实测值:488.1。

[0879] 实施例9.N-(5-氟-2-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



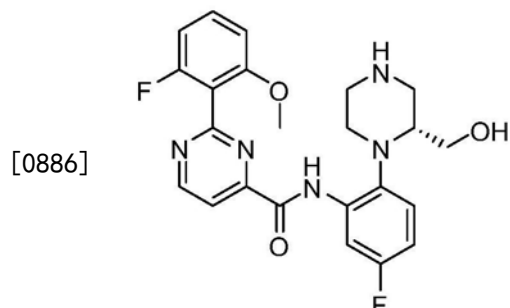
[0881] 根据实施例1中所述的程序,使用六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{24}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=452.2;实测值:452.2。

[0882] 实施例10.(R)-N-(5-氟-2-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



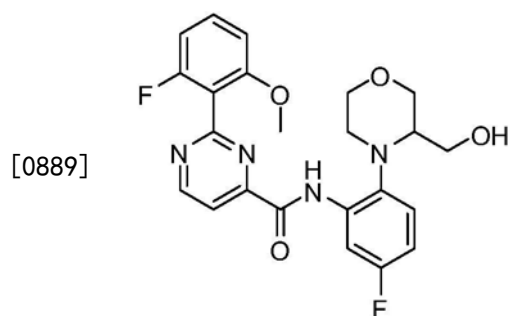
[0884] 根据实施例1中所述的程序,使用(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=440.2;实测值:440.2。

[0885] 实施例11.(R)-N-(5-氟-2-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



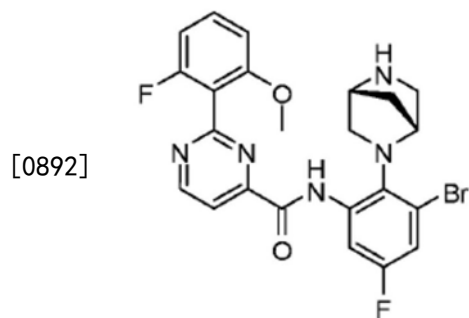
[0887] 根据实施例1中所述的程序,使用(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=456.2;实测值:456.2。

[0888] 实施例12.N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



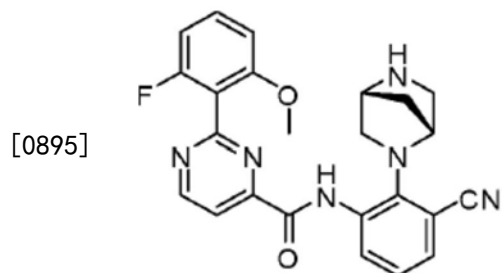
[0890] 根据实施例1中所述的程序,使用吗啉-3-基甲醇代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=457.2;实测值:457.2。

[0891] 实施例13.N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-3-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0893] 根据实施例1中所述的程序,使用1-溴-2,5-二氟-3-硝基苯代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{23}H_{21}BrF_2N_5O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=516.1;实测值:516.1。

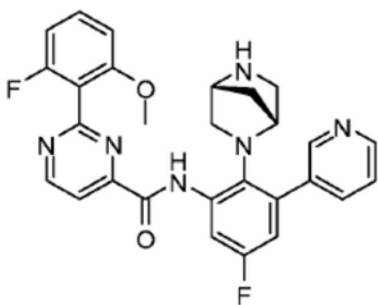
[0894] 实施例14.N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-3-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0896] 根据实施例1中所述的程序,使用2-氟-3-硝基苄腈代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{24}H_{22}FN_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=445.2;实测值:445.2。

[0897] 实施例15.N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

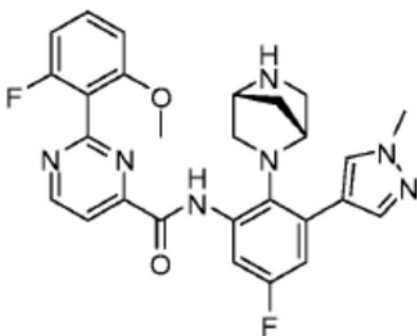
[0898]



[0899] 将(1R,4R)-5-(2-溴-4-氟-6-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(来自实施例13;10mg,0.016mmol)、吡啶-3-基硼酸(4mg,0.032mmol)、XPhosPd G2(1.3mg,1.6 μ mol)和磷酸三钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1mL)和水(0.1mL)合并。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,并将混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却到室温并真空蒸发溶剂。将残留物与TFA(1mL)合并,并在室温下搅拌10分钟。将反应混合物用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化,得到标题化合物的TFA盐。C₂₈H₂₅F₂N₆O₂(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=515.2;实测值:515.3。

[0900] 实施例16.N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

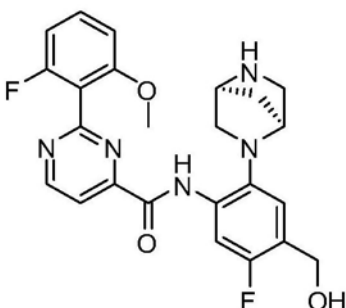
[0901]



[0902] 根据实施例15中所述的程序,使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡唑代替吡啶-3-基硼酸作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。C₂₇H₂₆F₂N₇O₂(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=518.2;实测值:518.3。

[0903] 实施例17.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(羟甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

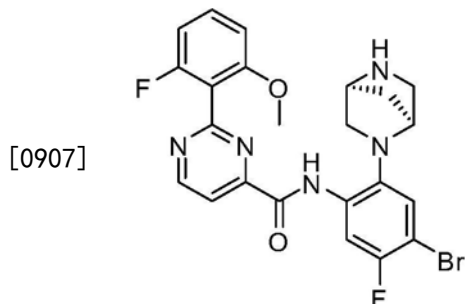
[0904]



[0905] 根据实施例1中所述的程序,使用(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇代替1,4-二氟-2-硝基苯,并使用(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。C₂₄H₂₄F₂N₅O₃

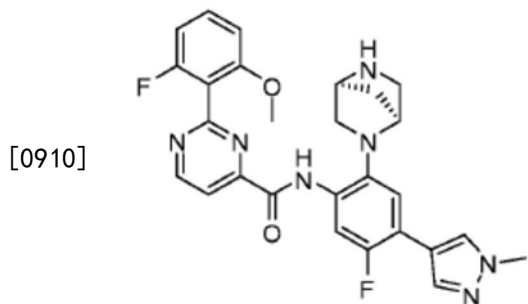
(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=468.2;实测值:468.2。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ10.81-10.70 (s, 1H), 9.33-9.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.19-8.12 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.12-8.04 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.63-7.52 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.38-7.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.13-7.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05-6.95 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.28-5.16 (s, 1H), 4.57-4.42 (s, 2H), 3.82-3.71 (s, 3H), 3.70-3.60 (s, 1H), 3.54-3.46 (s, 1H), 3.26-3.17 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.12-3.04 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.92-2.86 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.67-2.59 (d, J=9.7Hz, 1H), 1.65-1.59 (d, J=9.3Hz, 1H), 1.54-1.38 (d, J=9.1Hz, 1H) ppm。

[0906] 实施例18.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0908] 根据实施例1中所述的程序,使用1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯代替1,4-二氟-2-硝基苯,并使用(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。C₂₃H₂₁BrF₂N₅O₂ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=516.1;实测值:516.1。

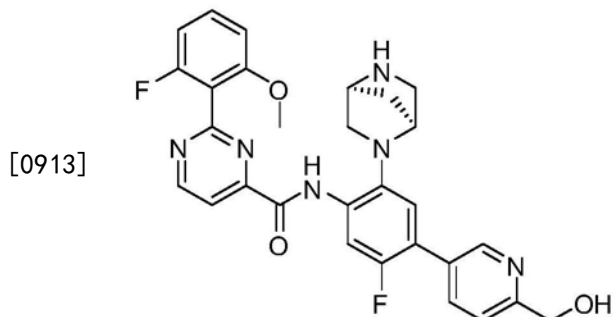
[0909] 实施例19.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0911] 将(1S,4S)-5-(5-溴-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(来自实施例18;10mg,0.016mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡唑(6.8mg,0.032mmol)、XPhosPd G2(1.3mg,1.6μmol)和磷酸三钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1mL)和水(0.1mL)合并。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后在80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却到室温,将溶剂真空蒸发并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化,得到标题化合物的TFA盐。C₂₇H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=518.2;实测值:518.3。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ10.58 (s, 1H), 9.30 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.94 (br, 2H), 8.20-8.15 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J=

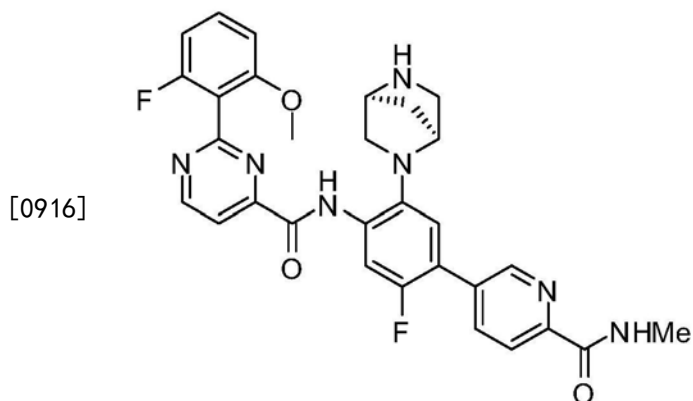
8.5Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.42 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.91 (d, J=10.6Hz, 1H), 1.77 (d, J=10.7Hz, 1H) ppm。

[0912] 实施例20.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0914] 根据实施例19中所述的程序,使用(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲醇代替1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡啶作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{29}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=545.2;实测值:545.3。

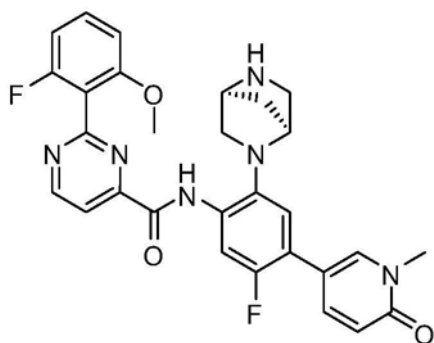
[0915] 实施例21.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0917] 根据实施例19中所述的程序,使用N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶酰胺代替1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡啶作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{30}H_{28}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=572.2;实测值:572.3。

[0918] 实施例22.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

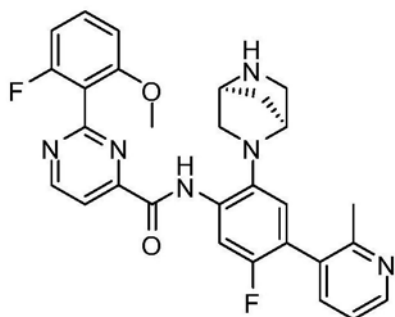
[0919]



[0920] 根据实施例19中所述的程序,使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2(1H)-酮代替1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡啶作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{29}H_{27}F_2N_6O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z = 545.2$;实测值:545.3。

[0921] 实施例23.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

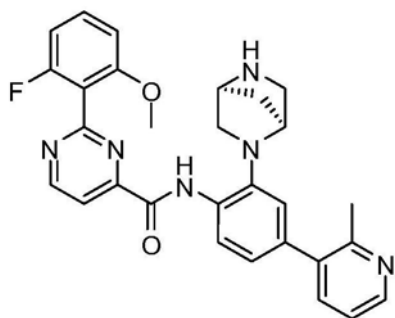
[0922]



[0923] 根据实施例19中所述的程序,使用2-甲基吡啶-3-基硼酸代替1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡啶作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{29}H_{27}F_2N_6O_2 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z = 529.2$;实测值:529.3。

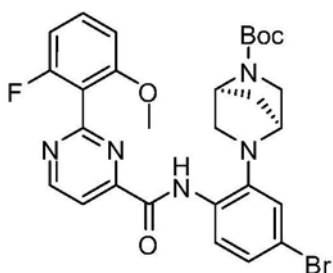
[0924] 实施例24.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[0925]



[0926] 步骤1.(1S,4S)-5-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0927]



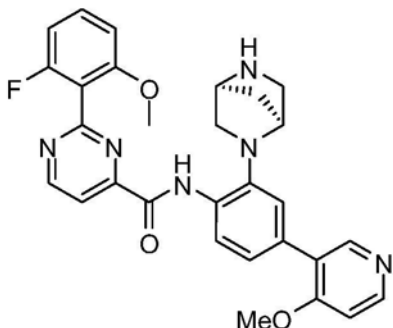
[0928] 根据实施例18中所述的程序,使用4-溴-2-氟-1-硝基苯代替1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=598.2;实测值:598.2。

[0929] 步骤2.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[0930] 将(1S,4S)-5-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(10mg,0.017mmol)、(2-甲基吡啶-3-基)硼酸(4.6mg,0.033mmol)、XPhosPd G2(1.3mg,1.6 μ mol)和磷酸三钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1mL)和水(0.1mL)合并。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后在80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却到室温,将溶剂真空蒸发并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化,得到标题化合物的TFA盐。 $C_{29}H_{28}FN_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=511.2;实测值:511.2。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.54-10.46(s,1H),9.33-9.18(d,J=5.0Hz,1H),9.06-8.91(s,1H),8.80-8.74(s,1H),8.67-8.63(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),8.20-8.14(d,J=5.0Hz,1H),8.14-8.09(d,J=8.2Hz,1H),8.09-7.98(d,J=8.1Hz,1H),7.70-7.61(m,1H),7.61-7.55(td,J=8.4,6.8Hz,1H),7.31-7.27(d,J=1.9Hz,1H),7.21-7.15(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.12-7.06(d,J=8.5Hz,1H),7.06-6.96(t,J=8.8Hz,1H),4.39-4.30(s,1H),4.28-4.17(s,1H),3.84-3.71(s,3H),3.62-3.52(m,1H),3.39-3.34(d,J=11.2Hz,1H),3.34-3.28(m,1H),3.15-3.04(m,1H),2.63-2.58(s,3H),1.97-1.90(dd,J=10.8,2.5Hz,1H),1.84-1.67(m,1H)。

[0931] 实施例25.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

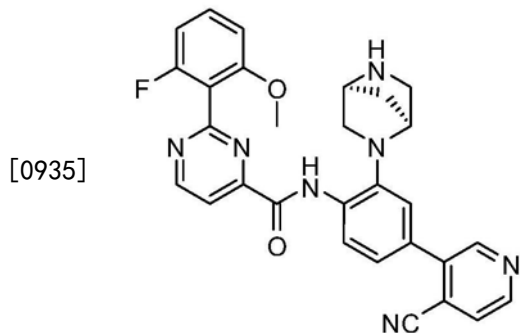
[0932]



[0933] 根据实施例24中所述的程序,使用4-甲氧基吡啶-3-基硼酸代替(2-甲基吡啶-3-基)硼酸作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{29}H_{28}FN_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=527.2;实测值:527.2。

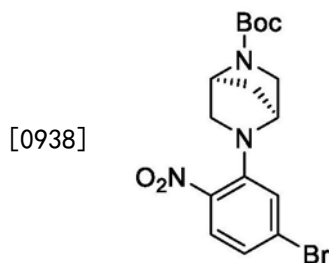
[0934] 实施例26.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-氰基吡啶-3-

基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺



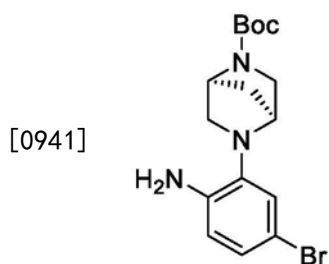
[0936] 根据实施例24中所述的程序(且在下文详述),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 异烟腈代替(2-甲基吡啶-3-基) 硼酸作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。

[0937] 步骤1. (1S,4S)-5-(5-溴-2-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0939] 向4-溴-2-氟-1-硝基苯(500mg,2.3mmol)和(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(451mg,2.3mmol)在DMSO(8mL)中的溶液中添加三乙胺(475 μ l,3.41mmol),并将反应混合物加热到80 $^{\circ}$ C保持2小时。冷却到室温后,添加水并过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。其不经进一步纯化用于下一步。 $C_{16}H_{21}BrN_3O_4$ (M+H) $^{+}$ 的LCMS计算值: $m/z=398.1/400.1$;实测值398.1/400.1。

[0940] 步骤2. (1S,4S)-5-(2-氨基-5-溴苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

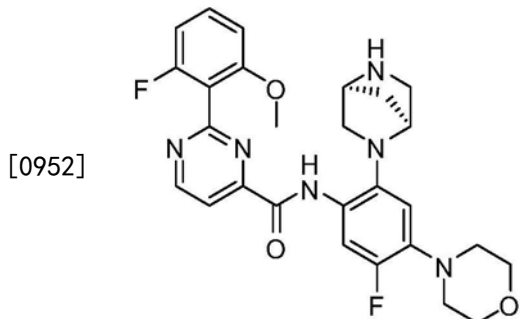


[0942] 将(1S,4S)-5-(5-溴-2-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(914mg,2.295mmol)、铁(684mg,12.25mmol)和氯化铵(786mg,14.70mmol)在THF(5mL)、水(5mL)和甲醇(5mL)中的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。冷却到室温后,将其通过硅藻土塞过滤,并用DCM稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{16}H_{23}BrN_3O_2$ (M+H) $^{+}$ 的LCMS计算值: $m/z=368.1/370.1$;实测值:368.1/370.1。

[0943] 步骤3. (1S,4S)-5-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-

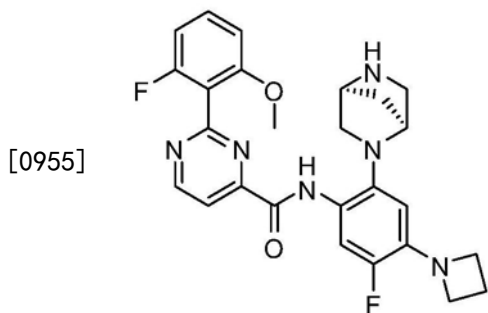
[0950] 根据实施例24中所述的程序,使用1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡唑代替(2-甲基吡啶-3-基)硼酸作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{29}H_{31}FN_7O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=528.2;实测值:528.2。

[0951] 实施例28.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-吗啉代苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



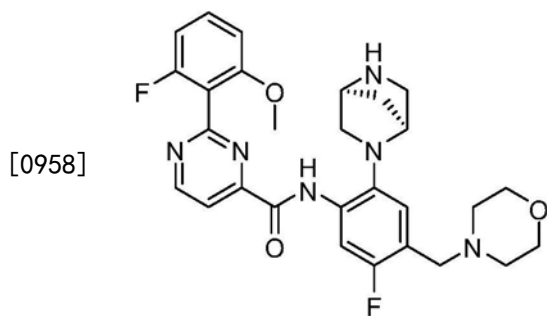
[0953] 将(1S,4S)-5-(5-溴-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(来自实施例18,10mg,0.016mmol)、吗啉(1.4mg,0.016mmol)、RuPhosPd G2(1.2mg,1.6 μ mol)和碳酸铯(10.6mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1mL)合并。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,并在100 $^{\circ}$ C下搅拌3h。将反应混合物冷却到室温,将溶剂真空蒸发并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化,得到标题化合物的TFA盐。 $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=523.2;实测值:523.2。

[0954] 实施例29.N-(4-(氮杂环丁-1-基)-2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

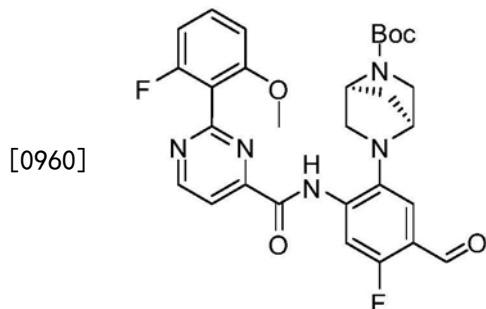


[0956] 根据实施例28中所述的程序,使用氮杂环丁烷代替吗啉作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{26}H_{27}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=493.2;实测值:493.2。

[0957] 实施例30.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0959] 步骤1. (1S,4S)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)咪啉-4-甲酰胺基)-5-甲酰基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

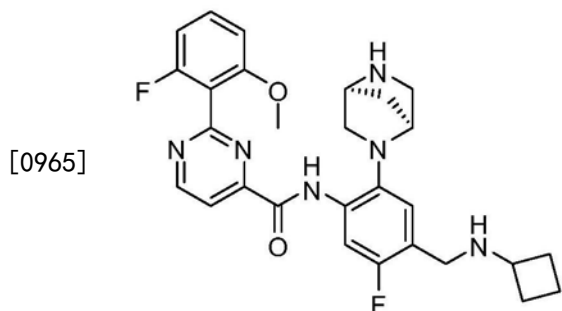


[0961] 将戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) (269mg, 0.634mmol) 添加到 (1S, 4S)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)咪啉-4-甲酰胺基)-5-(羟甲基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (实施例17, 300mg, 0.529mmol) 和吡啶 (51.0 μ l, 0.63mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中。在室温下搅拌1h后, 将溶剂真空蒸发, 并通过 Biotage Isolera™ 纯化粗产物。 $C_{29}H_{30}F_2N_5O_5$ (M+H)⁺ 的 LCMS 计算值 $m/z = 566.2$; 实测值: 566.3。

[0962] 步骤2. N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)咪啉-4-甲酰胺

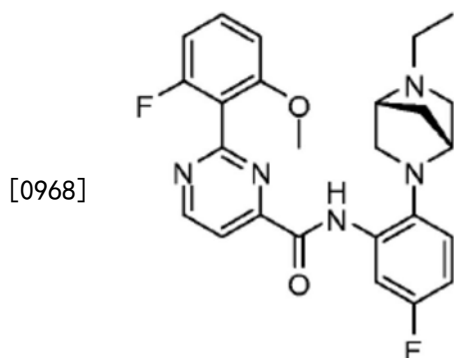
[0963] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (7.5mg, 0.035mmol) 添加到吗啉 (1.5mg, 0.018mmol)、乙酸 (2 μ l, 0.035mmol) 和 (1S,4S)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)咪啉-4-甲酰胺基)-5-甲酰基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (10mg, 0.018mmol) 在二氯乙烷 (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2h, 然后用水处理。用乙酸乙酯萃取水相, 并将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗残留物吸收在 TFA (1mL) 中, 并在室温下搅拌反应30分钟。然后将反应混合物用乙腈稀释, 并用制备型 LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1% TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐。 $C_{28}H_{31}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ 的 LCMS 计算值: $m/z = 537.2$; 实测值: 537.3。

[0964] 实施例31. N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(环丁基氨基)甲基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)咪啉-4-甲酰胺



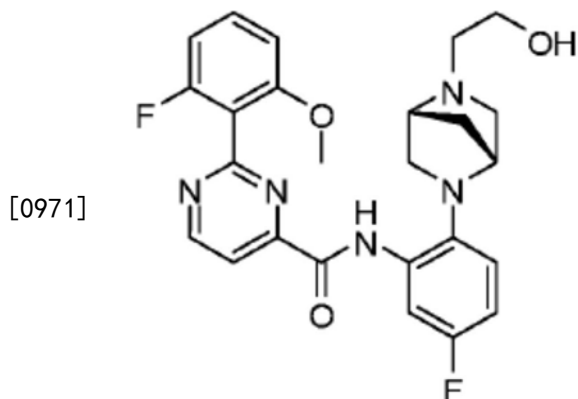
[0966] 根据实施例30中所述的程序,使用环丁胺代替吗啉作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{28}H_{31}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=521.2$;实测值:521.2。

[0967] 实施例32.N-(2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0969] 将三乙酰氧基硼氢化钠(10mg,0.046mmol)添加到乙醛(1mg,0.023mmol)、乙酸(2 μ l,0.035mmol)和N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(来自实施例1;10mg,0.023mmol)在二氯乙烷(1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2h后,将其用乙腈稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化,得到标题化合物的TFA盐。 $C_{25}H_{26}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=466.2$;实测值:466.3。

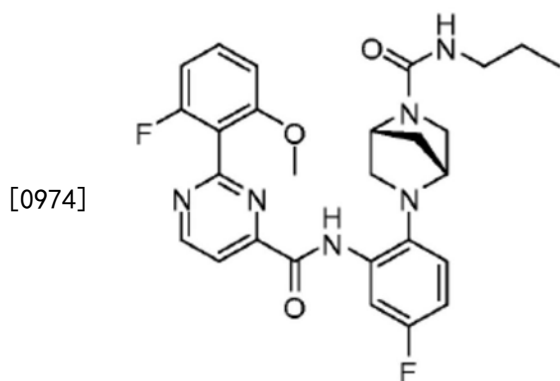
[0970] 实施例33.N-(5-氟-2-((1R,4R)-5-(2-羟乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0972] 将三乙酰氧基硼氢化钠(10mg,0.046mmol)添加到2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(3.98mg,0.023mmol)、乙酸(2 μ l,0.035mmol)和N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(来自实施例1;

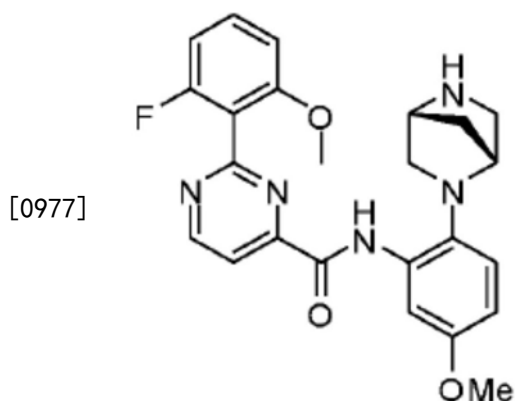
10mg, 0.023mmol) 在二氯乙烷 (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2h 后, 将溶剂真空蒸发, 并将在二噁烷中的 4M HCl 溶液 (1mL) 添加到残留物中。在室温下再搅拌 1h 后, 将反应混合物用乙腈稀释, 并用制备型 LCMS (XBridge C18 柱, 以含有 0.1% TFA 的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为 60mL/分钟) 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐。 $C_{25}H_{26}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ 的 LCMS 计算值: m/z = 482.2; 实测值: 482.2。

[0973] 实施例 34. (1R, 4R) -5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺基) 苯基) -N-丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺



[0975] 将三光气 (4.1mg, 0.014mmol) 添加到 N-(2-((1R, 4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺 (来自实施例 1, 6mg, 0.014mmol) 和三乙胺 (4μl, 0.027mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟后, 添加丙-1-胺 (1.2mg, 0.021mmol), 并将混合物在室温下再搅拌 30 分钟。然后将反应混合物用乙腈稀释, 并用制备型 LCMS (XBridge C18 柱, 以含有 0.1% TFA 的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为 60mL/分钟) 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐。 $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ 的 LCMS 计算值: m/z = 523.2; 实测值: 523.3。

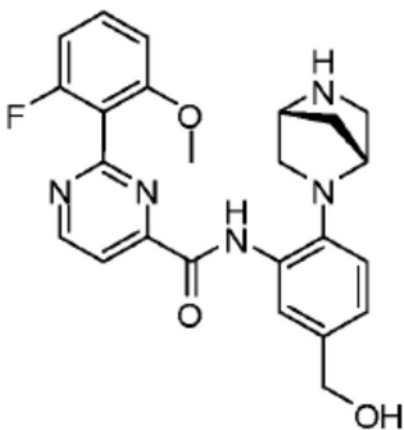
[0976] 实施例 35. N-(2-((1R, 4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-甲氧基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺



[0978] 根据实施例 1 中所述的程序, 使用 1-氟-4-甲氧基-2-硝基苯代替 1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备标题化合物的 TFA 盐。 $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺ 的 LCMS 计算值: m/z = 450.2; 实测值: 450.3。

[0979] 实施例 36. N-(2-((1R, 4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-(羟甲基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺

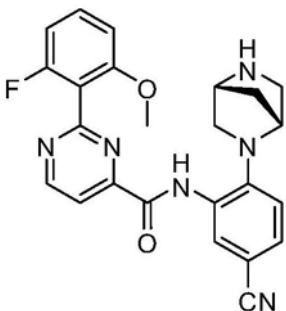
[0980]



[0981] 根据实施例1中所述的程序,使用(4-氟-3-硝基苯基)甲醇代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=450.2;实测值:450.3。

[0982] 实施例37.N-(2-((1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

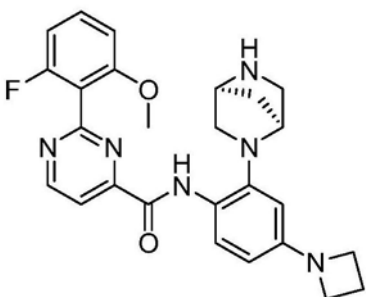
[0983]



[0984] 根据实施例1中所述的程序,使用4-氟-3-硝基苄腈代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备标题化合物的TFA盐。 $C_{24}H_{22}FN_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=445.2;实测值:445.1。

[0985] 实施例38.N-(4-(氮杂环丁-1-基)-2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

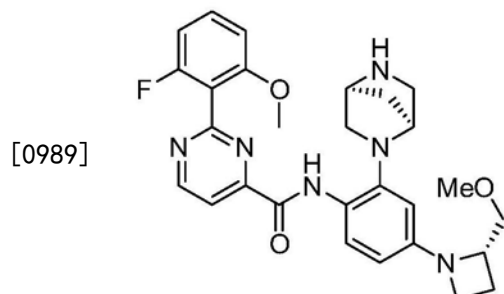
[0986]



[0987] 根据实施例28和29中所述的程序,使用N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-溴苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺代替N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺作为起始物质制备此化合物。 $C_{26}H_{28}FN_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=475.2;实测值:475.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.17-10.04 (s, 1H), 9.27-9.16 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.15-8.04 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.83-7.71 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.59-7.48 (td, J=8.4, 6.6Hz, 1H), 7.10-7.02

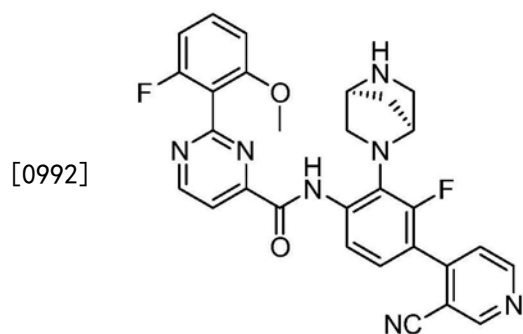
(d, J=8.5Hz, 1H), 7.02-6.96 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.07-5.95 (m, 2H), 3.89-3.83 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 7H), 3.49-3.44 (s, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.71-2.63 (d, J=9.7Hz, 1H), 2.34-2.23 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.64-1.57 (d, J=9.1Hz, 1H), 1.52-1.38 (d, J=9.0Hz, 1H) ppm。

[0988] 实施例39.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

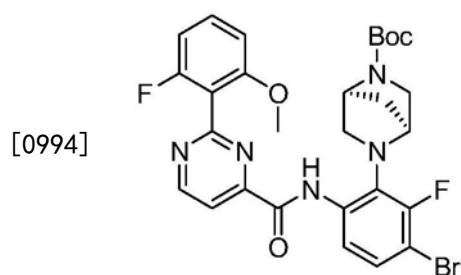


[0990] 根据实施例38中所述的程序,使用(S)-2-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷代替氮杂环丁烷作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{32}FN_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=519.2;实测值:519.3。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.18-9.96 (s, 1H), 9.28-9.11 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.15-8.01 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.79-7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.60-7.37 (td, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.10-7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.41-6.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.19-6.04 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 4.14-4.05 (dd, J=7.6, 3.6Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.79-3.74 (s, 3H), 3.67-3.58 (dd, J=10.3, 6.7Hz, 1H), 3.58-3.46 (m, 3H), 3.40-3.27 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.74-2.60 (dd, J=9.7, 2.2Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.17-2.05 (dq, J=10.8, 8.3Hz, 1H), 1.68-1.57 (d, J=9.1Hz, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H) ppm。

[0991] 实施例40.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[0993] 步骤1.(1S,4S)-5-(3-溴-2-氟-6-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

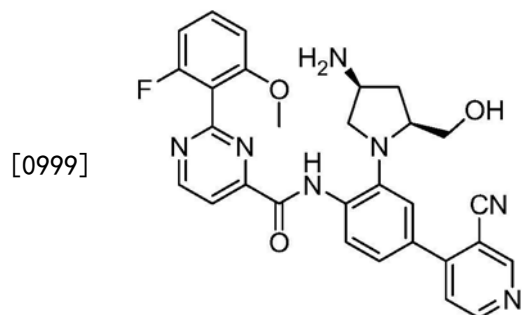


[0995] 根据实施例18中所述的程序,使用1-溴-2,3-二氟-4-硝基苯代替1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{29}BrF_2N_5O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=616.1;实测值:616.1。

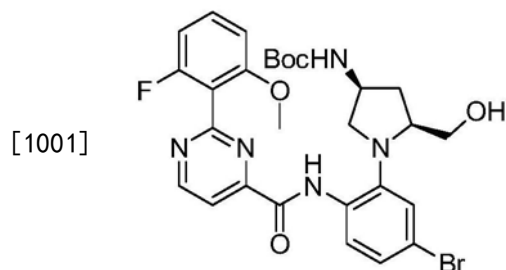
[0996] 步骤2.N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[0997] 将(1S,4S)-5-(3-溴-2-氟-6-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)烟腈(10mg,0.043mmol)、Xphos Pd G2(1.3mg,1.6 μ mol)和磷酸三钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1ml)和水(0.1ml)合并。将反应混合物在真空下脱气,用氮气回填,然后在80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却到室温,将溶剂浓缩并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{29}H_{24}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=540.2;实测值:540.1。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.94-10.84(s,1H),9.37-9.27(d,J=5.0Hz,1H),9.20-9.11(s,1H),9.07-8.99(br,1H),8.98-8.94(d,J=5.2Hz,1H),8.81-8.72(br,1H),8.44-8.37(d,J=8.6Hz,1H),8.27-8.16(d,J=5.0Hz,1H),7.79-7.75(d,J=5.2Hz,1H),7.62-7.56(td,J=8.5,6.9Hz,1H),7.56-7.51(t,J=8.1Hz,1H),7.12-7.06(d,J=8.5Hz,1H),7.05-6.97(m,1H),4.46-4.34(m,1H),4.15-4.08(s,1H),3.82-3.74(s,3H),3.62-3.54(d,J=10.7Hz,1H),3.49-3.41(m,1H),3.41-3.33(n,1H),3.17-3.07(m,1H),1.95-1.88(d,J=10.6Hz,1H),1.68-1.58(m,1H)ppm。

[0998] 实施例41.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1000] 步骤1.(3S,5S)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

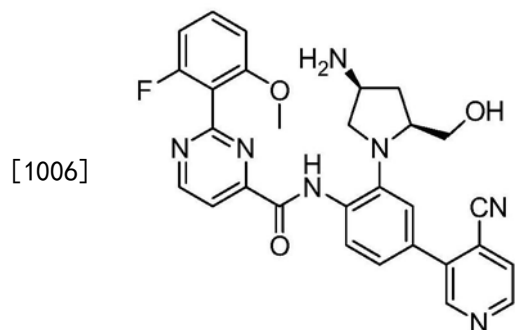


[1002] 根据实施例22和1中所述的程序,使用(3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=616.2;实测值:616.2。

[1003] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

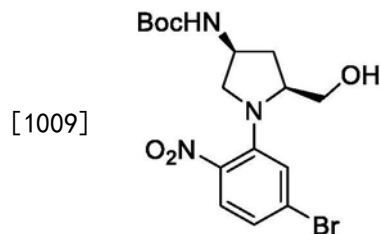
[1004] 将((3S,5S)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)烟腈(9.8mg,0.043mmol)、Xphos Pd G2(1.3mg,1.6 μ mol)和磷酸三钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1ml)和水(0.1ml)合并。将反应混合物在真空下脱气,用氮气回填,然后在80 $^{\circ}$ C下搅拌1h。将反应混合物冷却到室温,将溶剂浓缩并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。C₂₉H₂₇FN₇O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=540.2;实测值:540.1。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.69-10.61(s,1H),9.32-9.25(d,J=5.0Hz,1H),9.14-9.04(s,1H),8.94-8.86(d,J=5.3Hz,1H),8.35-8.28(d,J=8.4Hz,1H),8.22-8.13(d,J=5.0Hz,1H),7.97-7.85(d,J=5.5Hz,2H),7.81-7.75(d,J=5.4Hz,1H),7.73-7.68(d,J=2.1Hz,1H),7.60-7.53(td,J=8.4,6.8Hz,1H),7.53-7.47(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.11-7.05(d,J=8.5Hz,1H),7.04-6.96(t,J=8.8Hz,1H),3.89-3.81(m,1H),3.79-3.76(s,3H),3.76-3.68(m,1H),3.44-3.29(m,3H),3.27-3.22(dd,J=11.1,2.6Hz,1H),2.43-2.33(m,1H),1.90-1.80(m,1H)ppm。

[1005] 实施例42.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1007] 根据实施例41中所述的程序(且在下文详述),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)异烟腈代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)烟腈作为起始物质制备此化合物(游离碱和TFA盐)。

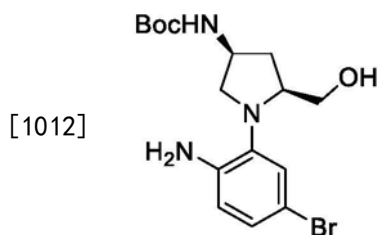
[1008] 步骤1.((3S,5S)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1010] 用三乙胺(506 μ L,3.63mmol)处理4-溴-2-氟-1-硝基苯(532mg,2.42mmol)和((3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(523mg,2.42mmol)在DMSO(8mL)中的溶液,并将反应混合物加热到80 $^{\circ}$ C保持2小时。冷却到室温后,添加水并过滤收集沉淀产物,用水

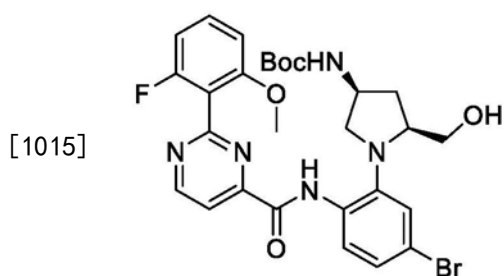
洗涤并风干。其不经进一步纯化用于下一步。 $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ ($M+H$ - C_4H_8)⁺的LCMS计算值: $m/z=360.0/362.0$;实测值: $360.0/362.0$ 。

[1011] 步骤2. ((3S,5S)-1-(2-氨基-5-溴苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1013] 将((3S,5S)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,2.45mmol)、铁(684mg,12.25mmol)和氯化铵(786mg,14.70mmol)在THF(5mL)、水(5mL)和甲醇(5mL)中的混合物在60℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将其通过硅藻土塞过滤,并用DCM稀释。将有机相分离,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺的LCMS计算值: $m/z=386.1/388.1$;实测值: $386.1/388.1$ 。

[1014] 步骤3. ((3S,5S)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



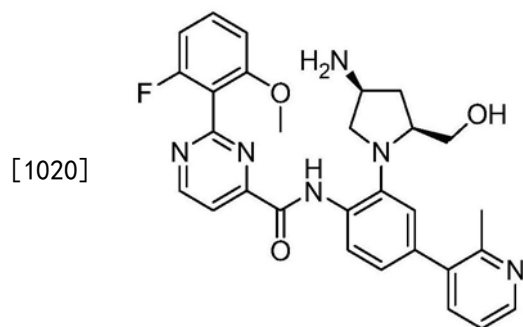
[1016] 将HATU(1196mg,3.15mmol)添加到((3S,5S)-1-(2-氨基-5-溴苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(810mg,2.097mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(实施例1步骤1的产物,520mg,2.097mmol)和DIPEA(732μl,4.19mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后加水并过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。固体不经进一步纯化用于下一步。 $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ ($M+H$)⁺的LCMS计算值: $m/z=616.2/618.2$;实测值: $616.2/618.2$ 。

[1017] 步骤4.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1018] 将((3S,5S)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)异烟腈(9.8mg,0.043mmol)、Xphos Pd G2(1.3mg,1.6μmol)和磷酸三钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1mL)和水(0.1mL)合并,并将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后在80℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却到室温,将溶剂真空蒸发并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS纯化。 $C_{29}H_{27}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺的LCMS计算值: $m/z=540.2$;实测值: 540.1 。制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%NH₄OH的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)。游离碱:¹H NMR(500MHz,

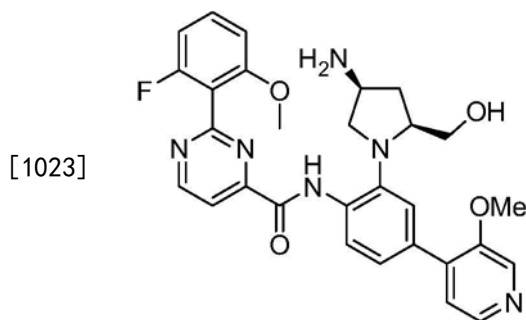
DMSO-d₆) δ9.33-9.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.98-8.93 (s, 1H), 8.84-8.78 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.46-8.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.22-8.18 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.00-7.92 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.52 (td, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.48-7.43 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.11-7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03-6.90 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.85-3.73 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 3H), 3.28-3.22 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.06-2.97 (d, J=5.4Hz, 1H), 2.31-2.18 (dt, J=12.6, 7.5Hz, 1H), 1.40-1.29 (dt, J=12.7, 6.2Hz, 1H) ppm。制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1% TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟)。TFA盐: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.66-10.59 (s, 1H), 9.31-9.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 9.03-8.94 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.88-8.78 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.34-8.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24-8.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.04-7.95 (dd, J=5.1, 0.8Hz, 1H), 7.92-7.82 (br, J=5.5Hz, 2H), 7.73-7.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61-7.54 (td, J=8.5, 6.9Hz, 1H), 7.50-7.45 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05-6.98 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.81-3.77 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.42-3.21 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.90-1.77 (dt, J=13.2, 5.3Hz, 1H) ppm。

[1019] 实施例43. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



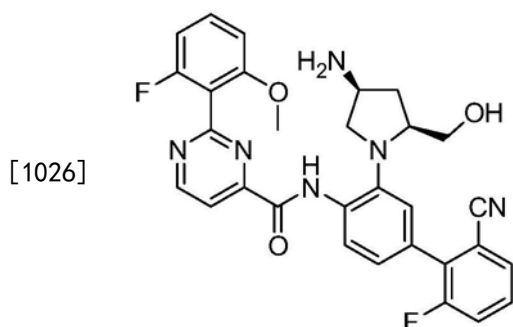
[1021] 根据实施例41中所述的程序, 使用(2-甲基吡啶-3-基)硼酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)烟腈作为起始物质制备此化合物。C₂₉H₃₀FN₆O₃ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=529.2; 实测值:529.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.69-10.55 (s, 1H), 9.33-9.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.72-8.62 (dd, J=5.4, 1.7Hz, 1H), 8.31-8.20 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.23-8.15 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.14-8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.05-7.86 (br, J=5.4Hz, 2H), 7.75-7.64 (dd, J=7.7, 5.4Hz, 1H), 7.62-7.52 (td, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.47-7.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.31-7.23 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05-6.95 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 4H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 4H), 2.65-2.57 (s, 3H), 2.43-2.32 (dt, J=13.2, 7.9Hz, 1H), 1.91-1.65 (dt, J=13.3, 5.5Hz, 1H) ppm。

[1022] 实施例44. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



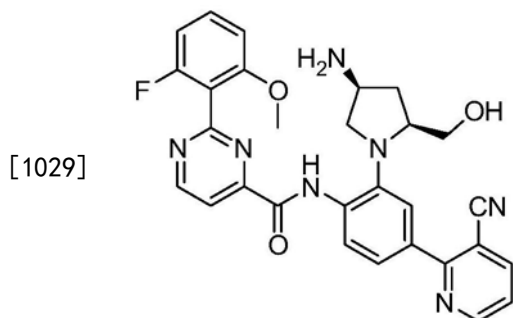
[1024] 根据实施例41中所述的程序,使用(3-甲氧基吡啶-4-基)硼酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)烟腈作为起始物质制备此化合物。 $C_{29}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=545.2;实测值:545.3。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ10.66-10.59 (s, 1H), 9.30-9.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.55-8.48 (s, 1H), 8.39-8.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.28-8.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.21-8.16 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.92-7.81 (br, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.44 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.14-7.11 (s, 1H), 7.09-7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.01-6.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.99-3.90 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.88-1.79 (dt, J=13.3, 5.2Hz, 1H) ppm。

[1025] 实施例45.N-(3-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-2'-氰基-6'-氟联苯-4-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



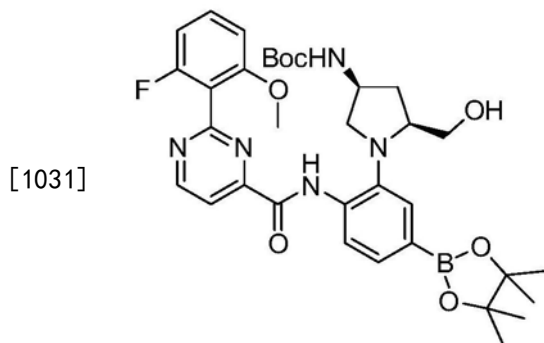
[1027] 根据实施例41中所述的程序,使用3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄腈代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)烟腈作为起始物质制备此化合物。 $C_{30}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=557.2;实测值:557.1。

[1028] 实施例46.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1030] 步骤1.(3S,5S)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

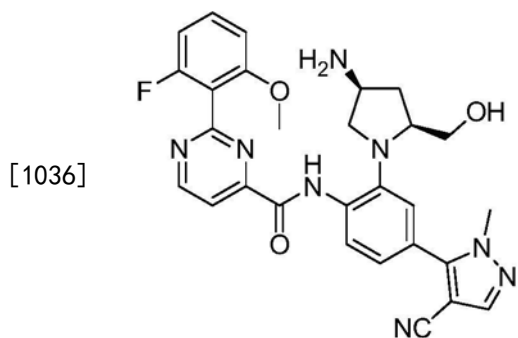


[1032] 将1,4-二噁烷(10ml)添加到4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']双[[1,3,2]二氧杂硼戊环基](412mg,1.6mmol)、乙酸钾(159mg,1.6mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1:1)(66.2mg,0.081mmol)和((3S,5S)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.811mmol)的混合物中。将反应混合物在真空下脱气,用氮气回填,并在100℃下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却到室温,通过硅藻土塞过滤,并在真空下浓缩溶剂。通过Biotage Isolera纯化粗物质,得到黄色固体(300mg,56%)。C₃₄H₄₄BFN₅O₇(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=664.3;实测值:664.3。

[1033] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(3-氰基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

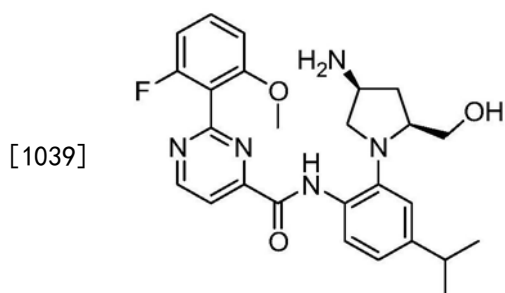
[1034] 将((3S,5S)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.015mmol)、2-溴烟腈(5.52mg,0.030mmol)、Xphos Pd G2(1.3mg,1.6μmol)和磷酸三钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1ml)和水(0.1ml)合并。将反应混合物在真空下脱气,用氮气回填,然后在80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却到室温,将溶剂浓缩并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。C₂₉H₂₇FN₇O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=540.2;实测值:540.1。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ 10.71-10.58(s,1H),9.35-9.21(d,J=5.0Hz,1H),8.97-8.91(dd,J=4.8,1.7Hz,1H),8.49-8.40(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),8.39-8.30(d,J=8.4Hz,1H),8.26-8.16(d,J=5.0Hz,1H),7.96-7.82(m,3H),7.75-7.70(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.66-7.60(dd,J=7.9,4.9Hz,1H),7.60-7.52(td,J=8.4,6.8Hz,1H),7.11-7.05(d,J=8.5Hz,1H),7.04-6.97(t,J=8.8Hz,1H),3.87-3.76(m,4H),3.75-3.69(m,1H),3.46-3.15(m,4H),2.44-2.33(m,1H),1.91-1.76(m,1H)ppm。

[1035] 实施例47.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

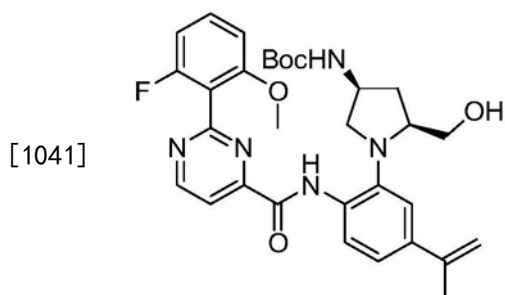


[1037] 根据实施例46中所述的程序,使用5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈代替2-溴烟腈作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{28}FN_8O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=543.2;实测值:543.2。

[1038] 实施例48.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1040] 步骤1.(3S,5S)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



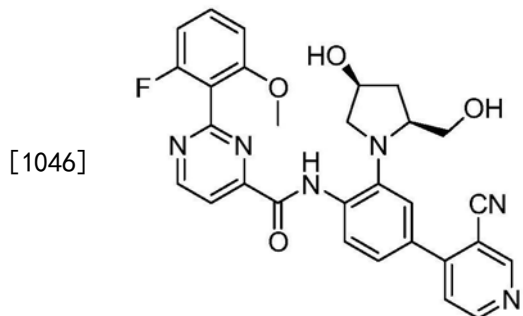
[1042] 根据实施例41中所述的程序,使用4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊环代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)烟腈作为起始物质制备此化合物。 $C_{31}H_{37}FN_5O_5$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=578.3;实测值:578.3。

[1043] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1044] 将钯/碳(10w%,18.42mg,0.017mmol)添加到((3S,5S)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.173mmol)在甲醇(6ml)中的溶液中。将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌5h。将催化剂滤出,将溶剂浓缩并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{26}H_{31}FN_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=480.2;实测值:480.2。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ10.50-10.37(s,1H),9.33-9.20(d,J=5.0Hz,1H),8.18-8.07(d,J

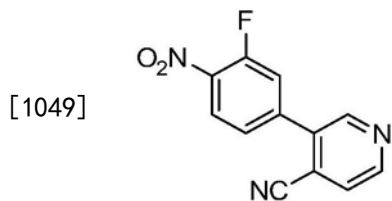
=5.0Hz, 1H), 8.07-8.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88-7.73 (br, J=5.7Hz, 2H), 7.61-7.47 (td, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.27-7.18 (s, 1H), 7.14-7.03 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 2H), 7.03-6.94 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.81-3.73 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 4H), 2.95-2.81 (p, J=6.9Hz, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 1.87-1.67 (dt, J=13.2, 5.0Hz, 1H), 1.24-1.17 (d, J=6.9Hz, 6H) ppm。

[1045] 实施例49. N-(4-(3-氰基吡啶-4-基)-2-((2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



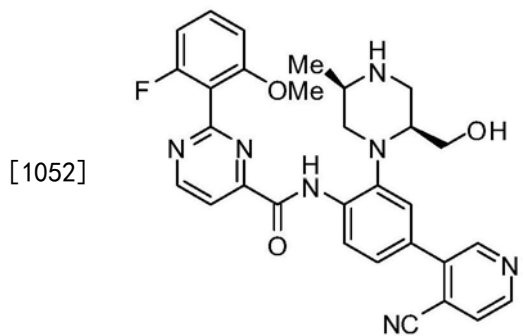
[1047] 根据实施例41所述的程序,使用(3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-醇代替(3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{29}H_{26}FN_6O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=541.2;实测值:541.2。

[1048] 中间体1. 3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟腈

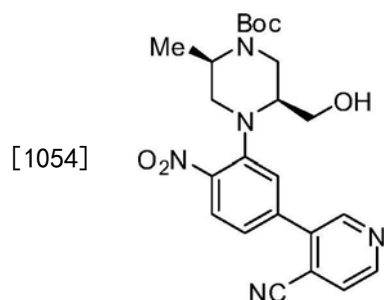


[1050] 将3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)异烟腈(1g, 4.34mmol)、4-溴-2-氟-1-硝基苯(637mg, 2.90mmol)、XPhos Pd G2(228mg, 0.29mmol)和磷酸三钾(1.23g, 5.79mmol)的混合物与二噁烷(88mL)和水(8.8mL)合并。将反应混合物在真空下脱气,用氮气回填,然后在80℃下搅拌16h。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土过滤,并用乙酸乙酯洗涤,接着在真空下浓缩。然后通过Biotage Isolera纯化残留物,得到3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟腈,为褐色固体(550mg, 78%收率)。 $C_{12}H_7FN_3O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=244.0;实测值244.0。

[1051] 实施例50. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2S,5R)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

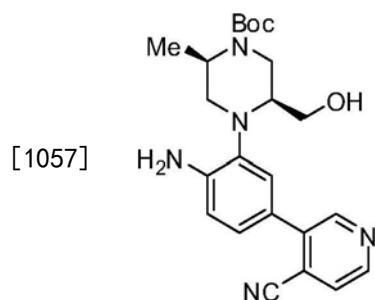


[1053] 步骤1. (2R,5S)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1055] 用三乙胺 (45.4 μ L, 0.33mmol) 处理3-(3-氟-4-硝基苯基) 异烟腈 (中间体1, 52.8mg, 0.22mmol) 和 (2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (50mg, 0.22mmol; 通过改动Chessari, G. 等人, J. Med. Chem. 2015, 58, 6574-6588中所述的程序制备) 在DMSO (724 μ L) 中的溶液, 并将反应混合物加热到100 $^{\circ}$ C保持16h。冷却到室温后, 将反应混合物用CH₂Cl₂稀释, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。将粗产物不经纯化用于下一反应。C₂₃H₂₈N₅O₅ (M+H)⁺的LCMS计算值: m/z = 454.2; 实测值454.2。

[1056] 步骤2. (2R,5S)-4-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



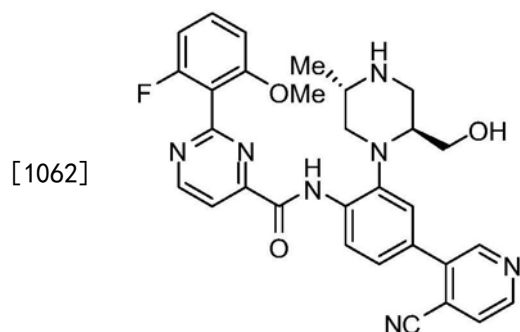
[1058] 将 (2R,5S)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (98mg, 0.22mmol)、铁 (60mg, 1.08mmol) 和氯化铵 (69mg, 1.30mmol) 在THF (2mL)、水 (2mL) 和甲醇 (2mL) 中的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌1h。冷却到室温后, 将反应混合物通过硅藻土塞过滤, 并用CH₂Cl₂稀释。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。C₂₃H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺的LCMS计算值: m/z = 424.2; 实测值: 424.2。

[1059] 步骤3. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2S,5R)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1060] 将HATU (124mg, 0.326mmol) 添加到 (2R,5S)-4-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (92mg, 0.22mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸 (54mg, 0.22mmol) 和DIPEA (76 μ L, 0.43mmol) 在DMF (510 μ L) 中的溶液中。将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟, 然后用水处理。过滤收集沉淀产物, 用水洗涤并风干。然后将其重新溶解在TFA中, 并将溶液在60 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟。冷却后, 在真空下浓缩溶剂, 并将粗残留物溶解在THF (1mL)、MeOH (1mL) 和NH₄OH水溶液 (1mL) 中。在密封容器中将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟。将混合物冷却, 在真空下浓缩溶剂, 并将所得到的残留物用乙腈稀释, 并用制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1% TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯

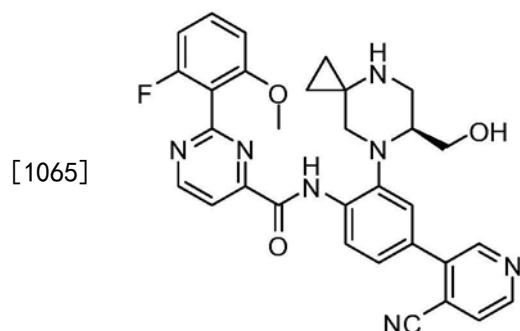
化。 $C_{30}H_{29}FN_7O_3 (M+H)^+$: $m/z = 554.2$; 实测值 554.3。

[1061] 实施例51. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2S,5S)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



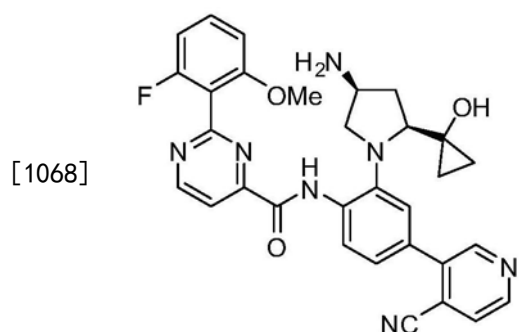
[1063] 根据实施例50中所述的程序,使用(2S,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{30}H_{29}FN_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z = 554.2$;实测值:554.1。

[1064] 实施例52. (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

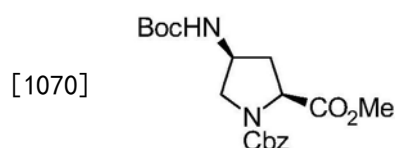


[1066] 根据实施例50中所述的程序,使用(S)-6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{31}H_{29}FN_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z = 566.2$;实测值:566.2。

[1067] 实施例53. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

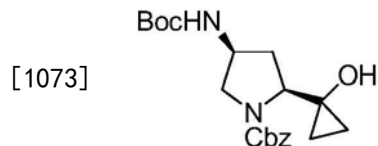


[1069] 步骤1. (2S,4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯



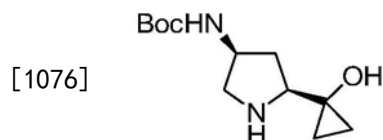
[1071] 在0℃下用氯甲酸苄酯(175μL, 1.23mmol)处理(2S, 4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(250mg, 1.02mmol)和DIPEA(536μL, 3.07mmol)在CH₂Cl₂(6.4mL)中的溶液,并将反应混合物搁置搅拌1h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液处理,并用CH₂Cl₂稀释,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物不经纯化用于下一反应。C₁₉H₂₇N₂O₆ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=379.2;实测值:379.1。

[1072] 步骤2. (2S, 4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-甲酸苄酯



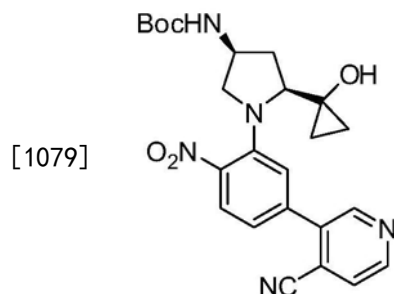
[1074] 在0℃下用乙基溴化镁(在THF中1M, 1.06mL, 1.06mmol)处理(2S, 4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-1, 2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(100mg, 0.26mmol)和异丙醇钛(16μL, 0.053mmol)在THF(755μL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液处理,并用EtOAc稀释。将分离的有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物不经纯化用于下一反应。C₂₀H₂₉N₂O₅ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=377.2;实测值:377.1。

[1075] 步骤3. (3S, 5S)-5-(1-羟基环丙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



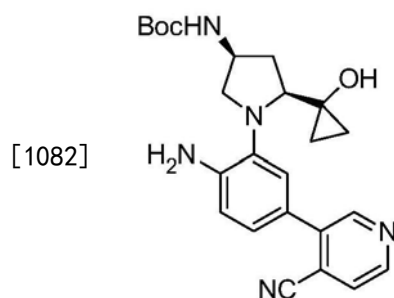
[1077] 向帕尔反应容器(Parr reaction vessel)中装入(2S, 4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(99mg, 0.26mmol)、Pd/C(10%润湿, Degussa型, 28mg),接着是MeOH(10.5mL)。将反应混合物抽真空,并用氮气回填3x,接着进行另一抽真空循环,然后用氢气加压至25psi。将反应容器搅动过夜。然后将反应混合物经硅藻土过滤,并在真空下浓缩溶剂。粗产物不经纯化用于下一反应。C₁₂H₂₃N₂O₃ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=243.2;实测值243.3。

[1078] 步骤4. (3S, 5S)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(1-羟基环丙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



[1080] 用三乙胺(55μL, 0.40mmol)处理3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟腈(中间体1, 64mg, 0.26mmol)和(3S, 5S)-5-(1-羟基环丙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(64mg, 0.26mmol)在DMSO(880μL)中的溶液,并将反应混合物加热到100℃保持16h。冷却到室温后,将反应混合物用CH₂Cl₂稀释,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩溶剂。粗产物不经纯化用于下一反应。C₂₄H₂₈N₅O₅ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=466.2;实测值466.3。

[1081] 步骤5. (3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(1-羟基环丙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

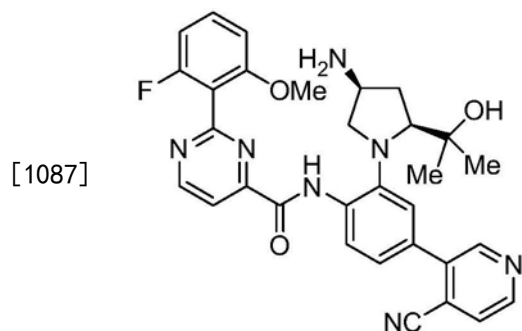


[1083] 将(3S,5S)-5-(1-羟基环丙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(123mg,0.26mmol)、铁(74mg,1.32mmol)和氯化铵(85mg,1.58mmol)在THF(2mL)、水(2mL)和甲醇(2mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土塞过滤,并用CH₂Cl₂稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩溶剂。粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{24}H_{30}N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=436.1;实测值:436.2。

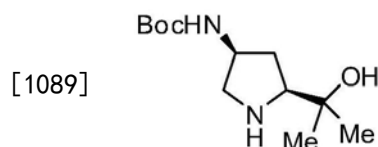
[1084] 步骤6.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1085] 将HATU(151mg,0.40mmol)添加到(3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(1-羟基环丙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(115mg,0.26mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(65mg,0.26mmol)和DIPEA(92μL,0.53mmol)在DMF(620μL)中的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌30分钟,然后用水处理。过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。将其重新溶解在TFA中,并将溶液在60℃下搅拌10分钟。冷却后,将溶剂浓缩,然后用CH₃CN稀释粗产物,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{31}H_{29}FN_7O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=566.2;实测值:566.3。

[1086] 实施例54.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



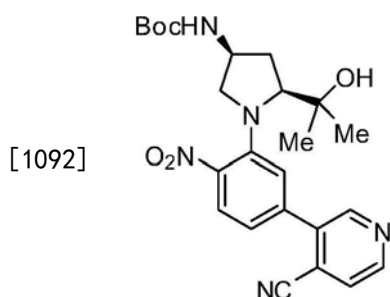
[1088] 步骤1.(3S,5S)-5-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



[1090] 在0℃下用甲基溴化镁(在THF中3M,546μL,1.64mmol)处理(2S,4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(100mg,0.41mmol)在THF(4.1mL)中溶液,并将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液处理,并用EtOAc稀释。将分离的有机相用盐

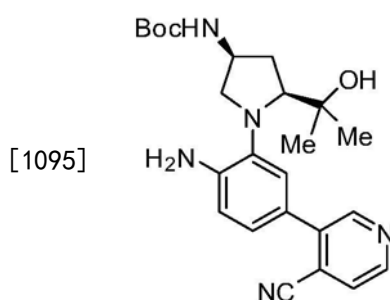
水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。粗产物不经纯化用于下一反应。 $C_{12}H_{25}N_2O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=245.2;实测值:245.2。

[1091] 步骤2. (3S,5S)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



[1093] 用三乙胺(43 μ L,0.31mmol)处理3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟腈(中间体1,50mg,0.20mmol)和(3S,5S)-5-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.20mmol)在DMSO(680 μ L)中的溶液,并将反应混合物加热到100 $^{\circ}$ C保持16h。冷却到室温后,将反应混合物用CH₂Cl₂稀释,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。粗产物不经纯化用于下一反应。 $C_{24}H_{30}N_5O_5$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=468.2;实测值:468.1。

[1094] 步骤3. (3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

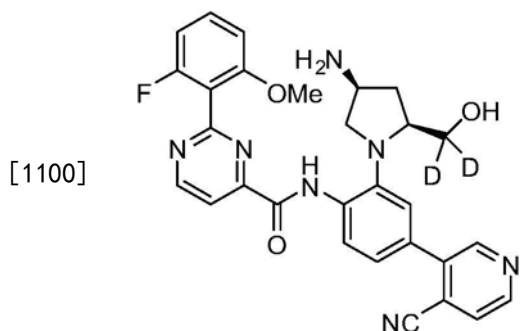


[1096] 将(3S,5S)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(96mg,0.20mmol)、铁(57mg,1.03mmol)和氯化铵(66mg,1.23mmol)在THF(2mL)、水(2mL)和甲醇(2mL)中的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌1h。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土塞过滤,并用CH₂Cl₂稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂在真空下浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{24}H_{32}N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=438.2;实测值:438.1。

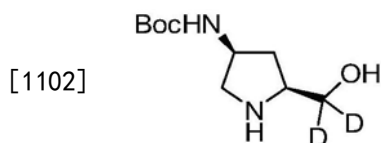
[1097] 步骤4. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1098] 将HATU(117mg,0.31mmol)添加到(3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.21mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(51mg,0.21mmol)和DIPEA(72 μ L,0.41mmol)在DMF(480 μ L)中的溶液中。将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟,然后用水处理。过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。将固体溶解在TFA中,并将所得到的溶液在60 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟。将溶液冷却,浓缩,用CH₃CN稀释粗产物,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{31}H_{31}FN_7O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=568.2;实测值:568.3

[1099] 实施例55.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

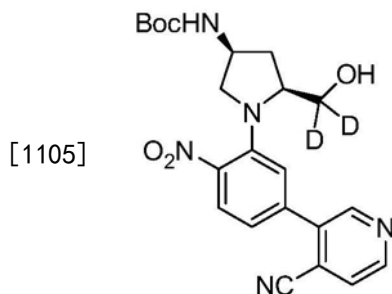


[1101] 步骤1.(3S,5S)-5-(羟甲基-d2)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



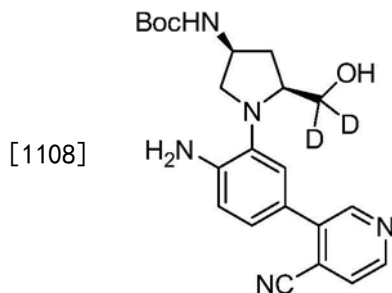
[1103] 在0℃下用氘化锂铝(17mg,0.41mmol)处理(2S,4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(100mg,0.41mmol)在THF(4.1mL)中的溶液,并将反应混合物搅拌1h,然后升温至室温,并再搅拌30分钟。将反应混合物用Et₂O、水和15%的LiOH水溶液稀释。将分离的有机相经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩溶剂。粗产物不经纯化用于下一反应。C₁₀H₁₉D₂N₂O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=219.2;实测值219.1。

[1104] 步骤2.(3S,5S)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羟甲基-d2)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



[1106] 用三乙胺(85μL,0.61mmol)处理3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟腈(中间体1,99mg,0.41mmol)和(3S,5S)-5-(羟甲基-d2)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(89mg,0.41mmol)在DMSO(1.36mL)中的溶液,并将反应混合物加热到100℃保持16小时。冷却到室温后,将反应混合物用CH₂Cl₂稀释,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂浓缩。粗产物不经纯化用于下一反应。C₂₂H₂₄D₂N₅O₅(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=442.2;实测值:442.1。

[1107] 步骤3.(3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟基双氘甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

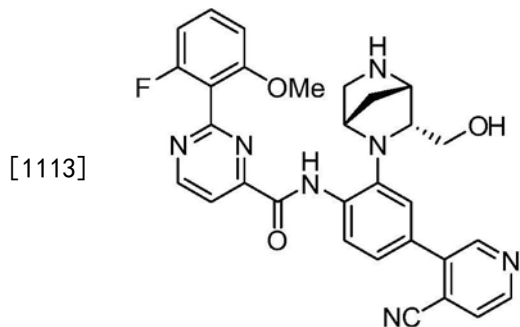


[1109] 将(3S,5S)-1-(5-(4-氨基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羟甲基-d2)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(180mg,2.04mmol)、铁(114mg,1.03mmol)和氯化铵(131mg,2.45mmol)在THF(2mL)、水(2mL)和甲醇(2mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土塞过滤,并用CH₂Cl₂稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩溶剂。粗产物不经进一步纯化用于下一步。C₂₂H₂₆D₂N₅O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=412.2;实测值:412.2。

[1110] 步骤4.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基-d2)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1111] 将HATU(233mg,0.61mmol)添加到(3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基-d2)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(168mg,0.41mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(101mg,0.41mmol)和DIPEA(143μL,0.82mmol)在DMF(956μL)中的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌30分钟,然后用水处理。过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。然后将固体溶解在TFA中,并将溶液在60℃下搅拌10分钟。冷却后将溶液浓缩,并将粗残留物溶解在THF(1mL)、MeOH(1mL)和NH₄OH水溶液(1mL)中。在密封容器中将混合物在60℃下搅拌30分钟。将混合物冷却,在真空下浓缩,将粗产物用CH₃CN稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。C₂₉H₂₅D₂FN₇O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=542.2;实测值:542.4。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ10.64(s,1H),9.28(d,J=5.0Hz,1H),8.97(s,1H),8.82(d,J=5.0Hz,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.18(d,J=5.0Hz,1H),7.99(d,J=5.0Hz,1H),7.96-7.84(m,3H),7.67(s,1H),7.56(td,J=8.4,6.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.06(d,J=8.5Hz,1H),7.00(t,J=8.8Hz,1H),4.96(s,1H),3.83(dd,J=8.6,5.3Hz,1H),3.78(s,3H),3.74-3.65(m,1H),3.38-3.35(m,1H),3.32-3.29(m,1H),2.38(dt,J=13.2,7.8Hz,1H),1.84(dt,J=13.3,5.4Hz,1H)ppm。

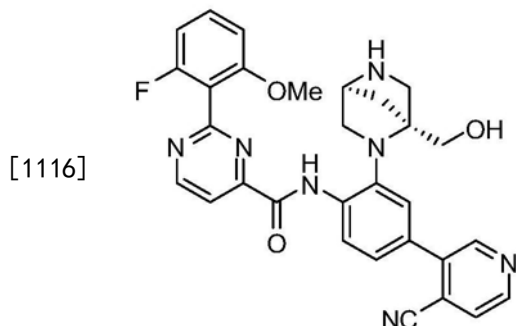
[1112] 实施例56.N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,3R,4S)-3-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1114] 根据实施例50中所述的程序,使用(1S,4S,6R)-6-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环

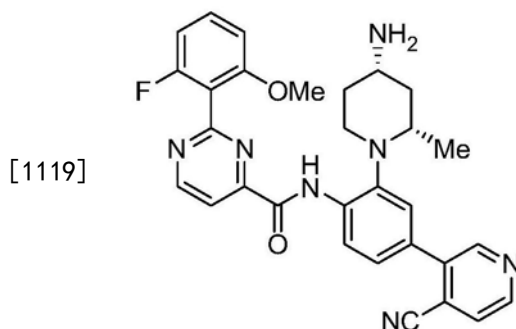
[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(通过改动Balog,A.等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.2004,14,6107-6111中所述的程序制备)代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{30}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=552.2;实测值:552.2。

[1115] 实施例57.N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-1-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

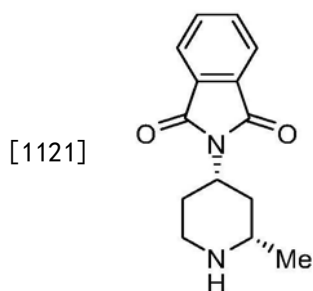


[1117] 根据实施例50中所述的程序,使用(1S,4S)-4-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(通过改动Ivon,Y.等人,Synthesis 2015,47,1123-1130中所述的程序制备)代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{30}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=552.2;实测值:552.3。

[1118] 实施例58.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

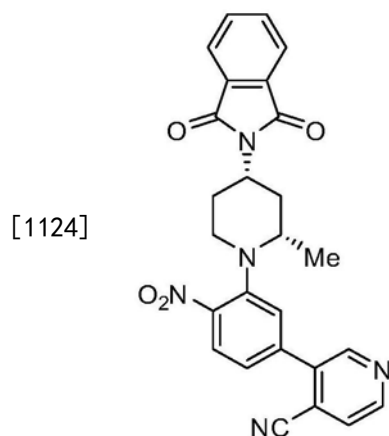


[1120] 步骤1. 2-((2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮



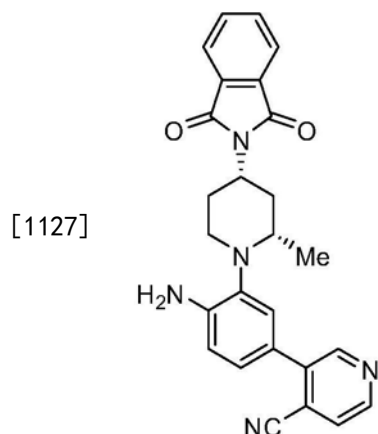
[1122] 用DIAD (83 μ L,0.43mmol)处理(2S,4R)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(75mg,0.35mmol)、邻苯二甲酰亚胺(62mg,0.43mmol)和三苯基膦(111mg,0.43mmol)在THF(1.7mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用MeOH和EtOAc稀释,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂浓缩。然后用HCl(在二噁烷中4M,1mL)处理粗产物,并在室温下搅拌1h。在真空下浓缩溶剂,并且粗产物不经纯化用于下一反应。 $C_{14}H_{17}N_2O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=245.1;实测值:245.1。

[1123] 步骤2. 3-(3-((2S,4S)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)异烟腈



[1125] 用三乙胺 (73 μ L, 0.52mmol) 处理3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟腈(中间体1, 85mg, 0.35mmol)和2-((2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮(85mg, 0.35mmol)在DMSO (1.2mL)中的溶液,并将反应混合物加热到100 $^{\circ}$ C保持16h。冷却到室温后,将反应混合物用CH₂Cl₂稀释,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩溶剂。粗产物不经纯化用于下一反应。C₂₆H₂₂N₅O₄ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=468.2;实测值:468.1。

[1126] 步骤3. 3-(4-氨基-3-((2S,4S)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)异烟腈



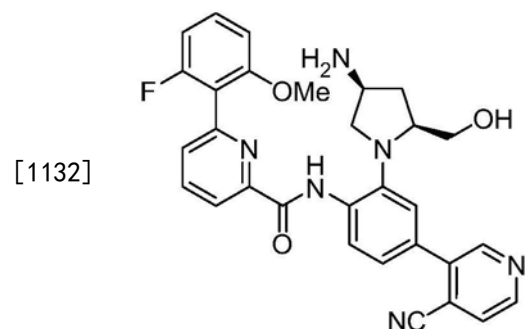
[1128] 将3-(3-((2S,4S)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)异烟腈(163mg, 0.35mmol)、铁(97mg, 1.70mmol)和氯化铵(112mg, 2.10mmol)在THF (2mL)、水(2mL)和甲醇(2mL)中的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌1h。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土塞过滤,并用CH₂Cl₂稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。C₂₆H₂₄N₅O₂ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=438.2;实测值:438.1。

[1129] 步骤4. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

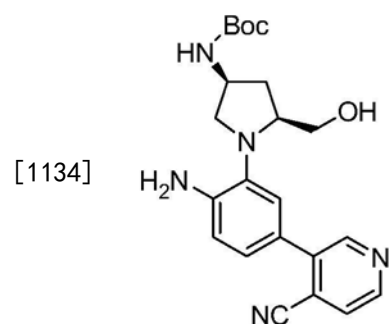
[1130] 将HATU(99mg, 0.26mmol)添加到3-(4-氨基-3-((2S,4S)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)异烟腈(76mg, 0.17mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(43mg, 0.17mmol)和DIPEA(61 μ L, 0.35mmol)在DMF(400 μ L)中的溶液中。将反应混

合物在60℃下搅拌30分钟,然后用水处理。过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。然后将固体溶解在EtOH(2mL)中,并用水合肼(50-60%水溶液,1mL)处理。将溶液在60℃下搅拌16h,冷却并浓缩。然后将残留物用乙腈稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{30}H_{29}FN_7O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=538.2;实测值:538.4。

[1131] 实施例59.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶酰胺

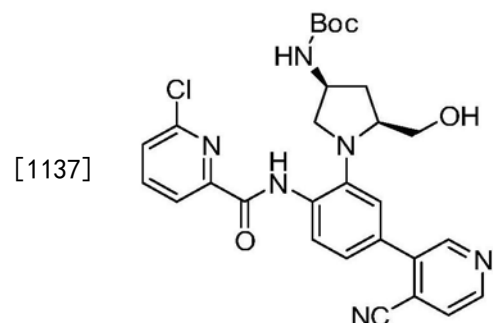


[1133] 步骤1.(3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



[1135] 根据实施例50步骤2中所述的程序,使用(3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{22}H_{28}N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=410.2;实测值:410.1。

[1136] 步骤2.(3S,5S)-1-(2-(6-氯吡啶酰胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



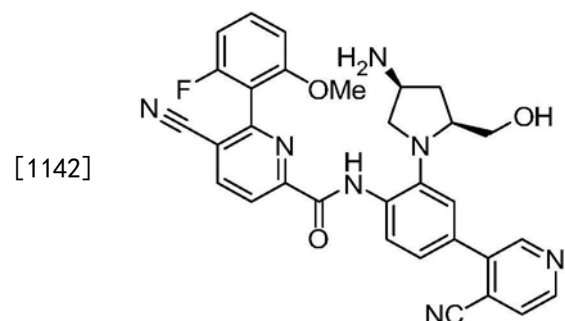
[1138] 将HATU(320mg,0.843mmol)添加到((3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.562mmol)、6-氯吡啶甲酸(88mg,0.562mmol)和DIPEA(0.196mL,1.123mmol)在DMF(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌30分钟,

添加水(3mL)。过滤收集所需产物,用水洗涤并干燥过夜。 $C_{28}H_{30}ClN_6O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=549.2$;实测值:549.2。

[1139] 步骤3.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶酰胺

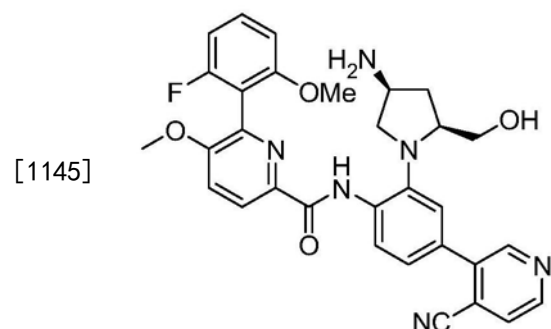
[1140] 将(3S,5S)-1-(2-(6-氯吡啶酰胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.036mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(6.20mg,0.036mmol)、磷酸三钾(15.49mg,0.073mmol)、XPhos Pd G2(3.03mg,3.65 μ mol)在对二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在70℃下搅拌2h。将混合物在真空下浓缩,并溶解在DCM(1mL)和TFA(1mL)中。将所得混合物在室温下搅拌15分钟。在真空下浓缩溶剂,将残留物用乙腈稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{30}H_{28}FN_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=539.2$;实测值:539.1。

[1141] 实施例60.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-氰基-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶酰胺



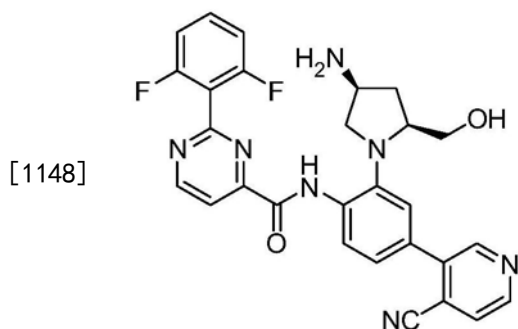
[1143] 根据实施例59中所述的程序,使用6-氯-5-氰基吡啶甲酸代替6-氯吡啶甲酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{31}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=564.2$;实测值:564.2。

[1144] 实施例61.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺

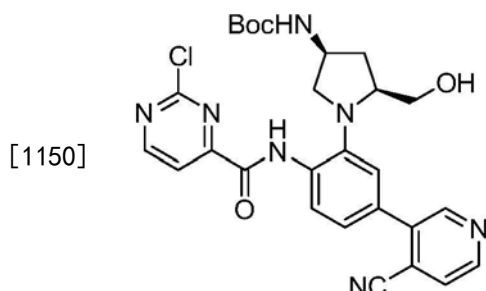


[1146] 根据实施例59中所述的程序,使用6-氯-5-甲氧基吡啶甲酸代替6-氯吡啶甲酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{31}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=569.2$;实测值:569.2。

[1147] 实施例62.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1149] 步骤1. (3S,5S)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

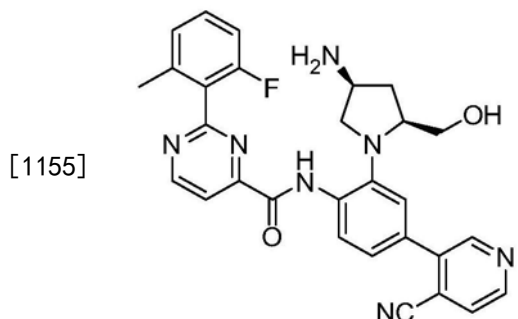


[1151] 根据实施例59步骤2中所述的程序,使用2-氯嘧啶-4-甲酸代替6-氯吡啶甲酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{27}H_{29}ClN_7O_4 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=550.2$;实测值:550.1。

[1152] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

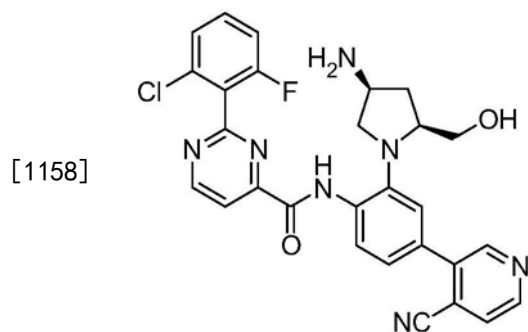
[1153] 将(3S,5S)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.036mmol)、(2,6-二氟苯基)硼酸(5.75mg,0.036mmol)、磷酸三钾(15.46mg,0.073mmol)、XPhos Pd G2(3.02mg,3.64 μ mol)在对二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在70 $^{\circ}$ C下搅拌2h。将混合物在真空下浓缩,并溶解在DCM(1mL)和TFA(1mL)中。将所得混合物在室温下搅拌15分钟,然后将溶剂浓缩。将残留物用乙腈稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{28}H_{24}F_2N_7O_2 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=528.2$;实测值:528.4。

[1154] 实施例63.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



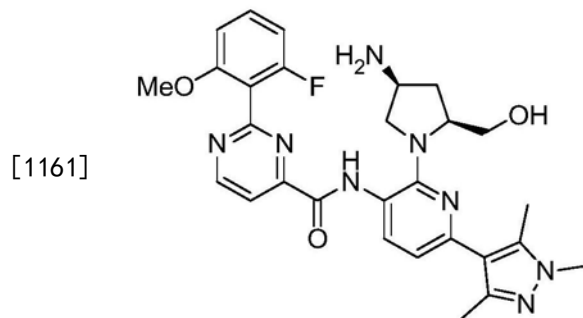
[1156] 根据实施例62中所述的程序,使用(2-氟-6-甲基苯基)硼酸代替(2,6-二氟苯基)硼酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{29}H_{27}FN_7O_2 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=524.2$;实测值:524.1。

[1157] 实施例64.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氯-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

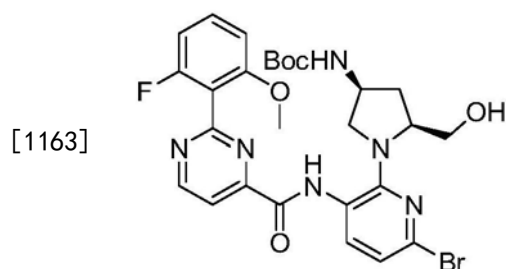


[1159] 根据实施例62中所述的程序,使用(2-氯-6-氟苯基)硼酸代替(2,6-二氟苯基)硼酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{24}ClFN_7O_2 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=544.2$;实测值:544.2。

[1160] 实施例65.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1162] 步骤1.(3S,5S)-1-(6-溴-3-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



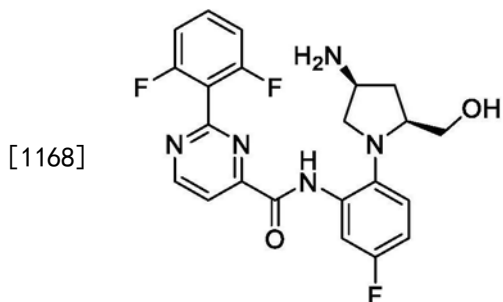
[1164] 根据实施例41和1中所述的程序,使用6-溴-2-氯-3-硝基吡啶代替4-溴-2-氟-1-硝基苯作为起始物质制备此化合物。 $C_{27}H_{31}BrFN_6O_5 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=617.2$;实测值:617.2。

[1165] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

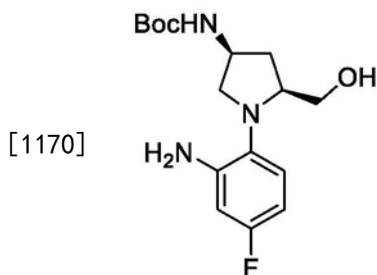
[1166] 将((3S,5S)-1-(6-溴-3-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(35mg,0.057mmol)、1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡啶(0.020g,0.085mmol)、Xphos Pd G2(13mg,16 μ mol)和磷酸三钾(67mg,0.32mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1ml)和水(0.1ml)合

并。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后在80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却到室温,在真空下浓缩溶剂并添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后用CH₃CN和水稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{28}H_{32}FN_3O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=547.3;实测值:547.3。

[1167] 实施例66.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

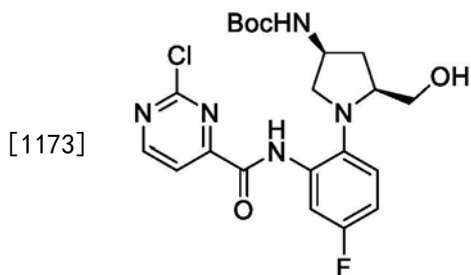


[1169] 步骤1.((3S,5S)-1-(2-氨基-4-氟苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1171] 用Hunig碱(274μl,1.57mmol)处理1,4-二氟-2-硝基苯(250mg,1.57mmol)和((3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(340mg,1.57mmol)在DMSO(5ml)中的溶液,并将反应混合物加热到90℃保持1小时。用水处理反应混合物,并用乙酸乙酯萃取产物。将有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物溶解在THF/水/MeOH的1:1:1混合物(9mL)中,并用铁(351mg,6.29mmol)和氯化铵(504mg,9.43mmol)处理。将反应混合物加热到60℃保持1小时,然后用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过Biotage Isolera™(在己烷中30-100%乙酸乙酯)纯化粗产物,得到所需产物,为黄色固体(226mg,46%)。 $C_{16}H_{25}FN_3O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=326.2;实测值:326.2。

[1172] 步骤2.((3S,5S)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲酰胺基)-4-氟苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



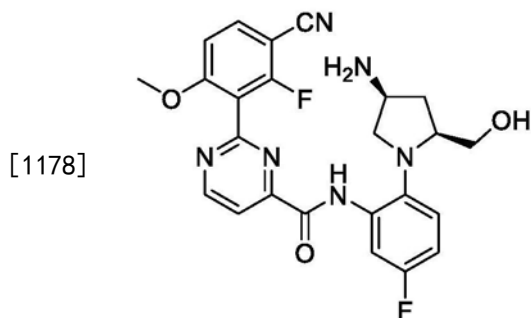
[1174] 用Hunig碱(192μl,1.100mmol)处理2-氯嘧啶-4-甲酸(87mg,0.550mmol)、HATU

(230mg, 0.605mmol) 和 ((3S, 5S)-1-(2-氨基-4-氟苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(179mg, 0.550mmol) 在DMF (1834 μ l) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 然后用水处理, 并用乙酸乙酯萃取产物。将有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过Biotage Isolera™ (在己烷中25-100%乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到所需产物(107mg, 42%)。C₂₁H₂₆ClFN₅O₄ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=466.2; 实测值:466.2。

[1175] 步骤3. N-(2-((2S, 4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2, 6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

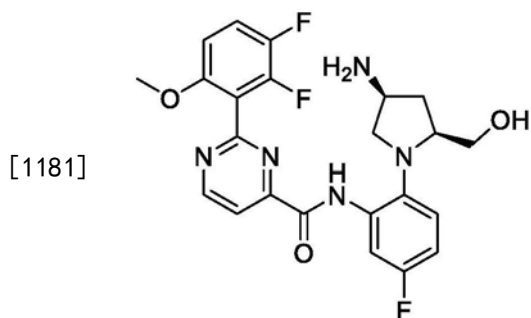
[1176] 向(2, 6-二氟苯基)硼酸(15mg, 0.097mmol)、XPhos Pd G2(5.07mg, 6.44 μ mol)、磷酸钾(27.5mg, 0.129mmol) 和((3S, 5S)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲酰胺基)-4-氟苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.064mmol) 的混合物中添加1, 4-二噁烷(530 μ l) 和水(100 μ l), 并将烧瓶抽真空, 用氮气回填, 然后在90℃下搅拌过夜。用DCM/水稀释反应物并分离各相。浓缩有机相, 将残留物溶解在TFA(1mL)中, 并允许在室温下静置30分钟, 然后用MeOH稀释, 并用制备型LCMS(XBridge C18柱, 以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯化。C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=444.2; 实测值:444.2。

[1177] 实施例67. N-(2-((2S, 4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1179] 以类似于实施例66步骤3的方式, 使用2-氟-4-甲氧基-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼戊环-2-基)苄腈代替(2, 6-二氟苯基)硼酸制备此化合物。C₂₄H₂₃F₂N₆O₃ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=481.2; 实测值:481.2。

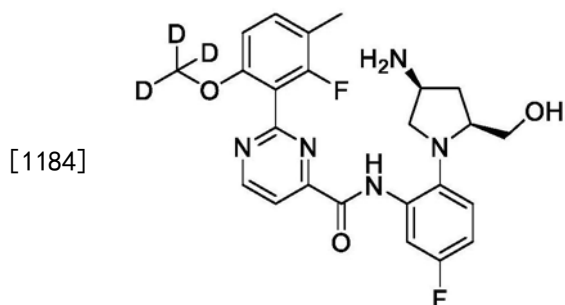
[1180] 实施例68. N-(2-((2S, 4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2, 3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



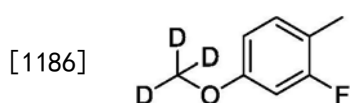
[1182] 以类似于实施例66步骤3的方式, 使用(2, 3-二氟-6-甲氧基苯基)硼酸代替(2, 6-二氟苯基)硼酸制备此化合物。C₂₃H₂₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺的LCMS计算值:474.2; 实测值:474.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.60 (q, J=9.5Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.13-6.96

(m, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.56 (dd, J=8.2, 3.6Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.77 (dt, J=13.6, 4.1Hz, 1H) ppm。

[1183] 实施例69. N-(2-((2S, 4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

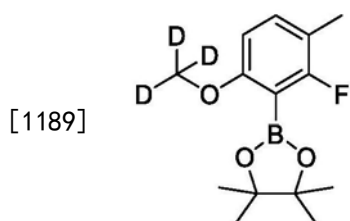


[1185] 步骤1. 2-氟-4-(甲氧基-d₃)-1-甲基苯



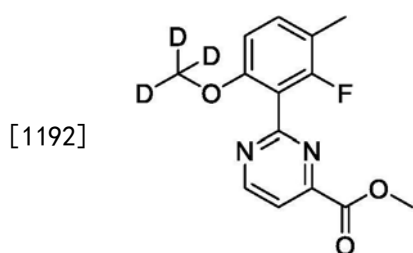
[1187] 用碳酸钾 (1.644g, 11.89mmol) 和碘甲烷-d₃ (0.592ml, 9.51mmol) 处理3-氟-4-甲基苯酚 (1.0g, 7.93mmol) 在DMF (26.4ml) 中的溶液, 并将反应混合物加热到80°C保持1小时。将反应混合物用水处理, 并用二乙醚萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_8H_7D_3FO$ (M+H)⁺的LCMS计算值: m/z=144.2; 实测值: 144.2。

[1188] 步骤2. 2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环



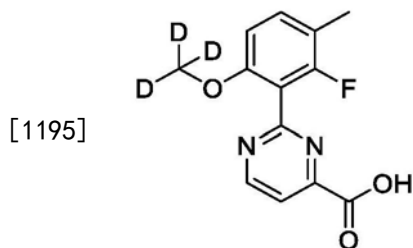
[1190] 在-78°C下用n-BuLi (在己烷中2.5M, 3.35ml, 8.38mmol) 逐滴处理2-氟-4-(甲氧基-d₃)-1-甲基苯 (1.0g, 6.98mmol) 和HMPA (1.823ml, 10.48mmol) 在THF (34.9ml) 中的溶液, 并将反应混合物在此温度下搅拌1小时。然后添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环 (2.166ml, 10.48mmol), 并将反应混合物在-78°C下搅拌10分钟, 然后通过移除冷却浴升温至室温。用1N HCl水溶液处理反应物, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1191] 步骤3. 甲基2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酸



[1193] 用2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol)和((t-Bu)₃P)₂Pd(74.0mg, 0.145mmol)处理2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环(1.56g, 5.79mmol)和Hunig碱(1ml, 5.79mmol)在水(1333μl)和1,4-二噁烷(12mL)中的溶液。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,并在80°C下搅拌过夜。然后将反应混合物用DCM稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液浓缩,并通过Biotage Isolera™(在己烷中0-100%乙酸乙酯)纯化残留物,得到所需中间体。C₁₄H₁₁D₃FN₂O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=280.2;实测值:280.2。

[1194] 步骤4. 2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酸

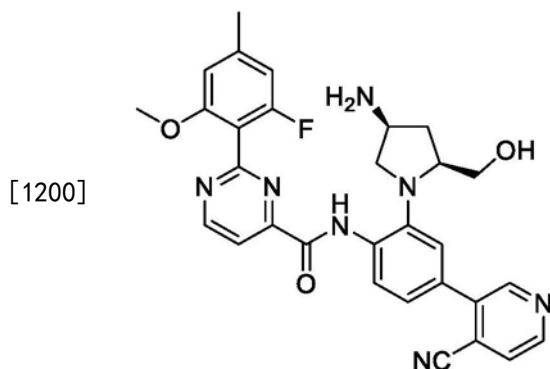


[1196] 将来自先前步骤的产物溶解在THF/水的1:1混合物(4mL)中。添加氢氧化锂(238mg, 5.79mmol),并将反应混合物加热到60°C保持1小时,然后用1N HCl酸化至pH 1,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。C₁₃H₉D₃FN₂O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=266.2;实测值:266.2。

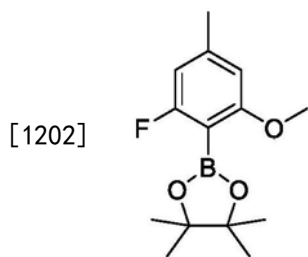
[1197] 步骤5. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1198] 用Hunig碱(16.10μl, 0.092mmol)处理2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酸(12.27mg, 0.046mmol)、HATU(21.03mg, 0.055mmol)和((3S,5S)-1-(2-氨基-4-氟苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例66步骤2; 15mg, 0.046mmol)在DMF(461μl)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水处理,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物溶解在TFA(1mL)中,在室温下保持30分钟,然后用MeOH稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1% TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。C₂₄H₂₃D₃F₂N₅O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=473.2;实测值:473.2。

[1199] 实施例70. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

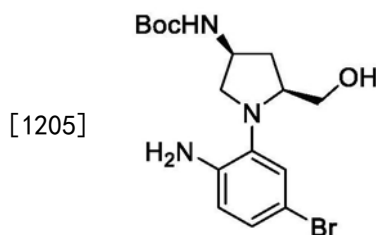


[1201] 步骤1. 2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环



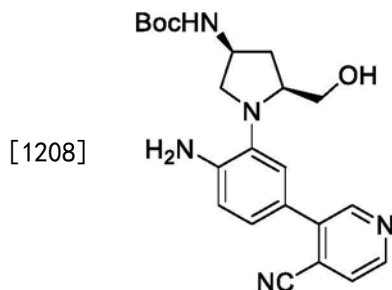
[1203] 以类似于实施例69步骤1-2的方式,使用3-氟-5-甲基苯酚代替3-氟-4-甲基苯酚制备此化合物。

[1204] 步骤2. ((3S,5S)-1-(2-氨基-5-溴苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



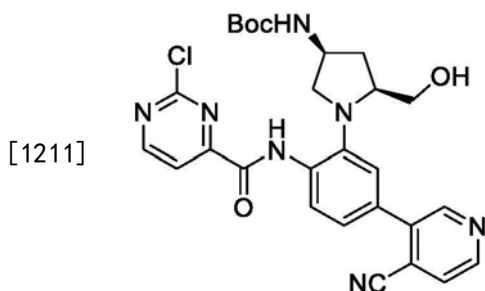
[1206] 用Hunig碱(1.588ml,9.09mmol)处理4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.0g,4.55mmol)和((3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.983g,4.55mmol)在DMF(15.15ml)中的溶液,并将反应混合物加热到80℃保持1小时。将反应混合物倒入水/乙酸乙酯中,分离各相,并将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物溶解在THF/MeOH/水的1:1:1混合物(15mL)中,并用铁(1.015g,18.18mmol)和氯化铵(1.46g,27.3mmol)处理。将反应混合物加热到60℃过夜,然后用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物(1.61g,92%)不经进一步纯化用于下一步。 $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=386.0/388.0;实测值:386.0/388.0。

[1207] 步骤3. ((3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1209] 向((3S,5S)-1-(2-氨基-5-溴苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.518mmol)、XPhos Pd G2(20.37mg,0.026mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)异烟腈(155mg,0.673mmol)和磷酸钾(220mg,1.035mmol)的混合物中添加1,4-二噁烷(1438μl)和水(288μl),并将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后在90℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液浓缩,并通过Biotage Isolera™纯化残留物(在己烷中30-100%乙酸乙酯,然后在乙酸乙酯中5-20%甲醇),得到所需产物,为棕色固体(175mg,83%)。 $C_{22}H_{28}N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=410.2;实测值:410.2。

[1210] 步骤4. ((3S,5S)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

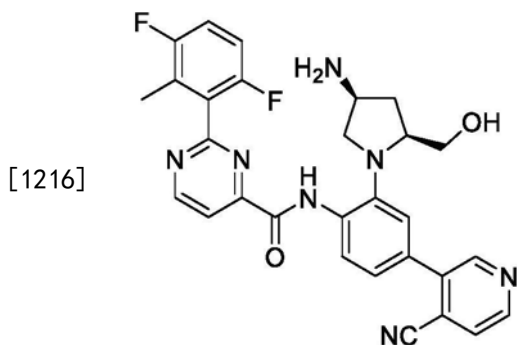


[1212] 用Hunig碱(262 μ l,1.502mmol)处理2-氯嘧啶-4-甲酸(119mg,0.751mmol)、HATU(314mg,0.826mmol)和((3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(307mg,0.751mmol)在DMF(3800 μ l)中的溶液,并允许在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水处理,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过Biotage Isolera™(在己烷中40-100%乙酸乙酯)纯化粗产物,得到所需产物,为橙色固体(310mg,75%)。C₂₇H₂₉ClN₇O₄(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=550.2;实测值:550.2。

[1213] 步骤5.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1214] 向((3S,5S)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.027mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环(10.89mg,0.041mmol)、XPhos Pd G2(2.145mg,2.73 μ mol)和磷酸钾(12mg,0.055mmol)的混合物中添加水(54.5 μ l)和1,4-二噁烷(218 μ l),并将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后在90℃下搅拌过夜。将混合物在DCM/水之间分配,并将有机相浓缩。在室温下允许残留物在TFA(1mL)中静置30分钟,然后用MeOH稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。C₃₀H₂₉F₂N₇O₃(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=573.2;实测值:573.2。

[1215] 实施例71.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

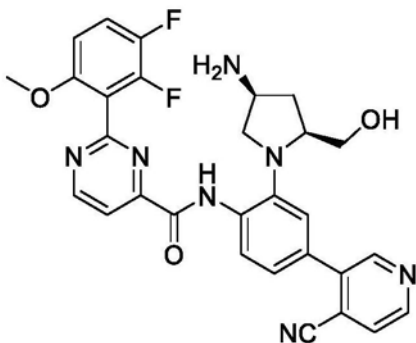


[1217] 以类似于实施例70步骤5的方式,使用(3,6-二氟-2-甲基苯基)硼酸代替2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环制备此化合物。C₂₉H₂₆F₂N₇O₂(M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=542.2;实测值:542.2。

[1218] 实施例72.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-

基) 苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺

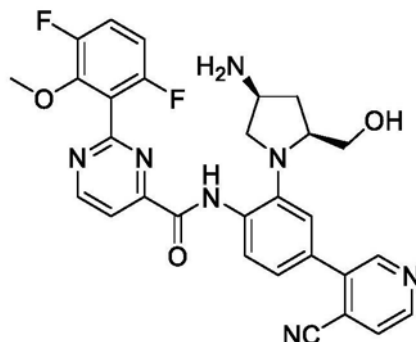
[1219]



[1220] 以类似于实施例70步骤5的方式,使用(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)硼酸代替2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环制备此化合物。 $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=558.2$;实测值:558.2。

[1221] 实施例73.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

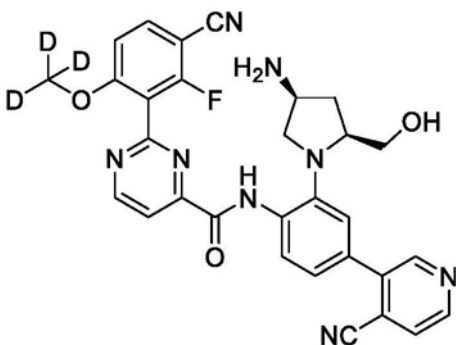
[1222]



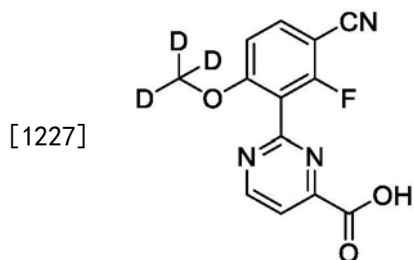
[1223] 以类似于实施例70步骤5的方式,使用(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸代替2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环制备此化合物。 $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=558.2$;实测值:558.2。

[1224] 实施例74.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基- d_3)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1225]



[1226] 步骤1. 2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基- d_3)苯基)嘧啶-4-甲酸

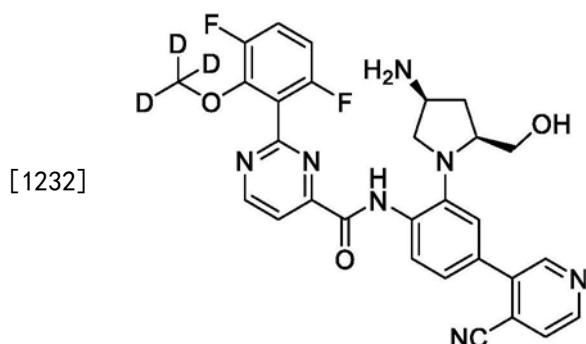


[1228] 以类似于实施例69步骤1-4的方式,以3-氟-4-氰基苯酚代替3-氟-4-甲基苯酚制备此化合物。 $C_{13}H_6D_3FN_3O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=277.2$;实测值: 277.2 。

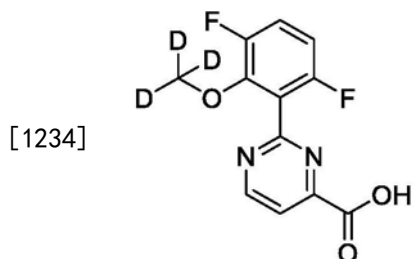
[1229] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1230] 用Hunig碱(12.80 μ l,0.073mmol)处理2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酸(9.72mg,0.037mmol)、HATU(16.71mg,0.044mmol)和((3S,5S)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例70步骤4,15mg,0.037mmol)在DMF(366 μ l)中的溶液,并允许将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水处理,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物溶解在TFA(1mL)中,并允许在室温下静置30分钟,然后用MeOH稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{30}H_{23}D_3FN_8O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=568.2$;实测值: 568.2 。

[1231] 实施例75.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1233] 步骤1. 2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酸



[1235] 以类似于实施例69步骤1-4的方式,以2,5-二氟苯酚代替3-氟-4-甲基苯酚为起始物制备此化合物。 $C_{12}H_6D_3F_2N_2O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=270.2$;实测值: 270.2 。

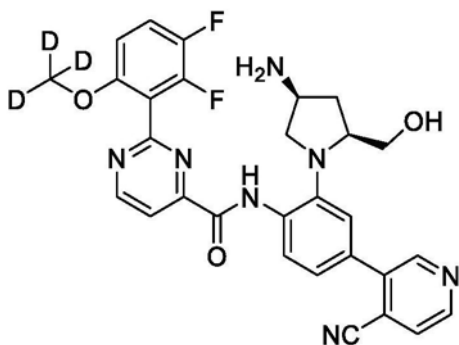
[1236] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1237] 以类似于实施例74步骤2的方式,使用2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-

甲酸作为偶联伴侣制备此化合物。 $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值： $m/z = 561.2$ ；实测值： 561.2 。

[1238] 实施例76.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-(甲氧基- d_3)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

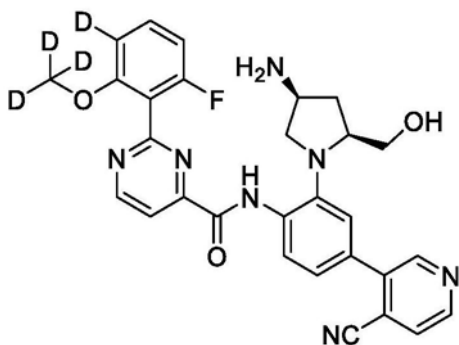
[1239]



[1240] 以类似于实施例75步骤1-2的方式,使用4,5-二氟苯酚作为起始物质制备此化合物。 $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值： $m/z = 561.2$ ；实测值： 561.2 。

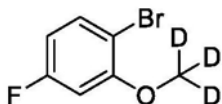
[1241] 实施例77.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基- d_3)苯基-5-d)嘧啶-4-甲酰胺

[1242]



[1243] 步骤1. 1-溴-4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯

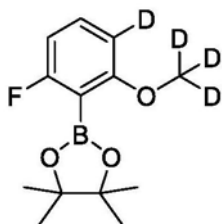
[1244]



[1245] 用碳酸钾(1.085g,7.85mmol)和碘甲烷- d_3 (0.414ml,6.28mmol)处理2-溴-5-氟苯酚(1.0g,5.24mmol)在DMF(17.45ml)中的溶液。将反应混合物加热到60℃过夜,然后用水处理,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_7H_4D_3BrFO (M+H)^+$ 的LCMS计算值： $m/z = 208.0/210.0$ ；实测值： $208.0/210.0$ 。

[1246] 步骤2. 2-(2-氟-6-(甲氧基- d_3)苯基-5-d)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环

[1247]

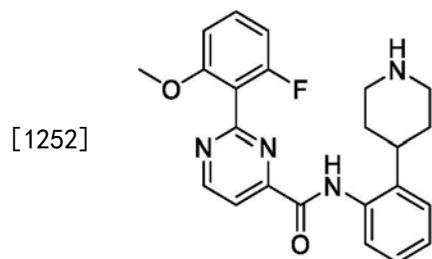


[1248] 用碘 (23.97mg, 0.094mmol)、接着用1-溴-4-氟-2-(甲氧基-d₃) 苯 (393mg, 1.889mmol) 在THF (8mL) 中的溶液逐滴处理在THF (2mL) 中的镁 (92mg, 3.78mmol)。将混合物加热到60℃保持1小时, 然后将反应混合物冷却到室温, 并通过添加甲醇-d₄ (382μl, 9.45mmol) 进行处理。在室温下搅拌15分钟后, 用1N HCl进一步处理混合物以破坏剩余的镁。然后用二乙醚萃取混合物。将有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。向粗中间体中添加THF (10mL), 并将混合物冷却到-78℃。滴加n-BuLi (在己烷中1.6M, 907μl, 2.267mmol), 并将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环 (586μl, 2.83mmol)。将混合物在-78℃下搅拌10分钟, 然后升温至室温。1小时后, 用饱和氯化铵水溶液处理反应物, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物不经进一步纯化用于下一步。

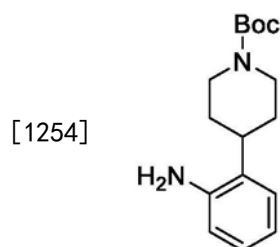
[1249] 步骤3. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基-5-d) 嘧啶-4-甲酰胺

[1250] 以类似于实施例70步骤5的方式, 使用步骤2中制备的频哪醇硼酸酯代替2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环制备此化合物。C₂₉H₂₃D₄FN₇O₃ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=544.2; 实测值:544.2。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.29 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.83 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.48 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.26 (d, J=8.9Hz, 1H), 2.39 (dt, J=15.7, 8.0Hz, 1H), 1.86 (dt, J=11.2, 5.4Hz, 1H) ppm。

[1251] 实施例78. 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1253] 步骤1. 4-(2-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



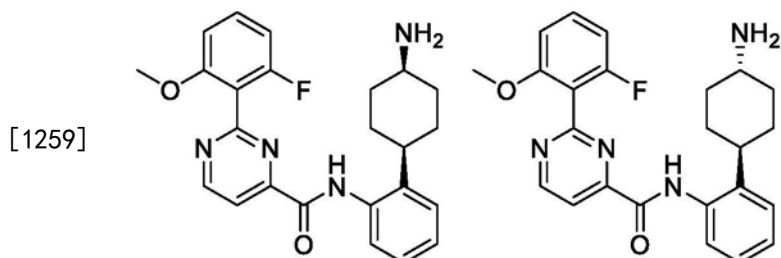
[1255] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (230mg, 0.743mmol)、1-溴-2-硝基苯 (100mg, 0.495mmol)、XPhos Pd G2 (38.9mg, 0.050mmol) 和磷酸三钾 (210mg, 0.990mmol) 的混合物中添加1,4-二噁烷 (1320μl) 和水 (330μl), 并将反应混合物抽真空, 用氮气回填, 然后加热到90℃保持1小时。将混合物用DCM稀释, 并通过硅藻土塞过滤。将滤液浓缩, 并通过Biotage Isolera™ (在己烷中0-70%乙酸乙酯) 纯化残留物。向纯化的产物中添加MeOH (4mL), 接着是氢氧化钡/碳 (20%w/w, 69.5mg,

0.099mmol)。将反应烧瓶抽真空,用来自气球的氢气回填,然后加热到60°C过夜。然后将混合物通过硅藻土塞过滤并浓缩滤液。粗产物(130mg,95%)不经进一步纯化用于下一步。 $C_{16}H_{25}N_2O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=277.2;实测值:277.2。

[1256] 步骤2.2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

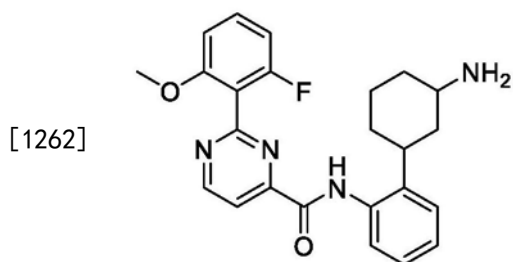
[1257] 用Hunig碱(164 μ l,0.941mmol)处理2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(93mg,0.376mmol)、HATU(215mg,0.564mmol)和4-(2-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.470mmol)在DMF(2352 μ l)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水处理,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物溶解在TFA(1mL)中,并允许静置30分钟,然后用甲醇稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=407.2;实测值:407.2。

[1258] 实施例79.N-(2-(顺)4-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和N-(2-(反)4-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1260] 以类似于实施例78步骤1-2的方式,以(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯为起始物制备这些化合物。通过制备型LCMS进行纯化,得到顺式和反式异构体。 $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=421.2;实测值:421.2。

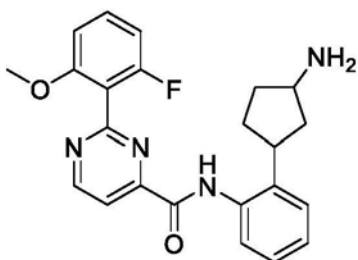
[1261] 实施例80.N-(2-(3-氨基环己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1263] 以类似于实施例78步骤1-2的方式,以(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)环己-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯为起始物制备此化合物。 $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=421.2;实测值:421.2。

[1264] 实施例81.N-(2-(3-氨基环戊基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

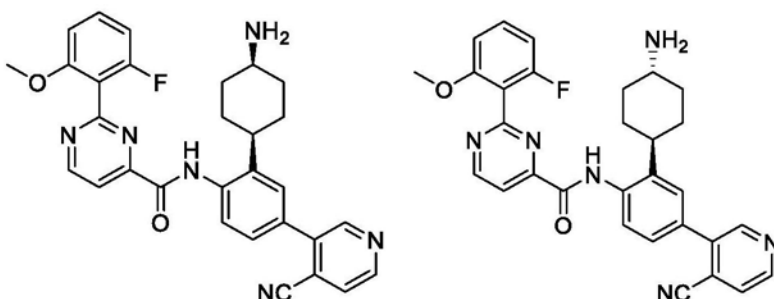
[1265]



[1266] 以类似于实施例78步骤1-2的方式,以(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯为起始物制备此化合物。 $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=407.2$;实测值:407.2。

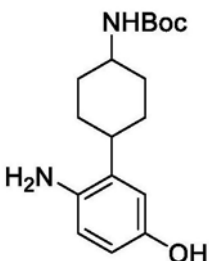
[1267] 实施例82.N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和N-(2-((反)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1268]



[1269] 步骤1.(4-(2-氨基-5-羟苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

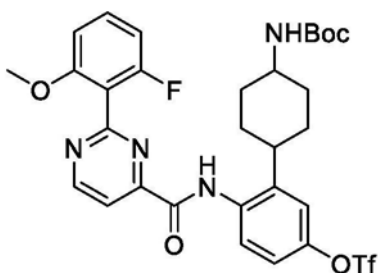
[1270]



[1271] 向(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(308mg,0.947mmol)、4-氯-2-碘苯胺(200mg,0.789mmol)、DPPF-PdCl₂(64.4mg,0.079mmol)和碳酸钾(218mg,1.578mmol)的混合物中添加1,4-二噁烷(3156μl)和水(789μl)。将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后在90℃下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液浓缩,并通过Biotage Isolera™(在己烷中0-100%乙酸乙酯)纯化残留物。将粗物质溶解在EtOH(4mL)中,并添加氢氧化钡/碳(20%w/w,111mg,0.158mmol)。将反应烧瓶抽真空,用来自气球的氢气回填,然后在60℃下搅拌2小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液浓缩,并且粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{17}H_{27}N_2O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值: $m/z=307.2$;实测值:307.2。

[1272] 步骤2.三氟甲磺酸3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-4-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯酯

[1273]



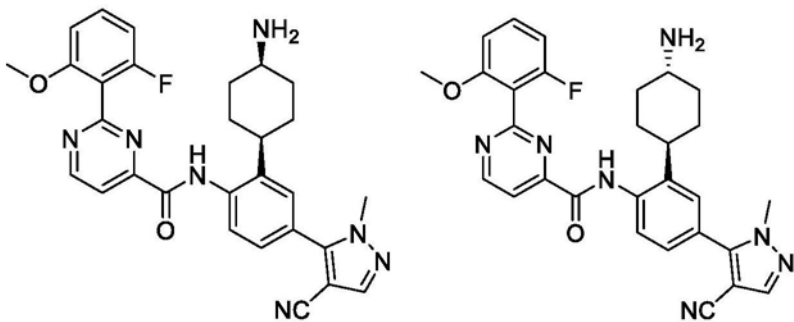
[1274] 用Hunig碱(90 μ l, 0.516mmol)处理2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(64.0mg, 0.258mmol)、HATU(118mg, 0.309mmol)和(4-(2-氨基-5-羟苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(79mg, 0.258mmol)在DMF(1289 μ l)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过Biotage Isolera™(在己烷中20-100%乙酸乙酯)纯化粗产物。将中间体溶解在DCM(3mL)中,并添加三乙胺(71.9 μ l, 0.516mmol)。将反应混合物冷却到0 $^{\circ}$ C,并滴加在DCM(0.5mL)中的N-苯基三氟甲磺酰亚胺(92mg, 0.258mmol)。然后将反应混合物升温至室温并搅拌2小时,然后用饱和碳酸氢钠处理。分离各相,并将有机相经硫酸钠干燥并浓缩。通过Biotage Isolera™(在己烷中20-100%乙酸乙酯)纯化粗产物,得到所需产物,为白色固体(68mg, 40%)。C₃₀H₃₃F₄N₄O₇S (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=669.2;实测值:669.2。

[1275] 步骤3.N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和N-(2-((反)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1276] 向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)异烟腈(35.1mg, 0.153mmol)、DPPF-PdCl₂(8.30mg, 10.17 μ mol)、碳酸铯(66.3mg, 0.203mmol)和三氟甲磺酸3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-4-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯酯(68mg, 0.102mmol)的溶液中添加1,4-二噁烷(915 μ l)和水(102 μ l),并将反应烧瓶抽真空,用氮气回填,然后加热到90 $^{\circ}$ C过夜。然后将混合物用水和DCM稀释,并分离各相。浓缩有机相。在室温下允许残留物在TFA(1mL)中静置30分钟,然后用MeOH稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。通过制备型LCMS成功地将两种异构体分离。C₃₀H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=523.2;实测值:523.2。

[1277] 实施例83.N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和N-(2-((反)-4-氨基环己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

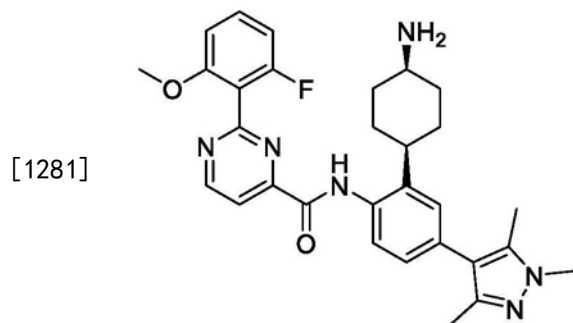
[1278]



[1279] 以类似于实施例82步骤2的方式,使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈作为偶联伴侣制备此化合物。C₂₉H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺的LCMS计算

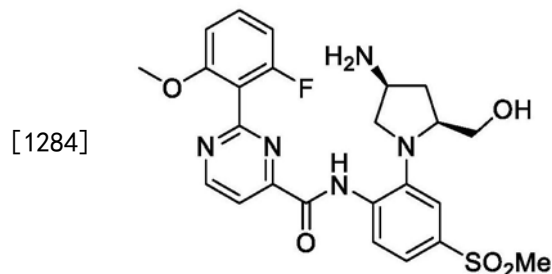
值： $m/z=526.2$ ；实测值： 526.2 。

[1280] 实施例84.N-(2-((顺)-4-氨基环己基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

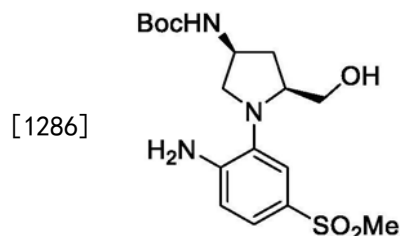


[1282] 以类似于实施例82步骤2的方式,使用1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡唑作为偶联伴侣制备此化合物。 $C_{30}H_{34}FN_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值： $m/z=529.2$ ；实测值： 529.2 。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (q, J=8.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 3H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.64 (t, J=11.9Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.87 (d, J=12.3Hz, 2H), 1.56 (q, J=12.5Hz, 2H), 1.30 (q, J=12.0, 11.4Hz, 2H) ppm。

[1283] 实施例85.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1285] 步骤1. ((3S,5S)-1-(2-氨基-5-(甲基磺酰基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



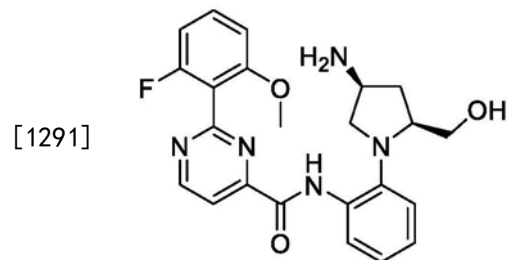
[1287] 用Hunig碱(159 μ l, 0.912mmol)处理2-氟-4-(甲基磺酰基)-1-硝基苯(100mg, 0.456mmol)和((3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(118mg, 0.547mmol)在DMSO(1521 μ l)中的混合物,并将反应混合物在90 $^{\circ}$ C下搅拌1小时,然后用水处理,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物溶解在THF/水/MeOH的1:1:1混合物(3mL)中,并用铁(102mg, 1.825mmol)和氯化铵(146mg, 2.74mmol)处理。将反

应混合物在60℃下搅拌1小时,然后用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗固体不经进一步纯化用于下一步。 $C_{17}H_{28}N_3O_5S$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=386.2;实测值:386.2。

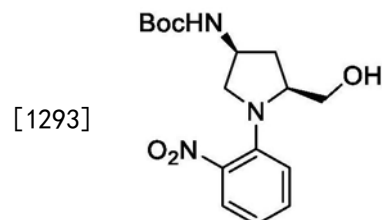
[1288] 步骤2. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1289] 用2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(31.9mg,0.128mmol)、HATU(65.1mg,0.171mmol)和Hunig碱(49.8 μ l,0.285mmol)处理((3S,5S)-1-(2-氨基-5-(甲基磺酰基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.143mmol)在DMF(476 μ l)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用水处理,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。向粗残留物中添加在二噁烷和MeOH中的4N HCl(2mL,1:1),并将反应混合物加热到60℃保持1小时,然后用MeOH稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{24}H_{27}FN_5O_5S$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=516.2;实测值:516.2。

[1290] 实施例86. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

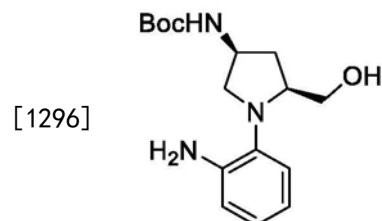


[1292] 步骤1. ((3S,5S)-5-(羟甲基)-1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1294] 用三乙胺(59.3 μ l,0.425mmol)处理1-氟-2-硝基苯(30 μ l,0.283mmol)和((3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(61.3mg,0.283mmol)在DMSO(1.5ml)中的溶液,并将反应混合物加热到80℃保持3小时。冷却到室温后,将反应混合物用DCM稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{12}H_{16}N_3O_5$ (M+H-C₄H₈)⁺的LCMS计算值:m/z=282.1;实测值:282.2。

[1295] 步骤2. ((3S,5S)-1-(2-氨基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



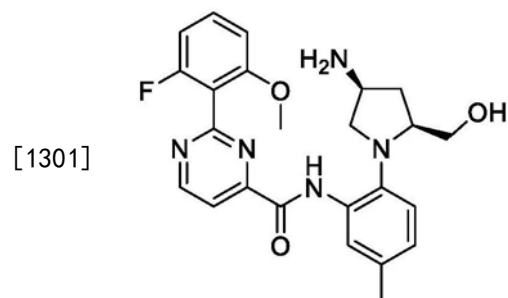
[1297] 将((3S,5S)-5-(羟甲基)-1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,

0.207mmol)、铁(57.9mg,1.037mmol)和氯化铵(67mg,1.25mmol)在THF(2ml)、水(2ml)和甲醇(2ml)中的混合物在60°C下搅拌3小时。冷却到室温后,将其通过硅藻土塞过滤,并用DCM稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并真空蒸发溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{16}H_{26}N_3O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=308.2;实测值:308.2。

[1298] 步骤3.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

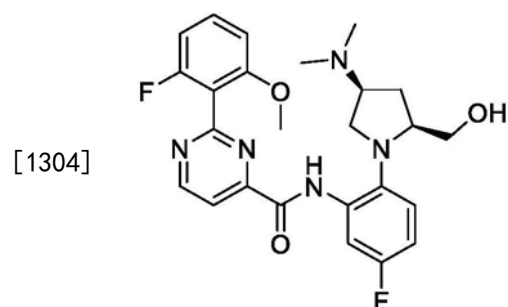
[1299] 将HATU(74.2mg,0.195mmol)添加到((3S,5S)-1-(2-氨基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.130mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(实施例1步骤1的产物,32.3mg,0.130mmol)和DIPEA(45.5 μ l,0.260mmol)在DMF(1ml)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加水并过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。将固体溶解在TFA中,并将所得到的溶液在室温下搅拌10分钟。然后将其用乙腈稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{23}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=438.2;实测值:438.2。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.61-10.48(s,1H),9.34-9.19(d,J=5.0Hz,1H),8.21-8.11(m,2H),7.95-7.80(br,2H),7.60-7.49(td,J=8.4,6.8Hz,1H),7.41-7.33(dd,J=6.7,2.5Hz,1H),7.25-7.15(m,2H),7.11-7.03(d,J=8.5Hz,1H),7.03-6.93(t,J=8.8Hz,1H),3.79-3.74(s,3H),3.75-3.62(m,2H),3.37-3.16(m,4H),2.43-2.31(m,1H),1.87-1.74(dt,J=13.4,5.1Hz,1H)ppm。

[1300] 实施例87.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-甲基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1302] 根据实施例6中所述的程序,使用1-氟-4-甲基-2-硝基苯代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备此化合物。 $C_{24}H_{27}FN_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=452.2;实测值:452.2。

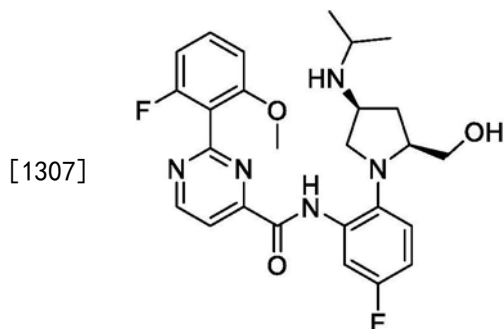
[1303] 实施例88.N-(2-((2S,4S)-4-(二甲氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1305] 将三乙酰氧基硼氢化钠(9mg,0.044mmol)添加到甲醛(1.4mg,0.044mmol)、乙酸(2.51 μ l,0.044mmol)和N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(实施例6,10mg,0.022mmol)在DCM(1ml)中的溶液中。

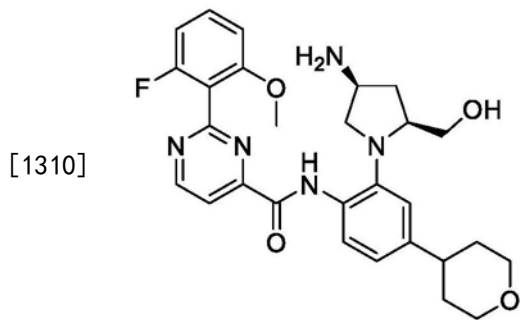
在室温下搅拌1h后,蒸发溶剂,将反应混合物用CH₃CN稀释,并用制备型LCMS (XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{25}H_{28}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=484.2;实测值:484.2。

[1306] 实施例89.N-(5-氟-2-((2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



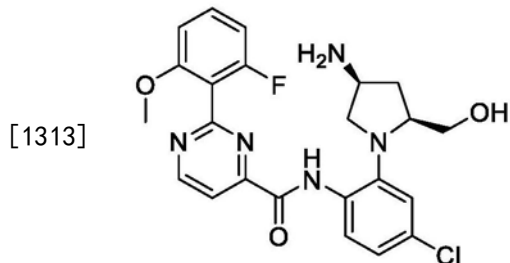
[1308] 根据实施例88中所述的程序,使用丙酮代替甲醛作为起始物质制备此化合物。 $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=498.2;实测值:498.1。

[1309] 实施例90.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



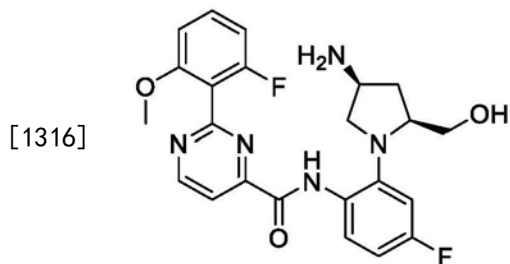
[1311] 根据实施例49中所述的程序,使用2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环代替4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊环作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{33}FN_5O_4$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=522.2;实测值:522.2。

[1312] 实施例91.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-氯苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



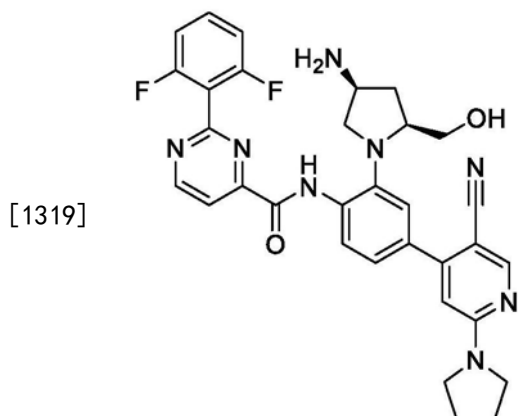
[1314] 根据实施例6中所述的程序,使用4-氯-2-氟-1-硝基苯代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备此化合物。 $C_{23}H_{24}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=472.2;实测值:472.3。

[1315] 实施例92.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

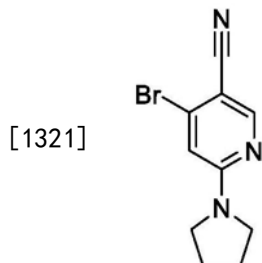


[1317] 根据实施例6中所述的程序,使用2,4-二氟-1-硝基苯代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备此化合物。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值:456.2;实测值:456.3。

[1318] 实施例93.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(5-氰基-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

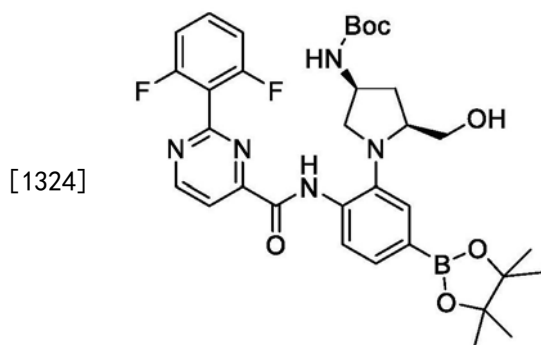


[1320] 步骤1. 4-溴-6-(吡咯烷-1-基)烟腈



[1322] 将4-溴-6-氯烟腈(200mg,0.920mmol)和吡咯烷(327mg,4.60mmol)在2-丙醇(2mL)中的溶液在100℃下搅拌12h。然后将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{10}H_{11}BrN_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值: $m/z=252.0$;实测值:252.0。

[1323] 步骤2. ((3S,5S)-1-(2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼戊环-2-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

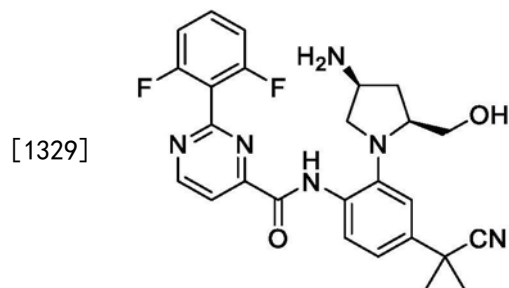


[1325] 根据实施例46和41中所述的程序,使用(2,6-二氟苯基)硼酸代替(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{33}H_{41}BF_2N_5O_6$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=652.3;实测值:652.2。

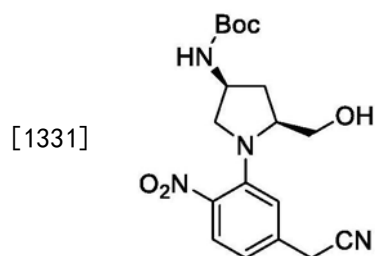
[1326] 步骤3.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(5-氰基-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1327] 根据实施例46步骤2中所述的程序,使用4-溴-6-(吡咯烷-1-基)烟腈代替2-溴烟腈,并使用((3S,5S)-1-(2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替((3S,5S)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{32}H_{31}F_2N_8O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=597.3;实测值:597.2。

[1328] 实施例94.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(1-氰基环丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

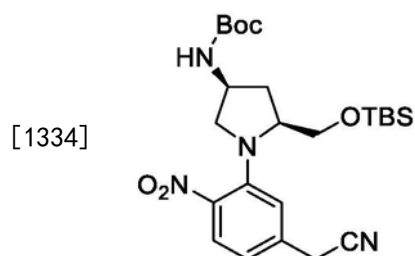


[1330] 步骤1.((3S,5S)-1-(5-(氰甲基)-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1332] 根据实施例6中所述的程序,使用2-(3-氟-4-硝基苯基)乙腈代替1,4-二氟-2-硝基苯作为起始物质制备此化合物。 $C_{14}H_{17}N_4O_5$ (M-C₄H₈+H)⁺的LCMS计算值:m/z=321.1;实测值:321.1。

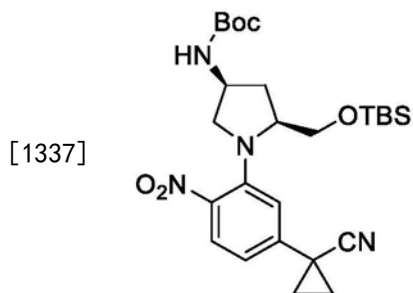
[1333] 步骤2.((3S,5S)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-1-(5-(氰甲基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1335] 将叔丁基氯二甲基硅烷(0.054g,0.359mmol)添加到1H-咪唑(0.024g,0.359mmol)

和((3S,5S)-1-(5-(氰甲基)-2-硝基苯基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.090g,0.239mmol)在1mL DCM中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌2h后,添加水,并用DCM萃取产物。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{20}H_{31}N_4O_5Si$ (M-C₄H₈+H)⁺的LCMS计算值:m/z=435.2;实测值:435.2。

[1336] 步骤3. ((3S,5S)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-(5-(1-氰基环丙基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

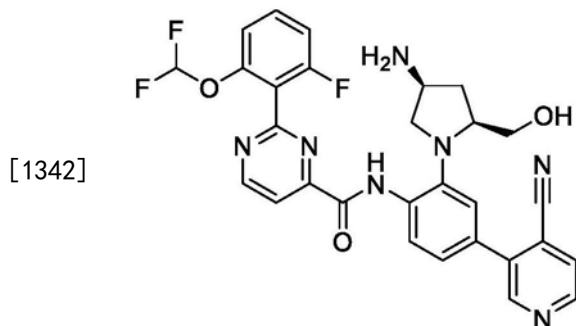


[1338] 用1,2-二溴乙烷(0.046g,0.245mmol)处理((3S,5S)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-(5-(氰甲基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.120g,0.245mmol)在1mL DMF中的溶液。在室温下搅拌混合物,然后用氢化钠(0.120g,5.00mmol)处理。将混合物进一步在室温下搅拌过夜。然后添加水,并过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。其不经进一步纯化用于下一步。 $C_{22}H_{33}N_4O_5Si$ (M-C₄H₈+H)⁺的LCMS计算值:m/z=461.2;实测值:461.2。

[1339] 步骤4. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(1-氰基环丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1340] 根据实施例1中所述的程序,使用(2,6-二氟苯基)硼酸代替(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸,并使用((3S,5S)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-(5-(1-氰基环丙基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替(1R,4R)-5-(4-氟-2-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。 $C_{26}H_{25}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=491.2;实测值:491.1。

[1341] 实施例95. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺



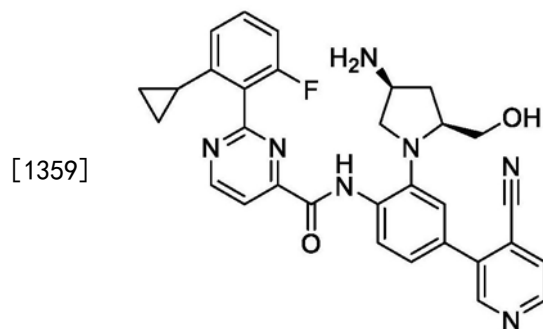
[1343] 步骤1. 2-溴-1-(二氟甲氧基)-3-氟苯

合物。 $C_{13}H_{16}D_3BF_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值： $m/z=256.2$ ；实测值： 256.2 。

[1356] 步骤2.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d3)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

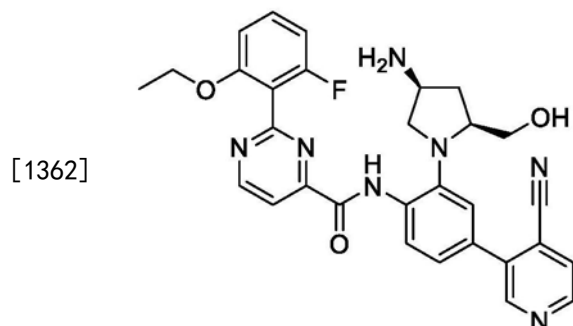
[1357] 根据实施例63中所述的程序,使用2-(2-氟-6-(甲氧基-d3)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环代替(2,6-二氟苯基)硼酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{29}H_{24}D_3FN_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值： $m/z=543.2$ ；实测值： 543.3 。

[1358] 实施例97.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-环丙基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1360] 根据实施例63中所述的程序,使用2-(2-环丙基-6-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环代替(2,6-二氟苯基)硼酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{31}H_{29}FN_7O_2 (M+H)^+$ 的LCMS计算值： $m/z=550.2$ ；实测值： 550.3 。

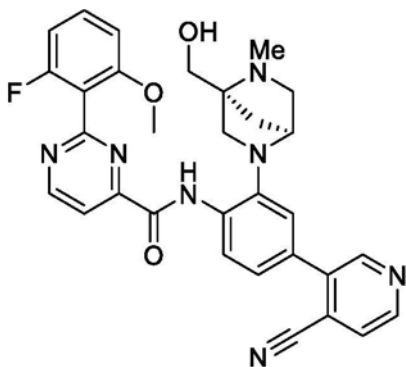
[1361] 实施例98.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-乙氧基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1363] 根据实施例63中所述的程序,使用(2-乙氧基-6-氟苯基)硼酸代替(2,6-二氟苯基)硼酸作为起始物质制备此化合物。 $C_{30}H_{29}FN_7O_3 (M+H)^+$ 的LCMS计算值： $m/z=554.2$ ；实测值： 554.3 。

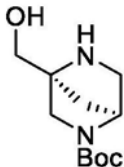
[1364] 实施例99.N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1365]



[1366] 步骤1. (1S,4S)-4-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

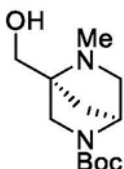
[1367]



[1368] 向帕尔反应容器中装入 (1S,4S)-4-(羟甲基)-5-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(通过改动Ivon, Y. 等人, Synthesis 2015, 47, 1123-1130中所述的程序制备) (25mg, 0.072mmol)、Pd/C (10% 润湿, Degussa型, 7.7mg), 接着是MeOH (7.2mL), 将反应混合物抽真空, 并用氮气回填3次, 接着进行另一抽真空循环, 然后用氢气加压至25psi。将容器在氢气压力下摇动6小时, 此时经硅藻土过滤溶液, 并将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经纯化用于下一反应。 $C_{11}H_{21}N_2O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=229.2; 实测值229.2。

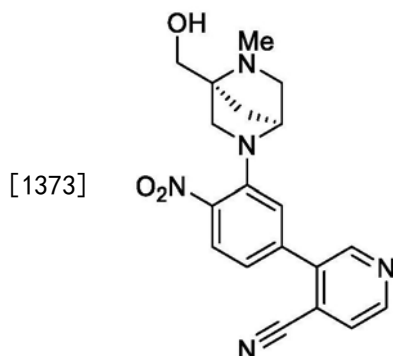
[1369] 步骤2. (1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1370]



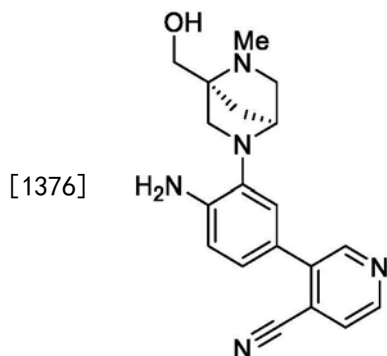
[1371] 用甲醛(在H₂O中37重量%, 16.1μL, 0.217mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(31mg, 0.145mmol)处理(1S,4S)-4-(羟甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(16.5mg, 0.072mmol)在CH₃CN(200μL)和H₂O(50μL)中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物用CH₂Cl₂稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经纯化用于下一反应。 $C_{12}H_{23}N_2O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=243.2; 实测值:243.2。

[1372] 步骤3. 3-(3-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-硝基苯基)异烟腈



[1374] 将(1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(17mg,0.070mmol)和4M HCl/二噁烷(1mL)的混合物在室温下搅拌1小时,之后将溶剂真空蒸发。然后用3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟腈(实施例49与50之间描述的中间体1,17.1mg,0.070mmol)、DMSO(300 μ L)、三乙胺(14.7 μ L,0.943mmol)处理残留物,并将反应混合物加热到100 $^{\circ}$ C过夜。冷却到室温后,将反应混合物用DCM稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{19}H_{20}N_5O_3$ (M+H) $^{+}$ 的LCMS计算值:m/z=366.2;实测值:366.1。

[1375] 步骤4. 3-(4-氨基-3-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)异烟腈



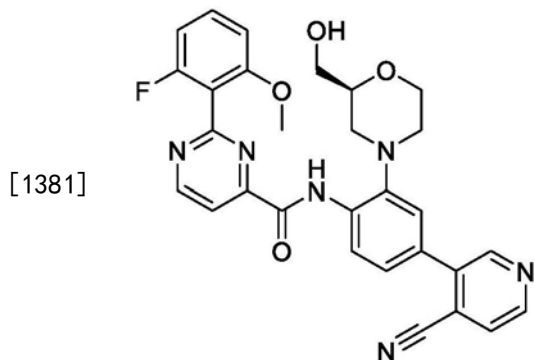
[1377] 将3-(3-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-硝基苯基)异烟腈(26mg,0.071mmol)、铁(20.0mg,0.356mmol)和氯化铵(22.9mg,0.427mmol)在THF(1mL)、H₂O(1mL)和甲醇(1mL)中的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。冷却到室温后,将其通过硅藻土塞过滤,并用CH₂Cl₂稀释。将有机相分离,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化用于下一步。 $C_{19}H_{22}N_5O$ (M+H) $^{+}$ 的LCMS计算值:m/z=336.2;实测值:336.2。

[1378] 步骤5. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1379] 将HATU(20.4mg,0.054mmol)添加到3-(4-氨基-3-((1S,4S)-4-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)异烟腈(13mg,0.036mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(8.9mg,0.036mmol)和DIPEA(12.5 μ L,0.072mmol)在DMF(300 μ L)中的溶液中。将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟,然后添加水,并过滤收集沉淀产物,用水洗涤并风干。将固体溶解在TFA中,并将所得到的溶液在60 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟,之后真空蒸发溶剂。然后将粗残留物溶解在THF(1mL)、MeOH(1mL)和NH₄OH水溶液(1mL)中,密封,并将溶液在60 $^{\circ}$ C下

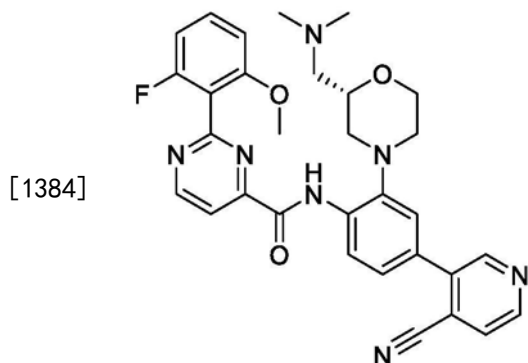
搅拌30分钟,之后真空蒸发溶剂。然后将得到的粗产物用CH₃CN稀释,并用制备型LCMS (XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=566.2;实测值:566.2。

[1380] 实施例100. (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

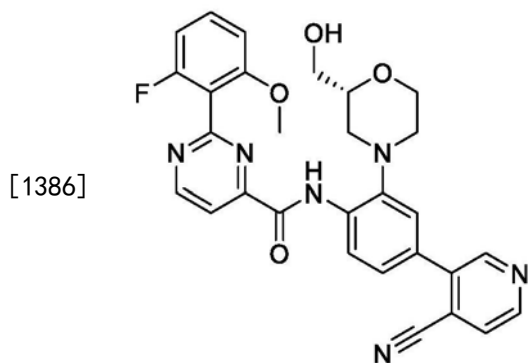


[1382] 根据实施例51中所述的程序,使用(S)-吗啉-2-基甲醇代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质制备此化合物。C₂₉H₂₆FN₆O₄ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=541.2;实测值:541.3。

[1383] 实施例101. (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲氨基)甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

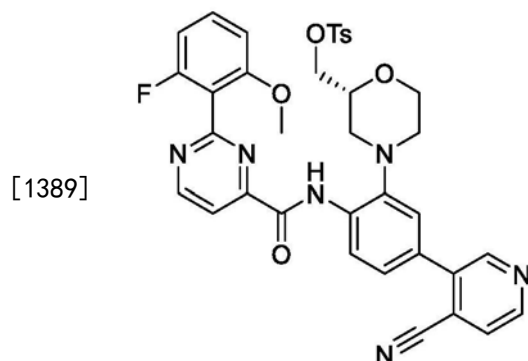


[1385] 步骤1. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺



[1387] 以类似于实施例51步骤1-3的方式,以(R)-吗啉-2-基甲醇代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质来制备此化合物。C₂₉H₂₆FN₆O₄ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=541.2;实测值:541.3。

[1388] 步骤2. (R)-4-甲基苯磺酸(4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)吗啉-2-基)甲酯

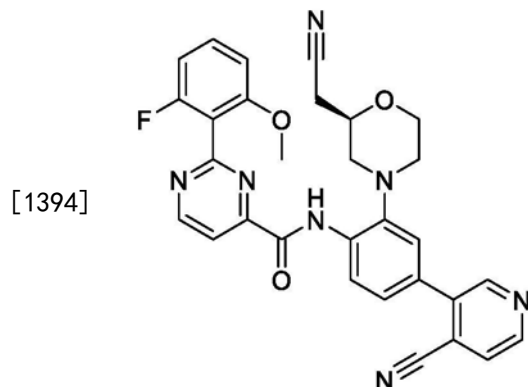


[1390] 用DMAP (2.3mg, 0.018mmol)、三乙胺 (77 μ L, 0.555mmol) 和TsCl (42.3mg, 0.222mmol) 处理 (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺 (100mg, 0.185mmol) 在CH₂Cl₂ (740 μ L) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用EtOAc稀释, 用10%柠檬酸水溶液、饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经纯化用于下一反应。C₃₆H₃₂FN₆O₆S (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=695.2; 实测值:695.3。

[1391] 步骤3. (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(二甲氨基)甲基)吗啉代)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

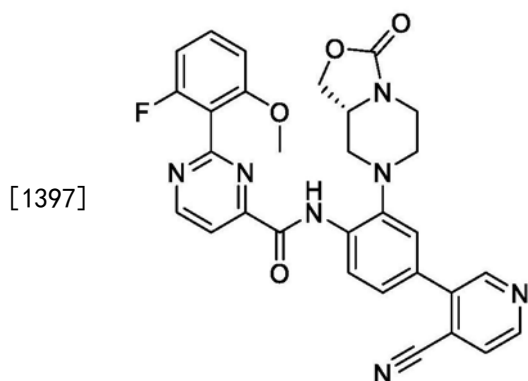
[1392] 用二甲胺 (461 μ L, 0.921mmol) 处理 (R)-4-甲基苯磺酸(4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)吗啉-2-基)甲酯 (20mg, 0.029mmol) 在EtOH (480 μ L) 中的溶液。将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将溶剂真空蒸发, 并将所得残留物用乙腈稀释, 并用制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯化。C₃₁H₃₁FN₇O₃ (M+H)⁺:m/z=568.2; 实测值568.3。

[1393] 实施例102. (R)-N-(2-(2-(氰甲基)吗啉代)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

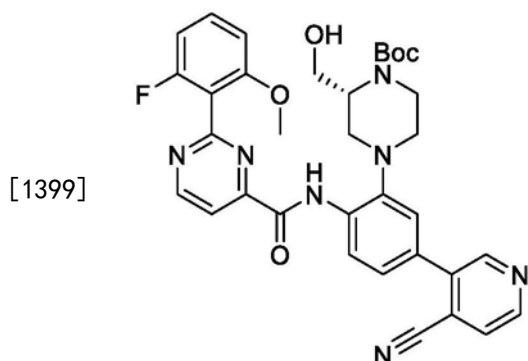


[1395] 用氰化钾 (5.6mg, 0.086mmol) 处理 (R)-4-甲基苯磺酸(4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)吗啉-2-基)甲酯 (20mg, 0.029mmol) 在EtOH (480 μ L) 中的溶液。将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌6小时。将溶剂真空蒸发, 将所得残留物用乙腈稀释, 并用制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯化。C₃₀H₂₅FN₇O₃ (M+H)⁺:m/z=550.2; 实测值550.2。

[1396] 实施例103. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺

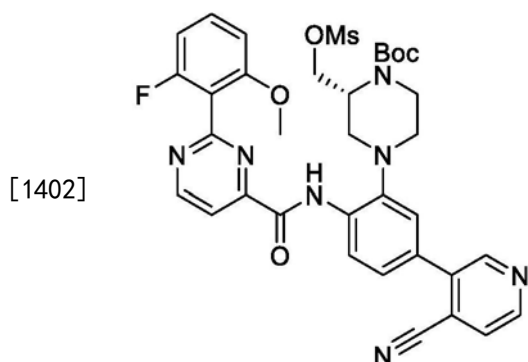


[1398] 步骤1. (R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺基)苯基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1400] 以类似于实施例51步骤1-3的方式,以(R)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质来制备此化合物。 $C_{34}H_{35}FN_7O_5$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=640.3;实测值:640.2。

[1401] 步骤2. (R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺基)苯基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



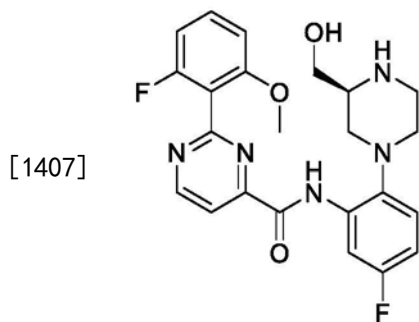
[1403] 用三乙胺(13.1 μ L,0.094mmol)和MsCl(5.5 μ L,0.070mmol)处理(R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺基)苯基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.047mmol)在 CH_2Cl_2 (470 μ L)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经纯化用于下一反应。 $C_{35}H_{37}FN_7O_7S$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=718.2;实测值718.2。

[1404] 步骤3. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7

(1H)-基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺

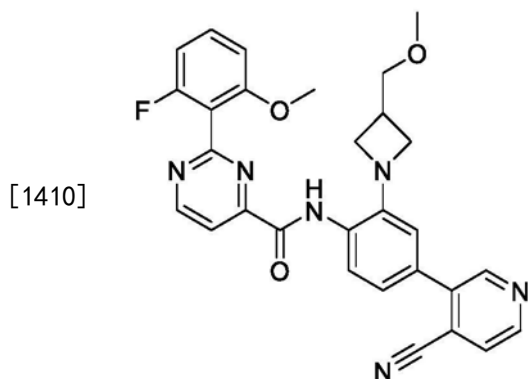
[1405] 将氰化钾(9.2mg, 0.142mmol) 添加到(R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺基) 苯基)-2-(((甲基磺酰基) 氧基) 甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯(34mg, 0.047mmol) 在DMSO(475 μ L) 中的溶液中。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。冷却到室温后, 将所得溶液用乙腈稀释, 并用制备型LCMS(XBridge C18柱, 以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯化。 $C_{30}H_{25}FN_7O_4$ (M+H) $^{+}$: m/z=566.2; 实测值566.3。

[1406] 实施例104. (S)-N-(5-氟-2-(3-(羟甲基) 哌嗪-1-基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺



[1408] 以类似于实施例6的方式, 以(S)-2-(羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替((3S, 5S)-5-(羟甲基) 吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯作为起始物质来制备此化合物。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H) $^{+}$ 的LCMS计算值: m/z=456.2; 实测值: 456.3。 1H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.03-10.69(s, 1H), 9.48-9.26(d, J=5.0Hz, 1H), 8.38-8.21(dd, J=10.8, 3.0Hz, 1H), 8.20-8.09(d, J=5.0Hz, 1H), 7.68-7.51(td, J=8.4, 6.9Hz, 1H), 7.42-7.31(dd, J=8.8, 5.6Hz, 1H), 7.13-6.96(m, 3H), 3.83-3.71(s, 3H), 3.59-3.18(m, 6H), 3.15-2.79(m, 4H), 2.81-2.69(s, 1H)。

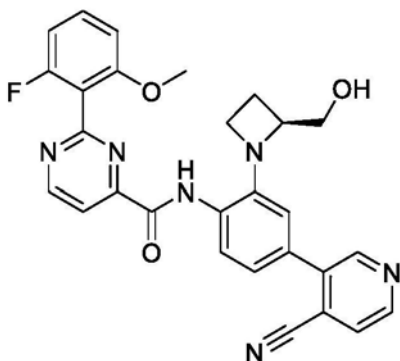
[1409] 实施例105. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-(甲氧基甲基) 氮杂环丁-1-基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺



[1411] 以类似于实施例51的方式, 以3-(甲氧基甲基) 氮杂环丁烷代替(2R, 5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质来制备此化合物。 $C_{29}H_{26}FN_6O_3$ (M+H) $^{+}$ 的LCMS计算值: m/z=525.2; 实测值: 525.2。

[1412] 实施例106. (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基) 氮杂环丁-1-基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺

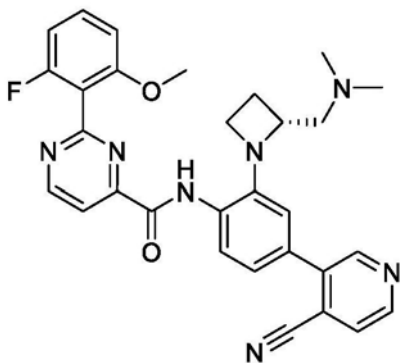
[1413]



[1414] 以类似于实施例51的方式,以(S)-氮杂环丁-2-基甲醇代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质来制备此化合物。 $C_{28}H_{24}FN_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=511.2;实测值:511.2。

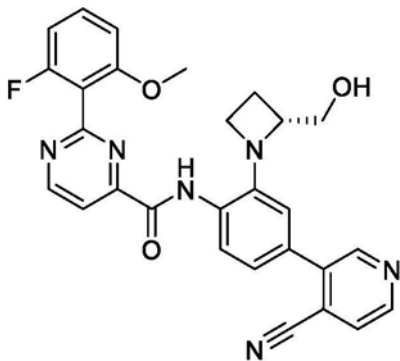
[1415] 实施例107. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1416]



[1417] 步骤1. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

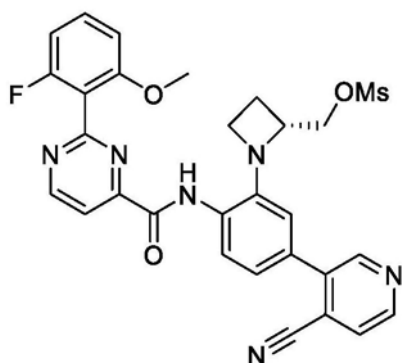
[1418]



[1419] 以类似于实施例51的方式,以(R)-氮杂环丁-2-基甲醇代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质来制备此化合物。 $C_{28}H_{24}FN_6O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=511.2;实测值:511.2。

[1420] 步骤2. (R)-甲磺酸(1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)氮杂环丁-2-基)甲酯

[1421]



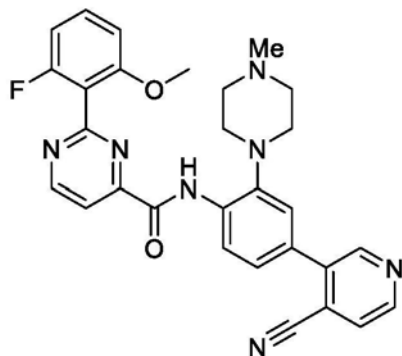
[1422] 用三乙胺 (27 μ L, 0.196mmol) 和 MsCl (11.4 μ L, 0.147mmol) 处理 (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羟甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺 (50mg, 0.098mmol) 在 CH_2Cl_2 (980 μ L) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶剂真空蒸发。得到的粗产物不经纯化用于下一反应。 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ (M+H)⁺ 的 LCMS 计算值: m/z = 589.2; 实测值 589.3。

[1423] 步骤 3. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1424] 用二甲胺 (544 μ L, 1.09mmol) 处理 (R)-甲磺酸 (1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)氮杂环丁-2-基)甲酯 (20mg, 0.034mmol) 在 EtOH (570 μ L) 中的溶液。将反应混合物在 100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。冷却到室温后, 将溶剂真空蒸发, 将所得残留物用乙腈稀释, 并用制备型 LCMS (XBridge C18 柱, 以含有 0.1% TFA 的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为 60mL/分钟) 纯化。 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 538.2; 实测值 538.2。

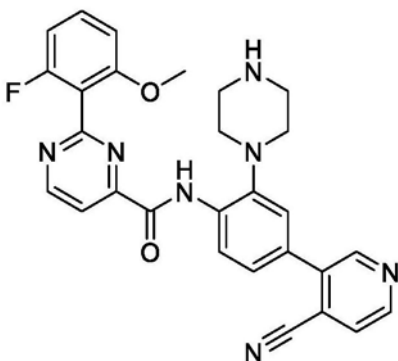
[1425] 实施例 108. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1426]



[1427] 步骤 1. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

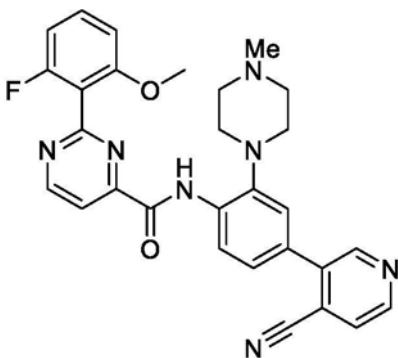
[1428]



[1429] 以类似于实施例51的方式,以哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(2R,5S)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为起始物质来制备此化合物。 $C_{28}H_{25}FN_7O_2$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=510.2;实测值:510.2。

[1430] 步骤2.N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

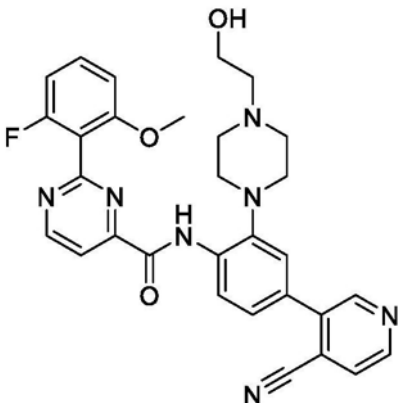
[1431]



[1432] 用甲醛(在H₂O中37重量%,110μL,1.47mmol)、乙酸(8.4μL,0.147mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(12.5mg,0.059mmol)处理N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(15mg,0.029mmol)在THF(980μL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将溶剂真空蒸发,将所得残留物用乙腈稀释,并用制备型LCMS(XBridge C18柱,以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱,流速为60mL/分钟)纯化。 $C_{29}H_{27}FN_7O_2$ (M+H)⁺:m/z=524.2;实测值524.2。

[1433] 实施例109.N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

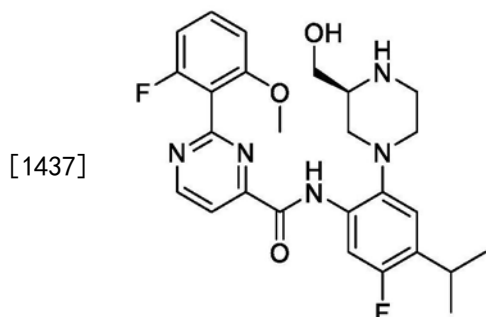
[1434]



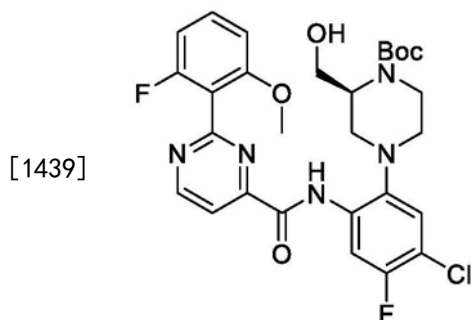
[1435] 用2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(34μL,0.177mmol)、乙酸(5.0μL,

0.088mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (12.5mg, 0.059mmol) 处理N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺 (15mg, 0.029mmol) 在THF (980 μ L) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌1h。完成后, 添加4M HCl/二噁烷 (1mL), 并将反应物搁置搅拌30分钟。然后真空蒸发溶剂, 将所得残留物用乙腈稀释, 并用制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1% TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯化。 $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 554.2; 实测值554.4。

[1436] 实施例110. (S)-N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

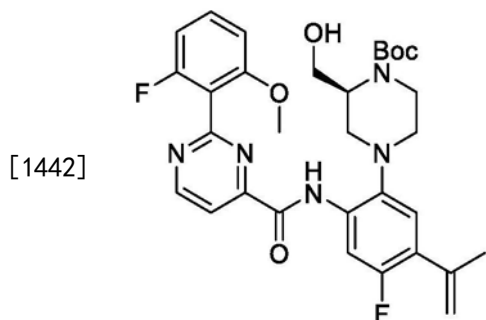


[1438] 步骤1. (S)-4-(5-氯-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1440] 根据实施例41中所述的程序, 使用1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯代替3-(3-氟-4-硝基苯基)异烟肼作为起始物质制备此化合物。 $C_{28}H_{31}ClF_2N_5O_5$ (M+H)⁺的LCMS计算值: m/z = 590.2; 实测值: 590.2。

[1441] 步骤2. (S)-4-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1443] 向(S)-4-(5-氯-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (20mg, 0.034mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊环 (9.6 μ L, 0.051mmol)、Xphos Pd G2 (2.7mg, 3.4 μ mol) 和磷酸三钾

(14.4mg, 0.068mmol) 的混合物中添加1,4-二噁烷 (500 μ L) 和H₂O (100 μ L), 并将反应烧瓶抽真空, 用氮气回填, 然后在80 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。将反应混合物冷却到室温, 将溶剂真空蒸发, 并通过Biotage IsoleraTM (在己烷中0-100%乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到所需产物。 $C_{31}H_{36}F_2N_5O_5$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=596.3; 实测值:596.3。

[1444] 步骤3. (S)-N-(5-氟-2-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-4-异丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[1445] 将钯/碳 (10%润湿, Degussa型, 3.6mg) 添加到(S)-4-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (20mg, 0.034mmol) 在甲醇 (1.1ml) 中的溶液中。将反应烧瓶与含氢气的气球连接, 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将催化剂滤出, 将溶剂真空蒸发, 并添加TFA (2mL)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟, 然后用CH₃CN和水稀释, 并用制备型LCMS (XBridge C18柱, 以含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗脱, 流速为60mL/分钟) 纯化。 $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺的LCMS计算值:m/z=498.2; 实测值:498.3。

[1446] 实施例A. HPK1激酶结合测定

[1447] 在DMSO中制备1mM测试化合物的储备溶液。通过3倍和11点连续稀释准备化合物板。将0.1 μ L在DMSO中的化合物从化合物板转移到白色384孔聚苯乙烯板上。测定缓冲液含有50mM HEPES (pH 7.5)、0.01% Tween-20、5mM MgCl₂、0.01% BSA和5mM DTT。将5 μ L在缓冲液中制备的4nM活性HPK1 (SignalChem M23-11G) 添加到板中。给定的酶浓度基于供应商报告的给定储备液浓度。添加5 μ L的18nM示踪剂222 (ThermoFisher PV6121) 和4nM LanthaScreen Eu-抗GST抗体 (ThermoFisher PV5595)。在25 $^{\circ}$ C下温育一小时后, 在PHERAstar FS读板器 (BMG Labtech) 上读板。测定K_i值。

[1448] 如实施例中所例示的本公开的化合物显示在以下范围内的K_i值: +=K_i≤100nM; +=100nM<K_i≤500nM; +++=500nM<K_i≤5000nM。

[1449] 表1.

实施例	K _i , nM
1	+
2	+
3	+
4	+

[1450]

[1451]

5	++
6	+
7	+
8	+++
9	+++
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	++
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+

[1452]

47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	++
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	++
79, 峰 1	+
79, 峰 2	+
80	+
81	+
82, 峰 1	+
82, 峰 2	+
83, 峰 1	+
83, 峰 2	+
84	+

[1453]	85	+
	86	+
	87	+
	88	+
	89	+
	90	+
	91	+
	92	+
	93	+
	94	+
	95	+
	96	+
	97	+
	98	+
	99	+
	100	+
	101	+
	102	+
	103	+
	104	+
	105	+
	106	+
	107	+
	108	+
	109	+
	110	+

[1454] 实施例B.p-SLP76S376 HTRF测定

[1455] 可采用如下所述的p-SLP76S376 HTRF测定来测试一种或多种本发明化合物。收集Jurkat细胞(在含10%FBS的RPMI1640培养基中培养)并离心,接着按 3×10^6 个细胞/mL重悬于适当的培养基中。将Jurkat细胞(35 μ L)分配到384孔板中的每个孔中。用细胞培养基将测试化合物稀释达40倍稀释度(将39 μ L细胞培养基添加到1 μ L化合物中)。在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下用各种浓度的测试化合物将孔板中的Jurkat细胞处理(将5 μ L稀释的化合物添加到35 μ L Jurkat细胞中,且从3 μ M开始以1:3稀释度进行)1小时,接着用抗CD3(5 μ g/mL,OKT3克隆)处理30分钟。制备100x阻断试剂(来自p-SLP76 ser376HTRF试剂盒)与4x裂解缓冲液(LB)的1:25稀释液,并将15 μ L含阻断试剂的4xLB缓冲液添加到每个孔中,并伴随轻轻摇动在室温下温育45分钟。将细胞裂解物(16 μ L)添加到Greiner白板中,用p-SLP76 ser376HTRF试剂(2 μ L供体、2 μ L受体)处理,并在4 $^{\circ}$ C下温育过夜。次日在PHERAstar读板器上测量均相时间分辨荧光(HTRF)。使用GraphPad Prism 5.0软件,通过拟合抑制百分比与抑制剂浓度对数的曲线来进行IC₅₀测定。

[1456] 实施例C.CD4+或CD8+ T细胞的分离和细胞因子测量

[1457] 收集来自健康供体的血液样本。使用CD4+或CD8+富集试剂盒(lifetech,USA)通过

阴性选择来分离CD4⁺或CD8⁺ T细胞。分离的CD4⁺或CD8⁺ T细胞的纯度通过流式细胞术测定,且常规上>80%。在补充有10%FCS、谷氨酰胺和抗生素的RPMI 1640 (Invitrogen Life Technologies,USA)中培养细胞。对于细胞因子测量,将Jurkat细胞或原代CD4⁺或CD8⁺ T细胞以200k个细胞/孔进行铺板,并在存在或不存在各种浓度的测试化合物的情况下用抗CD3/抗CD28珠刺激24h。然后将16 μ L上清液转移到白检测板上,并使用人IL2或IFN γ 测定试剂盒 (Cisbio) 进行分析。

[1458] 实施例D.Treg测定

[1459] 可采用如下所述的调控T细胞增殖测定法测试一种或多种化合物。使用来自Thermo Fisher Scientific (11363D) 的分离试剂盒,自人供给的外周血单核细胞分离原代CD4⁺/CD25⁻T细胞和CD4⁺/CD25⁺调控T细胞。按照供应商提供的方案,将CD4⁺/CD25⁻T细胞用CFSE (Thermo Fisher Scientific,C34554) 标记。将CFSE标记的T细胞和CD4⁺/CD25⁺调控T细胞以1X10⁶个细胞/mL的浓度重悬在RPMI-1640培养基中。将100 μ L CFSE标记的T细胞与或不与50 μ L CD4⁺/CD25⁺调控T细胞混合,用5 μ l抗CD3/CD28珠 (Thermo Fisher Scientific, 11132D) 和稀释在50 μ l RPMI-1640培养基中的各种浓度的化合物进行处理。将混合的细胞群培养5天 (37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂),并在第5天使用FITC通道通过BD LSRFortessa X-20分析CFSE标记的T细胞的增殖。

[1460] 本领域技术人员根据前面的描述可显而易见除本文描述的内容以外对本发明的各种修改。这类修改也旨在落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的每一参考文献,包括但不限于所有专利、专利申请和出版物,均以引用的方式整体并入本文。