



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103958509 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201280049721. 0

代理人 隋晓平 黄革生

(22) 申请日 2012. 09. 13

(51) Int. Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 471/04(2006. 01)

2014. 04. 10

C07D 519/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/437(2006. 01)

PCT/IB2012/054775 2012. 09. 13

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 章磊

W02013/038362 EN 2013. 03. 21

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 陈超 邓海兵 郭海兵 贺峰

L·江 梁芳 米沅 万惠新

徐耀昌 俞弘平 张继悦(杰夫)

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

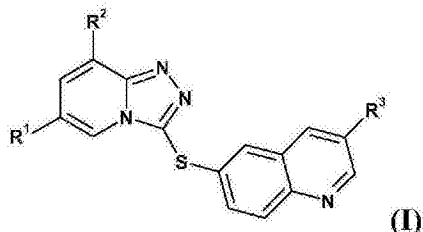
权利要求书3页 说明书146页

(54) 发明名称

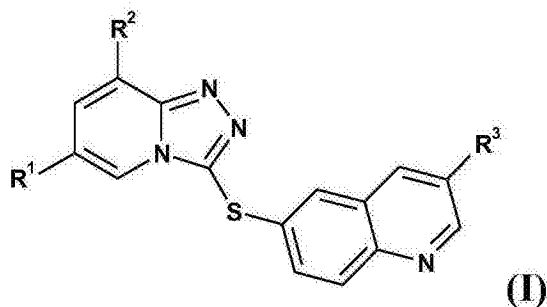
作为酪氨酸激酶抑制剂的 6-取代的 3-(喹啉-6-基硫代)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-A] 吡啶化合物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物及其盐, 在式 (I) 中, 各取代基与说明书中定义相同, 本发明还涉及式 (I) 化合物在治疗人类或动物体中的用途, 特别是由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症、式 (I) 化合物在生产用于治疗此类疾病的药物中的用途、含有式 (I) 化合物的药用组合物, 该药用组合物中任选含有组合配对药物, 本发明还涉及制备式 (I) 化合物的方法。



1. 式 (I) 化合物或其可药用的盐：



其中

R^1 为 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基,

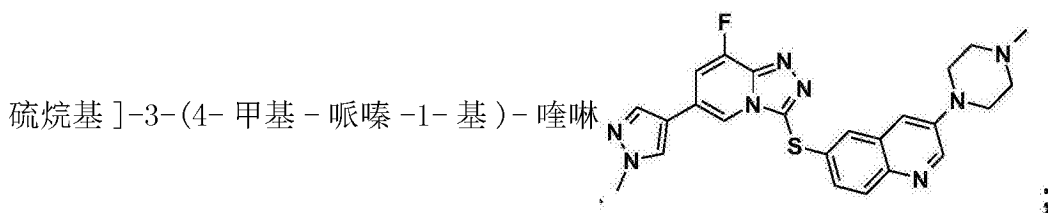
R^2 为氢或氟, 且

R^3 为杂环基¹, 其中杂环基¹选自哌嗪 -1- 基、吗啉 -4- 基、4- 甲氧基哌啶 -1- 基、4- 羟基哌啶 -1- 基、3, 5- 二甲基哌嗪 -1- 基和 4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基。

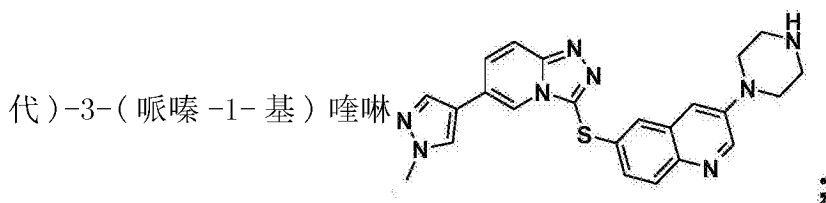
2. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐, 其中 R^2 为氢。

3. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐, 其中所述化合物选自：

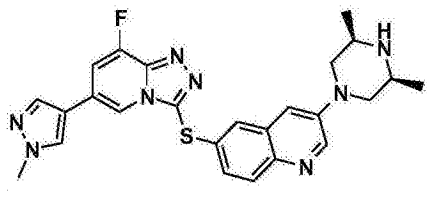
编号 24 6-[8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) -[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基



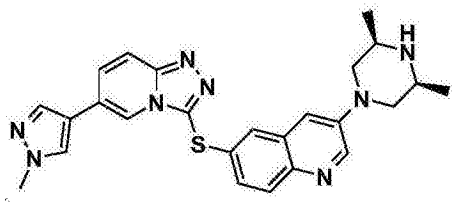
编号 27 6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) -[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫



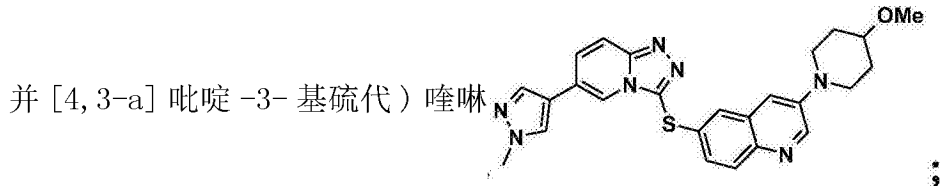
编 号 40 3-((3S, 5R)-3, 5- 二 甲 基 哌 嗪 -1- 基) -6-(8- 氟 -6-(1- 甲
基 -1H- 吡 唑 -4- 基) -[1, 2, 4] 三 唑 并 [4, 3-a] 吡 啶 -3- 基 硫 代) 喹 啉



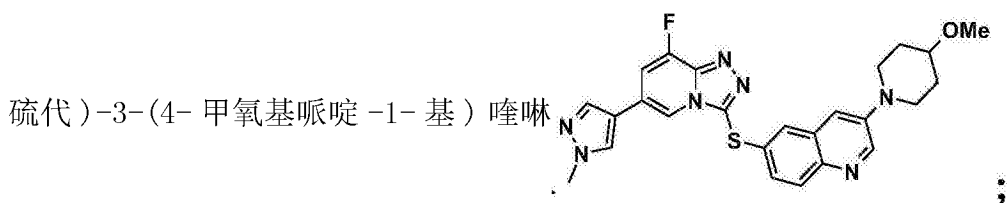
编 号 42 3-((3S, 5R)-3, 5- 二 甲 基 哌 嗪 -1- 基) -6-(6-(1- 甲
基 -1H- 吡 唑 -4- 基) -[1, 2, 4] 三 唑 并 [4, 3-a] 吡 啶 -3- 基 硫 代) 喹 啉



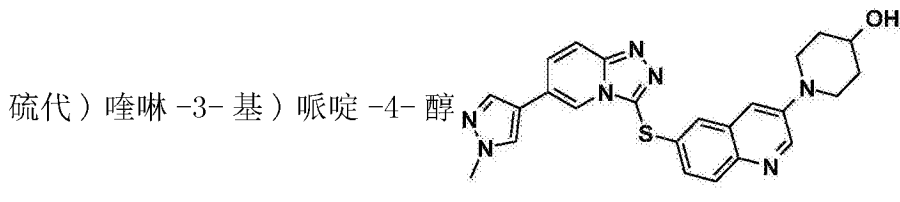
编号 43 3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑



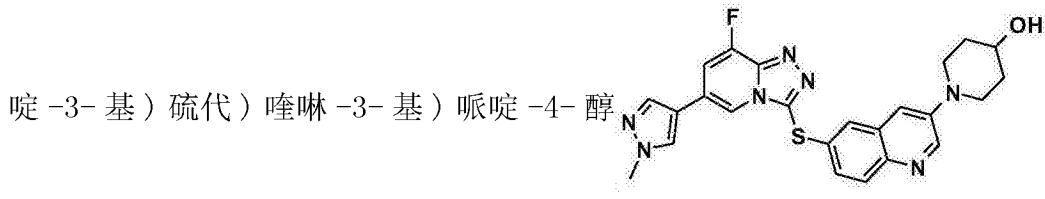
编号 44 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基



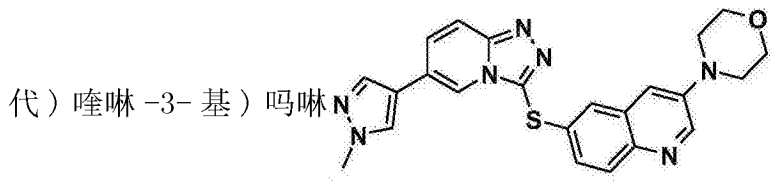
编号 49 1-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)



编号 50 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡



编号 69 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫

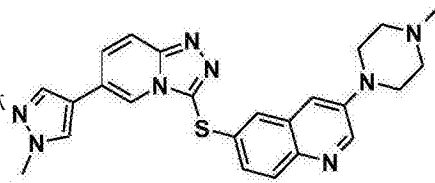


编号 70 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

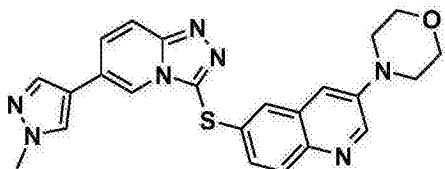


编号 74 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉



4. 权利要求 1 或 3 的化合物或其可药用的盐,其中所述化合物为 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉



5. 药用组合物,该药用组合物含有有效量的权利要求 1 — 4 中任一项的化合物或其可药用的盐和一或多个药学上可接受的载体。

6. 组合产品,该组合产品含有有效量的权利要求 1 — 4 中任一项的化合物或其可药用的盐和一或多个另外的治疗活性药物。

7. 药用组合物,该药用组合物含有:(i) 治疗有效量的权利要求 1 — 4 中任一项的化合物或其可药用的盐,(ii) 一或多个药学上可接受的载体,和(iii) 一或多个另外的治疗活性药物。

作为酪氨酸激酶抑制剂的 6- 取代的 3-(喹啉 -6- 基硫代)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-A] 吡啶化合物

[0001] 本发明涉及式 (I) 双环化合物及其盐、此类化合物在治疗人类或动物特别是增生性疾病中的用途、含有此类化合物的药用组合物、含有式 (I) 化合物的组合产品以及制备此类化合物的方法。

背景技术

[0002] 在本文中称为 c-Met 的肝细胞生长因子受体为受体酪氨酸激酶,其已经被证明在各种恶性肿瘤中有过度表达和 / 或基因变异,特别是基因扩增,在多种实体瘤中发现有大量的 c-Met 突变,参见例如 W02007/126799。另外,受体酪氨酸激酶 c-Met 参与了与胚胎形成和组织再生相伴的迁移、侵入和形态形成过程。C-Met 也参与了转移过程。系列证据表明,c-Met 在肿瘤的发病机理中起到了作用。c-Met 的功能种系突变的获得与遗传性乳突状肾细胞癌 (PRCC) 的发展有关。在散发形式的 PRCC、头颈鳞状细胞癌、胃癌和胰腺癌和肺癌中也有关于 c-Met 的扩增或突变的报道。此类改变也发生在入选的对 c-Met 有依赖性的肿瘤和 / 或对其它靶向疗法有抗性的病例中。在多个临床相关的肿瘤中观察到 c-Met 及其唯一配体 HGF/SF 的水平升高的高发生率。表达的增加与疾病的进展、转移与患者的死亡率之间的相关性在多种癌症中已有报道,包括膀胱癌、乳癌、鳞状细胞癌和胃癌以及平滑肌肉瘤和胶质母细胞瘤。

[0003] c-Met 抑制剂在现有技术中已有描述。例如, W02008/008539、W02009/091374、W02010/019899 和 W02010/007316 公开了某些三唑并吡啶衍生物,用于治疗 c-Met 相关疾病。W02008/051808、W02010/019899、W02010/007316、W02009/056692、W02010/089506、W02010/089507、W02010/089508 和 W02010/089509 公开了多种稠合的杂环化合物,它们具有通过 -S- 连接基连接的不同类型的 9 - 10 元杂芳基部分,这些化合物可以用于治疗 c-Met 介导的疾病。另外,国际专利申请 W02011/018454 和 W02011/020861 公开了某些取代的三唑并吡啶衍生物,它们具有与可能被取代的喹啉部分连接的脞或脞部分,用于治疗 c-Met 介导的疾病。

发明内容

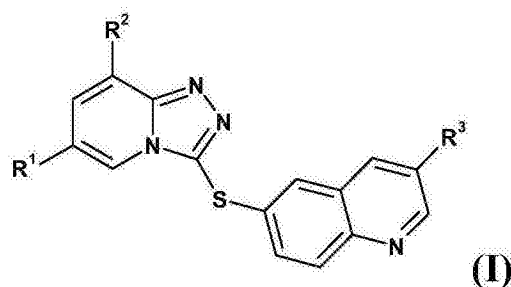
[0004] 本发明的目的是提供更多的能够调节并且特别是能够抑制 c-Met 的化合物。目前已经发现,本文中所述的式 (I) 化合物为 c-Met 抑制剂,具有多种治疗用途。例如,式 (I) 化合物适用于治疗依赖于 c-Met 活性的疾病,特别是实体瘤或源自实体瘤的转移。通过抑制 c-Met,本发明化合物也可以用作抗炎药物,例如用于治疗感染导致的炎症性疾病。

[0005] 优选本发明化合物是代谢稳定的、无毒的并且具有极少的副作用。另外,优选的本发明化合物以稳定的、不吸湿的和易于配制的物理形态存在。本发明的一个方面旨在具有活性的式 (I) 化合物,该活性与现有技术的化合物或其它相似化合物至少是相似的或者较其更好。本发明的一个方面旨在具有良好激酶选择性的式 (I) 化合物。尤为特别的是,优选的化合物对 c-Met 受体具有高亲和性并且显示功能性拮抗活性,同时对已知的与副作用

相关的其它激酶受体或靶点具有很小的亲和性。在本发明的一个方面中,优选的化合物较相关的衍生物对人 PDE3 具有相对低的拮抗活性。另外,本发明化合物是代谢稳定的,特别是对于醛氧化酶活性导致的降解是稳定的。优选的本发明化合物具有良好的药代动力学特性,例如良好的体内暴露和 / 或溶解性,特别是具有良好的代谢稳定性和 / 或不会形成具有不良药理学特性的代谢物。特别优选的本发明化合物在本文中所述的一个以上的试验中均显示有良好的特性。

[0006] 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐:

[0007]



[0008] 其中:

[0009] R^1 选自:

[0010] (ii) 吡唑基,任选被 (C_1-C_4) 烷基取代,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代,和

[0011] (ii) $-CR^9=N-O-R^{10}$, 其中

[0012] R^9 为氢或 (C_1-C_4) 烷基;并且

[0013] R^{10} 为氢或 (C_1-C_4) 烷基,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代;

[0014] R^2 选自氢和卤素;并且

[0015] R^3 选自:

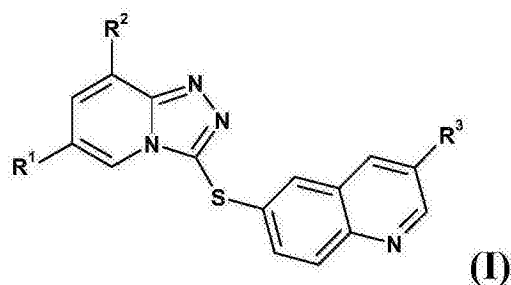
[0016] (i) 任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基¹,和

[0017] (ii) $-NHR^4$, 其中

[0018] R^4 选自氢、任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基³和 (C_1-C_4) 烷基,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代。

[0019] 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐,

[0020]



[0021] 其中:

[0022] R^1 选自:

[0023] (i) 吡唑基,任选被 (C_1-C_4) 烷基取代,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代,

和

[0024] (ii) $-\text{CR}^9=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$, 其中

[0025] R^9 为氢或 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

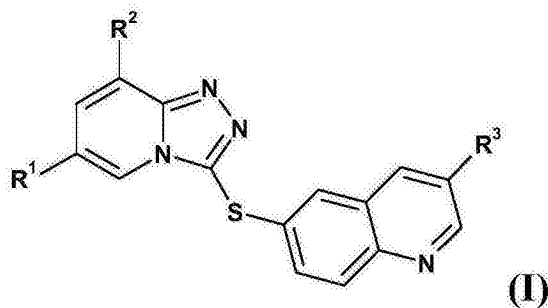
[0026] R^{10} 为氢或 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代 ;

[0027] R^2 选自氢和卤素 ; 并且

[0028] R^3 为任选取代的 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基 - 杂环基¹, 其中杂环基¹如本文中所定义。

[0029] 本发明特别涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐 :

[0030]



[0031] 其中 :

[0032] R^1 选自

[0033] (i) 吡唑基, 任选被 (C_1-C_4) 烷基取代, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代, 和

[0034] (ii) $-\text{CR}^9=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$, 其中

[0035] R^9 为氢或 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

[0036] R^{10} 为氢或 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代 ;

[0037] R^2 选自氢和卤素 ; 并且

[0038] R^3 为 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基 - 杂环基¹,

[0039] 其中所述杂环基¹为 4、5、6、7 或 8 元饱和的或部分不饱和的 N- 杂环环, 它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子不相邻的位置上任选含有独立选自 N、O 和 S 的其它 1 或 2 个环杂原子, 其中环 S 原子的总数不超过 1 个, 环 O- 原子的总数不超过 1 个,

[0040] 其中所述 N- 杂环任选被下述取代基取代 :

[0041] (i) 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基 : $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{CON}((\text{C}_1-\text{C}_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_3) \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、杂环基²、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烷基、苯基和 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代 ;

[0042] 其中杂环基²为 5 或 6- 元饱和的或部分不饱和的单环基团, 它含有 1 或 2 个独立选自 N 和 O 的环杂原子, 其中环 O 原子的总数不超过 1 个, 所述单环基团任选被 1 或 2 个独立选自 OH 和 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代 ; 或

[0043] (ii) 与相同碳原子相连并且组合成环状 4、5、6 或 7 元饱和的或部分不饱和的环系的两个基团, 所述环系任选含有 1 或 2 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子, 其中环 S 原子的总数不超过 1 个, 所述环状环系任选被 $-\text{OH}$ 或 (C_1-C_4) 烷基取代 ;

[0044] 其中所述取代的 N- 杂环任选被 1 或 2 个其它 (C_1-C_4) 烷基取代。

[0045] 在一个实施方案中, R^3 选自:

[0046] (i) 任选取代的 $-(C_1-C_2)$ 烷基-杂环基¹, 前提是 R^1 为任选取代的吡唑, 和

[0047] (ii) 任选取代的杂环基¹, 其中杂环基¹如本文中所定义。

[0048] “任选取代的 $-(C_1-C_2)$ 烷基-杂环基¹, 前提是 R^1 为任选取代的吡唑”的含义相当于“任选取代的 $-(C_1-C_2)$ 烷基-杂环基¹, 其中 R^1 为任选取代的吡唑”。

[0049] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物, 其中:

[0050] R^1 选自:

[0051] (i) 吡唑基, 任选被 (C_1-C_4) 烷基取代, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代, 和

[0052] (ii) $-CR^9=N-O-R^{10}$, 其中

[0053] R^9 为氢或 (C_1-C_4) 烷基; 和

[0054] R^{10} 为氢或 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代;

[0055] R^2 选自氢和卤素; 并且

[0056] R^3 选自

[0057] (i) 任选取代的 $-(C_1-C_2)$ 烷基-杂环基¹, 前提是 R^1 为任选取代的吡唑, 和

[0058] (ii) 任选取代的杂环基¹,

[0059] 其中杂环基¹如本文中所定义。

[0060] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0061] R^1 为吡唑基, 任选被 (C_1-C_4) 烷基取代, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代;

[0062] R^2 选自氢和卤素; 并且

[0063] R^3 为任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基¹, 其中杂环基¹如本文中所定义。

[0064] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0065] R^1 为 $-CR^9=N-O-R^{10}$, 其中:

[0066] R^9 为氢或 (C_1-C_4) 烷基; 并且

[0067] R^{10} 为氢或 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代;

[0068] R^2 选自氢和卤素; 并且

[0069] R^3 为任选取代的-杂环基¹, 其中杂环基¹如本文中所定义。

[0070] 本发明的一个实施方案涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0071] R^1 选自 1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-基-乙酮肟和 1-基乙酮 O-(2-羟基乙基)-肟, 优选 R^1 为 1-甲基-1H-吡唑-4-基,

[0072] R^2 为氢或氟, 并且

[0073] R^3 为任选取代的杂环基¹, 其中杂环基¹如本文中所定义。

[0074] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0075] R^1 为吡唑基, 任选被 (C_1-C_4) 烷基取代, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代;

[0076] R^2 选自氢和卤素; 并且

[0077] R^3 为 $-NHR^4$, 其中 R^4 为氢或 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代。

[0078] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物,其中:

[0079] R^1 选自:

[0080] (i) 吡唑基,任选被 (C_1-C_4) 烷基取代,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代,和

[0081] (ii) $-CR^9=N-O-R^{10}$, 其中:

[0082] R^9 为氢或 (C_1-C_4) 烷基;并且

[0083] R^{10} 为氢或 (C_1-C_4) 烷基,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代;

[0084] R^2 选自氢和卤素;并且

[0085] R^3 为 $-NHR^4$, 其中 R^4 为任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基³;其中杂环基³如本文中所定义。

[0086] 定义

[0087] 除非另有说明,下列一般性定义适用于本说明书:

[0088] 除非特别说明,术语“本发明化合物”是指式 (I) 化合物及其亚式、其前药、化合物和 / 或前药的盐、化合物的水合物或溶剂化物、盐和 / 或前药、所有的立体异构体 (包括非对映异构体和对映异构体)、互变异构体和同位素标记的化合物 (包括氘取代) 以及内在形成的部分 (例如多晶型、溶剂化物和 / 或水合物)。

[0089] 本文中使用的术语“包括”、“含有”、“具有”和“包含”在本文中以其开放性、非限定性意义使用。

[0090] 当使用复数形式 (例如化合物、盐) 时,包括其单数形式 (例如单一化合物、单一盐)。“一个化合物”不排除 (例如在药用制剂中) 一个以上的式 (I) 化合物 (或其盐) 的存在。

[0091] 除非本文中另有说明或者上下文中有明显的矛盾,本文中使用的术语“一个”、“该”和本发明上下文中 (特别是在权利要求中) 使用的类似的术语应当涵盖单数和复数形式。

[0092] 除非本文中另有说明或者上下文中有明显的矛盾,本文中所描述的所有方法可以以任何适当的顺序进行。本文所提供的任何和所有实例或示例性语言 (如“例如”) 的使用仅旨在更好地阐明本发明,并非对其它要求保护的本发明的范围加以限定。

[0093] 本文中使用的术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。在本发明一个具体的实施方案中,卤素为氟或氯。优选卤素为氟。

[0094] 本文中使用的术语“杂原子”是指氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S) 原子,特别是氮或氧。

[0095] 任何具有 1 个碳原子以上的非环状含碳基团或部分均可以是直链或支链。

[0096] 本文中使用的术语“烷基”是指直链或支链烷基。例如, (C_1-C_4) 烷基包括甲基、乙基、正-或异-丙基以及正-、异-、仲-或叔-丁基。

[0097] 本文中使用的术语“环烷基”是指饱和的或部分不饱和的单环烃基,它具有 3、4、5、6、7 或 8 个环碳原子,优选 3-6 个 (包括 6 个) 环碳原子。典型的单环烃基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

[0098] 在本文关于 R^3 的描述中,“任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基¹”是指取代存在于 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基¹ 的杂环基¹ 上。

[0099] 本文中“杂环基¹”单独使用以及作为“(C₀-C₂) 烷基-杂环基¹”或“(C₁-C₂) 烷基-杂环基¹”或“-甲基-杂环基¹”的一部分使用的术语“杂环基¹”是指 4、5、6、7 或 8 元饱和的或部分不饱和的 N-杂环,它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子不相邻的位置上任选含有独立选自 N、O 和 S 的其它 1 或 2 个环杂原子,其中环 S 原子的总数不超过 1 个,环 O 原子的总数不超过 1 个。杂环基¹的具体示例包括但不限于氮杂环丁二烯基、吡咯烷基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基、咪唑烷基、4,5-二氢-1H-咪唑基、2,5-二氢-1H-咪唑基、2,3-二氢-1H-咪唑基、1,2-二氢吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、奎宁环基、噁唑烷基、2,3-二氢噁唑基、噁唑烷基、2,3-二氢噁唑基、六氢嘧啶基、1,2,5,6-四氢嘧啶基、1,4,5,6-四氢嘧啶基、1,2,3,4-四氢吡嗪基、1,2,3,6-四氢吡嗪基、[1,3,5] 三嗪基(triazinanyl)、[1,3] 噁嗪基、3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪基、3,4-二氢-2H-[1,3] 噁嗪基、3,6-二氢-2H-[1,3] 噁嗪基、[1,3] 噁嗪基、[1,3] 噁嗪烷基(thiazinanyl)、3,6-二氢-2H-[1,3] 噁嗪基、3,4-二氢-2H-[1,3] 噁嗪基、3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基和硫氮杂环庚烷基。

[0100] 在一个实施方案中,术语“杂环基¹”是指 4、5、6 或 7 元饱和的 N-杂环,它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子不相邻的位置上任选含有独立选自 N 和 O 的 1 个另外的环杂原子。此类杂环基¹的具体示例包括但不限于氮杂环丁二烯基、吡咯烷基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基、咪唑烷基、4,5-二氢-1H-咪唑基、2,5-二氢-1H-咪唑基、2,3-二氢-1H-咪唑基、1,2-二氢吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、奎宁环基、噁唑烷基、2,3-二氢噁唑基、2,3-六氢嘧啶基、1,2,5,6-四氢嘧啶基、1,4,5,6-四氢嘧啶基、1,2,3,4-四氢吡嗪基、1,2,3,6-四氢吡嗪基、[1,3] 噁嗪基、3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪基、3,4-二氢-2H-[1,3] 噁嗪基、3,6-二氢-2H-[1,3] 噁嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基和氧氮杂环庚烷基。此类杂环基¹的优选的示例包括但不限于哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、氮杂环丁烷-1-基和 1,4-二氮杂环庚烷-1-基。

[0101] 在另一个实施方案中,术语“杂环基¹”是指 5 或 6 元饱和的 N-杂环,它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子不相邻的位置上任选含有独立选自 N 和 O 的 1 个另外的环杂原子。此类杂环基¹的优选示例包括但不限于哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基和吗啉-4-基,优选哌嗪-1-基和吗啉-4-基。

[0102] 在本发明中,本发明的杂环基¹基团(为如上文所定义的 N-杂环)可以任选被下列取代基取代:(i) 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基:-OH、卤素、-CONH₂、-CONH(C₁-C₄) 烷基、-CON((C₁-C₄) 烷基)₂、-COO(C₁-C₄) 烷基、-NH₂、-NH-COO(C₁-C₄) 烷基、-NH(C₁-C₃) 烷基、-N((C₁-C₃) 烷基)₂、-O(C₁-C₄) 烷基、杂环基²、-(C₃-C₈) 环烷基、苯基和 (C₁-C₄) 烷基,所述 (C₁-C₄) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代;或(ii) 与相同碳原子相连并且组合成环状 4、5、6 或 7 元饱和的或部分不饱和的环系的两个基团,所述环系任选含有 1 或 2 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子,其中环 S 原子的总数不超过 1 个,所述环状环

系任选被 -OH 或 (C₁-C₄) 烷基取代。此外,杂环基¹可以被 1 或 2 个其它 (C₁-C₄) 烷基取代。

[0103] 在一个实施方案中,杂环基¹基团可以任选被下列取代基取代:(i) 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基:-OH、卤素、-COO(C₁-C₄) 烷基、-NH₂、-NH-COO(C₁-C₄) 烷基、-NH(C₁-C₃) 烷基、-N((C₁-C₃) 烷基)₂、-O(C₁-C₄) 烷基、杂环基²、-(C₃-C₈) 环烷基、苯基和 (C₁-C₄) 烷基,所述 (C₁-C₄) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代;或者(ii) 与相同碳原子相连并且组合成环状 4、5 或 6 元饱和环系的两个基团,所述环系任选含有 1 个独立选自 N 和 O 的环杂原子。

[0104] 在本发明的一个实施方案中,如上文所定义的含有其它环 N 原子的杂环基¹基团可以在所述其它环 N 原子上被选自环己基、苯基和 (C₁-C₄) 烷基的取代基取代,优选 (C₁-C₂) 烷基,该烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代。

[0105] 在另一个实施方案中,如上文所定义的杂环基¹基团可以任选被下列取代基取代:

[0106] (i) 在 1 或 2 个环 C-原子处被总共 1 或 2 个独立选自下列基团的取代基取代:-OH、卤素、-NH₂、-NH-COO(C₁-C₄) 烷基、-NH(C₁-C₃) 烷基、-N((C₁-C₃) 烷基)₂、-O(C₁-C₄) 烷基、杂环基²和 (C₁-C₄) 烷基;

[0107] (ii) 在任选存在的另一个环 N 原子处被 1 个选自下列基团的取代基取代:-COO(C₁-C₄) 烷基、-(C₅-C₆) 环烷基、苯基和 (C₁-C₄) 烷基,所述 (C₁-C₄) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代;或者

[0108] (iii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4、5 或 6 元饱和环系的两个基团取代。

[0109] 在另一个实施方案中,如上文所定义的杂环基¹基团可以任选被下列取代基取代:

[0110] (i) 在 1 或 2 个环 C-原子处被总共 1 或 2 个独立选自下列基团的取代基取代:-OH、卤素、-NH₂、-NH(C₁-C₃) 烷基、-N((C₁-C₃) 烷基)₂、-O(C₁-C₄) 烷基、杂环基²和 (C₁-C₄) 烷基;

[0111] (ii) 在任选存在的另一个环 N 原子处被 1 个选自下列基团的取代基取代:-(C₅-C₆) 环烷基、苯基和 (C₁-C₂) 烷基,所述 (C₁-C₂) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代;或者

[0112] (iii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代。

[0113] 在另一个实施方案中,如上文所定义的杂环基¹基团可以任选被下列取代基取代:

[0114] (i) 在 1 或 2 个环 C-原子处被总共 1 或 2 个独立选自下列基团的取代基取代:-OH、卤素、-NH₂、-N(甲基)₂、-O-甲基、杂环基²和甲基;

[0115] (ii) 在任选存在的另一个环 N 原子处被 1 个选自下列基团的取代基取代:环己基、苯基和甲基;或者

[0116] (iii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代。

[0117] 在另一个优选的实施方案中,如上文所定义的杂环基¹可以任选被下列取代基取代:

[0118] (i) 在 1 或 2 个环 C-原子处被总共 1 或 2 个独立选自下列基团的取代基取代：-OH、卤素、-NH₂、-N(甲基)₂、-O-甲基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基和甲基；

[0119] (ii) 在任选存在的另一个环 N 原子处被 1 个选自下列基团的取代基取代：环己基和甲基；或者

[0120] (iii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6

[0121] 元饱和环系的两个基团取代。

[0122] 在本发明的一个实施方案中，术语“任选取代的杂环基¹”是指选自下列的基团：哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、氮杂环丁烷-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、3-氨基吡咯烷-1-基、3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基、3-氨基哌啶-1-基、4-氨基哌啶-1-基、4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、4,4-二氟-哌啶-1-基、2,2,2-三氟乙基哌嗪-1-基、4-环己基哌嗪-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、2-甲基哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、2-甲基吗啉-4-基、2,6-二甲基吗啉-4-基、3-甲基吗啉-4-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、4-(2-羟基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基和 8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基。优选任选取代的“杂环基¹”是指选自下列的基团：哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基、3-氨基-哌啶-1-基、3-氨基-吡咯烷-1-基和 4-甲基-哌嗪-1-基。

[0123] 在本发明的另一个实施方案中，术语“杂环基¹”是指：

[0124] a) 通过 N 原子连接的 4,5 或 6 元饱和的 N-杂环，并且

[0125] (i) 在 1 或 2 个环 C 原子处被总共 1 或 2 个选自下列的取代基取代：-OH、氟、-N(甲基)₂、甲氧基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基和甲基；或者

[0126] (ii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代；

[0127] b) 通过 N 原子连接的并且在与连接 N 原子的不相邻位置含有一个另外的环 O 原子的 6 元饱和 N 杂环，其中所述 N 杂环任选被 1 或 2 个甲基取代；或者

[0128] c) 通过 N 原子连接的并且在与连接 N 原子的不相邻位置含有一个另外的环 N 原子的 6 或 7 元饱和的 N 杂环，其中所述 N 杂环任选被下列取代基取代：

[0129] (i) 在另一个环 N 原子处被选自下列的一个取代基取代：环己基、苯基和 (C₁-C₂) 烷基，所述 (C₁-C₂) 烷基任选被 1,2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代；或者

[0130] (ii) 在与另一个环 N 原子相邻的 1 或 2 个环 C 原子处被 1 或 2 个甲基取代。

[0131] 在本发明的另一个优选的实施方案中，术语“杂环基¹”是指：

[0132] a) 通过 N 原子连接的 4,5 或 6 元饱和 N 杂环，被下列取代基取代：

[0133] (i) 在一个环 C 原子上被 OH、二氟、-N(甲基)₂、甲氧基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基取代；或者

[0134] (ii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代；

[0135] b) 通过 N 原子连接的并且在与连接 N 原子的不相邻位置含有一个另外的环 O 原子的 6 元饱和 N 杂环，其中所述 N 杂环任选被 1 或 2 个甲基取代；或者

[0136] c) 通过N原子连接的并且在与连接N原子的不相邻位置含有一个另外的环N原子的6或7元饱和N杂环,其中所述N杂环被下列取代基取代:

[0137] (i) 在另一个环N原子上被一个甲基取代;或者

[0138] (ii) 在与另一个环N原子相邻的1或2个环C原子处被1或2个甲基取代。

[0139] 优选术语“杂环基¹”是指选自下列的基团:哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基和4-甲基-哌嗪-1-基;特别是哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基和4-甲基-哌嗪-1-基。

[0140] 本文中使用的术语“杂环基²”是指5或6元饱和的或部分不饱和的单环状基团,它含有独立选自N和O的1或2个环杂原子,其中环O的总数不超过1个,其任选被1或2个独立选自OH和(C₁-C₄)烷基的取代基取代。

[0141] 在一个实施方案中,“杂环基²”是指5或6元饱和的单环状基团,它含有独立选自N和O的1个环杂原子。

[0142] 在另一个优选的实施方案中,其中“杂环基²”是指5或6元饱和的N-杂环,它通过N原子连接。

[0143] 杂环基²的具体示例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、3,6-二氢-2H-吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、噁唑烷基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-2H-吡喃基、2H-吡喃基、四氢吡喃基和二氢-1H-吡咯基。在一个实施方案中,杂环基²包括哌啶基和吡咯烷基,特别是哌啶-1-基和吡咯烷-1-基。杂环基²任选被-OH或(C₁-C₃)烷基取代,优选被甲基取代。在一个优选的实施方案中,杂环基²为未取代的。

[0144] 本文中使用的术语“杂环基³”是指4、5、6、7或8元饱和的或部分不饱和的杂环,它通过环C原子连接并且在与连接C原子不相邻的位置含有1个选自N、O和S的环杂原子。此类杂环基³的具体示例包括但不限于氮杂环丁二烯基、氧杂环丁基、吡咯烷基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、1,2-二氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、奎宁环基、四氢吡喃基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-2H-吡喃基、四氢噻喃基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)和氮杂环庚烷基。

[0145] 在一个实施方案中,术语“杂环基³”是指4、5、6或7元饱和的杂环,它通过环C原子连接并且在与连接C原子不相邻的位置含有1个选自N、O和S的环杂原子。此类杂环基¹的具体示例包括但不限于氮杂环丁二烯基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基和氮杂环庚烷基。此类杂环基³优选的示例包括但不限于氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基和四氢吡喃基;特别是氧杂环丁烷-3-基、吡咯烷-3-基、四氢呋喃-3-基、哌啶-4-基和四氢吡喃-4-基。

[0146] 在本发明中,本发明的杂环基³基团(为如上文所定义的通过环C原子连接的杂环)可以任选被1或2个独立选自下列的取代基取代:-OH、卤素、-COO(C₁-C₄)烷基、-O(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷基,所述(C₁-C₄)烷基任选被1、2或3个独立选自OH和卤素的取代基取代。另外,杂环基³可以被1或2个其它的(C₁-C₄)烷基取代。

[0147] 在本发明的一个实施方案中,如上文所定义的含有环 N 原子的杂环基³被下列取代基取代:

[0148] (i) 在所述环 N 原子上被一个选自 -COO(C₁-C₄) 烷基和 (C₁-C₄) 烷基的取代基取代,优选被 (C₁-C₂) 烷基取代,该烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代,或者

[0149] (ii) 在与所述环 N 原子相邻的 1 或 2 个环 C 原子上被至多 4 个 (C₁-C₂) 烷基取代。

[0150] 在本发明的一个实施方案中,术语“任选取代的杂环基³”是指选自下列的基团:氧杂环丁烷-3-基、吡咯烷-3-基、1-甲基-吡咯烷-3-基、四氢呋喃-3-基、哌啶-4-基、2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基、1-甲基-哌啶-4-基和四氢吡喃-4-基。优选“任选取代的杂环基³”是指选自下列的基团:氧杂环丁烷-3-基、1-甲基-吡咯烷-3-基、四氢-呋喃-3-基、2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基、1-甲基-哌啶-4-基和四氢吡喃-4-基。

[0151] 实施方案

[0152] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R¹为吡唑基,任选被 (C₁-C₄) 烷基取代,所述 (C₁-C₄) 烷基任选被一个 OH 基团取代。具体地讲,R¹为 1H-吡唑-4-基,任选被甲基或 2-羟基-乙基取代。在本发明的一个优选的实施方案中,R¹选自 1-甲基-1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基和 1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基。尤其是,R¹为 1-甲基-1H-吡唑-4-基。

[0153] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R¹为 -CR⁹=N-O-R¹⁰,其中 R⁹为氢或 (C₁-C₄) 烷基;R¹⁰为氢或 (C₁-C₄) 烷基,所述 (C₁-C₄) 烷基任选被一个 OH 基团取代。在一个实施方案中,R¹为 -CR⁹=N-O-R¹⁰,其中 R⁹为 (C₁-C₂) 烷基;R¹⁰为氢或 (C₁-C₂) 烷基,所述 (C₁-C₂) 烷基任选被一个 OH 基团取代。在本发明的一个优选的实施方案中,R¹为 -CR⁹=N-O-R¹⁰,其中 R⁹为甲基;R¹⁰为氢或 2-羟基-乙基。具体地讲,R¹选自 1-基-乙酮肟和 1-基乙酮 O-(2-羟基-乙基)-肟。优选当 R¹为 -CR⁹=N-O-R¹⁰时,R³为本文所定义的任选取代的杂环基¹。

[0154] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R²选自氢和氟。在一个实施方案中,R²为氢。在另一个实施方案中,R²为氟。优选 R²为氢。

[0155] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R³为 -(C₀-C₁) 烷基-杂环基¹。在另一个实施方案中,R³为 -CH₂-杂环基¹。在另一个优选的实施方案中,R³为杂环基¹。所述杂环基¹基团如本文所定义并且如本文所定义任选被取代的。

[0156] 在本发明的一个优选的实施方案中,R³为 -CH₂-杂环基¹或杂环基¹,其中杂环基¹为 4、5、6 或 7 元饱和的 N-杂环,它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子的不相邻位置上任选含有 1 个独立选自 N 和 O 的另一个环杂原子,其中所述 N 杂环任选如下被取代:

[0157] (i) 被 1、2 或 3 个独立选自下列的取代基取代:-OH、卤素、-COO(C₁-C₄) 烷基、-NH₂、-NH-COO(C₁-C₄) 烷基、-NH(C₁-C₃) 烷基、-N((C₁-C₃) 烷基)₂、-O(C₁-C₄) 烷基、杂环基²、-(C₃-C₈) 环烷基、苯基和 (C₁-C₄) 烷基,所述 (C₁-C₄) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代;

[0158] 其中杂环基²为含有 1 个独立选自 N 和 O 的环杂原子的 5 或 6-元饱和的单环基团;或者

[0159] (ii) 被与相同碳原子相连并且组合成任选含有 1 个独立选自 N 和 O 的环杂原子的

环状 4、5 或 6 元饱和环系的两个基团取代。

[0160] 在本发明的另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{CH}_2-$ 杂环基¹, 其中杂环基¹ 为 5 或 6 元饱和和 N- 杂环, 它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子的不相邻位置上任选含有 1 个选自 N 和 O 的另一个环杂原子, 其中任何另一个环 N 原子可以被 (C_1-C_4) 烷基取代。优选 R^3 为 4- 甲基- 哌嗪-1- 基甲基或吗啉-4- 基甲基。在 R^3 为此类 $-\text{CH}_2-$ 杂环基¹ 的实施方案中, R^1 为优选任取代的吡唑。

[0161] 在本发明的一个优选的实施方案中, R^3 为杂环基¹, 该杂芳基为 4、5、6 或 7 元饱和的 N- 杂环, 它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子的不相邻位置上任选含有 1 个独立选自 N 和 O 的另一个环杂原子, 其中所述 N 杂环任选如下被取代:

[0162] (i) 在 1 或 2 个环 C 原子处被总共 1 或 2 个独立选自下列的取代基取代: $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基)₂、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、杂环基²和 (C_1-C_4) 烷基; 优选选自 $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基)₂、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、杂环基²和 (C_1-C_4) 烷基;

[0163] 更优选选自 $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{O}-$ 甲基、杂环基²和甲基;

[0164] 其中杂环基² 为 5 或 6- 元饱和的 N- 杂环, 它通过 N 原子连接;

[0165] (ii) 在任选存在的另一个环 N 原子处被 1 个选自下列的取代基取代: $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烷基、苯基和 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代; 优选选自 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烷基、苯基和 (C_1-C_2) 烷基, 所述 (C_1-C_2) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代;

[0166] 更优选被 1 个选自环己基、苯基和甲基的取代基取代; 或者

[0167] (iii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4、5 或 6 元饱和环系的两个基团取代,

[0168] 优选被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代。

[0169] 在本发明的一个优选的实施方案中, R^3 为杂环基¹, 该杂环基为 4、5、6 或 7 元饱和的 N- 杂环, 它通过 N 原子连接并且在与连接 N 原子的不相邻位置上任选含有 1 个独立选自 N 和 O 的另一个环杂原子, 其中所述 N 杂环任选如下被取代:

[0170] (i) 在 1 或 2 个环 C 原子处被总共 1 或 2 个独立选自下列的取代基取代: $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{O}-$ 甲基、杂环基²和甲基; 其中杂环基² 为 5 或 6- 元饱和的 N- 杂环, 它通过 N 原子连接;

[0171] (ii) 在任选存在的另一个环 N 原子处被 1 个选自下列的取代基取代: 环己基、苯基和甲基; 或者

[0172] (iii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代。

[0173] 在本发明的一个优选的实施方案中, R^3 为杂环基¹, 该杂环基选自哌啶-1- 基、吡咯烷-1- 基、哌嗪-1- 基、吗啉-4- 基、氮杂环丁烷-1- 基和 1,4- 二氮杂环庚烷-1- 基, 其中杂环基¹ 任选如下被取代:

[0174] (i) 在 1 或 2 个环 C 原子处被总共 1 或 2 个独立选自下列的取代基取代: $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{O}-$ 甲基、哌啶-1- 基、吡咯烷-1- 基和甲基;

[0175] (ii) 在任选存在的另一个环 N 原子处被 1 个选自下列的取代基取代：环己基和甲基；或者

[0176] (iii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代。

[0177] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物，其中 R^3 为杂环基¹，它选自：哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、氮杂环丁烷-1-基和 1,4-二氮杂环庚烷-1-基、3-氨基吡咯烷-1-基、3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基、3-氨基哌啶-1-基、4-氨基哌啶-1-基、4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、4,4-二氟-哌啶-1-基、2,2,2-三氟乙基哌嗪-1-基、4-环己基哌嗪-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、2-甲基哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、2-甲基吗啉-4-基、2,6-二甲基吗啉-4-基、3-甲基吗啉-4-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、4-(2-羟基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基和 8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基。优选 R^3 为杂环基¹，它选自 4,4-二氟-哌啶-1-基、3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基、4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基、4-羟基哌啶-1-基、8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、2-甲基吗啉-4-基和 2,6-二甲基吗啉-4-基。

[0178] 具体地讲， R^3 为杂环基¹，它选自哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基、3-氨基-哌啶-1-基、3-氨基-吡咯烷-1-基和 4-甲基-哌嗪-1-基。在其另一个实施方案中， R^3 为杂环基¹，它选自哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基和 4-甲基-哌嗪-1-基。

[0179] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物，其中： R^1 选自 1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-基-乙酮肟和 1-基乙酮 O-(2-羟基乙基)-肟，优选 1-甲基-1H-吡唑-4-基，

[0180] R^2 为氢或氟，

[0181] R^3 为杂环基¹，其中杂环基¹ 选自：

[0182] a) 通过 N 原子连接的 4、5 或 6 元饱和 N 杂环，该杂环如下被取代：

[0183] (i) 在 1 或 2 个环 C 原子处被总共 1 或 2 个选自下列的取代基取代：-OH、氟、-NH₂、-N(甲基)₂、甲氧基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基和甲基；或者

[0184] (ii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代；

[0185] b) 通过 N 原子连接的并且在与连接 N 原子不相邻的位置含有 1 个环 O 原子的 6 元饱和 N 杂环，其中所述 N 杂环任选被 1 或 2 个甲基取代；和

[0186] c) 通过 N 原子连接的并且在与连接 N 原子的不相邻位置含有一个另外的环 N 原子的 6 或 7 元饱和 N 杂环，其中所述 N 杂环任选如下被取代：

[0187] (i) 在另一个环 N 原子处被选自下列的取代基取代：环己基、苯基和 (C₁-C₂) 烷基，所述 (C₁-C₂) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代；或者

[0188] (ii) 在 1 或 2 个环 C 原子处被 1 或 2 个甲基取代。

[0189] 在该实施方案中, R^3 优选为杂环基¹, 其中杂环基¹选自:

[0190] a) 通过 N 原子连接的 4、5 或 6 元饱和 N 杂环, 该杂环如下被取代:

[0191] (i) 在 1 个环 C 原子处被下列基团取代: -OH、二氟、-NH₂、-N(甲基)₂、甲氧基、哌啶-1-基和吡咯烷-1-基; 或者

[0192] (ii) 被与相同碳原子相连并且组合成含有 1 个环 O 原子的环状 4 或 6 元饱和环系的两个基团取代;

[0193] b) 通过 N 原子连接的并且在与连接 N 原子不相邻的位置含有 1 个环 O 原子的 6 元饱和 N 杂环, 其中所述 N 杂环任选被 1 或 2 个甲基取代; 和

[0194] c) 通过 N 原子连接的并且在与连接 N 原子的不相邻位置含有一个另外的环 N 原子的 6 或 7 元饱和 N 杂环, 其中所述 N 杂环任选如下被取代:

[0195] (i) 在另一个环 N 原子处被选自环己基和甲基的取代基取代; 或者

[0196] (ii) 在与另一个环 N 原子相邻的 1 或 2 个环 C 原子处被 1 或 2 个甲基取代。

[0197] 在一个优选的实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0198] R^1 选自 1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-基-乙酮肟和 1-基乙酮 O-(2-羟基乙基)-肟, 优选 1-甲基-1H-吡唑-4-基,

[0199] R^2 为氢或氟, 并且

[0200] R^3 为杂环基¹, 其中杂环基¹选自哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基、3-氨基-哌啶-1-基、3-氨基-吡咯烷-1-基和 4-甲基-哌嗪-1-基。

[0201] 在其另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0202] R^1 选自 1-甲基-1H-吡唑-4-基,

[0203] R^2 为氢或氟, 并且

[0204] R^3 为杂环基¹, 其中杂环基¹选自哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基和 4-甲基-哌嗪-1-基。

[0205] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0206] R^1 选自 1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-基-乙酮肟和 1-基乙酮 O-(2-羟基乙基)-肟, 优选 1-甲基-1H-吡唑-4-基;

[0207] R^2 为氢或氟; 并且

[0208] R^3 为 -NHR⁴, 其中 R^4 为 -(C₀-C₁) 烷基-杂环基³; 其中杂环基³是指 4、5 或 6-元饱和的杂环, 它通过环 C 原子连接并且在与连接 C 原子不相邻的位置含有 1 个选自 N 和 O 的环杂原子, 其中含有环 N 原子的杂环基³基团如下被取代:

[0209] (i) 在该环 N 原子处被选自 -COO(C₁-C₄) 烷基和 (C₁-C₄) 烷基的 1 个取代基取代, 优选被 (C₁-C₂) 烷基取代, 该烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 OH 和卤素的取代基取代, 或者

[0210] (ii) 在与环 N 原子相邻的 1 或 2 个环 C 原子处被至多 4 个 (C₁-C₂) 烷基取代。

[0211] 在其优选的实施方案中, R^3 为 -NHR⁴, 其中 R^4 为 -(C₀-C₁) 烷基-杂环基³; 其中杂环

基³选自氮杂环丁二烯基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基和氮杂环庚烷基。

[0212] 在其另一个优选的实施方案中, R³为-NHR⁴, 其中 R⁴选自氧杂环丁烷-3-基、1-甲基-吡咯烷-3-基、四氢呋喃-3-基、(四氢呋喃-3-基)-甲基、2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基、1-甲基-哌啶-4-基和四氢吡喃-4-基。

[0213] 另一方面, 本发明涉及式(I)化合物或其可药用的盐或溶剂化物, 其中:

[0214] R¹为-CR⁹=N-O-R¹⁰, 其中:

[0215] R⁹为甲基; 并且

[0216] R¹⁰为氢或2-羟基-乙基;

[0217] R²为氢或氟, 并且

[0218] R³为本文所定义的任选取代的-杂环基¹。

[0219] 在其优选的实施方案中, R³为杂环基¹, 它为5或6-元饱和的N-杂环, 通过N原子连接并且在与连接N原子的不相邻位置上任选含有1个独立选自N和O的另一个环杂原子, 其任选被选自-OH、-N(甲基)₂、甲氧基和甲基的一个取代基取代。优选R³为杂环基¹, 其中杂环基¹选自吗啉-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、N,N-二甲基氨基-吡咯烷-1-基、4-甲基-哌啶-1-基和3,5-二甲基哌啶-1-基。

[0220] 本文中描述了本发明的各种实施方案。应当理解, 在每个实施方案中所指明的特征可以与其它指明的特征组合以提供其它的实施方案。

[0221] 在一个具体的实施方案中, 本发明提供了一或多个如下面实施例章节中所列示的单一化合物或其可药用的盐或溶剂化物。

[0222] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式(I)化合物, 所述化合物选自下列化合物:

[0223] 编号1 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

[0224] 编号2 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺

[0225] 编号3 (S)-N,N-二甲基-1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺

[0226] 编号4 (S)-3-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯

[0227] 编号5 (S)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-3-胺

[0228] 编号6 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)喹啉

[0229] 编号7 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺

[0230] 编号8 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺

[0231] 编号9 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

- [0232] 编号 10 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-3-胺
- [0233] 编号 11 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)喹啉-3-基)胺
- [0234] 编号 12 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷
- [0235] 编号 13 (S)-1-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺
- [0236] 编号 14 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉
- [0237] 编号 15 (1-甲基-哌啶-4-基)-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-胺
- [0238] 编号 17 3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉
- [0239] 编号 18 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯
- [0240] 编号 19 3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉
- [0241] 编号 20 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯
- [0242] 编号 21 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-胺
- [0243] 编号 22 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯
- [0244] 编号 23 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(哌啶-4-基)喹啉-3-胺
- [0245] 编号 24 6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉
- [0246] 编号 25 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺
- [0247] 编号 26 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯
- [0248] 编号 27 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(哌嗪-1-基)喹啉
- [0249] 编号 28 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)喹啉
- [0250] 编号 29 2-(4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙醇
- [0251] 编号 30 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]

三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉

[0252] 编号 31 3-(1, 4'- 联 哌 啶 -1'- 基)-6-(8- 氟 -6-(1- 甲 基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉

[0253] 编号 32 3-(4- 环己基哌嗪 -1- 基)-6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉

[0254] 编号 33 6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)-3-(4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 -1- 基) 喹啉

[0255] 编号 34 6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)-3-(4- 苯基哌嗪 -1- 基) 喹啉

[0256] 编号 35 2- 甲基 -4-(6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基) 吗啉

[0257] 编号 35A (S)-2- 甲基 -4-(6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基) 吗啉

[0258] 编号 35B (R)-2- 甲基 -4-(6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基) 吗啉

[0259] 编号 36 4-(6-(8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基)-2- 甲基吗啉

[0260] 编号 37 2, 6- 二甲基 -4-(6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基) 吗啉

[0261] 编号 38 4-(6-(8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基)-2, 6- 二甲基吗啉

[0262] 编号 39 (2S, 6R)-4-(6-(8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基)-2, 6- 二甲基哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯

[0263] 编号 40 3-((3S, 5R)-3, 5- 二甲基哌嗪 -1- 基)-6-(8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉

[0264] 编号 41 (2S, 6R)-2, 6- 二甲基 -4-(6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基) 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯

[0265] 编号 42 3-((3S, 5R)-3, 5- 二甲基哌嗪 -1- 基)-6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉

[0266] 编号 43 3-(4- 甲氧基哌啶 -1- 基)-6-(6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉

[0267] 编号 44 6-(8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)-3-(4- 甲氧基哌啶 -1- 基) 喹啉

[0268] 编号 45 (S)-4-(6-(8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 喹啉 -3- 基)-3- 甲基哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯

[0269] 编号 46 (S)-6-(8- 氟 -6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)-3-(2- 甲基哌嗪 -1- 基) 喹啉

[0270] 编号 47 2-(6-((6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 硫代) 喹啉 -3- 基)-8- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4. 5] 癸烷

[0271] 编号 48 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷

[0272] 编号 49 1-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0273] 编号 50 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0274] 编号 51 6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基)-(四氢-呋喃-3-基)-胺

[0275] 编号 52 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基)-(四氢-呋喃-3-基)-胺

[0276] 编号 53 2-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇

[0277] 编号 54 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇

[0278] 编号 55 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐

[0279] 编号 56 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐

[0280] 编号 57 4-(6-(6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0281] 编号 58 4-(6-(8-氟-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0282] 编号 59 3-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-吗啉

[0283] 编号 60 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-3-甲基吗啉

[0284] 编号 61 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[0285] 编号 62 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺

[0286] 编号 64 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺

[0287] 编号 67 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[0288] 编号 68 {6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[0289] 编号 69 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0290] 编号 70 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啖-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0291] 编号 71 6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺

[0292] 编号 72 2-(4-(3-(3-吗啉-4-基-喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇

[0293] 编号 74 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[0294] 编号 75 4-((6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)甲基)-吗啉

[0295] 编号 76 (E)-1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-乙酮 0-(2-羟基乙基)脒

[0296] 编号 77 (E)-1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脒

[0297] 编号 78 (E)-1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 0-(2-羟基乙基)脒

[0298] 编号 79 (E)-1-(3-(3-(吗啉-4-基-甲基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脒

[0299] 编号 80 (E)-1-(3-((3-(吗啉-4-基-甲基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 0-(2-羟基乙基)脒

[0300] 编号 81 (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 0-2-羟基乙基脒

[0301] 编号 82 (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脒

[0302] 编号 83 (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 0-2-羟基乙基脒

[0303] 编号 84 (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脒

[0304] 编号 85 (S,E)-1-{3-[3-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-6-基硫代]-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}-乙酮 0-(2-羟基-乙基)-脒

[0305] 编号 86 (S,E)-1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 0-2-羟基乙基脒

[0306] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,它选自:

[0307] 编号 1 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

[0308] 编号 2 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺

[0309] 编号 3 N,N-二甲基-1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺

[0310] 编号 4 3-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基

硫代) 喹啉-3-基氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯

[0311] 编号 5 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代)-N-(吡咯烷-3-基) 喹啉-3-胺

[0312] 编号 6 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代)-3-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) 喹啉

[0313] 编号 7 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 喹啉-3-胺

[0314] 编号 8 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺

[0315] 编号 9 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

[0316] 编号 10 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基) 哌啶-3-胺

[0317] 编号 11 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代)-N-((四氢呋喃-3-基) 甲基) 喹啉-3-胺

[0318] 编号 12 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基)-2-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚烷

[0319] 编号 13 1-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[0320] 编号 14 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代)-3-(4-(吡咯烷-1-基) 哌啶-1-基) 喹啉

[0321] 编号 15 (1-甲基-哌啶-4-基)-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-胺

[0322] 编号 17 3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉

[0323] 编号 18 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯

[0324] 编号 19 3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉

[0325] 编号 20 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基) 哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯

[0326] 编号 21 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基) 哌啶-4-胺

[0327] 编号 22 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 喹啉-3-基氨基) 哌啶-1-甲酸叔-丁基酯

[0328] 编号 23 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代)-N-(哌啶-4-基) 喹啉-3-胺

[0329] 编号 24 6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫烷基]-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉

[0330] 编号 25 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[0331] 编号 26 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯

[0332] 编号 27 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(哌嗪-1-基)喹啉

[0333] 编号 28 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)喹啉

[0334] 编号 29 2-(4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙醇

[0335] 编号 30 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0336] 编号 31 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0337] 编号 32 3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0338] 编号 33 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉

[0339] 编号 34 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉

[0340] 编号 35 2-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0341] 编号 36 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2-甲基吗啉

[0342] 编号 37 2,6-二甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0343] 编号 38 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2,6-二甲基吗啉

[0344] 编号 39 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯

[0345] 编号 40 3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0346] 编号 41 2,6-二甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯

[0347] 编号 42 3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0348] 编号 43 3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0349] 编号 44 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啖-3-基硫代)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹啉

[0350] 编号 45 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯

[0351] 编号 46 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(2-甲基哌嗪-1-基)喹啉

[0352] 编号 47 2-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)-8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷

[0353] 编号 48 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷

[0354] 编号 49 1-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0355] 编号 50 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0356] 编号 51 6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基)-(四氢-呋喃-3-基)-胺

[0357] 编号 52 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基)-(四氢-呋喃-3-基)-胺

[0358] 编号 53 2-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇

[0359] 编号 54 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇

[0360] 编号 55 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐

[0361] 编号 56 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐

[0362] 编号 57 4-(6-(6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0363] 编号 58 4-(6-(8-氟-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0364] 编号 59 3-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-吗啉

[0365] 编号 60 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-3-甲基吗啉

[0366] 编号 61 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[0367] 编号 62 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺

[0368] 编号 64 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺

- [0369] 编号 67 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉
- [0370] 编号 68 {6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺
- [0371] 编号 69 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉
- [0372] 编号 70 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉
- [0373] 编号 71 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺
- [0374] 编号 72 2-(4-(3-(3-吗啉-4-基-喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇
- [0375] 编号 74 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉
- [0376] 编号 75 4-((6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)甲基)-吗啉
- [0377] 编号 76 1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-乙酮 O-(2-羟基乙基)脞
- [0378] 编号 77 1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞
- [0379] 编号 78 1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-(2-羟基乙基)脞
- [0380] 编号 79 1-(3-(3-(吗啉-4-基-甲基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞
- [0381] 编号 80 1-(3-((3-(吗啉-4-基-甲基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-(2-羟基乙基)脞
- [0382] 编号 81 1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞
- [0383] 编号 82 1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞
- [0384] 编号 83 1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞
- [0385] 编号 84 1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞
- [0386] 编号 85 1-{3-[3-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-6-基硫代]-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}-乙酮 O-(2-羟基-乙基)-脞
- [0387] 编号 86 1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞
- [0388] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,它选自:

- [0389] 编号 2 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺
- [0390] 编号 3 (S)-N,N-二甲基-1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺
- [0391] 编号 6 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉
- [0392] 编号 10 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-3-胺
- [0393] 编号 12 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷
- [0394] 编号 13 (S)-1-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺
- [0395] 编号 14 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉
- [0396] 编号 17 3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉
- [0397] 编号 19 3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉
- [0398] 编号 21 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-胺
- [0399] 编号 24 6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉
- [0400] 编号 27 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(哌嗪-1-基)喹啉
- [0401] 编号 28 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)喹啉
- [0402] 编号 29 2-(4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙醇
- [0403] 编号 30 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉
- [0404] 编号 31 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉
- [0405] 编号 32 3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉
- [0406] 编号 33 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉
- [0407] 编号 34 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉
- [0408] 编号 35 2-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0409] 编号 35A (S)-2-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0410] 编号 35B (R)-2-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0411] 编号 36 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2-甲基吗啉

[0412] 编号 37 2,6-二甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0413] 编号 38 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2,6-二甲基吗啉

[0414] 编号 40 3-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0415] 编号 42 3-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0416] 编号 43 3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0417] 编号 44 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹啉

[0418] 编号 46 (S)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(2-甲基哌嗪-1-基)喹啉

[0419] 编号 47 2-(6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)-8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷

[0420] 编号 48 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷

[0421] 编号 49 1-(6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0422] 编号 50 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0423] 编号 57 4-(6-(6-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0424] 编号 58 4-(6-(8-氟-6-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0425] 编号 59 3-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-吗啉

[0426] 编号 60 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-3-甲基吗啉

[0427] 编号 61 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[0428] 编号 67 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[0429] 编号 69 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0430] 编号 70 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0431] 编号 72 2-(4-(3-(3-吗啉-4-基-喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0432] 编号 74 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[0433] 编号 75 4-((6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)甲基)-吗啉。

[0434] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,选自

[0435] 编号 76 (E)-1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-乙酮 O-(2-羟基乙基)脞

[0436] 编号 77 (E)-1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞

[0437] 编号 78 (E)-1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-(2-羟基乙基)脞

[0438] 编号 81 (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞

[0439] 编号 82 (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞

[0440] 编号 85 (S,E)-1-{3-[3-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-6-基硫代]-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}-乙酮 O-(2-羟基-乙基)-脞

[0441] 编号 86 (S,E)-1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞。

[0442] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,它选自

[0443] 编号 53 2-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇

[0444] 编号 54 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇

[0445] 编号 55 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐

[0446] 编号 56 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐。

[0447] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,选自

[0448] 编号 5 (S)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-3-胺

[0449] 编号 7 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺

[0450] 编号 8 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺

[0451] 编号 11 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)喹啉-3-胺

[0452] 编号 15 (1-甲基-哌啶-4-基)-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-胺

[0453] 编号 23 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(哌啶-4-基)喹啉-3-胺

[0454] 编号 25 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[0455] 编号 51 6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-呋喃-3-基)-胺

[0456] 编号 52 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-呋喃-3-基)-胺

[0457] 编号 62 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺

[0458] 编号 64 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺

[0459] 编号 68 {6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[0460] 编号 71 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺

[0461] 编号 83 (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞

[0462] 编号 84 (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞。

[0463] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,它选自:

[0464] 编号 27 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(哌嗪-1-基)喹啉

[0465] 编号 40 3-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0466] 编号 43 3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[0467] 编号 44 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹啉

[0468] 编号 49 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0469] 编号 50 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[0470] 编号 69 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0471] 编号 70 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[0472] 编号 74 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉。

[0473] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,它选自:

[0474] 编号 76 (E)-1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-乙酮 O-(2-羟基乙基)脞

[0475] 编号 77 (E)-1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞

[0476] 编号 78 (E)-1-(3-((3-吗啉-4-基-喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-(2-羟基乙基)脞

[0477] 编号 82 (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞和

[0478] 编号 86 (E)-1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞。

[0479] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,它选自:

[0480] 编号 8 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺和

[0481] 编号 15 (1-甲基-哌啶-4-基)-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-胺。

[0482] 其它定义

[0483] 本文中使用的术语“异构体”是指具有相同分子式但其原子的排列和构型不同的不同化合物。同样,本文中使用的术语“光学异构体”或“立体异构体”是指对于本发明的指定化合物而言任何可能存在的各种立体异构构型,包括几何异构体。应当理解,取代基可以连接在碳原子的手性中心上。术语“手性”是指与其镜像分子对具有不可重叠性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像分子对具有可重叠性的分子。因此,本发明包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋物。“对映异构体”是彼此镜像为不可重叠的一对立体异构体。一对对映异构体的 1:1 混合物为“外消旋”混合物。在适当情况下,该术语用于指外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体,但它们彼此不互为镜像。绝对立体化学根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统指定。当化合物是纯对映异构体时,在每个手性碳处的立体化学可以指定为 R 或 S。其绝对构型未知的拆分的化合物可以根据它们在钠 D 线的波长处旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)而指定为 (+) 或 (-)。本文描述的某些化合物包含一个或多个不对称中心或轴,因此可能产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,该立体异构形式可以根据绝对立体化学而定义为 (R)- 或 (S)-。

[0484] 根据选择的原料和工艺,本发明化合物可以以任何一种可能的异构体或其混合物

的形式存在,例如纯的光学异构体或异构体混合物,例如外消旋体和非对映异构体的混合物,这取决于于不对称碳原子的数目。本发明应当包括所有这些可能的异构体,包括外消旋混合物、非对映异构体混合物和光学纯形式。光学活性的 (R)- 和 (S)- 异构体可以采用手性合成子或手性试剂来制备,或者采用常规技术拆分。如果化合物含有二取代的环烷基,环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。也应当包括所有互变异构形式。

[0485] 如果可能,具有不饱和键的原子的取代基可能以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。优选本发明的肟类为反式-(E)-形式。

[0486] 本发明的化合物的任何不对称原子(例如碳等)可存在外消旋或对映体富集形式,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施方案中,每个不对称原子的(R)-或(S)-构型具有至少50%的对映体过量、至少60%的对映体过量、至少70%的对映体过量、至少80%的对映体过量、至少90%的对映体过量、至少95%的对映体过量或至少99%的对映体过量。如果可能,具有不饱和双键的原子处的取代基可以存在顺式-(Z)-或反式-(E)-形式。

[0487] 因此,本文中使用的本发明化合物可以是下列任何一种可能的形式:异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或它们的混合物,例如,基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋物或其混合物。

[0488] 任何获得的异构体混合物可以根据构成组分的物理化学性质的差异而分离为纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋物,例如通过色谱法和/或分步结晶的方法分离。

[0489] 任何获得的终产物或中间体的外消旋物可以通过已知的方法被拆分为光学对映体,例如,通过分离其非对映异构体盐(采用光学活性的酸或碱获得),释放出光学活性的酸性或碱性化合物。具体地讲,可以采用碱性部分将本发明化合物拆分为其光学对映体,例如,通过将光学活性的酸形成的盐分步结晶,所述酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸,二乙酰基酒石酸,二-O, O'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。外消旋产物也可以通过手性色谱方法拆分,例如采用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。

[0490] 本文中使用的术语“盐”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。所述“盐”特别包括“可药用的盐”。术语“可药用的盐”是指能够保持本发明化合物的生物学有效性和特性的盐,它们通常不是在生物学或其它方面不符合要求的盐。在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或类似的基团,所以本发明化合物能够形成酸和/或碱盐。

[0491] 药学上可接受的酸加成盐可以采用无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、chlortheophyllonate、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐(octadecanoate)、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0492] 可以形成盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0493] 可以形成盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、

延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0494] 药学上可接受的碱加成盐可以采用无机碱和有机碱形成。

[0495] 可以形成盐的无机碱包括例如铵盐和元素周期表中第 I - XII 族的金属。在某些实施方案中,所述盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌、铜等,特别适宜的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0496] 可以形成盐的有机碱包括例如伯、仲和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代胺)、环胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苄星青霉素、胆酸盐(cholate)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0497] 本发明的可药用的盐可以通过常规化学方法自碱性或酸性部分来合成。通常,此类盐可以通过使得这些化合物的游离酸形式与化学计量的适当的碱(如钠、钙、镁、或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应来制备,或通过使得这些化合物的游离碱形式与化学计量的适当的酸反应进行制备。此类反应通常在水或有机溶剂中或在这两者的混合物中进行。一般而言,如果可行的话,可以采用非水性介质,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。其它适合的盐的名单可以参考例如“Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药用科学)”,第 20 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use(药用盐手册:性质、选择和使用)”, Stahland Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

[0498] 本文给出的任何结构式还应当表示这些化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文中给出的结构式所描绘的结构,但是其中的一或多个原子被具有选定原子量或质量数的原子所代替。可以掺入到本发明化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括各种同位素标记的本文中所定义的化合物,例如那些其中存在放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C) 的化合物或那些其中存在非放射性同位素(例如 ^2H 和 ^{13}C) 的化合物。此类同位素标记的化合物可以用于代谢研究(采用 ^{14}C)、反应动力学研究(采用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,例如正电子成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括用于药物或底物组织分布实验或者用于患者的放射性治疗。特别的是, ^{18}F 或标记的化合物是 PET 或 SPECT 研究所特别需要的。

[0499] 通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,或根据随附实施例和制备方法中所述类似工艺,采用适当的同位素标记试剂代替以前使用的非标记试剂制备同位素标记的式(I)化合物。

[0500] 另外,由于其具有较好的代谢稳定性,采用较重同位素(特别是氘(即 ^2H 或 D))的取代可以提供一定的治疗上的益处,例如增加体内半衰期或降低剂量需要或者改善治疗指数。应当理解,在本文中氘可以被视为是式(I)化合物的取代基。所述较重同位素(特别是氘)的浓度可以通过同位素富集因子定义。本文中使用的术语“同位素富集因子”是指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比例。如果本发明化合物中的取代基用氘表示,则该化合物中每个指定氘原子的同位素富集因子为至少 3500(每个指定氘原子 52.5% 的氘掺入)、至少 4000(60% 的氘掺入)、至少 4500(67.5% 的氘掺入)、至少 5000(75% 的氘掺入)、至少 5500(82.5% 的氘掺入)、至少 6000(90% 的氘掺入)、至少 6333.3(95% 的氘掺入)、至少 6466.7(97% 的氘掺入)、至少 6600(99% 的氘掺入)或至少 6633.3(99.5% 的氘掺入)。

[0501] 另外,本发明化合物(包括其盐)也可以以其水合物的形式获得,或者包含其它用于其结晶的溶剂。本发明化合物在本性上或者通过设计可以与可药用的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,本发明应当包含溶剂化物和溶剂化物两种形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其可药用的盐)与一或多个溶剂分子形成的分子复合物。此类溶剂分子为那些药学领域常用的溶剂分子,已知它们对于接受者而言是无害的,例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

[0502] 另外,本发明化合物(包括其盐)也可以以其水合物的形式获得,或者包含其它用于其结晶的溶剂。本发明化合物在本性上或者通过设计可以与可药用的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,本发明应当包含溶剂化物和溶剂化物两种形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其可药用的盐)与一或多个溶剂分子形成的分子复合物。此类溶剂分子为那些药学领域常用的溶剂分子,已知它们对于接受者而言是无害的,例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

[0503] 本发明的可药用的溶剂化物包括那些其中结晶溶剂为同位素取代的溶剂化物,所述溶剂例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0504] 本发明化合物(包括其盐、水合物和溶剂化物)可以天然或通过设计形成多晶型物。

[0505] 本发明化合物(即包含能够作为氢键供体和/或受体的式(I)化合物)能够与适当的共结晶形成剂形成共结晶。这些共结晶可以根据已知的共结晶形成方法自式(I)化合物制备。此类方法包括研磨、加热、共升华、共融,或者在结晶条件下使得式(I)化合物在溶液中与共结晶形成剂接触,然后分离由此形成的共结晶。适当的共结晶形成剂包括那些描述于 W02004/078163 中的那些。因此,本发明还提供了包含式(I)化合物的共结晶。

[0506] 本文中使用的术语“可药用的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣材料、表面活性剂、抗氧剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等及其组合,它们都是本领域技术人员所已知的(参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药理学),第18版, Mack Printing Company, 1990, 第1289—1329页)。除了与活性成分不相容的任何常规载体外,其他载体都可以用于治疗或药用组合物中。

[0507] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指能够激发个体生物学或医学响应的本发明化合物的量,例如,降低或抑制酶或蛋白的活性,或者改善症状、缓解不适、阻碍或延缓疾病进展或者预防疾病等。在一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当给予个体时能够在下列方面发挥作用的本发明化合物的量:(1)至少部分缓解、抑制、防止和/或减轻(i)由 c-Met 导致的或(ii)与 c-Met 相关的或(iii)特征在于 c-Met 活性(正常或异常)的不适或病症或疾病;或(2)减少或抑制 c-Met 活性;或(3)减少或抑制 c-Met 表达。在另一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当给予细胞或组织或非细胞生物学材料或介质时能够有效地至少部分降低或抑制 c-Met 活性或者至少部分减少或抑制 c-Met 表达的本发明化合物的量。

[0508] 本文中使用的术语“个体”是指动物。所述动物通常是指哺乳动物。个体也是指例如灵长类(例如人类,男性或女性)、猴、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼类、鸟类等。在某些实施方案中,个体为灵长类。在另一些实施方案中,个体为人类。

[0509] 本文中使用的术语“抑制”是指减轻或压制指定的不适、症状或病症或疾病或者显著降低生物学活性或过程的基线活性。

[0510] 在一个实施方案中,本文中使用的术语任何疾病或病症的“治疗”是指改善疾病或病症(即阻止或终止或缓解疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指减轻或改善至少一种体检参数,包括那些患者不能察觉的参数。在另一个实施方案中,“治疗”是指在身体方面(例如可察觉症状的稳定)、生理学方面(例如体检参数的稳定)或以上两方面调节疾病或病症。在另一个实施方案中,“治疗”是指预防或延迟疾病或病症的发作或发展或进程。

[0511] 本文中使用的患者“需要”的治疗是指通过此类治疗该患者能够获得生物学、医学或生命质量方面的益处。

[0512] 本文中使用的“疾病”包括病症或不适。

[0513] 在本发明的上下文中,“c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病”特别是对于蛋白酪氨酸激酶的抑制(特别是 c-Met 激酶的抑制)以有益的方式(例如改善一种或多种症状,延迟疾病发作,暂时或完全治愈疾病)产生响应的此类疾病。这些疾病包括增生性疾病,例如肿瘤疾病和癌症。这些疾病还包括炎症性疾病,如由于感染导致的炎性病症。特别是,c-Met 抑制剂可以用于治疗由高 c-Met 通路活性所导致的(实体)肿瘤。Met 激活的激酶突变、Met 基因的靶点扩增(focal amplification)、其同源配体的高表达、HGF 都可以导致高 c-Met 通路的激活,从而导致肿瘤的转化。

[0514] 适应症

[0515] 例如,如本文所提供的体外和体内试验所示,游离形式或盐形式的式(I)的化合物表现出有价值的药理学性质,例如,c-Met 激酶抑制性质,因此可以用于治疗。

[0516] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其可药用的盐用于药物中。

[0517] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物或其可药用的盐,其用于治疗一种或多种 c-Met 酪氨酸激酶介导的病症或疾病,优选用于治疗增生性疾病或炎性病症。

[0518] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其可药用的盐在生产药物中的用途,所述药物用于治疗一或多种 c-Met 酪氨酸激酶介导的病症或疾病,优选用于治疗增生性疾病或炎性病症。

[0519] 在另一个实施方案中,本发明涉及在个体中治疗 c-Met 相关病症或疾病的方法,该方法包括给予需要的个体治疗有效量的式(I)化合物或其可药用的盐。待治疗的疾病或病症优选为增生性疾病,例如癌症或炎性病症。

[0520] 在另一个与多个所述方法相关的实施方案中,在给药于个体后,这些方法还包括观察癌症的改善或癌症发展或转移的延迟。

[0521] 在本发明的一个实施方案中,通过生物标记分析对采用本发明化合物治疗的个体进行预先筛查以确定肿瘤患者是由于上述高 c-Met 通路活性所导致的。

[0522] 在本发明的另一个实施方案中,本发明化合物可以用于治疗对现有化疗具有抗性的肿瘤。

[0523] 式(I)化合物还可以用于治疗与 c-Met 相关病症有关的疾病。

[0524] 如上所述,c-Met 酪氨酸激酶介导的或相关的病症或疾病特别是指增生性疾病或炎性疾病。增生性疾病和炎性疾病在下文中更有详细的定义。

[0525] A:增生性疾病

[0526] 增生性疾病包括癌症,其中所述癌症选自下列:脑癌、胃癌、生殖器癌症、泌尿器官癌(urinary cancer)、前列腺癌、膀胱癌(浅表和肌肉侵入型)、乳癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、神经胶质瘤(包括成胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、食管癌、胃癌和/或胃食管癌(GC)、胃肠癌、肝癌、肝细胞癌(HCC)(包括儿童期HCC)、头颈部癌(包括头和颈部鳞状细胞癌、鼻咽癌(NPC))、大嗜酸细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、上皮癌、皮肤癌、黑色素瘤(包括恶性黑色素瘤)、间皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤(包括多发性骨髓瘤)、白血病、肺癌(包括非小细胞肺癌(NSCLC)(包括所有组织学亚型:腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌、大细胞癌和腺鳞癌混合型)、小细胞肺癌)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌(包括但不限于乳突状肾细胞癌(PRCC))、肠癌、肾细胞癌(包括遗传性和散发性乳突状肾细胞癌、I型和II型以及透明细胞肾细胞癌);肉瘤,特别是骨肉瘤、透明细胞肉瘤和软组织肉瘤(包括腺泡状和胚胎横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤);甲状腺癌(乳突状及其他亚型)。

[0527] 在一个实施方案中,癌症选自胃癌、结肠癌、肝癌、生殖器癌症、泌尿器官癌、黑色素瘤或前列腺癌。在一个具体实施方案中,所述癌症为肝癌或食道癌。

[0528] 在一个实施方案中,癌症特别是指实体瘤和源自它们的转移,例如遗传性乳突状肾细胞癌(PRCC)、散发性PRCC、头颈部癌、鳞状细胞癌、胃癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、平滑肌肉瘤、成胶质细胞瘤、黑色素瘤和腺泡状软组织肉瘤。

[0529] 此外,式(I)化合物特别可用于治疗结肠癌(包括癌转移(例如在肝脏中的转移))和非小细胞肺癌。

[0530] 式(I)化合物也可以用于治疗遗传性乳突状肾癌(Schmidt, L. 等, Nat. Genet. 16, 68 — 73, 1997)和其中由于突变(Jeffers 和 Vande Woude. Oncogene 18, 5120 — 5125, 1999; 在本文中引入作为参考)或染色体重排(例如TPR-MET; Cooper 等, Nature 311, 29 — 33, 1984; Park. 等, Cell 45, 895 — 904, 1986)导致的c-Met过度表达或组成性激活的其它增生性疾病。

[0531] B:炎性疾病

[0532] 本发明中的炎性疾病包括由于感染导致的炎性病症。在一个实施方案中,治疗方法可以是阻断病原体感染。在一个具体的实施方案中,感染为细菌感染,例如李斯特菌感染。参见,例如Shen 等, Cell 103:501 — 10, (2000), 其中细菌表面蛋白通过与受体的胞外域结合而激活c-Met激酶,从而模仿同源配体HGF/SF的作用。式(I)化合物还可以用于治疗其它本文中所提供的或者本领域中已知的炎性疾病。

[0533] 药物制剂

[0534] 另一方面,本发明提供了药用组合物,它包含作为活性成分的式(I)化合物和/或其可药用的盐以及至少一种可药用的载体和/或稀释剂。具体地讲,本发明提供了药用组合物,它包含治疗有效量的式(I)化合物或其可药用的盐和一或多种可药用的载体。

[0535] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗疾病的药用组合物,所述疾病例如增生性疾病或炎性疾病,如温血动物(包括人类)中的实体瘤,该药用组合物包含能够有效治疗所述疾病的量的上述式(I)化合物或此化合物的可药用的盐以及可药用的载体。

[0536] 此类药用组合物可以配制为用于特定给药途径的制剂,例如口服给药、胃肠外给

药和直肠给药等。另外,本发明的药用组合物可以制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂)或液体形式(包括但不限于溶液剂、混悬液剂或乳剂)。所述药用组合物可以采用常规制药工艺制备(例如灭菌)和/或可以含有常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂(例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等)。

[0537] 通常,所述药用组合物为片剂或明胶胶囊,它含有活性成分以及:

[0538] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0539] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸及其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂而言,还可以含有:

[0540] c) 粘合剂,例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还可以含有:

[0541] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和/或

[0542] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0543] 用于口服给药的组合物包括以下列形式存在的有效量的本发明化合物:片剂、锭剂、水性或油性混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊或糖浆或酞剂。用于口服的组合物可以根据本领域中用于生产药用组合物的已知方法制备,此类组合物可以含有一种或多种选自下列的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,从而可以提供美观和适口的药物制剂。片剂可以含有活性成分以及与之混合的适合于生产片剂的无毒的可药用赋形剂。这些赋形剂为:例如,惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;颗粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未包衣的,或者根据本领域已知方法包薄膜衣或肠溶衣。片剂可以是包衣的或者以特殊的方法配制从而使其在胃肠道中延缓崩解和吸收,从而在较长的期间提供持久的作用。例如,可以采用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服的制剂可以为硬明胶胶囊剂,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或者可以为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油性介质混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0544] 某些注射用组合物为等张水溶液或混悬液,栓剂最好制备自脂肪乳或混悬液。所述组合物可以是无菌的和/或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外,它们也可以含有其它具有治疗价值的物质。所述组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,含有约0.1—75%或含有约1—50%的活性成分。

[0545] 透皮应用的适当的组合物包含有效量的本发明化合物以及适当的载体。适合于透皮传递的载体包括可吸收的、药理学上可接受的溶剂从而有助于通过宿主的皮肤。例如,透皮装置为绷带形式,它包括被膜、含有化合物以及任选的载体的储库、任选的能够以受控和预定的速度在持续较长的时间内将化合物传递通过宿主皮肤的控速屏障以及将该装置固定在皮肤上的工具。

[0546] 局部应用(例如皮肤和眼睛应用)的适当的组合物包括水溶液、混悬液、软膏、霜剂、凝胶剂或通过例如气雾剂传递的喷雾制剂等。此类局部给药系统特别适合于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌,例如在防晒霜、洗剂、喷雾剂等中的预防性应用。因此,它们特别适合于局部使用,包括本领域中众所周知的化妆品、制剂。此类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张

力增加剂、缓冲剂和防腐剂。

[0547] 本文中使用的局部应用也应当包括吸入剂或鼻腔内应用。它们可以便利地以下列形式传递：干粉吸入器中的干粉（单独应用，作为混合物应用，例如与乳糖的干混合物，或混合成分颗粒，例如与磷脂的混合颗粒），或者自压力容器、泵、喷雾器或雾化器中的气溶胶喷雾剂，它可以使用或者不使用适当的抛射剂。

[0548] 本发明还提供了包含作为活性成分的本发明化合物的无水药用组合物和剂型，因为水可能会促进某些化合物的降解。

[0549] 本发明的无水药用组合物和剂型可以在低水分或低湿度条件下采用无水材料或低水分材料制备。无水药用组合物可以制备和储存从而保持其无水特性。因此，无水组合物可以采用已知的能够防止暴露于水的材料包装，它们可以包含在适当的规定的套盒中。适当的包装的示例包括但不限于密封的铝箔、塑料、单位剂量容器（如安瓿）、泡罩包装和条带包装（strip packs）。

[0550] 本发明还提供了含有能够降低作为活性成分的本发明化合物的降解速度的一或多种成分的药用组合物和剂型。在本文中称为“稳定剂”的此类成分包括但不限于抗氧剂（例如抗坏血酸）、pH 缓冲剂或缓冲液等。

[0551] 剂量

[0552] 对于约 50 — 70kg 的个体而言，本发明的药用组合物或组合产品可以为约 1 — 1000mg 的活性成分的单位剂量，或约 1 — 500mg 或约 1 — 250mg 或约 1 — 150mg 或约 0.5 — 100mg 或约 1 — 50mg 的活性成分。化合物、药用组合物或其组合产品的治疗有效量取决于个体的种属、体重、年龄和个体健康情况、待治疗的病症或疾病或其严重程度、给药的途径、患者的肾和肝功能以及采用的具体的化合物。医师、临床医生或兽医可以容易地确定预防、治疗或抑制疾病或病症发展所必需的各个活性成分的有效量。获得能够产生疗效而没有毒性的药物的浓度范围的最佳精密度需要基于药物到达靶位点有效性的动力学方案。这需要考虑到药物的分布、平衡和消除。

[0553] 上述剂量特性可以通过体外和体内试验采用合适的哺乳动物进行证明，所述动物例如小鼠、大鼠、犬、猴或离体器官、组织及其制品。本发明化合物在体外可以以溶液的形式应用，例如水溶液；在体内以例如混悬液或水溶液的形式在肠内、胃肠外（最好是静脉内）应用。体外剂量范围在约 10^{-3} 摩尔浓度至 10^{-9} 摩尔浓度之间。体内治疗有效量取决于给药途径，在约 0.1 — 500mg/kg 或约 1 — 100mg/kg 的范围内。

[0554] 组合产品

[0555] 本发明化合物可以在联合疗法中使用，即与一或多种其它治疗药物同时给药或者在其给药之前或之后给药。本发明化合物与其它药物可以通过相同或不同的给药途径分别给药，或者在同一药用组合物中一起给药。

[0556] 在一个实施方案中，本发明提供了作为组合制品的一种产品，它包含式 (I) 化合物和至少一种其它治疗药物，在治疗中可以同时、分别或按顺序使用。在一个实施方案中，所述治疗为对由 c-Met 酪氨酸激酶所介导的疾病或病症的治疗。作为组合制品提供的产品包括在同一药用组合物中包含式 (I) 化合物和其它治疗药物的组合物，或者为不同形式的式 (I) 化合物和其它治疗药物，例如套盒形式。

[0557] 因此，在一个实施方案中，本发明涉及包含治疗有效量的本发明所定义的式 (I)

化合物或其可药用的盐以及一或多种其它治疗活性成分的组合产品。

[0558] 在一个实施方案中,本发明提供了药用组合物,它包含式 (I) 化合物和其它治疗药物。可以任选所述药用组合物含有上述药学上可接受的赋形剂。具体地讲,本发明涉及药用组合物,它包含 (i) 治疗有效量的本文中所定义的式 (I) 化合物或其可药用的盐, (ii) 一或多种药学上可接受的载体,和 (iii) 一或多个其它治疗活性成分。

[0559] 在一个实施方案中,本发明提供了套盒,它包含两种或多种不同的药用组合物,其中至少一种含有式 (I) 化合物。在一个实施方案中,所述套盒包括分别盛放所述组合物的工具,例如容器、分开的瓶子或分开的铝箔袋。此类套盒的一个示例为泡罩包装,通常用于包装片剂、胶囊等。

[0560] 本发明的套盒可以用于给予不同的剂型,例如口服和胃肠外剂型,用于以不同的剂量间隔给予不同的组合物,或者用于彼此独立的不同组合物的间隔给药 (titrating the separate compositions against one another)。为了顺应性的需要,本发明的套盒通常包含给药说明书。

[0561] 在本发明的组合疗法中,本发明化合物和其它治疗药物可以由相同或不同的生产商生产和 / 或配制。此外,本发明化合物和其它治疗药物在组合疗法中可以汇集到一起使用: (i) 在将组合产品发放给医师之前汇集 (例如,在套盒中包含本发明化合物和其它治疗药物的情况下); (ii) 在即将给药之前由医师自己 (或者在医师的监督下) 汇集; (iii) 由患者自己汇集,例如本发明化合物和其它治疗药物按顺序给药期间。

[0562] 此外,式 (I) 化合物特别可以与下列疗法组合用于肿瘤的治疗: 化疗、放疗、免疫疗法、光动力治疗、手术介入治疗、植入疗法 (例如采用类固醇或激素植入) 及其组合。长期疗法同样可以作为上述其它治疗策略中的辅助治疗。其它可能的治疗是能够在肿瘤消退或甚至在化学预防疗法后 (例如高危患者中) 保持患者状态的疗法。

[0563] 更通俗地讲,式 (I) 化合物可以与其它抗增生性化合物组合使用。此类抗增生性化合物包括但不限于芳香酶抑制剂; 抗雌激素药; 抗雄激素药; 促性激素释放素激动剂; 拓扑异构酶 I 抑制剂; 拓扑异构酶 II 抑制剂; 微管活性化合物; 烷化化合物; 组蛋白脱乙酰酶抑制剂; 抗肿瘤抗代谢物; 铂化合物; 靶向 / 降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物; 其它抗血管生成化合物; 诱导细胞分化过程的化合物; 靶向 VEGF 和 / 或 VEGFR 的化合物; 环加氧酶抑制剂; 双膦酸酯; mTOR 抑制剂; 类肝素酶抑制剂; 生物反应调节剂; 端粒酶抑制剂; Ras 致癌同工型抑制剂; 蛋氨酸氨基肽酶抑制剂; 蛋白酶体抑制剂; 基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂; 在恶性血液病的治疗中使用的化合物; 靶向、降低或抑制 FMS 样酪氨酸激酶受体 (Flt-3R) 活性的化合物; Hsp90 抑制剂; 驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂; MEK 抑制剂; EDG 结合剂; 抗白血病化合物; 核糖核苷酸还原酶抑制剂; 抗增生性抗体; S-腺苷蛋氨酸脱羧酶抑制剂; 抑制血管生成的类固醇; 生长抑素受体拮抗剂; 皮质类固醇; 其他化疗化合物 (定义见下文); 光敏化合物。

[0564] 本文中使用的术语“芳香酶抑制剂”是指能够抑制雌激素产生的化合物,即分别能够抑制底物雄烯二酮和睾酮向雌酮和雌二醇的转化。该术语包括但不限于甾体类药物,尤其是阿他美坦、依西美坦和福美坦,特别是非甾体类药物,尤其是氨鲁米特、roglethimide、吡鲁米特、吡曲洛司坦、睾内酯酮 (testolactone)、酮康唑、伏氯唑、法偈唑、阿那曲唑和来曲唑。依西美坦可以例如以其市售形式给药,例如商标为 AROMASIN。福美坦可以例如以

其市售形式给药,例如商标为 LENTARON。法倔唑可以例如以其市售形式给药,例如商标为 AFEMA。阿那曲唑可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ARIMIDEX。来曲唑可以例如以其市售形式给药,例如商标为 FEMARA 或 FEMAR。氨鲁米特可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ORIMETEN。包含一种作为芳香酶抑制剂的化疗剂的本发明组合产品可以特别用于治疗激素受体阳性的肿瘤,例如乳腺肿瘤。

[0565] 本文所用的术语“抗雌激素药”是指在雌激素受体水平上拮抗雌激素的作用的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬可以例如以其市售形式给药,例如商标为 NOLVADEX。盐酸雷洛昔芬可以例如以其市售形式给药,例如商标为 EVISTA。氟维司群可以根据公开于 US4659516 中的方法制备,或者它可以例如以其市售形式给药,例如商标为 FASLODEX。包含一种作为抗雌激素药物的化疗剂的本发明组合产品可以特别用于治疗雌激素受体阳性的肿瘤,例如乳腺肿瘤。

[0566] 本文所用的术语“抗雄激素药”是指能够抑制雄激素的生物学作用的任何物质,包括但不限于比卡鲁胺 (CASODEX),它可以例如根据公开在 US4,636,505 中的方法制备。

[0567] 本文所用的术语“促性激素释放素激动剂”包括但不限于阿巴瑞克、戈舍瑞林和醋酸戈舍瑞林。戈舍瑞林公开于 US4,100,274,可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ZOLADEX。阿巴瑞克可以例如根据公开在 US5,843,901 中的方法制备。

[0568] 本文所用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括但不限于托泊替康、吉马替康、伊立替康、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱共轭物 PNU-166148 (W099/17804 中的化合物 A1)。伊立替康可以例如以其市售形式给药,例如商标为 CAMPTOSAR。托泊替康可以例如以其市售形式给药,例如商标为 HYCAMTIN。

[0569] 本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于:蒽环类抗生素,如多柔比星(包括其脂质体制剂,如 CAELYX)、柔红霉素、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星;蒽醌类,米托蒽醌和洛索蒽醌;鬼臼毒素类,依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ETOPOPHOS。替尼泊苷可以例如以其市售形式给药,例如商标为 VM26-BRISTOL。多柔比星可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ADRIBLASTIN 或 ADRIAMYCIN。表柔比星可以例如以其市售形式给药,例如商标为 FARMORUBICIN。伊达比星可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ZAVEDOS。米托蒽醌可以例如以其市售形式给药,例如商标为 NOVANTRON。

[0570] 术语“微管活性化合物”是指微管稳定剂、微管去稳定剂和微管蛋白聚合抑制剂,包括但不限于紫杉烷类,如紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱类,例如长春化碱,尤其是硫酸长春碱;长春新碱,尤其是硫酸长春新碱和长春瑞滨;海绵内酯类(discodermolides);秋水仙碱(cochicine);埃坡霉素及其衍生物,例如埃坡霉素 B 或 D 或其衍生物。紫杉醇可以例如以其市售形式给药,例如商标为 TAXOL。多西他赛可以例如以其市售形式给药,例如商标为 TAXOTERE。硫酸长春碱可以例如以其市售形式给药,例如商标为 VINBLASTIN。硫酸长春新碱可以例如以其市售形式给药,例如商标为 FARMISTIN。海绵内酯(Discodermolide)可以如根据公开在 US5,010,099 中的方法获得。还包括那些在下列专利中公开的埃坡霉素衍生物:W098/10121、US6,194,181、W098/25929、W098/08849、W099/43653、W098/22461 和 W000/31247。特别优选的是埃坡霉素 A 和 / 或 B。

[0571] 本文所用的术语“烷化剂化合物”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、美法

仑或亚硝基脲 (BCNU 或 Gliadel)。环磷酰胺可以例如以其市售形式给药,例如商标为 CYCLOSTIN。异环磷酰胺可以例如以其市售形式给药,例如商标为 HOLOXAN。

[0572] 术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”或“HDAC 抑制剂”是指能够抑制组蛋白脱乙酰酶并具有抗增生活性的化合物。包括在 W002/22577 中公开的化合物,特别是 N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、N-羟基-3-[4-[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺及其可药用的盐。还特别包括辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)。靶向、降低或抑制组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 的活性的化合物 (例如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)) 能够抑制已知为组蛋白脱乙酰酶的酶的活性。具体的 HDAC 抑制剂包括 MS275、SAHA、FK228 (原名 FR901228)、曲古抑菌素 A 和公开于 US6,552,065 中的化合物,特别是 N-羟基-3-[4-[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用的盐和 N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用的盐,尤其是乳酸盐。

[0573] 术语“抗肿瘤抗代谢物”包括但不限于 5-氟尿嘧啶或 5-FU;卡培他滨;吉西他滨;DNA 去甲基化剂,如 5-氮杂胞苷和地西他滨;甲氨蝶呤和依达曲沙;叶酸拮抗剂,如培美曲塞。卡培他滨可以例如以其市售形式给药,例如商标为 XELODA。吉西他滨可以例如以其市售形式给药,例如商标为 GEMZAR。

[0574] 本文所用的术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂 (cis-platin)、顺铂 (cisplatin) 和奥沙利铂。卡铂可以例如以其市售形式给药,例如商标为 CARBOPLAT。奥沙利铂可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ELOXATIN。

[0575] 本文所用的术语“靶向 / 降低蛋白或脂质激酶活性的化合物”包括但不限于其它丝氨酸和 / 或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,特别是其它 c-Met 酪氨酸激酶抑制剂,例如:

[0576] a) 靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子-受体 (PDGFR) 活性的化合物,如靶向、降低或抑制 PDGFR 活性的化合物,尤其是抑制 PDGF 受体的化合物,例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,如伊马替尼、SU101、SU6668 和 GFB-111;

[0577] b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子-受体 (FGFR) 活性的化合物;

[0578] c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体 I (IGF-IR) 活性的化合物,如靶向、降低或抑制 IGF-IR 活性的化合物,特别是抑制 IGF-I 受体的激酶活性的化合物,例如那些在 W002/092599 中公开的化合物或靶向 IGF-I 受体或其生长因子的胞外域的抗体;

[0579] d) 靶向、降低或抑制 Trk 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物或肝配蛋白激酶家族抑制剂;

[0580] e) 靶向、降低或抑制 Axl 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;

[0581] f) 靶向、降低或抑制 Ret 受体酪氨酸激酶活性的化合物;

[0582] g) 靶向、降低或抑制 Kit/SCFR 受体酪氨酸激酶活性的化合物,例如伊马替尼;

[0583] h) 靶向、降低或抑制 C-kit 受体酪氨酸激酶 (PDGFR 家族的成员) 活性的化合物,例如靶向、降低或抑制 c-Kit 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,尤其是抑制 c-Kit 受体的化合物,例如伊马替尼;

[0584] i) 靶向、降低或抑制 c-Ab1 家族成员、其基因融合产物 (例如 BCR-Ab1 激酶) 和突

变体活性的化合物,例如靶向、降低或抑制 c-Ab1 家族成员及其基因融合产物(例如 N- 苯基 -2- 嘧啶 - 胺衍生物)活性的化合物,例如伊马替尼或尼洛替尼 (AMN107)、PD180970、AG957、NSC680410、源自 ParkeDavis 的 PD173955 或达沙替尼 (BMS-354825) ;

[0585] j) 靶向、降低或抑制下列蛋白激酶家族成员活性的化合物:蛋白激酶 C(PKC) 家族成员和丝氨酸 / 苏氨酸激酶的 Raf 家族成员;MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt 和 Ras/MAPK 家族成员;和 / 或细胞周期蛋白依赖性激酶家族 (CDK) 成员,特别是在 US5, 093, 330 中公开的那些星孢素衍生物,例如米哚妥林;其它化合物的示例包括例如:UCN-01;沙芬戈;BAY43-9006;苔藓抑素 1;哌立福辛;伊莫福新;R0318220 和 R0320432;G06976;Isis3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物,例如那些在 W000/09495 中公开的化合物;FTIs;PD184352;或 QAN697 (PI-3K 抑制剂) 或 BEZ235 (PI-3K 抑制剂) 或 AT7519 (CDK 抑制剂);

[0586] k) 靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,例如靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,包括甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC) 或酪氨酸磷酸化抑制剂。酪氨酸磷酸化抑制剂优选为低分子量 ($M_r < 1500$) 化合物或其药学上可接受的盐,尤其是选自苯亚甲基丙二腈类或 S- 芳基苯丙二腈类或双底物喹啉类的化合物,更特别选自下列任何化合物:酪氨酸磷酸化抑制剂 A23/RG-50810、AG99、酪氨酸磷酸化抑制剂 AG213、酪氨酸磷酸化抑制剂 AG1748、酪氨酸磷酸化抑制剂 AG490、酪氨酸磷酸化抑制剂 B44、酪氨酸磷酸化抑制剂 B44(+) 对映体、酪氨酸磷酸化抑制剂 AG555、AG494,酪氨酸磷酸化抑制剂 AG556、AG957 和鳄鱼试剂 (adaphostin) (4-[(2, 5- 二羟基苯基) 甲基] 氨基) - 苯甲酸金刚烷基酯;NSC680410;鳄鱼试剂);

[0587] i) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族(作为同源或异源二聚体的 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) 及其突变体活性的化合物,例如特别是靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物,例如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物特别为能够抑制 EGF 受体酪氨酸激酶家族成员(例如 EGF 受体、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4) 活性或与 EGF 或 EGF 相关配体结合的化合物、蛋白质或抗体,尤其是那些一般地和具体地在下列专利中公开的化合物、蛋白质或单克隆抗体:W097/02266,例如实施例 39 的化合物;或 EP0564409;W099/03854;EP0520722;EP0566226;EP0787722;EP0837063;US5, 747, 498;W098/10767;W097/30034;W097/49688;W097/38983;特别是 W096/30347,例如已知为 CP358774 的化合物;W096/33980,例如化合物 ZD1839;W095/03283,例如化合物 ZM105180;例如曲妥珠单抗 (HerceptinTM)、西妥昔单抗 (ErbbituxTM)、易瑞沙 (Iressa)、埃罗替尼 (Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016;公开于 W003/013541 的 E1. 1、E2. 4、E2. 5、E6. 2、E6. 4、E2. 11、E6. 3 或 E7. 6. 3 和 7H- 吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶衍生物;和

[0588] m) 靶向、降低或抑制 c-Met 受体活性的化合物,例如靶向、降低或抑制 c-Met 活性的化合物,特别是抑制 c-Met 受体激酶活性或靶向 c-Met 胞外域或与 HGF 结合的抗体;和

[0589] n) 靶向、降低或抑制 Ron 受体酪氨酸激酶活性的化合物。

[0590] 本文中使用的术语“靶向、降低或抑制蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物”包括但不限于磷酸酶 1、磷酸酶 2A 或 CDC25 的抑制剂,例如冈田酸或其衍生物。

[0591] 本文中使用的术语“其它抗血管生成化合物”包括但不限于对于其活性而言具有其它作用机理(例如与蛋白或脂质激酶的抑制无关)的化合物,例如沙利度胺 (THALOMID) 和 TNP-470。

[0592] 术语“诱导细胞分化过程的化合物”包括但不限于例如视黄酸； α -、 γ -或 δ -生育酚或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚。

[0593] “靶向 VEGF 和 / 或 VEGFR 的化合物”包括但不限于靶向 VEGF/VEGFR 的化合物、蛋白质或单克隆抗体,例如公开于 W098/35958 中的化合物,例如 1-(4-氯代苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其可药用的盐,例如其琥珀酸盐(也称为 PTK787/ZK222584);或公开于下列专利中的化合物:W000/09495、W000/27820、W000/59509、W098/11223、W000/27819 和 EP0769947;下列文献中描述的化合物:Prewett 等,Cancer Res, 第 59 卷,第 5209—5218 页(1999);Yuan 等,Proc Natl Acad Sci U S A, 第 93 卷,第 14765—14770 页(1996);Zhu 等,Cancer Res, 第 58 卷,第 3209—3214 页(1998);和 Mordenti 等,Toxicol Pathol, 第 27, 第 1 卷,第 14—21 页(1999);W000/37502 和 W094/10202 中公开的化合物;血管抑素(ANGIOSTATIN),描述于 O'Reilly 等,Cell, 第 79 卷,第 315—328 页(1994);内皮抑素(ENDOSTATIN),描述于 O'Reilly 等,Cell, 第 88 卷,第 277—285 页(1997);邻氨基苯甲酰胺类;ZD4190;ZD6474;SU5416;SU6668;贝伐单抗;或抗-VEGF 抗体或抗-VEGF 受体抗体,例如 rhuMAb 和 RHUFab;VEGF 适配子,例如 Macugen;FLT-4 抑制剂、FLT-3 抑制剂、VEGFR-2IgG1 抗体、Angiozyme(RPI4610) 和贝伐单抗(Avastin™)。

[0594] 本文所使用的术语“环氧酶抑制剂”包括但不限于例如 Cox-2 抑制剂;5-烷基取代的 2-芳基氨基苯基乙酸和衍生物,如塞来考昔(CELEBREX)、罗非考昔(VIOXX)、艾托考昔、伐地考昔;或 5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸,例如 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸;罗美昔布。

[0595] 本文所使用的术语“双膦酸酯”包括但不限于依替膦酸、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。“依替膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 DIDRONEL。“氯膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 BONEFOS。“替鲁膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 SKELID。“帕米膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 AREDIA™。“阿仑膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 FOSAMAX。“伊班膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 BONDRANAT。“利塞膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ACTONEL。“唑来膦酸”可以例如以其市售形式给药,例如商标为 ZOMETA。

[0596] 术语“mTOR 抑制剂”是指能够抑制哺乳动物雷帕霉素(mTOR)靶蛋白并且具有抗增生活性的化合物,例如西罗莫司(**Rapamune**®)、依维莫司(Certican™)、CCI-779 和 ABT578。

[0597] 本文使用的术语“类肝素酶抑制剂”是指能够靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语包括但不限于 PI-88。

[0598] 本文使用的术语“生物应答调节剂”是指淋巴因子或干扰素,例如干扰素 γ 。

[0599] 本文使用的术语“Ras 致癌同工型(例如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras)的抑制剂”涉及能够靶向、降低或抑制 Ras 的致癌活性的化合物,例如“法尼基转移酶抑制剂”,如 L-744832、DK8G557 或 R115777(Zarnestra)。

[0600] 本文使用的术语“端粒酶抑制剂”是指能够靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。能够靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物特别是能够抑制端粒酶受体的化合物,例如

端粒抑素 (telomestatin)。

[0601] 本文使用的术语“蛋氨酸氨基肽酶抑制剂”是指能够靶向、降低或抑制蛋氨酸氨基肽酶活性的化合物。能够靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物为例如 bengamide 或其衍生物。

[0602] 本文使用的术语“蛋白酶体抑制剂”是指能够靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。能够靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括例如硼替佐米 (Bortezomid) (Velcade™) 和 MLN341。

[0603] 本文使用的术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或 (“MMP”抑制剂) 包括但不限于胶原拟肽和非拟肽抑制剂; 四环素衍生物, 例如异羟肟酸盐拟肽抑制剂巴马司他及其口服可生物利用的类似物马立马司他 (BB-2516)、普琳司他 (AG3340)、metastat (NSC683551)、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

[0604] 本文使用的术语“在恶性血液病治疗中使用的药物”包括但不限于 FMS- 样酪氨酸激酶抑制剂, 例如靶向、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (FLT-3R) 活性的化合物; 干扰素, 1-BD- 阿糖呋喃胞嘧啶 (ara-c) 和白消安; ALK 抑制剂, 例如靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0605] 术语“靶向、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (F1t-3R) 活性的化合物”特别是能够抑制 F1t-3R 受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体, 例如 PKC412、米哚妥林、星孢素衍生物、SU11248 和 MLN518。

[0606] 本文使用的术语“HSP90 抑制剂”包括但不限于能够靶向、降低或抑制 HSP90 的内源性 ATP 酶活性并且通过泛素蛋白酶体途径降解、靶向、降低或抑制 HSP90 客户蛋白的化合物。能够靶向、降低或抑制 HSP90 的内源性 ATP 酶活性的化合物特别是能够抑制 HSP90 的 ATP 酶活性的化合物、蛋白质或抗体, 例如 17- 烯丙基氨基, 17- 脱甲氧基格尔德霉素 (17AAG, 17-DMAG)、格尔德霉素衍生物、其它格尔德霉素相关化合物、根赤壳菌素和 HDAC 抑制剂; 源自 Conforma Therapeutics 的 IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010; 源自 Novartis 的替莫唑胺 (**TEMODAL®**)、AUY922。

[0607] 术语“驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂”在本领域中是已知的, 包括源自 GlaxoSmithKline 的 SB715992 或 SB743921 以及源自 CombinatoRx 的戊烷脒 / 氯丙嗪;

[0608] 术语“MEK 抑制剂”在本领域中是已知的, 包括源自 Array Pionopharma 的 ARRY142886; 源自 AstraZeneca 的 AZD6244; 源自 Pfizer 的 PD181461; 亚叶酸。

[0609] 本文使用的术语“EDG 粘合剂”是指能够调节淋巴细胞再循环的一类免疫抑制剂, 例如芬戈莫德 (FTY720)。

[0610] 术语“抗白血病化合物”包括例如 Ara-C、嘧啶类似物, 其为脱氧胞苷的 2' - α - 羟基核糖 (阿拉伯糖苷) 衍生物。也包括次黄嘌呤的嘌呤类似物、6- 巯基嘌呤 (6-MP) 和氟达拉滨磷酸盐。对于急性骨髓性白血病 (AML) 的治疗而言, 式 (I) 化合物可以与标准白血病疗法组合使用, 特别是与用于治疗 AML 的疗法组合使用。具体地讲, 式 (I) 化合物可以与用于治疗 AML 的法呢基转移酶抑制剂和 / 或其它药物组合给药, 所述其它药物例如道诺霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和 PKC412。

[0611] 术语“核苷酸还原酶抑制剂”包括但不限于嘧啶或嘌呤核苷类似物, 包括但不限于氟达拉滨和 / 或阿糖胞苷 (ara-C)、6- 巯鸟嘌呤、5- 氟尿嘧啶、克拉屈滨、6- 巯基嘌呤 (特

别是与 ara-C 组合治疗 ALL) 和 / 或喷司他丁。核苷酸还原酶抑制剂特别为羟基脲或 2- 羟基 -1H- 异吡唑 -1, 3- 二酮衍生物, 例如在 Nandy 等, *Acta Oncologica*, 第 33 卷, 第 8 期, 第 953-961 页 (1994) 中述及的 PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7 或 PL-8。

[0612] 本文使用的术语“抗增生性抗体”包括但不限于曲妥珠单抗 (HerceptinTM)、曲妥珠单抗 -DM1、爱必妥 (erbitux)、贝伐单抗 (AvastinTM)、利妥昔单抗 (**Rituxan[®]**)、PR064553 (抗 CD40) 和 2C4 抗体。所谓抗体是指例如完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段, 只要它们具有期望的生物学活性即可。

[0613] 本文使用的术语“S- 腺苷蛋氨酸脱羧酶抑制剂”包括但不限于公开于 US5, 461, 076 中的化合物。

[0614] 本文使用的术语“抑制血管生成的类固醇”是指能够阻断或抑制血管生成的化合物, 例如阿奈可他 (anecortave)、去炎松 (triamcinolone)、氢化可的松、11- α - 表氢化可的松 (epihydrocortisol)、皮甾酮 (cortexolone)、17 α - 羟基黄体酮、皮质酮 (corticosterone)、脱氧皮质酮 (desoxycorticosterone)、甾酮、雌酮和地塞米松。

[0615] 本文使用的术语“生长抑素受体拮抗剂”是指靶向、治疗或抑制生长抑素受体的化合物, 例如奥曲肽和 SOM230。

[0616] 本文中使用的“甾体类”包括但不限于化合物例如氟轻松、地塞米松 ; 特别是植入物的形式。

[0617] “其它化疗化合物”包括但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂 ; 生物响应调节剂, 优选淋巴因子或干扰素 ; 反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物 ; shRNA 或 siRNA ; 或各种各样的具有其它或未知作用机理的化合物。

[0618] “光敏化合物”用于“光动力学疗法”中, 它是指采用某些化学物质 (即光敏化合物) 治疗或预防癌症的疗法。光动力学疗法的示例包括采用化合物例如 VISUDYNE 和卟吩姆钠的治疗。

[0619] “肿瘤细胞破坏疗法 (damaging approaches)”是指例如电离辐射方法。术语“电离辐射”在上下文中是指电磁射线 (例如 X- 射线和伽马射线) 和粒子 (例如 α 和 β 粒子) 产生的离子辐射。电离辐射提供了 (但不限于) 放射治疗, 这在本领域中是已知的。参见 Hellman, *Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology*, Devita 等编著, 第 4 版, 第 1 卷, 第 248 — 275 页 (1993)。

[0620] 在某些优选的实施方案中, 本发明化合物可以与化疗药物组合给药, 特别是作为通路特异性抑制剂的抗癌药物。通路特异性抑制剂可以是化疗药物, 或者可以是生物药物, 例如抗体。优选的通路特异性抑制剂包括但不限于如上文所定义的 EGFR、Her-2、Her-3、VEGFR、PDGFR、Ron、IGF-1R、PI-3K、mTOR 和 Raf 的抑制剂。

[0621] 某些组合产品特别可以用于治疗某些类型的增生性疾病。下面的非穷尽的清单表明了某些优选的组合产品以及各自对应的疾病 :

[0622] • 本发明化合物与 EGFR 抑制剂 (例如 IressaTM) 的组合产品, 特别用于治疗 NSCLC ;

[0623] • 本发明化合物与 PI-3K 抑制剂 (例如 Novartis 的 BEZ235 (CAS 编号 915019-65-7)) 的组合产品, 特别用于治疗鼻咽癌 (NPC) 和某些其它癌症 ;

[0624] • 本发明化合物与 mTOR 抑制剂的组合产品 ;

[0625] • 本发明化合物与酪氨酸蛋白激酶和 / 或 Raf 抑制剂 (例如索拉菲尼

(Sorafenib)) 的组合产品,特别用于治疗原发性肾癌(晚期肾细胞癌)和晚期肝癌(肝细胞癌);

[0626] • 本发明化合物与 VEGFR 抑制剂(例如 PTK787)或抗配体 VEGF 的抗体(例如 **Avastin®**)的组合产品;

[0627] • 本发明化合物与 PDGFR 抑制剂(例如伊马替尼(STI571 或 **Glivec®**))的组合产品;

[0628] • 本发明化合物与 mTOR 抑制剂(例如雷帕霉素和依维莫司(RAD001))的组合产品。

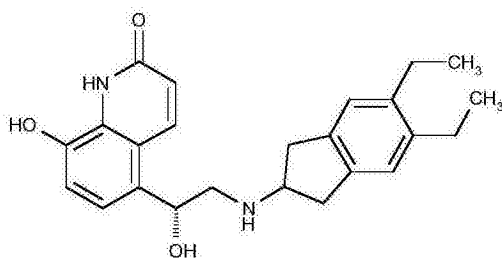
[0629] 在另一个实施方案中,式(I)化合物也可以与一或多种选自下列的其它药物组合使用:抗炎药物、趋化因子受体的拮抗剂、抗组胺药物、支气管扩张药物和非甾体类抗炎药物(NSAIDs)。

[0630] 本发明化合物也可以作为联合疗法化合物用于与此类其它药物组合使用,特别是用于治疗炎症性疾病,例如上文中所述的那些疾病,例如作为此类药物的治疗活性的增效剂,或者作为减少此类药物的所需剂量或潜在副作用的手段。本发明化合物可以与此类其它药物在固定的药用组合物中混合,或者它可以与此类其它药物分别(即在其它药物给药之前、与之同时或之后)给药。因此,本发明包括式(I)化合物与一或多种选自下列的其它药物的组合产品:抗炎药物、抗组胺药物、支气管扩张药物、NSAID 和趋化因子拮抗剂;所述式(I)化合物和所述药物可以在相同或不同的药用组合物中。

[0631] 适当的抗炎药物包括:类固醇类,特别是糖皮质激素类,例如布地奈德、倍氯美松双丙酸酯、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松,或者在下列专利中描述的那些类固醇类:W002/88167、W002/12266、W002/100879、W002/00679(特别是实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 中的那些化合物)、W003/035668、W003/048181、W003/062259、W003/064445、W003/072592;非甾体糖皮质激素受体激动剂,例如在下列专利中描述的那些化合物:W000/00531、W002/10143、W003/082280、W003/082787、W003/104195、W004/005229;LTB4 拮抗剂,例如 LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL284、ON04057、SB209247 以及 US5451700 中描述的那些化合物;LTD4 拮抗剂,例如孟鲁司特和扎鲁司特;PDE4 抑制剂,例如西洛司特(**Ariflo®** GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM) CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)以及下列专利中描述的那些化合物:W092/19594、W093/19749、W093/19750、W093/19751、W098/18796、W099/16766、W001/13953、W003/104204、W003/104205、W003/39544、W004/000814、W004/000839、W004/005258、W004/018450、W004/018451、W004/018457、W004/018465、W004/018431、W004/018449、W004/018450、W004/018451、W004/018457、W004/018465、W004/019944、W004/019945、W004/045607 和 W004/037805;描述于下列专利中的 A2a 激动剂:例如 EP409595A2、EP1052264、EP1241176、W094/17090、W096/02543、W096/02553、W098/28319、W099/24449、W099/24450、W099/24451、W099/38877、

W099/41267、W099/67263、W099/67264、W099/67265、W099/67266、W000/23457、W000/77018、W000/78774、W001/23399、W001/27130、W001/27131、W001/60835、W001/94368、W002/00676、W002/22630、W002/96462、W003/086408、W004/039762、W004/039766、W004/045618 和 W004/046083；描述于例如 W002/42298 中的那些 A2b 拮抗剂； β -2 肾上腺素受体激动剂，例如沙丁胺醇（舒喘灵）、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗，尤其是福莫特罗及其药学上可接受的盐和 W00075114 中的式 I 化合物（游离或盐或溶剂化物形式），该文献在此引入作为参考，优选其实例化合物，特别是下式化合物及其可药用的盐：

[0632]



[0633] 以及 W004/16601 中的式 I 化合物（游离或盐或溶剂化物形式，还包括 W004/033412 中的化合物。

[0634] 适当的支气管扩张药物包括抗胆碱能化合物或抗毒蕈碱化合物，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和 CHF4226 (Chiesi) 以及格隆溴铵，还有那些在下列专利中描述的化合物：W001/04118、W002/51841、W002/53564、W003/00840、W003/87094、W004/05285、W002/00652、W003/53966、EP424021、US5171744、US3714357、W003/33495 和 W004/018422。

[0635] 适当的趋化因子受体拮抗剂包括但不限于对抗下列因子的拮抗剂：CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5。特别是 CCR-5 拮抗剂例如：Schering-Plough 的拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D；Takeda 的拮抗剂例如 N-[[4-[[[6, 7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵 (TAK-770)；描述于下列专利中的 CCR-5 拮抗剂：US6,166,037（特别是权利要求 18 和 19）、W000/66558（特别是权利要求 8）、W000/66559（特别是权利要求 9）、W004/018425 和 W004/026873。

[0636] 适当的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪盐、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地洛他定、苯海拉明和盐酸非索非那汀、阿伐斯汀 (activastine)、阿司咪唑、氮卓斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特非那定 (tefenadine) 以及那些在 W003/099807、W004/026841 和 JP2004107299 中公开的化合物。

[0637] 通过编码号、通用名或商品名识别的活性成分的结构可以参考现行版的标准汇编“默克索引 (The Merck Index)”，或者可以获自数据库，例如国际专利（如 IMS World Publications）。其相应的内容在此引入作为参考。

[0638] 可以与式 (I) 化合物组合使用的上述化合物可以根据现有技术所述制备和给药，例如根据上述文献中的方法。

[0639] 因此，本发明提供了式 (I) 化合物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症中的用途，其中所述药物被制备用于与上面示例的其它治疗药物一起给药。本发明也提供

了其它治疗药物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症中的用途,其中所述药物与式 (I) 化合物一起给药。

[0640] 本发明也提供了式 (I) 化合物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症的方法中的用途,其中式 (I) 化合物被制备用于与其它治疗药物一起给药。

[0641] 本发明也提供了其它药物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症的方法中的用途,其中其它药物被制备用于与式 (I) 化合物一起给药。本发明也提供了式 (I) 化合物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症的方法中的用途,其中式 (I) 化合物与其它治疗药物一起给药。本发明也提供了其它药物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症的方法中的用途,其中其它药物与式 (I) 化合物一起给药。

[0642] 本发明也提供了式 (I) 化合物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症中的用途,其中所述患者先前(例如 24 小时内)已经采用其它治疗药物进行了治疗。本发明也提供了其它治疗药物在治疗由 c-Met 酪氨酸激酶介导的疾病或病症中的用途,其中所述患者先前(例如 24 小时内)已经采用式 (I) 化合物进行了治疗。

[0643] 在一个实施方案中,所述其它治疗药物选自:

- [0644] • EGFR 抑制剂,例如 Iressa™,
- [0645] • Raf 抑制剂,例如索拉非尼,
- [0646] • PI-3K 抑制剂,例如 BEZ235 (CAS 编号 915019-65-7),
- [0647] • VEGFR 抑制剂,例如 PTK787,
- [0648] • VEGF 抗体,例如 **Avastin®**,
- [0649] • PDGFR 抑制剂,例如 STI571 (**Glivec®**),
- [0650] • mTOR 抑制剂,例如雷帕霉素和依维莫司,
- [0651] • 芳香酶抑制剂,例如来曲唑 (**Femara®**) 或阿那曲唑,
- [0652] • 微管活性化合物,例如紫杉醇或埃博霉素,
- [0653] • 抗肿瘤抗代谢物,例如吉西他滨或卡培他滨,
- [0654] • 铂化合物,例如卡铂或顺铂,
- [0655] • 双膦酸酯,例如 **AREDIA®** 或 **ZOMETA®**,
- [0656] • HER2 抗体,例如曲妥珠单抗。

[0657] 化合物的制备

[0658] 在本发明的另一个实施方案中,提供了制备式 (I) 化合物及其中间体的方法。式 (I) 化合物可以通过众所周知的方法制备,尽管迄今为止这些方法尚未应用于本发明化合物,因此它们形成了新的方法。所述流程提供了获得式 (I) 化合物的合成策略的一般性概述。

[0659] 因此,本发明在另一方面涉及式 (I) 化合物及其中间体的生产工艺(生产方法),它包括本发明所公开的至少一个反应步骤。

[0660] 本发明化合物可以通过已知的化学反应和方法制备。然而,下面列举的通用制备方法有助于读者合成式 (I) 化合物,下面实验部分中提供的具体细节用于阐明操作实例。需要的具体化合物可以通过选择的适当的原料、反应物和反应条件进行制备。

[0661] 如果在下面没有特别明确定义,则这些方法中的所有可变基团均如通用说明所

述。

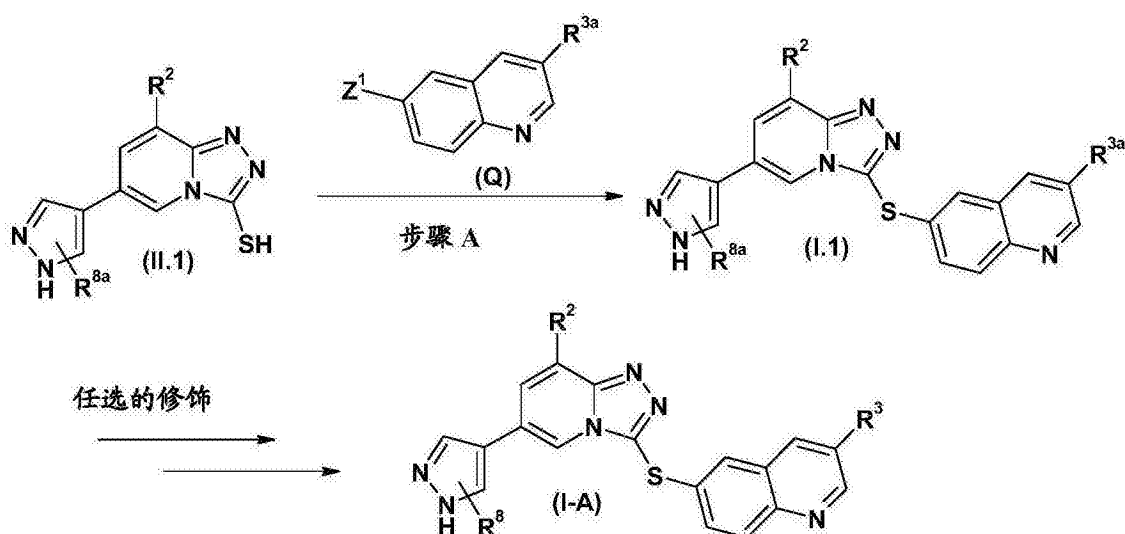
[0662] 应当理解,具有每个所需要的任选的官能团的本发明化合物并非通过下列方法的每一个进行制备。在每个方法的范围内,任选的取代基可以存在于试剂或中间体上,其可以作为保护基团或者非参与反应的基团。采用本领域技术人员熟知的方法,在提供本发明化合物的合成流程的过程中可以引入和 / 或除去这些基团。

[0663] 一般而言,式 (I) 化合物可以根据下面提供的流程制备。

[0664] 流程 1 提供了获得优选的其中 R^1 为任选取代的吡唑基的式 (I-A) 化合物的合成策略的详细信息,其采用式 (II.1) 化合物作为起始原料。

[0665]

流程 1



[0666] 其中：

[0667] R^{8a} 为氢或 (C_1-C_4) 烷基,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被保护的 OH 基团取代；

[0668] R^8 为氢或 (C_1-C_4) 烷基,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被一个 OH 基团取代；

[0669] R^2 选自氢和卤素；

[0670] Z^1 为离去基团,例如 Br、I 或三氟甲磺酸酯 (CF_3-SO_2-O- 或 TfO-) 或任何其它适当的离去基团；并且

[0671] R^{3a} 选自：

[0672] (i) 任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基 - 杂环基¹,如果需要,其中游离的 -OH 和 $-NH_2$ 基团可以进行适当地保护,

[0673] (ii) $-NHR^{4a}$, 其中 R^{4a} 为保护基团,例如 t-BOC (N-叔-丁氧基羰基) 或 (C_1-C_4) 烷基,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自被保护的 OH 和卤素的取代基所取代,

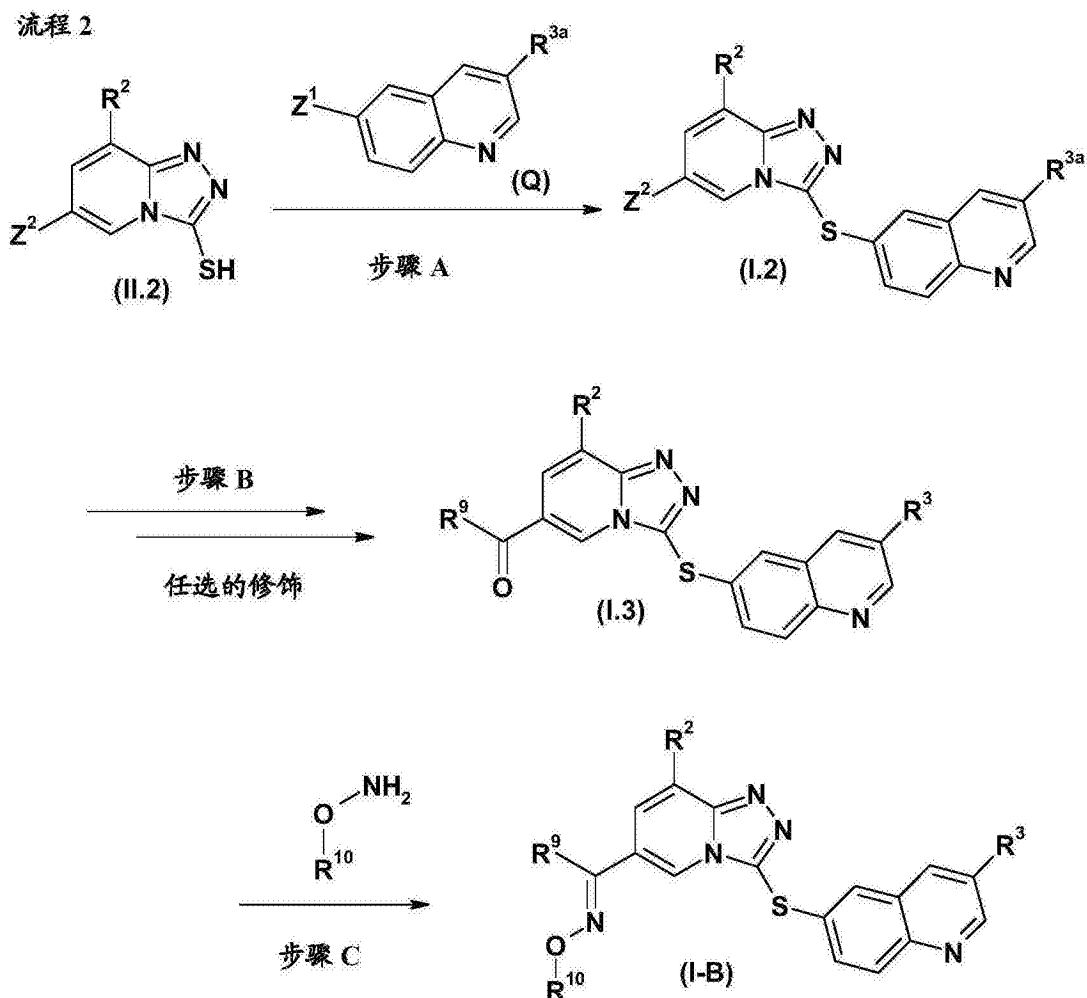
[0674] 或其中 R^{4a} 为任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基 - 杂环基³,如果需要,其中游离的 -OH 和 $-NH_2$ 基团可以适当地被保护；并且

[0675] R^3 如本文中本发明化合物所定义。

[0676] 根据 Z^1 和 R^{3a} 的性质,步骤 A 中进行的反应可能需要稍有不同的反应条件。步骤 A 的反应产物式 (I.1) 化合物已经可以代表式 (I) 化合物,或者需要通过对取代基 R^{3a} - R^3 和 / 或 R^{8a} - R^8 进行进一步修饰,从而获得式 (I-A) 化合物。所述修饰如除去保护基团是本领域技术人员所熟知的。

[0677] 流程 2 提供了获得优选的其中 R^1 为任选取代的脒基团 $-\text{CR}^9=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$ 的式 (I-B) 化合物的合成策略的详细信息,其采用式 (II. 2) 化合物作为起始原料。

[0678]



[0679] 其中

[0680] Z^2 为离去基团,例如 Cl、Br 或 I 或任何其它适当的离去基团;

[0681] R^2 选自氢和卤素;

[0682] Z^1 为离去基团,例如 Br、I 或三氟甲磺酸酯 ($\text{CF}_3-\text{SO}_2-\text{O}-$ 或 $\text{TfO}-$) 或任何其它适当的离去基团;并且

[0683] R^{3a} 选自:

[0684] (i) 任选取代的 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基-杂环基¹,如果需要,其中游离的 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 基团可以进行适当地保护,

[0685] (ii) $-\text{NHR}^{4a}$, 其中 R^{4a} 为保护基团,例如 $t\text{-BOC}$ (N -叔-丁氧基羰基) 或 (C_1-C_4) 烷基,所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自被保护的 OH 和卤素的取代基所取代,

[0686] 或其中 R^{4a} 为任选取代的 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基-杂环基³,如果需要,其中游离的 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 基团可以适当地被保护;并且

[0687] R^3 如本文中本发明化合物所定义。

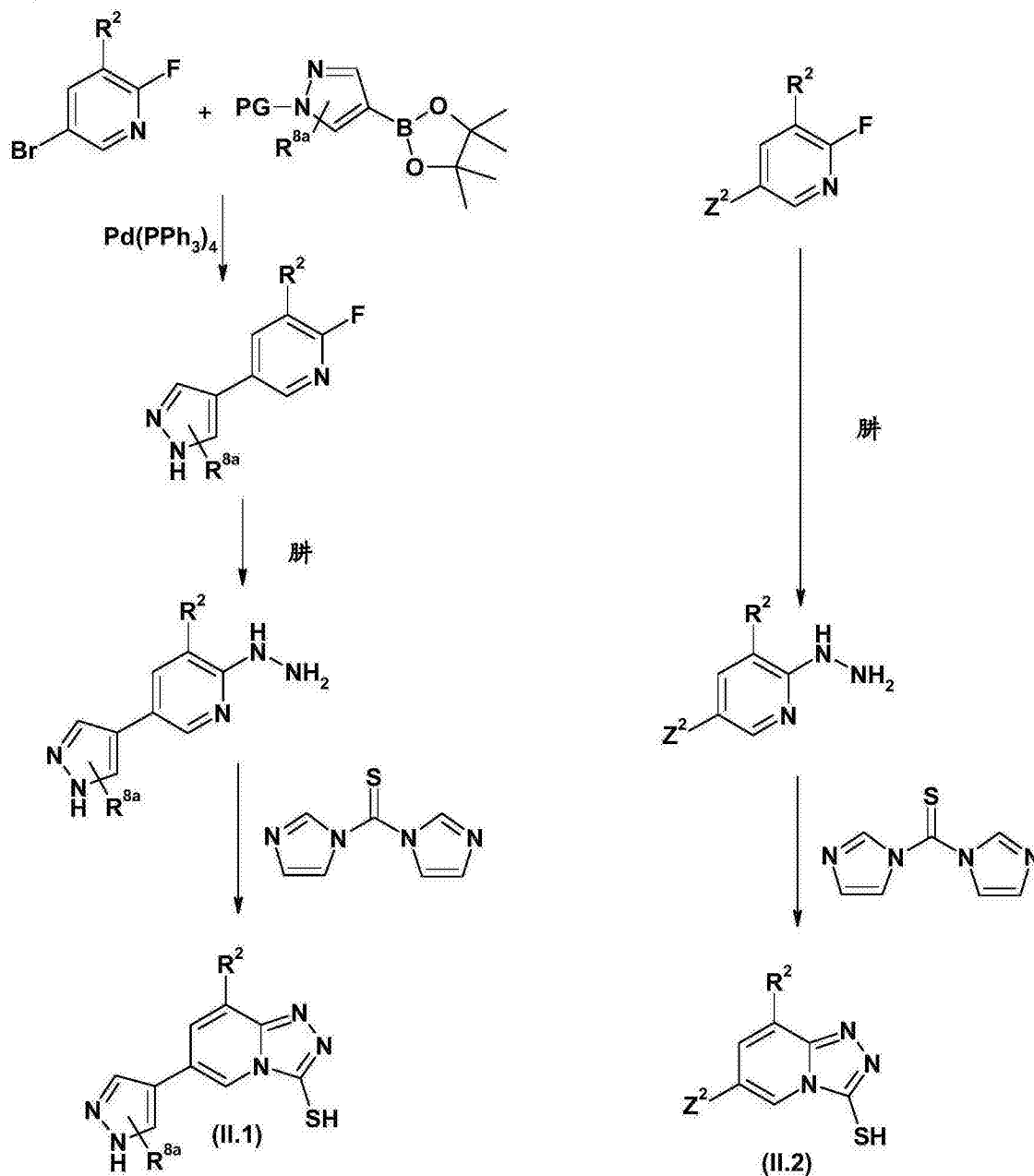
[0688] 根据 Z^1 和 R^{3a} 的性质,步骤 A 中进行的反应可能需要稍有不同的反应条件。然后,步骤 A 的反应产物式 (I. 2) 化合物可以通过步骤 B 和 C 转化为需要的脒衍生物 (I-B)。取

代基 R^{3a} 已经可以代表需要的基团 R^3 , 或者需要进一步修饰, 例如本领域技术人员所熟知的除去保护基团。所述修饰优选在反应步骤 C 之前进行。

[0689] 流程 3 提供了获得上述流程 A 和 B 中使用的构建模块 (II. 1) 和 (II. 2) 的合成策略的详细信息。

[0690]

流程 3



[0691] 其中：

[0692] R^2 选自氢和卤素；

[0693] Z^2 为离去基团, 例如 Cl、Br 或 I 或任何其它适当的离去基团；

[0694] R^{8a} 为氢或 (C₁-C₄) 烷基, 所述 (C₁-C₄) 烷基任选被保护的 OH 基团取代；并且

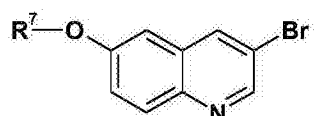
[0695] PG 为氢或适当的保护基团。

[0696] 流程 4 提供了获得上述流程 A 和 B 中使用的喹啉构建模块 (Q) 的合成策略的详细

信息。

[0697]

流程 4



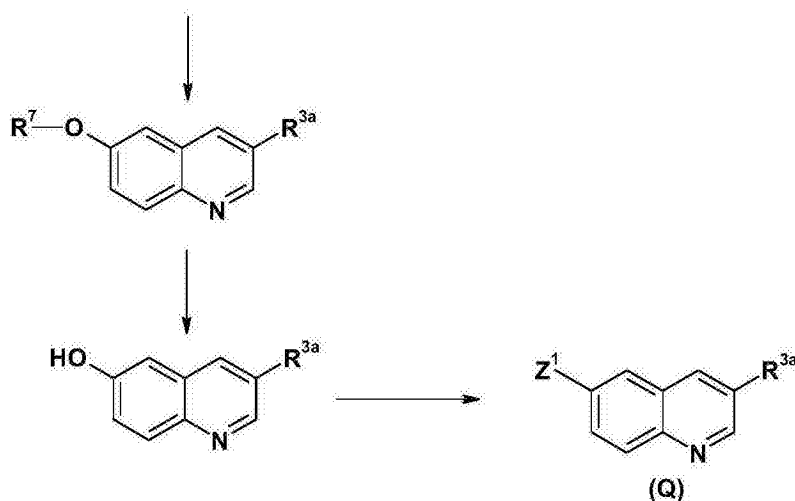
中间体 A 或 B

A) 与环 NH 一起为本文定义的杂环基¹，其中如果需要，游离的-OH 或另外的-NH 可以是保护的

B) $K^+BF_3^-(CH_2)_m$ ， $m=1$ 或 2-杂环基¹，其中杂环基¹如本文所定义

C) $NH_2-(CH_2)_m$ ， $m=0, 1$ 或 2-杂环基³，其中杂环基³如本文所定义

D) NH_2-R^{4a} ，其中 R^{4a} 如本文所定义



[0698] 其中：

[0699] R^7 为例如苄基或乙酰基或任何其它适当的保护基团；

[0700] Z^1 为离去基团，例如 Br、I 或三氟甲磺酸酯 (CF_3-SO_2-O- 或 TfO-) 或任何其它适当的离去基团；并且

[0701] R^{3a} 选自：

[0702] (i) 任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基¹，如果需要，其中游离的 -OH 和 $-NH_2$ 基团可以进行适当地保护，

[0703] (ii) $-NHR^{4a}$ ，其中 R^{4a} 为保护基团，例如 t-BOC(N-叔-丁氧基羰基) 或 (C_1-C_4) 烷基，所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自被保护的 OH 和卤素所取代，

[0704] 或其中 R^{4a} 为任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基³，如果需要，其中游离的 -OH 和 $-NH_2$ 基团可以适当地被保护。

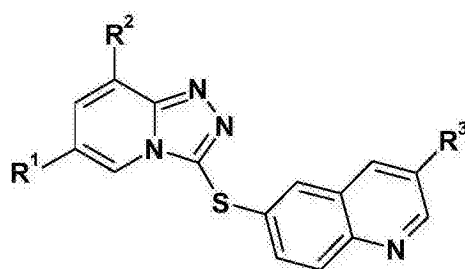
[0705] 上面流程中的原料和试剂均可以获自商业，或者根据文献中已有方法制备。

[0706] 在本文的范围内，除非上下文中另有说明，只有那些并非本发明化合物的特定需要的终产物的组成部分的易于除去的基团才能被称为“保护基团”。此类保护基团对官能团的保护、保护基团自身以及它们的裂解反应描述于例如下列标准参考著作：例如 J. F. W. McOmie, “有机化学中的保护基团 (Protective Groups in Organic Chemistry)”, Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “有

机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis)", 第 3 版, Wiley, New York 1999; "肽 (The Peptides)", 第 3 卷 (编辑: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; "Methoden der organischen Chemie" (有机化学方法), Houben Weyl, 第 4 版, 第 15/I 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; H. -D. Jakubke 和 H. Jeschkeit, "**Aminosäuren**, Peptide, Proteine" (氨基酸、肽、蛋白质), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982; Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (糖化学: 单糖及其衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保护基团的特征在于它们是易于除去的 (即不会出现不需要的副反应), 例如通过溶剂分解、还原、光解或在生理学条件下 (例如通过酶的裂解反应) 除去。

[0707] 因此, 本发明涉及式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物的制备方法:

[0708]

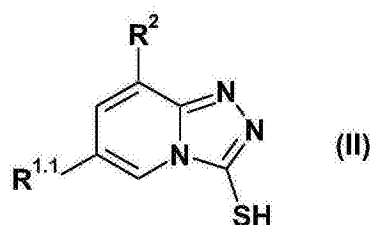


[0709] 其中 R¹、R² 和 R³ 如本文所定义,

[0710] 该方法包括:

[0711] A) 在钯偶合反应中, 在双配位基配体和碱存在下, 在极性质子惰性溶剂中, 温度于约 80 — 120°C, 在保护性环境中, 使得式 (II) 化合物:

[0712]



[0713] 其中 R¹ 选自

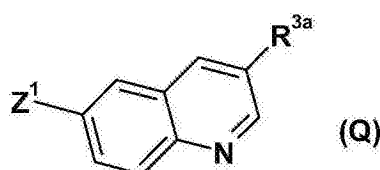
[0714] (i) 吡唑基, 任选被 (C₁-C₄) 烷基取代, 所述 (C₁-C₄) 烷基任选被保护的 OH 基团取代, 和

[0715] (ii) Z², 其为适当的离去基团;

[0716] R² 选自氢和卤素;

[0717] 与式 (III) 化合物反应:

[0718]



[0719] 其中 Z^1 为适当的离去基团, 并且

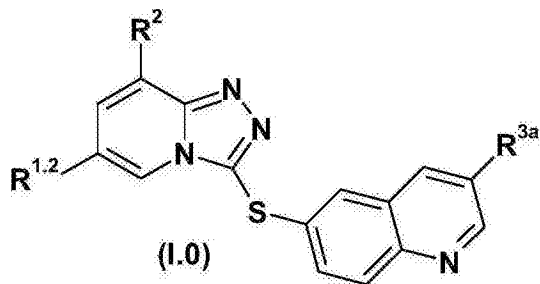
[0720] 且 R^{3a} 选自

[0721] (i) 任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基¹, 如果需要, 其中任何游离的 $-OH$ 和 $-NH_2$ 基团可以进行适当地保护,

[0722] (ii) $-NHR^{4a}$, 其中 R^{4a} 为适当的保护基团或 (C_1-C_4) 烷基, 所述 (C_1-C_4) 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自被保护的 OH 和卤素的取代基所取代, 或其中 R^{4a} 为任选取代的 $-(C_0-C_2)$ 烷基-杂环基³, 如果需要, 其中任何游离的 $-OH$ 和 $-NH_2$ 基团可以适当地被保护;

[0723] 获得式 (I.0) 化合物:

[0724]



[0725] B) 如果需要, 任选进一步的反应步骤, 将取代基 R^{3a} 转化为 R^3 , 并且

[0726] C) 任选进一步的反应步骤, 将取代基 $R^{1,2}$ 转化为 R^1 。

[0727] 本发明还包括本方法的任何变通方法, 其中在其任何阶段所获得的中间体产物可以用作原料并进行剩余的步骤, 或者其中原料在反应条件下在位形成, 或者其中反应成分可以以其盐的形式或光学纯物质的形式使用。

[0728] 本发明化合物和中间体也可以根据本领域技术人员公知的方法彼此转化。

[0729] 下列实施例仅意欲阐述本发明, 并非对其加以限定。温度均为摄氏度。如果没有另外说明, 所有的蒸发均在减压下进行, 通常为约 15mm Hg 至 100mm Hg (=20 — 133mbar)。除非另有说明, 反应于室温下 (rt) 进行。终产物、中间体和原料的结构可以通过标准分析方法确证, 例如微量元素分析和光谱特征分析, 例如 MS、IR、NMR。

[0730] 用于合成本发明化合物的所有原料、构建模块、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂均可以获自商业, 或者可以通过本领域技术人员已知的有机合成方法制备 (Houben-Weyl 第 4 版, 1952, 有机合成方法 (Methods of Organic Synthesis), Thieme, 第 21 卷。

[0731] 另外, 如果没有另外说明, 分析性和制备性 HPLC 条件如下:

[0732] 方法 A:

[0733] 流速为 0.5mL/min 的甲醇和水 (含有 0.5% 的乙酸)

[0734] 0 — 4.0min: 10% — 90% 的甲醇

[0735] 4.0 — 6.0min: 90% 的甲醇

[0736] 柱: GP C183 μ m 4.6 $\times$ 30mm, Sepax.

[0737] 柱箱温度: 30°C

[0738] 方法 B:

[0739] 流速为 1.2mL/min 的甲醇和水 (含有 0.5% 的乙酸)

[0740] 0 — 2.0min: 10% — 90% 的甲醇

[0741] 2.0 — 3.0min: 90% 的甲醇

- [0742] 柱:GP C183 μ m4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
[0743] 柱箱温度:30℃
[0744] 方法 C:
[0745] 流速为 0.5mL/min 的甲醇和水(含有 0.5% 的乙酸)
[0746] 0—3.0min:60%—90% 的甲醇
[0747] 3.0—5.0min:90% 的甲醇
[0748] 柱:GP C183 μ m4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
[0749] 柱箱温度:30℃
[0750] 方法 D:
[0751] 流速为 0.5mL/min 的甲醇和水(含有 0.5% 的乙酸)
[0752] 0—3.0min:10%—50% 的甲醇
[0753] 3.0—4.0min:50% 的甲醇
[0754] 柱:GP C183 μ m4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
[0755] 柱箱温度:30℃
[0756] 方法 E:
[0757] 流速为 0.5mL/min 的甲醇和水(含有 0.5% 的乙酸)
[0758] 0—4.0min:10%—90% 的甲醇
[0759] 4.0—8.0min:90% 的甲醇
[0760] 柱:GP C183 μ m4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
[0761] 柱箱温度:30℃
[0762] 方法 F:
[0763] 流速为 1mL/min 的己烷/乙醇/二乙胺 80/20/0.1(v/v/v)
[0764] 柱:AD-H
[0765] 柱箱温度:25℃
[0766] 方法 G:
[0767] 流速为 1mL/min 的己烷/乙醇/二乙胺 70/30/0.1(v/v/v)
[0768] 柱:AD-H
[0769] 柱箱温度:25℃
[0770] 方法 H:
[0771] 流速为 1mL/min 的己烷/异丙醇/二乙胺 70/30/0.1(v/v/v)
[0772] 柱:ChiralPAK OD-H
[0773] 柱箱温度:25℃
[0774] 方法 I:
[0775] SFC 设备:Thar SFC Prep80
[0776] 流速为 45g/min 的甲醇/CO₂70/30
[0777] 柱:ChiralPAK OD-H, 2.0 $\times$ 25cm
[0778] 波长:UV254nm
[0779] 柱箱温度:35℃
[0780] 方法 J:

- [0781] 流速为 1.2mL/min 的甲醇和水（含有 0.5% 的乙酸）
- [0782] 0 — 3.0min :60% — 90% 的甲醇
- [0783] 柱 :GP C18 3 μ m 4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
- [0784] 柱箱温度 :30 $^{\circ}$ C
- [0785] 方法 K :
- [0786] 流速为 1mL/min 的己烷 / 乙醇 / 二乙胺 80/20/0.1 (v/v/v)
- [0787] 柱 :OJ-H
- [0788] 柱箱温度 :25 $^{\circ}$ C
- [0789] 方法 L :
- [0790] SFC 设备 :Thar SFC Prep80
- [0791] 流速为 45g/min 的甲醇 /CO₂75/25
- [0792] 柱 :Chiral PAK AD-H, 2.0 $\times$ 25cm
- [0793] 波长 :UV254nm
- [0794] 柱箱温度 :35 $^{\circ}$ C
- [0795] 方法 M :
- [0796] 流速为 0.5mL/min 的甲醇和水（含有 0.5% 的甲酸）
- [0797] 0 — 4.0min :10% — 90% 的甲醇
- [0798] 4.0—6.0min :90% 的甲醇
- [0799] 柱 :GP C18 3 μ m 4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
- [0800] 柱箱温度 :30 $^{\circ}$ C
- [0801] 方法 N :
- [0802] 流速为 1.5mL/min 的甲醇和水（含有 0.5% 的甲酸）
- [0803] 0 — 2.0min :10% — 90% 的甲醇
- [0804] 2.0 — 3.0min :90% 的甲醇
- [0805] 柱 :GP C18 3 μ m 4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
- [0806] 柱箱温度 :30 $^{\circ}$ C
- [0807] 方法 O :
- [0808] 流速为 1.8mL/min 的甲醇和水（含有 0.5% 的甲酸）
- [0809] 0 — 4.0min :10% — 95% 的甲醇
- [0810] 4.0 — 5.0min :95% 的甲醇
- [0811] 柱 :GP C18 3 μ m 4.6 $\times$ 30mm, Sepax.
- [0812] 柱箱温度 :30 $^{\circ}$ C
- [0813] 方法 P :
- [0814] 流速为 1.8mL/min 的乙腈（含有 0.01% 的 TFA）和水（含有 0.01% 的 TFA）
- [0815] 0 — 0.2min :5% 的乙腈
- [0816] 0.2 — 1.4min :5% — 95% 的乙腈
- [0817] 1.4 — 3.0min :95% 的乙腈
- [0818] 柱 :Xbridge, 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 50mm
- [0819] 柱箱温度 :50 $^{\circ}$ C

[0820] 方法 Q :

[0821] SFC 设备 :Thar SFC Prep80

[0822] 流速为 45g/min 的甲醇 /CO₂25/75

[0823] 柱 :ChiralPAK AS-D, 2.0×25cm

[0824] 波长 :UV254nm

[0825] 柱箱温度 :35℃

[0826] 使用的缩写均为本领域中的常规缩写。具体地讲,在随后的实施例中采用下面所给出的缩写 :

[0827] AcOH 乙酸

[0828] aq. 水溶液的

[0829] Ar 氩气

[0830] atm. 大气压

[0831] BINAP 2,2'-双-二苯基膦基-[1,1']联萘

[0832] Bn 苄基

[0833] Boc 叔-丁氧基羰基

[0834] DCC 二环己基碳二亚胺

[0835] DCM 二氯甲烷

[0836] DME 1,2-二甲氧基乙烷或二甲基乙二醇醚

[0837] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0838] DMSO 二甲基亚砷

[0839] eq. 当量

[0840] Et₂O 乙醚

[0841] EtOAc 或 EA 乙酸乙酯

[0842] EtOH 乙醇

[0843] h 小时

[0844] HATU 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷

[0845] 酸盐

[0846] Hex 己烷

[0847] HPLC 高效液相色谱

[0848] HV 高真空

[0849] IBX 2-碘氧基苯甲酸

[0850] Isolute **Isolute**[®] HM-N, International Solvent Technology Ltd.,

[0851] U. K.

[0852] KO^tBu 2-甲基丙-2-醇钾(叔丁醇钾)

[0853] LAH 氢化铝锂

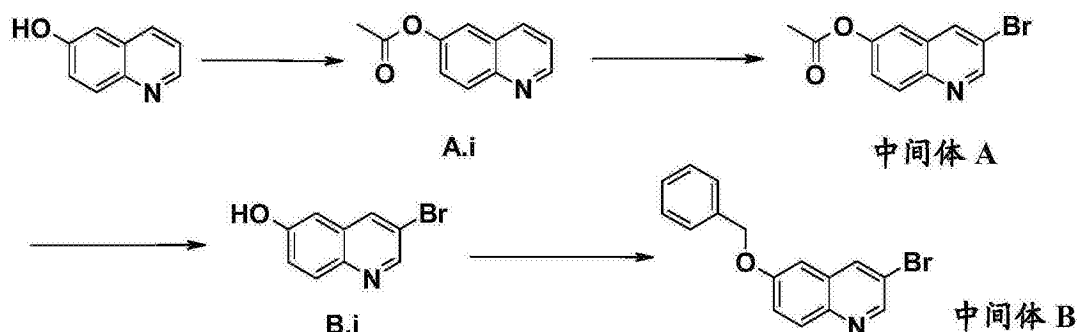
[0854] LCMS 液相色谱与质谱联用

[0855] LDA 二异丙基氨基化锂

[0856] MeOH 甲醇

[0857] min 分钟

- [0858] mL 毫升
- [0859] mmol 毫摩尔
- [0860] MPLC 中压液相色谱
- [0861] MS-ES 电喷雾质谱
- [0862] MW 微波
- [0863] NBS N- 溴代琥珀酰亚胺
- [0864] n-BuLi 正 - 丁基锂
- [0865] NMP N- 甲基吡咯烷酮 (pyrrolidione)
- [0866] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 三 (二苯亚甲基丙酮) 二钯 (0)
- [0867] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 1, 1- 双 (二苯基膦基) 二茂铁二氯代钯 (II)
- [0868] $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ 二氯代双 (三苯膦) 钯 (II)
- [0869] R_f TLC 中前沿比例
- [0870] rt 室温
- [0871] TBAF 四丁基氟化铵
- [0872] TBME 甲基叔 - 丁基醚
- [0873] TFA 三氟乙酸
- [0874] THF 四氢呋喃
- [0875] TLC 薄层色谱
- [0876] t_R 保留时间
- [0877] UV 紫外
- [0878] Xantphos 4, 5- 双 (二苯基膦基) -9, 9- 二甲基咕吨
- [0879] 可以根据本领域技术人员已知的有机合成方法制备本发明的化合物, 如下面示例所示。
- [0880] 中间体的合成
- [0881] 中间体 A 和中间体 B
- [0882] 3- 溴喹啉 -6- 基乙酸酯 (中间体 A)
- [0883] 6- (苄基氧基) -3- 溴喹啉 (中间体 B)
- [0884]



- [0885] 喹啉 -6- 基乙酸酯 (A. i)
- [0886] 于 0℃ 向喹啉 -6- 醇 (4. 5g, 31. 0mmol) 和吡啶 (3. 01ml, 37. 2mmol) 的 DCM (50ml) 溶液中加入乙酰氯 (2. 65ml, 37. 2mmol), 然后将混合物于 rt 搅拌 8h, 用饱和的 NaHCO_3 淬灭反应物, 将混合物用 DCM (30ml) 萃取三次, 合并的有机相用盐水洗涤并经无水 MgSO_4 干燥, 过

滤并真空浓缩,得到目标化合物 (5.0g, 68.9%产率),该化合物直接用于下一步骤。LCMS(方法 B), $[M+H]^+=188$, $t_R=1.64\text{min}$ 。

[0887] 3-溴喹啉-6-基乙酸酯(中间体 A)

[0888] 于 0°C , 向 A.i (5g, 26.7mmol) 和吡啶 (6.48ml, 80mmol) 的 CCl_4 (100ml) 溶液中加入 Br_2 (4.13ml, 80mmol), 然后于 90°C 加热得到的棕色悬浮液 3h, 冷却至 rt, 混合物用 DCM 和水稀释, 分离有机相, 用水和盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化, 用 Hex/EA 洗脱 (100% - 90%), 得到目标化合物, 为白色固体 (3.2g, 40.5% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 2.34 (s, 3H)。LCMS(方法 B): $[M+H]^+=267$, $t_R=2.29\text{min}$ 。

[0889] 3-溴喹啉-6-醇 (B.i)

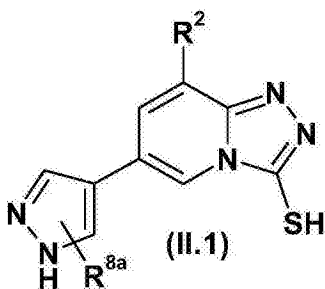
[0890] 于 rt 搅拌中间体 A (1g, 3.76mmol) 和 K_2CO_3 (1.04g, 7.52mmol) 的 MeOH/ H_2O (5mL/3mL) 溶液 2 小时。减压浓缩反应混合物, 得到固体粗品, 用水进一步洗涤纯化, 真空干燥, 得到目标化合物, 为白色固体 (760mg, 产率: 86%)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=224$, $t_R=2.29\text{min}$ 。

[0891] 6-(苄基氧基)-3-溴喹啉(中间体 B)

[0892] 于 rt 搅拌 B.i (760mg, 3.39mmol)、苄基溴 (0.44mL, 3.73mmol) 和 K_2CO_3 (563mg, 4.07mmol) 的丙酮 (20mL) 溶液过夜, 减压浓缩反应混合物, 粗品产物经色谱纯化(用 20%EtOAc 的己烷溶液洗脱), 得到目标化合物, 为白色固体 (970mg, 产率: 89%)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=314$, $t_R=2.91\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.49 ~ 7.34 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 5.20 (s, 2H)。

[0893] 式 (II.1) 的构建模块

[0894]

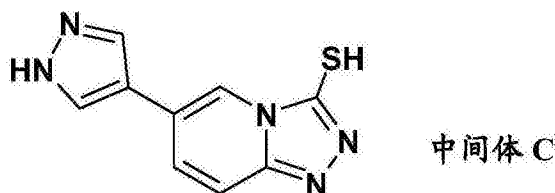


[0895] 包括中间体 C、D、E、F 和 G 的式 (II.1) 的构建模块根据通用流程 3 左侧的方法合成。

[0896] 中间体 C

[0897] 6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇

[0898]



[0899] 2-氟-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶 (C.i)

[0900] 向 5-溴-2-氟吡啶 (1.0g, 5.68mmol) 的二氧六环 (30ml) 溶液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔-丁基酯 (1.671g, 5.68mmol)、 Na_2CO_3 (1.205g, 11.36mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.657g, 0.568mmol)。于 100℃、Ar 环境中搅拌反应混合物过夜, 冷却反应物并减压浓缩。残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到目标化合物, 为白色固体 (0.5g, 44.2% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.0 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=164$, $t_R=1.73\text{min}$ 。

[0901] 2-胍基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶 (C. ii)

[0902] 向 C. i (0.5g, 3.06mmol) 的二氧六环 (10ml) 溶液中加入胍单水合物 (0.385ml, 12.26mmol), 将混合物回流过夜, 然后冷却反应物并减压浓缩。残留物从 DCM/MeOH (10/1) 中重结晶, 得到目标化合物, 为白色固体 (0.4g, 44.0% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=176$, $t_R=0.5\text{min}$ 。

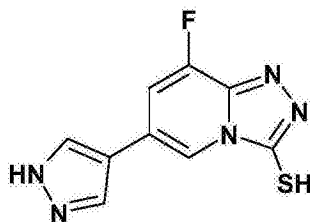
[0903] 6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (中间体 C)

[0904] 将 C. ii (0.4g, 2.283mmol) 和二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮 (0.407g, 2.283mmol) 溶于 DMF (10ml), 于 90℃ 搅拌反应混合物 3h, 减压除去溶剂得到粗品产物, 将其从 DCM/MeOH (10/1) 中重结晶, 得到目标化合物, 为浅黄色固体 (0.3g, 52.6% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=218$, $t_R=1.66\text{min}$ 。

[0905] 中间体 D

[0906] 8-氟-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇

[0907]



中间体 D

[0908] 2,3-二氟-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶 (D. i)

[0909] 将 5-溴-2,3-二氟吡啶 (2.0g, 10.31mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔-丁基酯 (3.03g, 10.31mmol)、 Na_2CO_3 (2.186g, 20.62mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.191g, 1.031mmol) 溶于二氧六环 (20ml), 向混合物中通入 Ar 10min, 于 100℃ 搅拌反应物过夜, 冷却并减压浓缩。残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到目标化合物, 为白色固体 (1.0g, 53.5% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=182$, $t_R=1.98\text{min}$ 。

[0910] 3-氟-2-胍基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶 (D. ii)

[0911] 向 D. i (500mg, 2.76mmol) 的二氧六环 (10ml) 溶液中加入胍单水合物 (0.347ml, 11.04mmol), 于回流下加热反应混合物过夜, 冷却并减压浓缩。残留物从 DCM/MeOH (10/1) 中重结晶, 得到目标化合物 (500mg, 68.1% 产率), 为白色固体。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=194$, $t_R=0.5\text{min}$ 。

[0912] 8-氟-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (中间体 D)

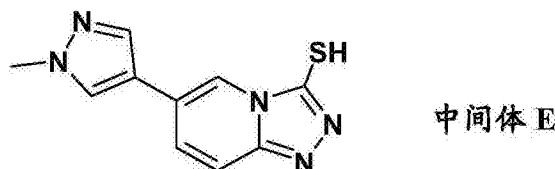
[0913] 将 D. ii (0.4g, 2.071mmol) 和二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮 (0.369g, 2.071mmol)

溶于 DMF(10ml), 于 90 °C 搅拌得到的溶液 3h, 冷却并减压浓缩。残留物从 DCM/MeOH(10/1) 中重结晶, 得到目标化合物, 为浅绿固体 (0.2g, 28.7% 产率)。LCMS(方法 B): $[M+H]^+=236$, $t_R=1.78\text{min}$ 。

[0914] 中间体 E

[0915] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇

[0916]



[0917] 2-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 (E. i)

[0918] 向 5-溴-2-氟吡啶 (1.75g, 9.94mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (2.069g, 9.94mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.149g, 0.994mmol) 和 K_2CO_3 (2.75g, 19.89mmol) 的 1,4-二氧六环 (20ml) 混合物中通入氩气 10min, 然后于 90 °C 搅拌悬浮液 8h, 过滤混合物并用 EA 稀释, 用水和盐水洗涤并用无水 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并浓缩。残留物从 MeOH 中重结晶, 得到目标化合物, 为白色固体 (1.2g, 61.3% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.18 (d, 1H). LCMS(方法 B): $[M+H]^+=178$, $t_R=1.80\text{min}$ 。

[0919] 2-胍基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 (E. ii)

[0920] 向 E. i (1.0g, 5.64mmol) 的 MeOH(20ml) 溶液中加入胍单水合物 (0.531ml, 16.93mmol), 于回流下加热反应物 24h, 浓缩溶液, 过滤收集产生的沉淀物, 用 EA 洗涤并干燥, 得到目标化合物, 为白色固体 (0.9g, 76% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). LCMS(方法 B): $[M+H]^+=190$, $t_R=0.30\text{min}$ 。

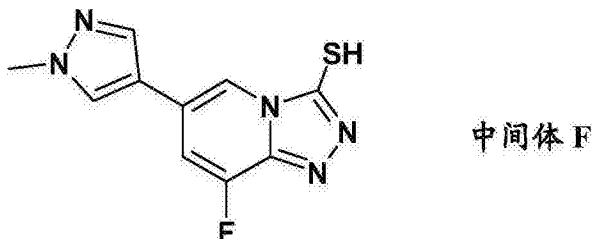
[0921] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (中间体 E)

[0922] 向 E. ii (1g, 5.28mmol) 的 DMF(15ml) 悬浮液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮 (0.942g, 5.28mmol), 于 80 °C 搅拌混合物 5h, 将混合物冷却至 rt, 收集产生的沉淀物, 用 DCM 洗涤并干燥, 得到目标化合物, 为黄色固体 (0.78g, 57.4% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.4 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 3.82 (s, 3H). LCMS(方法 B): $[M+H]^+=232$, $t_R=1.75\text{min}$ 。

[0923] 中间体 F

[0924] 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇

[0925]



[0926] 2,3-二氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 (F.i)

[0927] 向 5-溴-2,3-二氟吡啶 (1.9g, 9.79mmol) 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (2.038g, 9.79mmol)、 Na_2CO_3 (2.076g, 19.59mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.131g, 0.979mmol) 的 DMF (8ml) 混合物中通入 N_2 10min, 然后加热至 80℃ 10h, 冷却至 rt, 过滤混合物并用 EA 稀释滤液, 用水和盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化, 用 Hex/EA 洗脱 (100% - 20%), 得到目标化合物, 为白色固体 (1.5g, 57.4% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, 3H), 7.99 (d, 1H), 3.87 (s, 3H)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=196$, $t_R=1.91\text{min}$ 。

[0928] 3-氟-2-胍基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 (F.ii)

[0929] 向 F.i (1.6g, 8.20mmol) 的 MeOH (25ml) 溶液中加入胍单水合物 (1.029ml, 32.8mmol), 于 60℃ 加热混合物 10h, 然后冷却反应物至 rt, 过滤收集产生的沉淀物, 用冷 EtOH 洗涤, 得到目标化合物 (1.2g, 63.6% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=208$, $t_R=0.27\text{min}$ 。

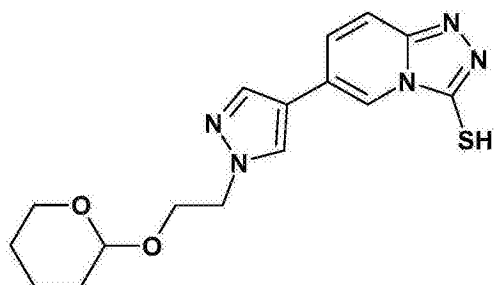
[0930] 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (中间体 F)

[0931] 向 F.ii (0.8g, 3.86mmol) 的 CHCl_3 (8ml) 悬浮液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮 (0.688g, 3.86mmol), 于 90℃ 搅拌混合物 5h, 然后冷却反应物至 rt, 收集产生的沉淀物, 用冷 DCM 洗涤并干燥, 得到目标化合物 (0.502g, 46.9% 产率)。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=250$, $t_R=1.80\text{min}$ 。

[0932] 中间体 G

[0933] 6-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇

[0934]



中间体 G

[0935] 2-氟-5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶 (G.i)

[0936] 向 5-溴-2-氟吡啶 (176mg, 1.00mmol)、1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (322mg, 1.00mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115mg, 0.100mmol) 和 Na_2CO_3 (212mg, 2.00mmol) 的 1,4-二氧六环 (5ml) 混合物中通入 N_2 10min, 然后于 85℃ 搅拌 6h, 冷却至 rt, 通过硅藻土过滤反应混合物, 用 EA 稀释滤液, 有机相用水、盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩得到目标化合物 (0.206g, 产率: 63.6%), 该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.35 (t, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.40 (m, 4H)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=292$, $t_R=2.16\text{min}$ 。

[0937] 2-胍基-5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶 (G. ii)

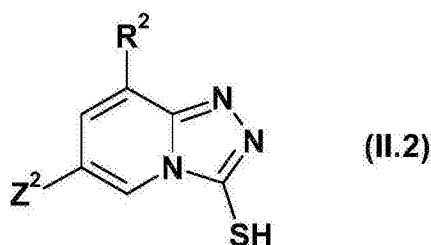
[0938] 向 G. i (800mg, 2.75mmol) 的 MeOH (5ml) 溶液中加入胍单水合物 (0.673ml, 10.98mmol), 于 70℃ 搅拌混合物 8h, 除去溶剂, 得到目标化合物 (500mg, 60.2% 产率)。LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 304$, $t_R = 0.26\text{min}$ 。

[0939] 6-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (中间体 G)

[0940] 向 G. ii (180mg, 0.593mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮 (106mg, 0.593mmol), 于 50℃ 加热混合物 5h, 用水稀释得到的悬浮液, 用 DCM 萃取, 用水、盐水洗涤萃取物, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH: 100% to 95%), 得到黄色固体 (0.12g, 25.7% 产率)。LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 346$, $t_R = 2.10\text{min}$ 。

[0941] 式 (II. 2) 的构建模块

[0942]

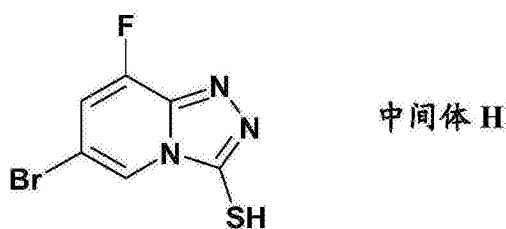


[0943] 包括中间体 H 和 I 的式 (II. 2) 的构建模块根据通用流程 3 右侧的方法合成。

[0944] 中间体 H

[0945] 6-溴-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇

[0946]



[0947] 5-溴-3-氟-2-胍基吡啶 (H. i)

[0948] 向 5-溴-2,3-二氟吡啶 (15g, 77mmol) 的 EtOH (250ml) 溶液中加入胍水合物 (19.36g, 387mmol), 将混合物加热至回流并搅拌过夜 (16hr), 减压蒸发反应混合物的溶剂至约一半, 然后在冰浴上冷却形成沉淀, 过滤, 用最少量的 EtOH 和水洗涤产物, 真空干燥, 得到纯的所需产物, 为白色粉末 (15g, 产率: 94%)。LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 206.0, 208.0$, $t_R = 1.01\text{min}$ 。

[0949] 6-溴-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (中间体 H)

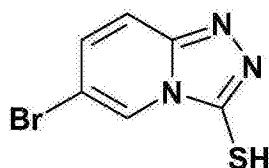
[0950] 于 0℃ 逐份向 H. i (15g, 72.8mmol) 的无水 DMF (150ml) 溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮 (12.98g, 72.8mmol), 加入完成后, 将混合物加热至 85℃, 搅拌约 3hr, 减压蒸发溶剂, 残留物从 DCM/MeOH (5:1) 中重结晶, 得到纯的所需产物, 为黄色固体 (3.5g, 产率: 19.3%)。LCMS (方法 A): $[M-H]^- = 246, 248$, $t_R = 2.10\text{min}$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm

14. 98 (s, 1H), 8. 24 (s, 1H), 7. 75 (d, 1H)。

[0951] 中间体 I

[0952] 6- 溴 -[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 硫醇

[0953]



中间体 I

[0954] 5- 溴 -2- 胍基吡啶 (I. i)

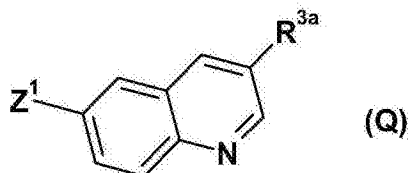
[0955] 向 5- 溴 -2- 氟吡啶 (10g, 56. 8mmol) 的 EtOH(120ml) 溶液中加入胍水合物 (14. 22g, 284mmol), 加热混合物至回流并搅拌过夜 (16hr), 减压蒸发反应混合物的溶剂至约一半, 然后在冰浴中冷却, 形成沉淀物, 过滤并用最少量的 EtOH 和水洗涤产物, 真空干燥, 得到为白色粉末的纯的所需产物 (10. 2g, 产率 :91%)。LCMS (方法 A): $[M+H]^+=188. 1$, 190. 1, $t_R=0. 62\text{min}$ 。

[0956] 6- 溴 -[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 硫醇 (中间体 I)

[0957] 于 0℃ 逐份向 I. i (10. 2g, 54. 2mmol) 的无水 DMF(150ml) 溶液中加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲烷硫酮 (9. 67g, 54. 2mmol), 加入完成后, 将混合物加热至 85℃ 并搅拌约 3hr, 减压蒸发溶剂, 残留物从 DCM/MeOH(5:1) 中重结晶, 得到纯的所需产物, 为黄色固体 (7. 3g, 产率 :55. 6%)。LCMS (方法 A): $[M-H]^-=227. 9$, 230, $t_R=2. 03\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14. 69 (s, 1H), 8. 38 (s, 1H), 7. 67 (d, 1H), 7. 41 (d, 1H)。

[0958] 式 (Q) 的构建模块

[0959]



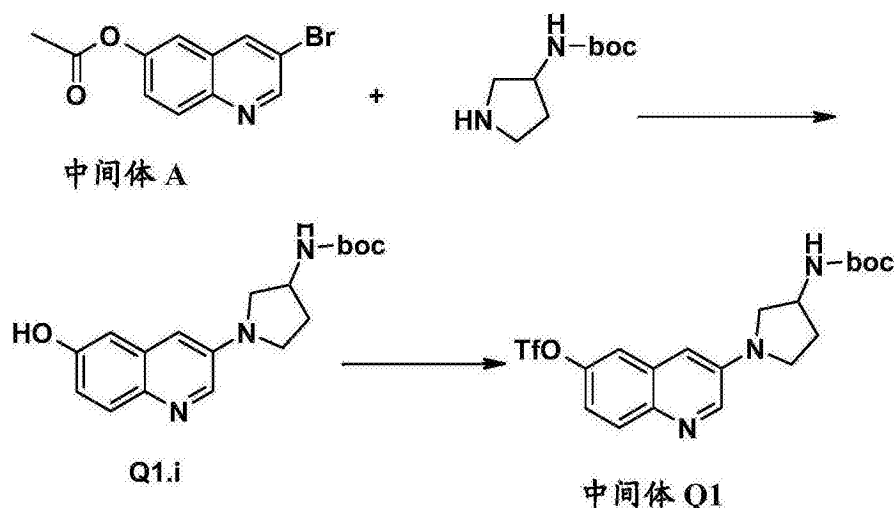
(Q)

[0960] 根据通用流程 4 由中间体 A 或 B 合成包括中间体 Q1 — Q36 的式 (Q) 的构建模块。

[0961] 中间体 Q1

[0962] 3-(3-(叔-丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[0963]



[0964] 1-(6-羟基喹啉-3-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (Q1.i)

[0965] 向中间体 A (1.50g, 5.07mmol)、吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.13g, 6.09mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.232g, 0.254mmol)、Xantphos (0.294g, 0.507mmol) 和 KO^tBu (1.14g, 10.2mmol) 的 DMF (15mL) 混合物中通入氩气 20min, 于 110℃ 加热得到的混合物过夜, 冷却溶液至 rt, 减压除去溶剂。用水稀释残留物, 用 DCM 萃取三次, 经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩。粗品产物经色谱纯化 (用 5%MeOH 的 DCM 溶液洗脱), 得到目标化合物, 为黄色固体 (0.2g, 产率: 11%)。LCMS (方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=330$, $t_R=1.93\text{min}$ 。

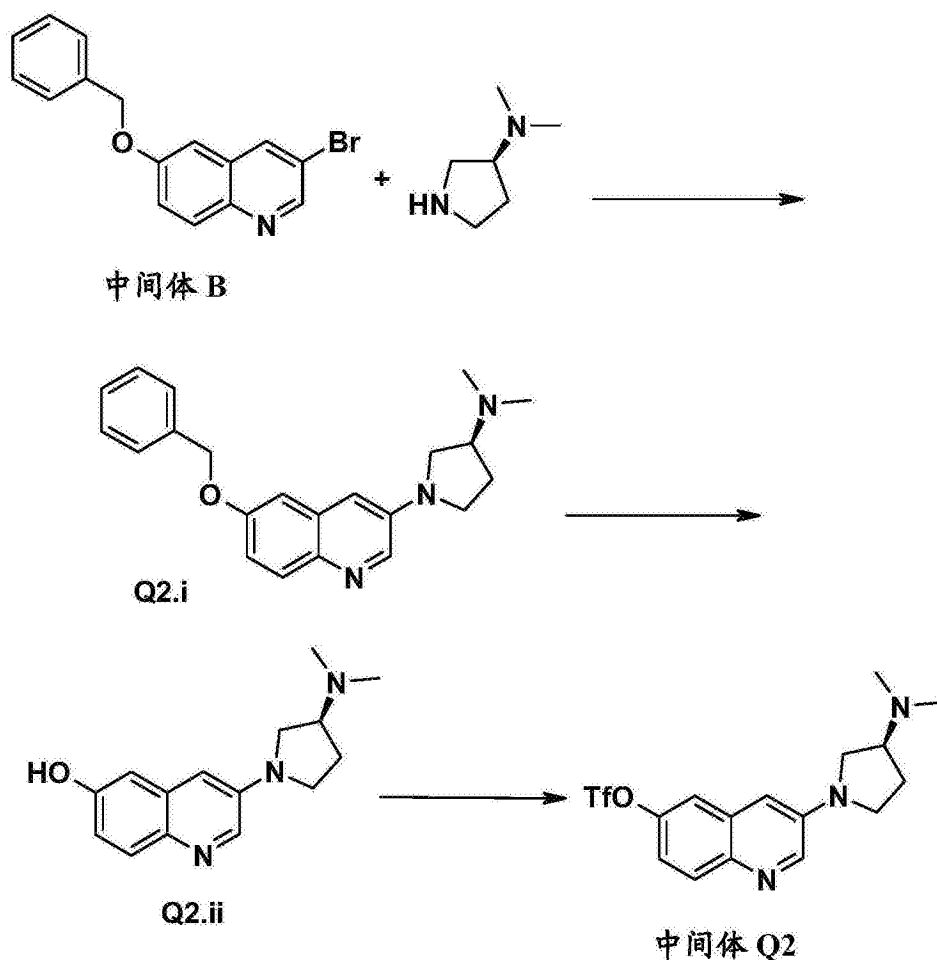
[0966] 3-(3-(叔-丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q1)

[0967] 在冰浴中向 Q1.i (200mg, 0.546mmol) 的吡啶 (1.5mL) 悬浮液中滴加 Tf_2O (0.11mL, 0.656mmol), 于 rt 搅拌反应物过夜, 然后用饱和的 NaHCO_3 淬灭并减压浓缩。残留物用水稀释, 用 DCM 萃取三次, 用盐水洗涤合并的有机相, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗品产物经色谱纯化 (用 5%MeOH 的 DCM 溶液洗脱), 得到目标化合物, 为黄色固体 (130mg, 产率: 46%)。LCMS (方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=462$, $t_R=2.78\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DM SO-d_6) δ ppm 8.62 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.20 (宽峰, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.56 ~ 3.54 (m, 1H), 3.45 ~ 3.43 (m, 1H), 3.26 ~ 3.22 (m, 1H), 2.24 ~ 2.16 (m, 1H), 1.99 ~ 1.94 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[0968] 中间体 Q2

[0969] (S)-3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[0970]



[0971] (S)-1-(6-(苄基氧基)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (Q2. i)

[0972] 向中间体系 B (450mg, 1.43mmol)、(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (196mg, 1.72mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65.6mg, 0.072mmol)、Xantphos (83mg, 0.143mmol) 和 K^tBu (241mg, 2.15mmol) 的甲苯 (4.5mL) 混合物中通入氩气 20min, 于 110℃ 加热得到的混合物过夜, 冷却溶液至 rt, 减压除去溶剂, 将残留物用水稀释, 用 DCM 萃取三次, 经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩。粗品产物经色谱纯化 (用 5%MeOH 的 DCM 溶液洗脱), 得到目标化合物, 为黄色固体 (435mg, 产率: 83%)。LCMS (方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=348$, $t_{\text{R}}=1.72\text{min}$ 。

[0973] (S)-3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-醇 (Q2. ii)

[0974] 向 Q2. i (435mg, 1.43mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中加入 10%Pd/C (133mg, 0.125mmol), 于氢气环境下使混合物反应过夜, 过滤得到的混合物, 减压浓缩滤液, 真空干燥, 得到目标化合物, 为黄色固体 (280mg, 产率: 78%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.90 ~ 6.87 (m, 3H), 3.61 ~ 3.57 (m, 1H), 3.53 ~ 3.49 (m, 1H), 3.38 ~ 3.32 (m, 1H), 3.16 ~ 3.12 (m, 1H), 2.83 ~ 2.79 (m, 1H), 2.22 ~ 2.16 (m, 7H), 1.85 ~ 1.80 (m, 1H)。

[0975] (S)-3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体系 Q2)

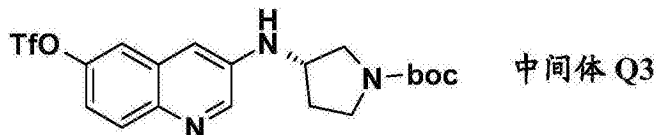
[0976] 于冰浴中向 Q2. ii (280mg, 0.979mmol) 和吡啶 (0.2mL, 2.45mmol) 的 DCM (5mL) 悬浮液中滴加 Tf_2O (0.15mL, 1.96mmol), 于 rt 搅拌反应物过夜, 然后用饱和的 NaHCO_3 淬灭并减压浓缩。用水稀释得到的溶液, 用 DCM 萃取三次, 用盐水洗涤合并的有机相, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗品产物经色谱纯化 (用 5%MeOH 的 DCM 溶液洗脱), 得到目标化合物,

为黄色固体 (130mg, 产率 :46%)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=390$, $t_R=2.75\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.09 ~ 4.06 (m, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.44 ~ 3.38 (m, 1H), 3.24 ~ 3.20 (m, 1H), 2.90 (宽峰, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.93 ~ 1.83 (m, 1H)。

[0977] 中间体 Q3

[0978] (S)-3-(6-(三氟甲基磺酰基氧基)喹啉-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯

[0979]



[0980] 根据与中间体 Q2. 所述相同的方法, 采用中间体 B 并用相当量的 (S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯代替 (S)-N, N-二甲基吡咯烷-3-胺制备 (S)-3-(6-(苄基氧基)喹啉-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯 (Q3. i)。LCMS(方法 P): $[M+H]^+=420$, $t_R=1.71\text{min}$ 。

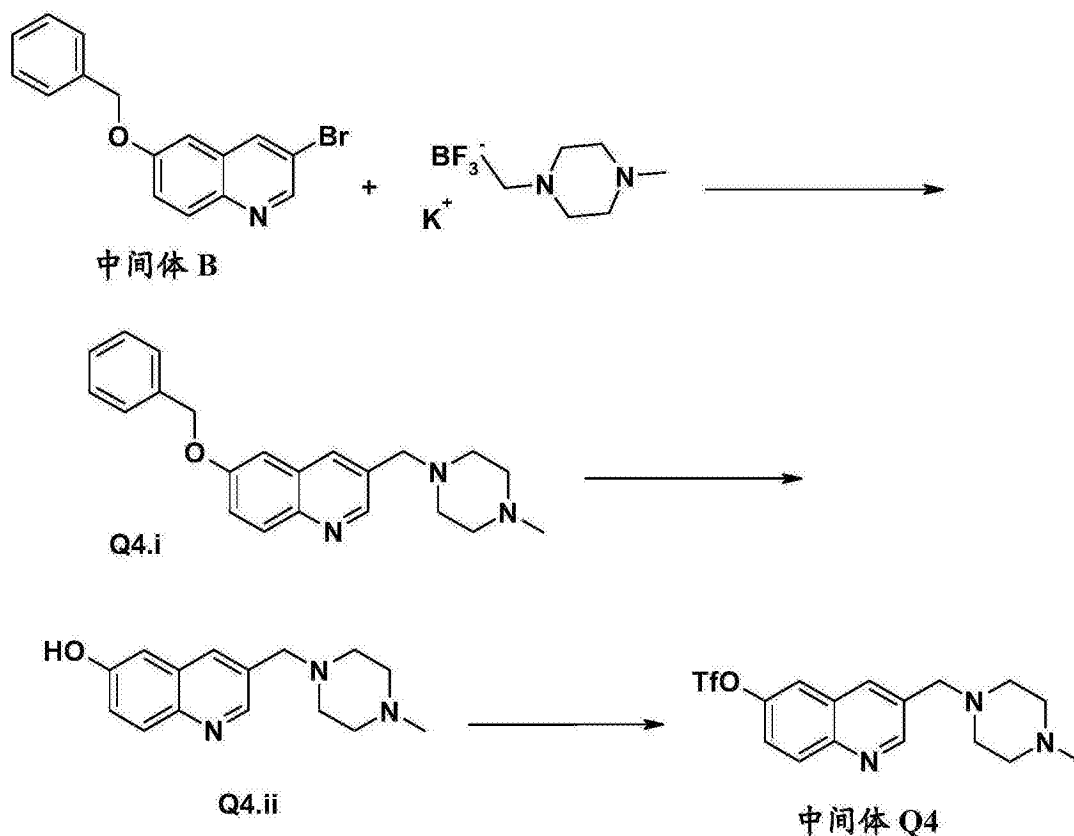
[0981] 根据与中间体 Q2. ii 所述相同的方法, 采用 Q3. i 制备 (S)-3-(6-羟基喹啉-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯 (Q3. ii)。LCMS(方法 P): $[M+H]^+=330$, $t_R=1.64\text{min}$ 。

[0982] 根据与中间体 Q2 所述相同的方法, 采用 Q3. ii 制备 (S)-3-(6-(三氟甲基磺酰基氧基)喹啉-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯 (中间体 Q3)。LCMS(方法 P): $[M+H]^+=406$, $t_R=1.76\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.51 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.17 (宽峰, 1H), 3.77 ~ 3.71 (m, 1H), 3.56 ~ 3.49 (m, 2H), 3.37 ~ 3.34 (m, 1H), 2.34 ~ 2.27 (m, 1H), 2.03 ~ 2.00 (m, 1H), 1.48 (d, 6H)。

[0983] 中间体 Q4

[0984] 3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[0985]



[0986] 1-((6-(苄基氧基)喹啉-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪 (Q4. i)

[0987] 向中间体系 B(500mg, 1.60mmol)、三氟[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]硼酸钾(351mg, 1.60mmol)、二溴双(三-叔-丁基膦)二铯(I)(124mg, 0.16mmol)和碳酸铯(1.56g, 4.79mmol)的 THF(5mL)/H₂O(0.5mL)混合物中通入氩气 20min, 将得到的混合物保持在 80℃并搅拌过夜, 然后将反应混合物冷却至 rt, 加入水, 然后用 DCM 萃取产物三次, 合并的有机相经无水 Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗品产物经色谱纯化(用 5%MeOH 的 DCM 溶液洗脱), 得到目标化合物, 为黄色固体(180mg, 产率: 33%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.49~7.35(m, 5H), 7.13(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.49(s, 1H), 2.75~2.40(宽峰, 7H), 2.32(s, 3H)。

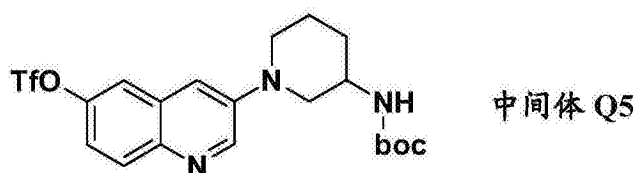
[0988] 根据与中间体系 Q2. ii 所述相同的方法, 由 Q4. i 制备 3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉-6-醇 (Q4. ii)。LCMS(方法 N): [M+H]⁺=258, t_R=0.29min。

[0989] 根据与中间体系 Q2 所述相同的方法, 由 Q4. ii 制备 3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯(中间体系 Q4)。¹H-NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.92(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.96(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 3.77(s, 2H), 2.87~2.71(宽峰, 4H), 2.70~2.55(宽峰, 4H), 2.50(s, 3H)。

[0990] 中间体系 Q5

[0991] 3-(3-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[0992]



[0993] 根据与中间体 Q2. i 所述相同的方法,由中间体 B 并用相当量的哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯代替 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺制备 1-(6-(苄基氧基)喹啉-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (Q5. i)。LCMS(方法 P): $[M+H]^+=434$, $t_R=1.61\text{min}$ 。

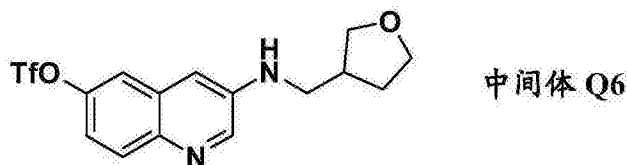
[0994] 根据与中间体 Q2. ii 所述相同的方法,由 Q5. i 制备 1-(6-羟基喹啉-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (Q5. ii)。LCMS(方法 P): $[M+H]^+=344$, $t_R=1.33\text{min}$ 。

[0995] 根据与中间体 Q2 所述相同的方法,由 Q5. ii 制备 3-(3-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q5)。LCMS(方法 P): $[M+H]^+=476$, $t_R=1.80\text{min}$. $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{MeOH}-d_4)$ δ ppm 8.82(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 3.85 ~ 3.82(m, 1H), 3.70 ~ 3.67(m, 2H), 3.02 ~ 2.96(m, 1H), 2.88 ~ 2.82(m, 1H), 1.99 ~ 1.87(m, 2H), 1.75 ~ 1.71(m, 1H), 1.51 ~ 1.49(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

[0996] 中间体 Q6

[0997] 3-((四氢呋喃-3-基)甲基氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[0998]



[0999] 根据与中间体 Q2. i 所述相同的方法,由中间体 B 并用相当量的 (四氢呋喃-3-基)甲胺代替 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺制备 6-(苄基氧基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)喹啉-3-胺 (Q6. i)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=335$, $t_R=2.32\text{min}$ 。

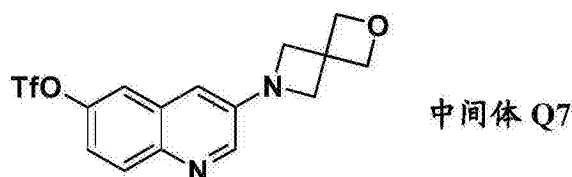
[1000] 根据与中间体 Q2. ii 所述相同的方法,由 Q6. i 制备 3-((四氢呋喃-3-基)甲基氨基)喹啉-6-醇 (Q6. ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=245$, $t_R=1.40\text{min}$ 。

[1001] 根据与中间体 Q2 所述相同的方法,由 Q6. ii 制备 3-((四氢呋喃-3-基)甲基氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q6)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=377$, $t_R=6.01\text{min}$. $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ ppm 8.48(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.27(d, 1H), 6.99(s, 1H), 4.36(宽峰, 1H), 4.02 ~ 3.97(m, 1H), 3.93 ~ 3.89(m, 1H), 3.84 ~ 3.78(m, 1H), 3.73 ~ 3.70(m, 1H), 3.26(d, 2H), 2.67(宽峰, 1H), 2.23 ~ 2.15(m, 1H), 1.80 ~ 1.72(m, 1H)。

[1002] 中间体 Q7

[1003] 3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1004]



[1005] 根据与中间体 Q2. i 所述相同的方法,由中间体 B 并用相当量的 2-氧杂-6-氮杂螺

[3.3] 庚烷代替 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺制备 6-(6-(苄基氧基)喹啉-3-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (Q7.i)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=333$, $t_R=5.62\text{min}$ 。

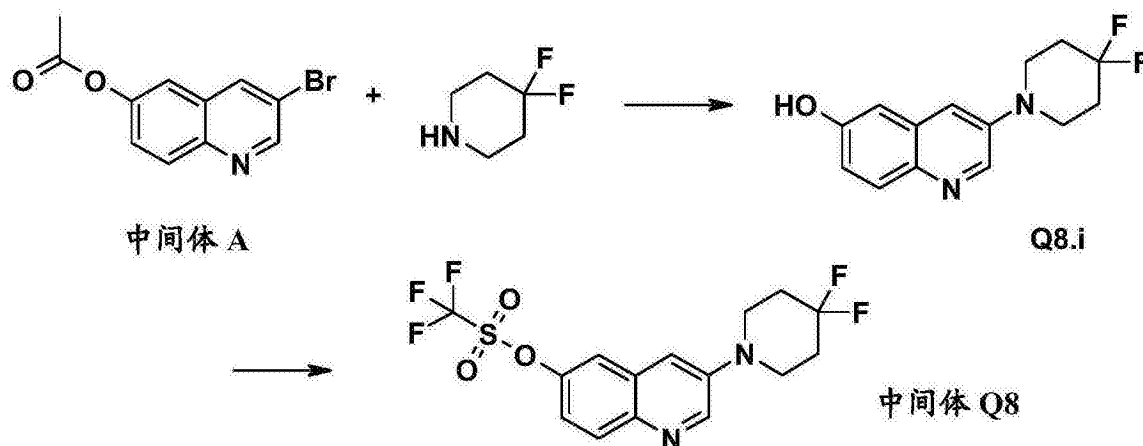
[1006] 根据与中间体 Q2.ii 所述相同的方法,由 Q7.i 制备 3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-醇 (Q7.ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=242$, $t_R=1.03\text{min}$ 。

[1007] 根据与中间体 Q2 所述相同的方法,由 Q7.ii 制备 3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q7)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=375$, $t_R=5.92\text{min}$ 。

[1008] 中间体 Q8

[1009] 三氟甲烷磺酸 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-喹啉-6-基酯

[1010]



[1011] 3-(4,4-二氟哌啶-1-基)喹啉-6-醇 (Q8.i)

[1012] 向中间体 B (879mg, 3.30mmol)、4,4-二氟哌啶 (400mg, 3.30mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302mg, 0.330mmol)、xantphos (382mg, 0.660mmol) 和 K^tBu (748mg, 6.60mmol) 的甲苯 (10ml) 混合物中通入氩气 10min, 然后于 100°C 加热混合物过夜, 用 60% NaHCO_3 水溶液淬灭反应物, 水相用 DCM/IPA 萃取 ($20\text{ml} \times 3$, $V/V=3/1$)。合并的有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化 (用 2% MeOH 的 DCM 溶液洗脱), 得到目标化合物, 为黄色固体 (270mg, 31% 产率)。LCMS(方法 B): $[M+H]^+=265$, $t_R=1.79\text{min}$ 。

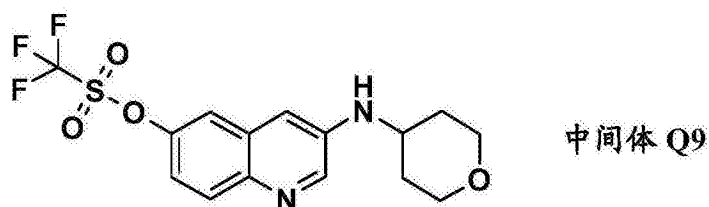
[1013] 三氟甲烷磺酸 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-喹啉-6-基酯 (中间体 Q8)

[1014] 向 Q8.i (270mg, 1.022mmol) 的 THF (5ml) 溶液中加入 NaH (60%, 36.8mg, 1.533mmol), 于 rt 搅拌溶液 10min, 然后加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺 (438mg, 1.226mmol), 再将反应混合物搅拌 1h, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭反应物, 水相用 DCM/IPA 萃取 ($20\text{ml} \times 3$, $v/v=3:1$), 合并的萃取物经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化 (用 2% MeOH 的 DCM 溶液洗脱), 得到目标化合物, 为黄色固体 (320mg, 79% 产率)。LCMS(方法 B): $[M+H]^+=397$, $t_R=2.68\text{min}$ 。

[1015] 中间体 Q9

[1016] 三氟甲烷磺酸 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-喹啉-6-基酯

[1017]

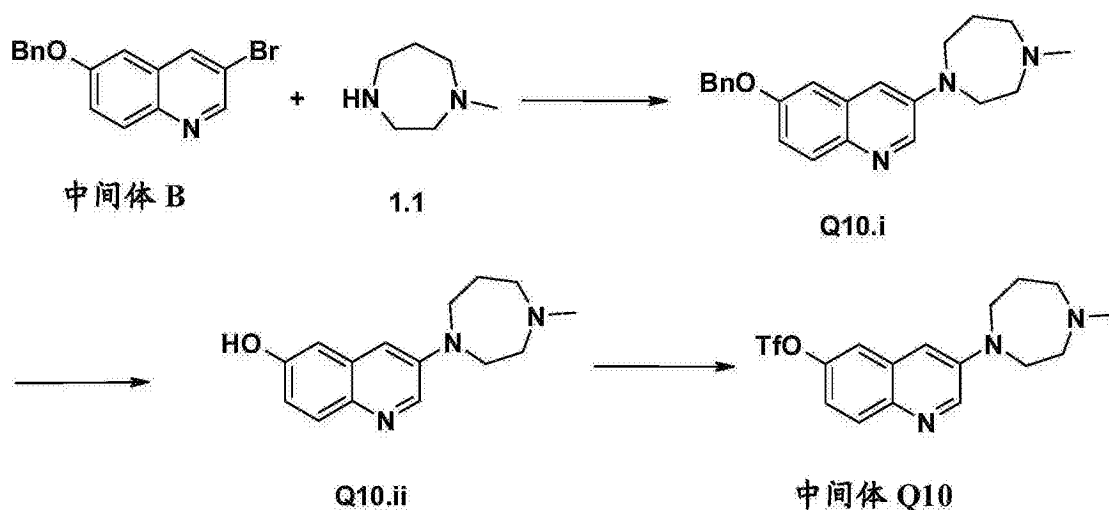


[1018] 采用与中间体 8 类似的方法,由中间体 A 合成中间体 Q9。LCMS(方法 B): $[M+H]^+=377$, $t_R=2.61\text{min}$ 。

[1019] 中间体 Q10

[1020] 3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1021]



[1022] 6-(苄基氧基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)喹啉 (Q10.i)

[1023] 向 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72.9mg, 0.080mmol)、xantphos (101mg, 0.175mmol)、中间体 B (500mg, 1.591mmol)、1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1) (182mg, 1.591mmol) 和 KO^tBu (357mg, 3.18mmol) 的甲苯 (10ml) 混合物中通入氮气 15min, 于 110°C 、氮气环境下搅拌反应物 3hr, 过滤反应混合物并浓缩。粗品产物经色谱纯化, 得到目标化合物 (320mg, 产率: 58%)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+=348$, $t_R=1.75\text{min}$ 。

[1024] 3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)喹啉-6-醇 (Q10.ii)

[1025] 于 rt、氮气环境下搅拌 Q10.i (310mg, 0.892mmol) 和 10%Pd/C (18.99mg, 0.178mmol) 的 MeOH (5ml) 混合物过夜, 过滤反应混合物并浓缩至干燥, 得到目标化合物 (220mg, 产率: 96%)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+=258$, $t_R=0.28\text{min}$ 。

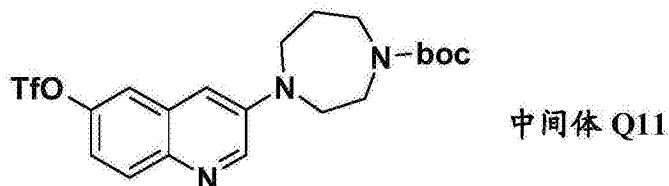
[1026] 3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q10)

[1027] 向 Q10.ii (220mg, 0.855mmol) 的 DCM (3ml) 溶液中加入吡啶 (0.41ml, 5.13mmol), 将混合物冷却至 0°C , 滴加 $(\text{TfO})_2\text{O}$ (0.36ml, 2.138mmol), 于 rt 搅拌反应物过夜, 用 DCM 稀释反应物, 加入饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭, 用 DCM 萃取水层, 经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并浓缩, 粗品产物经色谱纯化, 得到目标化合物 (260mg, 产率: 74%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39 (br, 2H) 2.13 (br, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.65 (br, 2H) 2.84 (br, 2H) 3.65 (br, 2H) 3.75 (br, 2H) 7.07 (br. s., 1H) 7.51 (s, H) 7.99 (s, 1H) 8.72 (s, 1H), LCMS (方法 N): $[M+H]^+=390$, $t_R=2.69\text{min}$ 。

[1028] 中间体 Q11

[1029] 4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯

[1030]



[1031] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法,采用相当量的 1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯 (2.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1),由中间体 B 制备 4-(6-(苄基氧基)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯 (Q11.i)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=434$, $t_R=2.57\text{min}$ 。

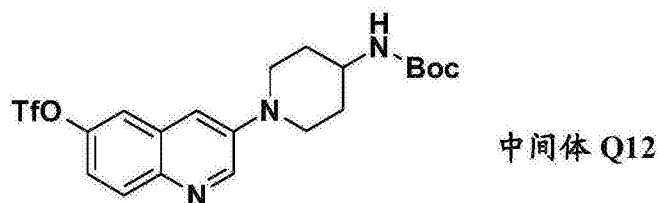
[1032] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法,由 Q11.i 制备 4-(6-羟基喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯 (Q11.ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=344$, $t_R=2.55\text{min}$ 。

[1033] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q11.ii 制备 4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯 (中间体 Q11)。LCMS(方法 O): $[M+H]^+=476$, $t_R=4.34\text{min}$ 。

[1034] 中间体 Q12

[1035] 3-(4-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1036]



[1037] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法,采用相当量的 1-哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (3.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1),由中间体 B 制备 1-(6-(苄基氧基)喹啉-3-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (Q12.i)。LCMS(方法 O): $[M+H]^+=434$, $t_R=4.17\text{min}$ 。

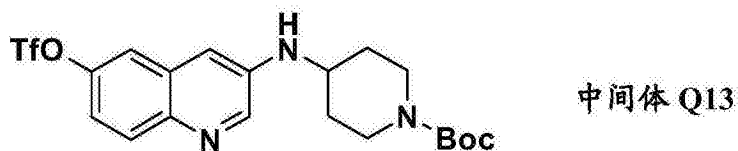
[1038] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法,由 Q12.i 制备 1-(6-羟基喹啉-3-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (Q12.ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=344$, $t_R=1.99\text{min}$ 。

[1039] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q12.ii 制备 3-(4-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q12)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.48 (s, 9H) 1.60-1.66 (m, 3H) 2.16 (d, 2H) 3.04 (t, 2H) 3.80 (d, 2H) 7.30-7.42 (m, 2H) 7.58 (s, 1H) 8.10 (d, 1H) 8.84 (s, 1H), LCMS(方法 O): $[M+H]^+=476$, $t_R=4.38\text{min}$ 。

[1040] 中间体 Q13

[1041] 4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基)喹啉-3-基氨基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯

[1042]



[1043] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法, 采用相当量的 4-氨基哌啶-1-甲酸叔-丁基酯 (4. 1) 代替 1-甲基-1, 4-二氮杂环庚烷 (1. 1), 由中间体 B 制备 4-(6-(苄基氧基) 喹啉-3-基氨基) 哌啶-1-甲酸叔-丁基酯 (Q13. i)。LCMS (方法 P): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 1.88 \text{ min}$ 。

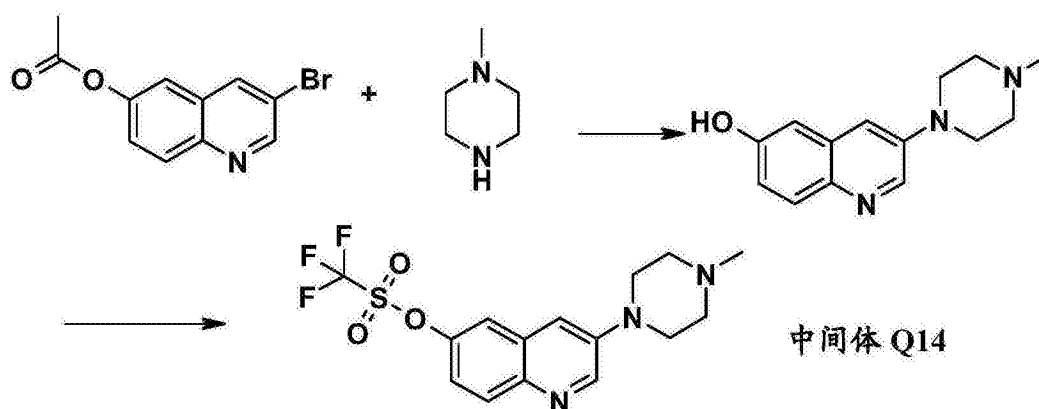
[1044] 根据与 Q13. ii 所述相同的方法, 由 Q13. i 制备 4-(6-羟基喹啉-3-基氨基) 哌啶-1-甲酸叔-丁基酯 (Q13. ii)。LCMS (方法 P): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1.36 \text{ min}$ 。

[1045] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法, 由 Q13. i 制备 4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基) 喹啉-3-基氨基) 哌啶-1-甲酸叔-丁基酯 (中间体 Q13)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.29-1.45 (m, 2H) 1.48 (s, 9H) 2.07 (t, 2H) 3.05 - 3.07 (m, 2H) 3.60-3.65 (m, 1H) 4.08 (t, 2H) 7.25-7.32 (m, 2H) 7.69 (d, H) 7.91 (d, 1H) 8.47 (d, 1H)。LCMS (方法 P): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1.78 \text{ min}$ 。

[1046] 中间体 Q14

[1047] 3-(4-甲基哌嗪-1-基) 喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1048]

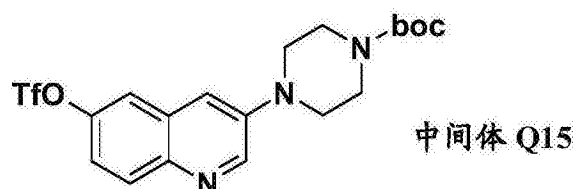


[1049] 根据与中间体 8 类似的方法, 由中间体 A 和 1-甲基-哌嗪合成中间体 Q14。LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 376$, $t_R = 1.90 \text{ min}$ 。

[1050] 中间体 Q15

[1051] 4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基) 喹啉-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯

[1052]



[1053] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法, 采用相当量的 4-哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (6. 1) 代替 1-甲基-1, 4-二氮杂环庚烷 (1. 1), 由中间体 B 制备 4-(6-(苄基氧基) 喹啉-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (Q15. i)。LCMS (方法 P): $[M+H]^+ = 420$, $t_R = 1.88 \text{ min}$ 。

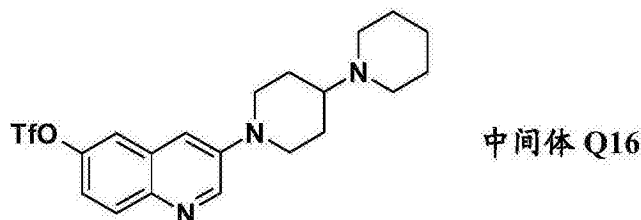
[1054] 根据与中间体 Q10. ii 所述相同的方法, 由 Q15. i 制备 4-(6-羟基喹啉-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (Q15. ii)。LCMS (方法 P): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1.57 \text{ min}$ 。

[1055] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q15. ii 制备 4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基)喹啉-3-基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯(中间体 Q15)。 ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1.47(s, 9H) 3.31-3.39(m, 4H) 3.66(br, 4H) 7.48(d, H) 7.67(s, H) 7.83(s, 1H) 8.02(s, 1H) 8.90(s, 1H). LCMS(方法 P): $[\text{M}+\text{H}]^+=462$, $t_R=1.82\text{min}$ 。

[1056] 中间体 Q16

[1057] 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1058]



[1059] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法,采用相当量的 1,4'-联哌啶(7.1)代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(1.1),由中间体 B 制备 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)-6-(苄基氧基)喹啉(Q16. i)。LCMS(方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=402$, $t_R=1.83\text{min}$ 。

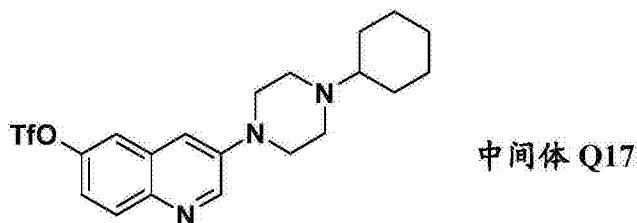
[1060] 根据与中间体 Q10. ii 所述相同的方法,由 Q16. i 制备 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)喹啉-6-醇(Q16. ii)。LCMS(方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=312$, $t_R=0.89\text{min}$ 。

[1061] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q16. ii 制备 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯(中间体 Q16)。LCMS(方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=444$, $t_R=1.94\text{min}$ 。

[1062] 中间体 Q17

[1063] 3-(4-环己基哌嗪-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1064]



[1065] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法,采用相当量的 1-环己基哌嗪(8.1)代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(1.1),由中间体 B 制备 6-(苄基氧基)-3-(4-环己基哌嗪-1-基)喹啉(Q17. i)。LCMS(方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=402$, $t_R=1.94\text{min}$ 。

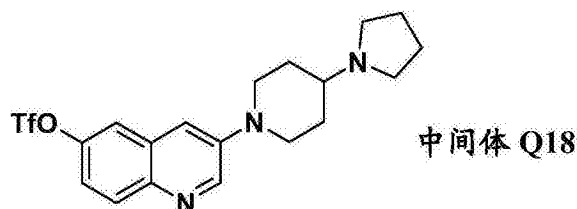
[1066] 根据与中间体 Q10. ii 所述相同的方法,由 Q17. ii 制备 3-(4-环己基哌嗪-1-基)喹啉-6-醇(Q17. ii)。LCMS(方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=312$, $t_R=1.25\text{min}$ 。

[1067] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q17. ii 制备 3-(4-环己基哌嗪-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯(中间体 Q17)。LCMS(方法 N): $[\text{M}+\text{H}]^+=444$, $t_R=1.97\text{min}$ 。

[1068] 中间体 Q18

[1069] 3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1070]



[1071] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法, 采用相当量的 4-(吡咯烷-1-基)哌啶 (9.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1), 由中间体 B 制备 6-(苄基氧基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉 (Q18. i)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 388$, $t_R = 1.86\text{min}$ 。

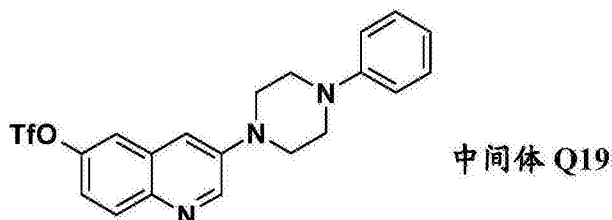
[1072] 根据与中间体 Q10. ii 所述相同的方法, 由 Q18. i 制备 3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-醇 (Q18. ii)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 298$, $t_R = 0.37\text{min}$ 。

[1073] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法, 由 Q18. ii 制备 3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q18)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 430$, $t_R = 1.83\text{min}$ 。

[1074] 中间体 Q19

[1075] 3-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1076]



[1077] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法, 采用相当量的 1-苯基-哌嗪 (10.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1), 由中间体 B 制备 6-(苄基氧基)-3-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉 (Q19. i)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 396$, $t_R = 2.88\text{min}$ 。

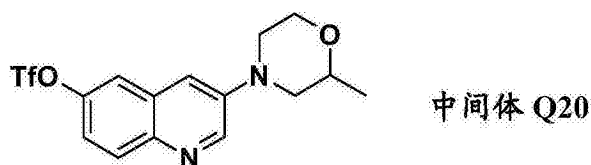
[1078] 根据与中间体 Q10. ii 所述相同的方法, 由 Q19. i 制备 3-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉-6-醇 (Q19. ii)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 306$, $t_R = 2.09\text{min}$ 。

[1079] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法, 由 Q19. ii 制备 3-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q19)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 438$, $t_R = 2.90\text{min}$ 。

[1080] 中间体 Q20

[1081] 3-(2-甲基吗啉代)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1082]



[1083] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法, 采用相当量的 2-甲基吗啉 (11.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1), 由中间体 B 制备 4-(6-(苄基氧基)喹啉-3-基)-2-甲基吗啉 (Q20. i)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 335$, $t_R = 2.59\text{min}$ 。

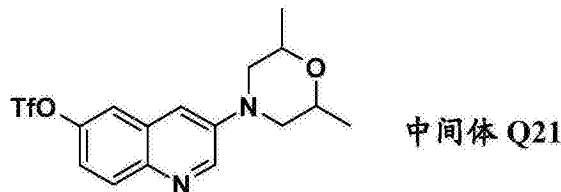
[1084] 根据与 Q20. ii 所述相同的方法, 由 Q20. i 制备 3-(2-甲基吗啉代)喹啉-6-醇 (Q20. ii)。LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 1.51\text{min}$ 。

[1085] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q20. ii 制备 3-(2- 甲基吗啉代) 喹啉-6- 基三氟甲磺酸酯(中间体 Q20)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=377$, $t_R=2.65\text{min}$ 。

[1086] 中间体 Q21

[1087] 3-(2,6- 二甲基吗啉代) 喹啉-6- 基三氟甲磺酸酯

[1088]



[1089] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法,采用相当量的 2,6- 二甲基吗啉 (12.1) 代替 1- 甲基-1,4- 二氮杂环庚烷 (1.1),由中间体 B 制备 4-(6-(苄基氧基) 喹啉-3- 基)-2,6- 二甲基吗啉 (Q21. i)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=349$, $t_R=2.68\text{min}$ 。

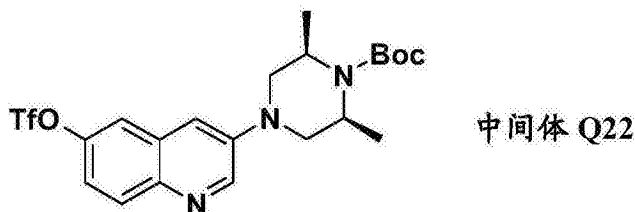
[1090] 根据与中间体 Q10. ii 所述相同的方法,由 Q21. i 制备 3-(2,6- 二甲基吗啉代) 喹啉-6- 醇 (Q21. ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=259$, $t_R=1.40\text{min}$ 。

[1091] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q21. ii 制备 3-(2,6- 二甲基吗啉代) 喹啉-6- 基三氟甲磺酸酯(中间体 Q21)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=391$, $t_R=2.72\text{min}$ 。

[1092] 中间体 Q22

[1093] (2S,6R)-2,6- 二甲基-4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基) 喹啉-3- 基) 哌嗪-1- 甲酸叔- 丁基酯

[1094]



[1095] 根据与中间体 Q10. i 所述相同的方法,采用相当量的 (2S,6R)-2,6- 二甲基哌嗪-1- 甲酸叔- 丁基酯 (13.1) 代替 1- 甲基-1,4- 二氮杂环庚烷 (1.1),由中间体 B 制备 4-(6-(苄基氧基) 喹啉-3- 基)-2,6- 二甲基哌嗪-1- 甲酸叔- 丁基酯 (Q22. i)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=448$, $t_R=2.96\text{min}$ 。

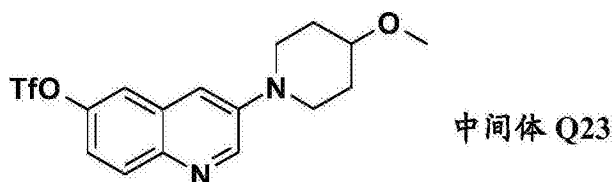
[1096] 根据与中间体 Q10. ii 所述相同的方法,由 Q22. i 制备 4-(6- 羟基 喹啉-3- 基)-2,6- 二甲基哌嗪-1- 甲酸叔- 丁基酯 (Q22. ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=358$, $t_R=1.27\text{min}$ 。

[1097] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q22. ii 制备 (2S,6R)-2,6- 二甲基-4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基) 喹啉-3- 基) 哌嗪-1- 甲酸叔- 丁基酯(中间体 Q22)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=490$, $t_R=2.96\text{min}$ 。

[1098] 中间体 Q23

[1099] 3-(4- 甲氧基哌啶-1- 基) 喹啉-6- 基三氟甲磺酸酯

[1100]



[1101] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法,采用相当量的 4- 甲氧基哌啶 (14.1) 代替 1- 甲基 -1,4- 二氮杂环庚烷 (1.1),由中间体 B 制备 6-(苄基氧基)-3-(4- 甲氧基哌啶 -1- 基) 喹啉 (Q23.i)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=349$, $t_R=2.54\text{min}$ 。

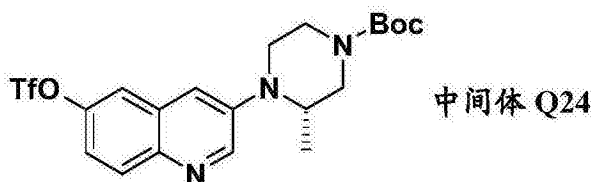
[1102] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法,由 Q23.i 制备 3-(4- 甲氧基哌啶 -1- 基) 喹啉 -6- 醇 (Q23.ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=259$, $t_R=1.58\text{min}$ 。

[1103] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q23.ii 制备 3-(4- 甲氧基哌啶 -1- 基) 喹啉 -6- 基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q23)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=391$, $t_R=2.66\text{min}$ 。

[1104] 中间体 Q24

[1105] (S)-3- 甲基 -4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基) 喹啉 -3- 基) 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯

[1106]



[1107] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法,采用相当量的 (S)-3- 甲基哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯 (15.1) 代替 1- 甲基 -1,4- 二氮杂环庚烷 (1.1),由中间体 B 制备 (S)-4-(6-(苄基氧基) 喹啉 -3- 基)-3- 甲基哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯 (Q24.i)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=434$, $t_R=2.81\text{min}$ 。

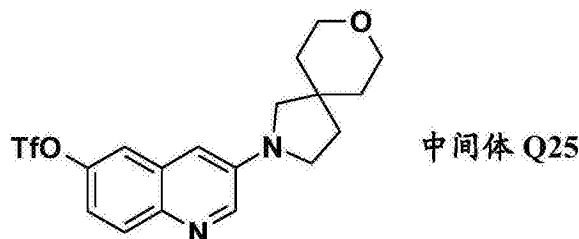
[1108] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法,由 Q24.i 制备 (S)-4-(6- 羟基 喹啉 -3- 基)-3- 甲基哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯 (Q24.ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=344$, $t_R=1.28\text{min}$ 。

[1109] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q24.ii 制备 (S)-3- 甲基 -4-(6-(三氟甲基磺酰基氧基) 喹啉 -3- 基) 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯 (中间体 Q24)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+=476$, $t_R=2.79\text{min}$ 。

[1110] 中间体 Q25

[1111] 三氟甲烷磺酸 3-(8- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 基)-喹啉 -6- 基酯

[1112]



[1113] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法,采用相当量的 8- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸

烷 (16.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1), 由中间体 B 制备 6-苄基氧基-3-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-喹啉 (Q25.i)。LCMS(方法 A): $[M+H]^+ = 375$, $t_R = 2.47\text{min}$ 。

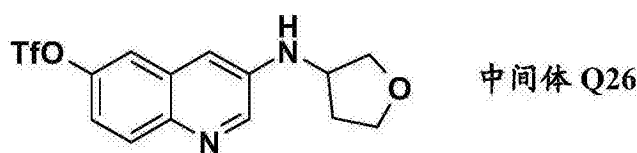
[1114] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法, 由 Q25.i 制备 3-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-喹啉-6-醇 (Q25.ii)。LCMS(方法 A): $[M+H]^+ = 285$, $t_R = 4.90\text{min}$ 。

[1115] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法, 由 Q25.ii 制备三氟甲烷磺酸 3-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-喹啉-6-基酯 (中间体 Q25)。LCMS(方法 A): $[M+H]^+ = 417$, $t_R = 2.73\text{min}$ 。

[1116] 中间体 Q26

[1117] 三氟甲烷磺酸 3-(四氢-呋喃-3-基氨基)-喹啉-6-基酯

[1118]



[1119] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法, 采用相当量的 3-氨基-四氢-呋喃 (17.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1), 由中间体 B 制备 (6-苄基氧基-喹啉-3-基)-(四氢-呋喃-3-基)-胺 (Q26.i)。LCMS(方法 A): $[M+H]^+ = 321$, $t_R = 2.38\text{min}$ 。

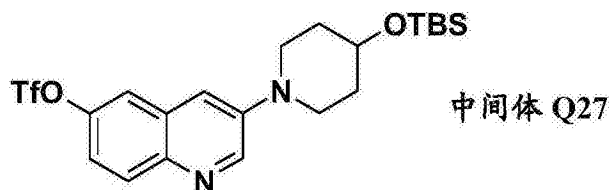
[1120] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法, 由 Q26.i 制备 3-(四氢-呋喃-3-基氨基)-喹啉-6-醇 (Q26.ii)。LCMS(方法 A): $[M+H]^+ = 231$, $t_R = 1.58\text{min}$ 。

[1121] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法, 由 Q26.ii 制备三氟甲烷磺酸 3-(四氢-呋喃-3-基氨基)-喹啉-6-基酯 (中间体 Q26)。LCMS(方法 A): $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.54\text{min}$ 。

[1122] 中间体 Q27

[1123] 3-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1124]



[1125] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法, 采用相当量的 1-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶 (18.1) 代替 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (1.1), 由中间体 B 制备 6-(苄基氧基)-3-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)喹啉 (Q27.i)。LCMS(方法 M): $[M+H]^+ = 449$, $t_R = 2.46\text{min}$ 。

[1126] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法, 由 Q27.i 制备 3-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)喹啉-6-醇 (Q27.ii)。LCMS(方法 N): $[M+H]^+ = 359$, $t_R = 2.81\text{min}$ 。

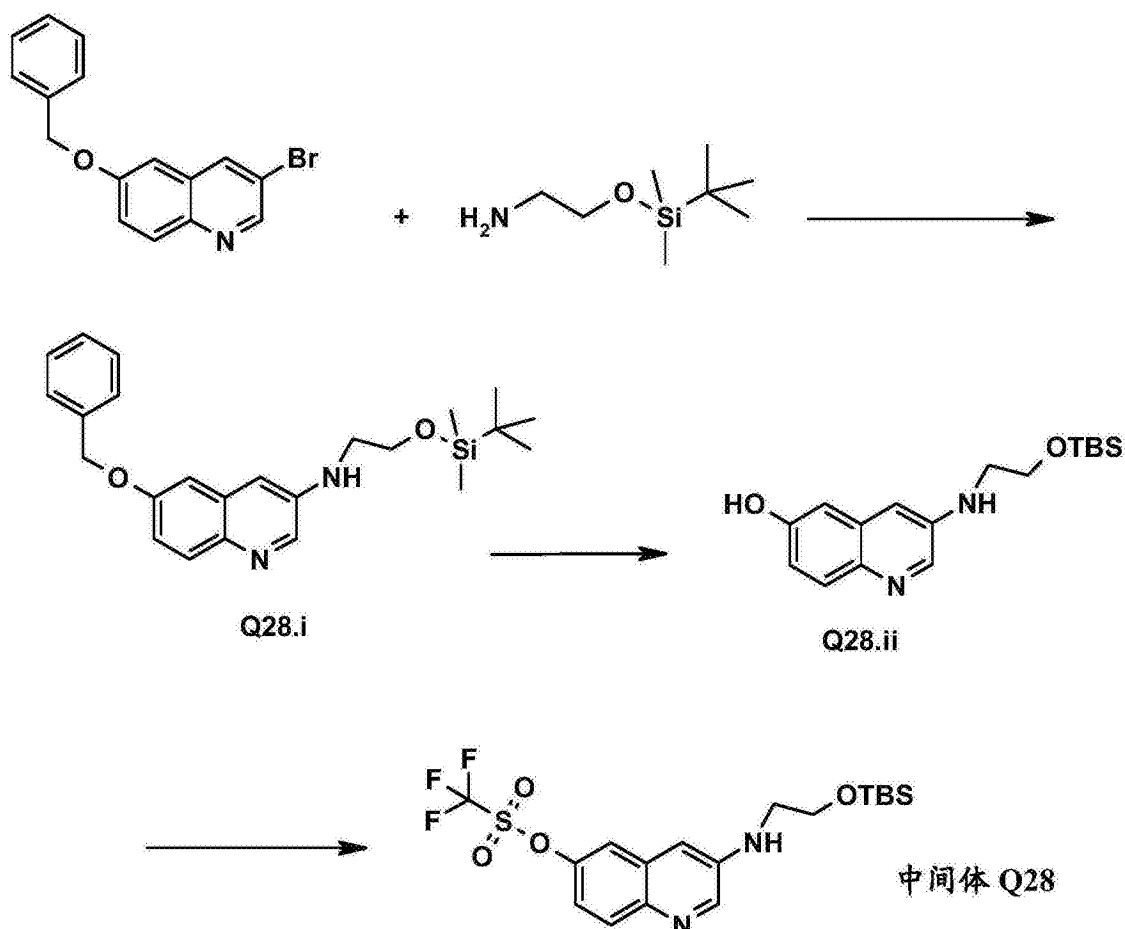
[1127] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法, 由 Q27.ii 制备 3-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q27)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.91 ~ 3.98 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 0.92 (s, 9H),

0.10 (s, 6H).

[1128] 中间体 Q28

[1129] 3-(2-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1130]



[1131] 6-(苄基氧基)-N-(2-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)喹啉-3-胺 (Q28. i)

[1132] 于 N_2 环境下, 向中间体 B (4.0g, 12.73mmol) 的甲苯 (90ml) 悬浮液中加入 2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基胺 (6.70g, 38.2mmol)、 $KOtBu$ (0.714g, 6.37mmol)、xantphos (1.473g, 2.55mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (0.291g, 0.318mmol)。于 100 °C 搅拌反应物 8h, 冷却至 rt 后, 减压浓缩混合物, 将残留物溶于 200ml EtOAc 中, 用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 有机相经 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤并浓缩, 得到粗品产物, 将其经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到目标化合物, 为棕色油状物 (3.6g, 40.1% 产率)。LCMS (方法 B): $[M+H]^+=409$, $t_R=3.21min$ 。

[1133] 3-(2-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基氨基)喹啉-6-醇 (Q28. ii)

[1134] 向 Q28. i (4.0g, 9.79mmol) 的 MeOH (200ml) 溶液中加入 10% 披钯炭 (1.042g, 0.979mmol), 于 25°C、 H_2 环境中搅拌 3h, 反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩, 得到目标化合物, 为浅黄色油状物 (2.5g, 39.3% 产率)。该粗品产物不经进一步纯化直接使用。LCMS (方法 B): $[M+H]^+=319$, $t_R=2.42min$ 。

[1135] 3-(2-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中

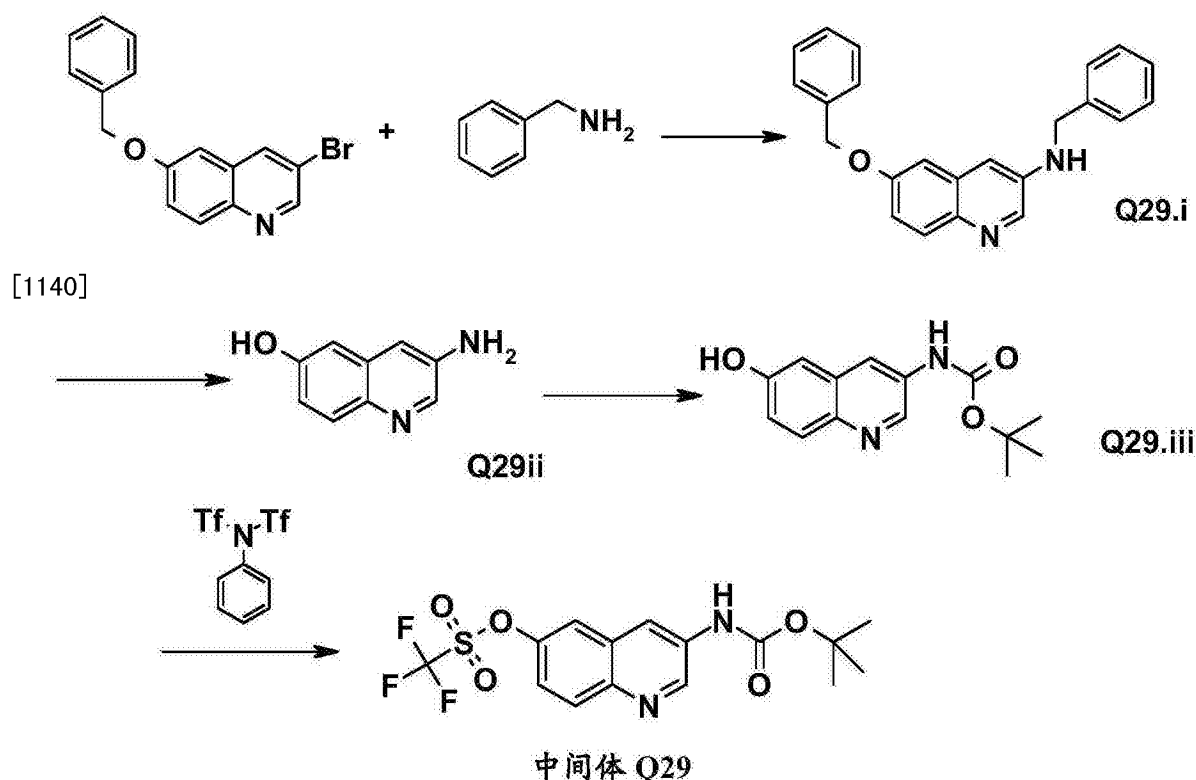
中间体 Q28)

[1136] 向 Q28. ii (2.3g, 7.22mmol) 的 DCM(200ml) 溶液中加入吡啶 (1.168ml, 14.44mmol), 将混合物冷却至 0℃, 然后滴加三氟甲磺酸酐 (3.06g, 10.83mmol), 使反应物温热至 rt 并搅拌 2h, 减压除去反应溶剂, 将残留物溶于 DCM(50ml), 用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 有机相经无水 Na_2SO_4 干燥过滤并浓缩, 得到粗品产物, 将其经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到目标化合物, 为棕色油状物 (1.5g, 17.06% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=450$, $t_R=3.33\text{min}$ 。

[1137] 中间体 Q29

[1138] 3-(叔-丁氧基羰基氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1139]



[1141] N-苄基-6-(苄基氧基)喹啉-3-胺 (Q29. i)

[1142] 将中间体 B (4.0g, 12.73mmol)、苄基胺 (4.09g, 38.2mmol)、xantphos (1.473g, 2.55mmol)、 K^tBu (2.86g, 25.5mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.166g, 1.273mmol) 悬浮于甲苯 (90ml) 中, 向混合物中通入 N_2 10min 并于 100℃ 搅拌 8h, 冷却反应物并减压浓缩。将残留物溶于 100ml EtOAc, 用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品所需产物, 将其经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到目标化合物, 为浅黄色固体 (4.0g, 72.0% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=341$, $t_R=2.76\text{min}$ 。

[1143] 3-氨基喹啉-6-醇 (Q29. ii) 如下获得: 向 Q29. i (1.0g, 2.94mmol) 的 MeOH (10ml) 溶液中加入 10% 披钨炭 (0.313g, 0.294mmol), 于 60℃、 H_2 (1atm) 环境中搅拌反应混合物 8h, 通过硅藻土过滤反应混合物, 减压浓缩滤液, 得到目标化合物, 为浅黄色固体 (0.5g, 80% 产率)。该粗品产物不经进一步纯化直接使用。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=161$, $t_R=0.31\text{min}$ 。

[1144] 6-羟基喹啉-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (Q29. iii)

[1145] 向 Q29.ii (0.5g, 3.12mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1.450ml, 6.24mmol), 于回流下搅拌反应混合物 24h, 减压除去 THF, 将残留物溶于 EtOAc (50ml), 随后用 1%HCl 溶液 (10ml)、水 (10ml) 和饱和 60%NaHCO₃ 溶液 (10ml) 和盐水 (10ml) 依次洗涤, 有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品产物, 为棕色油状物, 将其经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到目标化合物, 为白色固体 (0.5g, 61.5% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=261$, $t_R=2.17\text{min}$ 。

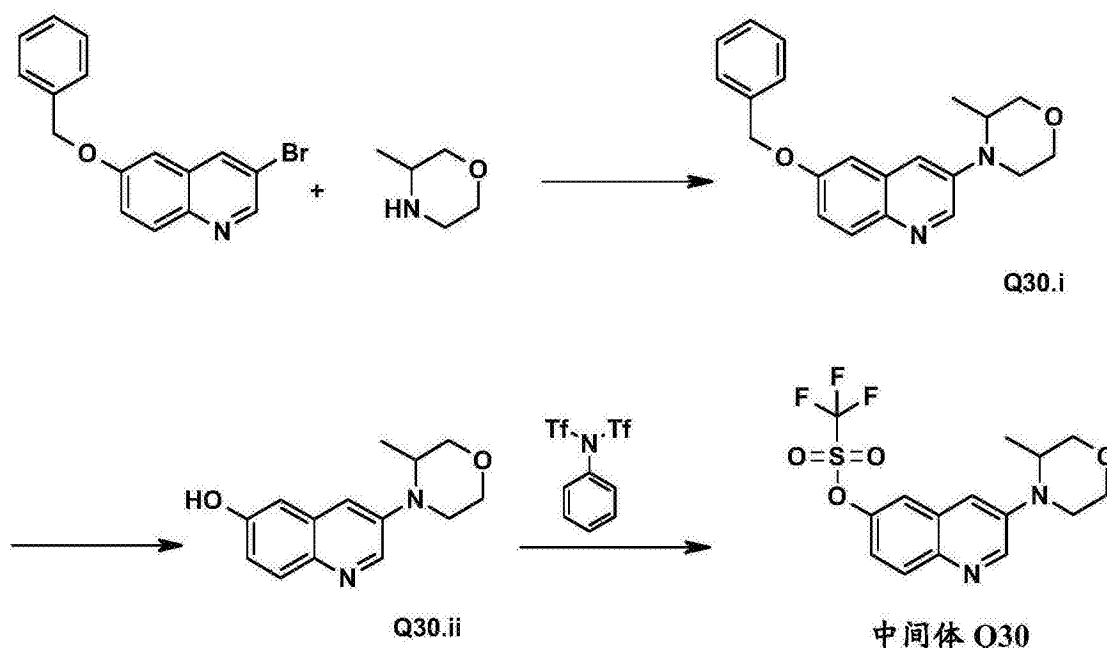
[1146] 3-(叔-丁氧基羰基氨基) 喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q29)

[1147] 向 Q29.iii (0.3g, 1.153mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入 NaH (60%, 0.055g, 2.305mmol), 于 rt 搅拌 30min, 然后加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)-甲磺酰胺 (0.494g, 1.383mmol), 于 rt 搅拌混合物 3h, 然后用 1ml 水淬灭反应物, 用 DCM (10ml×4) 萃取, 合并的有机相用 10ml 水和 10ml 盐水依次洗涤, 有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 然后过滤并浓缩, 得到粗品产物, 将其经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=40/1), 得到目标化合物, 为白色固体 (0.3g, 66.3% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=393$, $t_R=2.79\text{min}$ 。

[1148] 中间体 Q30

[1149] 3-(3-甲基吗啉代) 喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1150]



[1151] 4-(6-(苄基氧基) 喹啉-3-基)-3-甲基吗啉 (Q30.i)

[1152] 向中间体 B (1.0g, 3.18mmol)、3-甲基吗啉 (0.966g, 9.55mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.291g, 0.318mmol)、xantphos (0.368g, 0.637mmol) 和 K^tBu (0.714g, 6.37mmol) 的甲苯 (30ml) 混合物中通入氩气 10min., 于 100℃ 搅拌反应物 8h, 冷却并减压浓缩。将残留物溶于 50ml EtOAc, 用水和盐水洗涤, 有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到目标化合物, 为浅黄色固体 (800mg, 60.9% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=335$, $t_R=2.53\text{min}$ 。

[1153] 3-(3-甲基吗啉代) 喹啉-6-醇 (Q30.ii)

[1154] 向 Q30.i (800mg, 2.392mmol) 的甲醇 (200ml) 溶液中加入 10% 披钨炭

(255mg, 0.239mmol), 于 rt、 H_2 (1atm) 环境中搅拌反应混合物 3h, 通过硅藻土过滤除去 Pd/C, 浓缩滤液, 得到目标化合物 (600mg, 73.9% 产率), 为浅黄色固体, 该粗品产物不经进一步纯化直接使用。LCMS (方法 B): $[M+H]^+=245$, $t_R=1.42\text{min}$ 。

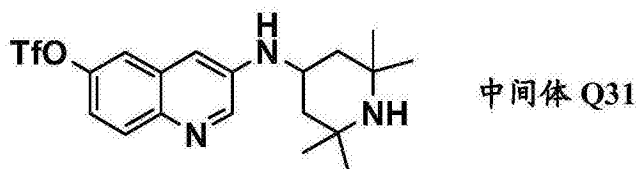
[1155] 3-(3-甲基吗啉代) 喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q30)

[1156] 向 Q30.i (200mg, 0.819mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入 NaH (60%, 65.5mg, 1.637mmol), 于 rt 搅拌 30min, 加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)-甲磺酰胺 (585mg, 1.637mmol), 于 rt 搅拌混合物 3h, 加入水 (1mL), 混合物用 DCM 萃取 (10ml $\times$ 4), 用水和盐水洗涤合并的有机相, Na_2SO_4 经干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品产物, 该粗品产物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=40/1), 得到目标化合物, 为棕色油状物 (100mg, 32.5% 产率)。LCMS (方法 B): $[M+H]^+=377$, $t_R=2.62\text{min}$ 。

[1157] 中间体 Q31

[1158] 3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基氨基) 喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1159]

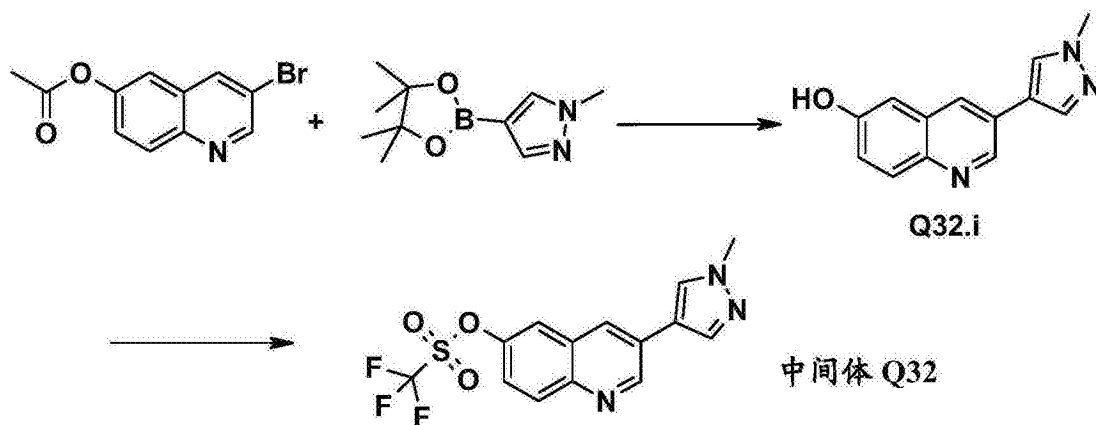


[1160] 根据与中间体 Q30 所述相同的方法, 由中间体 B 制备目标化合物。LCMS (方法 B): $[M+H]^+=432$, $t_R=2.03\text{min}$ 。

[1161] 中间体 Q32

[1162] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1163]



[1164] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-醇 (Q32.i)

[1165] 向中间体 A (1.8g, 6.76mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (1.548g, 7.44mmol)、 Na_2CO_3 (2.151g, 20.29mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (0.782g, 0.676mmol) 的 DMF (10ml) 混合物中通入氩气 10min, 然后于 90 $^{\circ}C$ 加热混合物 5h, 冷却至 rt, 用 EtOAc (40ml) 稀释混合物, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物从 EtOAc 中重结晶, 得到目标化合物, 为浅灰色固体 (1.1g, 65% 产率)。 ^1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.90 (s, 3H)。LCMS (方法

B): $[M+H]^+ = 226$, $t_R = 1.41 \text{ min}$ 。

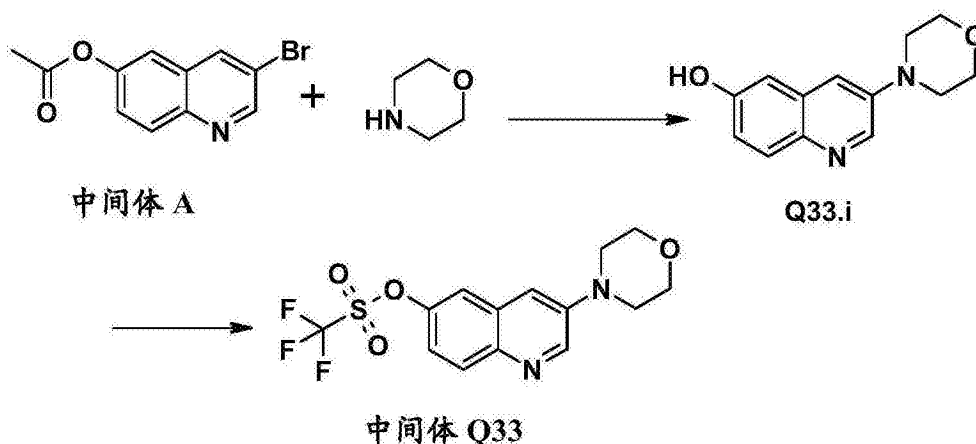
[1166] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯(中间体 Q32)

[1167] 将 Q32.i (0.9g, 4.00mmol) 溶于吡啶 (8ml) 中, 将溶液冷却至 0°C , 加入三氟甲磺酸酐 (1.353g, 4.79mmol), 温热反应物至 rt, 于 rt 搅拌 10h, 反应物用饱和的 NaHCO_3 溶液淬灭, 用 DCM (20ml $\times$ 3) 萃取, 用水和盐水洗涤合并的有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 残留物从 EtOAc 中重结晶, 得到目标化合物, 为灰色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10 (t, 2H), 7.76 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H)。LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 358$, $t_R = 2.43 \text{ min}$ 。

[1168] 中间体 Q33

[1169] 3-吗啉代喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1170]



[1171] 3-吗啉-4-基喹啉-6-醇 (Q33.i)

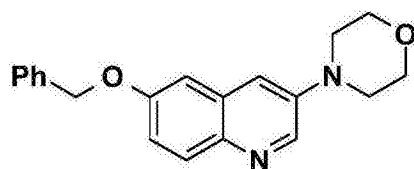
[1172] 向中间体 A (0.8g, 3.01mmol)、吗啉 (1.048g, 12.03mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.275g, 0.301mmol)、xantphos (0.305g, 0.602mmol) 和 KO^tBu (0.337g, 3.01mmol) 的甲苯 (15ml) 混合物中通入 N_2 15min, 然后于 100°C 、MW 照射下加热 5h, 用饱和的 NaHCO_3 溶液淬灭反应物, 用 DCM/IPA 萃取 (10ml, v/v=3/1) 水相 3 次。合并的萃取物经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 残留物经硅胶色谱纯化, 得到目标化合物 (0.31g, 40.3% 产率)。LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 231$, $t_R = 1.1 \text{ min}$ 。

[1173] 3-吗啉-4-基喹啉-6-基三氟甲磺酸酯(中间体 Q33)

[1174] 于 0°C 向 Q33.i (300mg, 1.303mmol) 的吡啶 (5ml) 溶液中加入 Tf_2O (441mg, 1.563mmol), 然后于 rt 搅拌混合物 20h, 用 60% NaHCO_3 水溶液淬灭反应物, 水相用 DCM 萃取三次 (20ml $\times$ 3), 用水洗涤合并的萃取物, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到目标化合物, 为棕色固体 (0.22g, 37.3% 产率), 该物质不经进一步纯化直接使用。LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.49 \text{ min}$ 。

[1175] 或者, 根据中间体 Q10 和 Q28 所述的方法, 由中间体 B, 经由 6-苄基氧基-3-吗啉-4-基-喹啉 (quinol) (Q33.ii) 制备中间体 Q33。

[1176]

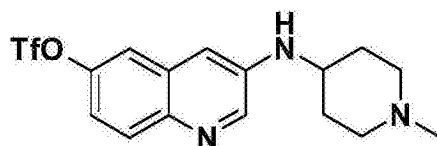


Q33.ii

[1177] 中间体 Q34

[1178] 三氟甲烷磺酸 3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-喹啉-6-基酯

[1179]



中间体 Q34

[1180] 根据与中间体 Q10.i 所述相同的方法,由中间体 B 和 4-氨基-1-甲基哌啶制备 6-苄基氧基-喹啉-3-基-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺 (Q34.i)。LCMS(方法 O): $[M+H]^+=248$, $t_R=1.38\text{min}$ 。

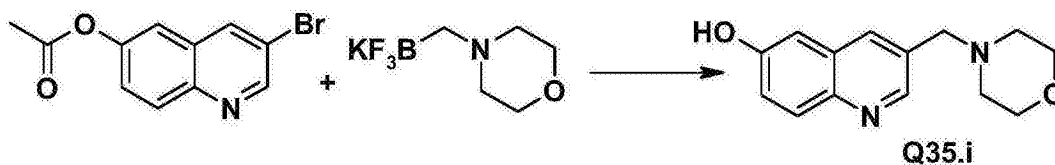
[1181] 根据与中间体 Q10.ii 所述相同的方法,由 Q34.i 制备 3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (Q34.ii)。LCMS(方法 O): $[M+H]^+=258$, $t_R=0.92\text{min}$ 。

[1182] 根据与中间体 Q10 所述相同的方法,由 Q34.ii 制备 3-(4-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q34)。LCMS(方法 O): $[M+H]^+=390$, $t_R=1.35\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.49(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 3.62(m, 1H), 3.28(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.26(m, 2H), 1.75(m, 2H)。

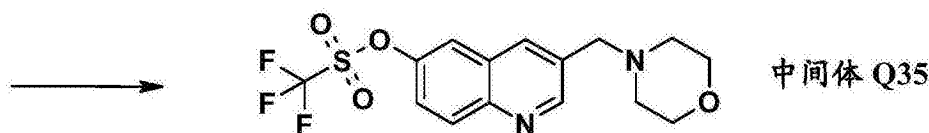
[1183] 中间体 Q35

[1184] 3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1185]



Q35.i



中间体 Q35

[1186] 3-(吗啉代甲基)喹啉-6-醇 (Q35.i)

[1187] 向 Cs_2CO_3 (4.75g, 14.49mmol)、中间体 A (1.285g, 4.83mmol) 和三氟硼酸盐 (1g, 4.83mmol) 的 THF (15ml) 混合物中通入 N_2 10min., 然后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.033g, 0.145mmol), 于 80°C 搅拌混合物 20h, 用水稀释该混合物, 分离有机相, 浓缩水相, 真空干燥, 得到目标化合物, 为黄色固体, 该固体不经进一步纯化直接用于下一个步骤 (440mg, 33.6% 产率)。LCMS(方法 B): $[M+H]^+=245$, $t_R=0.44\text{min}$ 。

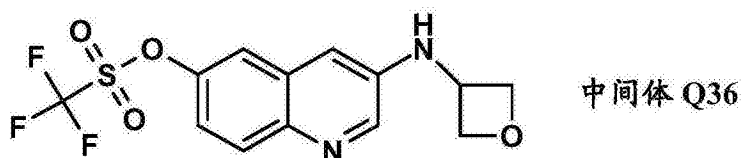
[1188] 3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (中间体 Q35)

[1189] 向 3-(吗啉代甲基)喹啉-6-醇(400mg, 1.637mmol) 的吡啶(5ml) 溶液中加入三氟甲磺酸酐(462mg, 1.637mmol), 于 rt 搅拌混合物 8h, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭反应物, 水相用 DCM 萃取三次, 用水和盐水洗涤萃取物, 有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化得到目标化合物, 为黄色油状物(110mg, 16.1% 产率)。LCMS(方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=377$, $t_R=1.78\text{min}$ 。

[1190] 中间体 Q36

[1191] 3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

[1192]



[1193] 根据与中间体 Q30 所述相同的方法, 由中间体 B 和 3-氨基氧杂环丁烷制备目标化合物。LCMS(方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=349$, $t_R=2.50\text{min}$ 。

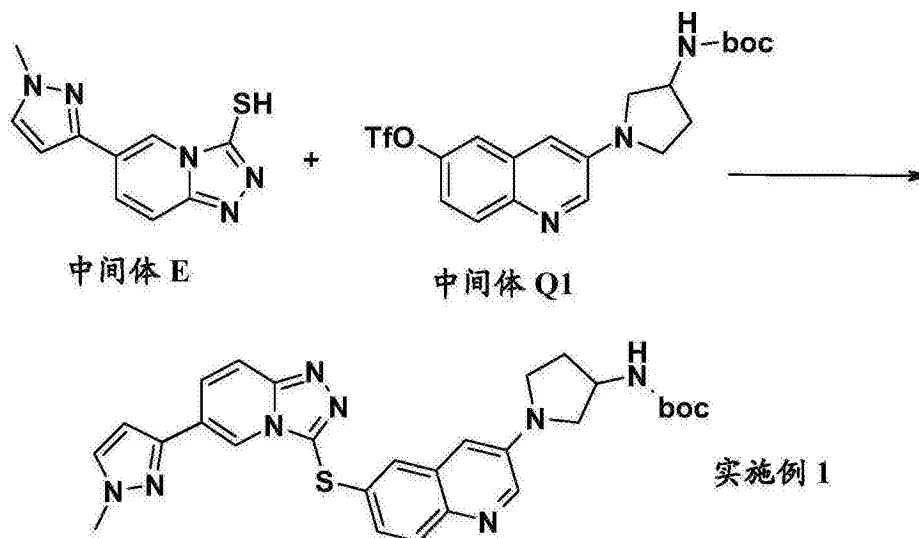
[1194] 实施例化合物的合成

[1195] 下面章节详细描述实施例化合物的合成。这些化合物及根据类似方法合成的其他示例化合物的鉴定数据在下面的表中给出。

[1196] 实施例 1(合成方法 1A)

[1197] 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[1198]

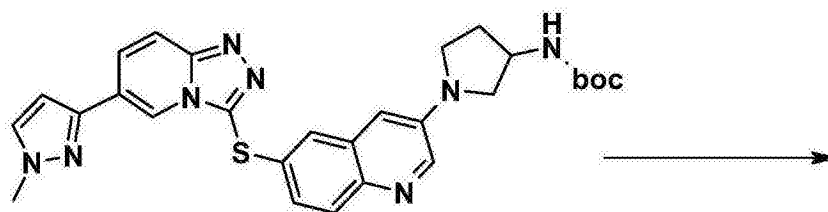


[1199] 向中间体 E(10mg, 0.043mmol)、中间体 Q1(20mg, 0.043mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.94mg, 2.17 μmol)、Xantphos(2.51mg, 4.33 μmol) 和 DIPEA(0.015mL, 0.087mmol) 在 DMF(0.5mL) 中的混合液中通入氩气 20min, 于 100°C 加热得到的混合物过夜, 然后冷却至 rt, 过滤并减压浓缩滤液, 残留物经制备性 HPLC 纯化, 得到为黄色固体的目标化合物(15mg, 产率 57%)。[方法 1A]

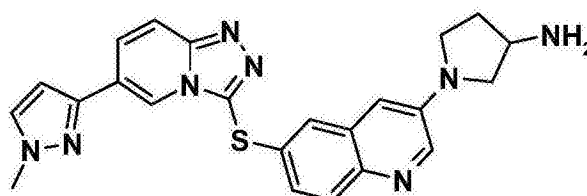
[1200] 实施例 2(合成方法 1B)

[1201] 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)

喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺
[1202]



实施例 1



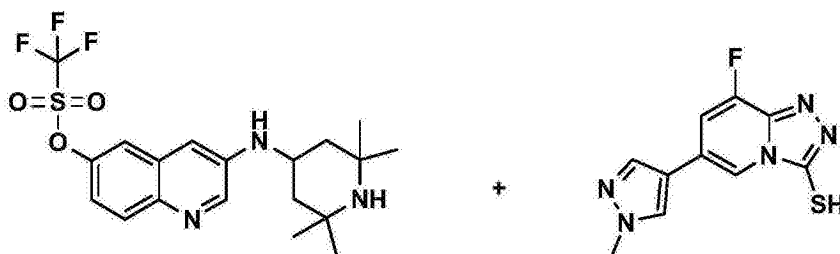
实施例 2

[1203] 在冰浴中向实施例 1 (14mg, 0.026mmol) 的 DCM (2.0mL) 溶液中滴加 TFA (0.5mL), 于 rt 搅拌混合物 2 小时, 然后用饱和的 NaHCO_3 碱化, 减压浓缩得到的溶液, 残留物经制备性 HPLC 纯化, 得到为黄色固体的目标化合物 (9mg, 产率 71%)。[方法 1B]

[1204] 实施例 7 (方法 2)

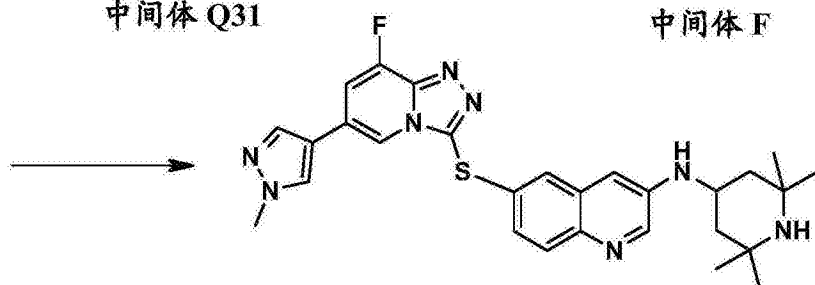
[1205] 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺

[1206]



中间体 Q31

中间体 F



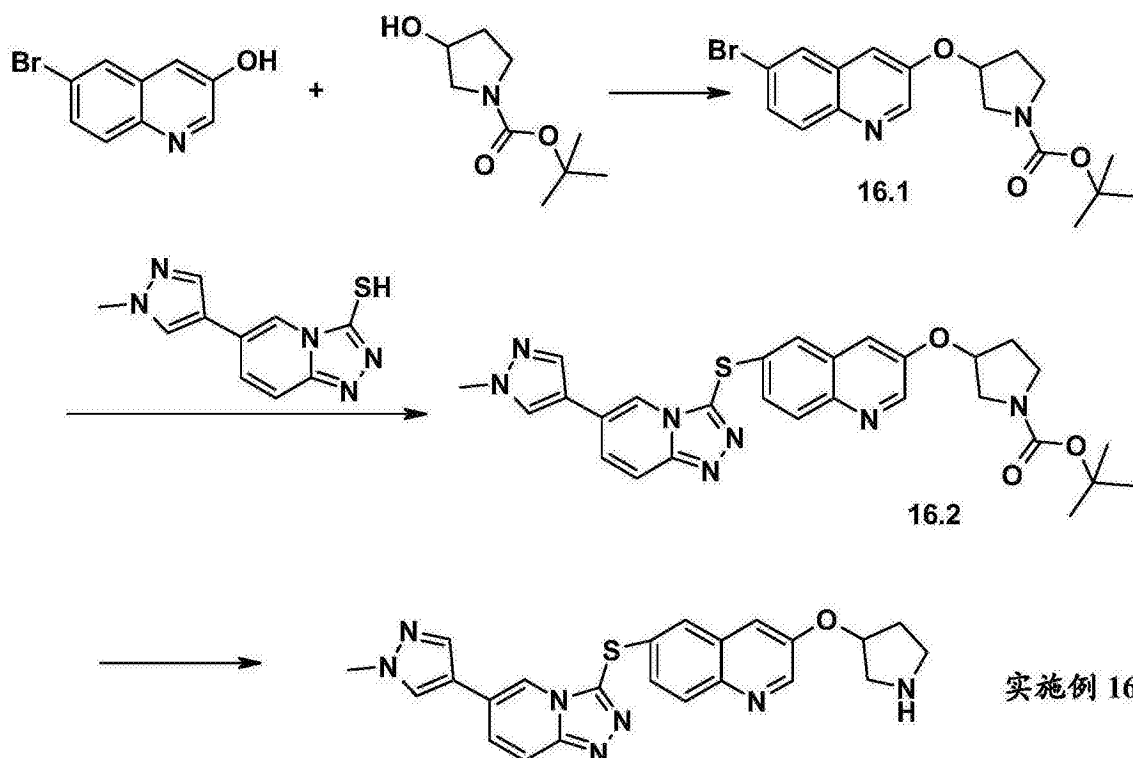
实施例 7

[1207] 向中间体 Q31 (100mg, 0.232mmol)、中间体 F (57.8mg, 0.232mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.22mg, 0.023mmol)、xantphos (26.8mg, 0.046mmol) 和 DIPEA (0.081ml, 0.464mmol) 在 DMF (5ml) 中的混合物通入氩气 10min, 然后密封反应管, 于 100°C 在 MW 照射下加热 1h, 减压除去溶剂, 残留物经制备性 HPLC 纯化, 得到为浅黄色固体的目标化合物 (60mg, 48.8% 产率)。[方法 2]

[1208] 实施例 16 (参比化合物)

[1209] 6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-3-(吡咯烷-3-基氧基)-喹啉

[1210]



[1211] 3-(6-溴喹啉-3-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁酯 (16.1)

[1212] 于 0℃, 向 6-溴喹啉-3-醇 (500mg, 2.232mmol)、3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔-丁酯 (418mg, 2.232mmol) 和三磷 (875mg, 3.35mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入 DEAD (0.424ml, 2.68mmol), 然后于 50℃、N₂ 环境中搅拌混合物 6h, 用乙醚稀释混合物并过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶色谱纯化, 用 Hex/EA (100%t - 95%) 洗脱, 得到目标化合物 (650mg, 67% 产率), 为棕色凝胶状物。

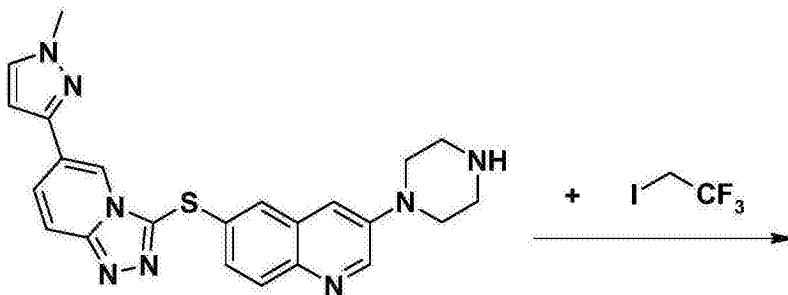
[1213] 采用与实施例 1 (方法 1A) 相同的方法, 合成 3-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基氧基}-吡咯烷-1-甲酸叔-丁酯 (16.2)。(68mg, 41% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。LCMS (方法 B): [M+H]⁺=544, t_R=2.20min。

[1214] 通过于 rt 搅拌 16.2 (40mg, 0.074mmol) 的 MeOH (含有 10% HCl) 溶液约 2h 获得 6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-3-(吡咯烷-3-基氧基)-喹啉 (实施例 16)。除去溶剂, 残留物经制备性 HPLC 纯化, 得到为白色固体的目标化合物 (20mg, 61% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。LCMS (方法 B): [M+H]⁺=444, t_R=1.69min。

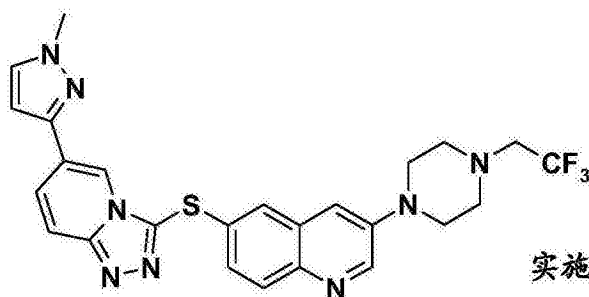
[1215] 实施例 28 (方法 1C)

[1216] 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)喹啉

[1217]



实施例 27



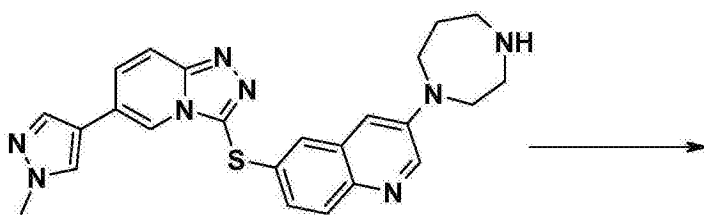
实施例 28

[1218] 将 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(哌嗪-1-基)喹啉 (实施例 27 - 参见下表) (12mg, 0.027mmol)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (56.9mg, 0.271mmol) 和 DIPEA (17.5mg, 0.136mmol) 的 DMF (1mL) 悬浮液密封在微波瓶中并于 120℃ 加热 6 小时。除去溶剂, 残留物经制备性 HPLC 纯化, 得到为黄色固体的目标化合物 (3mg, 产率 20%)。[方法 1C]

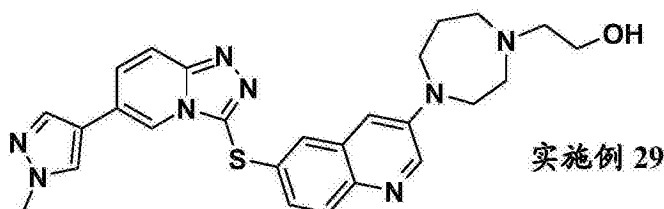
[1219] 实施例 29 (方法 1D)

[1220] 2-(4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)乙醇

[1221]



实施例 19



实施例 29

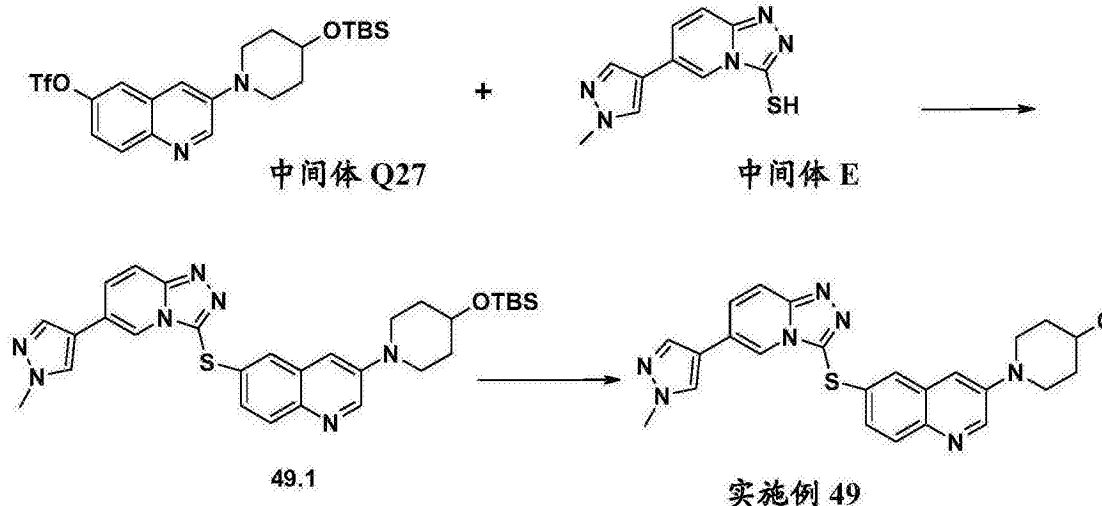
[1222] 于 rt, 搅拌 3-(1,4-二氮杂环庚-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉 (实施例 19 - 参见下表) (15mg, 0.033mmol)、2-溴乙醇 (12.33mg, 0.099mmol) 和 K₂CO₃ (9.08mg, 0.066mmol) 在

DMF (0.5ml) 中的混合液 24hr, 混合物经制备性 HPLC 纯化, 得到目标化合物 (6mg, 产率 36%)。[方法 1D]

[1223] 实施例 49

[1224] 1-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇

[1225]



[1226] 3-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉 (49.1)

[1227] 根据与实施例 1 所述相同的合成方法, 采用中间体 Q27 和中间体 E 制备目标化合物。LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 571$, $t_R = 3.20$ 。

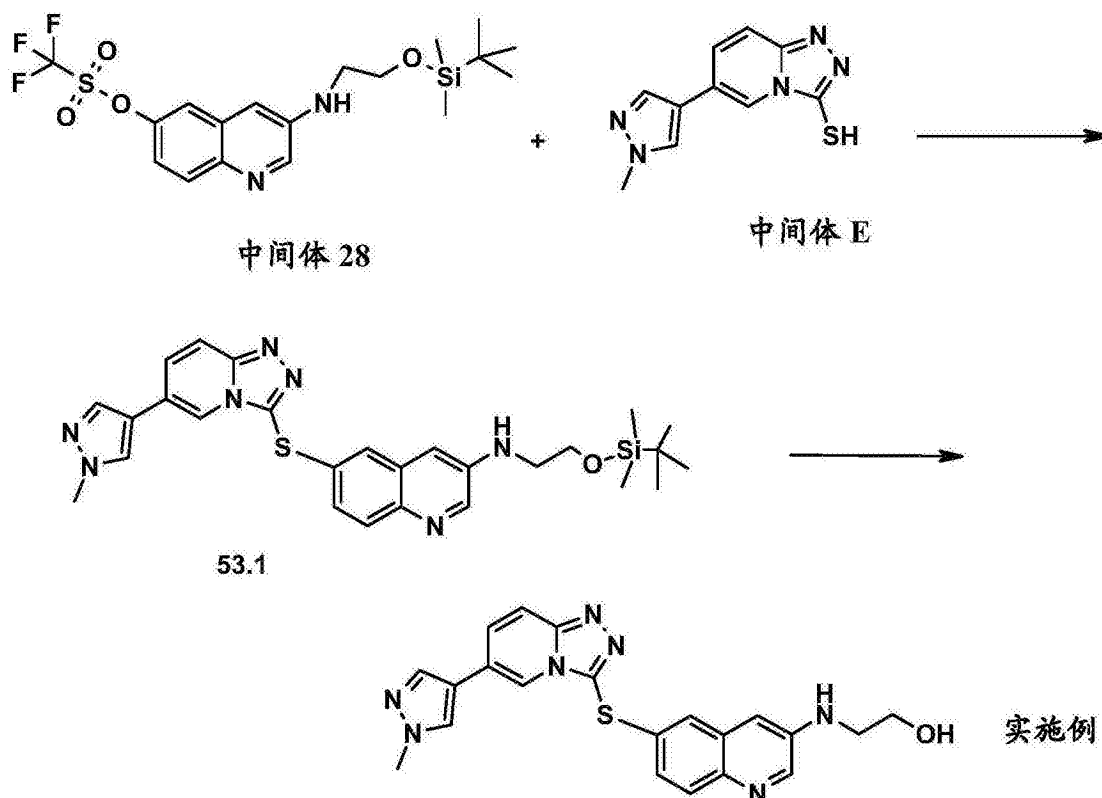
[1228] 1-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇 (实施例 49) (方法 1E)

[1229] 向化合物 (49.1) (48.5mg, 0.085mmol) 的 MeOH (2mL) 溶液中加入 HCl 的 MeOH 溶液 (1M) (5mL, 5.00mmol)。于 rt 搅拌反应混合物, 用饱和的 NaHCO_3 溶液淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 浓缩, 通过 biotage 经硅胶快速色谱纯化, 采用 0 – 10% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度洗脱, 得到目标化合物 (38mg, 0.083mmol, 98% 产率)。[方法 1E]

[1230] 实施例 53 (方法 3)

[1231] 2-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇

[1232]



[1233] N-(2-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺 (53.1)

[1234] 向中间体 Q28 (0.2g, 0.444mmol)、中间体 E (0.103g, 0.444mmol)、xantphos (0.051g, 0.089mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.041g, 0.044mmol) 和 DIPEA (0.155ml, 0.888mmol) 的 DMF (10ml) 混合液中通入 Ar 气 10min, 然后于 110℃ 在 MW 照射下搅拌反应混合物 1h, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=40/1), 得到目标化合物 (0.1g, 42.4% 产率), 为棕色油状物。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=532$, $t_R=2.74\text{min}$ 。

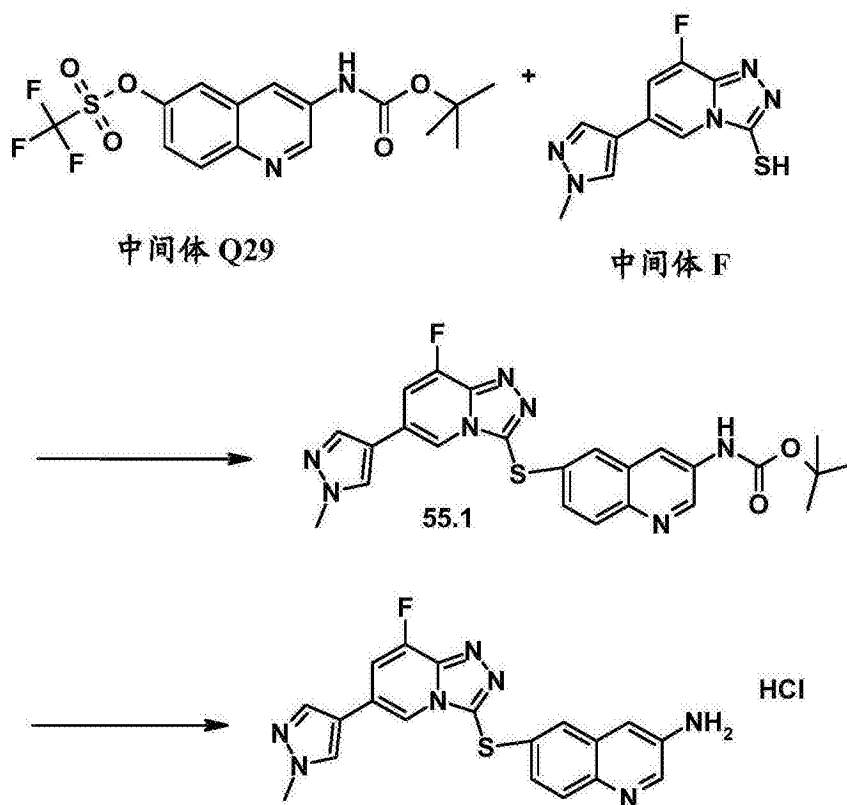
[1235] 2-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇 (实施例 53)

[1236] 向 (53.1) (100mg, 0.188mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入 TBAF (98mg, 0.376mmol), 于 rt 搅拌反应混合物 3h, 然后减压除去溶剂, 将残留物溶于 30ml DCM, 依次用水 (10ml $\times$ 3) 和盐水 (10ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤并浓缩, 残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=10/1), 得到为浅黄色固体的目标化合物 (22mg, 28% 产率)。[方法 3]

[1237] 实施例 55 (方法 4)

[1238] 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐

[1239]



实施例 55

[1240] 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基甲酸叔-丁酯 (55.1)

[1241] 向中间体 Q29 (0.2g, 0.510mmol)、中间体 F (0.127g, 0.510mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.047g, 0.051mmol)、xantphos (0.059g, 0.102mmol) 和 DIPEA (0.178ml, 1.019mmol) 的 DMF (10ml) 混合物中通入 Ar 10min, 密封反应管, 于 110°C MW 照射下加热 1h, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=40/1), 得到为棕色油状物的目标产物 (0.12g, 47.9% 产率)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=492$, $t_R=2.52\text{min}$ 。

[1242] 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐 (实施例 55)

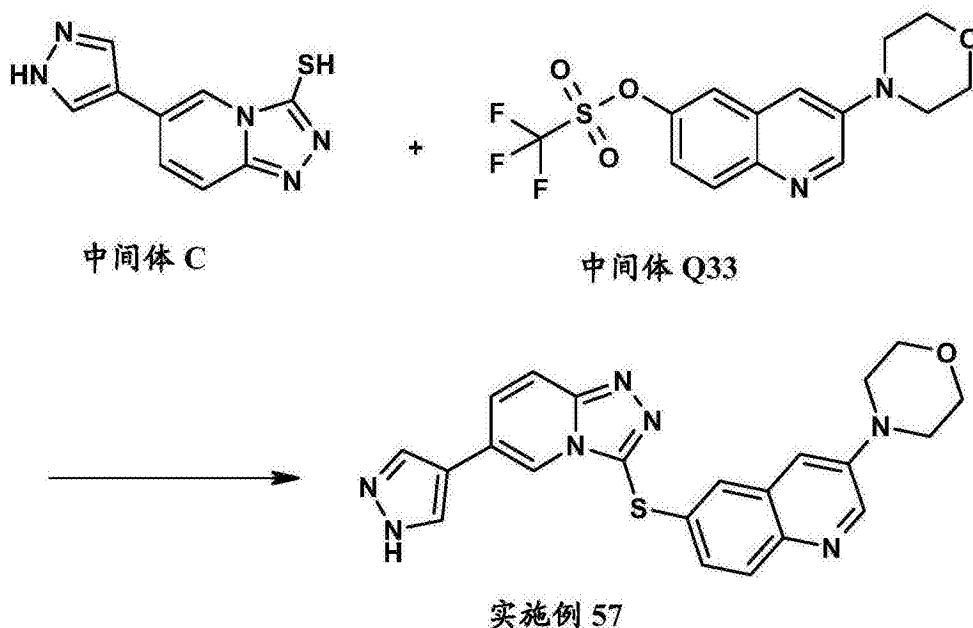
[1243] 将 (55.1) (0.12g, 0.244mmol) 溶于 HCl 溶液 (4M 的 MeOH 溶液, 20ml, 0.08mol) 中, 于 rt 搅拌反应混合物 2h, 减压除去溶剂, 得到为黄色固体的目标产物 (60mg, 62.8% 产率)。

[方法 4]

[1244] 实施例 57 (方法 5)

[1245] 4-(6-(8-氟-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉

[1246]

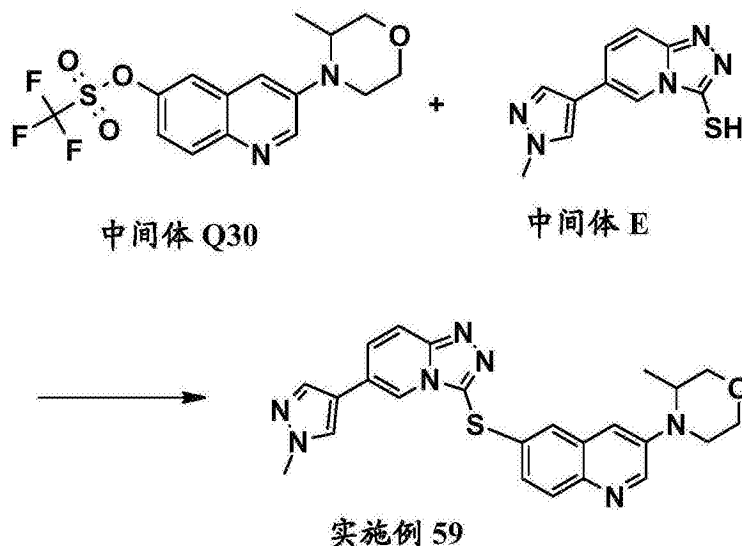


[1247] 向中间体 C(100mg, 0.460mmol)、中间体 Q33(167mg, 0.460mmol)、xantphos(53.3mg, 0.092mmol)、Pd₂(dba)₃(42.2mg, 0.046mmol)、DIPEA(0.161ml, 0.921mmol) 的 DMF(10ml) 混合物中通入氩气 10min, 然后密封反应管, 于 110℃ 在 MW 照射下加热 1h, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=40/1), 得到为黄色固体的目标化合物 (45mg, 23% 产率)。[方法 5]

[1248] 实施例 59(方法 6)

[1249] 3-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-吗啉

[1250]

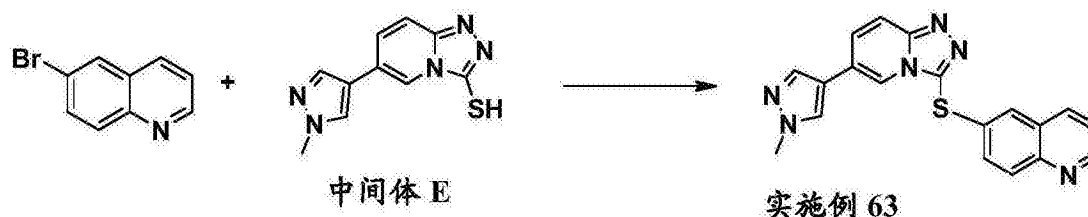


[1251] 向中间体 Q30 (100mg, 0.266mmol)、中间体 E (61.5mg, 0.266mmol)、xantphos (30.7mg, 0.053mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24.33mg, 0.027mmol) 和 DIPEA (0.093ml, 0.531mmol) 的 DMF (5ml) 混合物中通入氩气 10min, 然后密封反应管, 于 110℃ 在 MW 照射下加热 1h, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH=40/1), 然后经制备性 HPLC 纯化, 得到为白色固体的目标化合物 (40mg, 32.9% 产率)。[方法 6]

[1252] 实施例 63 (参比实施例)

[1253] 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[1254]

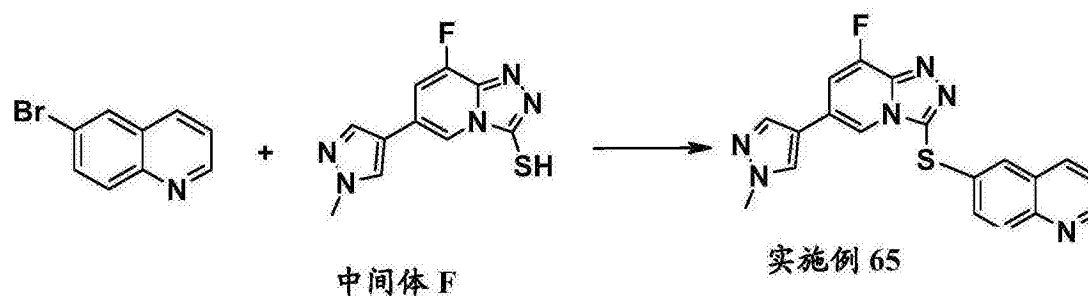


[1255] 向 6-溴喹啉 (72.0mg, 0.346mmol)、中间 体 E (80mg, 0.346mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.7mg, 0.035mmol)、xantphos (40.0mg, 0.069mmol) 和 DIPEA (0.242ml, 1.384mmol) 的 DMF (10ml) 混合物中通入 N_2 15min, 于 100℃ 在 MW 照射下搅拌反应物 2h, 浓缩混合物, 获得的残留物经硅胶色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱 (100% — 90%), 得到为黄色固体的目标化合物 (63mg, 45.7% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.98 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=359$, $t_R=2.0\text{min}$ 。

[1256] 实施例 65 (参比实施例)

[1257] 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉

[1258]

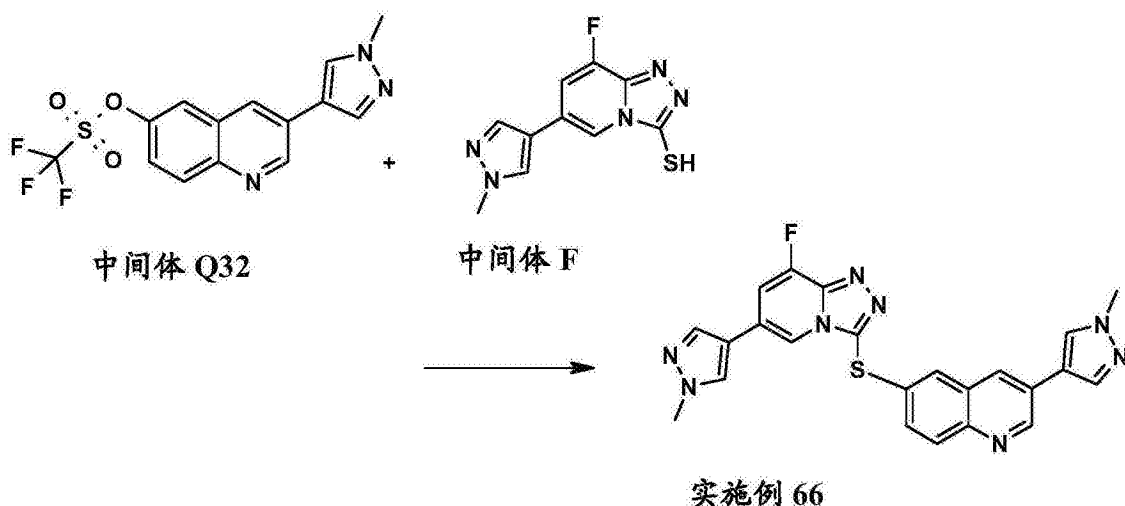


[1259] 向 中间 体 F (40mg, 0.160mmol)、6-溴喹啉 (33.4mg, 0.160mmol)、xantphos (18.57mg, 0.032mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.69mg, 0.016mmol) 和 DIPEA (0.111ml, 0.642mmol) 的 DMF (5ml) 混合物中通入 N_2 15min, 然后于 MW 照射下加热至 120℃ 5h, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱 (100% — 90%), 得到为微棕色固体的目标化合物 (20mg, 29.8% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=377$, $t_R=1.95\text{min}$ 。

[1260] 实施例 66 (参比实施例)

[1261] 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉

[1262]

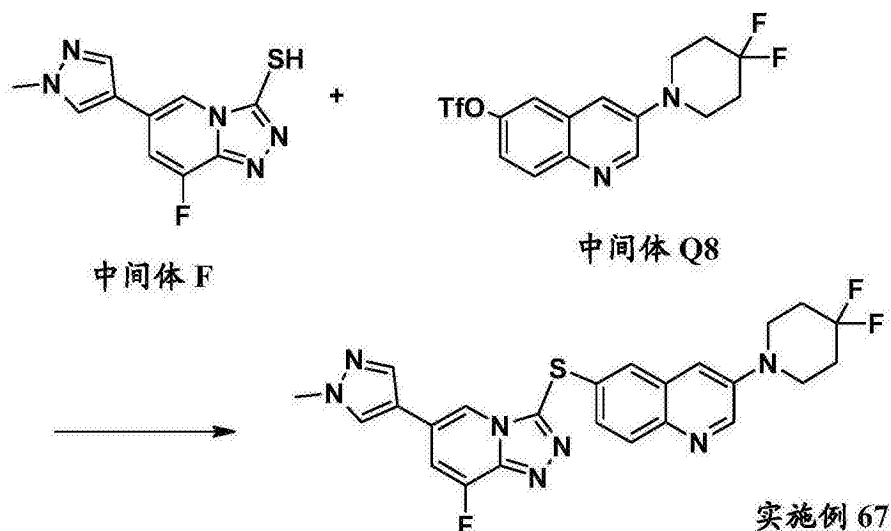


[1263] 向中间体 F(30mg, 0.120mmol)、中间体 Q32(43.0mg, 0.120mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.01mg, 0.012mmol)、xantphos(13.93mg, 0.024mmol) 和 DIPEA(0.084ml, 0.481mmol) 的 DMF(0.5ml) 混合物中通入 N_2 15min, 于 105℃ 在 MW 照射下加热混合物 5h, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱 (100% – 90%), 得到为白色固体的目标化合物 (20mg, 32.8% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm9.14(s, 1H), 9.50(s, 1H), 8.34(s, 3H), 8.03(d, 2H), 7.94(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.58(d, 1H), 3.90(s, 3H), 3.83(s, 3H)。LCMS(方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=457$, $t_R=2.10\text{min}$ 。

[1264] 实施例 67(方法 8)

[1265] 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉

[1266]



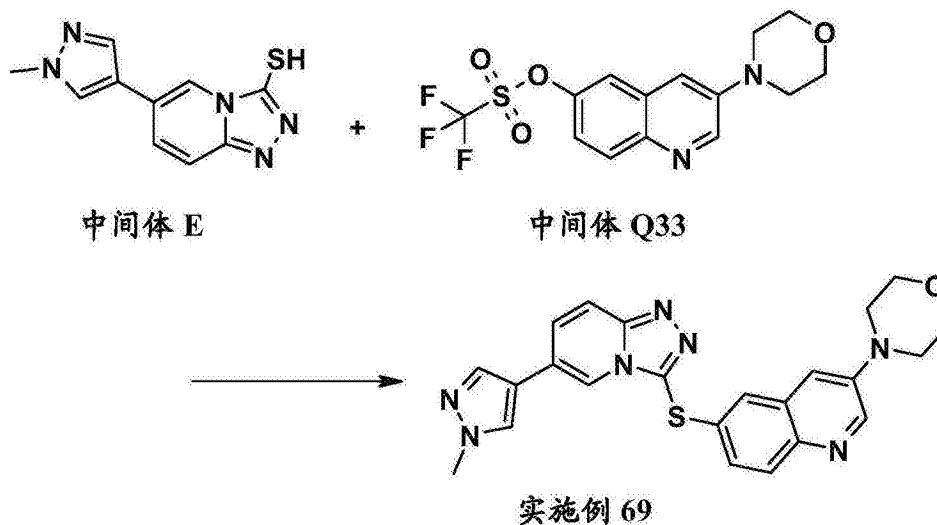
[1267] 向中间体 F(62.9mg, 0.252mmol)、中间体 Q8(100mg, 0.252mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.10mg, 0.025mmol)、xantphos(29.2mg, 0.050mmol) 和 DIPEA(0.132ml, 0.757mmol) 的 DMF(3ml) 混合物中通入氩气 10min, 然后在微波照射下将混合物加热至 100℃ 45min, 除去溶剂, 残留物经制备性 HPLC 纯化, 得到白色固体 (35mg, 28% 产率)。

[1268] [方法 8]

[1269] 实施例 69(方法 9)

[1270] 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)噻啉-3-基)吗啉

[1271]

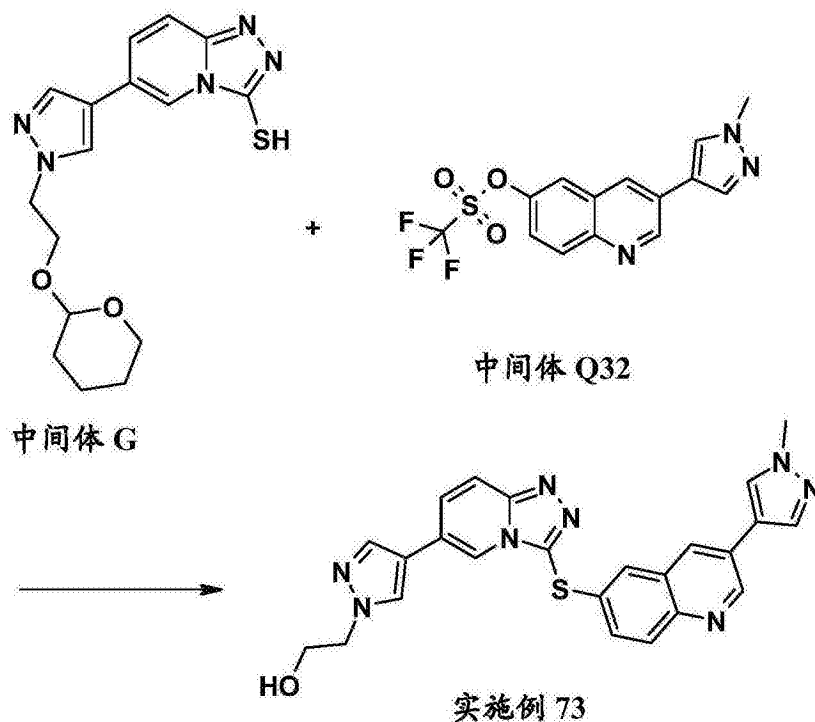


[1272] 向中间体 E (1.27g, 5.52mmol)、中间体 Q33 (2g, 5.52mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (505mg, 0.55mmol)、xantphos (639mg, 1.10mmol) 和 DIPEA (2.41ml, 13.8mmol) 的 DMF (20ml) 混合物中通入 N_2 15min, 然后于 100℃ 加热 8h, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化, 用 MeOH 的 DCM 溶液洗脱 (0 — 10%), 得到为黄色固体的目标化合物 (1.35g, 55% 产率)。[方法 9]

[1273] 实施例 73(参比化合物)

[1274] 2-(4-(3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[1275]

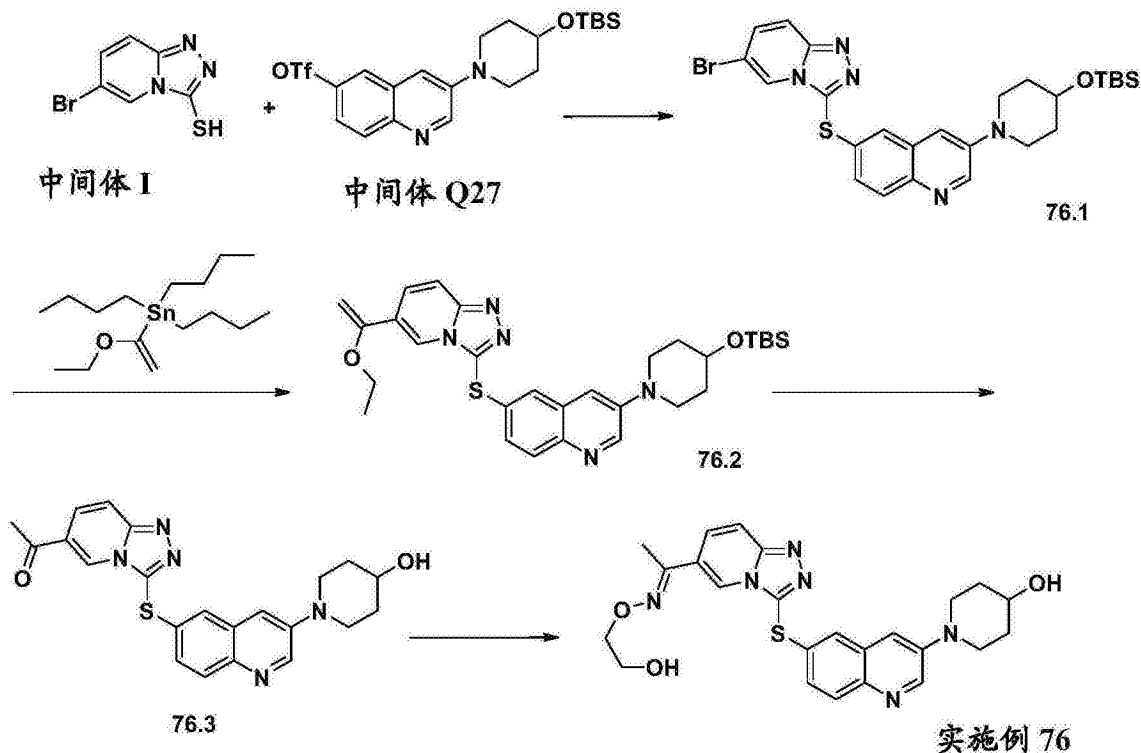


[1276] 采用与实施例 2 所述相同的合成方法制备目标化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.37 (m, 3H), 8.12 (m, 5H), 4.34 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.94 (t, 2H)。LCMS (方法 B): $[\text{M}+\text{H}]^+=469$, $t_R=2.0\text{min}$ 。

[1277] 实施例 76 (方法 10, 根据流程 2)

[1278] 1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-乙酮 O-(2-羟基乙基)脞

[1279]



[1280] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)-3-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)喹啉 (76.1)

[1281] 向中间体 I (500mg, 2.173mmol) 和中间体 Q27 (1066mg, 2.173mmol) 的 DMF (8ml) 溶液中加入 xantphos (251mg, 0.435mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (199mg, 0.217mmol) 和 DIEA (1.139ml, 6.52mmol), 向管中通入氩气数分钟, 密封管, 加热至 100°C 5hr, 用 TLC 监测反应, 减压除去溶剂, 残留物经快速色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱 (40:1 ~ 20:1), 得到所需产物 (76.1), 为黄色粉末 (438mg, 产率 33.6%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

[1282] 3-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-6-((6-(1-乙氧基乙烯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉 (76.2)

[1283] 向 (76.1) (100mg, 0.175mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12.30mg, 0.018mmol) 的 1,4-二氧六环 (2ml) 溶液中通入氩气 5mins, 注射加入锡试剂 (95mg, 0.263mmol), 再向混合物中通入氩气 5mins, 密封管, 加热至 120°C 3hr, 用 TLC 监测反应, 蒸发溶剂, 残留物经快速色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱 (40:1 ~ 20:1), 得到纯的所需产物 (76.2), 为橙色油状物 (90mg, 产

率 90%)。¹H-NMR(400MHz, **CDCl₃**) δ ppm 8.73(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.57(s, 2H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.21(s, 1H), 4.68(s, 1H), 4.36(s, 1H), 3.88-3.98(m, 3H), 3.48-3.53(m, 2H), 3.18-3.23(m, 2H), 1.88-1.91(m, 2H), 1.66-1.74(m, 2H), 1.38(t, 3H), 0.91(s, 9H), 0.09(s, 6H)。

[1284] 1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮(76.3)

[1285] 于 rt, 向 (76.2) (90mg, 0.160mmol) 的 THF (2ml) 溶液中加入约 2N HCl (1mL), 继续搅拌混合物 30mins, 经 LCMS 和 TLC 检测反应, 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液中和反应溶液至 pH 为 8~9, 用 DCM 萃取三次, 用盐水洗涤合并的有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品产物, 经快速色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱 (40:1~20:1), 获得纯的为黄色固体的所需产物 (76.3) (42mg, 产率 62.5%)。¹H-NMR(400MHz, **MeOH-d₄**) δ ppm 8.95(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.39-7.43(m, 2H), 3.78-3.84(m, 1H), 3.68-3.74(m, 2H), 3.02-3.08(m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.98-2.01(m, 2H), 1.62-1.71(m, 2H)。LCMS(方法 A): [M+H]⁺=420.1, t_R=2.013min。

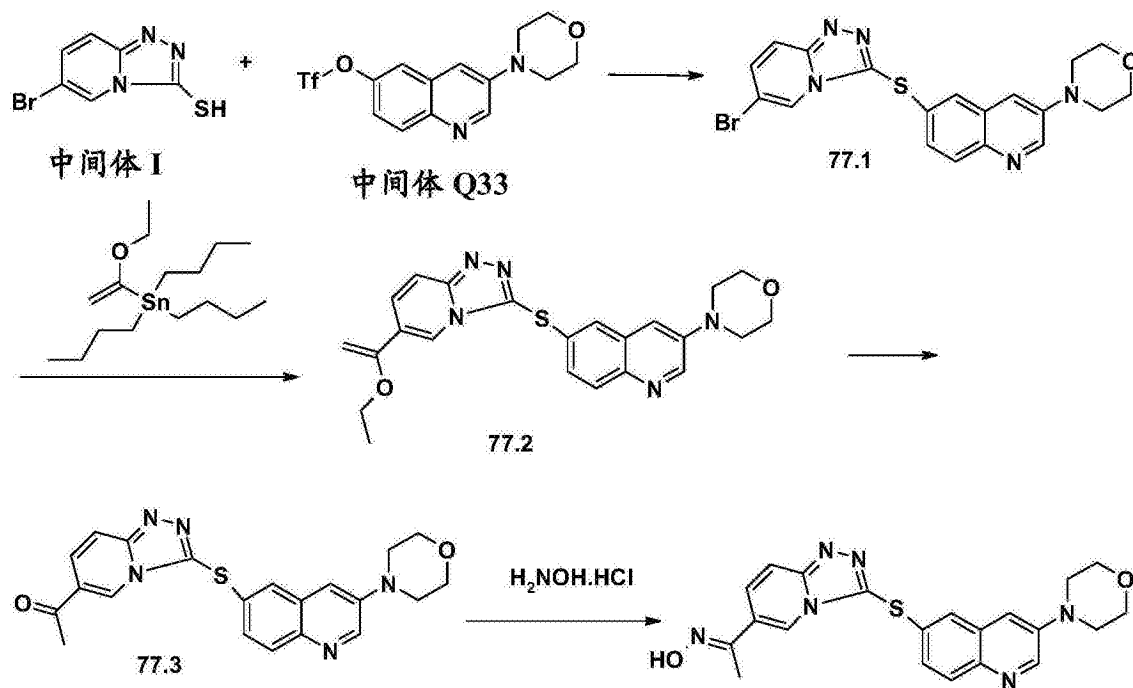
[1286] (E)-1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 0-(2-羟基乙基)脒(实施例 76)

[1287] 向 (76.3) (30mg, 0.072mmol) 和 2-(氨基氧基)乙醇 (6.06mg, 0.079mmol) 的 MeOH (3ml) 溶液中滴加 2N HCl, 密封管, 于 50℃ 搅拌过夜, 减压蒸发溶剂, 得到粗品所需产物, 为橙色油状物, 经色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱 (30:1~20:1), 获得为黄色固体的纯的所需产物 (25mg, 69.4%)。

[1288] 实施例 77(方法 11, 根据流程 2)

[1289] (E)-1-(3-((3-吗啉代喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脒

[1290]



实施例 77

[1291] 4-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)吗啉 (77.1)

[1292] 向微波管中加入中间 I (127mg, 0.552mmol)、中间 Q33 (200mg, 0.552mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50.5mg, 0.055mmol)、Xantphos (35.1mg, 0.061mmol) 和 DIPEA (143mg, 1.104mmol), 随后加入 DMF (8ml), 接着通入 N_2 5min, 密封并于 110 °C 微波照射 45min, 蒸发反应物至干燥, 残留物经快速色谱纯化 (CombiFlash, ISCO, 洗脱液: MeOH/DCM 0-15%), 得到目标化合物 (110mg, 产率 45.1%)。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=441.5$, $t_R=2.34\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.29 (br. s., 4H) 3.92 (br. s., 4H) 7.24 (br. s., 1H) 7.43 (t, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.77 (br. s., 1H)

[1293] 4-(6-((6-(1-乙氧基乙烯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)吗啉 (77.2)

[1294] 向 (77.1) (110mg, 0.249mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (17.45mg, 0.025mmol) 的 1,4-二氧六环 (4ml) 溶液中通入 N_2 5min, 加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (135mg, 0.373mmol), 再次向反应物中通入 N_2 5min, 密封。于 120 °C 搅拌密封管 2h。蒸发反应物至干燥, 残留物直接用于下一步骤。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=433.6$, $t_R=2.54\text{min}$ 。

[1295] 1-(3-((3-吗啉代喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 (77.3)

[1296] 将粗品 (77.2) 溶于 THF (20ml), 加入 1ml HCl (2N), 于 rt 搅拌混合物 10min, 用饱和的水 NaHCO_3 溶液中和, 蒸发至干燥, 残留物经柱色谱纯化 (CombiFlash-ISCO, 梯度洗脱液: DCM/MeOH 20/1-8/1, 40min), 得到目标化合物 (40mg, 产率 39.8%, 2步)。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=405.6$, $t_R=2.08\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.57 (s., 3H) 3.17-3.34 (t, 4H) 3.82-4.00 (t, 4H) 7.15 (d, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.88 (s, 2H) 7.93 (d, 1H) 8.76 (d, 1H) 8.7

8(s, 1H)

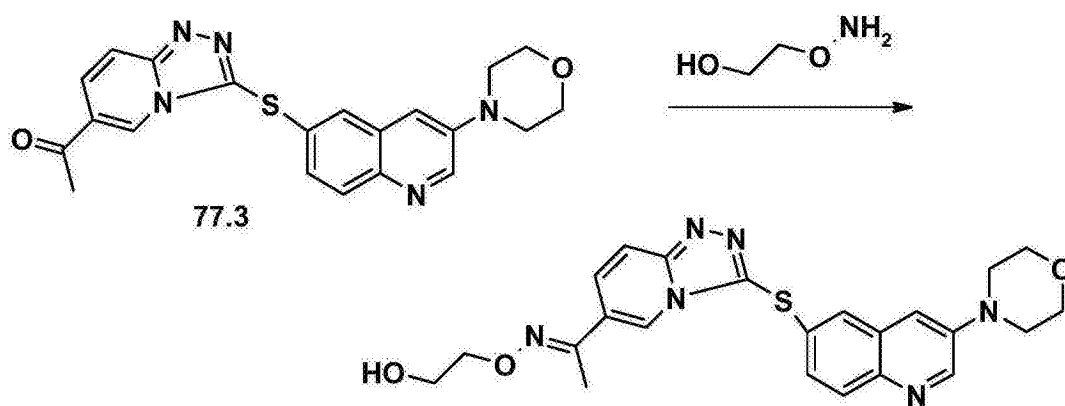
[1297] (E)-1-(3-((3-吗啉代喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮肟(实施例 77)

[1298] 向(77.3)(10mg, 0.025mmol)和羟胺盐酸盐(6.86mg, 0.099mmol)的EtOH(5ml)溶液中加入0.01ml HCl(2N),于80℃在密封管中搅拌混合物过夜,蒸发混合物至干燥,再溶于H₂O中,立即用NaHCO₃中和至pH约为9。快速过滤产生的沉淀物,将沉淀物溶于DCM/MeOH(10/1),用水再次洗涤,经Na₂SO₄干燥有机相,过滤并蒸发,得到目标化合物(6.8mg,产率60.1%)。

[1299] 实施例 78(方法 12)

[1300] (E)-1-(3-((3-吗啉代喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮O-(2-羟基乙基)肟

[1301]



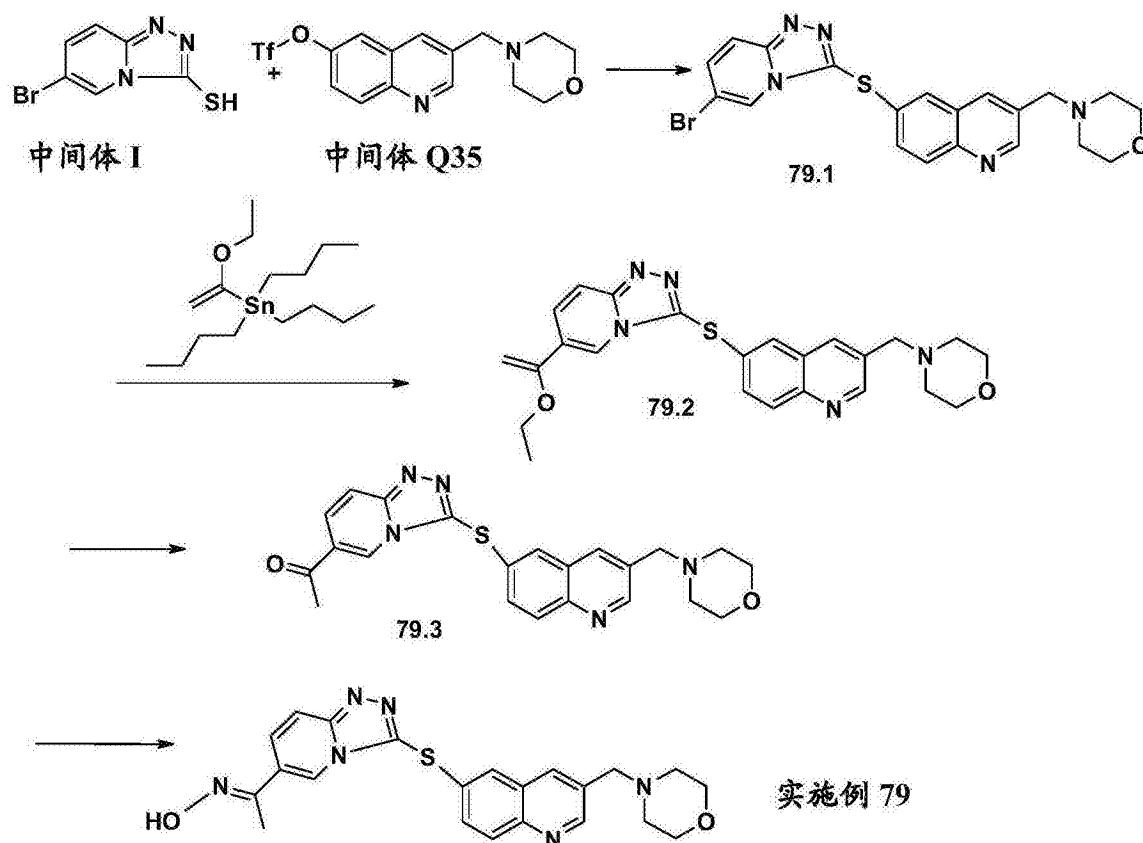
实施例 78

[1302] 向1-(3-((3-吗啉代喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮(77.3)(15mg, 0.037mmol)和2-(氨基氧基)乙醇(5.7mg, 0.074mmol)的EtOH(5ml)溶液中加入2滴HCl(2N),于80℃在密封管中搅拌混合物过夜,蒸发混合物至干燥,残留物用H₂O研磨,快速过滤产生的沉淀物并干燥,得到为HCl盐的目标化合物(11.1mg,产率55.8%)。

[1303] 实施例 79(方法 13,根据流程 2)

[1304] (E)-1-(3-(3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮肟

[1305]



[1306] 4-((6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)甲基)-吗啉 (79.1) (方法 13A)

[1307] 向微波管中加入中间体 I (200mg, 0.869mmol)、中间体 Q35 (327mg, 0.869mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80mg, 0.087mmol)、Xantphos (55.3mg, 0.096mmol) 和 DIPEA (225mg, 1.738mmol), 接着加入 DMF (6ml), 此后通入 N_2 5min, 密封并于 80℃ 搅拌 2h, 蒸发反应物至干燥, 残留物经快速色谱纯化 (CombiFlash, ISCO, 洗脱液: MeOH/DCM 0-15%), 得到目标化合物 (167mg, 产率 42.1%)。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=458.1$, $t_{\text{R}}=1.59\text{min}$ 。

[1308] 4-((6-((6-(1-乙氧基乙烯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)甲基)-吗啉 (79.2) (方法 13B)

[1309] 向 (79.1) (140mg, 0.307mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (32.3mg, 0.046mmol) 的 1,4-二氧六环 (6ml) 溶液中通入 N_2 5min, 加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (222mg, 0.614mmol), 反应管再强通入 N_2 5min 并密封。于 120℃ 搅拌密封管 2h, 蒸发反应物至干燥, 残留物经快速色谱纯化 (CombiFlash, ISCO, 洗脱液: MeOH/DCM 0-15%), 得到目标化合物 (62.8mg, 产率 45.7%)。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=448.1$, $t_{\text{R}}=3.09\text{min}$ 。

[1310] 1-(3-((3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮盐酸盐 (79.3) (方法 13C)

[1311] 将 (79.2) (62.8mg, 0.140mmol) 溶于 THF (10ml) 中, 加入 0.5ml HCl (2N), 于 rt 搅拌混合物 10min, 出现沉淀物, 加入 5ml MeOH, 溶液变澄清, 再搅拌混合物 10min, LCMS 显示原料完全消耗, 形成了约 20% 的二甲基缩醛副产物, 蒸发混合物至干燥, 直接用于下一步骤。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=420.0$, $t_{\text{R}}=2.12\text{min}$ 。

[1312] (E)-1-(3-(3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

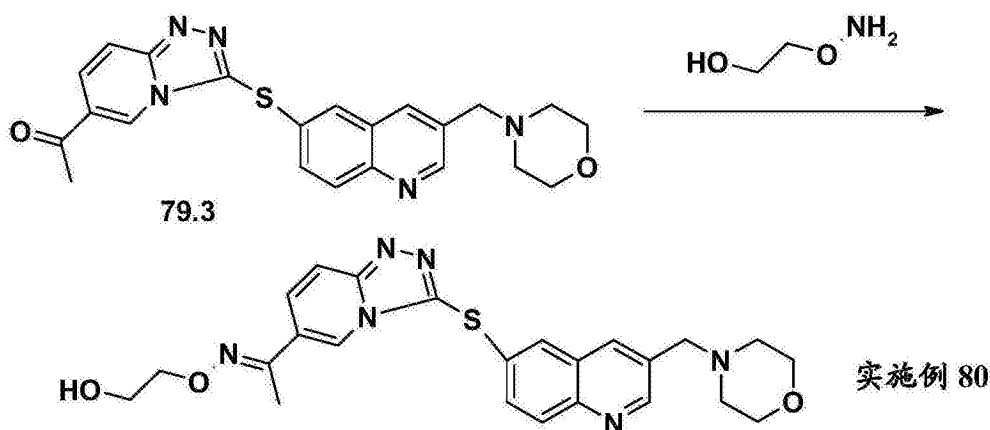
啉-6-基)乙酮肟(实施例79)(方法13D)

[1313] 向(79.3)(23mg, 0.047mmol)和羟胺盐酸盐(6.49mg, 0.093mmol)的EtOH(5ml)溶液中通过1ml注射器加入2滴HCl(2N)至pH约为5,于80℃在密封管中搅拌混合物过夜,蒸发混合物至干燥,再溶于水中,立即用NaHCO₃中和至pH约为9,立即过滤产生的沉淀物,用DCM/MeOH(10/1, 2×)萃取滤液,再用水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到目标化合物(16.24mg, 产率80%)。

[1314] 实施例80(方法14)

[1315] (E)-1-(3-((3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮O-(2-羟基乙基)肟(实施例80)

[1316]

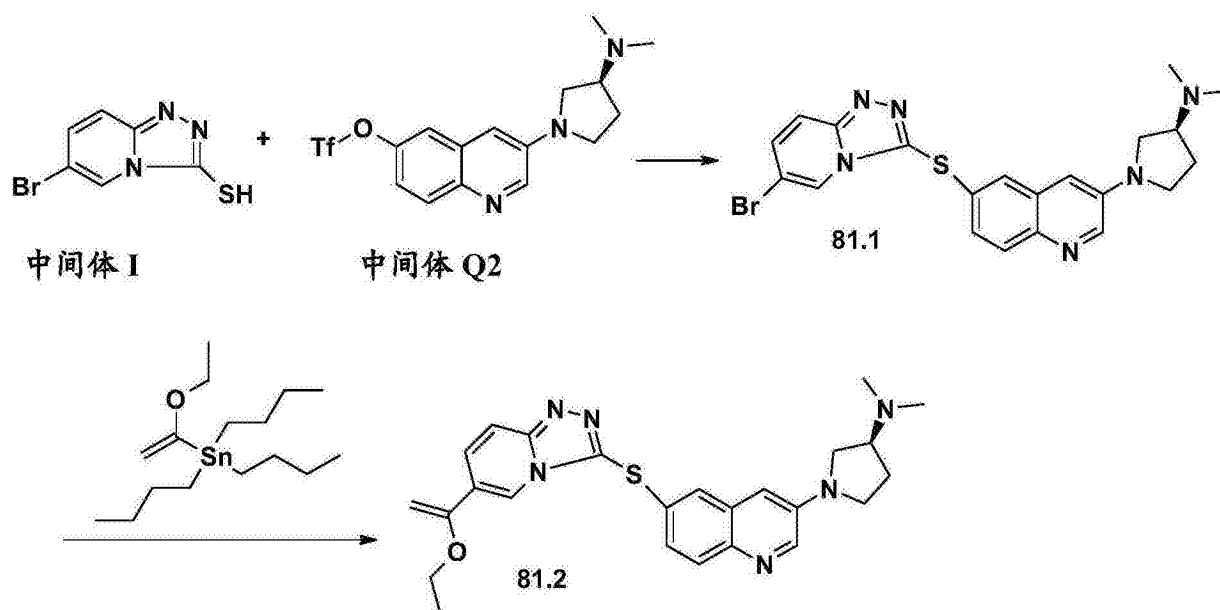


[1317] 通过1ml注射器向1-(3-(3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮盐酸盐(79.3)(23mg, 0.047mmol)和2-(氨基氧基)乙醇(10.80mg, 0.140mmol)的MeOH(5ml)溶液中加入2滴HCl(2N)至pH约为3,于85℃在密封管中搅拌混合物3h,蒸发混合物至干燥,将残留物溶于水,加入固体NaHCO₃中和溶液至pH为9,然后用DCM萃取(3×),再次用水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,残留物经纯化制备性HPLC纯化(梯度洗脱液:A/B20/80—95/5。流动相A:NH₄OH/CH₃CN0.04%;流动相B:NH₄OH/H₂O0.04%)。收集所需产物,经BUCHI于30mbar、35℃蒸发除去CH₃CN,冷冻干燥溶液,得到目标化合物(12.2mg, 产率54.2%)。

[1318] 实施例81(方法15,根据流程2)

[1319] (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮O-2-羟基乙基肟盐酸盐

[1320]



[1321] (S)-1-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (81.1)

[1322] 采用合成 79.1 (方法 13A) 所述相同的方法制备目标化合物。LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 469.0$, $t_R = 1.64 \text{ min}$ 。

[1323] (S)-1-(6-(6-(1-乙氧基乙烯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (81.2)

[1324] 向 (81.1) (256.5 mg, 0.546 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (38.4 mg, 0.055 mmol) 的 DMF (10 ml) 溶液中通入 N_2 5 min, 加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (296 mg, 0.820 mmol), 再次向密封管中强通入 N_2 5 min 并密封, 于 85°C 搅拌密封管 16 h, 蒸发混合物至干燥, 残留物经快速色谱纯化 (CombiFlash, ISCO, 洗脱液: MeOH/DCM 0-10%), 得到目标化合物 (35 mg, 产率 13.91%)。LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 461.2$, $t_R = 1.96 \text{ min}$ 。

[1325] (S)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮盐酸盐 (81.3)

[1326] 将 (81.2) (35 mg, 0.076 mmol) 溶于 THF (5 ml), 加入 0.1 ml HCl (2N), 于 rt 搅拌混合物 30 min, 蒸发混合物至干燥, 将其直接用于下一步骤。LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 433.2$, $t_R = 1.51 \text{ min}$ 。

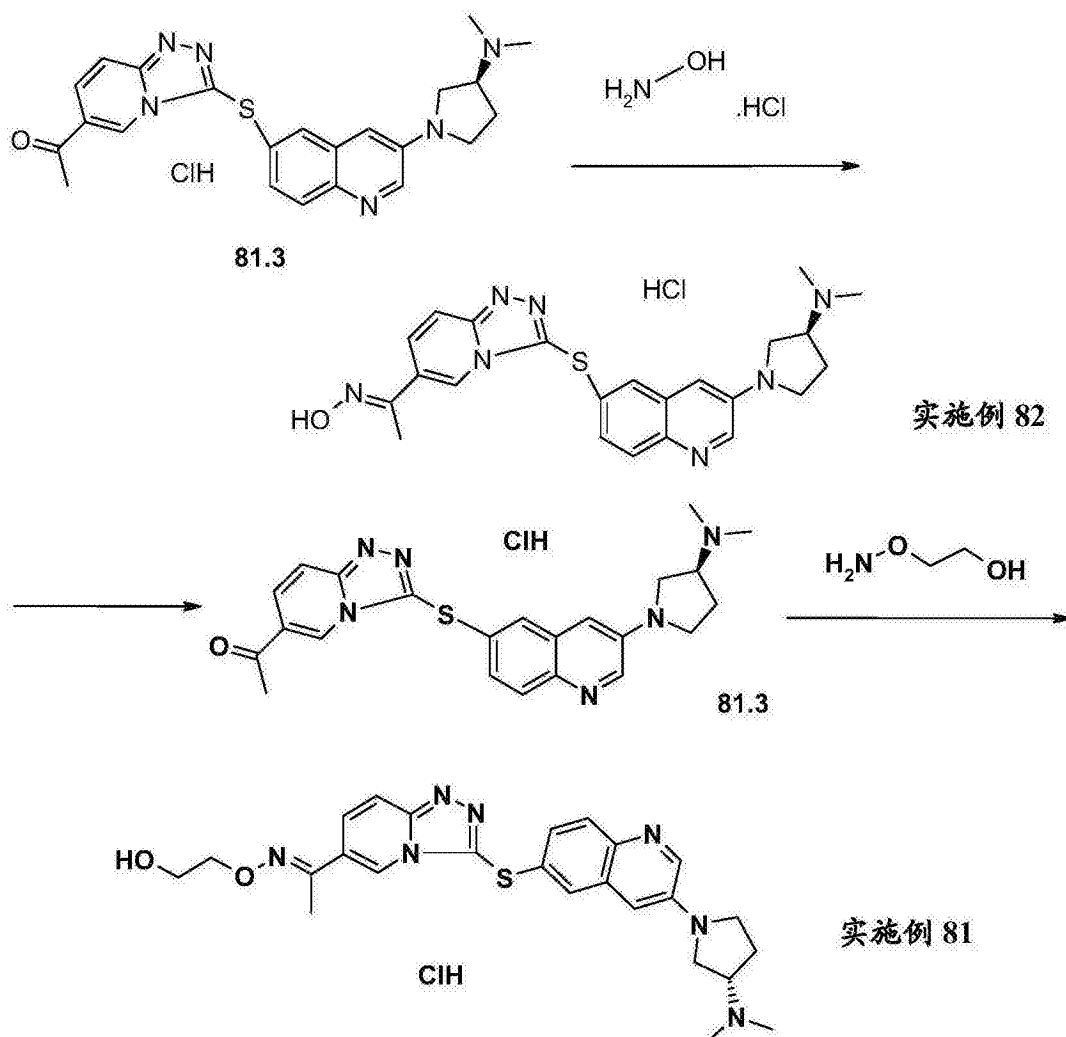
[1327] (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脲盐酸盐 (实施例 81)

[1328] 通过 1 ml 注射器向 (81.3) (12 mg, 0.026 mmol) 和 2-(氨基氧基)乙醇 (9.86 mg, 0.128 mmol) 的 MeOH (5 ml) 溶液中加入 2 滴 HCl (2N) 至 pH 约为 3, 于 85°C 在密封管中搅拌混合物 16 h, 蒸发混合物至干燥, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (梯度洗脱液: A/B 20/80-95/5. 流动相 A: TFA/ CH_3CN 0.05%; 流动相 B: TFA/ H_2O 0.05%)。收集所需组分, 经 BUCHI 于 30 mbar、 35°C 蒸发除去 CH_3CN 。冷冻干燥剩余溶液, 得到目标化合物 (11.5 mg, 产率 85%)。

[1329] 实施例 82 (方法 16)

[1330] (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮肟盐酸盐
[1331]

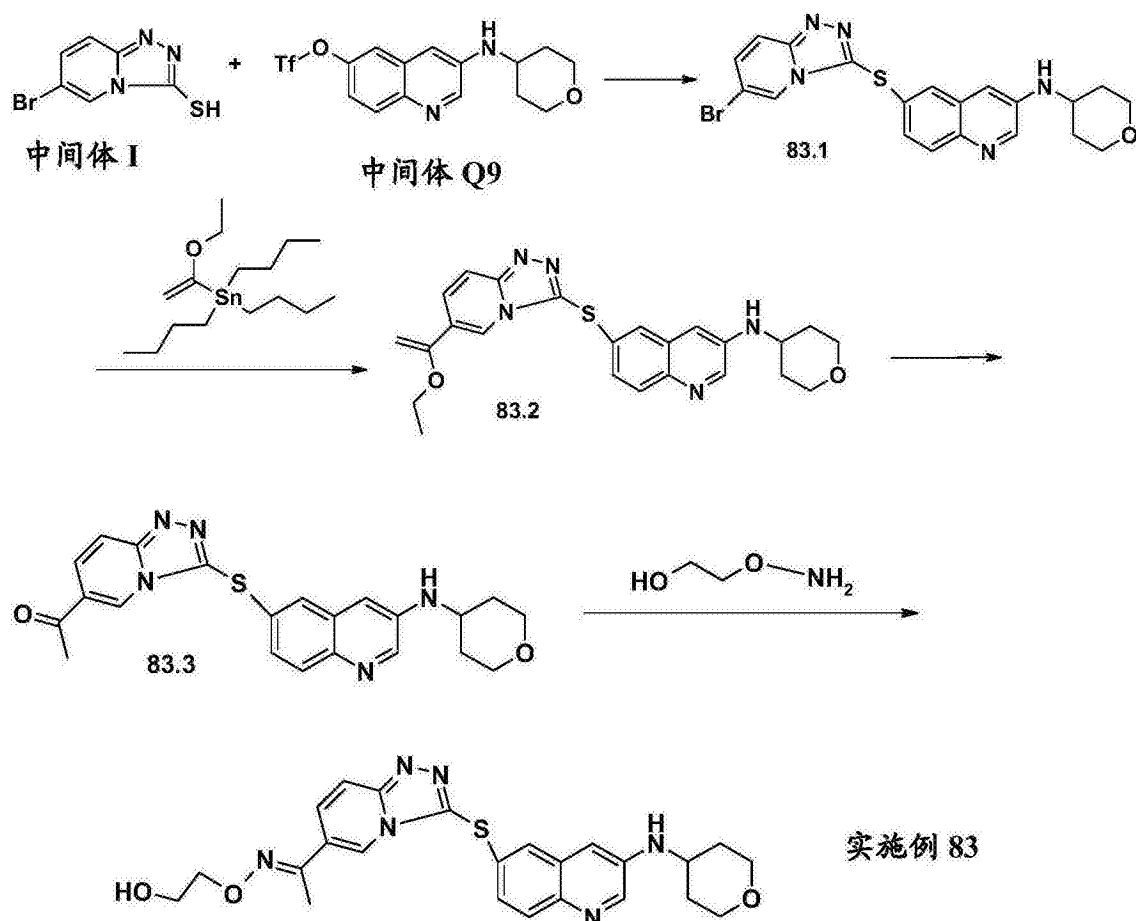


[1332] 通过1ml注射器,向(81.3)(12mg, 0.026mmol)和羟胺盐酸盐(7.11mg, 0.102mmol)的MeOH(3ml)溶液中加入2滴HCl(2N)至pH约为3,于85℃在密封管中搅拌混合物3h。蒸发混合物至干燥,残留物经制备性HPLC纯化(梯度洗脱液:A/B20/80—95/5.流动相A:TFA/CH₃CN0.05%;流动相B:TFA/H₂O0.05%)。收集所需组分,经BUCHI于30mbar、40℃蒸发除去CH₃CN。冷冻干燥剩余溶液,得到标化合物(8.1mg,产率65.4%)。

[1333] 实施例83(方法17,根据流程2)

[1334] (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮O-2-羟基乙基肟盐酸盐

[1335]



[1336] 6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-胺 (83.1)

[1337] 向微波管中加入中间体系 I (200mg, 0.869mmol)、中间体系 Q9 (327mg, 0.869mmol)、Pd₂(dba)₃ (80mg, 0.087mmol)、Xantphos (55.3mg, 0.096mmol) 和 DIPEA (225mg, 1.738mmol), 接着加入 DMF (5ml), 然后向反应物中通入 N₂ 5min, 密封并于 80℃ 搅拌 16h, 蒸发反应物至干燥, 残留物经快速色谱纯化 (CombiFlash, ISCO, 洗脱液: MeOH/DCM 0-15%), 得到目标化合物 (150mg, 产率 37.8%)。LCMS (方法 A): [M+H]⁺=456.0, t_R=2.33min。

[1338] 7-((6-(1-乙氧基乙烯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-胺 (83.2)

[1339] 根据与 79.2 (方法 13B) 合成相同的方法制备目标化合物。LCMS (方法 A): [M+H]⁺=448.2, t_R=2.55min。

[1340] 1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮盐酸盐 (83.3)

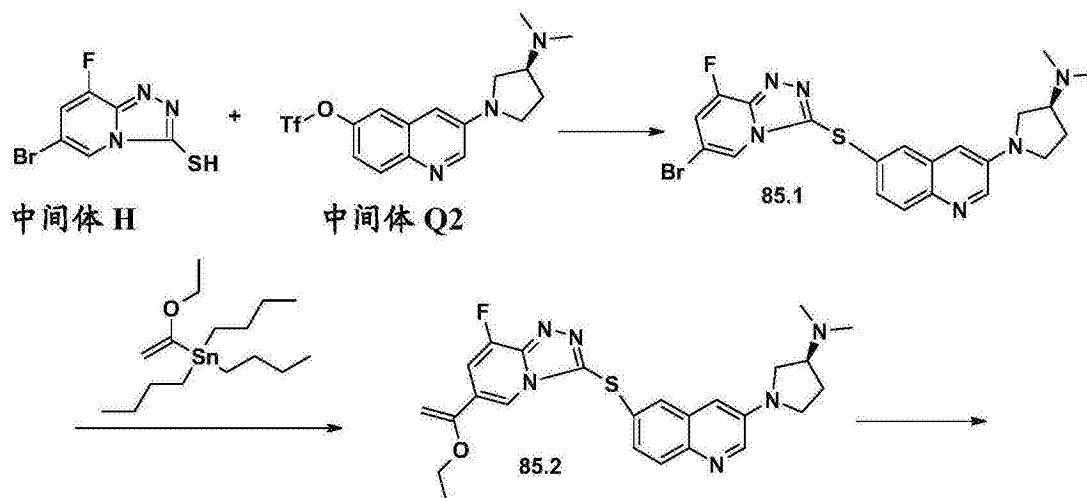
[1341] 根据与 81.3 (方法 15C) 合成相同的方法制备目标化合物。LCMS (方法 A): [M+H]⁺=420.1, t_R=2.10min。

[1342] (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脒盐酸盐 (实施例 83)

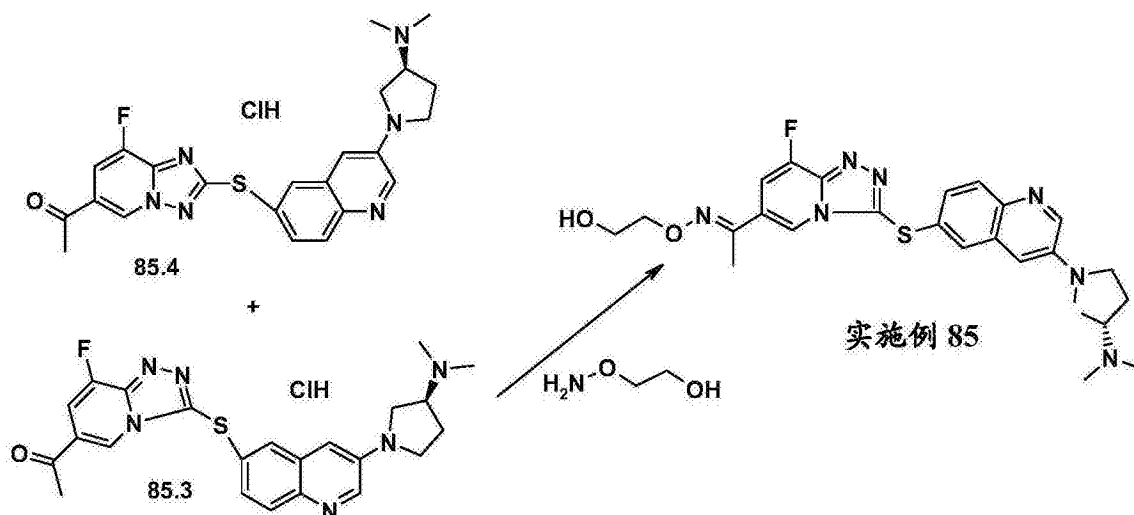
[1343] 根据与实施例 81 (方法 15D) 相同的合成方法制备目标化合物。

[1344] 实施例 85 (方法 18, 根据流程 2)

[1345] (S,E)-1-{3-[3-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-6-基硫代]-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}-乙酮 O-(2-羟基-乙基)-脒盐酸盐
[1346]



[1347]



[1348] (S)-1-(6-(6-溴-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (85.1)

[1349] 向微波管中加入中间体系 H(600mg, 2.419mmol)、中间体系 Q2(314mg, 0.806mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (148mg, 0.161mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(103mg, 0.177mmol)和 DIPEA(417mg, 3.23mmol), 随后加入 DMF(20ml), 此后向反应物中通入 N_2 5min, 密封并于 100℃ 微波照射 40min, 再加入 0.2eq 的 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 0.22eq 的 Xantphos, 于 100℃ 微波照射 40min, 然后于 100℃ 搅拌 5h, 蒸发混合物至干燥, 残留物经快速色谱纯化 (CombiFlash, ISCO, 洗脱液: MeOH/DCM 0-10%), 得到目标化合物 (185mg, 66.4% 纯的, 产率 31.3%)。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=486.8$, $t_R=2.30\text{min}$ 。

[1350] (S)-1-(6-(6-(1-乙氧基乙烯基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (85.2)

[1351] 向 (85.1) (175mg, 0.359mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37.8mg, 0.054mmol) 的 DMF(10ml) 溶液中通入 N_2 5min, 加入三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (195mg, 0.539mmol), 再向反应管

中强通入 N_2 5min 并密封。于 $90^\circ C$ 搅拌密封管 2h, 然后于 $110^\circ C$ 继续反应 16h, 蒸发混合物至干燥, 残留物经柱色谱纯化 (CombiFlash, ISCO, 洗脱液: MeOH/DCM 0-10%), 得到目标产物 (40mg, 30% 纯, 产率 6.98%)。LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 479.1$, $t_R = 1.92$ min。

[1352] (S)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮盐酸盐 (85.3) 和 (S)-1-(2-((3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基)硫代)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮 (85.4)

[1353] 向 (85.2) (40mg, 0.025mmol, 30% 纯) 的 THF (10ml) 溶液中加入 2 滴 HCl (2N), 将混合物搅拌 5min, 蒸发混合物至干燥, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (梯度洗脱液: A/B20/80-95/5, A=CH₃CN, 含有 0.05%TFA, B=H₂O, 含有 0.05%TFA), 得到目标化合物, 为 HCl 盐。

[1354] (S)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮盐酸盐 (85.3, 4mg, 产率 32.8%)。LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 451.1$, $t_R = 1.46$ min. ^1H NMR (400MHz, DEUTERIUM **OXIDE**) δ ppm 2.32-2.46 (m, 1H) 2.61 (s, 3H) 2.67 (m, 1H) 2.97 (s, 6H) 3.49-3.63 (m, 1H) 3.67-3.84 (m, 2H) 3.90-4.02 (m, 1H) 4.09-4.27 (m, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.72-7.83 (m, 2H) 7.87-7.97 (m, 2H) 8.61 (s, 1H) 8.89 (s, 1H)。

[1355] (S)-1-(2-((3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基)硫代)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮 (85.4, 4mg, 产率 32.8%)。LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 451.1$, $t_R = 1.77$ min. ^1H NMR (400MHz, DEUTERIUM **OXIDE**) δ ppm 2.28-2.47 (m, 1H) 2.61-2.74 (m, 1H) 2.84 (s, 3H) 2.98 (s, 6H) 3.47-3.62 (m, 1H) 3.67-3.81 (m, 2H) 3.95 (t, 1H) 4.14-4.24 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.76 (br. s., 1H) 7.85 (s, 1H) 7.94 (d, 1H) 8.58 (br. s., 1H) 9.26 (s, 1H)。

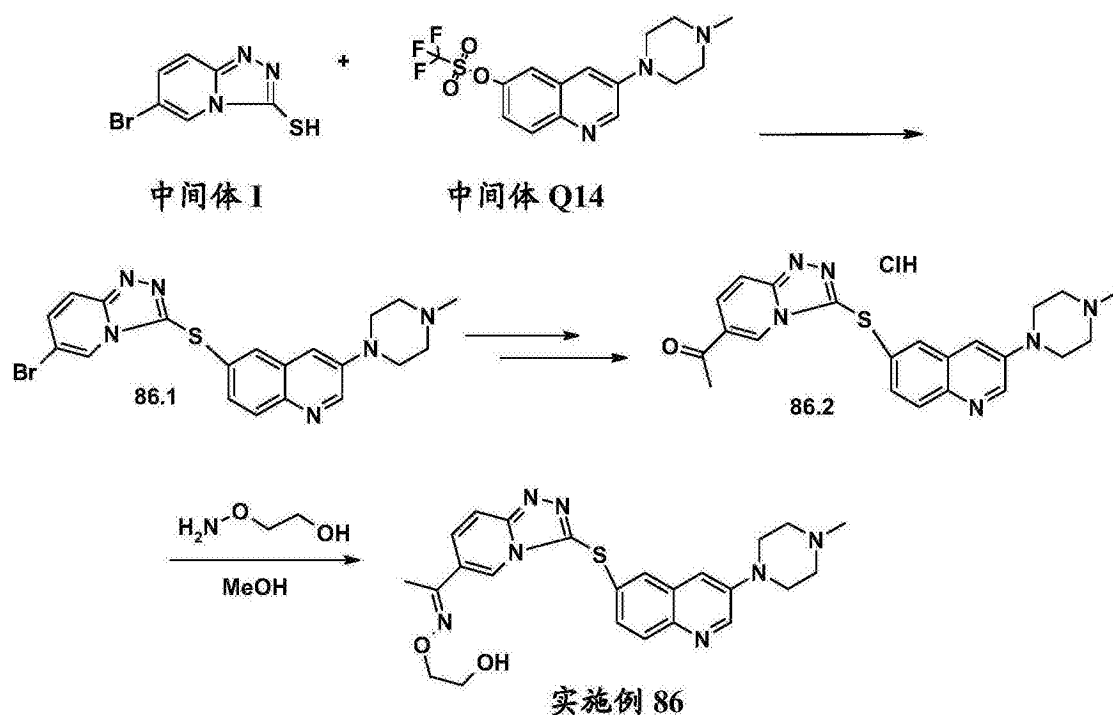
[1356] (S,E)-1-{3-[3-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-6-基硫代]-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}-乙酮 O-(2-羟基-乙基)-脞盐酸盐 (实施例 85)

[1357] 根据实施例 81 (方法 15D) 相同的合成方法由 (85.3) 制备目标化合物。

[1358] 实施例 86 (方法 19)

[1359] (E)-1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞

[1360]



[1361] 6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉 (86.1)

[1362] 向中间体 I (138mg, 0.599mmol)、中间体 Q14 (150mg, 0.4mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.6mg, 0.04mmol)、xantphos (46.2mg, 0.08mmol) 和 DIPEA (0.14ml, 0.799mmol) 的 DMF (6ml) 溶液中通入 N_2 10min, 然后在油浴中于 100°C 加热 4 小时, 用水淬灭反应混合物, 用 EtOAc 萃取三次, 用盐水洗涤合并的萃取物, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸发溶剂, 残留物经硅胶色谱纯化, 得到目标化合物 (0.08g, 44% 产率)。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=455/457$, $t_{\text{R}}=1.7\text{min}$ 。

[1363] 1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 (86.2)

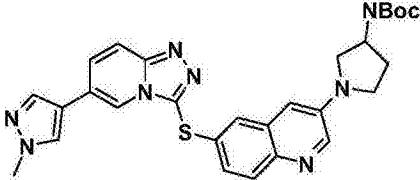
[1364] 向 (86.1) (80mg, 0.176mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12.3mg, 0.018mmol) 的二氧六环 (6ml) 溶液中通入 N_2 10min, 然后加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (127mg, 0.351mmol), 于 110°C 、 N_2 环境下在油浴中加热 3 小时, 用 KF 溶液淬灭反应混合物, 用 EtOAc 萃取三次, 用盐水洗涤合并的萃取物, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸发溶剂, 残留物溶于 MeOH (10ml), 加入 3 滴 3N HCl 溶液, 然后于 rt 搅拌溶液 4 小时。蒸发溶剂, 粗残留物经快速色谱纯化 (梯度洗脱液: MeOH/DCM 0—10%), 得到为黄色固体的目标化合物 (0.16g, >100%, 含有某些杂质)。LCMS (方法 A): $[\text{M}+\text{H}]^+=419.2$, $t_{\text{R}}=1.45\text{min}$ 。

[1365] (E)-1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基肟 (实施例 86)

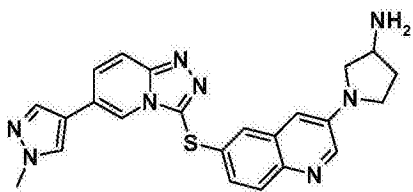
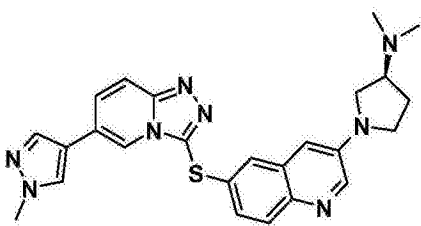
[1366] 向 (86.2) (120mg, 0.287mmol) 和 2-(氨基氧基)乙醇 (44.2mg, 0.573mmol) 的 MeOH (10ml) 溶液中加入数滴 HCl (3N) 至 pH 约为 5, 然后于 rt 搅拌过夜, 蒸发溶剂, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (梯度洗脱液 A/B: 20/80—95/5。流动相 A: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 0.05%; 流动相 B: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 0.05%), 得到目标化合物 (20mg, 产率 15%)。

[1367] 下表给出上述描述的本发明化合物及根据上述方法合成的其他化合物的结构式、名称及鉴定数据。

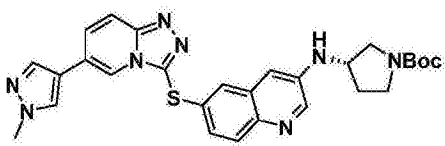
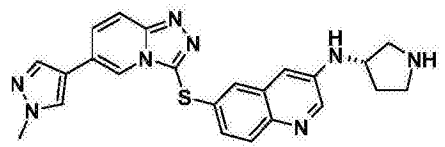
[1368]

实施 例编 号	结构 名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
1	 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 543$, $t_R = 2.40$ min. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (宽峰, 1H), 4.38 (宽峰, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67~3.63 (m, 1H), 3.53~3.47 (m, 1H), 3.43~3.37 (m, 1H), 3.26~3.24 (m, 1H), 2.35~2.27 (m, 1H), 2.02~2.00 (宽峰, 1H), 1.44 (s, 9H).	1A	中间体 E + Q1

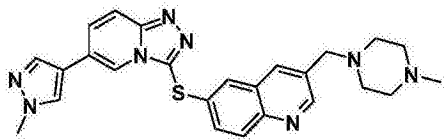
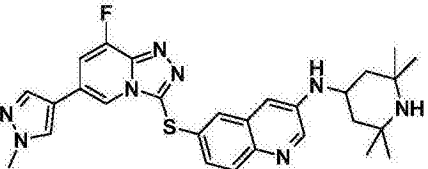
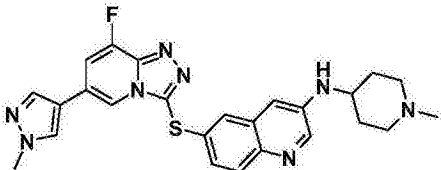
[1369]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
2	 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 443$, $t_R = 1.65$ min. ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86~7.82 (m, 2H), 7.78~7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (broad, 1H), 3.59~3.54 (m, 2H), 3.42~3.36 (m, 1H), 3.13~3.10 (m, 1H), 2.26~2.21 (m, 1H), 1.93~1.85 (宽峰, 1H).	1B	实施例 1
3	 (S)-N,N-二甲基-1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡咯烷-3-胺	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 471$, $t_R = 1.63$ min. ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78~7.75 (m, 2H), 7.67~7.62 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51~3.47 (m, 1H), 3.43~3.39 (m, 1H), 3.27~3.23 (m, 1H), 3.13~3.08 (m, 1H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25~2.20 (m, 1H), 1.90~1.82 (m, 1H).	1A	中间体 E + Q2

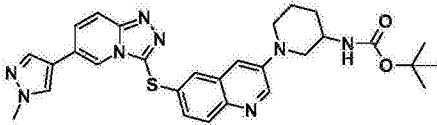
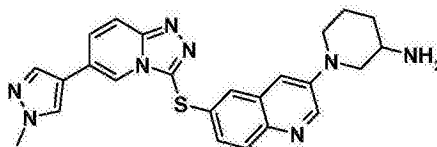
[1370]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
4	 (S)-3-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 543$, $t_R = 2.48$ min. ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83~7.80 (m, 2H), 7.74~7.67 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.02 (宽峰, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66~3.62 (m, 1H), 3.48~3.44 (m, 2H), 3.28~3.24 (m, 1H), 2.20~2.19 (m, 1H), 1.92~1.91 (m, 1H), 1.42 (d, 9H).	1A	中间体 E + Q3
5	 (S)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-3-胺	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 443$, $t_R = 1.64$ min. ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82~7.79 (m, 2H), 7.72~7.63 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.21~7.14 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.95 (宽峰, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69~3.45 (m, 1H), 3.21~3.17 (m, 1H), 3.14~3.09 (m, 1H), 3.00~2.99 (m, 1H), 2.87~2.84 (m, 1H), 2.23~2.16 (m, 1H), 1.93~1.77 (m, 1H).	1B	实施例 4

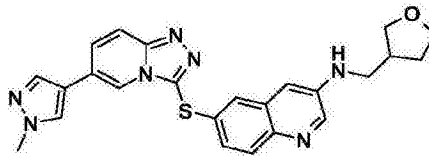
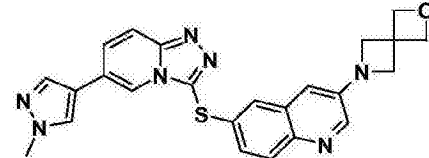
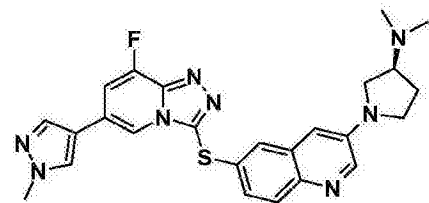
[1371]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
6	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 471$, $t_R = 1.59$ min. ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83~7.81 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.48 (宽峰, 8H), 2.23 (s, 3H).	1A	中间体 E + Q4
7	 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 531$, $t_R = 1.81$ min. ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.22 (s, 7H), 1.04 (m, 8H).	2	中间体 F + Q31
8	 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 489$, $t_R = 1.85$ min. ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).	2	中间体 F + Q34

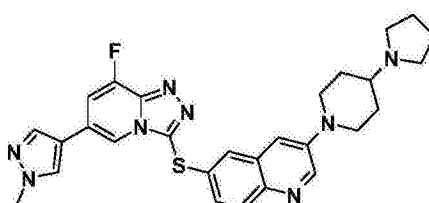
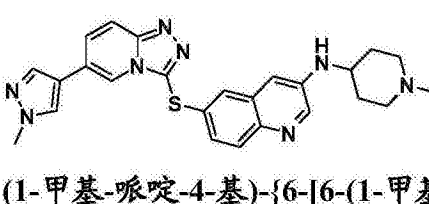
[1372]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
9	 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡啶-3-基氨基甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.48$ min. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90~7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49~7.46 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.79 (宽峰, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (宽峰, 1H), 3.52~3.50 (m, 1H), 3.27 (宽峰, 1H), 3.13 (宽峰, 1H), 3.01~2.97 (m, 1H), 1.89~1.87 (m, 2H), 1.76~1.74 (m, 1H), 1.57~1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).	1A	中间体 E + Q5
10	 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吡啶-3-胺	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 457$, $t_R = 1.68$ min. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87~7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47~7.45 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64~3.61 (m, 1H), 3.50~3.47 (m, 1H), 3.09~3.05 (m, 1H), 2.92~2.86 (m, 1H), 2.76~2.71 (m, 1H), 2.10~1.96 (m, 3H), 1.91~1.86 (m, 1H), 1.73~1.69 (m, 1H), 1.37~1.32 (m, 1H)	1B	实施例 9

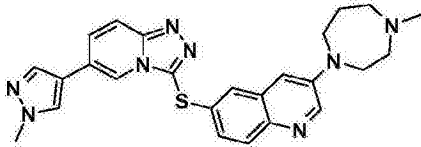
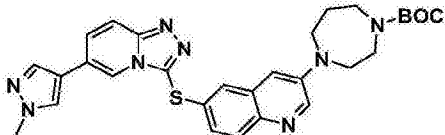
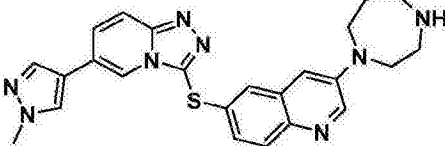
[1373]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
11	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)喹啉-3-胺	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.16$ min. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81~7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.88~3.81 (m, 5H), 3.74~3.68 (m, 1H), 3.56~3.53 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.59~2.54 (m, 1H), 2.12~2.04 (m, 1H), 1.70~1.64 (m, 1H)	1A	中间体 E + Q6
12	 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 456$, $t_R = 2.28$ min. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82~7.77 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.90 (s, 3H)	1A	中间体 E + Q7
13	 (S)-1-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 489$, $t_R = 1.62$ min ^1H-NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.39 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64~3.53 (m, 2H), 3.41~3.35 (m, 1H), 3.23~3.19 (m, 1H), 2.97~2.93 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.33~2.27 (m, 1H), 1.95~1.90 (m, 1H)	1A	中间体 F + Q2

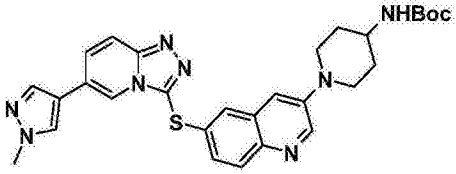
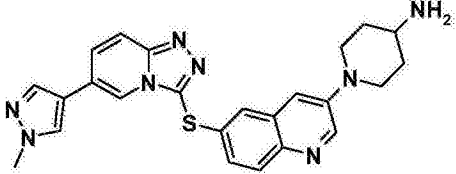
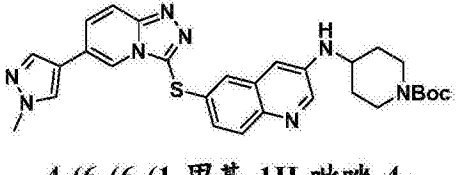
[1374]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
14	 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶-1-基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 529$, $t_R = 1.67$ min. ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41~7.38 (m, 2H), 3.89~3.85 (m, 5H), 2.82 (t, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.27 (宽峰, 1H), 2.08~2.05 (m, 2H), 1.81 (s, 4H), 1.67~1.62 (m, 2H)	1A	中间体 F + Q18
15	 (1-甲基-吡啶-4-基)-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 471$, $t_R = 1.68$ min. ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).	2	中间体 E + Q34

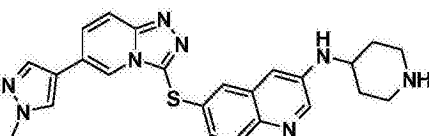
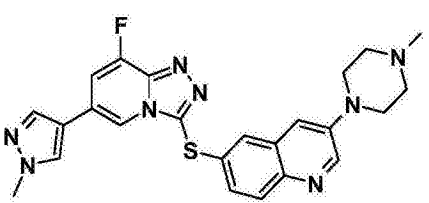
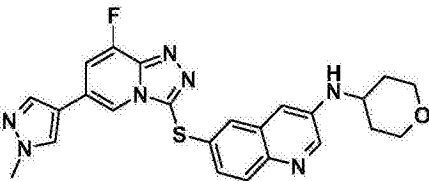
[1375]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
17	 3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 471$, $t_R = 2.29$ min ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.00 - 2.06 (m, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.53 - 2.63 (m, 2H) 2.75 (m, 2H) 3.51 - 3.59 (m, 2H) 3.61 - 3.70 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 7.15 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.69 - 7.81 (m, 2H) 7.81 - 7.90 (m, 2H) 8.05 (s, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.54 (d, 1H).	1A	中间体 E + Q10
18	 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 O): $[M+H]^+ = 557$, $t_R = 3.69$ min ^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.94 (s, 5H) 1.15 (s, 4H) 1.83 - 1.98 (m, 2H) 3.36 (m, 2H) 3.58 - 3.72 (m, 4H) 3.72 - 3.82 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.25 - 7.36 (m, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.70 - 7.83 (m, 2H) 7.83 - 7.92 (m, 2H) 8.07 (s, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.57 (s, 1H).	1A	中间体 E + Q11
19	 3-(1,4-二氮杂环庚-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 457$, $t_R = 1.64$ min ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.85 - 1.99 (m, 2H) 2.80 (t, 2H) 3.05 (t, 2H) 3.60 (t, 2H) 3.65 (t, 2H) 3.93 (s, 3H) 6.84 - 6.92 (m, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.85 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.58 (d, 1H).	1B	实施例 18

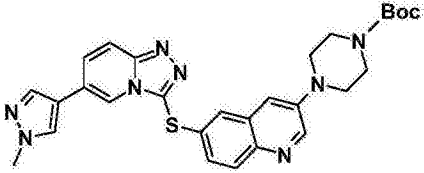
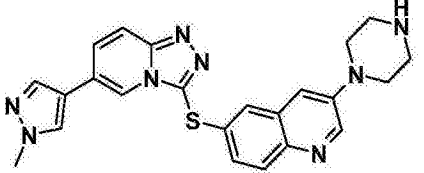
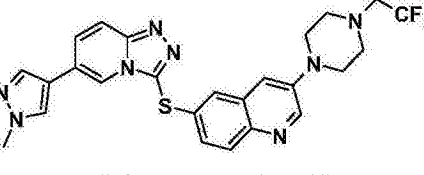
[1376]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
20	 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 557$, $t_R = 2.47$ min ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (s, 9H) 1.57 - 1.61 (m, 2H) 2.10 (d, 2H) 2.96 (t, 2H) 3.72 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.51 (m, 1) 7.17 (s, 1H) 7.39 (d, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.89 (t, 1H) 8.20 (s, 1H)	1A	中间体 E + Q12
21	 1-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-胺	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 457$, $t_R = 1.54$ min ^1H -NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 1.73-1.81 (m, 2H) 2.12 (d, 2H) 2.88 (t, 2H) 3.32 - 3.35 (m, 1H) 3.85 (d, 2H) 3.88 (s, 3H) 7.27 - 7.41 (m, 2H) 7.58 (s, 1H) 7.68-7.75 (m, 2H) 7.78-7.82 (m, 2H) 8.01 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.63 (s, 1H)	1B	实施例 20
22	 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)哌啶-1-甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 O): $[M+H]^+ = 557$, $t_R = 2.52$ min ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 1.33 - 1.45 (m, 2H) 1.48 (s, 9 H) 2.06 (d, 2H) 2.98 (t, 2H) 3.47 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 4.00 - 4.17 (m, 2H) 6.83 (s, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.86 (t, 2H) 8.20 (s, 1H) 8.37 (s, 1H)	1A	中间体 E + Q13

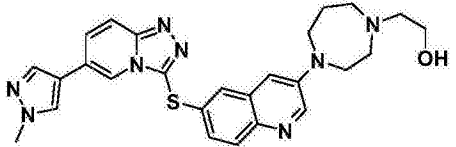
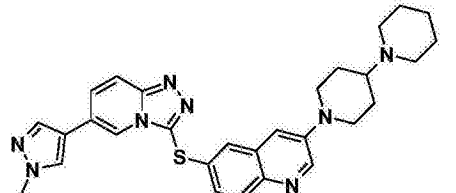
[1377]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
23	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(哌啶-4-基)喹啉-3-胺	LCMS (方法 O): $[M+H]^+ = 457$, $t_R = 2.33$ min ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.65 - 1.84 (m, 2H) 2.23 (d, 2H) 3.18 (t, 2H) 3.48 (d, 2H) 3.62 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 7.04 (s, 1H) 7.14 (d, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.63 (m, 2H) 7.75 (m., 2H) 7.97 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.36 (br. s., 1H)	1B	实施例 22
24	 6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 475$, $t_R = 1.63$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 2.49 (t, 4H), 2.21 (s, 3H)	2	中间体 F + Q14
25	 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 2.21$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 3.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)	2	中间体 F + Q9

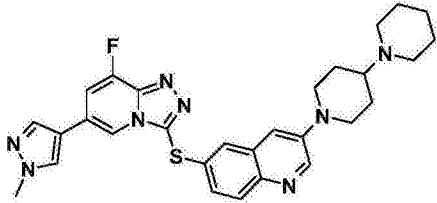
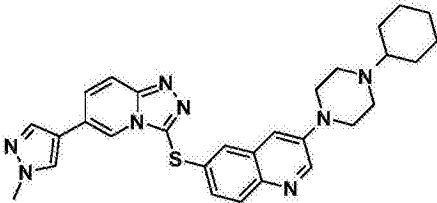
[1378]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
26	 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 543$, $t_R = 2.51$ min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 3.26 (br, 4H) 3.64 (br, 4H) 3.96 (s, 3H) 7.25 (s, 1H) 7.41 - 7.57 (m, 3H) 7.61 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 8.02 - 8.08 (m, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.72 (s, 1H)	1A	中间体 E + Q15
27	 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(哌嗪-1-基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 443$, $t_R = 1.62$ min ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 2.97 - 3.02 (m, 4H) 3.20 - 3.25 (m 4H) 3.87 (s, 3H) 7.22 - 7.34 (m, 2H) 7.56 (s, 1H) 7.67 - 7.71 (m, 2H) 7.73 - 7.85 (m, 2H) 7.99 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.61 (s, 1H)	1B	实施例 26
28	 6-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 525$, $t_R = 2.42$ min. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.72 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89~7.86 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51~7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (t, 4H), 3.06 (q, 2H), 2.88 (t, 4H)	1C	实施例 27

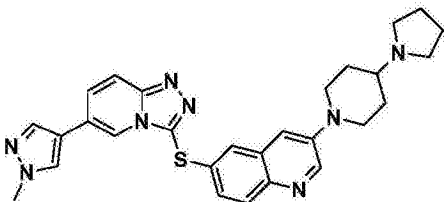
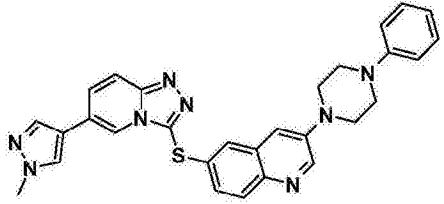
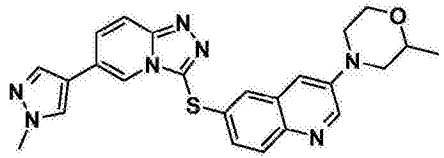
[1379]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
29	 2-(4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)乙醇	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 501$, $t_R = 1.35$ min ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 2H) 2.62 - 2.67 (m, 4H) 2.83 - 3.03 (m, 2H) 3.47 - 3.70 (m, 6H) 7.12 (d, 1H) 7.23 (d, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.67 - 7.78 (m, 2H) 7.78 - 7.88 (m, 2H) 8.02 (s, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.52 (s, 1H)	1D	实施例 19
30	 3-(1,4'-联哌啶-1'-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉	LCMS (方法 O): $[M+H]^+ = 525$, $t_R = 1.00$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 - 0.90 (m, 1H) 1.24 - 1.28 (m, 2H) 1.46 - 1.50 (m, 2H) 1.57 - 1.86 (m, 7 H) 1.91 - 2.11 (m, 2H) 2.58 - 2.65 (m, 5H) 2.78 - 2.82 (m, 2H) 3.74 - 3.88 (m, 2H) 3.93 (s, 3H) 7.10 (s, 1H) 7.30 - 7.41 (m, 1H) 7.45 - 7.47 (m., 2H) 7.59 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.83 - 7.87 (m, 2H) 8.19 (s, 1H) 8.71 (s, 1H)	1A	中间体 E + Q16

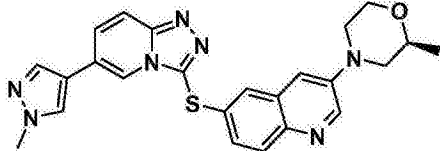
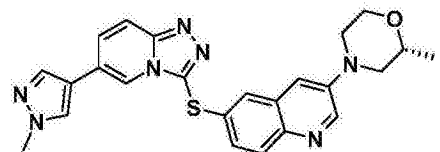
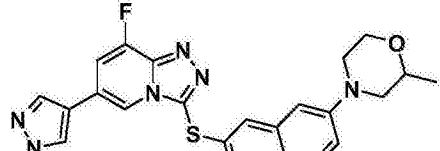
[1380]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
31	 3-(1,4'-联吡啶-1'-基)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉	LCMS (方法 O): $[M+H]^+ = 543$, $t_R = 1.72$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 - 1.47 (m, 2H) 1.55 - 1.59 (m, 4H) 1.61 - 1.76 (m, 2H) 1.93 (d, 2H) 2.38 - 2.44 (m, 1H) 2.49 - 2.53 (m, 4H) 2.78 (t, 2H) 3.80 (d, 2H) 3.91 (s, 3H) 7.08 (s, 1H) 7.12 (d, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.60 - 7.64 (m, 2H) 7.81 (d, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.69 (s, 1H), .	1A	中间体 F + Q16
32	 3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 525$, $t_R = 1.75$ min ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 1.12 - 1.38 (m, 5H) 1.67 (d, 1H) 1.82 (d, 2H) 1.95 (d, 2H) 2.31 - 2.35 (m, 1H) 2.74 - 2.84 (m, 4H) 3.34 - 3.38 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 7.32 - 7.44 (m, 2H) 7.69 (d, 1H) 7.74 - 7.91 (m, 4H) 8.02 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.71 (d, 1H)	1A	中间体 E + Q17

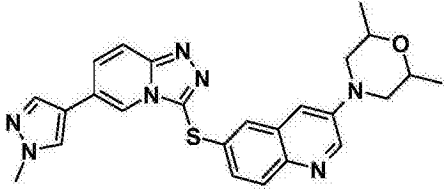
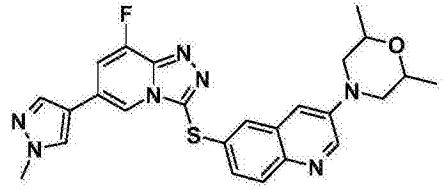
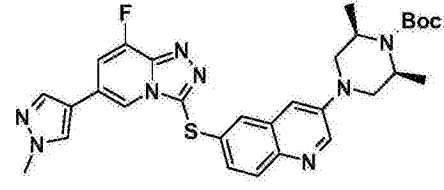
[1381]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
33	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 511$, $t_R = 1.67$ min ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.55 - 1.70 (m, 2H) 1.82 - 1.86 (m, 4H) 2.06 (d, 2H) 2.33 (t, 1H) 2.70 - 2.74 (m, 4H) 2.80 (t, 2H) 3.84 (d, 2H) 3.88 (s, 3H) 7.35 - 7.37 (m, 2H) 7.64 (s, 1H) 7.76 - 7.78 (m, 2H) 7.81 - 7.89 (m, 2H) 8.04 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 8.68 (s, 1H)	1A	中间体 E + Q9
34	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 519$, $t_R = 2.39$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.35 - 3.46 (m, 8 H) 3.94 (s, 3H) 6.89 - 7.01 (m, 3H) 7.18 (d, 1H) 7.26 - 7.33 (m, 2H) 7.39 (dd, 1H) 7.45 - 7.54 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.88 (t, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.78 (d, 1H)	1A	中间体 E + Q19
35	 2-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.28$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (d, 3H) 2.51 (t, 1H) 2.85 (td, 1H) 3.46 (t, 2H) 3.67 - 3.81 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.98 (dd, 1H) 7.04 (d, 1H) 7.25 - 7.33 (m, 1H) 7.38 - 7.47 (m, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.80 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.65 (d, 1H)	1A	中间体 E + Q20

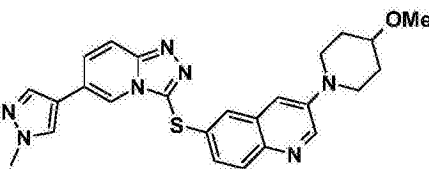
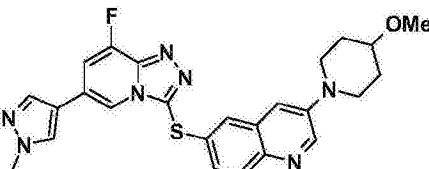
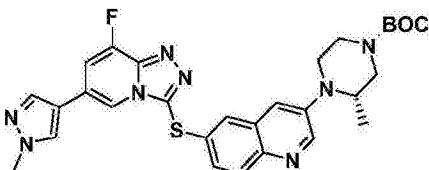
[1382]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
35A	 (S)-2-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	手性分离实施例 35 获得		
35B	 (R)-2-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	手性分离实施例 35 获得		
36	 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2-甲基吗啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 2.31$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (d, 3H) 2.53 (t, 1H) 2.87 (td, 1H) 3.48 (t, 2H) 3.68 - 3.84 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.00 (dd, 1H) 7.07 (d, 1H) 7.12 (d, 1H) 7.30 (dd, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.80 (d, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.66 (d, 1H)	1A	中间体 F + Q20

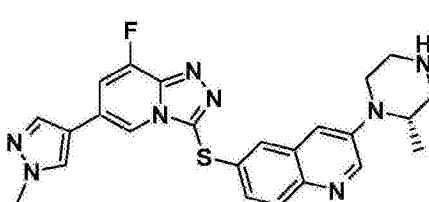
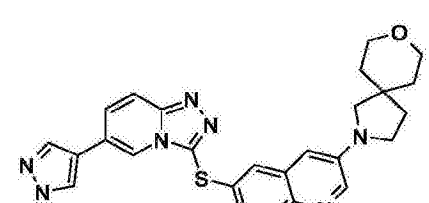
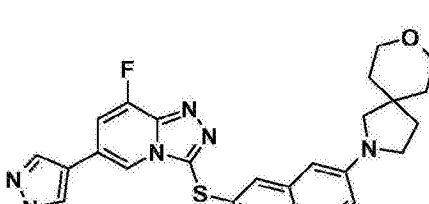
[1383]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
37	 2,6-二甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 472$, $t_R = 2.39$ min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 - 1.30 (m, 6H) 2.50 (t, 2H) 3.53 (d, 2H) 3.77 - 3.90 (m, 2H) 3.95 (s, 3H) 7.10 (d, 1H) 7.38 (dd, 1H) 7.44 - 7.51 (m, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.86 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.71 (d, 1H)	1A	中间体 E + Q21
38	 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2,6-二甲基吗啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 490$, $t_R = 2.42$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 - 1.32 (m, 6H) 2.52 (t, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.85 (br, 2H) 3.95 (s, 3H) 7.04 - 7.22 (m, 2H) 7.40 (d, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.73 (s, 1H)	1A	中间体 F + Q21
39	 (2S,6R)-4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 589$, $t_R = 2.63$ min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (d, 6H) 1.50 (s, 9H) 3.06 (d, 2H) 3.51 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.31 - 4.35 (m, 2H) 7.19 (d, 1H) 7.25 - 7.29 (m, 3H), 7.56 (d, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 8.70 (d, 1H)	1A	中间体 F + Q22

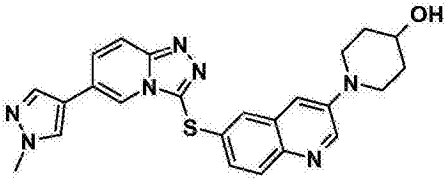
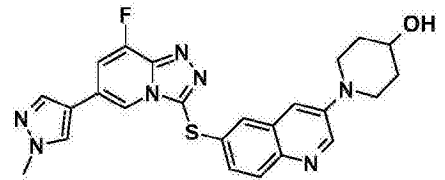
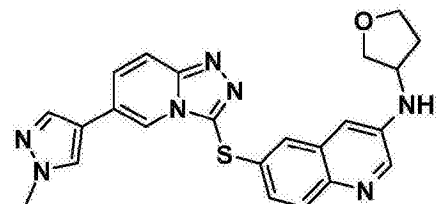
[1384]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
43	 3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 472$, $t_R = 5.49$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 - 1.76 (m, 2H) 1.91 - 1.95 (m, 2H) 2.99 (t, 2H) 3.23 - 3.55 (m, 5H) 3.86 (s, 3H) 7.03 (s, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.33 - 7.47 (m, 2H) 7.60 (br, 2H) 7.74 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.63 (s, 1H)	1A	中间体 E + Q23
44	 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 490$, $t_R = 2.31$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 - 1.82 (m, 2H) 1.96 - 2.09 (m, 2H) 2.99 - 3.15 (m, 2H) 3.38 (s, 3H) 3.41 - 3.47 (m, 1H) 3.50 - 3.62 (m, 2H) 3.94 (s, 3H) 7.06 - 7.21 (m, 2H) 7.35 (d, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.85 (d, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.78 (d, 1H)	1A	中间体 F + Q23
45	 (S)-4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔-丁酯	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 575$, $t_R = 2.54$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 (d, 3H) 1.50 (s, 9H) 3.19 (d, 2H) 3.28 (br, 2H) 3.95 (s, 3H) 4.01 - 4.10 (m, 1H) 7.10 - 7.20 (m, 2H) 7.41 (dd, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.93 (d, 1H) 8.02 - 8.09 (m, 1H), 8.72 (d, 1H)	1A	中间体 F + Q24

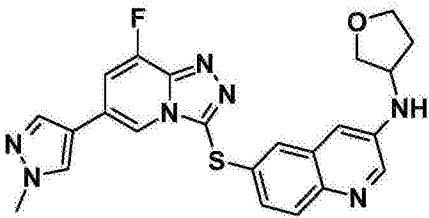
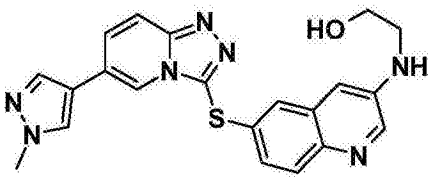
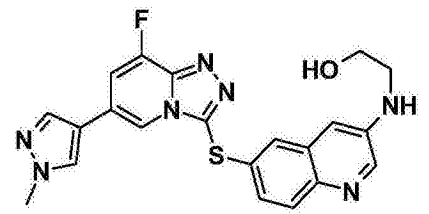
[1386]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
46	 (S)-6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-3-(2-甲基哌嗪-1-基)喹啉	LCMS (方法 N): $[M+H]^+ = 475$, $t_R = 2.79$ min ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 (d, 3H) 2.86 - 3.03 (m, 2H) 3.07 - 3.29 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.01 (dt, 1H) 7.09 (d, 1H) 7.12 - 7.18 (m, 1H) 7.36 (dd, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.87 (d, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.72 (d, 1H)	1B	实施例 45
47	 2-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)-8-氧杂螺[4.5]癸烷	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 498$, $t_R = 2.33$ min ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)	1A	中间体 E + Q25
48	 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)-8-氧杂螺[4.5]癸烷	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 516$, $t_R = 2.37$ min ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)	1A	中间体 F + Q25

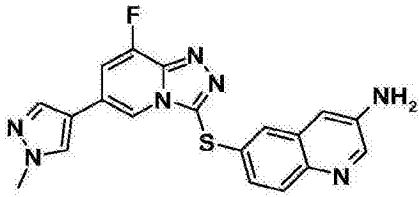
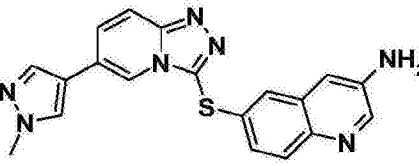
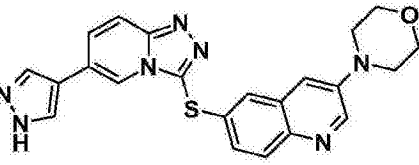
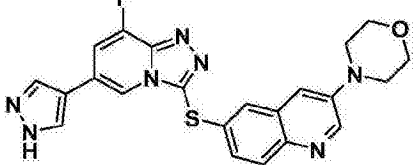
[1387]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
49	 1-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.07$ min ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.75 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)	1A & 1E	中间体 E + Q27
50	 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)喹啉-3-基)哌啶-4-醇	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 2.10$ min ^1H-NMR (400MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)	1A & 1E	中间体 F + Q27
51	 6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基)-(四氢-呋喃-3-基)-胺	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 2.11$ min ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)	1A	中间体 E + Q26

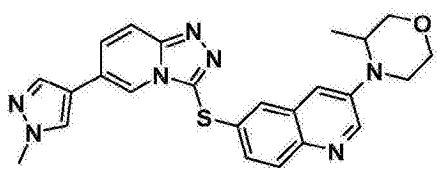
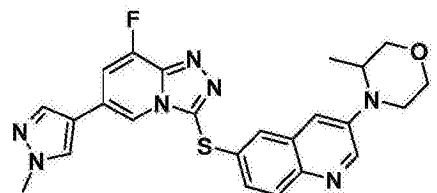
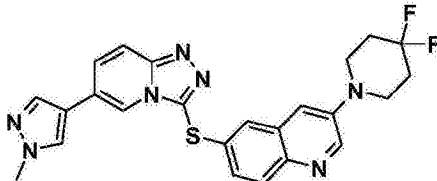
[1388]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
52	 {6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基-(四氢-呋喃-3-基)-胺	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 2.16$ min ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).	1A	中间体 F + Q26
53	 2-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 418$, $t_R = 1.95$ min ^1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.51(s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.71 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 3.13 (d, 2H)	3	中间体 E + Q28
54	 2-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基氨基)乙醇	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 432$, $t_R = 3.03$ min ^1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.45 (t, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.13 (d, 2H)	3	中间体 F + Q28

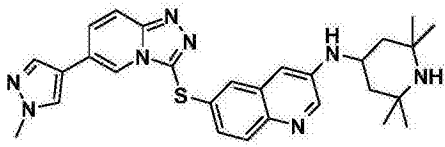
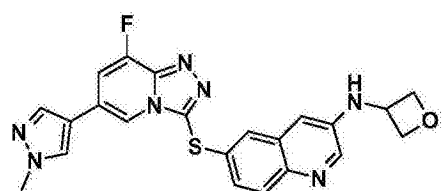
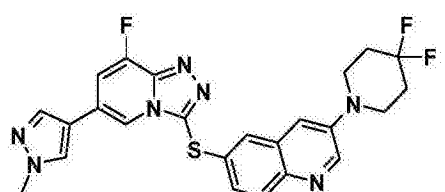
[1389]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
55	 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 392$, $t_R = 1.89$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 3.8 (s, 3H)	4	中间体 F + Q29
56	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-胺盐酸盐	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 374$, $t_R = 1.85$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.80 (d, 2H), 8.64 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.05 (t, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 3.8 (s, 3H).	4	中间体 E + Q29
57	 4-(6-(6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 430$, $t_R = 2.10$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.23 (t, 4H)	5	中间体 C + Q33
58	 4-(6-(8-氟-6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 448$, $t_R = 2.14$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.75 (t, 4H), 3.23 (t, 4H)	5	中间体 D + Q33

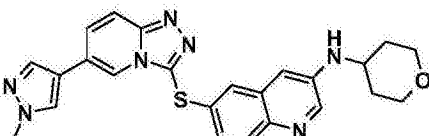
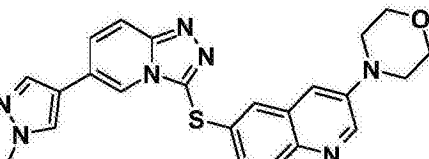
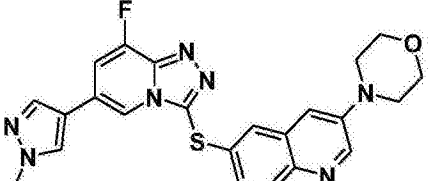
[1390]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
59	 3-甲基-4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-3-基-吗啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.22$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (t, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.01 (s, 3H)	6	中间体 E + Q30
60	 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)-3-甲基吗啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 2.26$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.57 (t, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.05 (t, 1H), 1.01 (s, 3H)	6	中间体 F + Q30
61	 3-(4,4-二氟-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 478$, $t_R = 2.45$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (t, 4H), 2.08 (m, 4H)	2	中间体 E + Q8

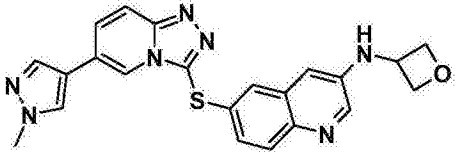
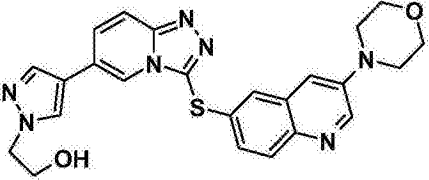
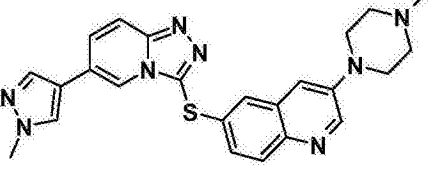
[1391]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
62	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-3-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 513$, $t_R = 1.80$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.22 (m, 7H), 1.04 (m, 8H)	2	中间体 F + Q31
64	 6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 448$, $t_R = 2.07$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (t, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.89 (t, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H)	2	中间体 F + Q36
67	 3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-[8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 496$, $t_R = 2.48$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (t, 4H), 2.08 (m, 4H)	8	中间体 F + Q8

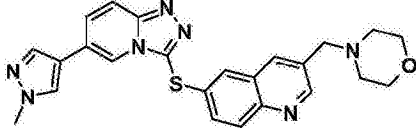
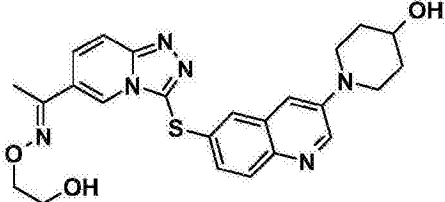
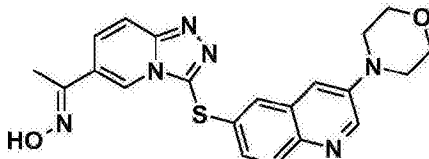
[1392]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
68	 {6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.20$ min ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)	2	中间体 E + Q9
69	 4-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 2.09$ min ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 3.22 (t, 4H)	9	中间体 E + Q33
70	 4-(6-(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)吗啉	LCMS(方法 B): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 2.11$ min ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 3.38 (t, 4H)	9	中间体 F + Q33

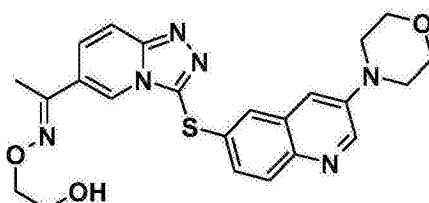
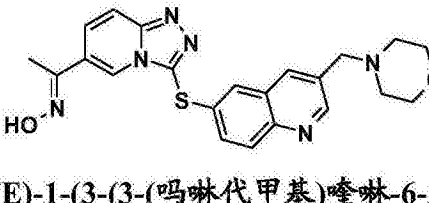
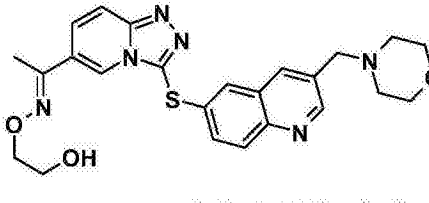
[1393]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
71	 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹啉-3-胺	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 430$, $t_R = 2.04$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (t, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.87 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H).	2	中间体 E + Q36
72	 2-(4-(3-(3-吗啉代喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 374$, $t_R = 1.99$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.0 (m, 5H), 7.76 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.44 (s, 4H)	2	中间体 G + Q33
74	 3-(4-甲基-吡唑-1-基)-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基]-喹啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 457$, $t_R = 1.63$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 2.45 (t, 4H), 2.21 (s, 3H).	2	中间体 E + Q14

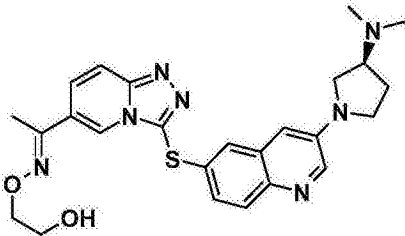
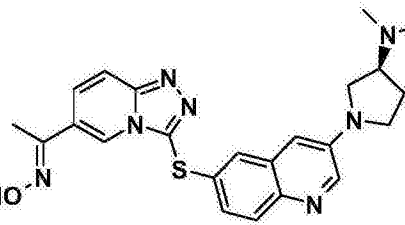
[1394]

实施 例编 号	结构 名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
75	 4-((6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)喹啉-3-基)甲基)-吗啉	LCMS (方法 B): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 1.31$ min ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.83 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.12 (s, 2H).	2	中间体 E + Q35
76	 (E)-1-(3-((3-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-乙酮 O-(2-羟基乙基)脞	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 479.1$, $t_R = 2.122$ min. ^1H-NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32(d, 1H), 4.22-4.24(m, 2H), 3.78-3.82 (m, 3H), 3.65-3.77 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.95-2.00(m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H).	10 (4个步骤)	中间体 I + Q27
77	 (E)-1-(3-((3-吗啉代喹啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 421.1$, $t_R = 2.18$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (s, 3H) 3.25 (br. s., 4H) 3.66 - 3.87 (m, 4H) 7.34 (d, 1H) 7.43 (br. s., 1H) 7.61 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.84 - 8.01 (m, 2H) 8.39 (s, 1H) 8.83 (s, 1H) 11.60 (s, 1H)	11 (4个步骤)	中间体 I + Q33

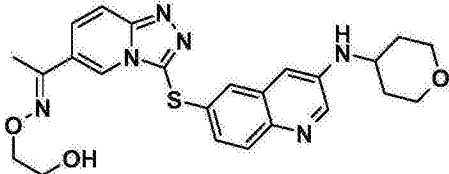
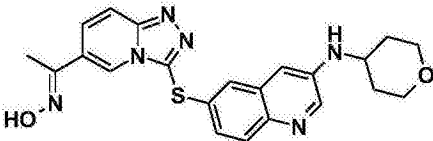
[1395]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
78	 (E)-1-(3-((3-吗啉代噻啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-(2-羟基乙基)脞	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 465.2$, $t_R = 2.21$ min. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.24 (s, 3H) 3.43 (br. s., 4H) 3.82 (br. s., 2H) 3.88 (br. s., 4H) 4.28 (br. s., 2H) 7.69 (d, 1H) 7.86 (br. s., 1H) 7.90 (d, 1H) 7.99 (d, 1H) 8.04 - 8.20 (m, 2H) 8.52 (s, 1H) 9.02 (br. s., 1H)	12	中间体 77.3
79	 (E)-1-(3-(3-(吗啉代甲基)噻啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 435.1$, $t_R = 1.54$ min. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.48 (br. s., 4H) 3.69 (m, 6H) 7.65 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.84 (s, 1H)	13 (4 个步骤)	中间体 I+Q35
80	 (E)-1-(3-((3-吗啉代甲基)噻啉-6-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-(2-羟基乙基)脞	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 479.1$, $t_R = 1.60$ min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.34 - 2.61 (br. s., 4H) 3.56 - 3.80 (m, 6H) 3.86 - 3.98 (m, 2H) 4.26 - 4.39 (m, 2H) 7.62 (dd, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.76 - 7.88 (m, 2H) 7.94 (br. s., 1H) 8.03 (d, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.88 (s, 1H)	14	中间体 79.3

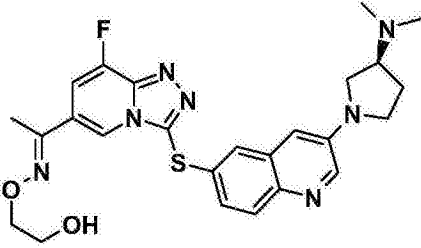
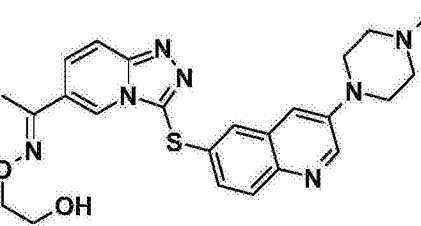
[1396]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
81	 (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基脞	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 492.2$, $t_R = 1.64$ min. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.30 - 2.44 (m, 1H) 2.57 - 2.72 (m, 1H) 3.01 (s, 6H) 3.46 - 3.60 (m, 1H) 3.67 - 3.84 (m, 4H) 3.90 (dd, 1H) 4.13 (quin, 1H) 4.21 - 4.30 (m, 2H) 7.41 (d, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 7.86 (d, 1H) 8.03 - 8.11 (m, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.60 (d, 1H)	15 (4 个步骤)	中间体 I + Q2
82	 (S,E)-1-(3-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮脞	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 448.0$, $t_R = 2.24$ min. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.28 - 2.48 (m, 1H) 2.56 - 2.75 (m, 1H) 3.01 (s, 6H) 3.47 - 3.61 (m, 1H) 3.68 - 3.84 (m, 2H) 3.91 (dd, 1H) 4.13 (quin, 1H) 7.42 - 7.57 (m, 2H) 7.67 (d, 1H) 7.78 - 7.95 (m, 2H) 8.09 (dd, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.62 (d, 1H).	16	中间体 81.3

[1397]

实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
83	 (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-5-甲基-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-2-羟基乙基肟	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 479.2$, $t_R = 2.21$ min. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.50-1.60 (m, 2H) 2.03 (d, 2H) 2.05 (s, 3H) 3.55 (t, 2H) 3.58-3.68 (m, 2H) 3.81 (t, 1H) 3.97-4.00 (m, 2H) 4.27 (t, 2H) 7.48 (dd, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.70 (d, 1H) 7.85-7.89 (m, 2H) 8.09 (dd, 1H) 8.49-8.52 (m, 2H)	17 (4 个步骤)	中间体 I + Q2
84	 (E)-1-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-5-甲基-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮肟	LCMS (方法 A): $[M+H]^+ = 435.0$, $t_R = 3.30$ min. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.46 - 1.64 (m, 2H) 2.03 (d, 2H) 2.18 (s, 3H) 3.52 - 3.61 (m, 2H) 3.61 - 3.72 (m, 1H) 3.99 (dt, 2H) 7.48 (dd, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.82 - 7.86 (m, 1H) 7.86 - 7.92 (m, 1H) 8.10 (dd, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.51 (d, 1H)	16	中间体 83.3

[1398]

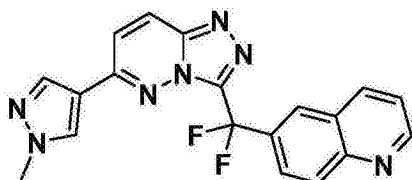
实施例编号	结构名称	LCMS (方法) NMR	方法	原料
85	 (S,E)-1-{3-[3-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-6-基硫代]-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}-乙酮 O-(2-羟基-乙基)-脞	LCMS (方法 A): [M+H]⁺ = 510.1, t_R = 1.73 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.15 - 2.30 (m, 3 H) 2.30 - 2.45 (m, 1 H) 2.57 - 2.72 (m, 1 H) 3.01 (s, 6 H) 3.48 - 3.59 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 1H) 3.78 - 3.85 (m, 3 H) 3.90 (dd, J=10.79, 7.53 Hz, 1 H) 4.13 (quin, J=7.15 Hz, 1 H) 4.21 - 4.36 (m, 2 H) 7.41 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=11.80, 1.00 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.76 Hz, 1 H)	18 (4 个步骤)	中间体 H+Q2
86	 (E)-1-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙酮 O-(2-羟基-乙基)脞	LCMS (方法 A): [M+H]⁺ = 478.0, t_R = 1.74 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.18 (s, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.65 (m, 4H) 3.36 (m, 4H) 3.79 (t, 2H) 4.25 (t, 2H) 7.41 (dd, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.74 (d, 1H) 7.83 (m, 2H) 8.03 (d, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.75 (d, 1H)	19 (3 个步骤)	中间体 I + Q14

[1399] 对照实施例

[1400] 采用下列化合物进行对照,这些化合物可以根据引用的文献中所述的方法合成。

[1401] 对照号 1 :6-{ 二氟-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]-甲基}-喹啉(JNJ-38877605)

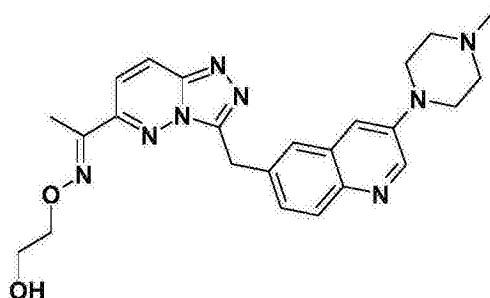
[1402]



[1403] 6-{二氟-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]-甲基}-喹啉,该化合物公开于W02007/075567的实施例61中。

[1404] 对照号2:1-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-6-基甲基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基}-乙酮O-(2-羟基-乙基)-肼

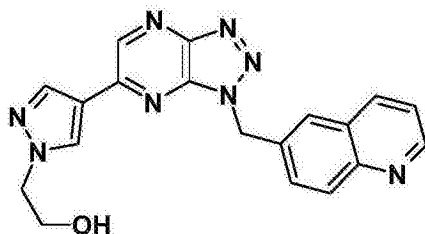
[1405]



[1406] 1-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-6-基甲基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基}-乙酮O-(2-羟基-乙基)-肼,该化合物公开于W02011/020861的实施例63中。

[1407] 对照号3:2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇(PF-04217903)

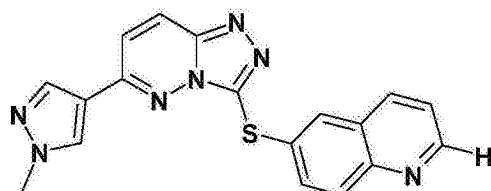
[1408]



[1409] 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇,该化合物公开于W02007/132308和W02009/068955的实施例209中。

[1410] 对照号4:6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基硫烷基]-喹啉(SGX523)

[1411]



[1412] 6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基硫烷基]-喹啉,该化合物公开于W02008/051808的实施例4中。

[1413] 采用下列体外和体内测定方法评价本发明化合物的活性。

[1414] 1. C-Met 酶试验 (EPK c-Met 特性分析)

[1415] 在基于抗体的激酶磷酸化试验中对多种本发明化合物进行如下试验。

[1416] 采用含有该酶的胞浆域的纯化重组 GST 融合蛋白, 开发出 c-Met 受体酪氨酸激酶的 EPK 激酶试验。GST-c-MET (969-1390) 采用亲和色谱纯化。

[1417] 该激酶试验根据 Lanthascreen™ 技术进行。Lanthascreen™ 是采用镧系元素螯合物进行的时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定方法, 用于测定各种结合的配对物之间的相互作用。在 TR-FRET 激酶试验中, 长寿命的镧系元素供体种类与抗体共轭, 该抗体能够与磷酸化的激酶反应产物特异性结合, 其采用适当的受体荧光团标记。该抗体介导的相互作用使得镧系元素供体与所述受体接近从而发生共振能量转移, 导致 FRET 信号出现可检测的增加。

[1418] 该激酶反应在 384 孔微量板中进行, 总反应体积为 10.05 μ L。试验板采用每孔 0.05 μ L 的适当试验浓度的试验化合物制备, 方法描述于“化合物稀释物的制备”项下。通过使得 5 μ L 的 ATP 溶液与 5 μ L 酶-底物混合物 (由激酶和底物组成) 混合开始反应。激酶反应中的终浓度为 25mM Tris/HCl, 1mM DTT, 0.025% 的 Tween20, 10 μ M 原钒酸钠, 0.25%BSA, 0.5%DMSO, 10mM $MgCl_2$, 3mM $MnCl_2$, 2 μ M ATP, 50nM 荧光素-PolyEAY 和 0.3nM 酶。将反应物于室温下温育 60 分钟, 通过加入 5 μ L 的终止缓冲液 (50mM EDTA, 0.04%NP40, 20mMTris/HCl) 终止该反应。随后向终止的反应物中加入 5 μ L 检测混合物 (50mM Tris/HCl, 2mM DTT, 0.05%Tween20, 20 μ M 原钒酸钠, 1%BSA, 1nM Tb-PY20 抗体)。在黑暗中于室温下温育 45 分钟后, 在 Perkinelmer Envision 荧光读数仪中测定该板。在所有的试验中, 通过线性进程曲线 (linear progress curves) 获得化合物对酶活性的作用, 采用一个读数测定 (端点测定)。

[1419] 结果总结于下面表 1-A。本发明的“活性”化合物在该酶试验中的 IC_{50} 小于 500nM, 优选小于 100nM, 更优选小于 50nM, 最优选小于 10nM。

[1420] 如上所示, 本发明的每个示例化合物在该酶试验中的 IC_{50} 值低于 500nM。每个优选的本发明化合物在该酶试验中的 IC_{50} 值低于 100nM, 最优选的化合物在该酶试验中的 IC_{50} 值低于 10nM。

[1421] 本文中所述的某些其它化合物的结果总结于下面表 1-B 中。

[1422] 为了对比, 参考实施例和对比化合物的结果总结于下面表 1-C。

[1423] 表 1-A : 本发明化合物的 c-Met 抑制活性

[1424]

实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]
1	9	32	12	57	2
2	5	33	4	58	3
3	2	34	45	59	3
6	8	35	4	60	4
9	7	35A	5	61	4
10	3	35B	4	67	1
12	4	36	4	69	3
13	1	37	2	70	3
14	2	38	2	72	12
17	3	39	23	74	4
18	48	40	1	75	24
19	8	41	15	76	7
20	15	42	4	77	5
21	2	43	2	78	2
24	2	44	1	79	83
26	69	45	399	80	33
27	3	46	18	81	6
28	78	47	5	82	6
29	4	48	5	85	15

[1425]

实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]
30	2	49	3	86	10
31	3	50	4		

[1426] 表 1-B :选择的本发明的其它化合物的 c-Met 抑制活性

[1427]

实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	c-Met 生物 化学 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	c-Met 生 物化学 IC ₅₀ [nM]
4	11	23	11	56	13
5	6	25	4	62	6
7	3	51	4	64	8
8	1	52	2	68	5
11	4	53	1	71	6
15	4	54	8	83	8
22	19	55	1.3	84	8

[1428] 表 1-C :参考化合物和对比化合物的 c-Met 抑制活性

化合物编号	c-Met 生物化学 IC ₅₀ [nM]
参考实施例编号 16	312
参考实施例编号 63	3
参考实施例编号 65	18
参考实施例编号 66	3
参考实施例编号 73	5
对比编号 1 (JNJ-38877605)	3
对比编号 2	6
对比编号 3 (PF-04217903)	4
对比编号 4 (SGX523)	<10

[1430] 2. GTL16 细胞生存试验 :

[1431] GTL16 细胞系获自胃癌患者。通过基因扩增, GTL16 能够表达高水平的 c-Met 受体酪氨酸激酶。GTL16 的生长高度依赖于 c-Met 激酶活性 ;因此, 其可以作为细胞试验以监测 c-Met 激酶抑制剂的细胞活性。

[1432] 将 GTL16 细胞在含有 10%FBS 和 1%Pene. 和 Strep. 的 DMEM 介质中以 5000 个细胞 / 孔 / 90 μ L 的量在 96 孔板中接种, 在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中温育过夜以附着。将 10 倍系列稀释的化合物以 10 μ L / 孔加至细胞中。最终试验体积为 100 μ L / 孔。将试验板在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中温育 24 小时。根据供应商提供的方案, 采用 CellTiter Glo (Cat#G7573Promega) 测定细胞生存能力。简而言之, 将板于室温下冷却 10 分钟, 向每个孔中加入 100 μ L 的 CellTiter Glo 试剂。将板振摇 10 分钟。在 Perkin Elmer Envision 中读取化学发光单位。所有的试验均一式三份。IC₅₀ 值采用 Spotfire 软件计算。

[1433] 结果总结于下面表 2-A。本发明的“活性”化合物在酶试验中的 IC₅₀ 小于 1500nM, 优选小于 1000nM, 优选小于 500nM, 更优选小于 100nM, 更优选小于 20nM, 最优选小于 10nM。

[1434] 每个示例化合物在该酶试验中的 IC₅₀ 值低于 1500nM。每个优选的本发明化合物

在该酶试验中的 IC_{50} 值低于 500nM, 更优选的化合物在该酶试验中的 IC_{50} 值低于 100nM, 最优选的化合物在该酶试验中的 IC_{50} 值低于 10nM。

[1435] 本文中描述的某些其它化合物的结果总结于下面表 2-B 中。

[1436] 为了对比, 参考实施例和对比化合物的结果总结于下面表 2-C 中。

[1437] 表 2-A :选择的本发明化合物的 c-Met 制剂活性

[1438]

实施例 编号	GTL-16 增 生 IC_{50} [nM]	实施例编号	GTL-16 增 生 IC_{50} [nM]	实施例编号	GTL-16 增生 IC_{50} [nM]
1	2	31	0.4	57	10
2	6	32	4	58	8
3	1	33	4	59	11
6	27	34	1	60	11
9	3	35	0.4	61	2
10	21	35A	1	67	0.3
12	0.6	35B	4	69	3
13	0.4	36	0.9	70	1

[1439]

实施例 编号	GTL-16 增 生 IC_{50} [nM]	实施例编号	GTL-16 增 生 IC_{50} [nM]	实施例编号	GTL-16 增生 IC_{50} [nM]
14	2	37	0.9	72	86
17	3	38	3	74	2
18	105	39	9	75	10
19	35	40	1	76	54
20	1	41	6	77	8
21	36	42	0.6	78	3
24	0.9	43	0.3	79	1138
26	10	44	0.8	80	125
27	4	47	3	81	4
28	2	48	1	82	4
29	40	49	4	85	23
30	2	50	1	86	51

[1440] 表 2-B :选择的其它本发明化合物的 c-Met 抑制活性

[1441]

实施例编号	GTL-16 增生 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	GTL-16 增生 IC ₅₀ [nM]	实施例编号	GTL-16 增生 IC ₅₀ [nM]
4	1	23	289	56	33
5	385	25	8	62	73
7	24	51	9	64	5
8	1	52	2	68	3
11	2	53	17	71	35
15	2	54	14	83	1
22	2	55	1	84	3

[1442] 表 2-C :参考和对比化合物的 c-Met 制剂活性

化合物编号	GTL-16 增生 IC ₅₀ [nM]
参考实施例编号 16	1182
参考实施例编号 63	8
参考实施例编号 65	10
参考实施例编号 66	3
对比编号 1(JNJ-38877605)	<10
对比编号 3 (PF-04217903)	<10

[1444] 3. hPDE3 试验

[1445] 磷酸二酯酶 -3 (PDE3) 为磷酸二酯酶家族成员之一,负责调节环核苷酸二级信使。人类 PDE3 对 cAMP 和 cGMP 两者均具有高亲合力,分布在各种类型的组织和细胞中。hPDE3 抑制剂有可能用作正性肌力药 / 血管扩张药、抗血栓药和抗炎药 (Komas 等 1996)。能够抑制 PDE3 的药物最初被研发用于治疗心衰,但是具有有害的心律不齐副作用 (Dart R. C., Medical Toxicology, 第 3 版, 第 708 页 ;Lippincott2004)。

[1446] 测定化合物对该酶抑制效能的 PDE3 试验是本领域技术人员所熟知的。例如,cAMP 和 cGMP 水平可以通过采用含有氚的化合物 ³HcAMP 和 ³HcGMP 进行测定 [Hansen, R. S. 和 Beavo, J. A., PNAS1982 ;79:2788 — 92]。为了筛选包含大量化合物的化合物库,可以应用微量板 - 闪烁近似分析 (SPA) 方法 [Bardelle, C. 等 (1999) Anal. Biochem. 275:148 — 155]。或者,重组蛋白的磷酸二酯酶活性可以采用获自商业的 SPA 试剂盒 (Amersham Pharmacia) 分析。该 PDE3 分析例如描述于 Kima 等 (2004) Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 第 14(9) 卷 :2099 — 2103。可选择的用于测定 Met 抑制剂的 PDE3 抑制效能的 PDE3 分析公开于 WO2010/138673。

[1447] 获自人血小板的人 PDE3 的可能的分离方法公开于 Ito 等 (1996) Cell Signal. 1996Dec;8(8):575 — 81。

[1448] 在本文中,根据 Amersham Pharmacia Biotech 的磷酸二酯酶 (PDE) [³H]-腺苷 3', 5' 环磷酸酯 ([³H]cAMP) 闪烁近似分析 (SPA),在该试验中对式 I 化合物进行筛选以评

价其抑制人 PDE3 的性能。该试验是基于通过人血小板 PDE3 将 $[^3\text{H}]$ cAMP 水解为 $[^3\text{H}]$ 5'-腺苷单磷酸酯 (5'-AMP) 进行的。 $[^3\text{H}]$ 5'-AMP 在硫酸锌存在下被硅酸钇 SPA 珠特异性俘获。当 $[^3\text{H}]$ 5'-AMP 与珠结合时,通过其接近, β -粒子被发射并激发珠中的荧光团,因此产生光。游离的 $[^3\text{H}]$ cAMP 不会激活闪烁,因为释放出来的未结合的放射活性距离闪烁体太远,因此不会产生光。

[1449] 材料

[1450] • Optiplate 和 TopSeal-S (Canberra Packard)

[1451] • 人血小板 PDE3 (部分纯化的, 获自人血小板) - 完成人血小板 PDE3 活性的滴定曲线 (titration curve) 从而优化该试验中所需要的 hPDE3 浓度。

[1452] • 硅酸钇 SPA 珠和 $[^3\text{H}]$ cAMP (Amersham)

[1453] • Tris-Base, 氯化镁, 乙二胺四乙酸 (二钠盐), 牛血清白蛋白 BSA 和 cAMP (Sigma)

[1454] 溶液和缓冲液:

[1455] • 试验缓冲液: 将 7.56g Tris-Base 溶于约 800mL 蒸馏水中, 采用 1M 盐酸将 pH 调节至 7.5。加入 10.3mL 的 1M 氯化镁和 4.25mL 的 0.5MEDTA。采用蒸馏水将溶液制成 1L, 于 4°C 储存。在使用的当天, 移出 18mL 上述溶液, 向其中加入 2mL 5mg/mL 的 BSA。

[1456] • 酶缓冲液: 10mM Tris-HCl (pH7.5), 1mM EDTA

[1457] • 硅酸钇 SPA 珠: 在 28mL 蒸馏水中重构成 1 小瓶, 于 4°C 储存。

[1458] 试验

[1459] 该试验在每孔最终体积为 100 μL 的 Optiplate (Canberra Packard) 中进行。将溶于 DMSO/ 蒸馏水中的 10 μL 的等份试验化合物置于 Optiplate 板的孔中, 随后加入 80 μL '分析混合物 (Assay mix)' (采用分析缓冲液将 5.5 μL $[^3\text{H}]$ cAMP 和 88 μL "冷的" cAMP 稀释至 8.8mL)。通过加入 10 μL hPDE3 (采用酶缓冲液将 50 μL hPDE3 储备液稀释 50 倍至 2.5mL) 开始反应。将板于室温下温育 30 分钟, 然后通过向所有孔中加入 50 μL 硅酸钇 SPA 珠 (预热至室温) 终止反应。将板于室温下温育至少 15 分钟。根据制造商说明书采用 TopSeal-S 将板密封, 采用 Packard TopCount 计数, 每个孔计数 1 分钟。采用非线性回归测定 IC_{50} 值。

[1460] 某些示例性化合物的结果总结于下面表 3-A。本发明化合物在该酶试验中优选具有高 IC_{50} 值, 优选高于 5 μM , 更优选高于 10 μM , 最优选高于 30 μM 。如上所示, 每个示例性化合物在该酶试验中的 IC_{50} 值高于 10 μM 。本文中所述的某些其它化合物的结果总结于下面表 3-B。

[1461] 为了对比, 参考实施例和对比化合物的结果总结于下面表 3-C。从数据可以看出, 具有不同母核结构的对比化合物具有明显较低的 PDE3 IC_{50} 值。

[1462] 表 3-A: 选择的本发明化合物的 PDE3 抑制活性

[1463]

实施例编号	hPDE3 IC_{50} [μM]
3	14
6	30

10	17
13	24
21	30
27	17
30	25
31	30
32	26
34	30
35A	16
42	29
43	20
46	30
47	12
50	30
57	10
58	13
59	6
61	12
69	>30
70	>30
74	18
76	14
77	12
78	28

79	>30
80	30
82	11
85	30
86	27

[1464] 表 3-B :选择的其它本发明化合物的 PDE3 抑制活性

实施例编号	hPDE3 IC ₅₀ [μM]
8	30
15	30
22	15
23	30
51	7
53	14
54	13
55	>30
56	17
62	18
68	10
83	20
84	6

[1466] 表 3-C :参考和对比化合物的 PDE3 抑制活性

化合物编号	c-Met 生物化学 IC ₅₀ [nM]
参考实施例编号 63	15
参考实施例编号 66	>30
参考实施例编号 73	7
对比编号 1 (JNJ-38877605)	4
对比编号 2	4
对比编号 3 (PF-04217903)	7
对比编号 4 (SGX523)	3

[1468] 4. 在猴肝脏胞液部分中的代谢稳定性

[1469] 鉴于最近公开的 6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基硫代)喹啉 (SGX523) 具有明显的种类依赖性毒性,对本发明化合物的代谢稳定性

进行试验,所述喹啉是一种 c-MET 抑制剂,其进入临床研究阶段,用于治疗实体瘤 [Diamond 等 (2010) DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, 第 38 卷, 第 8 期, 1277 — 1285]。采用 SGX523 治疗的患者出现肾功能损伤,推测是由于肾小管中结晶沉积所导致。SGX523 的代谢物特性表明,代谢物 [6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪-3-基硫代) 喹啉-2(1H)-酮 (M11)] 由猴和人肝脏 S-9 产生,大鼠 S-9 产生的较少,而 M11 在犬 S-9 温育中不存在。这显示醛氧化酶 (AO) 负责产生 2-喹啉酮-SGX523 代谢物,其较 SGX523 自身明显地更为不溶。得出的结论是,该代谢物可能与临床研究中报道的观察到的阻塞性肾病有关,这需要在药物研发的早期阶段进行彻底的代谢评价,从而选择最相关的非临床种类进行毒理学评价。

[1470] 通过采用猴肝胞液分析与人醛氧化酶 (AO) 相关的本发明化合物的代谢稳定性,所述胞液含有高水平的 AO,与人类的情况最为相似 [Pryde 等 (2010) “醛氧化酶:在药物发现中呈现出重大价值的一种酶 (Aldehyde Oxidase: An Enzyme of Emerging Importance in Drug Discovery)” J. Med. Chem. 53, 8441 — 8460]。

[1471] 温育方案

[1472] 将试验化合物溶于 DMSO 至 10mM,采用 0.6% 的 ACN 水溶液稀释至 10 μ M (1000 倍)。然后,将 10 μ M 的溶液用水稀释至 2 μ M。在 400uL 反应系统中,试验化合物和胞液的终浓度分别为 1 μ M 和 2mg/ml。猴肝胞液为合并的猴肝胞液 ((male cyno), 20mg/ml) [获自 iPhase Pharma Service (Beijing, China) Catalogue#6CMCC1, Lot#6MCMCC001]。加至反应混合物中的体积如下所示:

[1473]

试剂	终浓度	储备液	400uL
磷酸钾缓冲液 (pH7.4)	50mM	500mM	40uL
猴肝胞液	2mg/ml	20mg/ml	40uL
试验化合物	1 μ M	2 μ M	200uL
H ₂ O			120uL

[1474] 于 37℃ 温育 10 分钟,然后通过加入试验化合物开始反应。在特定的反应时间点 (30、60 和 120 分钟),移出等份反应物 (25 μ L),通过加入含有内标 (12ng/ml JNJ-38877605) 的乙腈 (100 μ L) 终止反应。在时间为 0 的点,胞液部分首先通过加入乙腈终止,随后加入底物。所有的样品于 4℃ 以 $\sim 3400 \times g$ 离心 10 分钟。上层液在水中稀释 (1:1 (v/v)),通过 LC-MS/MS 分析。

[1475] 体外清除率计算

[1476] 每个微粒体清除率 k_{mic} 基于单次试验中获得的 4 个点的清除率曲线进行计算。反应板的 LC-MS/MS 原始数据作为 TA 和 IS 的完整的分析物峰面积记录 (returned)。这些值可以转换至分析物:将 IS 峰面积比标准化为数据比。以反应时间点 (例如 0、30、60、120 分钟) 对相对于 0 分钟的剩余 TA 的百分率 (基于相对峰面积比) 的自然对数绘图。该清除率 k_{mic} 的斜率用于计算体外半衰期:

$$[1477] \quad t_{1/2} = \frac{0.693}{-k_{mic}}$$

[1478] 为了关注线性动力学,只要有可能,代表 TA 剩余 <10% 的数据点排除在清除率图斜率的定义外。反应 $t_{1/2}$ 是关键的试验数据,用于计算体外内在清除率值 CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 微粒体蛋白):

$$[1479] \quad CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

[1480] 在本文中, V 为温育体积 (μL), M 为温育中微粒体蛋白的量 (mg)。结果

[1481] 某些示例性化合物的结果总结于下面表 4-A 中。本发明化合物优选在该试验中具有较高的体外半衰期 $t_{1/2}$, 优选 $t_{1/2}$ 大于 250 分钟, 更优选大于 500 分钟和大于 1000 分钟, 最优选大于 5000 分钟或者甚至更高。

[1482] 如上所示, 每个示例性化合物在该试验中证实具有良好的代谢稳定性。优选的本发明化合物具有代谢稳定性和 / 或在体内能够产生没有不良作用的代谢物。例如形成的代谢物不会干扰或有限干扰正常肾功能。

[1483] 本文中所述的某些其它化合物的结果总结于下面表 4-B。

[1484] 为了对比, 参考实施例和对比化合物的结果总结于下面表 4-C。

[1485] 自该表中可以看出, 在喹啉环的 3 位上没有取代基的具体化合物在该试验中显示较低的代谢稳定性。

[1486] 表 4-A : 选择的本发明化合物的代谢稳定性

[1487]

实施例编号	$t_{1/2}[\text{min}]$	实施例编号	$t_{1/2}[\text{min}]$	实施例编号	$t_{1/2}[\text{min}]$
2	1879	37	653	74	4527
3	447	40	11628	75	34931
6	19143	43	882	76	1698
10	3093	47	540	77	9999
13	350	50	1856	78	2334
17	606	59	642	80	6352
21	500	61	838	82	2019
27	7002	69	19143	85	917
29	608	70	3656	86	3544
33	891	72	1141		

[1488] 表 4-B : 其它选择的本发明化合物的代谢稳定性

[1489]

实施例编号	$t_{1/2}[\text{min}]$	实施例编号	$t_{1/2}[\text{min}]$	实施例编号	$t_{1/2}[\text{min}]$
5	1347	23	1498	64	3
7	351	25	185	68	271
8	1106	51	5	83	228
11	144	52	6	84	207
15	414	62	8404		

[1490] 表 4-C :参考和对比化合物的代谢稳定性

[1491]

化合物编号	$t_{1/2}[\text{min}]$
参考实施例编号 66	407
对比编号 2	542
对比编号 4(SGX523)	284

[1492] 另外,某些优选的本发明化合物在体内具有良好的暴露和 / 或具有令人满意的溶解性。测定生物利用度、药代动力学特征和溶解度的试验方法在本领域中是公知的。

[1493] 某些优选的本发明化合物在体内能够产生代谢物,该代谢物自身具有良好的溶解性,因而可以避免或限制体内的不良作用。

[1494] 本领域技术人员仅仅采用常规试验即能够确认或者确定多种与本文中所述的特定实施方案和方法等同的方案和方法。所述等同方案和方法应当包含在权利要求的范围内。