



(21) 申请号 201980050967.1

(22) 申请日 2019.06.25

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112805280 A

(43) 申请公布日 2021.05.14

(30) 优先权数据

62/690,540 2018.06.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/038895 2019.06.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/005877 EN 2020.01.02

(73) 专利权人 PTC医疗公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 张南京 S·巴布 S·J·巴拉萨

A·巴塔查里亚 G·陈

G·M·卡普 A·J·卡西克

A·R·马佐蒂 Y-C·穆恩

J·纳拉辛汉 N·瑟多伦科

A·图尔波夫 M·G·沃尔 W·严

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有

限公司 44205

专利代理师 黄琳娟

(51) Int.Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009126635 A1, 2009.10.15

WO 2010071819 A1, 2010.06.24

WO 2017153601 A1, 2017.09.14

WO 2017175068 A1, 2017.10.12

WO 2018013770 A1, 2018.01.18

CN 101410385 A, 2009.04.15

CN 101951904 A, 2011.01.19

CN 102971311 A, 2013.03.13

CN 107635984 A, 2018.01.26

EP 2560008 A2, 2013.02.20

US 2007185175 A1, 2007.08.09

WO 2009114874 A2, 2009.09.17

ACS.CAS登记号1369171-97-0等.STN-

REGISTRY.2012,第1页.

(续)

审查员 张英姝

权利要求书60页 说明书206页

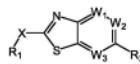
(54) 发明名称

用于治疗亨廷顿氏病的杂芳基化合物

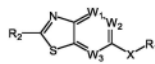
(57) 摘要

本文涉及化合物、其形式和药物组合物以及使用此类化合物、其形式或组合物用于治疗或减轻亨廷顿氏病的方法。具体地说,本文涉及取代的式(I)或式(II)的苯并噻唑化合物、其形式和

药物组合物以及使用此类化合物、其形式或组合物用于治疗或减轻亨廷顿氏病的方法。



(I)



(II)

[接上页]

**(56) 对比文件**

Alessandro Stella等.A short and straightforward approach towards 6-amino and 6-aminoalkyl thiazolo[4,5-c]pyridazines.Tetrahedron Letters.2013,第54卷(第8期),830-833.

ACS.CAS登记号1330263-81-4等.STN-REGISTRY.2011,第1-6页.

Thuraya Al-Harthy等.Design, synthesis, and antimicrobial evaluation

of novel 2-arylbenzothiazole analogs bearing fluorine and piperazine moieties.Monatshefte fuer Chemie.2018,第149卷(第3期),645-651 .

Hye Ri Park等.Oxazolopyridines and thiazolopyridines as monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease.Bioorganic & Medicinal Chemistry.2013,第21卷(第17期),5480-5487 .



1. 一种化合物,或其形式,选自由以下项组成的组:
  - 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑;
  - N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;
  - 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - N-甲基-2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-胺;
  - N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
  - N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶;
  - N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
  - 4-氟-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;
  - N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;
  - N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;
  - N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;
  - N,N-二甲基-1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺;
  - 1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺;
  - 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-

胺；

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺；

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺；

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

6-(1H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺；

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

2-(4-氟哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑；

2-(氮杂环庚烷-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑；

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶；

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪；

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪；

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪；

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪；

N-甲基-6-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑；

2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑；

N-甲基-6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑；

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-

1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶;

2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-1,3-苯并噻唑;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶;

6-(7-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-[4-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,4-二甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

N-甲基-6-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-醇;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-7-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

1-{5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-基}甲胺;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-[2-(1-乙基哌啶-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-[4-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2H-吡唑-7-腈;

5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1,3-苯并噻唑;

- 6- (8- 氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;
- 6- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;
- 2- (2,2-二甲基哌啶-4-基) -6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -1,3-苯并噻唑;
- N-甲基-6- [2-甲基-8- (三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基] -N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;
- 2-甲基-5- {2- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基} -2H-吡唑-7-腈;
- 3- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-胺;
- 2- {6- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;
- 6- [4- 氟-2- (哌啶-1-基) -1,3-苯并噻唑-6-基] -2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶;
- 6- [2- (1,4-二氮杂环庚烷-1-基) -4- 氟-1,3-苯并噻唑-6-基] -2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶;
- 5- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[5,4-d]噻唑-2-胺;
- 2-甲基-5- {2- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] [1,3]噻唑并[5,4-d]噻唑-5-基} -2H-吡唑-7-腈;
- 5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[5,4-d]噻唑-2-胺;
- 6- [2- (4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基) -4- 氟-1,3-苯并噻唑-6-基] -2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶;
- 4- 氟-6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;
- 6- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基) -4- 氟-N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-2-胺;
- 5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;
- N-甲基-5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;
- 2- {2- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] [1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;
- 6- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- 6- [2- (3,5-二甲基哌啶-1-基) -4- 氟-1,3-苯并噻唑-6-基] -2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶;
- 6- {4- 氟-2- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] -1,3-苯并噻唑-6-基} -2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶;
- 6- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-4-醇;
- 6- {2- [(2,6-二甲基哌啶-4-基) 氧基] -4- 氟-1,3-苯并噻唑-6-基} -2,8-二甲基咪唑并

[1,2-b]哒嗪;

N-甲基-6-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

2,8-二甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪;

2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

1-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-醇;

6-{4-氟-2-[(2R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2H-吡唑-7-腈;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

4-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氯-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

5-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;

3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺;

2-甲基-5-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-

基}-2H-吡唑-7-腈;

6-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-[4-氟-2-(八氢吡嗪-7-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,2-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,N,2-三甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-a]吡嗪;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-(7-氰基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-腈;

2-甲基-6-[2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪;

2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}咪

唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

8-(苄氧基)-6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-醇;

2-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氟-6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-[2-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-



基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-[4-氟-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酸;

{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸甲酯;

{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸;

2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-

甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-羧酰胺;

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-{2-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

2-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-腈;

6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-羧酰胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-5-(2-{甲基[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2H-吡唑-7-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-(2-{甲基[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{2-[乙基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-乙基-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

2-甲基-5-(2-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2H-吡啶-7-腈;

2-甲基-6-(2-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡啶-7-腈;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{2-[(1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基-2H-吡啶-7-腈;

6-(2-[(1R)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-{2-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S,4R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡啶-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,7-二甲基-2H-吡啶-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[甲基(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-1,3-苯并噁唑-4-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-

4-基)苯酚;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;

N-[(1R)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-(2-[(1R)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)-2-甲基-1,3-苯并噁唑-4-腈;

6-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

5-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基-1,3-苯并噁唑-4-腈;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2-[(1R,3r,5S)-1,5-二乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,3r,5S)-1,5-二乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

N-甲基-6-(3-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

4-氟-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

2-甲基-5-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

2-甲基-6-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

2-甲基-5-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

6-{4-氟-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-{2-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-(2-[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-d]

嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(2-[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

3-[2,5-二氟-4-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚;

2-(6-[(3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚;

2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(7-甲基-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-

基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(1s,4s)-4-(甲基氨基)环己基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3aS,7aR)-5-甲基八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(3R)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(3S)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(1r,4r)-4-(二甲基氨基)环己基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(氮杂环丁烷-3-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3,3-二甲基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶;

2-{6-[甲基(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3aR,7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(1s,3s)-3-(二甲基氨基)环丁基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-



基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-(6-[(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚;

2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(3aR,7aS)-6-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(6-甲基-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(2S,4S)-2-(羟甲基)哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-1-甲基哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[甲基(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-{2-[(1,2-二甲基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈};

N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{2-[(1,2-二甲基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈};

N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-(6-[(3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(1-环丙基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2- (6- {[1- (2-氟乙基) 哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

5- (3-氟-1H-吡唑-4-基) -2- [6- (6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3] 庚-2-基) [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基] 苯酚;

2- {6- [(1S,6R) -3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

5- (3-氟-1H-吡唑-4-基) -2- {6- [甲基 (吡咯烷-3-基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} 苯酚;

2- {6- [(1S,6R) -3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

2- {6- [(1R,6S) -3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

2- {6- [(1R,6S) -3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

5- (3-氟-1H-吡唑-4-基) -2- {6- [甲基 (1-甲基吡咯烷-3-基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} 苯酚;

5- (3-氟-1H-吡唑-4-基) -2- [6- (7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5] 壬-2-基) [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基] 苯酚;

2- {6- [甲基 (1-丙基哌啶-4-基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

2- (6- {甲基 [ (2S,4S) -2-甲基哌啶-4-基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

2- (6- {[ (2S,4S) -1,2-二甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

2- (6- {甲基 [ (2R,4S) -2-甲基哌啶-4-基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

2- (6- {[ (2R,4S) -1,2-二甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

2- {6- [(氮杂环庚烷-4-基) (甲基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯酚; 和

2- (6- {[1- (2-羟基乙基) 哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

其中所述化合物的形式选自由化合物的盐、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是选自由以下项组成的组中的化合物盐:

2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -6- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -6- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -6- (1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸

盐;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-甲基-2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-胺盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N,N-二甲基-1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐;

1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(1H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

2-(4-氟哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-(氮杂环庚烷-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;

2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-甲基-6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪盐酸盐;

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;

6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐;

2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

- 6- (7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 6- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 5- [4-氟-2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-基] -1H-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐;
- 5- [4-氟-2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-基] -2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐;
- 6- (7-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- N-甲基-6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N- (2-甲基哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 2-甲基-5- [2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-基] -2H-吡唑-7-腈盐酸盐;
- 6- (8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 6- (2,4-二甲基-1H-苯并咪唑-6-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6- (2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑二盐酸盐;
- 2-甲基-6- [2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;
- 6- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -4-甲氧基-2- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -4-甲氧基-2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-4-醇氢溴酸盐;
- 5- [4-氟-2- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-基] -2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;
- 1- {5- [4-氟-2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-基] -2-甲基-2H-吡唑-7-基} 甲胺二盐酸盐;
- 5- [4-氟-2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-基] -2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;
- 2-甲基-5- [2- (哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基] -2H-吡唑-7-腈盐酸盐;
- 5- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶盐酸盐;
- 6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 2- (2,2-二甲基哌啶-4-基) -6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 2- {6- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] [1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;
- 2- {2- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] [1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;
- 6- [2- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) -4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基] -2,8-二甲基咪唑并[1,2-

b] 哒嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-[2-[(2,6-二甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

2,8-二甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

6-[4-氟-2-[(2R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

4-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

4-氯-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

5-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-[4-氟-2-(八氢吡啶-7-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,2-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺

盐酸盐；

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,N,2-三甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐；

6-(7-氰基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-腈盐酸盐；

2-甲基-6-[2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐；

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪盐酸盐；

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐；

N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐；

6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪盐酸盐；

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐；

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐；

8-(苄氧基)-6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐；

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐；

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-醇盐酸盐；

2-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐；

4-氟-6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐；

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐；

2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐；

6-[2-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐；

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐；

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐；

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐；

6- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6- {4-氟-2- [甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐;

4-氟-6- (8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N- (哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

5- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

5- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6- (2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6- [4-氟-2- (4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

5- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

2-甲基-5- {2- [甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N- (哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N- (哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-2-胺盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-2-胺盐酸盐;

6- [4-氟-2- (哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酸盐



酸盐;

{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸甲酯盐酸盐;

{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酰胺三氟乙酸盐;

6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐;

6-{2-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

2-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈盐酸盐;

6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈盐酸盐;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酰胺盐酸盐;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

N-(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

5-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑

并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-{2-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S,4R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-甲基-6-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-甲基-5-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

5- {2- [(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

2- {6- [甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

2- {6- [甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

N- [(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N- (哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺盐酸盐;

N- (9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6- (6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6- (1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6- (2- {[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基] (甲基) 氨基} [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基-1,3-苯并噻唑-4-腈三氟乙酸盐;

N-甲基-6- (2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6- {4-氟-2- [(哌啶-4-基) 氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;

4-氟-6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2- [(哌啶-4-基) 氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-甲基-6- (2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-N- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) [1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-甲基-6- {2- [(哌啶-4-基) 氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基} 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2- [(哌啶-4-基) 氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;

2-甲基-5- {2- [(哌啶-4-基) 氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2- [(哌啶-4-基) 氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;

6- {4-氟-2- [(哌啶-4-基) 氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

5- {4-氟-2- [(哌啶-4-基) 氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2- [(哌啶-4-基) 氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

6- (2- {[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3]噻唑并[5,4-d]

嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脒二盐酸盐;

6-(2-[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脒二盐酸盐;

N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺二盐酸盐;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚甲酸盐;

3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺甲酸盐;

3-[2,5-二氟-4-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺甲酸盐;

2-[6-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚甲酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚甲酸盐;

2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(7-甲基-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

2-(6-[(3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

2-{6-[(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(1S,4S)-4-(甲基氨基)环己基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

2-{6-[(3aS,7aR)-5-甲基八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(3R)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(3S)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-

基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {甲基[3- (甲基氨基) 环丁基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚双三氟乙酸盐;

2- (6- {[ (1r,4r) -4- (二甲基氨基) 环己基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {甲基[(3S) -1-甲基哌啶-3-基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- {6- [(氮杂环丁烷-3-基) (甲基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- [6- (1,7-二氮杂螺[3.5] 壬-1-基) [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基] -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- {6- [(3,3-二甲基哌啶-4-基) (甲基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- {6- [(2-氮杂螺[3.3] 庚-6-基) (甲基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

5- {2- [(2R,4r,6S) -2,6-二甲基哌啶-4-基] -4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基} -2,7-二甲基[1,3] 噻唑并[5,4-b] 吡啶盐酸盐;

2- {6- [甲基(1,3,3-三甲基哌啶-4-基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {甲基[(1s,3s) -3- (甲基氨基) 环丁基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- {6- [(3aR,7aS) -八氢-1H-吡咯并[2,3-c] 吡啶-1-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- [6- (1,6-二氮杂螺[3.5] 壬-1-基) [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基] -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {[ (1s,3s) -3- (二甲基氨基) 环丁基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {[ (3R,4R) -3-氟哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚甲酸盐;

5- (1H-吡唑-4-基) -2- {6- [(吡咯烷-3-基) 氨基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} 苯酚甲酸盐;

2- [6- (2,6-二氮杂螺[3.3] 庚-2-基) [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基] -5- (3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯酚甲酸盐;

2- {6- [(3aR,7aS) -6-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c] 吡啶-1-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- [6- (6-甲基-1,6-二氮杂螺[3.5] 壬-1-基) [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基] -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {[ (2S,4S) -2- (羟甲基) 哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {[ (2S,4S) -2- (羟甲基) -1-甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

2- (6- {甲基[ (1r,3r) -3- (甲基氨基) 环丁基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚二盐酸盐;

N- (1,2-二甲基哌啶-4-基) -6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a] 吡啶-6-基) -N-甲基[1,3] 噻唑并[4,5-c] 吡啶-2-胺三氟乙酸盐;

2- {6- [(1S,6R) -3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- {6- [(1S,6R) -3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- {6- [(1R,6S) -3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- {6- [(1R,6S) -3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0] 辛-8-基] [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- (6- {甲基[ (2S,4S) -2-甲基哌啶-4-基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- (6- {[ (2S,4S) -1,2-二甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- (6- {甲基[ (2R,4S) -2-甲基哌啶-4-基] 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐, 和

2- (6- {[ (2R,4S) -1,2-二甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3] 噻唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其形式, 选自由以下项组成的组:

6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -6- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -6- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -6- (1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (哌啶-1-基) -1,3-苯并噻唑;

N-甲基-6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-2-胺;

6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (1-甲基哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -6- (1-甲基哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑;

N-甲基-2- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N- (哌啶-4-基) -1,3-苯并噻唑-6-胺;

N-甲基-6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N- (哌啶-4-基) [1,3] 噻唑并[4,5-b] 吡啶-2-胺;

6- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -N-甲基-N- (哌啶-4-基) [1,3] 噻唑并[4,5-b] 吡啶-2-胺;

6- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -N- (哌啶-4-基) [1,3] 噻唑并[4,5-b] 吡啶-2-胺;

6- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) -N- (哌啶-4-基) [1,3] 噻唑并[4,5-b] 吡啶-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N,N-二甲基-1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺;

1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(1H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-

苯并噻唑-2-胺;

2-(4-氟哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑;

2-(氮杂环庚烷-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻唑;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻唑;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]噻唑;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]噻唑;

N-甲基-6-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-b]噻唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

N-甲基-6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶;

6-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]噻唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶;

2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;



6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-1,3-苯并噻唑;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶;

6-(7-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-[4-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,4-二甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

N-甲基-6-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

- 2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-醇;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-7-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;
- 5-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;
- 1-{5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-基}甲胺;
- 5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;
- N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;
- 6-[2-(1-乙基哌啶-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;
- 6-[4-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;
- 2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2H-吡唑-7-腈;
- 5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶;
- 6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;
- 2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1,3-苯并噻唑;
- 6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
- 6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;
- 2-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑;
- N-甲基-6-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;
- 2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2H-吡唑-7-腈};
- 3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺;
- 2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;
- 6-[4-氟-2-(哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;
- 6-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;
- 5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;
- 2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-

基}-2H-吡唑-7-腈;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-[2-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

4-氟-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

N-甲基-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

6-[2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-{4-氟-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-醇;

6-{2-[(2,6-二甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

N-甲基-6-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

2,8-二甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪;

2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

1-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-醇;

6-{4-氟-2-[(2R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2H-吡唑-7-腈;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪;

4-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氯-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

5-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;

3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-胺;

2-甲基-5-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-[4-氟-2-(八氢吡啶-7-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,2-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,N,2-三甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-a]吡嗪;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-(7-氰基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-腈;

2-甲基-6-[2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪;

2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

8-(苄氧基)-6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-醇;

2-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑;

4-氟-6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-

4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-[2-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-[4-氟-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-2-胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-2-胺;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酸;

{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸甲酯;

{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸;

2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酰胺;

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-4-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-2-胺;

6-{2-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

2-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈;

6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酰胺;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

2-甲基-5-(2-{甲基[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2H-吡唑-7-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-(2-{甲基[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{2-[乙基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-乙基-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

2-甲基-5-(2-{[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2H-吡唑-7-腈;

2-甲基-6-(2-{[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

6-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;



N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-{2-[(1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-{2-[(1R)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-{2-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-[(2S,4R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[甲基(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-5-{2-[甲基(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]

吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-1,3-苯并噁唑-4-腈;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

5-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-(2-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-(2-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺;

N-[(1R)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

6-(2-{[(1R)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)-2-甲基-1,3-苯并噁唑-4-腈;

6-(2-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

5-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺;

6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基-1,3-苯并噁唑-4-腈;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-(2-[(1R,3r,5S)-1,5-二乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,3r,5S)-1,5-二乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺;

N-甲基-6-(3-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪;

4-氟-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

2-甲基-5-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

2-甲基-6-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

2-甲基-5-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶;

6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

5-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑;

6-{4-氟-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶;

6-{2-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶;

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;和

6-(2-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4-d]噻唑-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

其中所述化合物的形式选自由化合物的盐、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其形式,选自由以下项组成的组:

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]噻唑-2-胺;

6-(2-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈;

N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3-基}苯酚;

3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-胺;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3-基}苯酚;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3-基}苯酚;

3-[2,5-二氟-4-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,

5-c]哒嗪-6-胺;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚;

2-(6-{[(3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚;

2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(7-甲基-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(1s,4s)-4-(甲基氨基)环己基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3aS,7aR)-5-甲基八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(3R)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(3S)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(1r,4r)-4-(二甲基氨基)环己基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-

基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3,3-二甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶;

2-{6-[甲基(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3aR,7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(1s,3s)-3-(二甲基氨基)环丁基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(3aR,7aS)-6-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(6-甲基-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(2S,4S)-2-(羟甲基)哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-

基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-1-甲基哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[甲基(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-{2-[(1,2-二甲基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2-甲基-2H-呋唑-7-腈};

N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

6-{2-[(1,2-二甲基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈};

N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺;

2-(6-[(3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-[(3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(1-环丙基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-[6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]苯酚;

2-{6-[(1S,6R)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

2-{6-[(1S,6R)-3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(1R,6S)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(1R,6S)-3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]苯酚;

2-{6-[甲基(1-丙基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(2S,4S)-1,2-二甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{甲基[(2R,4S)-2-甲基哌啶-4-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(6-{[(2R,4S)-1,2-二甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{6-[(氮杂环庚烷-4-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚;和

2-(6-{[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

其中所述化合物的形式选自由化合物的盐、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组。

5. 根据权利要求2所述的化合物或其形式,其中所述化合物是选自由以下项组成的组中的化合物盐:

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-甲基-2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-胺盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐;



- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;
- N-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;
- N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;
- N,N-二甲基-1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐;
- 1-[6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;
- 6-(1H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;
- N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 2-(4-氟哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 2-(氮杂环庚烷-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐;
- 6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;
- 6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;
- 6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;
- 6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;
- 2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 2-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- N-甲基-6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪盐酸盐;
- 6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

- 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐;
- 2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;
- N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 4-氟-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;
- 2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;
- 6-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;
- 5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐;
- 5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐;
- 6-(7-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;
- 2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;
- 6-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2,4-二甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;  
6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑二盐酸盐;  
2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;  
6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;  
6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;  
6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-醇氢溴酸盐;  
5-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;  
1-{5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-基}甲胺二盐酸盐;  
5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;  
2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;  
5-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶盐酸盐;  
6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;  
6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;  
6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;  
2-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;  
2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;  
2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;  
6-[2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;  
6-{4-氟-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;  
6-{2-[(2,6-二甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;  
2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;  
2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;  
2,8-二甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;  
2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;  
6-{4-氟-2-[(2R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;

4-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

4-氯-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

5-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

N-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-[(2S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-[4-氟-2-(八氢吡啶-7-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,2-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-N,N,2-三甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺盐酸盐;

6-(7-氰基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-腈盐酸盐;

2-甲基-6-[2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪盐酸盐;

6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

N-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪盐酸

盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

8-(苄氧基)-6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-醇盐酸盐;

2-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

4-氟-6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6-[2-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐;

4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

5- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6- (2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6- [4-氟-2- (4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

5- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

2-甲基-5- {2- [甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N- (哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N- (哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐;

N- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐;

6- [4-氟-2- (哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酸盐;

{6- [4-氟-2- (哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸甲酯盐酸盐;

{6- [4-氟-2- (哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸盐;

6- {2- [(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6- [4-氟-2- (哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酰胺三氟乙酸盐;

6- {4-氟-2- [甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N- [(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]-5- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐;

6- {2- [(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-

基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

2-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶盐酸盐;

6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-羧酰胺盐酸盐;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

N-(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)-4-氟-N-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

6-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

5-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-{2-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)-N-[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)-N-[(2S,4R)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,

5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-甲基-6-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-甲基-5-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

N-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

5-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;

6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐;

5-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2H-吡唑-7-腈盐酸盐;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐;和

6-(2-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4-d]



嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞二盐酸盐。

6. 根据权利要求2所述的化合物或其形式,其中所述化合物是选自由以下项组成的组中的化合物盐:

N-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺盐酸盐;

N-(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-(2-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基-1,3-苯并噁唑-4-脞三氟乙酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐;

4-氟-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐;

N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐;

2-甲基-6-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞盐酸盐;

6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐;

2-甲基-5-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2H-吡唑-7-脞盐酸盐;

6-(2-[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞二盐酸盐;

N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺二盐酸盐;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚甲酸盐;

3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺甲酸盐;

3-[2,5-二氟-4-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-N-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺甲酸盐;

2-[6-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯酚盐酸盐;

2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(7-甲基-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

2-(6-[(3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

2-{6-[(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(1s,4s)-4-(甲基氨基)环己基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

2-{6-[(3aS,7aR)-5-甲基八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(3R)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(3S)-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚双三氟乙酸盐;

2-(6-[(1r,4r)-4-(二甲基氨基)环己基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-{6-[(氮杂环丁烷-3-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-{6-[(3,3-二甲基哌啶-4-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-

吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-{6-[(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)(甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶盐酸盐;

2-{6-[甲基(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-{6-[(3aR,7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{[(1s,3s)-3-(二甲基氨基)环丁基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}苯酚甲酸盐;

2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯酚甲酸盐;

2-{6-[(3aR,7aS)-6-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-[6-(6-甲基-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{[(2S,4S)-2-(羟甲基)哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{[(2S,4S)-2-(羟甲基)-1-甲基哌啶-4-基](甲基氨基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

2-(6-{甲基[(1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺三氟乙酸盐;

2-{6-[(1S,6R)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐;

2-{6-[(1S,6R)-3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐;

2-{6-[(1R,6S)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐;

2- {6- [(1R,6S) -3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基] [1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- (6- {甲基 [ (2S,4S) -2-甲基哌啶-4-基] 氨基} [1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- (6- { [ (2S,4S) -1,2-二甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐;

2- (6- {甲基 [ (2R,4S) -2-甲基哌啶-4-基] 氨基} [1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐, 和

2- (6- { [ (2R,4S) -1,2-二甲基哌啶-4-基] (甲基) 氨基} [1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚三氟乙酸盐。

7. 权利要求1或2中任一项所述的化合物在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的亨廷顿氏病 (HD) 的药物中的用途。

8. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物, 其与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合用于制备用于治疗或减轻有需要的受试者的亨廷顿氏病 (HD) 的药物组合物。

9. 一种药物组合物, 包含权利要求1或2中任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

10. 根据权利要求3或5中任一项所述的化合物, 其用于制备用于治疗或减轻有需要的受试者的亨廷顿氏病 (HD) 的药物。

11. 根据权利要求3或5中任一项所述的化合物, 其与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合, 用于制备用于治疗或减轻有需要的受试者的亨廷顿氏病 (HD) 的药物组合物。

12. 一种药物组合物, 包含权利要求3或5中任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

13. 根据权利要求4或6中任一项所述的化合物, 其用于制备用于治疗或减轻有需要的受试者的亨廷顿氏病 (HD) 的药物。

14. 根据权利要求4或6中任一项所述的化合物, 其与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合, 用于制备用于治疗或减轻有需要的受试者的亨廷顿氏病 (HD) 的药物组合物。

15. 一种药物组合物, 包含权利要求4或6中任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

## 用于治疗亨廷顿氏病的杂芳基化合物

### 技术领域

[0001] 本文的一方面涉及化合物、其形式和药物组合物以及使用此类化合物、其形式或组合物用于治疗或减轻亨廷顿氏病 (Huntington's disease) 的方法。具体地, 本文的另一方面涉及取代的苯并噻唑化合物、其形式和药物组合物以及使用此类化合物、其形式或组合物治疗或减轻亨廷顿氏病的方法。

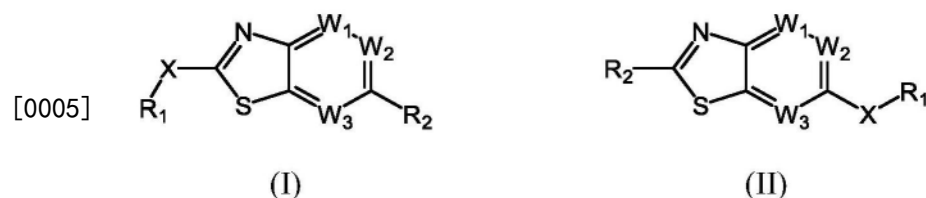
### 背景技术

[0002] 亨廷顿氏病 (HD) 是一种脑部进行性、常染色体显性的神经退行性疾病症, 其症状以不自主运动、认知缺损和精神衰退为特征。通常由肺炎或冠状动脉疾病引起的死亡常在症状发作后13至15年发生。在西欧后裔人群中, HD的患病率为每100,000人中3至7个个体。在北美, 估计有30,000人患有HD, 而另有200,000人有从受影响的父母那里遗传该疾病的风险。该疾病是由“突变”亨廷顿 (Htt) 基因中不间断的三核苷酸CAG重复扩张引起的, 其导致产生具有扩张的聚谷氨酰胺 (polyQ) 片段 (也称为“CAG重复”序列) 的HTT (Htt蛋白质)。目前尚无靶向该疾病的潜在原因的小分子疗法, 这使得对可用于治疗或减轻HD的药物的高需求尚未得到满足。因此, 仍然需要鉴别和提供用于治疗或减轻HD的小分子化合物。

[0003] 本文提到的所有其它文献均通过引用并入本申请中, 如同在本文中完全陈述的那样。

### 发明内容

[0004] 本文的一方面包括包含式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式的化合物:



[0006] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 如本文所定义。

[0007] 本文的一方面包括用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 包含向受试者施用有效量的式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式。

[0008] 本文的一方面包括使用式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式或组合物来治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 包含向受试者施用有效量的式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式或组合物。

[0009] 本文的一方面包括式 (I) 化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途, 包含向受试者施用有效量的式 (I) 化合物或其形式。

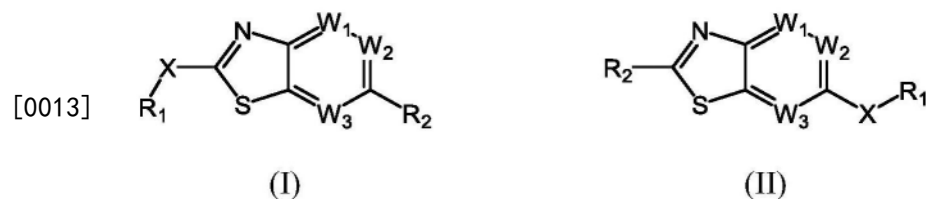
[0010] 本文的一方面包括式 (I) 化合物或其形式在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物中的用途, 包含向受试者施用有效量的药物。

[0011] 本文的一方面包括式 (I) 化合物或其形式与一种或多种治疗剂的组合产品用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途, 包含向受试者施用与有效量的一种或多种药剂组合

的有效量的式 (I) 化合物或其形式。

### 具体实施方式

[0012] 本文的一方面涉及包含式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式的化合物：



[0014] 其中：

[0015]  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_3$  独立地为  $C-R_a$  或  $N$ ；

[0016] 在每个实例中， $R_a$  独立地选自氢、氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$  烷基和羟基- $C_{1-6}$  烷基；

[0017]  $X$  选自  $N-R_b$ 、 $O$  或键；

[0018]  $R_b$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基；

[0019]  $R_1$  选自  $C_{3-10}$  环烷基和杂环基，

[0020] 其中杂环基是具有 1 个、2 个或 3 个独立地选自  $N$ 、 $O$  或  $S$  的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的 3-7 元单环、6-10 元二环或 13-16 元多环环系，并且

[0021] 其中在每个实例中， $C_{3-10}$  环烷基和杂环基任选地经一个、两个、三个或四个  $R_3$  取代基取代并且任选地经一个额外的  $R_4$  取代基取代，或

[0022] 其中，可替代地，在每个实例中， $C_{3-10}$  环烷基和杂环基任选地经一个、两个、三个、四个或五个  $R_3$  取代基取代；

[0023] 在每个实例中， $R_3$  独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$  烷基和羟基- $C_{1-6}$  烷基；

[0024]  $R_4$  选自  $C_{3-10}$  环烷基、苯基、杂环基和杂芳基；

[0025] 其中杂环基是具有 1 个、2 个或 3 个独立地选自  $N$ 、 $O$  或  $S$  的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的 3-7 元单环、6-10 元二环或 13-16 元多环环系，

[0026] 其中杂芳基是具有 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自  $N$ 、 $O$  或  $S$  的杂原子环成员的 3-7 元单环或 6-10 元二环环系，并且

[0027] 其中，在每个实例中， $C_{3-10}$  环烷基、苯基、杂环基和杂芳基任选地经一个、两个或三个  $R_7$  取代基取代；

[0028]  $R_2$  选自苯基和杂芳基，

[0029] 其中杂芳基是具有 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自  $N$ 、 $O$  或  $S$  的杂原子环成员的 3-7 元单环或 6-10 元二环环系，

[0030] 其中，在每个实例中，苯基和杂芳基任选地经一个、两个或三个  $R_5$  取代基取代并且任选地经一个额外的  $R_6$  取代基取代，或

[0031] 其中，可替代地，在每个实例中，苯基和杂芳基任选地经一个、两个、三个或四个  $R_5$  取代基取代；

[0032] 在每个实例中,  $R_5$  独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基- $C_{1-6}$  烷基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基-羧基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$  烷基、氨基-羰基和羟基- $C_{1-6}$  烷基;

[0033]  $R_6$  选自  $C_{3-10}$  环烷基、苯基、苯基- $C_{1-6}$  烷氧基、苯氧基 (phenyl-oxy)、杂环基和杂芳基;

[0034] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

[0035] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系, 并且

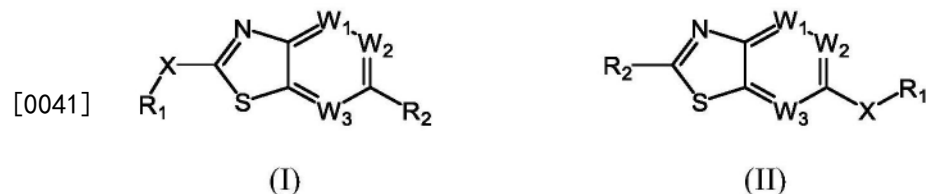
[0036] 其中, 在每个实例中,  $C_{3-10}$  环烷基、苯基、杂环基和杂芳基任选地经一个、两个或三个  $R_7$  取代基取代; 并且

[0037] 在每个实例中,  $R_7$  独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$  烷基和羟基- $C_{1-6}$  烷基;

[0038] 其中, 所述化合物的形式选自由所述化合物的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组。

[0039] 本文的方面

[0040] 本文的另一方面包括式 (I) 或式 (II) 的化合物:



[0042] 或其形式, 其中:

[0043]  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_3$  独立地为  $C-R_a$  或 N;

[0044] 在每个实例中,  $R_a$  独立地选自氢、氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$  烷基和羟基- $C_{1-6}$  烷基;

[0045] X 选自 N- $R_b$ 、O 或键;

[0046]  $R_b$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;

[0047]  $R_1$  选自  $C_{3-10}$  环烷基和杂环基,

[0048] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系, 并且

[0049] 其中, 在每个实例中,  $C_{3-10}$  环烷基和杂环基任选地经一个、两个、三个或四个  $R_3$  取代基取代并且任选地经一个额外的  $R_4$  取代基取代, 或

[0050] 其中, 可替代地, 在每个实例中,  $C_{3-10}$  环烷基和杂环基任选地经一个、两个、三个、四个或五个  $R_3$  取代基取代;

[0051] 在每个实例中,  $R_3$  独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-

羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基；

[0052]  $R_4$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基；

[0053] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系，

[0054] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系，并且

[0055] 其中，在每个实例中， $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代；

[0056]  $R_2$ 选自苯基和杂芳基，

[0057] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系，

[0058] 其中，在每个实例中，苯基和杂芳基任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代，或

[0059] 其中，可替代地，在每个实例中，苯基和杂芳基任选地经一个、两个、三个或四个 $R_5$ 取代基取代；

[0060] 在每个实例中， $R_5$ 独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基- $C_{1-6}$ 烷基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基-羧基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基-羰基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基；

[0061]  $R_6$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、苯基- $C_{1-6}$ 烷氧基、苯氧基、杂环基和杂芳基；

[0062] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系，

[0063] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系，并且

[0064] 其中，在每个实例中， $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代；并且

[0065] 在每个实例中， $R_7$ 独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

[0066] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 是C- $R_a$ 。

[0067] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_1$ 是N。

[0068] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_1$ 是N，并且 $W_2$ 和 $W_3$ 是C- $R_a$ 。

[0069] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_2$ 是N。

[0070] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_2$ 是N，并且 $W_1$ 和 $W_3$ 是C- $R_a$ 。

[0071] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_3$ 是N。

[0072] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_3$ 是N，并且 $W_1$ 和 $W_2$ 是C- $R_a$ 。

[0073] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是N。

[0074] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物，其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是N并且 $W_3$ 是C- $R_a$ 。



- [0075] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $W_1$ 和 $W_3$ 是N。
- [0076] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $W_1$ 和 $W_3$ 是N并且 $W_2$ 是C- $R_a$ 。
- [0077] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $W_2$ 和 $W_3$ 是N。
- [0078] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $W_2$ 和 $W_3$ 是N并且 $W_2$ 是C- $R_a$ 。
- [0079] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 是N。
- [0080] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 独立地选自氢、氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。
- [0081] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 独立地选自氢、氰基、卤素、羟基和 $C_{1-6}$ 烷氧基。
- [0082] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 为氢。
- [0083] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 为氰基。
- [0084] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 为卤素,选自溴、氯、氟和碘。
- [0085] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 为卤素,选自氯和氟。
- [0086] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 为羟基。
- [0087] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 为选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷氧基:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。
- [0088] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_a$ 为甲氧基。
- [0089] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中X选自N- $R_b$ 、O或键。
- [0090] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中X是N- $R_b$ 。
- [0091] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中X是O。
- [0092] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中X是键。
- [0093] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_b$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基。
- [0094] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_b$ 是氢。
- [0095] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_b$ 是选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷基:甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。
- [0096] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_b$ 是 $C_{1-6}$ 烷基,选自甲基和乙基。
- [0097] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基,
- [0098] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,并且
- [0099] 其中,在每个实例中, $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或
- [0100] 其中,可替代地,在每个实例中, $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基任选地经一个、两个、三个、四个或五个 $R_3$ 取代基取代。
- [0101] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的 $C_{3-10}$ 环烷基:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]己基和金刚烷基,其任选地经一

个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个、四个或五个 $R_3$ 取代基取代。

[0102] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的 $C_{3-10}$ 环烷基:环丁基和环己基,其任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个、四个或五个 $R_3$ 取代基取代。

[0103] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、1H-氮杂环庚三烯基(1H-azepinyl)、2,3,6,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、八氢吲哚基(octahydroindoliziny)、八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1-氮杂二环[2.2.2]辛基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂二环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂二环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬基、3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛基、(1S,6R)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛基、(1R,6S)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛基、2-氮杂螺[3.3]庚基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,6-二氮杂螺[3.5]壬基、1,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基和6,9-二氮杂螺[4.5]癸基,其任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个、四个或五个 $R_3$ 取代基取代。

[0104] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、2,3,6,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、八氢吲哚基、八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1-氮杂二环[2.2.2]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基、3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛基、(1S,6R)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛基、(1R,6S)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛基、2-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.5]壬基、1,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基和2,7-二氮杂螺[4.4]壬基,其任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个、四个或五个 $R_3$ 取代基取代。

[0105] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、1H-氮杂环庚三烯-2-基、1H-氮杂环庚三烯-3-基、1H-氮杂环庚三烯-4-基、2,3,6,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯-4-基、氮杂环庚烷-2-基、氮杂环庚烷-3-基、氮杂环庚烷-4-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-

2-基、1,4-二氮杂环庚烷-3-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、八氢吡啶-7-基、八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基、(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基、1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基、3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基、3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基、(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基、(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂二环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂二环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂二环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-4-基、3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基、(1S,6R)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基、(1R,6S)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基、2-氮杂螺[3.3]庚-2-基、2-氮杂螺[3.3]庚-6-基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基和6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基,其任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个、四个或五个 $R_3$ 取代基取代。

[0106] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、2,3,6,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯-4-基、氮杂环庚烷-4-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、八氢吡啶-7-基、八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基、(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基、1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基、3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基、3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基、(1S,6R)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基、(1R,6S)-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基、2-氮杂螺[3.3]庚-6-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基和2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基,其任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或,可替代地,杂环基的每个实例任选地经一个、两个、三个、四个或五个 $R_3$ 取代基取代。

[0107] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

[0108] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 独立地选自卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

[0109] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为卤素,选自溴、氯、氟和碘。

- [0110] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为氟。
- [0111] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为羟基。
- [0112] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷基:甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。
- [0113] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,选自甲基和乙基。
- [0114] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为卤代- $C_{1-6}$ 烷基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,其在可用化学价允许的情况下经一个或多个选自溴、氯、氟和碘的卤素部分或完全取代。
- [0115] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为卤代- $C_{1-6}$ 烷基,选自氟乙基。
- [0116] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为氨基。
- [0117] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为 $C_{1-6}$ 烷基-氨基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。
- [0118] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为甲基氨基。
- [0119] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为 $(C_{1-6}\text{烷基})_2$ -氨基,其中 $C_{1-6}$ 烷基独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。
- [0120] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为二甲基氨基。
- [0121] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为羟基- $C_{1-6}$ 烷基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,其在可用化学价允许的情况下经一个或多个羟基部分或完全取代。
- [0122] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中, $R_3$ 为羟基- $C_{1-6}$ 烷基,选自羟甲基和羟乙基。
- [0123] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_4$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基;
- [0124] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,
- [0125] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且
- [0126] 其中,在每个实例中, $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。
- [0127] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_4$ 是选自以下项的 $C_{3-10}$ 环烷基:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]己基和金刚烷基,其任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。
- [0128] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_4$ 是环丙基,其任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。
- [0129] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_2$ 选自苯基和杂芳基,
- [0130] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,
- [0131] 其中,在每个实例中,苯基和杂芳基任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且

任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代,或

[0132] 其中,可替代地,在每个实例中,苯基和杂芳基任选地经一个、两个、三个或四个 $R_5$ 取代基取代。

[0133] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_2$ 是苯基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代,或,可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_5$ 取代基取代。

[0134] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:呋喃基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1H-1,2,3-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1H-吡咯基、2H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡啶基(indoliziny)、苯并呋喃基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、氟[2,3-b]吡啶基、氟[2,3-c]吡啶基、氟[3,2-b]吡啶基、氟[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噁二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪基和喹啉基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代,或,可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_5$ 取代基取代。

[0135] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:1H-吡唑基、2H-吡唑基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、氟[3,2-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噁二唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代,或,可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_5$ 取代基取代。

[0136] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:呋喃-2-基、呋喃-3-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、4H-1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-5-基、嘧啶-4-基、吡嗪-1-基、1H-吡咯-3-基、1H-吡咯-4-基、1H-吡咯-5-基、1H-吡咯-6-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-6-基、2H-吡唑-5-基、2H-吡唑-6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并咪唑-6-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、氟[2,3-b]吡啶-6-基、氟[2,3-c]吡啶-2-基、氟[3,2-b]吡啶-2-基、氟[3,2-c]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-7-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧

啉-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-b]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-6-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代,或,可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_5$ 取代基取代。

[0137] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-5-基、1H-苯并咪唑-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、氟[2,3-b]吡啶-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-6-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代,或,可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_5$ 取代基取代。

[0138] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基- $C_{1-6}$ 烷基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基-羧基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基-羰基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

[0139] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基- $C_{1-6}$ 烷基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基-羧基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和氨基-羰基。

[0140] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为氰基。

[0141] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为卤素,选自溴、氯、氟和碘。

[0142] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为氟。

[0143] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为羟基。

[0144] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷基:甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0145] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,选自甲基和乙基。

[0146] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为卤代- $C_{1-6}$ 烷基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,其在可用化学价允许的情况下经一个或多个选自溴、氯、氟和碘的卤素部分或完全取代。

[0147] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为卤代- $C_{1-6}$ 烷基,选自三氟甲基。

[0148] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_5$ 为选自以下项的

C<sub>1-6</sub>烷氧基:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

[0149] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>a</sub>为甲氧基。

[0150] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub>烷基,其中C<sub>1-6</sub>烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基,并且其中C<sub>1-6</sub>烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0151] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0152] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为羧基。

[0153] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基-羧基,其中C<sub>1-6</sub>烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0154] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H。

[0155] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为氨基。

[0156] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基-氨基,其中C<sub>1-6</sub>烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0157] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为甲基氨基。

[0158] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>-氨基,其中C<sub>1-6</sub>烷基独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0159] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为二甲基氨基。

[0160] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为氨基-C<sub>1-6</sub>烷基,其中C<sub>1-6</sub>烷基独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0161] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为甲胺。

[0162] 另一方面包括式(I)化合物,其中在每个实例中,R<sub>5</sub>为氨基-羰基。

[0163] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中R<sub>6</sub>选自C<sub>3-10</sub>环烷基、苯基、苯基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、苯氧基、杂环基和杂芳基;

[0164] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

[0165] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0166] 其中,在每个实例中,C<sub>3-10</sub>环烷基、苯基、杂环基和杂芳基任选地经一个、两个或三个R<sub>7</sub>取代基取代。

[0167] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中R<sub>6</sub>是选自以下项的C<sub>3-10</sub>环烷基:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]己基和金刚烷基,其任选地经一个、两个或三个R<sub>7</sub>取代基取代。

[0168] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中R<sub>6</sub>是环丙基,其任选地经一个、两个或三个R<sub>7</sub>取代基取代。

[0169] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中R<sub>6</sub>是苯基-C<sub>1-6</sub>烷氧基,其中C<sub>1-6</sub>烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基,并且其中C<sub>1-6</sub>烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基,并且其中,苯基任选地经一个、两个或三个R<sub>7</sub>取代基取代。

[0170] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中R<sub>6</sub>是苄氧基。

[0171] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中R<sub>6</sub>是苯氧基,其中苯基任选地经一

个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。

[0172] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_6$ 是苄氧基。

[0173] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_6$ 是选自以下项的杂芳基:呋喃基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1H-1,2,3-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基,其任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。

[0174] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_6$ 是杂芳基,选自1H-吡唑基和1H-咪唑基,其任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。

[0175] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_6$ 是选自以下项的杂芳基:呋喃-2-基、呋喃-3-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、4H-1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-5-基、嘧啶-4-基、吡嗪-1-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。

[0176] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_6$ 是杂芳基,选自1H-吡唑-4-基和1H-咪唑-1-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。

[0177] 一个方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_7$ 独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

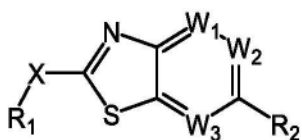
[0178] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_7$ 为卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

[0179] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_7$ 为卤素,选自溴、氯、氟和碘。

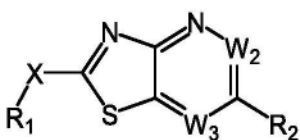
[0180] 另一方面包括式(I)或式(II)的化合物,其中在每个实例中, $R_7$ 为氟。

[0181] 式(I)化合物的一个方面包括选自式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)或式(Ih)的化合物:

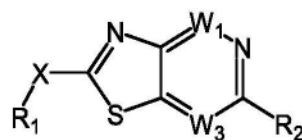




(Ia)

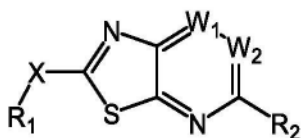


(Ib)

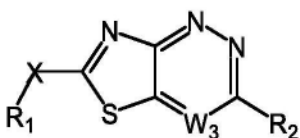


(Ic)

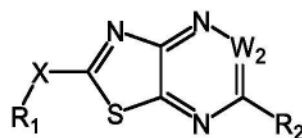
[0182]



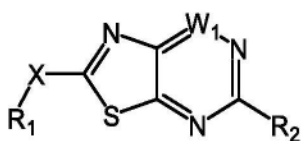
(Id)



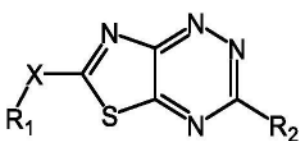
(Ie)



(If)



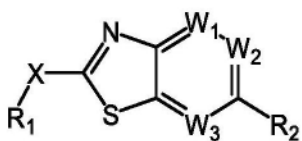
(Ig)和



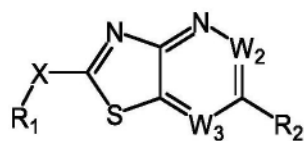
(Ih),

[0183] 或其形式。

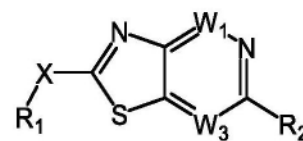
[0184] 式(I)化合物的另一方面包括选自式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)或式(Ig)的化合物:



(Ia)

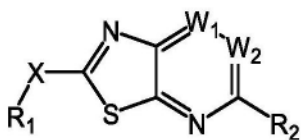


(Ib)

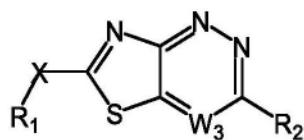


(Ic)

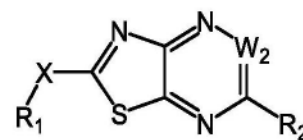
[0185]



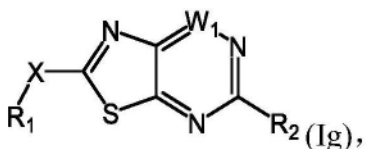
(Id)



(Ie)



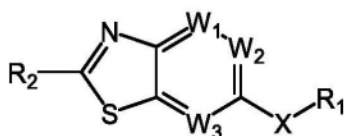
(If)和



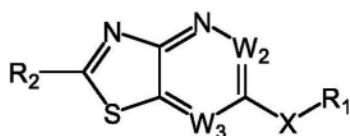
(Ig),

[0186] 或其形式。

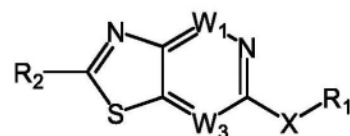
[0187] 式(II)化合物的一个方面包括选自式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(IId)、式(IIe)、式(IIf)、式(IIg)或式(IIh)的化合物:



(IIa)

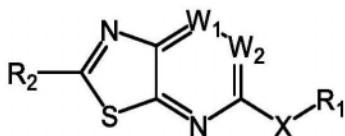


(IIb)

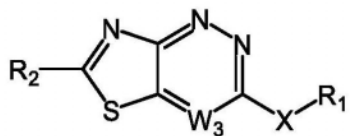


(IIc)

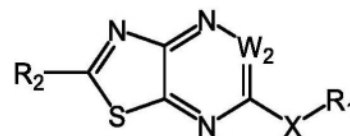
[0188]



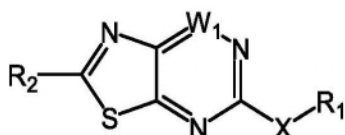
(IIId)



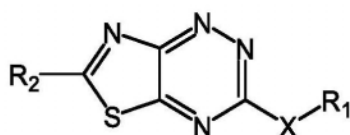
(IIe)



(IIIf)



(IIg)和

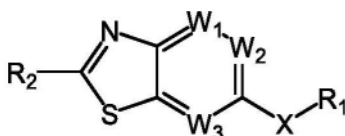


(IIh),

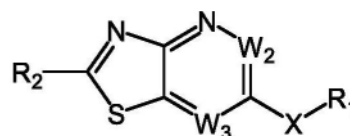
[0189] 或其形式。

[0190] 式 (II) 化合物的另一方面包括选自式 (IIa) 或式 (IIb) 的化合物:

[0191]



(IIa)

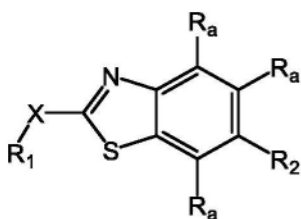


(IIb)

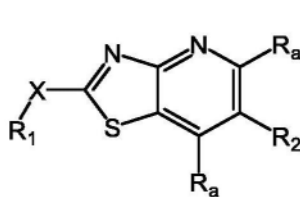
[0192] 或其形式。

[0193] 式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (Ie)、式 (If)、式 (Ig) 或式 (Ih) 的化合物的一个方面包括选自式 (Ia1)、式 (Ib1)、式 (Ic1)、式 (Id1)、式 (Ie1)、式 (If1)、式 (Ig1) 或式 (Ih1) 的化合物:

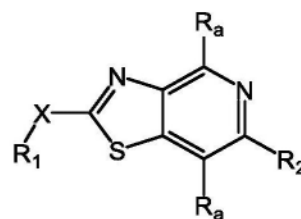
[0194]



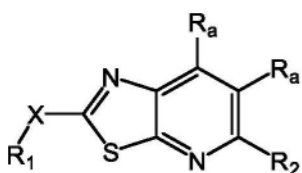
(Ia1)



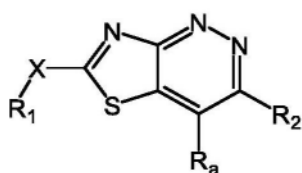
(Ib1)



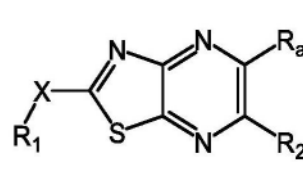
(Ic1)



(Id1)

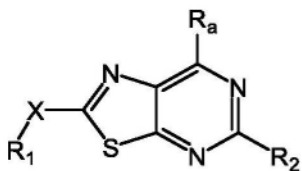


(Ie1)

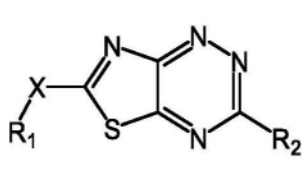


(If1)

[0195]



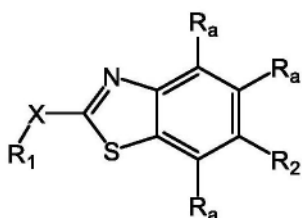
(Ig1)和



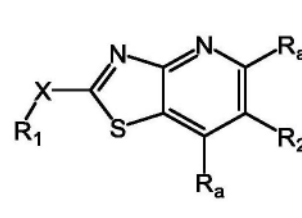
(Ih1),

[0196] 或其形式。

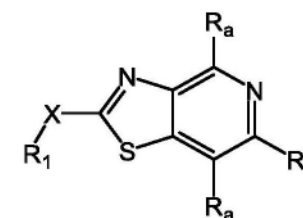
[0197] 式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (Ie)、式 (If) 或式 (Ig) 的化合物的另一方面包括选自式 (Ia1)、式 (Ib1)、式 (Ic1)、式 (Id1)、式 (Ie1)、式 (If1) 或式 (Ig1) 的化合物:



(Ia1)

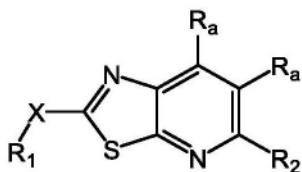


(Ib1)

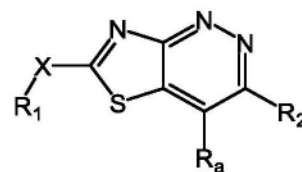


(Ic1)

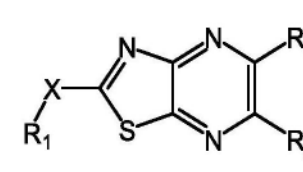
[0198]



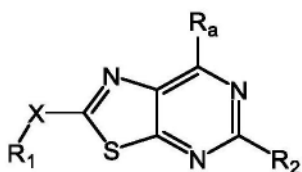
(Id1)



(Ie1)



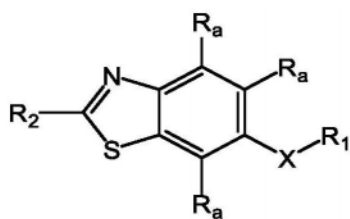
(If1)和



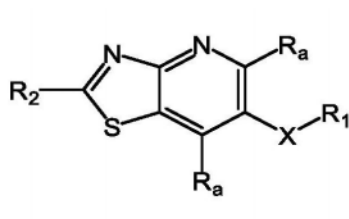
(Ig1),

[0199] 或其形式。

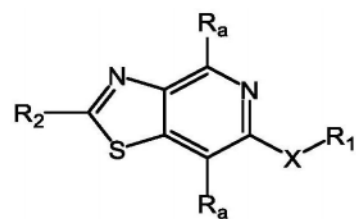
[0200] 式 (IIa)、式 (IIb)、式 (IIc)、式 (IId)、式 (IIe)、式 (IIf)、式 (IIg) 或式 (IIh) 的化合物的一个方面包括选自式 (IIa1)、式 (IIb1)、式 (Ic1)、式 (IId1)、式 (IIe1)、式 (IIf1)、式 (IIg1) 或式 (IIh1) 的化合物:



(IIa1)

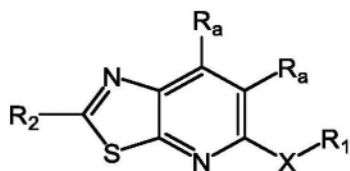


(IIb1)

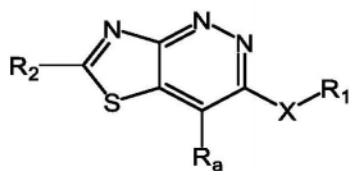


(IIc1)

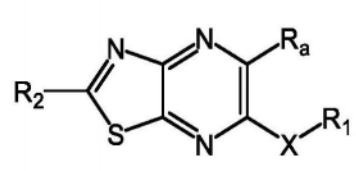
[0201]



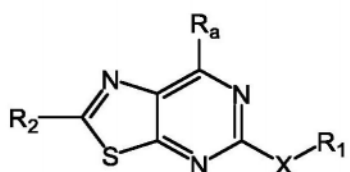
(IIId1)



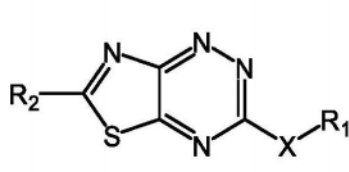
(IIe1)



(IIIf1)



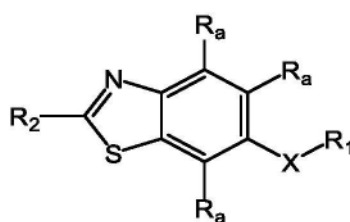
(IIg1)和



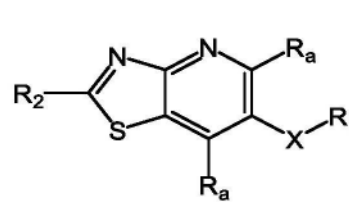
(IIh1),

[0202] 或其形式。

[0203] 式 (IIa) 或式 (IIb) 的化合物的另一方面包括选自式 (IIa1) 或式 (IIb1) 的化合物:



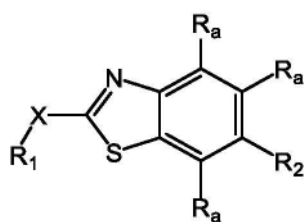
(IIa1)



(IIb1)

[0205] 或其形式。

[0206] 式 (I) 化合物的另一方面包括式 (Ia1) 化合物:

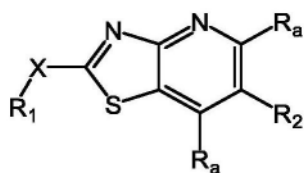


(Ia1)

[0208] 或其形式。

[0209] 式 (I) 化合物的另一方面包括式 (Ib1) 化合物:

[0210]

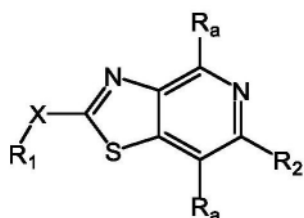


(Ib1)

[0211] 或其形式。

[0212] 式(I)化合物的另一方面包括式(Ic1)化合物:

[0213]

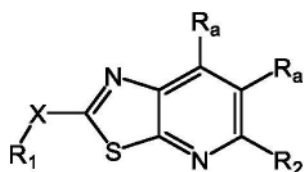


(Ic1)

[0214] 或其形式。

[0215] 式(I)化合物的另一方面包括式(Id1)化合物:

[0216]

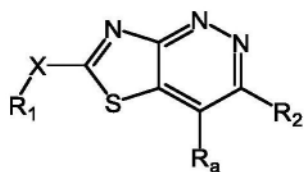


(Id1)

[0217] 或其形式。

[0218] 式(I)化合物的另一方面包括式(Ie1)化合物:

[0219]

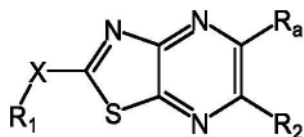


(Ie1)

[0220] 或其形式。

[0221] 式(I)化合物的另一方面包括式(If1)化合物:

[0222]

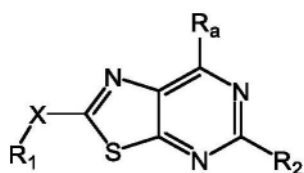


(If1)

[0223] 或其形式。

[0224] 式(I)化合物的另一方面包括式(Ig1)化合物:

[0225]

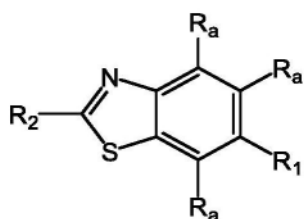


(Ig1)

[0226] 或其形式。

[0227] 式 (II) 化合物的另一方面包括式 (IIa1) 化合物：

[0228]

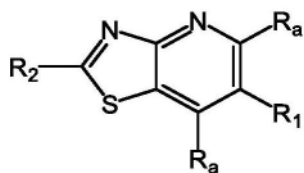


(IIa1)

[0229] 或其形式。

[0230] 式 (II) 化合物的另一方面包括式 (IIb1) 化合物：

[0231]

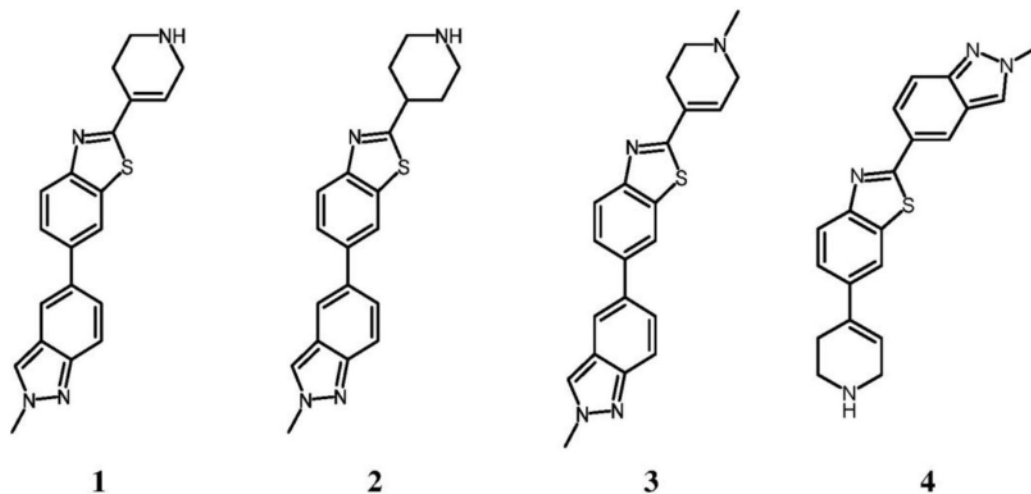


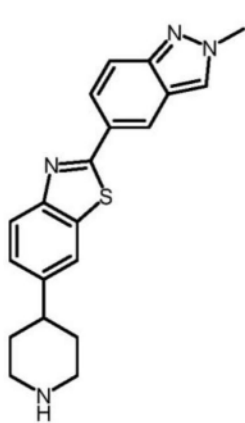
(IIb1)

[0232] 或其形式。

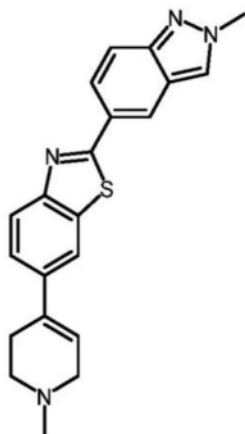
[0233] 式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式的一个方面包括选自由以下项组成的组的化合物：

[0234]

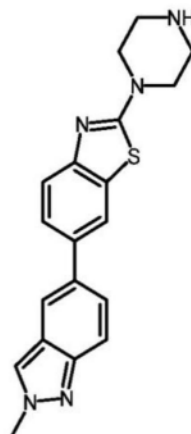




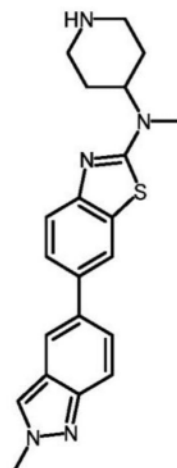
5



6

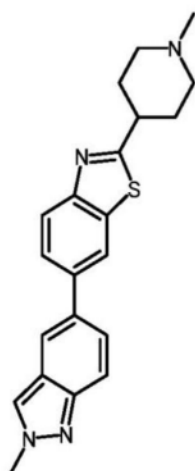


7

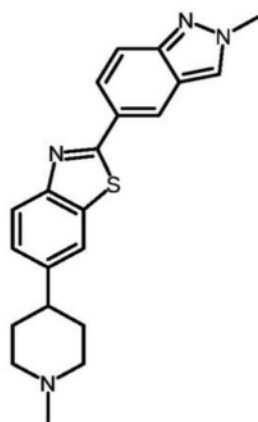


8

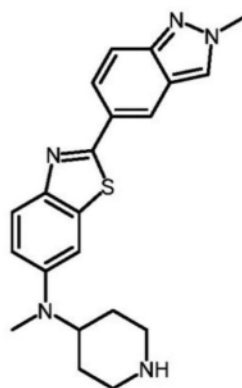
[0235]



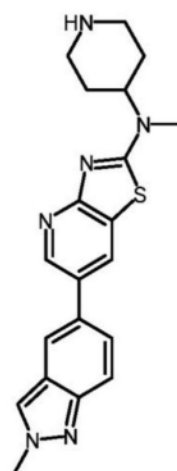
9



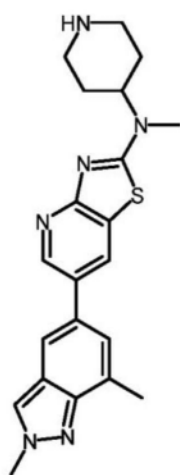
10



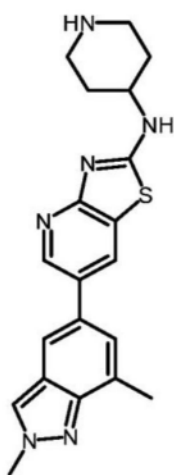
11



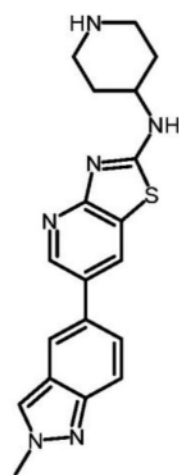
12



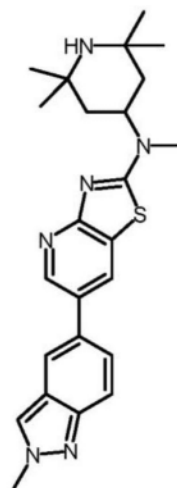
13



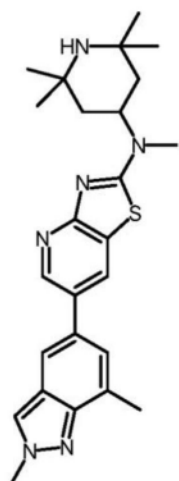
14



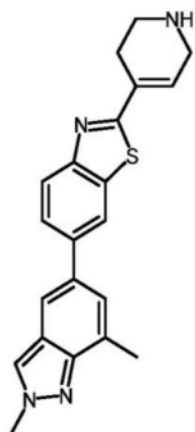
15



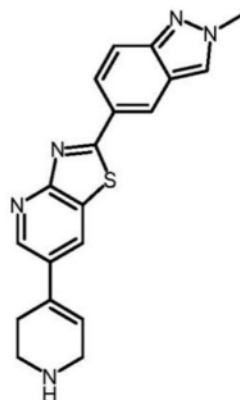
16



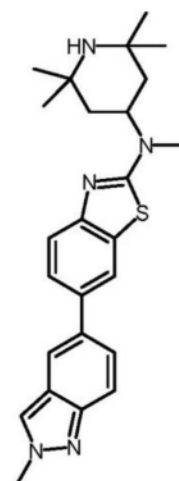
17



18

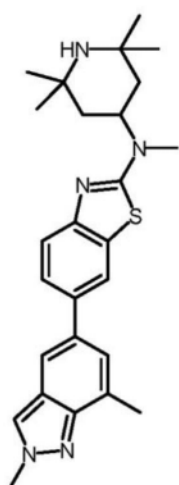


19

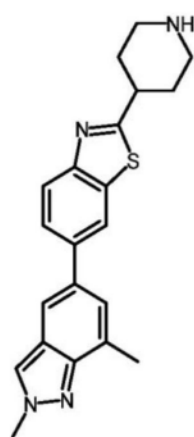


20

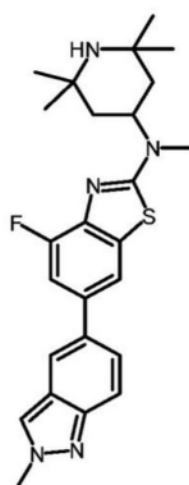
[0236]



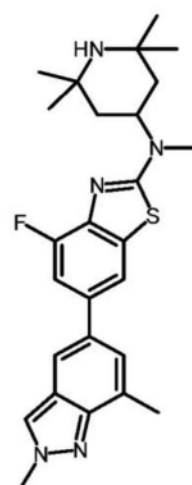
21



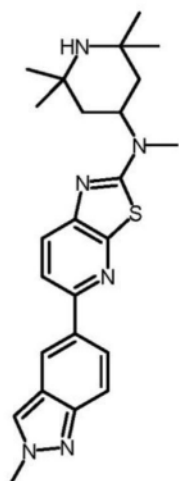
22



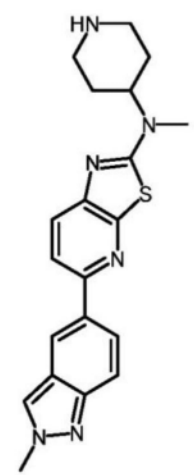
23



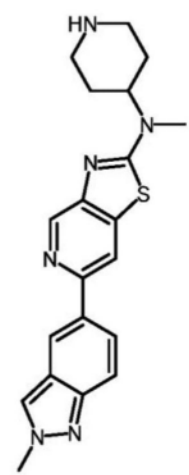
24



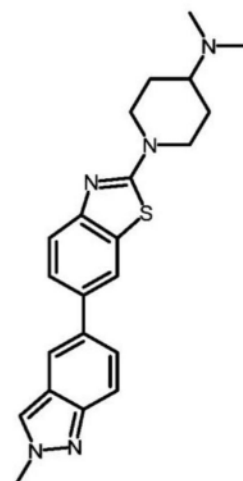
25



26

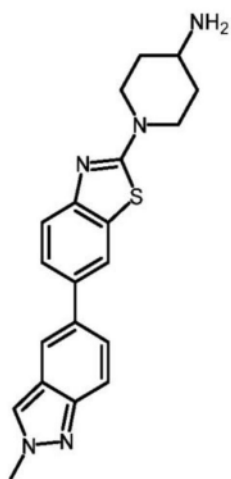
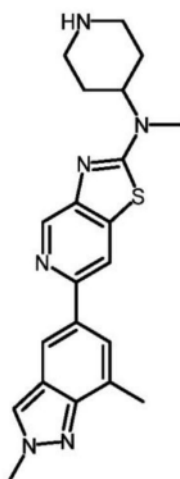
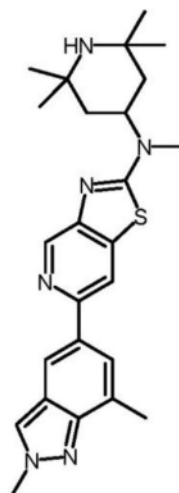
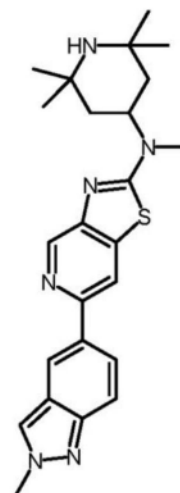


27

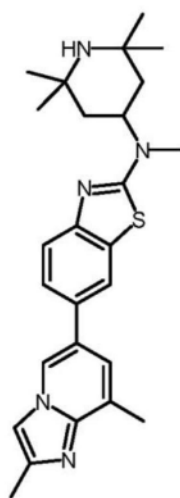
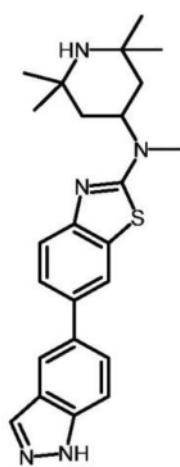
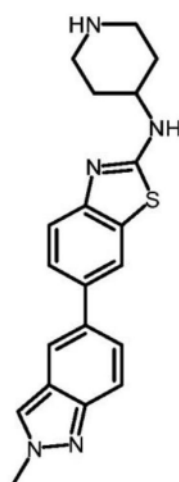
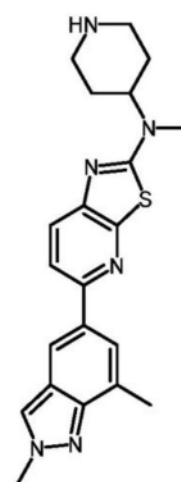
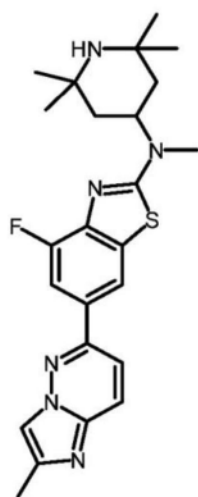
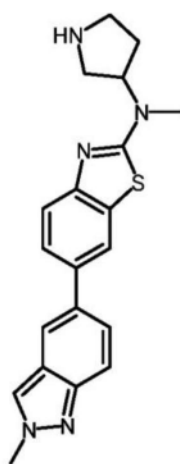
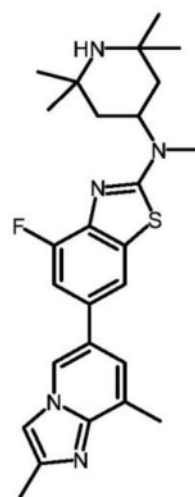
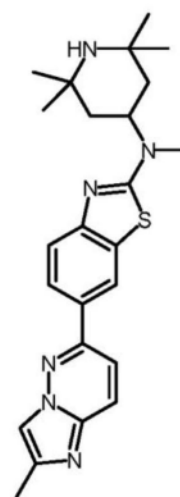


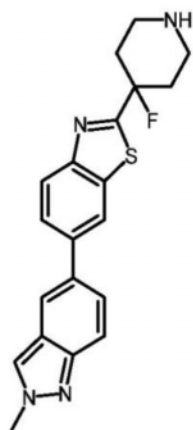
28



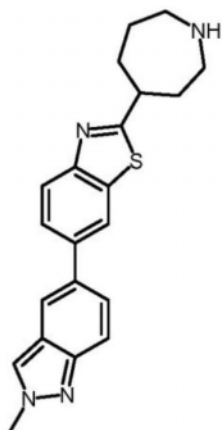
**29****30****31****32**

[0237]

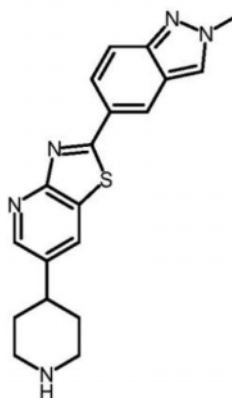
**33****34****35****36****37****38****39****40**



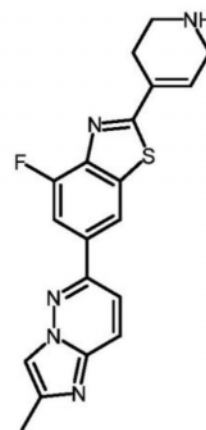
41



42

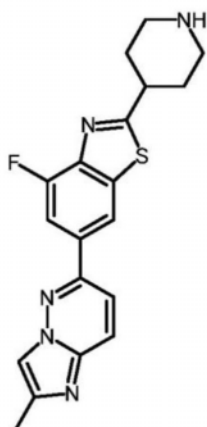


43

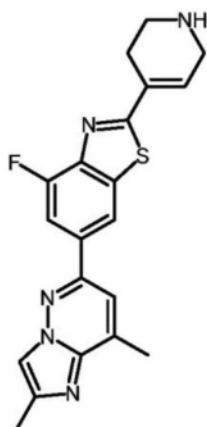


44

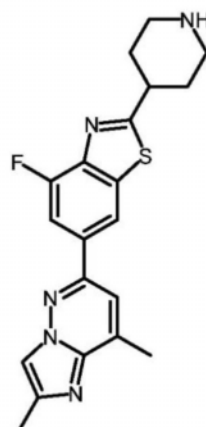
[0238]



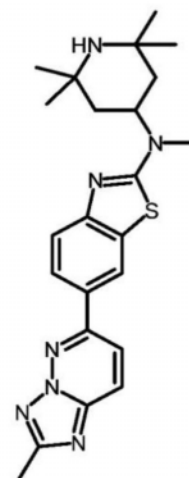
45



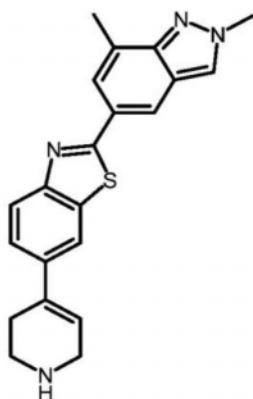
46



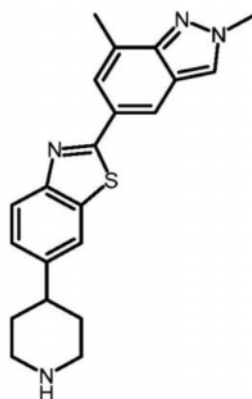
47



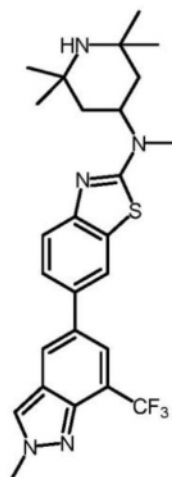
48



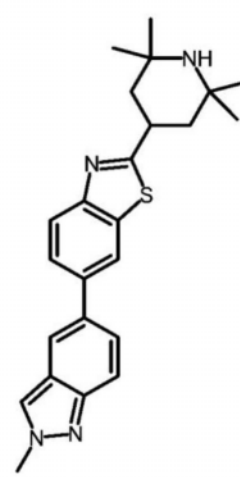
49



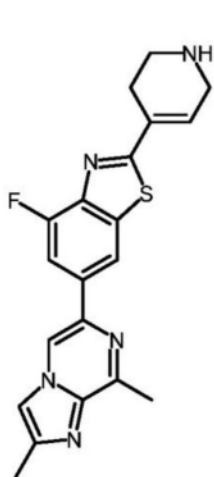
50



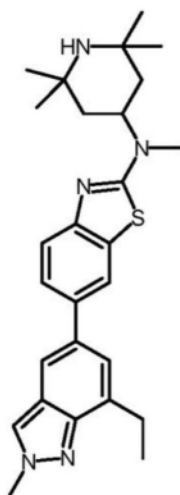
51



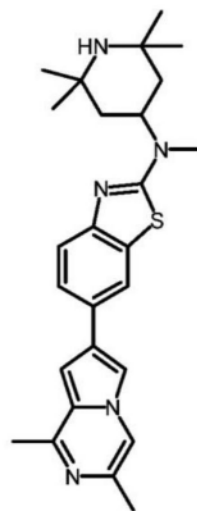
52



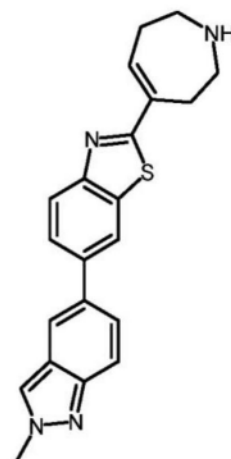
53



54

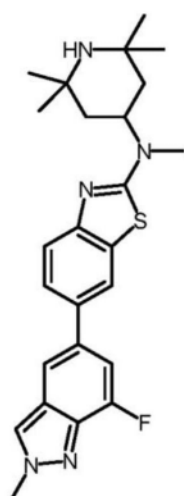


55

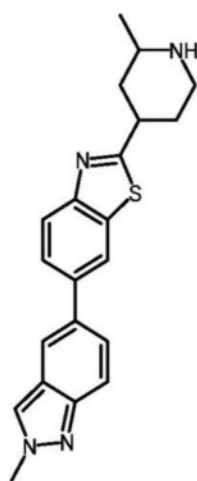


56

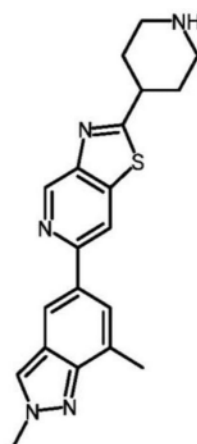
[0239]



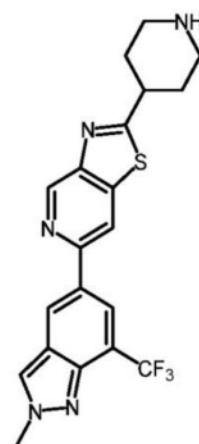
57



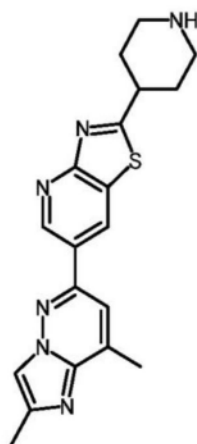
58



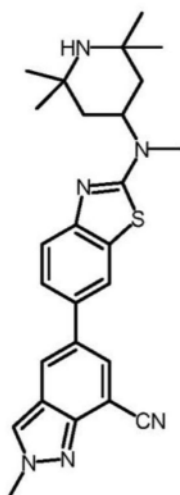
59



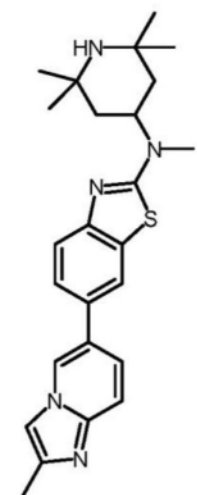
60



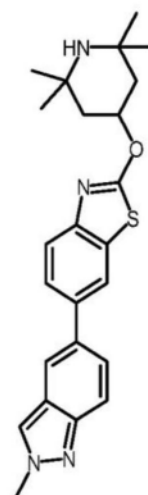
61



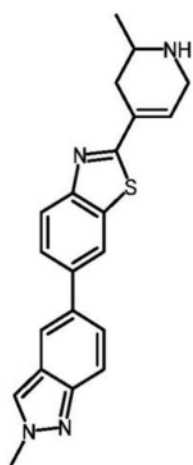
62



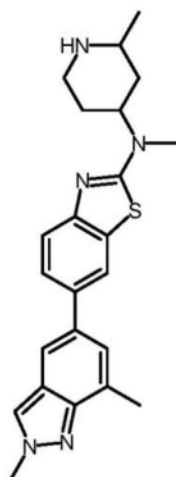
63



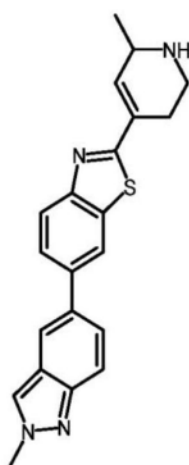
64



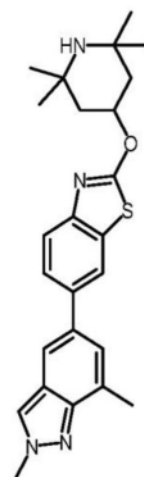
65



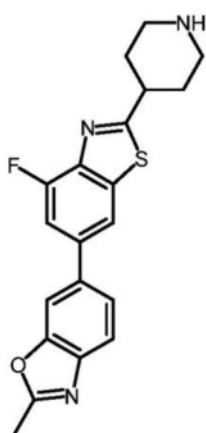
66



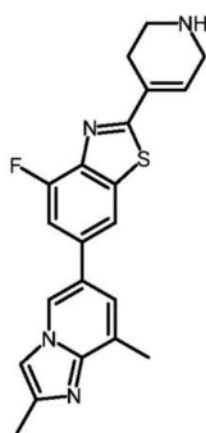
67



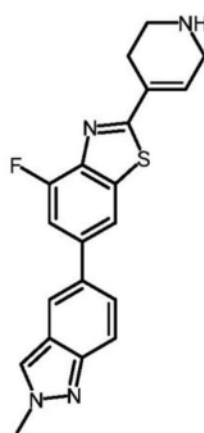
68



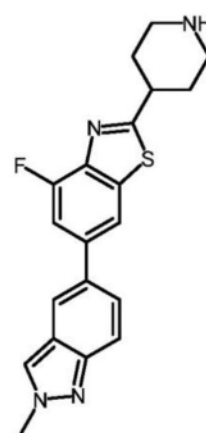
70



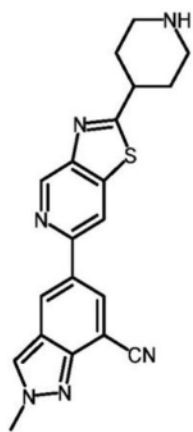
71



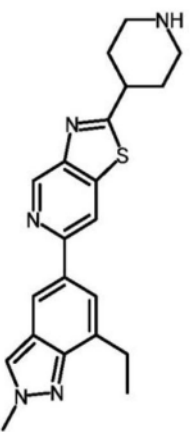
72



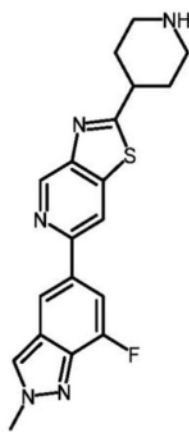
73



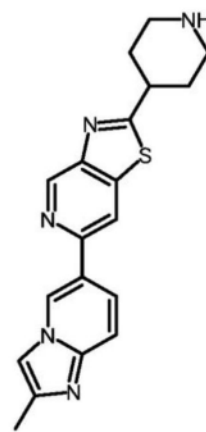
74



75

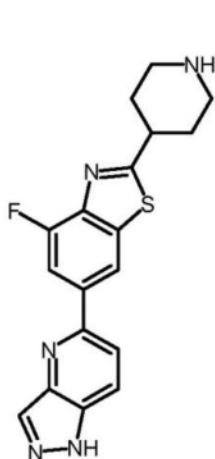


76

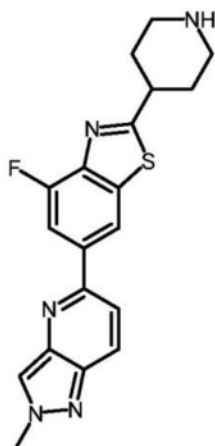


77

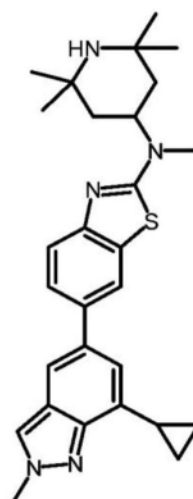
[0240]



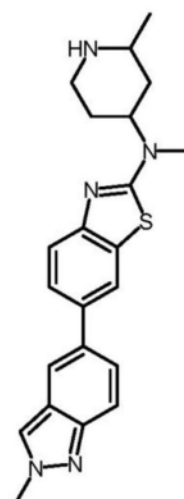
78



79

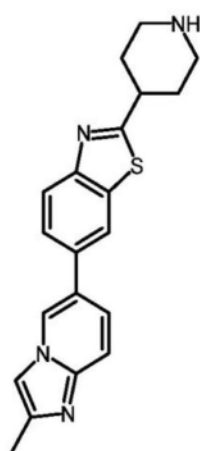


80

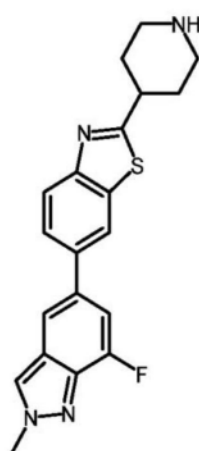


81

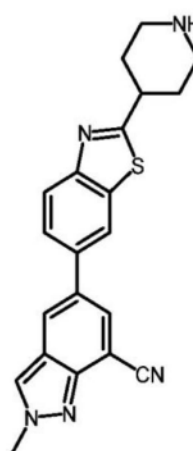
[0241]



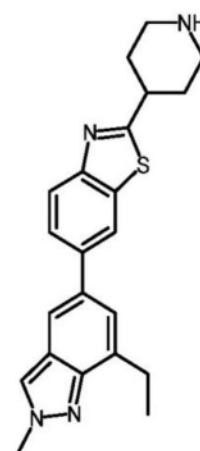
82



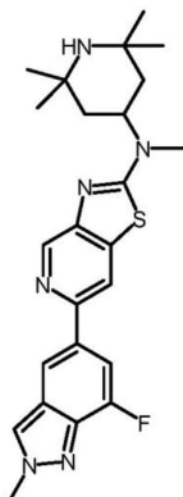
83



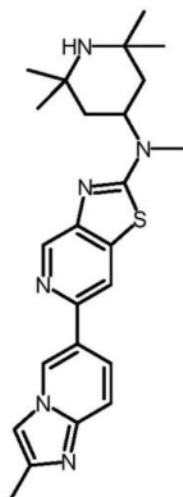
84



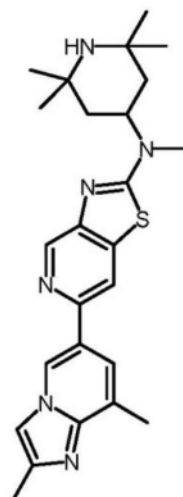
85



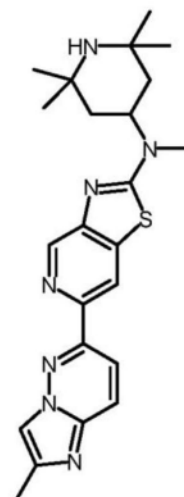
86



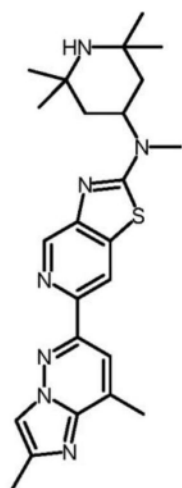
87



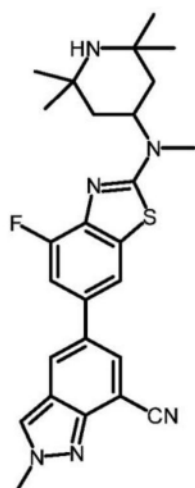
88



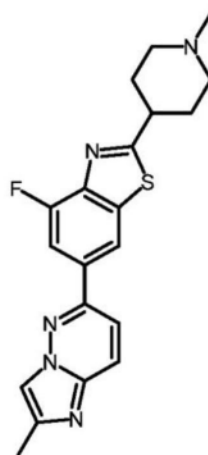
89



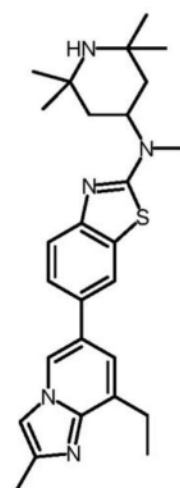
90



91

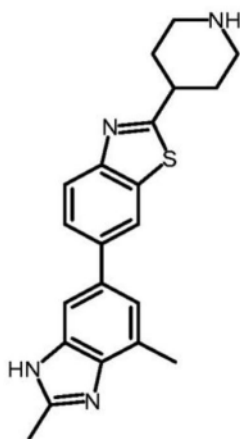


92

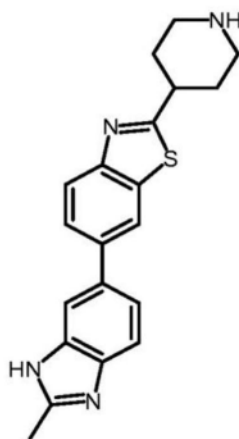


93

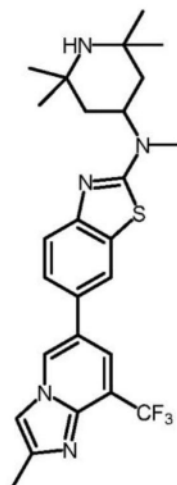
[0242]



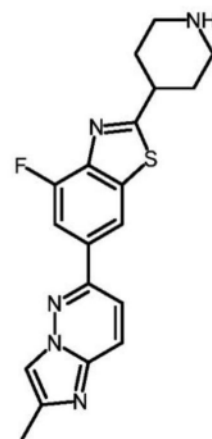
94



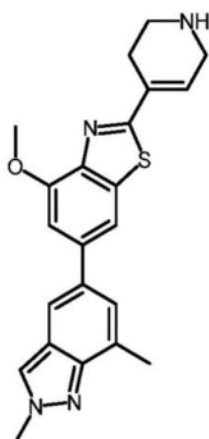
95



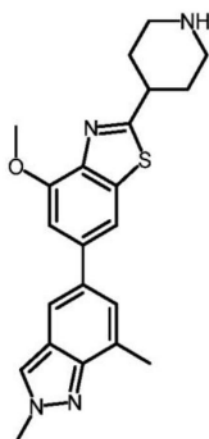
96



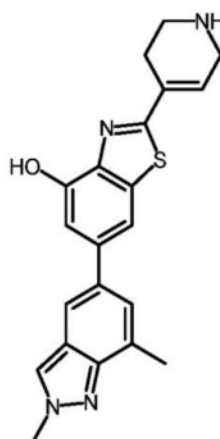
97



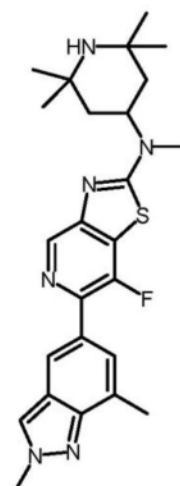
98



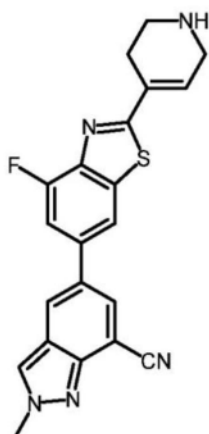
99



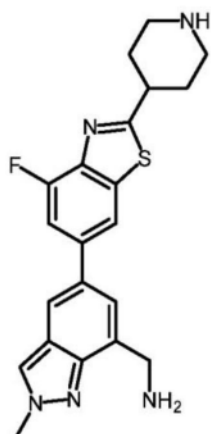
100



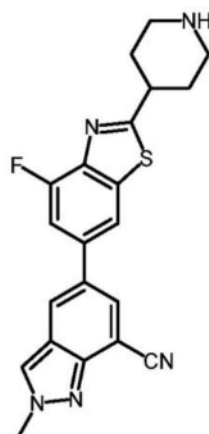
101



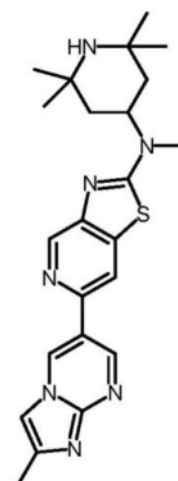
102



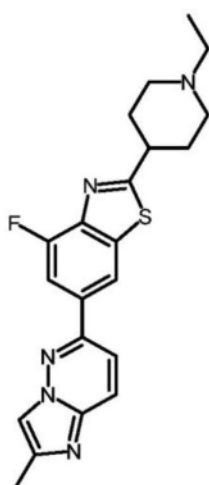
103



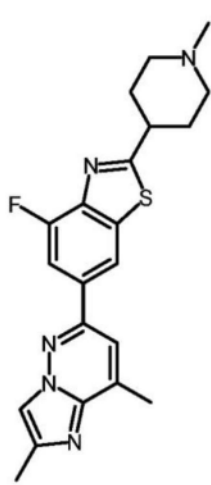
104



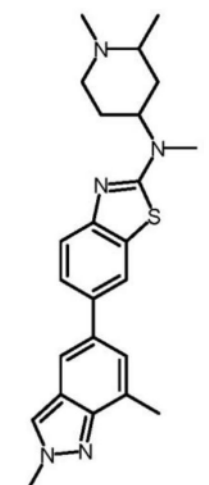
105



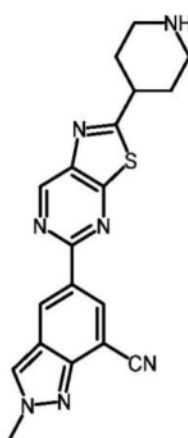
106



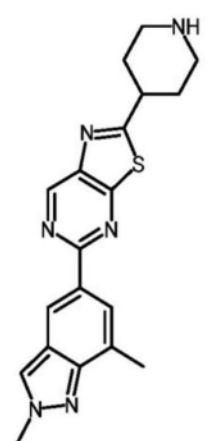
107



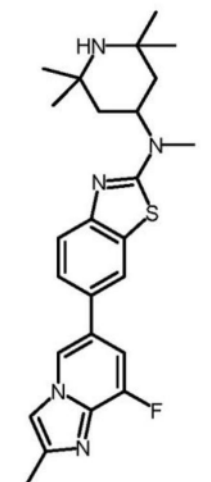
108



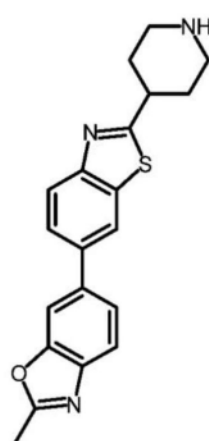
109



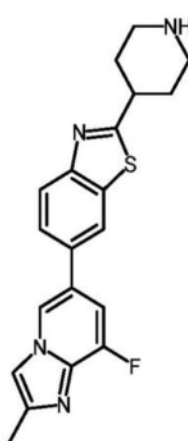
110



111

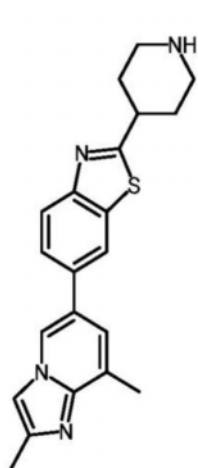


112

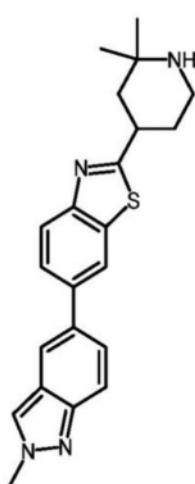


113

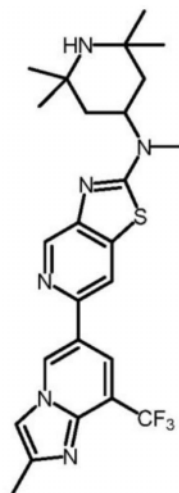
[0243]



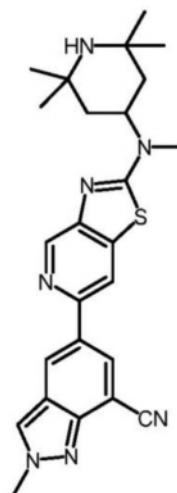
114



115

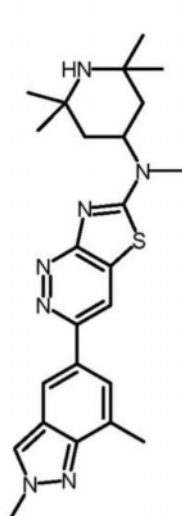


116

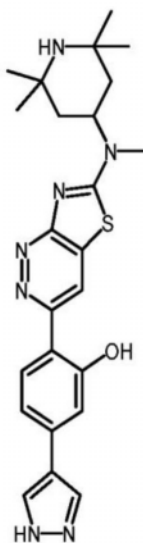


117

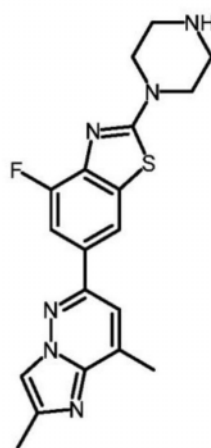
[0244]



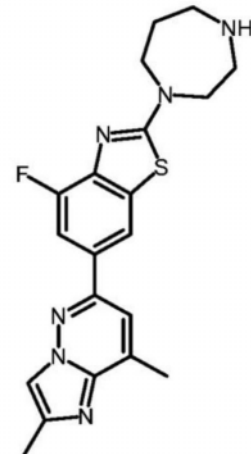
118



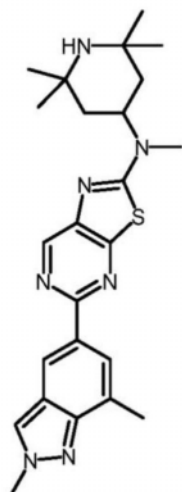
119



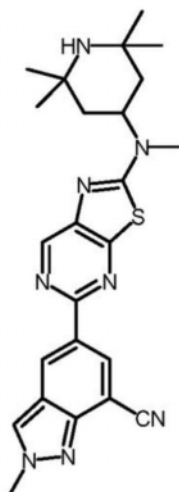
120



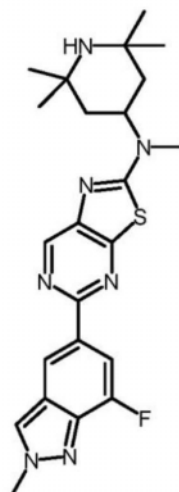
121



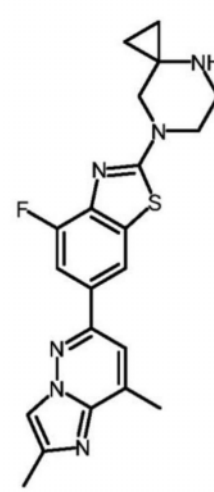
122



123

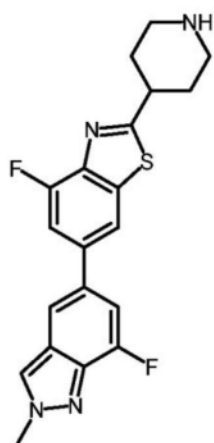
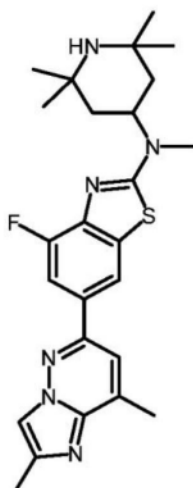
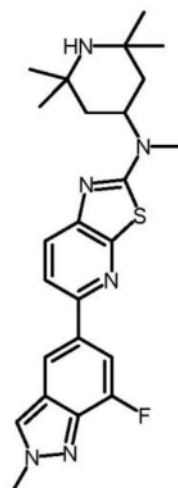
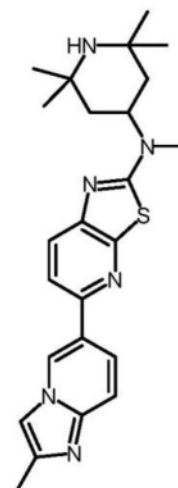


124

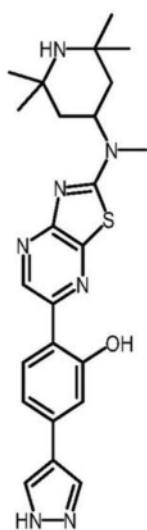
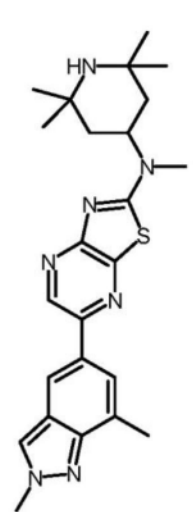
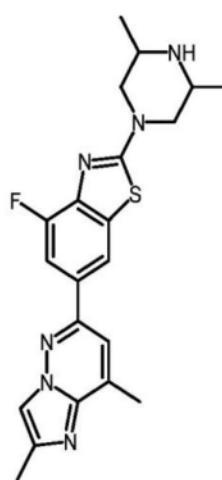
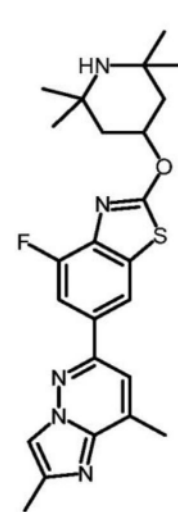
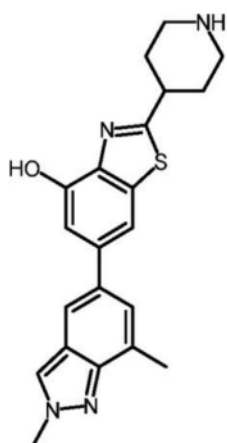
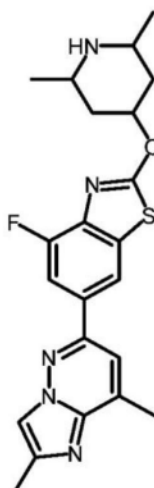
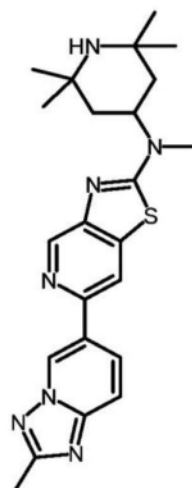
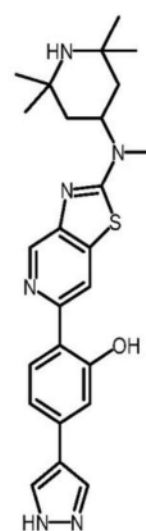


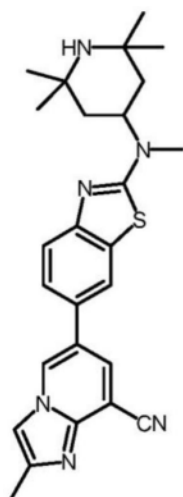
125



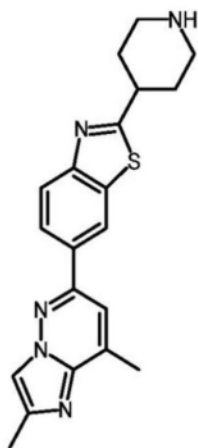
**126****127****128****129**

[0245]

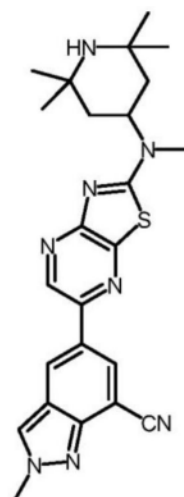
**130****131****132****133****134****135****136****137**



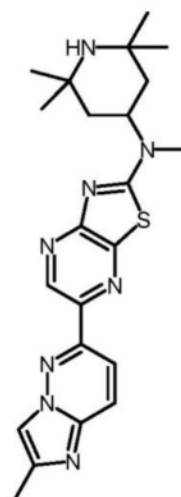
138



139

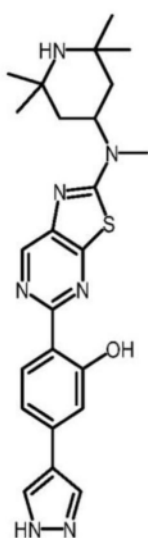


140

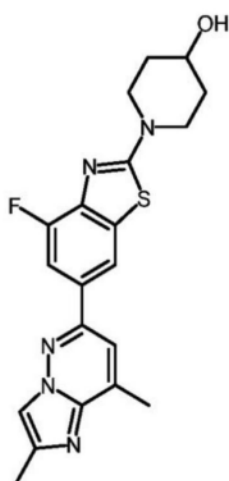


141

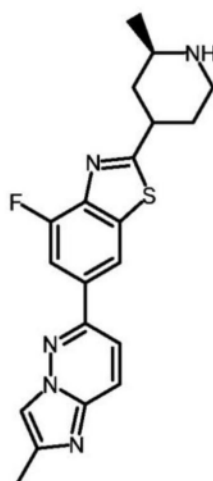
[0246]



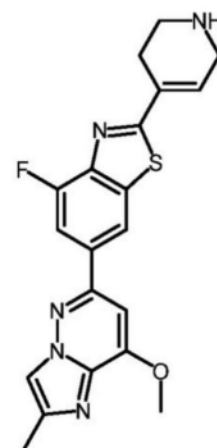
142



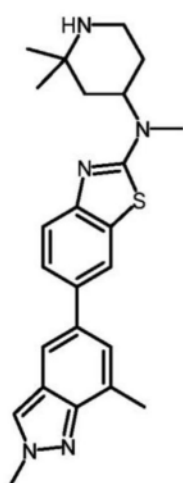
143



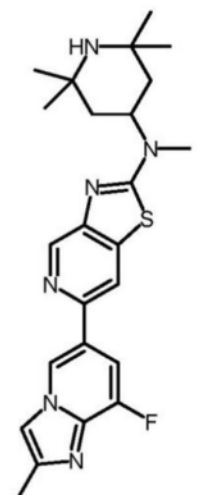
144



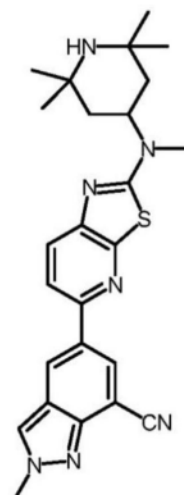
145



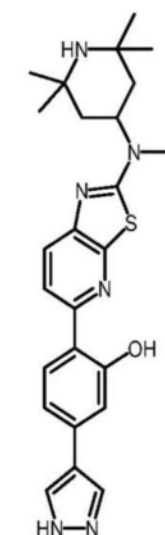
146



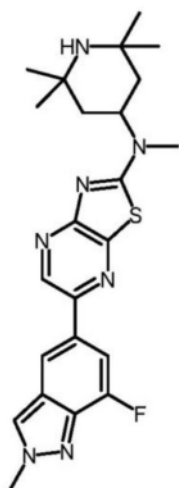
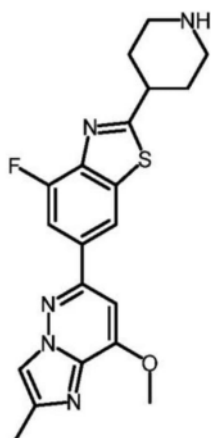
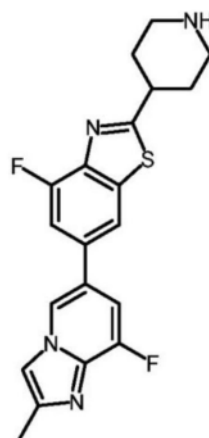
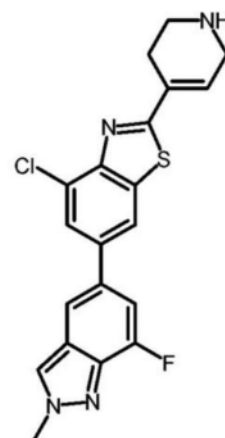
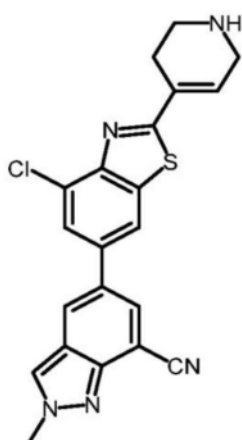
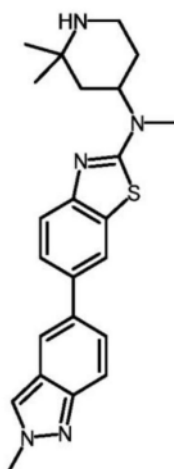
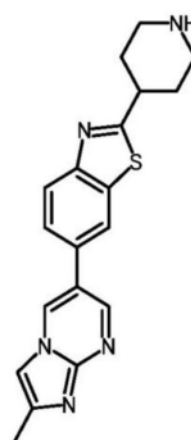
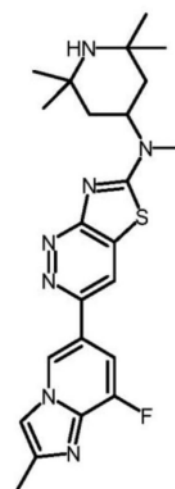
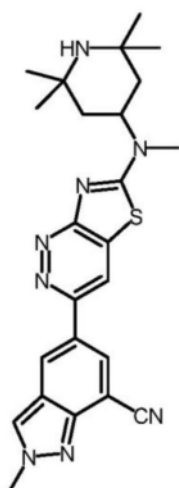
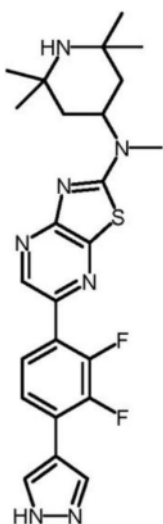
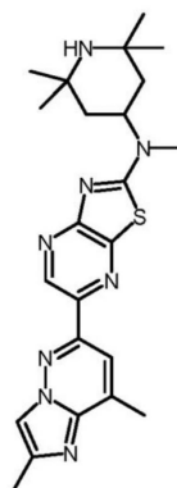
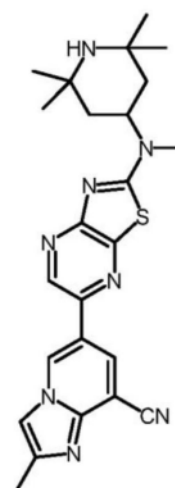
147



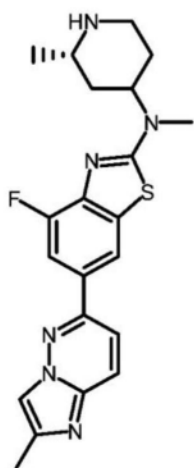
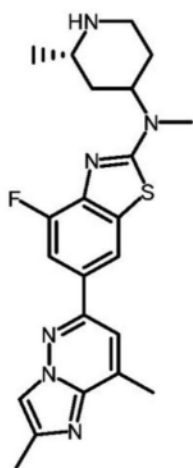
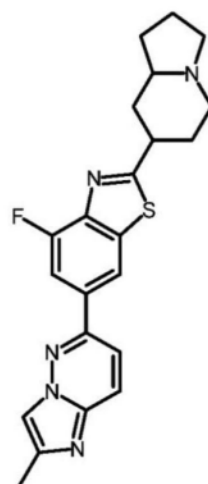
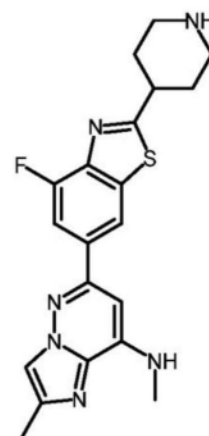
148



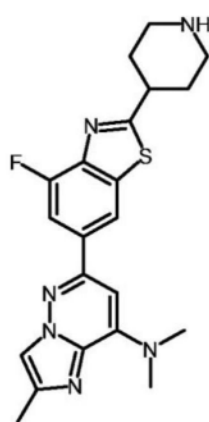
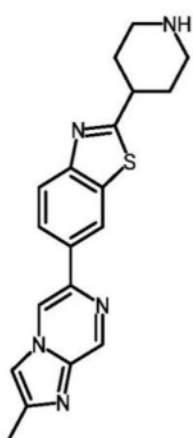
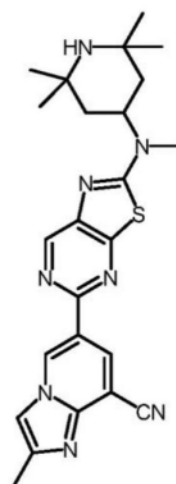
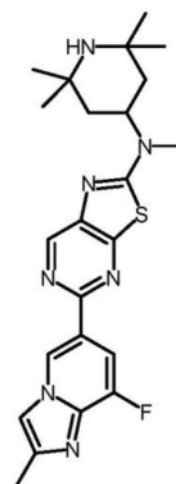
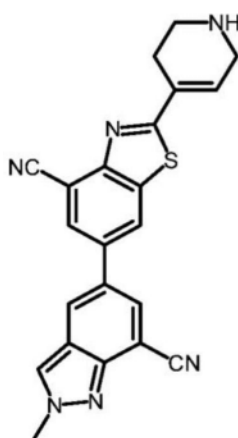
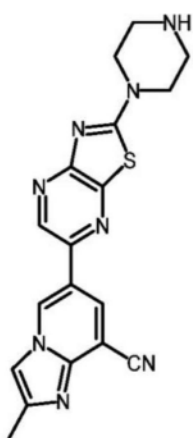
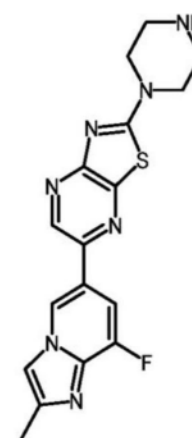
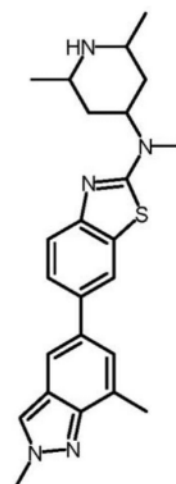
149

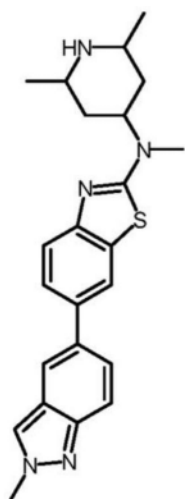
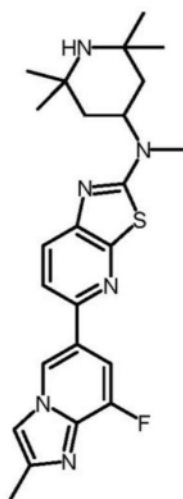
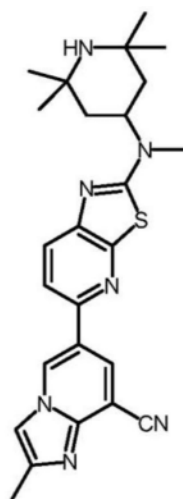
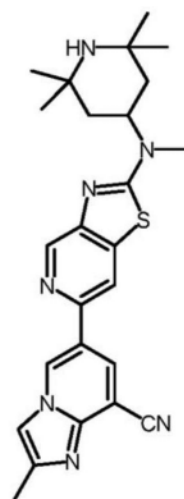
**150****151****152****153****154****155****156****157****158****161****162****163**

[0247]

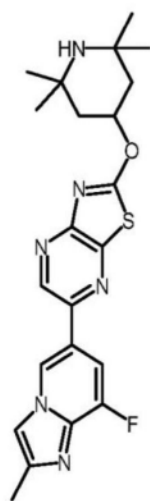
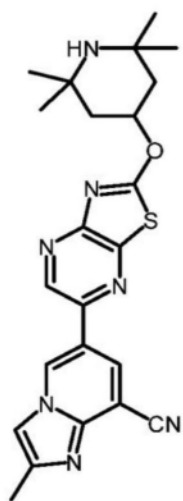
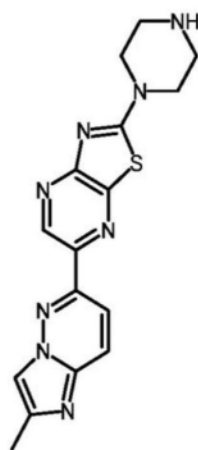
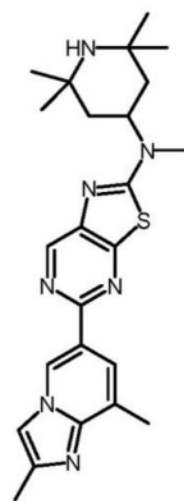
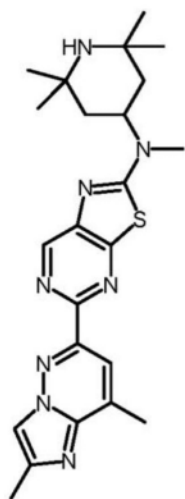
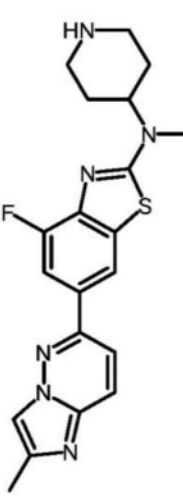
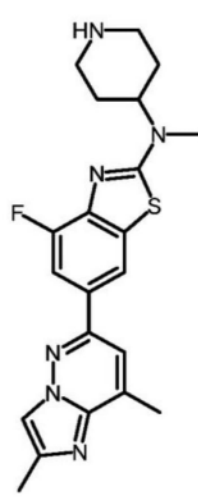
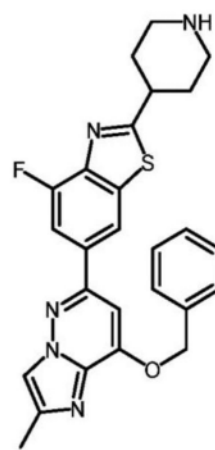
**164****165****166****167**

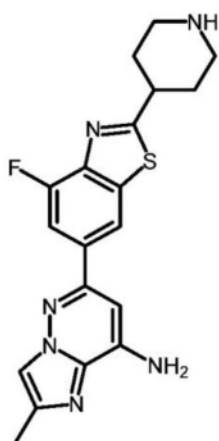
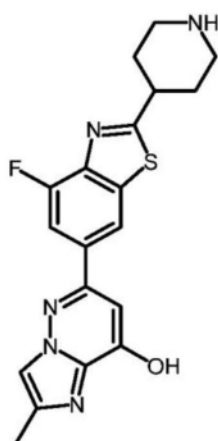
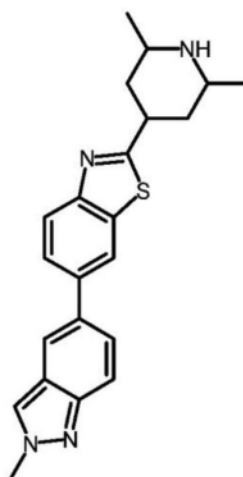
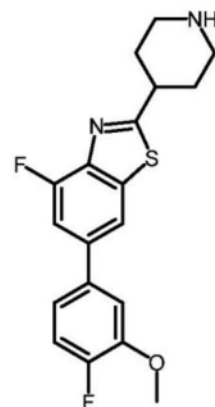
[0248]

**168****169****170****171****172****173****174****175**

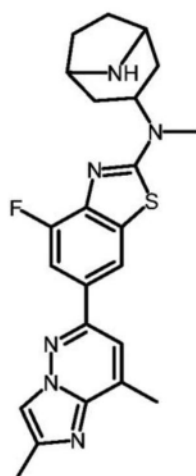
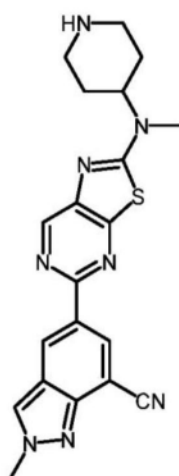
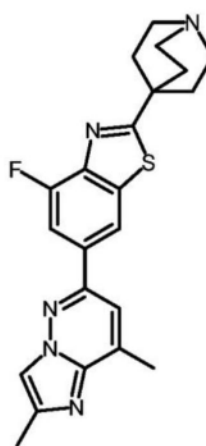
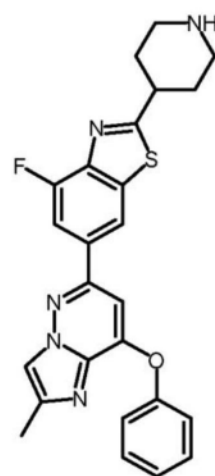
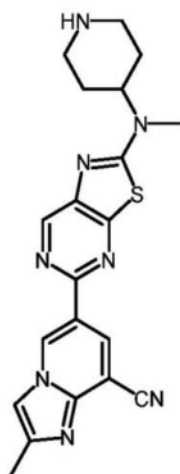
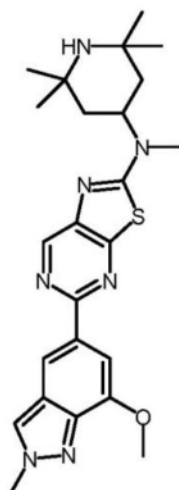
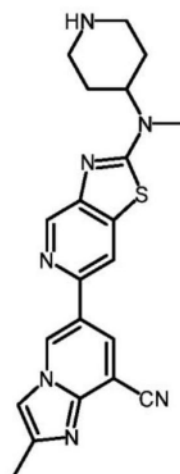
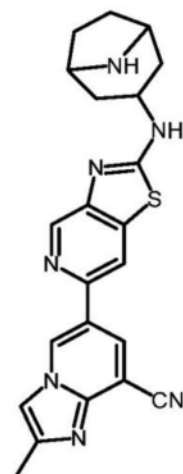
**176****177****178****179**

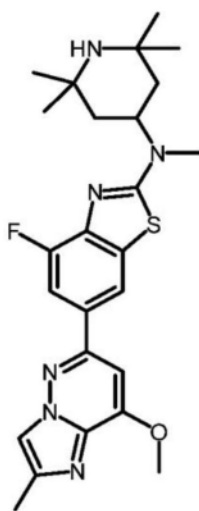
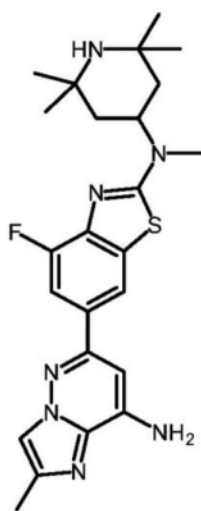
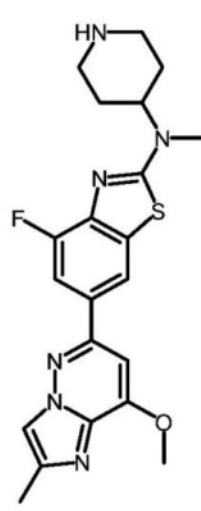
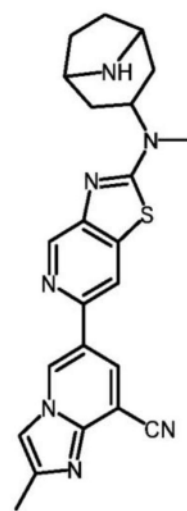
[0249]

**180****181****182****183****184****185****186****187**

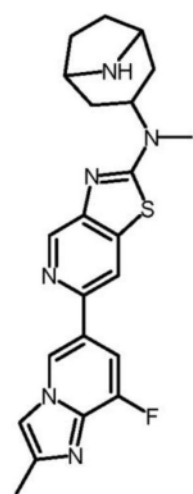
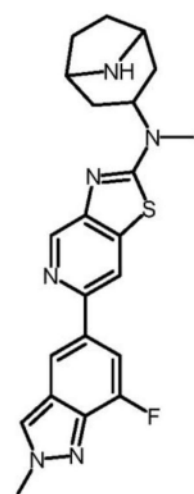
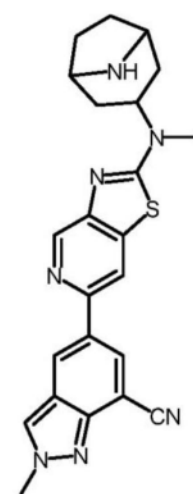
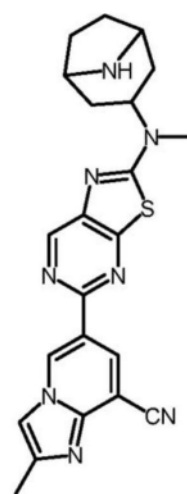
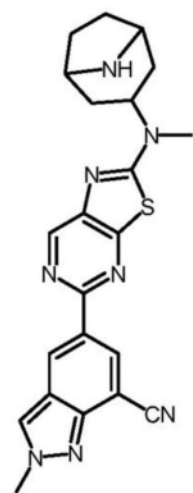
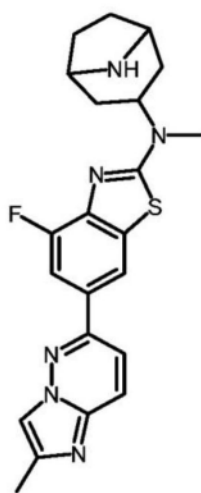
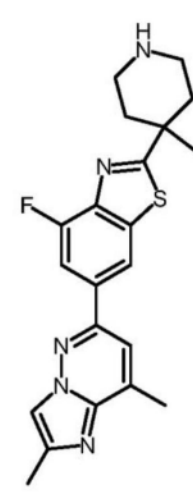
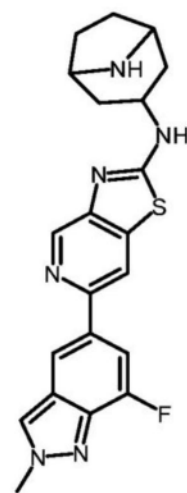
**188****189****190****191**

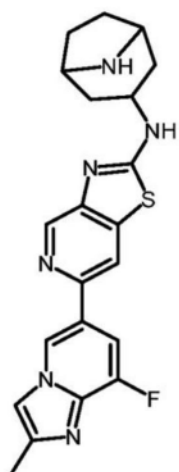
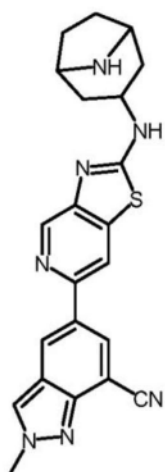
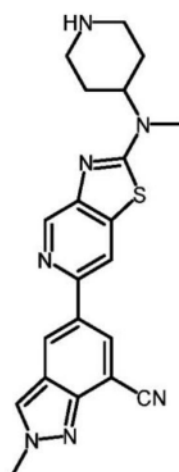
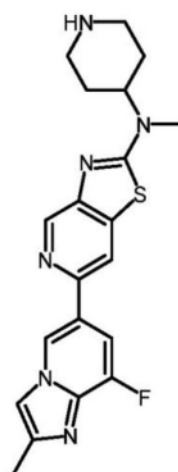
[0250]

**192****193****194****195****196****197****198****199**

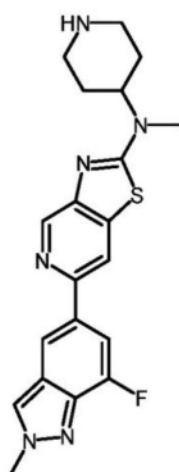
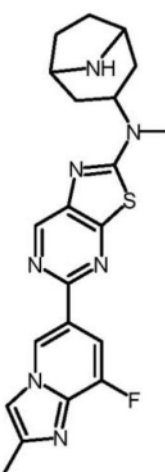
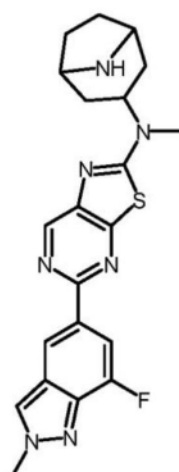
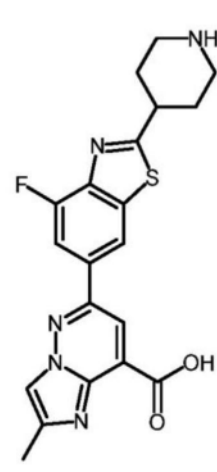
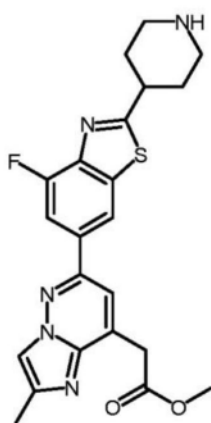
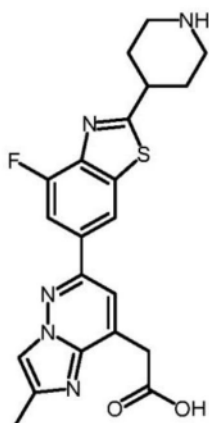
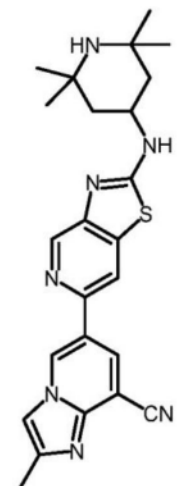
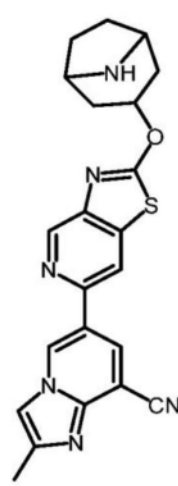
**200****201****202****203**

[0251]

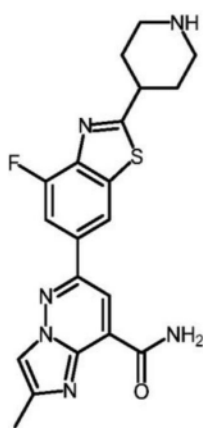
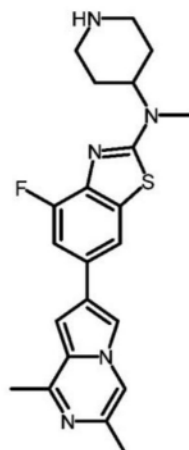
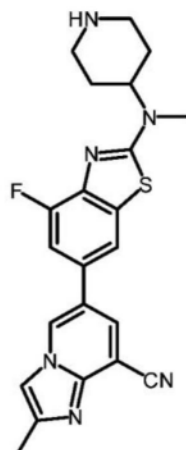
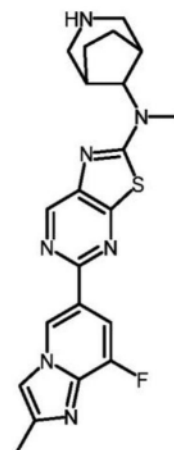
**204****205****206****207****208****209****210****211**

**212****213****214****215**

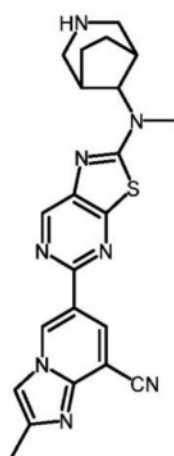
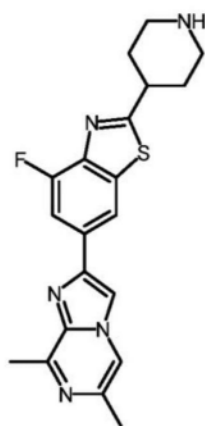
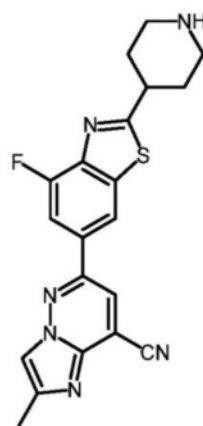
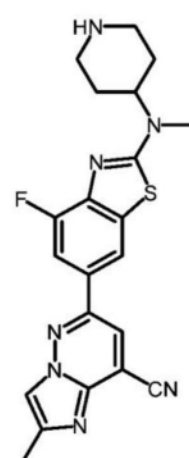
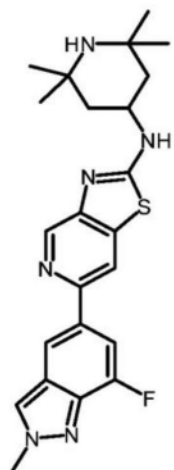
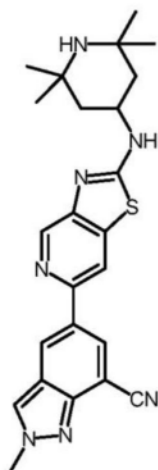
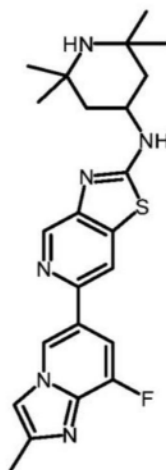
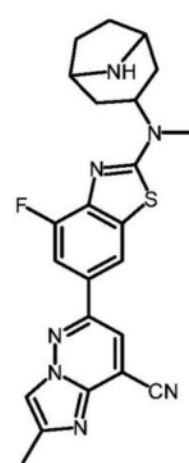
[0252]

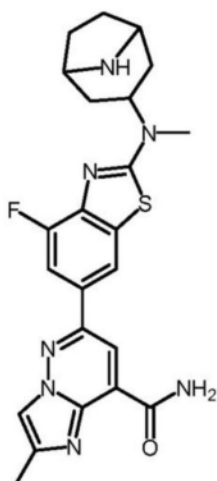
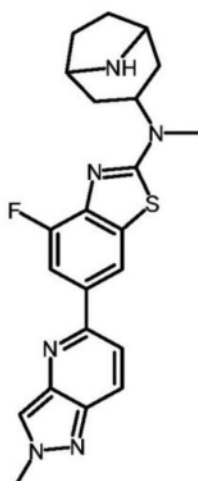
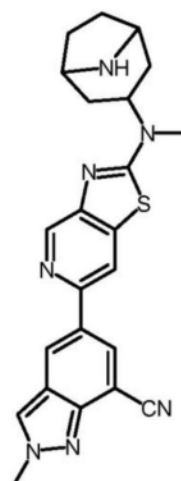
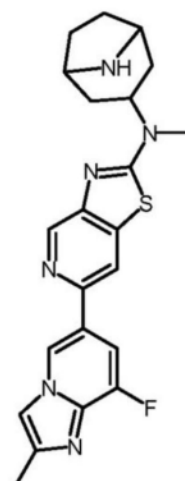
**216****217****218****219****220****221****222****223**



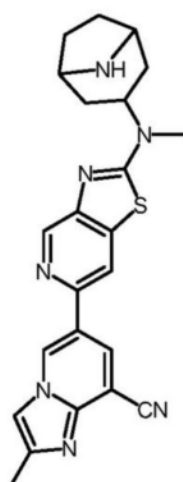
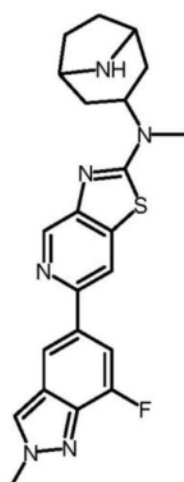
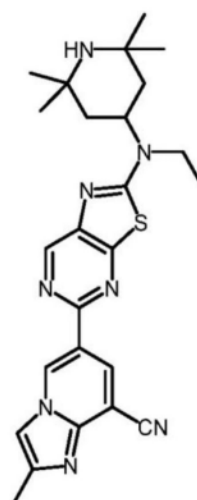
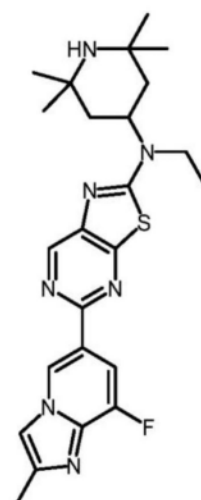
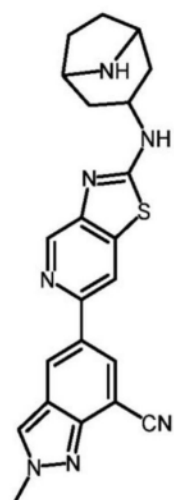
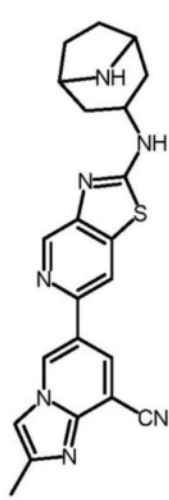
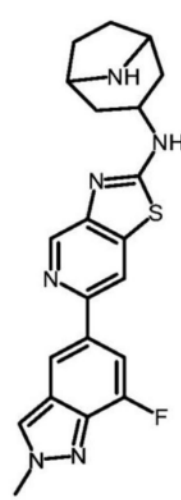
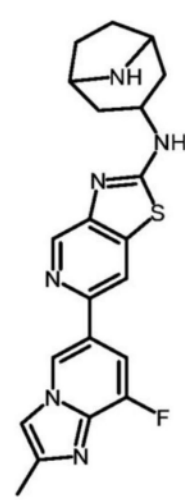
**224****225****226****227**

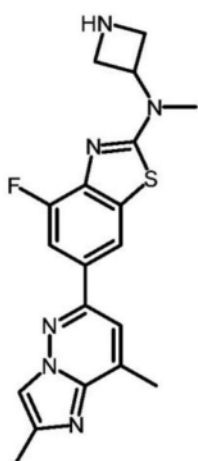
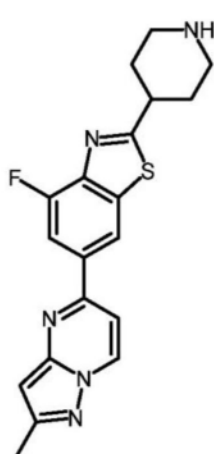
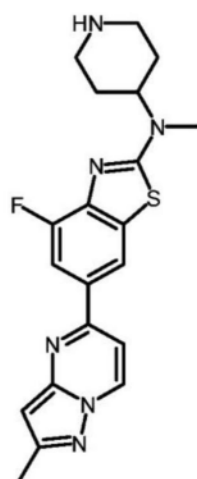
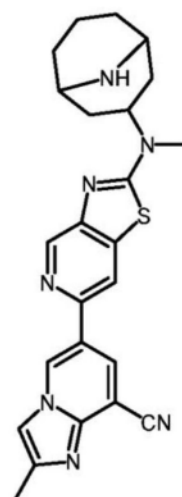
[0253]

**228****229****230****231****232****233****234****235**

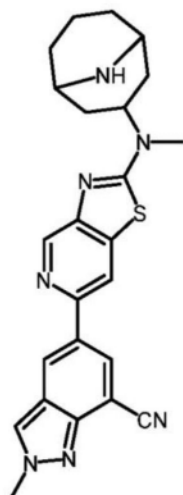
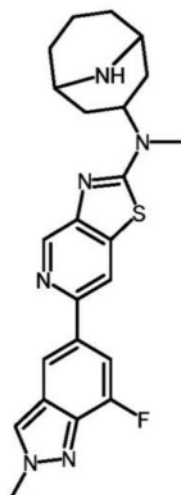
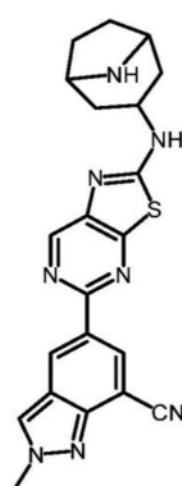
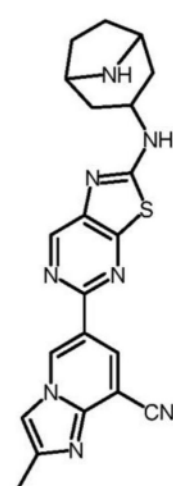
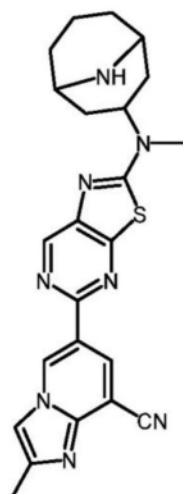
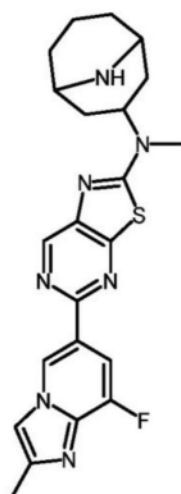
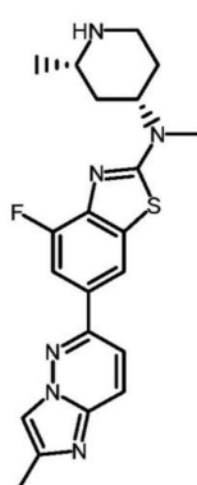
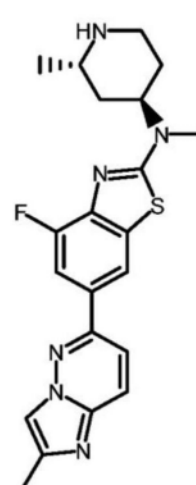
**236****237****238****239**

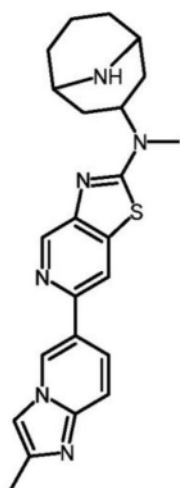
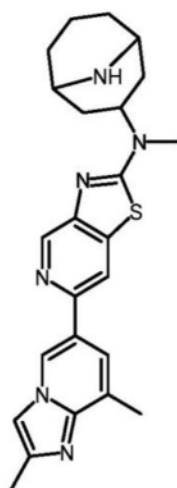
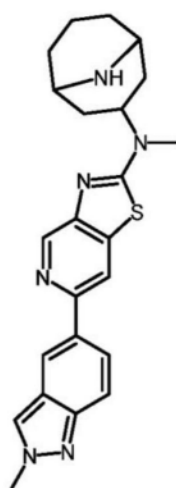
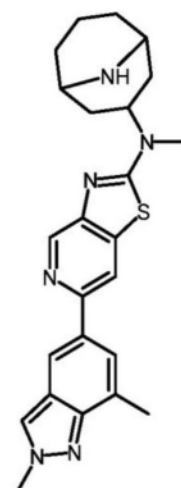
[0254]

**240****241****242****243****244****245****246****247**

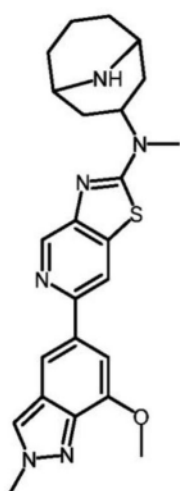
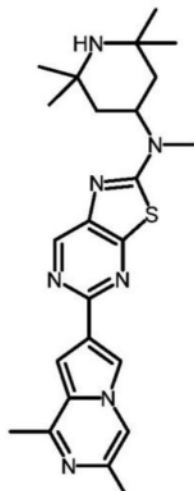
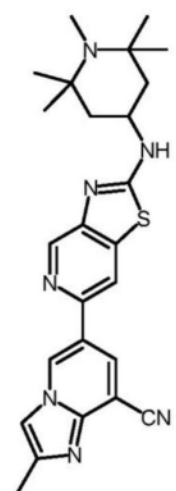
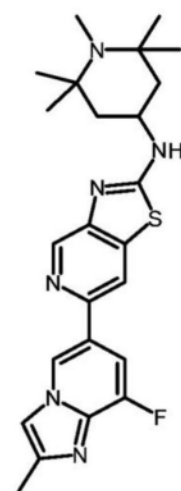
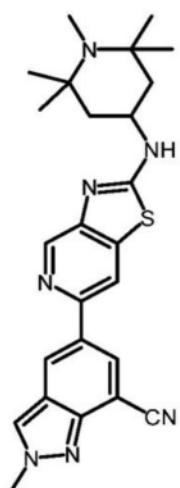
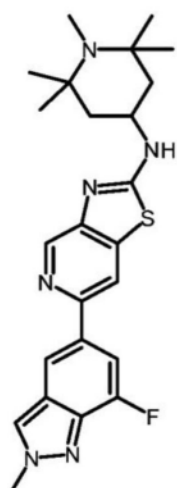
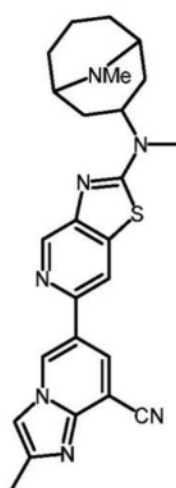
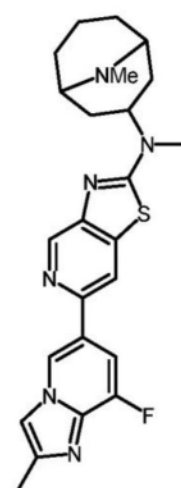
**248****249****250****251**

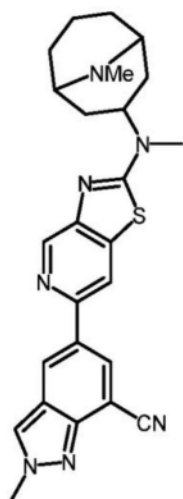
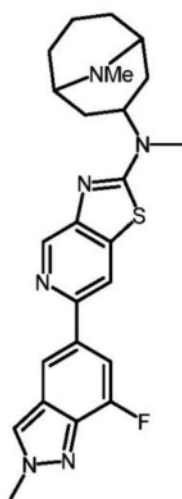
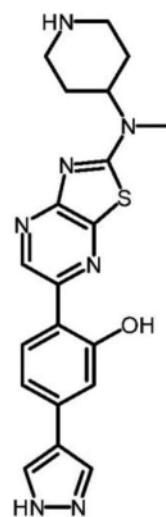
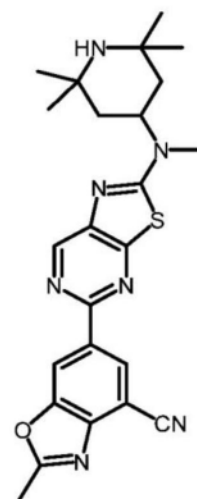
[0255]

**252****253****254****255****256****257****258****259**

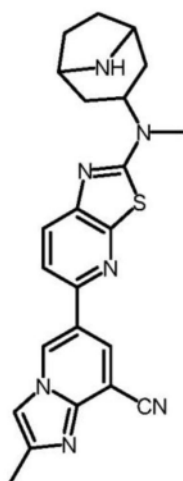
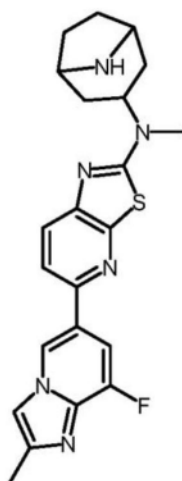
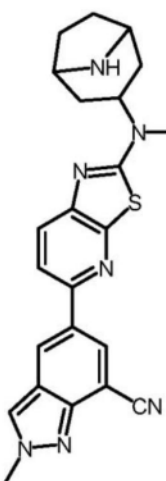
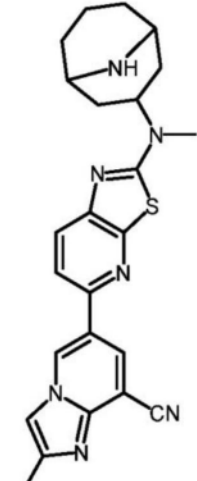
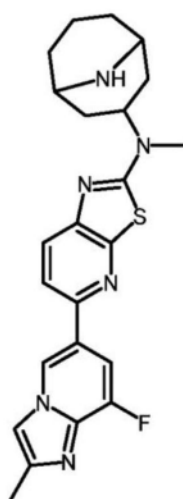
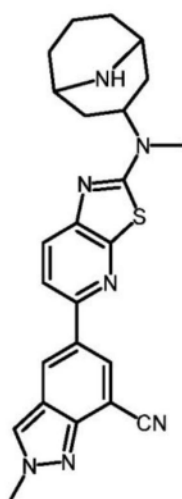
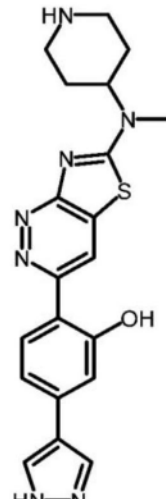
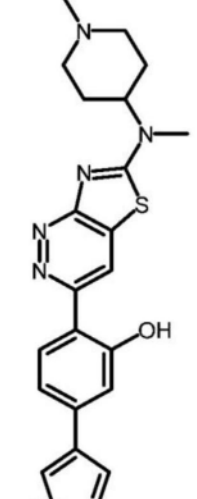
**260****261****262****263**

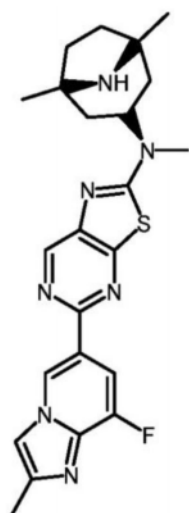
[0256]

**264****265****266****267****268****269****270****271**

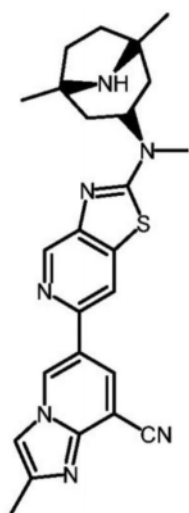
**272****273****274****275**

[0257]

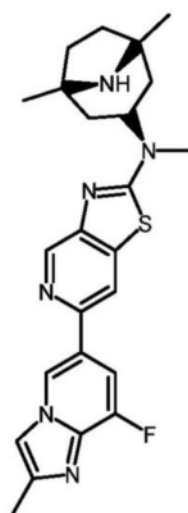
**276****277****278****279****280****281****282****283**



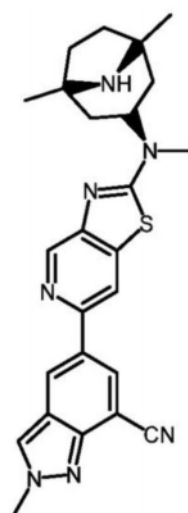
284



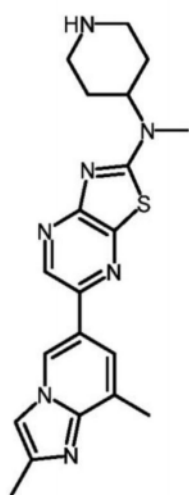
285



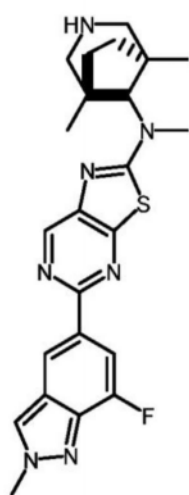
286



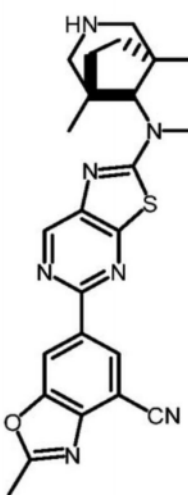
287



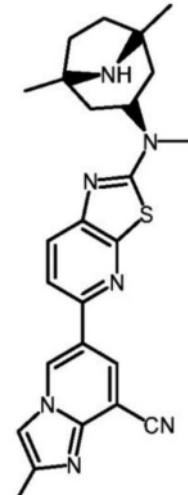
288



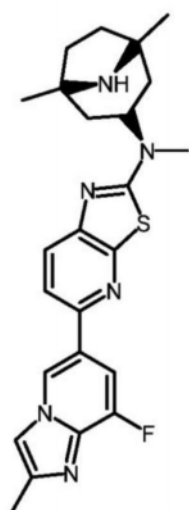
289



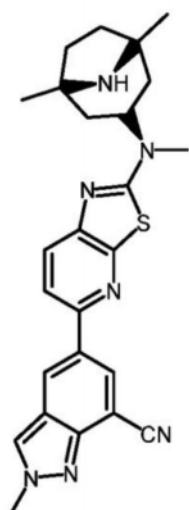
290



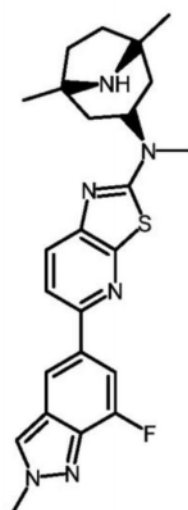
291



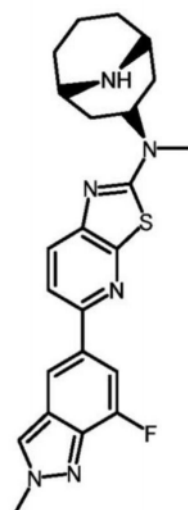
292



293

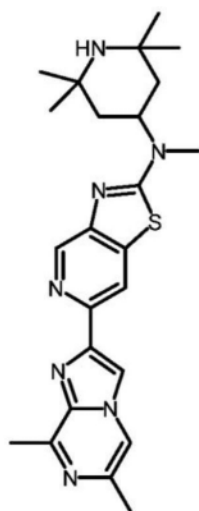


294

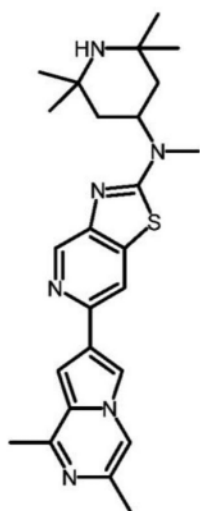


295

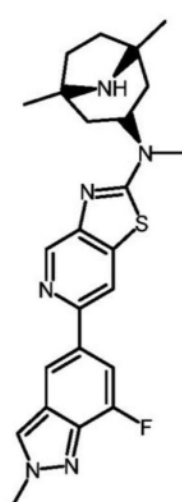
[0258]



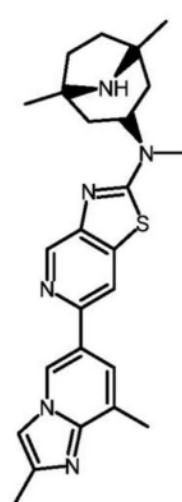
296



297

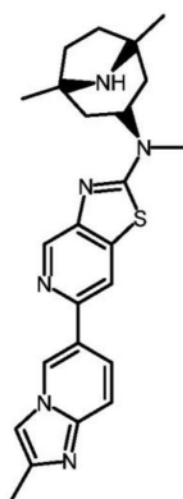


298

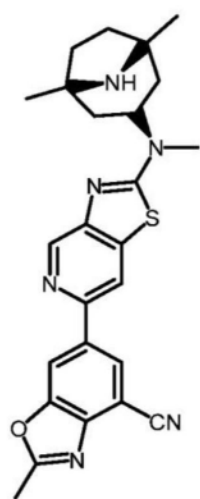


299

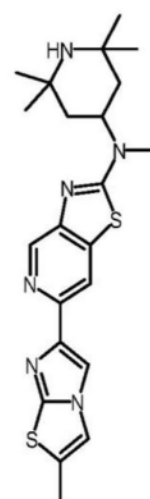
[0259]



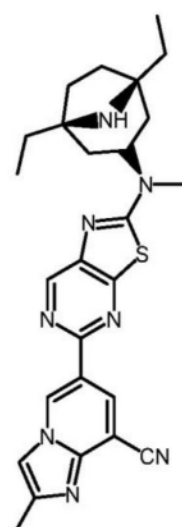
300



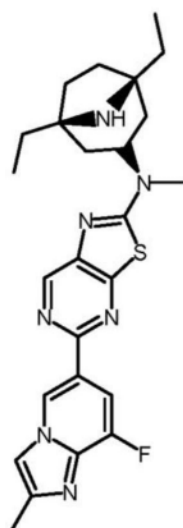
301



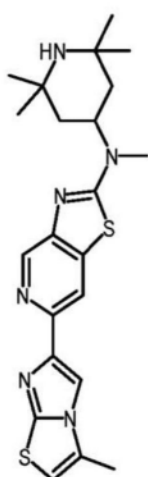
302



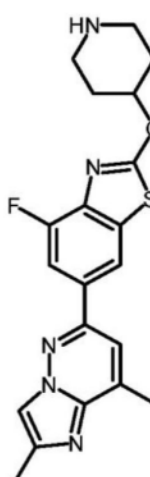
303



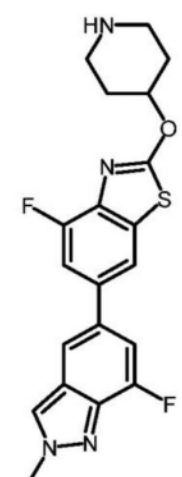
304



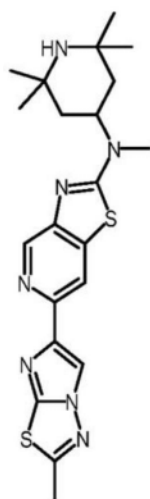
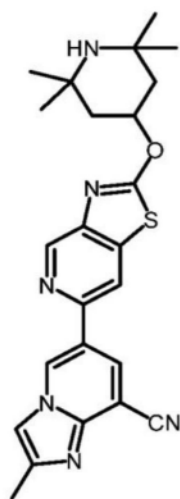
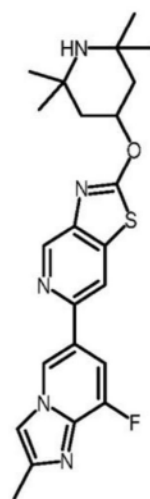
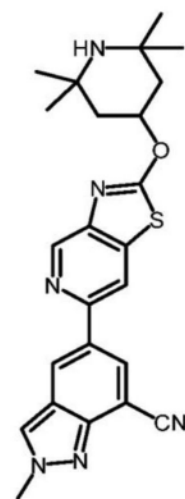
305



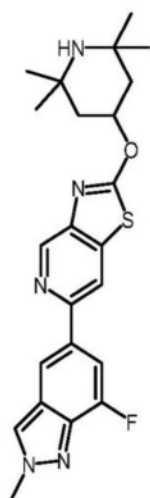
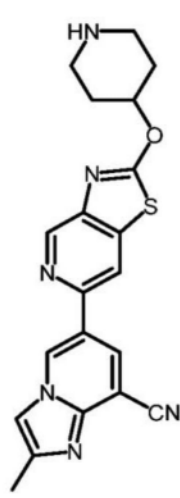
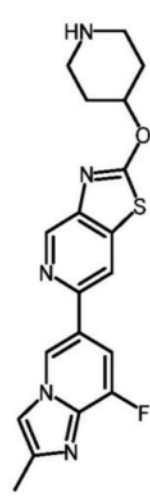
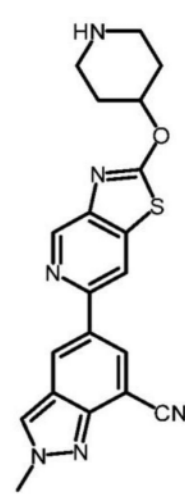
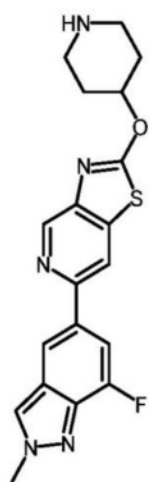
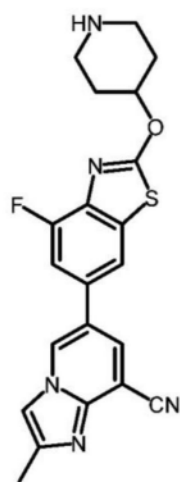
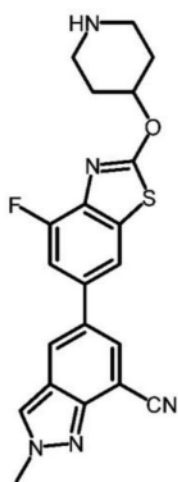
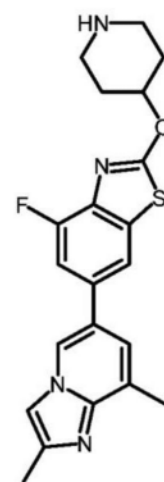
306



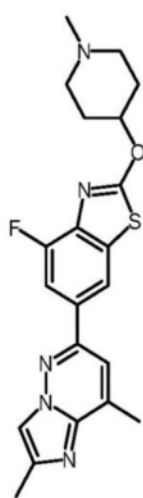
307

**308****309****310****311**

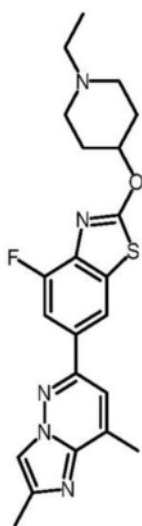
[0260]

**312****313****314****315****316****317****318****319**

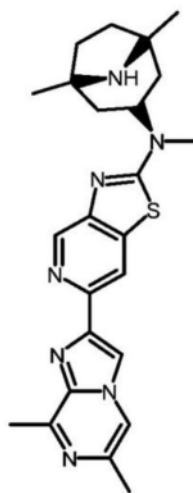




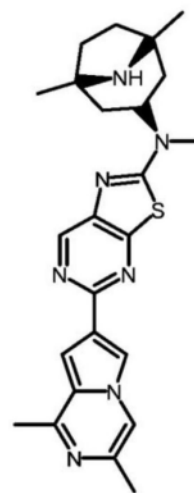
320



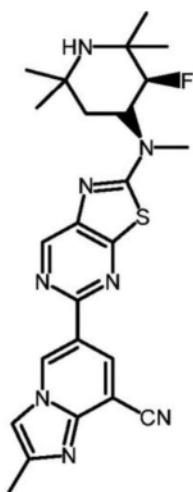
321



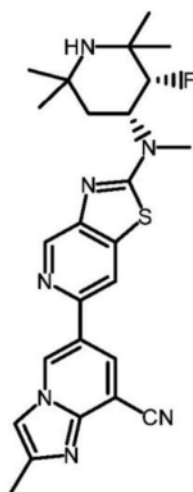
322



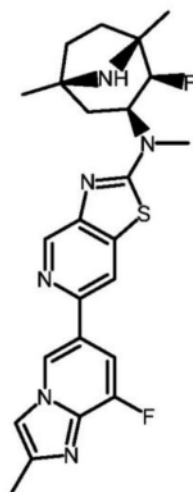
323



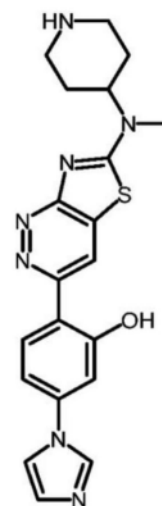
324



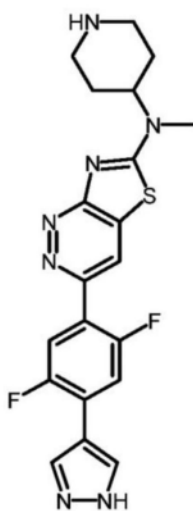
325



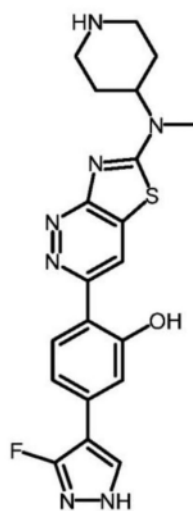
326



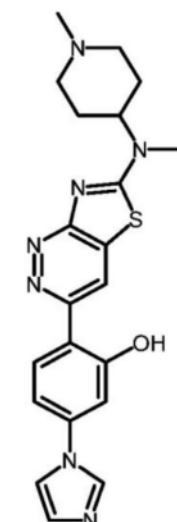
327



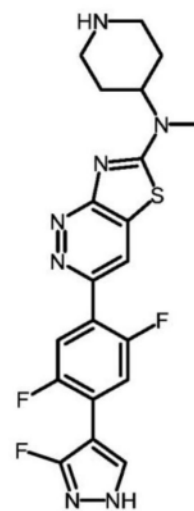
328



329

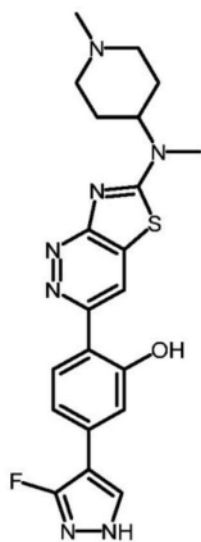
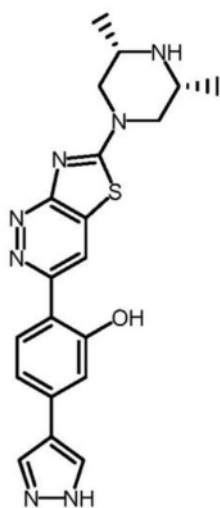
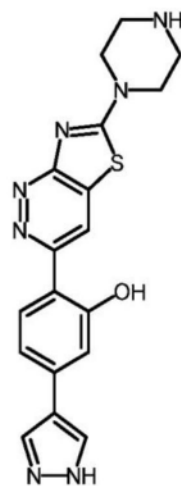
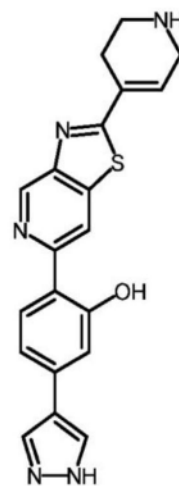


330

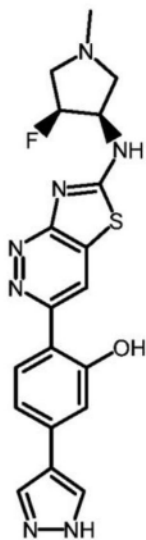
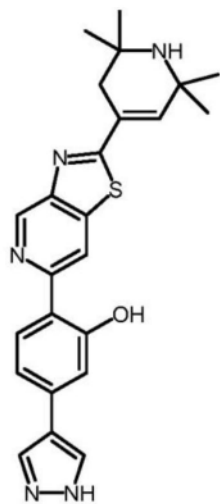
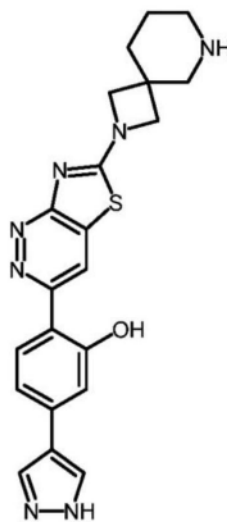
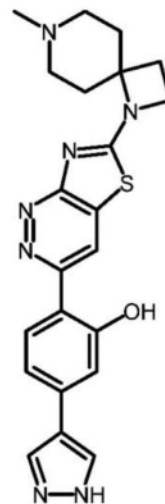


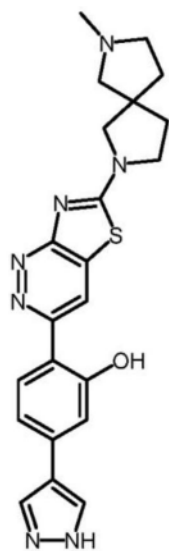
331

[0261]

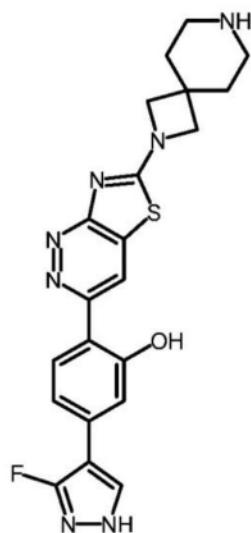
**332****333****334****335**

[0262]

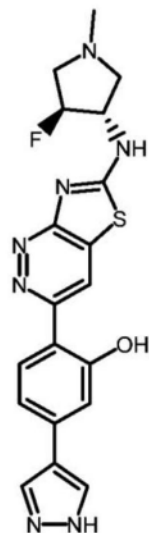
**336****337****338****339**



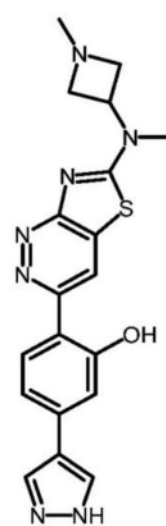
340



341

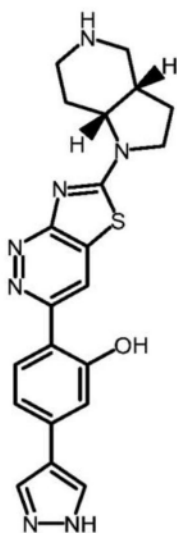


342

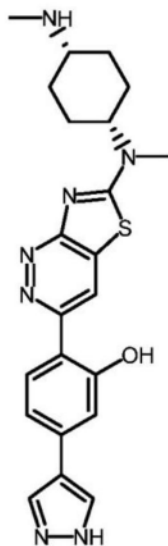


343

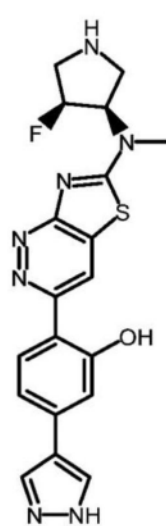
[0263]



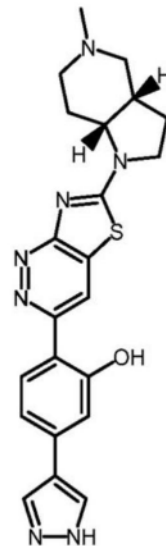
344



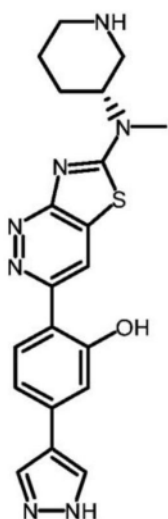
345



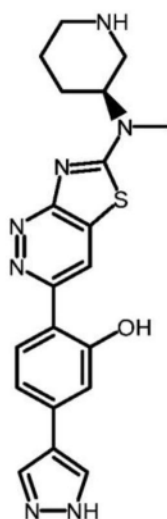
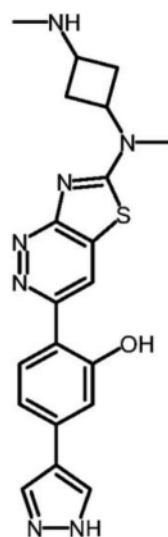
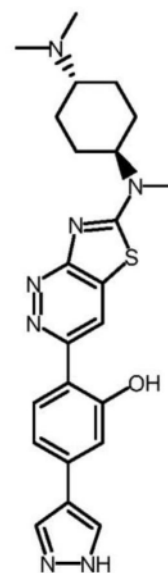
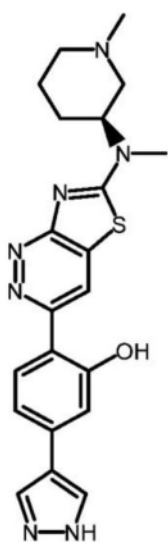
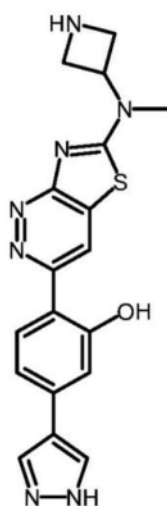
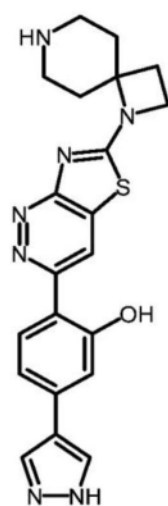
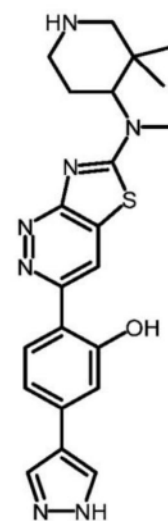
346

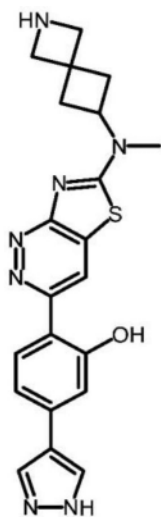
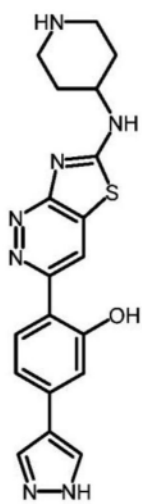
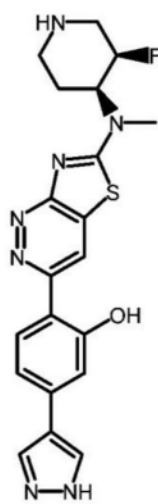
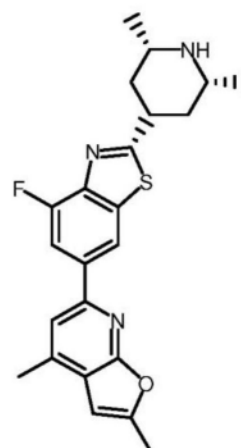


347

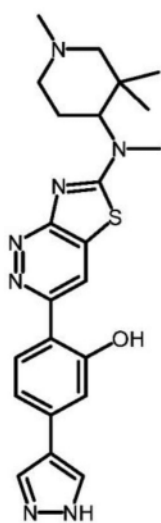
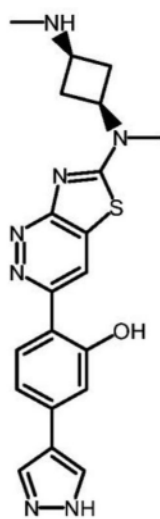
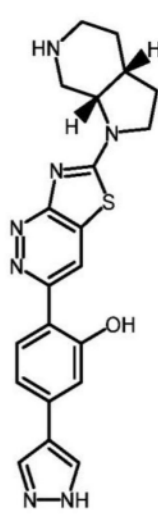
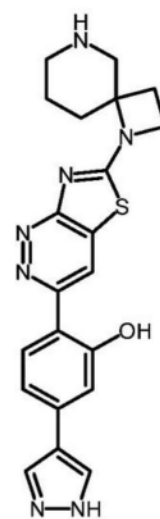


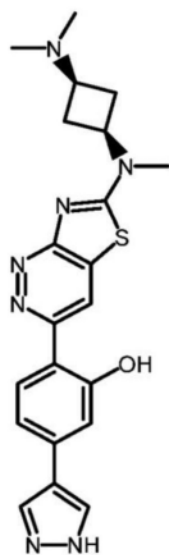
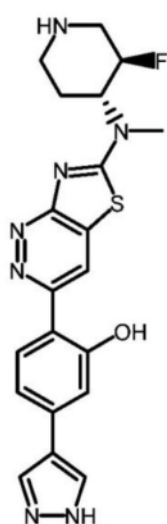
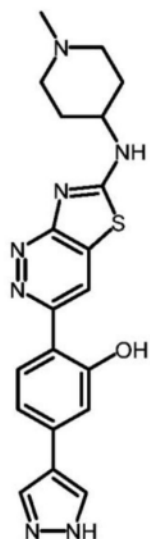
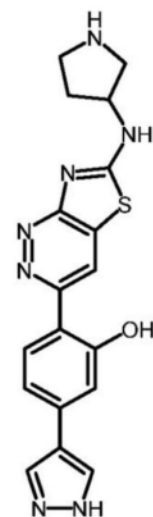
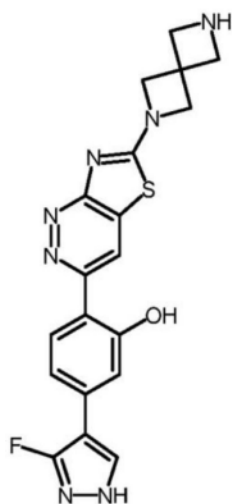
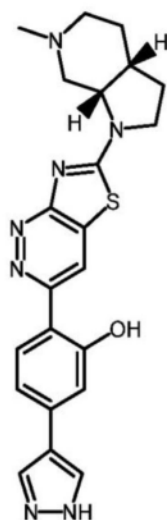
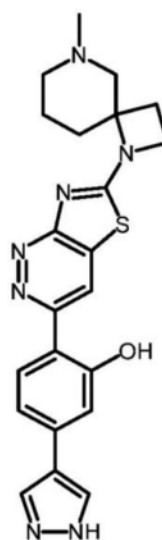
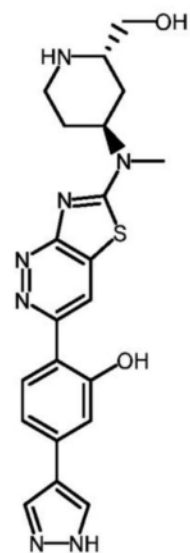
[0264]

**348****349****350****351****352****353****354****355**

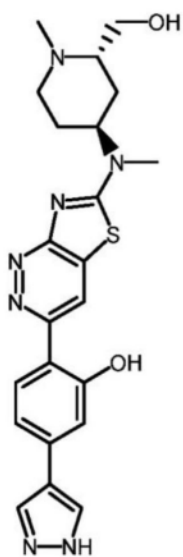
**356****357****358****359**

[0265]

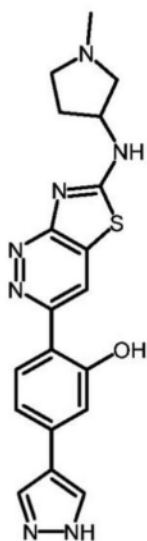
**360****361****362****363**

**364****365****366****367****368****369****370****371**

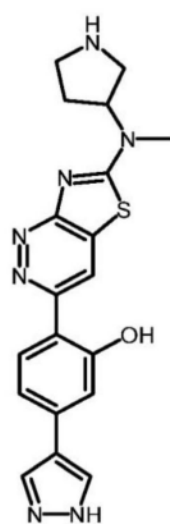
[0266]



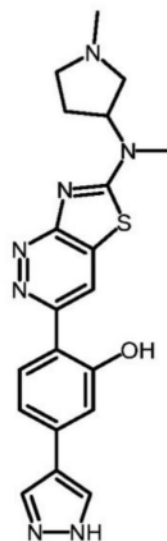
372



373

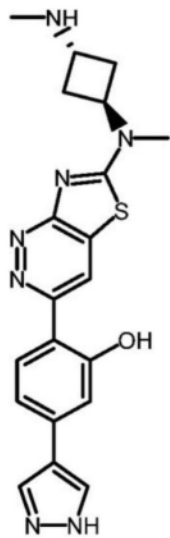


374

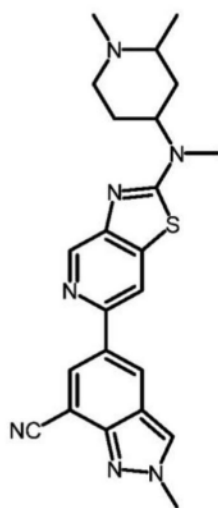


375

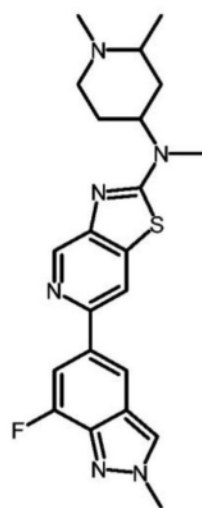
[0267]



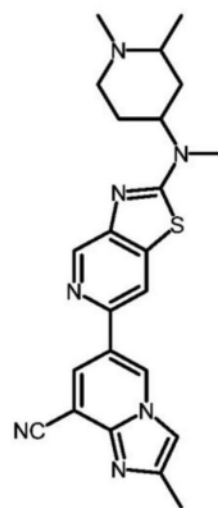
376



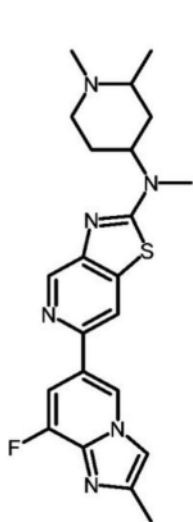
377



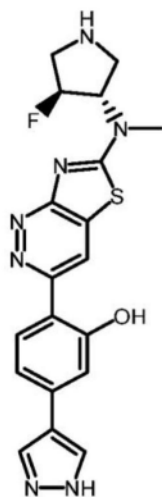
378



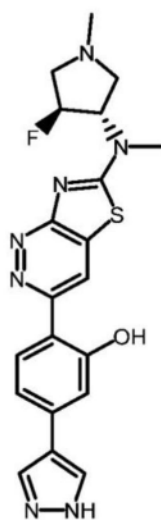
379



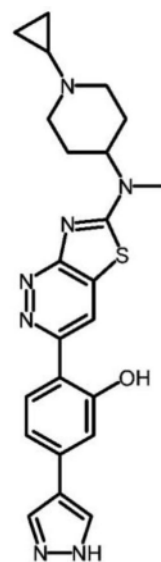
380



381

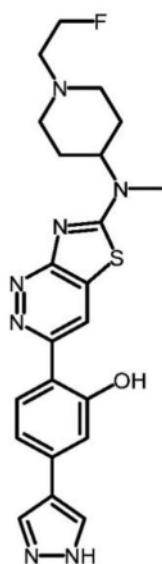


382

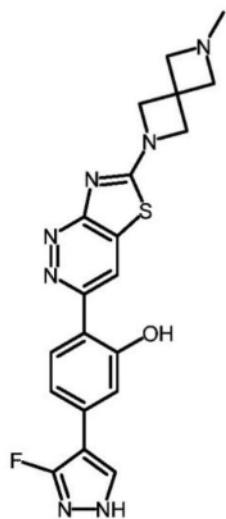


383

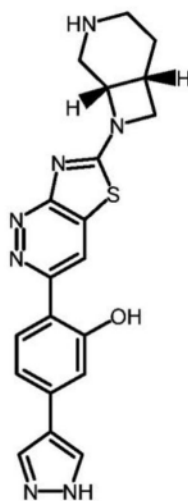
[0268]



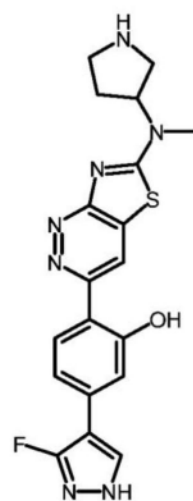
384



385

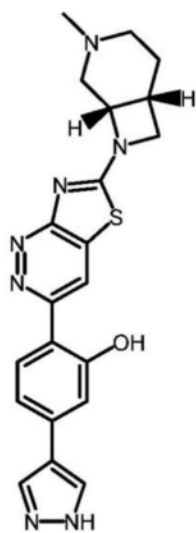


386

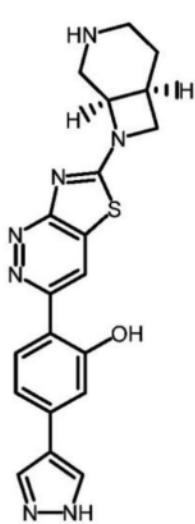


387

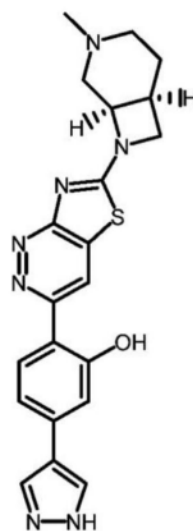




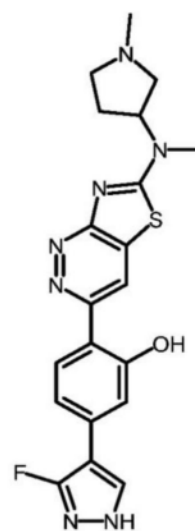
388



389

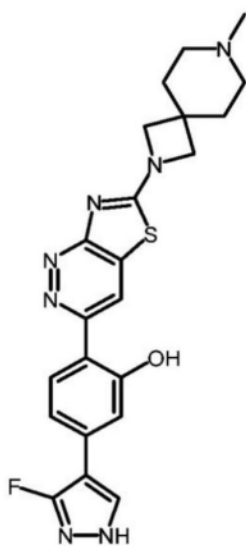


390

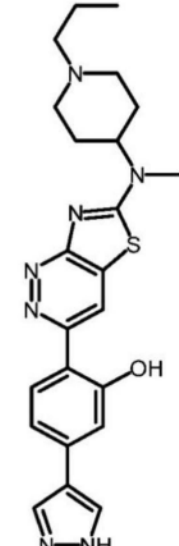


391

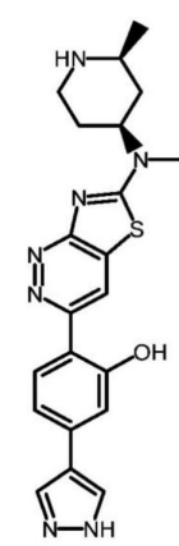
[0269]



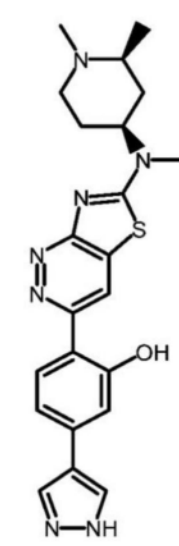
392



393

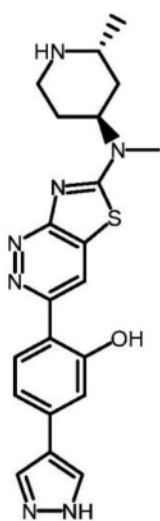


394

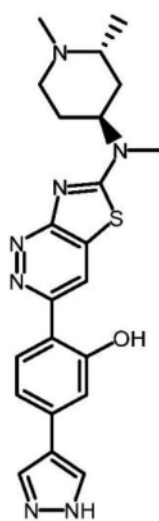


395

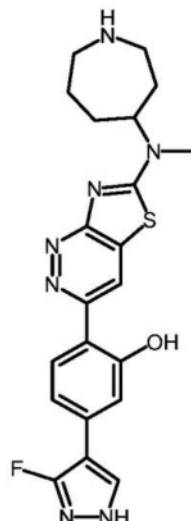
[0270]



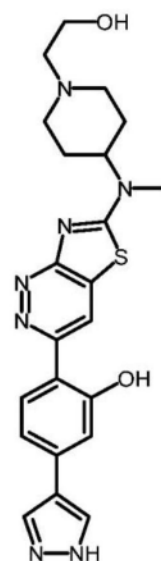
396



397



398, 和



399;

[0271] 其中所述化合物的形式选自由所述化合物的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组。

[0272] 式(I)或式(II)的化合物或其形式(其中化合物编号(#<sup>1</sup>)指示盐形式被分离)的一个方面包括选自由以下项组成的组的化合物:

化 合 物	名 称
1	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
2	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
3	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
4 <sup>1</sup>	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
5 <sup>1</sup>	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
[0273] 6 <sup>1</sup>	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
7	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑
8 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
9	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
10 <sup>1</sup>	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
11 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-胺
12 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
13 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺

化 合 物	名 称
14 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
15 <sup>1</sup>	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
16	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
17	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
18 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
19 <sup>1</sup>	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶
20	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
21	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
22 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
[0274] 23	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
24	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
25 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-5-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
26 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-5-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
27 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
28 <sup>1</sup>	<i>N,N</i> -二甲基-1-[6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺
29 <sup>1</sup>	1-[6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺
30 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
31	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
32	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺

化 合 物	名 称
33	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
34 <sup>1</sup>	6-(1 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
35 <sup>1</sup>	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
36 <sup>1</sup>	5-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
37	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
38 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(吡咯烷-3-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
39	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
40 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
[0275] 41 <sup>1</sup>	2-(4-氟哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑
42 <sup>1</sup>	2-(氮杂环庚烷-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑
43 <sup>1</sup>	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶
44 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
45 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
46 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
47 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
48	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
49 <sup>1</sup>	2-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
50 <sup>1</sup>	2-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
51 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2 <i>H</i> -吡唑-5-基]- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
52	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
53 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪

化 合 物	名 称
54	6-(7-乙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
55 <sup>1</sup>	6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
56	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(2,3,6,7-四氢-1 <i>H</i> -氮杂环庚三烯-4-基)-1,3-苯并噻唑
57 <sup>1</sup>	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
58 <sup>1</sup>	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
59 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
60 <sup>1</sup>	6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2 <i>H</i> -吡啶-5-基]-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
61 <sup>1</sup>	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶
62 <sup>1</sup>	2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
[0276] 63 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
64	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑
65 <sup>1</sup>	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
66 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
67 <sup>1</sup>	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
68 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑
70 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-1,3-苯并噻唑
71 <sup>1</sup>	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
72 <sup>1</sup>	4-氟-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
73 <sup>1</sup>	4-氟-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
74 <sup>1</sup>	2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基]-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
75 <sup>1</sup>	6-(7-乙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
76 <sup>1</sup>	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
77 <sup>1</sup>	6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶

化 合 物	名 称
78 <sup>1</sup>	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i> ]吡啶
79 <sup>1</sup>	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i> ]吡啶
80 <sup>1</sup>	6-(7-环丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
81 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
82	6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
83	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
84 <sup>1</sup>	2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
85	6-(7-乙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
86	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
87	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
[0277] 88	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
89	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
90	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
91	5-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
92	6-[4-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
93 <sup>1</sup>	6-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
94 <sup>1</sup>	6-(2,4-二甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
95 <sup>1</sup>	6-(2-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
96	<i>N</i> -甲基-6-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基]- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺

化 合 物	名 称
97 <sup>1</sup>	2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪
98 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4-甲氧基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
99 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
100 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-醇
101	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-7-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
102 <sup>1</sup>	5-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
103 <sup>1</sup>	1-{5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-基} 甲胺
104 <sup>1</sup>	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
105	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]嘧啶-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
106	6-[2-(1-乙基哌啶-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
[0278] 107	6-[4-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
108	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(1,2-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺
109 <sup>1</sup>	2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
110 <sup>1</sup>	5-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶
111 <sup>1</sup>	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
112	2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1,3-苯并噻唑
113 <sup>1</sup>	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
114 <sup>1</sup>	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
115 <sup>1</sup>	2-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑
116	<i>N</i> -甲基-6-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基]- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
117	2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
118	3-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-胺

化 合 物	名 称
119 <sup>1</sup>	2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
120	6-[4-氟-2-(哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
121	6-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
122	5-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
123	2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
124	5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
125	6-[2-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
[0279] 126	4-氟-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
127	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
128	5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺
129	<i>N</i> -甲基-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺
130 <sup>1</sup>	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
131	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺
132 <sup>1</sup>	6-[2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
133 <sup>1</sup>	6-{4-氟-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
134	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-醇



化 合 物	名 称
135 <sup>1</sup>	6-{2-[(2,6-二甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
136	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
137 <sup>1</sup>	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
138 <sup>1</sup>	2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
139 <sup>1</sup>	2,8-二甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪
140	2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
141	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺
[0280] 142 <sup>1</sup>	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-5-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
143	1-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-醇
144 <sup>1</sup>	6-{4-氟-2-[(2 <i>R</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
145 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
146 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(2,2-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺
147	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
148	2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
149 <sup>1</sup>	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
150	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺
151 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

化 合 物	名 称
152 <sup>1</sup>	4-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
153 <sup>1</sup>	4-氯-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑
154 <sup>1</sup>	5-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
155 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(2,2-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
156	2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-a]嘧啶
157	3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺
158	2-甲基-5-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
161 <sup>1</sup>	6-[2,3-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺
162	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺
[0281] 163	2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
164 <sup>1</sup>	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺
165 <sup>1</sup>	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺
166 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(八氢吡啶-7-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
167 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]- <i>N</i> ,2-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺
168 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]- <i>N</i> , <i>N</i> ,2-三甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺
169	2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-a]吡嗪
170	2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
171	5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
172 <sup>1</sup>	6-(7-氰基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-腈

化 合 物	名 称
173 <sup>1</sup>	2-甲基-6-[2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
174 <sup>1</sup>	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪
175 <sup>1</sup>	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(2,6-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺
176 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(2,6-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
177	5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺
178	2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
179	2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
180	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪
[0282] 181	2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
182 <sup>1</sup>	6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪
183	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
184	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
185 <sup>1</sup>	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
186 <sup>1</sup>	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
187 <sup>1</sup>	8-(苄氧基)-6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
188 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺
189 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-醇
190 <sup>1</sup>	2-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑
191 <sup>1</sup>	4-氟-6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑

化 合 物	名 称
192 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺
193 <sup>1</sup>	2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}-2 <i>H</i> -呋唑-7-腈
194 <sup>1</sup>	6-[2-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
195 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
196 <sup>1</sup>	2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
197	5-(7-甲氧基-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-2-胺
198 <sup>1</sup>	2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
[0283] 199 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
200	4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
201 <sup>1</sup>	6-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-8-胺
202 <sup>1</sup>	4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
203 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
204 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
205 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
206 <sup>1</sup>	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-7-腈

化 合 物	名 称
207 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
208 <sup>1</sup>	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
209 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
210 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪
211 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
212 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
213 <sup>1</sup>	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
[0284] 214 <sup>1</sup>	2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
215 <sup>1</sup>	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
216 <sup>1</sup>	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
217 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
218 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
219 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酸
220 <sup>1</sup>	{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸甲酯
221 <sup>1</sup>	{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸
222	2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
223 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈

化 合 物	名 称
224 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-羧酰胺
225	6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-4-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
226 <sup>1</sup>	6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
227 <sup>1</sup>	N-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺
228 <sup>1</sup>	6-{2-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
229 <sup>1</sup>	2-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪
230 <sup>1</sup>	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-腈
231 <sup>1</sup>	6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-腈
232 <sup>1</sup>	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
[0285] 233	2-甲基-5-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
234	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
235 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-腈
236 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-羧酰胺
237 <sup>1</sup>	N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟-N-甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
238	2-甲基-5-(2-{甲基[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
239	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
240	2-甲基-6-(2-{甲基[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈

化 合 物	名 称
241	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
242	6-{2-[乙基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
243	<i>N</i> -乙基-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-2-胺
244	2-甲基-5-(2-{[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基)-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
245	2-甲基-6-(2-{[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基)咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
246	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
[0286] 247	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
248 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺
249 <sup>1</sup>	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基吡啶并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶
250 <sup>1</sup>	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基吡啶并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
251 <sup>1</sup>	6-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
252 <sup>1</sup>	5-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
253 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
254	5-{2-[(1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
255	6-(2-{[(1 <i>R</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈

化 合 物	名 称
256 <sup>1</sup>	6-{2-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
257 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-2-胺
258 <sup>1</sup>	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺
259 <sup>1</sup>	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺
260 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
261 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
[0287] 262 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
263 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
264 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-甲氧基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
265	5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-2-胺
266 <sup>1</sup>	2-甲基-6-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
267 <sup>1</sup>	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
268 <sup>1</sup>	2-甲基-5-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
269 <sup>1</sup>	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺



化 合 物	名 称
270	2-甲基-6-{2-[甲基(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
271	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
272	2-甲基-5-{2-[甲基(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
273	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺
274 <sup>1</sup>	2-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
275	2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-1,3-苯并噁唑-4-腈
276 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
277 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺
278 <sup>1</sup>	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
279 <sup>1</sup>	6-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈
280 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺
281 <sup>1</sup>	5-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
282 <sup>1</sup>	2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
283 <sup>1</sup>	2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
284	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺

[0288]

化 合 物	名 称
285	6-(2-{[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基}(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
286 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
287	5-(2-{[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基}(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
288 <sup>1</sup>	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
289	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-2-胺
290	6-(2-{[(1 <i>R</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基}(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基)-2-甲基-1,3-苯并噁唑-4-腈
[0289] 291	6-(2-{[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基}(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
292	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
293	5-(2-{[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基}(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-5-基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈
294	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
295 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺
296 <sup>1</sup>	6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-2-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
297 <sup>1</sup>	6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-7-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
298	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺

化 合 物	名 称
299	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
300	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
301 <sup>1</sup>	6-(2-{[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基)-2-甲基-1,3-苯并噁唑-4-腈
302 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i> ][1,3]噻唑-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
303	6-(2-{[(1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
304	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-2-胺
305	<i>N</i> -甲基-6-(3-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i> ][1,3]噻唑-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
[0290]	
306 <sup>1</sup>	6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]呋喃
307 <sup>1</sup>	4-氟-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑
308 <sup>1</sup>	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i> ][1,3,4]噻二唑-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
309	2-甲基-6-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
310	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
311	2-甲基-5-{2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -呋唑-7-腈
312	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
313 <sup>1</sup>	2-甲基-6-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
314 <sup>1</sup>	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
315 <sup>1</sup>	2-甲基-5-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -呋唑-7-腈

化 合 物	名 称
316 <sup>1</sup>	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶
317 <sup>1</sup>	6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
318 <sup>1</sup>	5-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
319 <sup>1</sup>	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑
320	6-{4-氟-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
321	6-{2-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪
322	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-2-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
323	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-2-胺
[0291] 324 <sup>1</sup>	6-(2-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
325 <sup>1</sup>	6-(2-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
326 <sup>1</sup>	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
327 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚
328 <sup>1</sup>	3-[2,5-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-胺
329	5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚
330	5-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚
331 <sup>1</sup>	3-[2,5-二氟-4-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-胺
332	5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚

化 合 物	名 称
333	2-{6-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,5-二甲基哌嗪-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
334 <sup>1</sup>	2-[6-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
335 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-基]苯酚
336 <sup>1</sup>	2-(6-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
337 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[6-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-基]苯酚
338 <sup>1</sup>	2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
339 <sup>1</sup>	2-[6-(7-甲基-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
340 <sup>1</sup>	2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
[0292] 341 <sup>1</sup>	2-[6-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
342 <sup>1</sup>	2-(6-{[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
343	2-{6-[甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
344 <sup>1</sup>	2-{6-[(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
345 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-(甲基氨基)环己基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
346 <sup>1</sup>	2-(6-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟吡咯烷-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
347 <sup>1</sup>	2-{6-[(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-5-甲基八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
348 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[(3 <i>R</i> )-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚

化 合 物	名 称
349 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[(3 <i>S</i> )-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
350 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
351 <sup>1</sup>	2-(6-{[(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(二甲基氨基)环己基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
352 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[(3 <i>S</i> )-1-甲基哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
353 <sup>1</sup>	2-{6-[(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
354 <sup>1</sup>	2-[6-(1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
355 <sup>1</sup>	2-{6-[(3,3-二甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
[0293] 356 <sup>1</sup>	2-{6-[(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
357	2-{6-[(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
358	2-(6-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-氟哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
359 <sup>1</sup>	5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-二甲基哌啶-4-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶
360 <sup>1</sup>	2-{6-[甲基(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
361 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[(1 <i>s</i> ,3 <i>s</i> )-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
362 <sup>1</sup>	2-{6-[(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
363 <sup>1</sup>	2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
364 <sup>1</sup>	2-(6-{[(1 <i>s</i> ,3 <i>s</i> )-3-(二甲基氨基)环丁基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚

化 合 物	名 称
365 <sup>1</sup>	2-(6-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-氟哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
366	2-{6-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
367 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-{6-[(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚
368 <sup>1</sup>	2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
369 <sup>1</sup>	2-{6-[(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-6-甲基八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
370 <sup>1</sup>	2-[6-(6-甲基-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
371 <sup>1</sup>	2-(6-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(羟甲基)哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
[0294] 372 <sup>1</sup>	2-(6-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(羟甲基)-1-甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
373	2-{6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
374	2-{6-[甲基(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
375	2-{6-[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
376 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
377	5-{2-[(1,2-二甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈
378	<i>N</i> -(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺
379	6-{2-[(1,2-二甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈
380 <sup>1</sup>	<i>N</i> -(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺

化 合 物	名 称
381	2-(6-{[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟吡咯烷-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
382	2-(6-{[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
383	2-{6-[(1-环丙基哌啶-4-基)(甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
384	2-(6-{[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
385	5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
386 <sup>1</sup>	2-{6-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
[0295] 387	5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚
388 <sup>1</sup>	2-{6-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
389 <sup>1</sup>	2-{6-[(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
390 <sup>1</sup>	2-{6-[(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
391	5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-{6-[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚
392	5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
393	2-{6-[甲基(1-丙基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
394 <sup>1</sup>	2-(6-{甲基[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚



化合物	名称
395 <sup>1</sup>	2-(6-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1,2-二甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
396 <sup>1</sup>	2-(6-{[甲基[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
[0296] 397 <sup>1</sup>	2-(6-{[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1,2-二甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
398	2-{6-[(氮杂环庚烷-4-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚, 和
399	2-(6-{[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚;

[0297] 其中所述化合物的形式选自由所述化合物的盐、水合物、溶剂合物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组。

[0298] 式(I)或式(II)的化合物或其形式的另一方面为选自由以下项组成的组的化合物盐:

化合物	名称
4	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
5	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
6	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
8	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
10	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
[0299] 11	<i>N</i> -甲基-2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-胺盐酸盐
12	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
13	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
14	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
15	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
18	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
19	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶盐酸盐

化合物	名称
22	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
25	<i>N</i> -甲基-5-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
26	<i>N</i> -甲基-5-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
27	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
28	<i>N,N</i> -二甲基-1-[6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐
29	1-[6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐
30	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
34	6-(1 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
35	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
36	5-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶-2-胺盐酸盐
38	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(吡咯烷-3-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
40	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
41	2-(4-氟哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
42	2-(氮杂环庚烷-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
43	2-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶盐酸盐
44	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪盐酸盐
45	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪盐酸盐
46	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪盐酸盐
47	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪盐酸盐
49	2-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
50	2-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-6-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐

[0300]

化合物	名称
51	<i>N</i> -甲基-6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2 <i>H</i> -吡唑-5-基]- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
53	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪盐酸盐
55	6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
57	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
58	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
59	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶盐酸盐
60	6-[2-甲基-7-(三氟甲基)-2 <i>H</i> -吡唑-5-基]-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶盐酸盐
61	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶盐酸盐
[0301] 62	2-甲基-5-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
63	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
65	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
66	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
67	6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
68	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐
70	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-1,3-苯并噻唑盐酸盐
71	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
72	4-氟-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
73	4-氟-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
74	2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-6-基]-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐

化合物	名称
75	6-(7-乙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶盐酸盐
76	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶盐酸盐
77	6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶盐酸盐
78	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i> ]吡啶盐酸盐
79	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i> ]吡啶盐酸盐
80	6-(7-环丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
81	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)- <i>N</i> -(2-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
84	2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈盐酸盐
93	6-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
94	6-(2,4-二甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
95	6-(2-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑二盐酸盐
97	2-甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2- <i>b</i> ]噻嗪盐酸盐
98	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4-甲氧基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
99	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
100	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-醇氢溴酸盐
102	5-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈盐酸盐
103	1-{5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-基}甲胺二盐酸盐
104	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈盐酸盐
109	2-甲基-5-[2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]-2 <i>H</i> -吡啶-7-腈盐酸盐
110	5-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-2-(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[5,4- <i>d</i> ]嘧啶盐酸盐
111	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
113	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
114	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
115	2-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐

[0302]

化合物	名称
119	2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
130	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
132	6-[2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐
133	6-{4-氟-2-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐
135	6-{2-[(2,6-二甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐
137	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
138	2-甲基-6-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
139	2,8-二甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐
142	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-5-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
144	6-{4-氟-2-[(2 <i>R</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐
145	6-[4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐
146	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(2,2-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
149	2-{2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
151	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐
152	4-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
153	4-氯-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐

[0303]

化合物	名称
154	5-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
155	<i>N</i> -(2,2-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
161	6-[2,3-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡嗪-2-胺盐酸盐
164	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
165	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
166	6-[4-氟-2-(八氢吡啶-7-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪盐酸盐
167	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]- <i>N</i> ,2-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-8-胺盐酸盐
168	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]- <i>N</i> , <i>N</i> ,2-三甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-8-胺盐酸盐
[0304]	
172	6-(7-氰基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-腈盐酸盐
173	2-甲基-6-[2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡嗪-6-基]咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-腈盐酸盐
174	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡嗪盐酸盐
175	6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(2,6-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
176	<i>N</i> -(2,6-二甲基哌啶-4-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
182	6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)-2-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>b</i> ]吡嗪盐酸盐
185	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
186	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
187	8-(苄氧基)-6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i> ]哒嗪盐酸盐

化合物	名称
188	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐
189	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-醇盐酸盐
190	2-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
191	4-氟-6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐
192	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
193	2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
194	6-[2-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐
195	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐
[0305] 196	2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
198	2-甲基-6-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
199	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
201	6-{4-氟-2-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐
202	4-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
203	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
204	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
205	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐

化合物	名称
206	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
207	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
208	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
209	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
210	6-[4-氟-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐
211	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
212	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
213	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
214	2-甲基-5-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
215	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
216	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
217	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐
218	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐
219	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酸盐盐酸盐
220	{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸甲酯盐酸盐



化合物	名称
221	{6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙酸盐
223	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
224	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酰胺三氟乙酸盐
226	6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
227	<i>N</i> -[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺盐酸盐
228	6-{2-[(8-反)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
229	2-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪盐酸盐
[0307] 230	6-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈盐酸盐
231	6-{4-氟-2-[甲基(哌啶-4-基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈盐酸盐
232	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
235	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-腈盐酸盐
236	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酰胺盐酸盐
237	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
248	<i>N</i> -(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟- <i>N</i> -甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
249	5-[4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶盐酸盐
250	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)- <i>N</i> -(哌啶-4-基)-3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐

化合物	名称
251	6-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
252	5-{2-[9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-7-腈盐酸盐
253	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
256	6-{2-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
257	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-2-胺盐酸盐
258	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
[0308] 259	4-氟- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐
260	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
261	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
262	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)- <i>N</i> -甲基-6-(2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
263	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2,7-二甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
264	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(7-甲氧基-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
266	2-甲基-6-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
267	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐

化合物	名称
268	2-甲基-5-{2-[(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
269	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
274	2-{2-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
276	6-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
277	<i>N</i> -[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐
278	5-{2-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
[0309] 279	6-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
280	<i>N</i> -[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐
281	5-{2-[(3-外)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基(甲基)氨基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
282	2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
283	2-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
286	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
288	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺盐酸盐
295	<i>N</i> -(9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺盐酸盐

化合物	名称
296	6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
297	6-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
301	6-(2-{[(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基-1,3-苯并噻唑-4-腈三氟乙酸盐
302	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
306	6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐
307	4-氟-6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐
308	<i>N</i> -甲基-6-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)- <i>N</i> -(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
[0310] 313	2-甲基-6-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
314	6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐
315	2-甲基-5-{2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
316	6-(7-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-[(哌啶-4-基)氧基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐
317	6-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈盐酸盐
318	5-{4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-7-腈盐酸盐
319	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-氟-2-[(哌啶-4-基)氧基]-1,3-苯并噻唑盐酸盐
324	6-(2-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[5,4-d]噻啶-5-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈二盐酸盐
325	6-(2-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈二盐酸盐

化合物	名称
326	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺二盐酸盐
327	5-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚甲酸盐
328	3-[2,5-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-胺甲酸盐
331	3-[2,5-二氟-4-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(哌啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-胺甲酸盐
334	2-[6-(哌嗪-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚甲酸盐
335	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-基]苯酚盐
336	2-(6-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚甲酸盐
[0311] 337	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[6-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-基]苯酚盐
338	2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
339	2-[6-(7-甲基-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
340	2-[6-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
341	2-[6-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚甲酸盐
342	2-(6-{[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚甲酸盐
344	2-{6-[(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
345	2-(6-{甲基[(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-(甲基氨基)环己基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐

化合 物	名称
346	2-(6-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-氟吡咯烷-3-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚甲酸盐
347	2-{6-[(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-5-甲基八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
348	2-(6-{甲基[(3 <i>R</i> )-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
349	2-(6-{甲基[(3 <i>S</i> )-哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
350	2-(6-{甲基[3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚双三氟乙酸盐
351	2-(6-{[(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(二甲基氨基)环己基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
[0312] 352	2-(6-{甲基[(3 <i>S</i> )-1-甲基哌啶-3-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
353	2-{6-[(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
354	2-[6-(1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
355	2-{6-[(3,3-二甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
356	2-{6-[(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)(甲基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
359	5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-二甲基哌啶-4-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}-2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>b</i> ]吡啶盐酸盐
360	2-{6-[甲基(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
361	2-(6-{甲基[(1 <i>s</i> ,3 <i>s</i> )-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐

化合 物	名称
362	2-{6-[(3aR,7aS)-八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
363	2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
364	2-(6-{[(1 <i>s</i> ,3 <i>s</i> )-3-(二甲基氨基)环丁基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
365	2-(6-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-氟哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚甲酸盐
367	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-{6-[(吡咯烷-3-基)氨基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}苯酚甲酸盐
368	2-[6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚甲酸盐
[0313] 369	2-{6-[(3aR,7aS)-6-甲基八氢-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-1-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
370	2-[6-(6-甲基-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-基)[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
371	2-(6-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(羟甲基)哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
372	2-(6-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(羟甲基)-1-甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
376	2-(6-{甲基[(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-(甲基氨基)环丁基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
380	<i>N</i> -(1,2-二甲基哌啶-4-基)-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基)- <i>N</i> -甲基[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]吡啶-2-胺三氟乙酸盐
386	2-{6-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐
388	2-{6-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐

化合物	名称
389	2-{6-[(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐
390	2-{6-[(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-3-甲基-3,8-二氮杂二环[4.2.0]辛-8-基][1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基}-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐
[0314] 394	2-(6-{甲基[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐
395	2-(6-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1,2-二甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐
396	2-(6-{甲基[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-甲基哌啶-4-基]氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐, 和
397	2-(6-{[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1,2-二甲基哌啶-4-基](甲基)氨基}[1,3]噻唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚三氟乙酸盐;

[0315] 其中所述化合物盐的形式选自述化合物盐的水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组。

[0316] 本文的一方面包括用于预防、治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0317] 本文的一方面包括用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0318] 本文的另一方面包括用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。

[0319] 本文的一方面包括使用式(I)或式(II)的化合物或其形式或组合物用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式或组合物。

[0320] 本文的另一方面包括使用式(I)或式(II)的化合物盐或其形式或组合物用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。

[0321] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途, 包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0322] 本文的另一方面包括式(I)或式(II)的化合物盐或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途, 包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。

[0323] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物中的用途, 包含向受试者施用有效量的所述药物。

[0324] 本文的另一方面包括式(I)或式(II)的化合物盐或其形式在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物中的用途, 包含向受试者施用有效量的所述药物。

[0325] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式与一种或多种治疗剂的组合



产品用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,包含向受试者施用与有效量的一种或多种药剂组合的有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0326] 本文的另一方面包括式(I)或式(II)的化合物盐或其形式与一种或多种治疗剂的组合产品用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,包含向受试者施用与有效量的一种或多种药剂组合的有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。

[0327] 化学定义

[0328] 除非另有明确定义,否则本领域普通技术人员应理解上文和本文全文中使用的化学术语具有以下指示的含义。

[0329] 如本文所用的,术语“ $C_{1-6}$ 烷基”通常是指在直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基(也被称为丙基或丙烷基)、异丙基、正丁基(也被称为丁基或丁烷基)、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基(也被称为戊基或戊烷基)、正己基(也被称为己基或己烷基)等。在某些方面, $C_{1-6}$ 烷基包括但不限于 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 烷基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{1-6}$ 烷基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0330] 如本文所用的,术语“ $C_{2-8}$ 烯基”通常是指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子且在其中具有一个或多个碳-碳双键的部分不饱和烃基,包括但不限于乙烯基(ethenyl)(也被称为乙烯基(vinyl))、烯丙基、丙烯基等。在某些方面, $C_{2-8}$ 烯基包括但不限于 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 烯基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{2-8}$ 烯基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0331] 如本文所用的,术语“ $C_{2-8}$ 炔基”通常是指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子且在其中具有一个或多个碳-碳三键的部分不饱和烃基,包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。在某些方面, $C_{2-8}$ 炔基包括但不限于 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-4}$ 炔基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{2-8}$ 炔基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0332] 如本文所用的,术语“ $C_{1-6}$ 烷氧基”通常是指式- $O-C_{1-6}$ 烷基的,在呈直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。在某些方面, $C_{1-6}$ 烷氧基包括但不限于 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-2}$ 烷氧基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{1-6}$ 烷氧基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0333] 如本文所用的,术语“ $C_{3-10}$ 环烷基”通常是指饱和或部分不饱和的单环、二环或多环烃基,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、1H-茛满基、茛基、四氢-萘基等。在某些方面, $C_{3-10}$ 环烷基包括但不限于 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{5-8}$ 环烷基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{3-10}$ 环烷基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0334] 如本文所用的,术语“芳基”通常是指单环、二环或多环芳族碳原子环结构基团,包括但不限于苯基、萘基、蒽基、茚基、甘菊环基(azulenyl)、菲基等。在可用化学价允许的情况下,芳基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0335] 如本文所用的术语“杂芳基”通常是指单环、二环或多环芳族碳原子环结构基团,其中一个或多个碳原子环成员已在结构稳定性允许的情况下被替换成一个或多个杂原子,诸如O、S或N原子,所述杂芳基包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、1,3-噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吡啶基、吡唑基、吡嗪基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、

苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并噁唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,3-二嗪基、1,2-二嗪基、1,2-二唑基、1,4-二氮杂萘基、吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、6H-噻吩并[2,3-b]吡咯基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基等。在可用价化学允许的情况下,杂芳基在碳或氮原子环成员上,任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0336] 在某些方面,杂芳基的命名法可不同,诸如在非限制性示例中,其中呋喃基(furanyl)还可被称为呋喃基(furyl),噻吩基(thienyl)还可被称为噻吩基(thiophenyl),吡啶基(pyridinyl)还可被称为吡啶基(pyridyl),苯并噻吩基(benzothiophenyl)还可被称为苯并噻吩基(benzothiophenyl)并且1,3-苯并噁唑基(1,3-benzoxazolyl)还可被称为1,3-苯并噁唑基(1,3-benzooxazolyl)。

[0337] 在某些其它方面,用于杂芳基的术语还可包括其它位置异构体,诸如在非限制性示例中,其中术语吡咯基还可包括2H-吡咯基、3H-吡咯基等,术语吡唑基还可包括1H-吡唑基等,术语咪唑基还可包括1H-咪唑基等,术语三唑基还可包括1H-1,2,3-三唑基等,术语噁二唑基还可包括1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基等,术语四唑基还可包括1H-四唑基、2H-四唑基等,术语吡啶基还可包括1H-吡啶基等,术语吡唑基还可包括1H-吡唑基、2H-吡唑基等,术语苯并咪唑基还可包括1H-苯并咪唑基,并且术语嘌呤基还可包括9H-嘌呤基等。

[0338] 如本文所用的,术语“杂环基”通常是指饱和或部分不饱和的单环、二环或多环碳原子环结构基团,其中一个或多个碳原子环成员已在结构稳定性允许的情况下被替换成杂原子,诸如O、S或N原子,所述杂环基包括但不限于环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、三唑啉基、三唑烷基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、四唑啉基、四唑烷基、吡喃基、二氢-2H-吡喃基、噻喃基、1,3-二噁烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基(benzodioxinyl)、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aR,7aR)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aS,7aS)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(7R,8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aS)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-

(2H)-酮、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基等。在可用化学价允许的情况下,杂环基在碳或氮原子环成员上,任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0339] 在某些方面,杂环基的命名法可不同,诸如在非限制性示例中,其中1,3-苯并间二氧杂环戊烯基还可被称为苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基;并且2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基还可被称为2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基。

[0340] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团。

[0341] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基”是指式-C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团。

[0342] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub>烷基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团。

[0343] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基-氨基”是指式-NH-C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团。

[0344] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷基-氨基”是指式-NH-C<sub>1-6</sub>烷基的基团。

[0345] 如本文所用的,术语“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>-氨基”是指式-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>的基团。

[0346] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷基-羰基”是指式-C(=O)-C<sub>1-6</sub>烷基的基团。

[0347] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷基-羰基-氨基”是指式-NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub>烷基的基团。

[0348] 如本文所用的,术语“氨基-C<sub>1-6</sub>烷基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>的基团。

[0349] 如本文所用的,术语“氨基-羰基”是指式-C(=O)-NH<sub>2</sub>的基团。

[0350] 如本文所用的,术语“芳基-C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指式-O-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基的基团。

[0351] 如本文所用的,术语“芳基-氧基”是指式-O-芳基的基团。

[0352] 如本文所用的,术语“芳基-C<sub>1-6</sub>烷基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基的基团。

[0353] 如本文所用的,术语“苄氧基-羰基”是指式-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-苯基的基团。

[0354] 如本文所用的,术语“卤代”或“卤素”通常是指卤素原子基团,包括氟、氯、溴和碘。

[0355] 如本文所用的,术语“卤代-C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指式-O-C<sub>1-6</sub>烷基-卤代的基团,其中在可用化学价允许的情况下,C<sub>1-6</sub>烷基部分或完全地被一个或多个卤素原子取代。

[0356] 如本文所用的,术语“卤代-C<sub>1-6</sub>烷基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-卤代的基团,其中在可用化学价允许的情况下,C<sub>1-6</sub>烷基部分或完全地被一个或多个卤素原子取代。

[0357] 如本文所用的,术语“羧基”是指式-COOH、-C(=O)OH或-CO<sub>2</sub>H的基团。

[0358] 如本文所用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷基-羧基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-COOH、-C<sub>1-6</sub>烷基-C(=O)OH或-C<sub>1-6</sub>烷基-CO<sub>2</sub>H的基团。

[0359] 如本文所用的,术语“羟基”是指式-OH的基团。

[0360] 如本文所用的,术语“羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基-OH的基团。

[0361] 如本文所用的,术语“羟基-C<sub>1-6</sub>烷基”是指式-C<sub>1-6</sub>烷基-OH的基团,其中在可用价允

许的情况下,  $C_{1-6}$  烷基部分或完全地被一个或多个羟基取代。

[0362] 如本文所用的, 术语“取代基”意指在核心分子原子上的位置变量, 该核心分子在指定原子位置处被取代, 替代该指定原子上的一个或多个氢, 条件是不超过该指定原子的正常化学价, 并且该取代产生稳定的化合物。仅当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时, 才允许此类组合。本领域普通技术人员应当注意到, 具有如本文所述或所示的似乎未得到满足的化学价的任何碳以及杂原子, 被假定具有足够数目的氢原子以满足所述或所示的化学价。在某些情况下, 在本文中, 可在取代基内描述、显示或列出一个或多个具有双键 (例如, “氧代”或“=O”) 作为连接点的取代基, 其中所述结构可仅显示单键作为与式 (I) 或式 (II) 的核心结构的连接点。本领域普通技术人员应理解, 虽然仅显示了单键, 但双键也旨于用于那些取代基。

[0363] 对于本文提供的化学术语的定义, 如本文所用的术语“等/等等 (and the like)”意指本领域技术人员可预期的化学结构的变化形式, 包括但不限于异构体 (包括链、支链或位置结构异构体)、环系的水合 (包括饱和或部分不饱和的单环、双环或多环结构), 以及在可用化学价允许的情况下产生稳定化合物的所有其它变化形式。

[0364] 出于本文的目的, 当式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式的一个或多个取代基变量涵盖并入式 (I) 或式 (II) 的化合物中的官能团时, 在所公开的化合物内的任何位置处出现的各官能团均可经独立地选择, 并且在适当时, 独立和/或任选地被取代。

[0365] 如本文所用的, 术语“独立地选择”或“各自选择”是指取代基列表中的可在式 (I) 或式 (II) 的结构上出现超过一次的官能变量, 每次出现时的取代模式独立于任何其它出现时的模式。此外, 在本文所述化合物的任何式或结构上, 使用通用取代基变量应理解为, 包括通用取代基替代为涵盖在特定属类 (generic) 内的种类 (species) 取代基, 例如芳基可被替代为苯基或萘基等, 并且所得化合物将包括在本文所述化合物的范围内。

[0366] 当在诸如“…… $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-4}$  烷基、芳基、芳基- $C_{1-4}$  烷基、杂芳基、杂芳基- $C_{1-4}$  烷基、杂环基和杂环基- $C_{1-4}$  烷基”等短语之前使用时, 如本文所用的术语“每个实例”或“当存在时, 在每个实例中”意在指各自单独或作为取代基存在时的  $C_{3-10}$  环烷基、芳基、杂芳基和杂环基环系。

[0367] 如本文所用的术语“任选被取代”意指用特定的取代基变量、基团 (group)、基团 (radical) 或部分 (moiety) 的任选取代。

[0368] 化合物形式

[0369] 如本文所用的, 术语“形式”意指式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其具有选自由以下项组成的组中的形式: 其游离酸、游离碱、前药、盐、水合物、溶剂化物、包合物、同位素体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、多晶型物和互变异构体形式。

[0370] 在本文所述的某些方面, 式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式为其游离酸、游离碱或盐。

[0371] 在本文所述的某些方面, 式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式为其盐。

[0372] 在本文所述的某些方面, 式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式为其同位素体。

[0373] 在本文所述的某些方面, 式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式为其立体异构体、外消旋体、对映异构体或非对映异构体。

[0374] 在本文所述的某些方面, 式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式为其互变异构体。

[0375] 在本文所述的某些方面,式(I)或式(II)的化合物的形式为药学上可接受的形式。

[0376] 在本文所述的某些方面,式(I)或式(II)的化合物或其形式经分离以供使用。

[0377] 如本文所用的术语“分离(的)”意指,在根据本文所述或本领域技术人员公知的一种或多种分离或纯化方法(例如,色谱法、再结晶等),以通过本文所述或本领域技术人员公知的标准分析技术所表征的足够的纯度,从合成过程(例如,从反应混合物)或天然来源或其组合中分离和/或纯化后,式(I)或式(II)的化合物或其形式的物理状态。

[0378] 如本文所用的术语“受保护(的)”意指,式(I)或式(II)的化合物或其形式中的官能团呈一形式,该形式经修饰,以防止化合物在进行反应时,受保护的位点处发生不期望的副反应。适合的保护基团将为本领域普通技术人员所知,也可参考标准教科书,例如T.W.Greene等,Protective Groups in organic Synthesis(有机合成中的保护基团)(1991),Wiley,纽约。此类官能团包括羟基、苯酚、氨基和羧酸。羟基或苯酚的适合的保护基团包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基、取代的苄基、甲基、甲氧基甲醇等。氨基、脒基和胍基的适合的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。羧酸的适合的保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。在某些实例中,保护基团还可以是聚合物树脂,诸如王氏树脂(Wang resin)或2-氯三苯甲基氯树脂。保护基团可根据本领域技术人员公知的,并如本文所述的标准技术,来添加或去除。本领域技术人员还应了解,虽然本文所述化合物的此类受保护的衍生物本身可能不具有药理活性,但它们可施用于受试者,随后在体内经代谢以形成本文所述的具有药理活性的化合物。因此可将此类衍生物描述为“前药”。本文所述化合物的所有前药均包括在本文所述用途的范围内。

[0379] 如本文所用的术语“前药”意指本发明化合物的一种形式(例如,药物前体),该形式在体内转化,产生具有活性的式(I)或式(II)的化合物或其形式。转化可通过各种机制(例如,通过代谢和/或非代谢的化学过程),例如通过血液、肝脏和/或其它器官和组织中的水解和/或代谢发生。以下文献提供了关于前药用途的讨论:T.Higuchi和W.Stella,“Prodrugs as Novel Delivery Systems(作为新递送系统的前药)”,A.C.S.Symposium Series,第14卷;和,Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆性载体),Edward B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(美国药学协会和培格曼出版社),1987。

[0380] 在一个实例中,当式(I)或式(II)的化合物或其形式含有羧酸官能团时,前药可包括通过将酸性基团的氢原子替换成诸如烷基等官能团而形成的酯。在另一实例中,当式(I)或式(II)的化合物或其形式含有羟基官能团时,前药形式可通过将羟基的氢原子替换成诸如烷基、烷基羰基或磷酸酯等另一官能团来制备。在另一实例中,当式(I)或式(II)的化合物或其形式含有胺官能团时,前药形式可通过将一个或多个胺氢原子替换成诸如烷基或经取代羰基的官能团来制备。式(I)或式(II)的化合物或其形式的药学上可接受的前药包括,在适当情况下,经以下基团中的一种或多种取代的那些化合物:羧酸酯、磺酸酯、氨基酸酯、磷酸酯,和单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯,或烷基取代基。如本文所述,本领域普通技术人员理解,一种或多种此类取代基可用于提供作为前药的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0381] 本文所述的一种或多种化合物可与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)以非溶剂化形式和溶剂化形式存在,并且本文的描述意在涵盖溶剂化形式和非溶剂化形式两者。

[0382] 如本文所用的,术语“溶剂化物”意指本文所述的化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。如本文所用,“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物两者。适合的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。

[0383] 如本文所用的,术语“水合物”意指溶剂分子为水的溶剂化物。

[0384] 式(I)或式(II)的化合物可形成盐,其旨于包括在本文的范围内。除非另外指明,否则在本文中对式(I)或式(II)的化合物或其形式的提及应理解为包括对其盐形式的提及。如本文所用的,术语“盐”表示与无机酸和/或有机酸形成的酸性盐,以及与无机碱和/或有机碱形成的碱性盐。另外,当式(I)或式(II)的化合物或其形式含有碱性部分(诸如但不限于胺部分)和酸性部分(诸如但不限于羧酸)两者时,可形成两性离子(“内盐”)并且包括在如本文所用的术语“盐”内。

[0385] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”意指本文所述化合物的、在哺乳动物中使用安全且有效(即,无毒的、生理上可接受的),并且具有生物活性的那些盐,但也可使用其它盐。式(I)或式(II)的化合物的盐可例如通过以下方式形成:使式(I)或式(II)的化合物或其形式与一定量,诸如等同量的酸或碱,在介质(诸如盐于其中沉淀的介质)中或在水性介质中反应,之后冻干。

[0386] 药学上可接受的盐包括存在于本文所述化合物中的酸性或碱性基团的一种或多种盐。酸加成盐的特定方面包括且不限于,乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、氯化物、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、谷氨酸盐、碘化物、异烟酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、丙酸盐、糖质酸盐(saccharate)、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(也被称为甲苯磺酸盐(tosylate))、三氟乙酸盐等。酸加成盐的某些特定方面包括氯化物或二氯化物。

[0387] 另外,通常被认为适于由碱性药物化合物形成药学上有用的盐的酸,由例如以下文献讨论:P.Stahl等,Camille G.(编辑)Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use(药用盐手册:性质、选择和应用).(2002)Zurich:Wiley-VCH;S.Berge等,Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19;P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986)33,201-217;Anderson等,The Practice of Medicinal Chemistry(实用药物化学)(1996),学术出版社(Academic Press),纽约(New York);和The Orange Book(桔皮书)(Food&Drug Administration(食品药品监督管理局),Washington,D.C(华盛顿).见其网页)。这些公开内容通过引用并入本文。

[0388] 适合的碱性盐包括但不限于铝盐、铵盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

[0389] 所有此类酸盐和碱盐均意图包括在如本文所述的药学上可接受的盐的范围内。另外,出于本文的目的,所有此类酸盐和碱盐均被认为等同于相应化合物的游离形式。

[0390] 式(I)或式(II)的化合物和其形式可进一步以互变异构体形式存在。所有此类互变异构体形式均被涵盖并且意图包括在如本文所述的式(I)或式(II)的化合物或其形式的

范围内。

[0391] 式(I)或式(II)的化合物或其形式可含有不对称中心或手性中心,因此以不同的立体异构体形式存在。本文意在包括式(I)或式(II)的化合物的所有立体异构体形式及其混合物,包括外消旋混合物。

[0392] 本文所述的化合物可包括一个或多个手性中心,因此可作为外消旋混合物(R/S)或作为基本上纯的对映异构体和非对映异构体存在。所述化合物(当存在一个手性中心时)还可作为基本上纯的(R)或(S)对映异构体存在。在一个特定方面,本文所述的化合物为(S)异构体,并且可作为基本上仅包含(S)异构体的对映异构体纯的组合物存在。在另一特定方面,本文所述的化合物为(R)异构体,并且可作为基本上仅包含(R)异构体的对映异构体纯的组合物存在。如本领域技术人员将认识到的,当存在超过一个手性中心时,如IUPAC命名规则(IUPAC Nomenclature Recommendations)所定义的,本文所述的化合物还可以(R,R)、(R,S)、(S,R)或(S,S)异构体存在。

[0393] 如本文所用的术语“基本上纯的”是指基本上由大于或等于90%的量、大于或等于92%的量、大于或等于95%的量、大于或等于98%的量、大于或等于99%的量或等于100%的单一异构体的量的单一异构体组成的化合物。

[0394] 在本文的一个方面,式(I)或式(II)的化合物或其形式为基本上纯的(S)对映异构体形式,其以大于或等于90%的量、以大于或等于92%的量、以大于或等于95%的量、以大于或等于98%的量、以大于或等于99%的量或以等于100%的量存在。

[0395] 在本文的一个方面,式(I)或式(II)的化合物或其形式为基本上纯的(R)对映异构体形式,其以大于或等于90%的量、以大于或等于92%的量、以大于或等于95%的量、以大于或等于98%的量、以大于或等于99%的量或以等于100%的量存在。

[0396] 如本文所用,“外消旋体”为非“对映异构体纯的”等距形式的任何混合物,包括诸如但不限于以约50/50、约60/40、约70/30或约80/20的比率的混合物。

[0397] 另外,本文涵盖所有几何异构体和位置异构体。例如,如果式(I)或式(II)的化合物或其形式并入双键或稠环,则顺式形式和反式形式,以及混合物,均涵盖在本文的范围内。非对映异构体混合物可基于其物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法,例如通过色谱和/或分级结晶,分离成其单一的非对映异构体。对映异构体可通过使用手性HPLC柱或本领域技术人员已知的其它色谱方法来分离。对映异构体还可通过以下方式分离:与适当的旋光活性化合物(例如,手性助剂,诸如手性醇或莫舍氏酰氯(Mosher's acid chloride))反应,将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物;分离非对映异构体;并将各非对映异构体转化(例如,水解)成相应的纯对映异构体。此外,一些式(I)或式(II)的化合物可以是阻转异构体(例如,取代的联芳)并且被视为本文的一部分。

[0398] 本发明化合物(包括化合物的盐、溶剂化物、酯和前药,以及前药的盐、溶剂化物和酯的那些)的所有立体异构体(例如,几何异构体、旋光异构体等),诸如由于各个取代基上的不对称碳而可能存在的那些,包括对映异构体形式(即使在不存在不对称碳的情况下也可能存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式均涵盖在本文的范围内,如位置异构体(例如,4-吡啶基和3-吡啶基)。如上文所述,本文所述化合物的各立体异构体可例如基本上不含其它异构体,或以外消旋混合物的形式存在。

[0399] 术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前药”等的使用旨在同样适用于本发明化合物的对

映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或同位素体的盐、溶剂化物、酯和前药。

[0400] 术语“同位素体”是指本文所述的同位素富集的化合物,所述化合物除了以下事实之外,与本文所述的化合物相同:一个或多个原子被替换成原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子。可掺入本文所述化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别诸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ ,其各自也在本文的范围内。

[0401] 本文所述的某些同位素富集的化合物(例如,用 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织的分布测定。氚化(即, $^3\text{H}$ )和碳-14(即, $^{14}\text{C}$ )同位素由于其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用诸如氘(即, $^2\text{H}$ )的较重同位素取代,可提供因较高代谢稳定性而具有的某些治疗优势(例如,体内半衰期增加或剂量要求降低),因此在一些情况下可能是优选的。

[0402] 式(I)或式(II)的化合物的多晶型结晶和无定形形式,以及式(I)或式(II)的化合物的盐、溶剂化物、水合物、酯和前药进一步意于包括在本文中。

[0403] 化合物用途

[0404] 根据本文的预期范围,本文的各方面包括已被鉴别并且已被证实可用于选择性地预防、治疗或减轻HD并且已被提供用于预防、治疗或减轻HD的化合物。

[0405] 本文的一方面包括用于预防、治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0406] 本文的一方面包括用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0407] 本文的一方面包括用于预防有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0408] 本文的一方面包括用于治疗有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0409] 本文的一方面包括用于减轻有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0410] 本文的另一方面包括用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。

[0411] 本文的一方面包括使用式(I)或式(II)的化合物或其形式或组合物用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式或组合物。

[0412] 本文的另一方面包括使用式(I)或式(II)的化合物盐或其形式或组合物用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。

[0413] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0414] 本文的另一方面包括式(I)或式(II)的化合物盐或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,包含向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。



[0415] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物中的用途,包含向受试者施用有效量的所述药物。

[0416] 本文的另一方面包括式(I)或式(II)的化合物盐或其形式在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物中的用途,包含向受试者施用有效量的所述药物。

[0417] 本文的一方面包括对HD具有活性的式(I)或式(II)的化合物或其形式的体外或体内用途。

[0418] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式在组合疗法中的用途,以提供相加或协同活性,从而能够开发用于治疗或减轻HD的组合产品。

[0419] 本文的另一方面包括包含本文所述的化合物与一种或多种已知的药品或一种或多种已知疗法组合的组合疗法,所述组合疗法可用于治疗HD,而不管HD是否对已知药品有响应。

[0420] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式与一种或多种治疗剂的组合产品用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,包含向受试者施用与有效量的一种或多种药剂组合的有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0421] 本文的另一方面包括式(I)或式(II)的化合物盐或其形式与一种或多种治疗剂的组合产品用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,包含向受试者施用与有效量的一种或多种药剂组合的有效量的式(I)或式(II)的化合物盐或其形式。

[0422] 在本文提供的用途或方法的一方面,在额外的药剂施用于受试者或患者,或与受试者或患者的细胞接触之前、同时或之后,可将与一种或多种额外的药剂组合使用的式(I)或式(II)的化合物或其形式施用于所述受试者或与受试者或患者的细胞接触。可将式(I)或式(II)的化合物或其形式和额外的试剂,以单一组合物或不同组合物施用于受试者或与细胞接触。在一具体方面,将式(I)或式(II)的化合物或其形式与基因疗法组合使用以抑制HTT表达(使用例如病毒递送载体),或与另一小分子HTT抑制剂的施用组合使用。在另一具体方面,将式(I)或式(II)的化合物或其形式与细胞替代组合使用,所述细胞替代使用分化的非突变HTT干细胞。在另一具体方面,将式(I)或式(II)的化合物或其形式与细胞替代组合使用,所述细胞替代使用分化的HTT干细胞。

[0423] 在一个方面,本文提供式(I)或式(II)的化合物或其形式与支持性标准护理疗法(包括姑息性护理)组合的用途。

[0424] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)或式(II)的化合物或其形式和关于施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式的说明书。

[0425] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)或式(II)的化合物或其形式和关于施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式的说明书;以及任选地,关于向受试者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式与有效量的一种或多种治疗剂的组合产品的说明书。

[0426] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)或式(II)的化合物或其形式和关于施用有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式的说明书;以及任选地,关于向受试者

施用有效量的式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式与有效量的一种或多种治疗剂的组合产品的说明书;以及任选地,关于向受试者施用有效量的式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式与有效量的一种或多种治疗剂的组合产品与标准护理支持性疗法的组合疗法的说明书,其中所述标准护理支持性疗法是姑息性护理。

[0427] 在一个方面,对于每个这样的方面,受试者是首次接受治疗 (treatment naive)。在另一方面,对于每个这样的方面,受试者并非首次接受治疗。

[0428] 如本文所用的,术语“预防”是指预防疾病、病症或病状在受试者中发生,该受试者可能易患所述疾病、病症和/或病状,但尚未诊断为患有所述疾病、病症和/或病状。

[0429] 如本文所用的,术语“治疗”是指抑制已经表现出疾病、病症和/或病状的症状的受试者的该疾病、病症或病状的进展,即阻止已经影响该受试者的疾病、病症和/或病状的发展。

[0430] 如本文所用的术语“减轻”是指缓解已经表现出疾病、病症和/或病状的症状的受试者的该疾病、病症或病状的症状,即使已经影响该受试者的该疾病、病症和/或病状消退。

[0431] 如本文所用的,术语“受试者”是指具有感觉能力和自主运动能力,并且需要氧和有机食物的动物或任何活生物体。非限制性实例包括人、灵长类、马、猪、牛、小鼠、大鼠、犬和猫物种的成员。在某些方面,受试者为哺乳动物或温血脊椎动物。在其它方面,受试者为人。如本文所用的,术语“患者”可与“受试者”和“人”互换使用。

[0432] 如本文所用的,术语“有效量”或“治疗有效量”意指式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式、组合物或药物的、在治疗或减轻如上文所述的HD方面实现有效的目标血浆浓度并且因此在有需要的受试者中产生期望的治疗、减轻、抑制或预防作用的量。在一个方面,有效量可以是治疗受试者或患者或人(更具体地)的HD所需的量。

[0433] 在另一方面,关于式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式观察到的浓度-生物效应关系指示以下范围的目标血浆浓度:大约0.001 $\mu$ g/mL至大约50 $\mu$ g/mL、大约0.01 $\mu$ g/mL至大约20 $\mu$ g/mL、大约0.05 $\mu$ g/mL至大约10 $\mu$ g/mL或大约0.1 $\mu$ g/mL至大约5 $\mu$ g/mL。为了实现此类血浆浓度,本文所述的化合物可以变化的剂量(诸如例如但不限于1.0ng至10,000mg)施用。

[0434] 在一个方面,经施用以实现有效目标血浆浓度的剂量可基于受试者或患者的具体因素来施用,其中基于重量施用的剂量可在以下范围内:约0.001mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天

至约150mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天或约0.1mg/kg/天至约0.5mg/kg/天。

[0435] 用于给定受试者的有效量可通过常规实验,根据与受试者相关的因素来确定,该常规实验在临床医生或本领域从业技术人员的技能和判断范围内。可调整剂量和施用以提供足够含量的活性剂或维持期望的效果。可考虑的因素包括遗传筛选、疾病状态的严重性、疾病进展状况、受试者的一般健康、种族、年龄、重量、性别、饮食、施用的时刻(time of day)和频率、药物组合、反应敏感性、其它疗法的经历以及对疗法的耐受性/响应。

[0436] 经施用以实现有效目标血浆浓度的剂量可每天口服施用一次(在大约24小时时段内一次;即,“每天一次(q.d.)”)、两次(在大约12小时时段内一次;即,“每天两次(b.i.d.)”或“每12小时一次(q.12h)”)、三次(在大约8小时时段内一次;即,“每天三次(t.i.d.)”或“每8小时一次(q.8h)”)或四次(在大约6小时时段内一次;即,“每天四次(q.d.s.)”、“一天四次(q.i.d.)”或“每6小时一次(q.6h)”)。

[0437] 在某些方面,对于重量在约40至约200kg范围内的患者或受试者,经施用以实现有效目标血浆浓度的剂量还可以单次剂量、分次剂量或连续剂量施用(该剂量可针对高于或低于该范围的患者或受试者、特别是40kg以下的儿童加以调整)。预期典型的成年受试者的中值重量在约70kg的范围内。取决于特定制剂的半衰期和清除率,长效药物组合物可每2天、3天或4天、每周一次或每两周一次施用。

[0438] 本文所述的化合物和组合物可通过本领域已知的任何药物递送途径施用至受试者。非限制性实例包括口服、眼部、直肠、颊、局部、鼻、舌下、透皮、皮下、肌内、静脉内(推注和输注)、脑内和肺部施用途径。

[0439] 在另一方面,所施用的剂量可基于本文所述的剂型调整,经配制用于以约0.02mg/天、0.025mg/天、0.03mg/天、0.05mg/天、0.06mg/天、0.075mg/天、0.08mg/天、0.09mg/天、0.10mg/天、0.20mg/天、0.25mg/天、0.30mg/天、0.50mg/天、0.60mg/天、0.75mg/天、0.80mg/天、0.90mg/天、1.0mg/天、1.10mg/天、1.20mg/天、1.25mg/天、1.50mg/天、1.75mg/天、2.0mg/天、3.0mg/天、5.0mg/天、10mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、50mg/天、100mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、400mg/天、500mg/天、1000mg/天、1500mg/天、2000mg/天、2500mg/天、3000mg/天或4000mg/天的量递送。

[0440] 对于任何化合物,有效量可最初在细胞培养测定中或在相关动物模型(诸如小鼠、豚鼠、黑猩猩、绒猴或小绢猴动物模型)中进行估计。相关动物模型还可用于确定适当的浓

度范围和施用途。然后,此类信息可用于确定在人中的有用剂量和施用途。治疗功效和毒性可通过细胞培养或实验动物中的标准药物程序,例如ED<sub>50</sub> (在50 %群体中治疗有效的量) 和LD<sub>50</sub> (对50 %群体致死的量) 来确定。治疗效应和毒性效应之间的剂量比率是治疗指数,并且可表示为比率LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>。在某些方面,有效量使得能实现较大的治疗指数。在其它特定方面,所述剂量在循环浓度的范围内,所述循环浓度包括具有很少毒性或无毒性的ED<sub>50</sub>。剂量可取决于所采用的剂型、患者的敏感性和施用途而在该范围内变化。

[0441] 在一个方面,本文提供用于调节HTT (亨廷顿蛋白质) 的量的方法,所述方法包括使人细胞与式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供用于调节HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与调节HTT表达的式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式接触。人细胞可在体外或体内 (例如,在非人动物中或在人中) 与式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式接触。在一个具体方面,人细胞来自人或在人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,其中HD由Htt基因中的CAG重复引起,导致HTT表达和/或功能的丧失。在另一方面,人细胞来自患有HD的人。在另一方面,人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物为式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式。

[0442] 在一个具体方面,本文提供用于增强对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,所述方法包括使人细胞与式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式接触。人细胞可在体外或体内 (例如,在非人动物中或在人中) 与式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式接触。在一个具体方面,人细胞来自人或在人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,其中HD由Htt基因中的CAG重复引起,导致野生型“正常”HTT表达和/或功能的丧失。在另一方面,人细胞来自患有HD的人。在另一方面,人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物为式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式。

[0443] 在另一方面,本文提供用于调节对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,所述方法包括向HD非人动物模型施用式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式。在一个具体方面,本文提供用于调节对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,所述方法包括向HD非人动物模型施用式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式。在一个具体方面,所述化合物为式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式。

[0444] 在另一方面,本文提供用于降低突变HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供用于降低突变HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与式 (I) 或式 (II) 的化合物接触,所述式 (I) 或式 (II) 的化合物抑制从Htt基因转录突变HTT (亨廷顿mRNA)。在另一具体方面,本文提供用于降低HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与式 (I) 或式 (II) 的化合物接触,所述式 (I) 或式 (II) 的化合物抑制从Htt基因转录的突变HTT的表达。人细胞可在体外或体内 (例如,在非人动物中或在人中) 与式 (I) 或式 (II) 的化合物或其形式接触。在一个具体方面,人细胞来自人或在人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,所述HD由Htt基因中的CAG重复引起,导致HTT表达和/或功能的丧失。在另一方面,人细胞来自患有HD的人。在另一方面,人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物为式 (I) 或式 (II) 的化合物的形式。

[0445] 在某些方面,用式(I)或式(II)的化合物或其形式(单独或与额外的试剂组合)治疗或减轻HD具有治疗效果和/或有益效果。在一个具体方面,用式(I)或式(II)的化合物或其形式(单独或与额外的试剂组合)治疗HD产生以下效果中的一种、两种或更多种:(i)降低或减轻HD的严重性;(ii)延迟HD的发作;(iii)抑制HD的进展;(iv)减少受试者的住院治疗;(v)减少受试者的住院时间;(vi)增加受试者的存活;(vii)改善受试者的生活质量;(viii)减少与HD相关的症状的数量;(ix)降低或减轻与HD相关的症状的严重性;(x)减少与HD相关的症状的持续时间;(xi)防止与HD相关的症状的复发;(xii)抑制HD症状的发展或发作;和/或(xiii)抑制与HD相关的症状的进展。

#### [0446] 代谢物

[0447] 在另一方面,在本文的范围内还包括本文所述化合物在体内的代谢产物的用途。此类产物可例如由施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生,主要归因于酶促过程。因此,本文包括通过以下过程所产生的化合物的用途,该过程包括:使本文所述的化合物与哺乳动物组织或哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间段。

[0448] 此类产物通常通过以下方式鉴别:制备本文所述化合物的经放射性标记的同位素体(例如, $^{14}\text{C}$ 或 $^3\text{H}$ ),以可检测的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)向诸如大鼠、小鼠、豚鼠、狗、猴或人等哺乳动物施用经放射性标记的化合物,经过足以发生代谢的时间(通常为约30秒至约30小时),并从尿液、胆汁、血液或其它生物样品中鉴别代谢转化产物。转化产物容易被分离,因为它们由于同位素富集而被“放射性标记”(其它产物通过使用能够结合代谢物中残存的表位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式,例如,通过MS或NMR分析来确定。一般来说,可以与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式,进行代谢物的分析。转化产物,只要它们不以其它方式在体内被发现,就可用于本文所述化合物的治疗性给药的诊断测定中,即使它们不具有自身的生物活性。

#### [0449] 药物组合物

[0450] 根据本文的预期范围,本文的各方面包括已被鉴别并且已被证实可用于选择性地预防、治疗或减轻HD并且已被提供用作用于预防、治疗或减轻HD的一或多种药物组合物的化合物。

[0451] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物组合物中的用途,包含向受试者施用与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式。

[0452] 本文的一方面包括式(I)或式(II)的化合物或其形式的药物组合物在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)或式(II)的化合物或其形式的药物组合物和关于施用所述药物组合物的说明书。

[0453] 如本文所用的术语“组合物”意指包含指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0454] 可配制药物组合物,以实现约pH 3至约pH 11范围的生理相容性pH。在某些方面,配制药物组合物,以实现约pH 3至约pH 7的pH。在其它方面,配制药物组合物,以实现约pH 5至约pH 8的pH。

[0455] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指用于施用药剂(诸如本文所述的化合物)的赋形剂。该术语是指可在无过度毒性的情况下施用的任何药物赋形剂。药学上可接受的赋形

剂可部分地通过施用的特定组合物和通过特定施用模式和/或剂型来确定。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括载体、溶剂、稳定剂、佐剂、稀释剂等。因此,存在用于本文所述的本发明化合物的众多种适合的药物组合物制剂(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药学))。

[0456] 适合的赋形剂可以是载体分子,其包括大型缓慢代谢的大分子,诸如蛋白质、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物和无活性抗体。其它示例性赋形剂包括抗氧化剂,诸如抗坏血酸;螯合剂,诸如EDTA;碳水化合物,诸如糊精、羟基烷基纤维素、羟基烷基甲基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素,也被称为HPMC)、硬脂酸;液体,诸如油、水、盐水、甘油和乙醇;润湿剂或乳化剂;pH缓冲物质;等等。脂质体也涵盖在药学上可接受的赋形剂的定义内。

[0457] 本文所述的药物组合物可以适于本文所述的预期用途的任何形式配制。用于口服施用的适合制剂包括固体、液体溶液、乳液和悬浮液,而用于肺部施用的适合的可吸入配制物包括液体和粉末。替代性配制物包括糖浆、乳膏、软膏、片剂和冻干固体,其中冻干固体可在施用之前用生理相容溶剂重构。

[0458] 当意图用于例如口服使用时,可制备片剂、口含片、锭剂、水性或油性悬浮液、非水溶液、可分散粉末或颗粒(包括微粉化粒子或纳米粒子)、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。意图用于口服使用的组合物可根据药物组合物制造领域已知的任何方法制备,并且此类组合物可含有一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供可口的制剂。

[0459] 适用于与片剂结合使用的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂,诸如纤维素、碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(povidone)、玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,诸如聚维酮、淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可未经包被,或可通过包括微囊化在内的已知技术包被,以延迟在胃肠道中的崩解和吸附,从而在更长时期内提供持续的作用。例如,诸如时间延迟材料单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,可单独或与蜡一起采用。

[0460] 用于口服使用的配制物还可呈现为硬明胶胶囊或软明胶胶囊,在硬明胶胶囊中,活性成分与惰性固体稀释剂(例如纤维素、乳糖、磷酸钙或高岭土)混合;在软明胶胶囊中,活性成分与非水性或油性介质(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇、花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0461] 在其它方面,本文所述的药物组合物可配制成悬浮液,所述悬浮液包含与适于制造悬浮液的一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的式(I)或式(II)的化合物或其形式。在其它方面,本文所述的药物组合物可配制为可分散粉末和颗粒,其适于通过添加一种或多种赋形剂来制备悬浮液。

[0462] 适用于结合悬浮液使用的赋形剂包括悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯胶,分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七亚乙基氧基乙醇)、氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯);以及稠化剂,诸如卡波姆(carbomer)、蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,诸如乙酸、

对羟基苯甲酸甲酯和/或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;和一种或多种甜味剂,诸如蔗糖或糖精。

[0463] 本文所述的药物组合物还可呈水包油乳液的形式。油相可以是植物油(诸如橄榄油或花生油)、矿物油(诸如液体石蜡)或其混合物。适合的乳化剂包括天然存在的胶,诸如阿拉伯胶和黄蓍胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂,衍生自脂肪酸的酯或偏酯;己糖醇酐,诸如山梨糖醇酐单油酸酯;以及这些偏酯与氧化乙烯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。乳液还可含有甜味剂和调味剂。糖浆和酞剂可与甜味剂(诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖)一起配制。此类配制物还可含有缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0464] 另外,本文所述的药物组合物可呈无菌可注射制剂(诸如无菌可注射水性乳液或油性悬浮液)的形式。此类乳液或悬浮液可根据已知技术,使用上文已提到的那些适合的分散剂或润湿剂,和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如,1,2-丙二醇中的溶液。无菌可注射制剂还可制备为冻干粉末。可采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,可采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸,诸如油酸,同样可用于制备注射剂。

[0465] 本文所述的化合物可基本上不溶于水中,且微溶于大多数药学上可接受的质子溶剂和植物油中,但通常可溶于中链脂肪酸(例如,辛酸和癸酸)或甘油三酯中,且可溶于中链脂肪酸的丙二醇酯中。因此,本文中涵盖已通过化学或生物化学部分的取代或添加而修饰的化合物,例如通过酯化、糖基化、聚乙二醇化(PEGylation)等进行修饰,使所述化合物更适于递送(例如,增加溶解度、生物活性、可口性,减少不良反应等)。

[0466] 在某些方面,将本文所述的化合物配制,以适于低溶解度化合物的脂基组合物口服施用。脂基配制物通常可增强此类化合物的口服生物利用度。因此,本文所述的药物组合物可包含有效量的式(I)或式(II)的化合物或其形式,连同选自中链脂肪酸或其丙二醇酯(例如,可食用脂肪酸,诸如辛酸和癸酸的丙二醇酯)的至少一种药学上可接受的赋形剂,和药学上可接受的表面活性剂,诸如聚山梨糖醇酯20或80(也分别称为 Tween®20 或 Tween®80)或聚氧乙烯40氢化蓖麻油。

[0467] 在其它方面,低溶解度化合物的生物利用度可使用粒径优化技术来增强,包括使用本领域技术人员已知的技术制备纳米粒子或纳米悬浮液。存在于此类制剂中的化合物形式包括无定形形式、部分无定形形式、部分结晶形式或结晶形式。

[0468] 在替代方面,药物组合物可进一步包含一种或多种水性溶解度增强剂,诸如环糊精。环糊精的非限制性实例包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精和 $\gamma$ -环糊精的羟丙基衍生物、羟乙基衍生物、葡糖基衍生物、麦芽糖基衍生物和麦芽三糖基衍生物,以及羟丙基- $\beta$ -环糊精(HPBC)。在某些方面,药物组合物进一步包含约0.1%至约20%、约1%至约15%或约2.5%至约10%范围内的HPBC。所采用的溶解度增强剂的量可取决于化合物在组合物中的量。

[0469] 化合物的制备

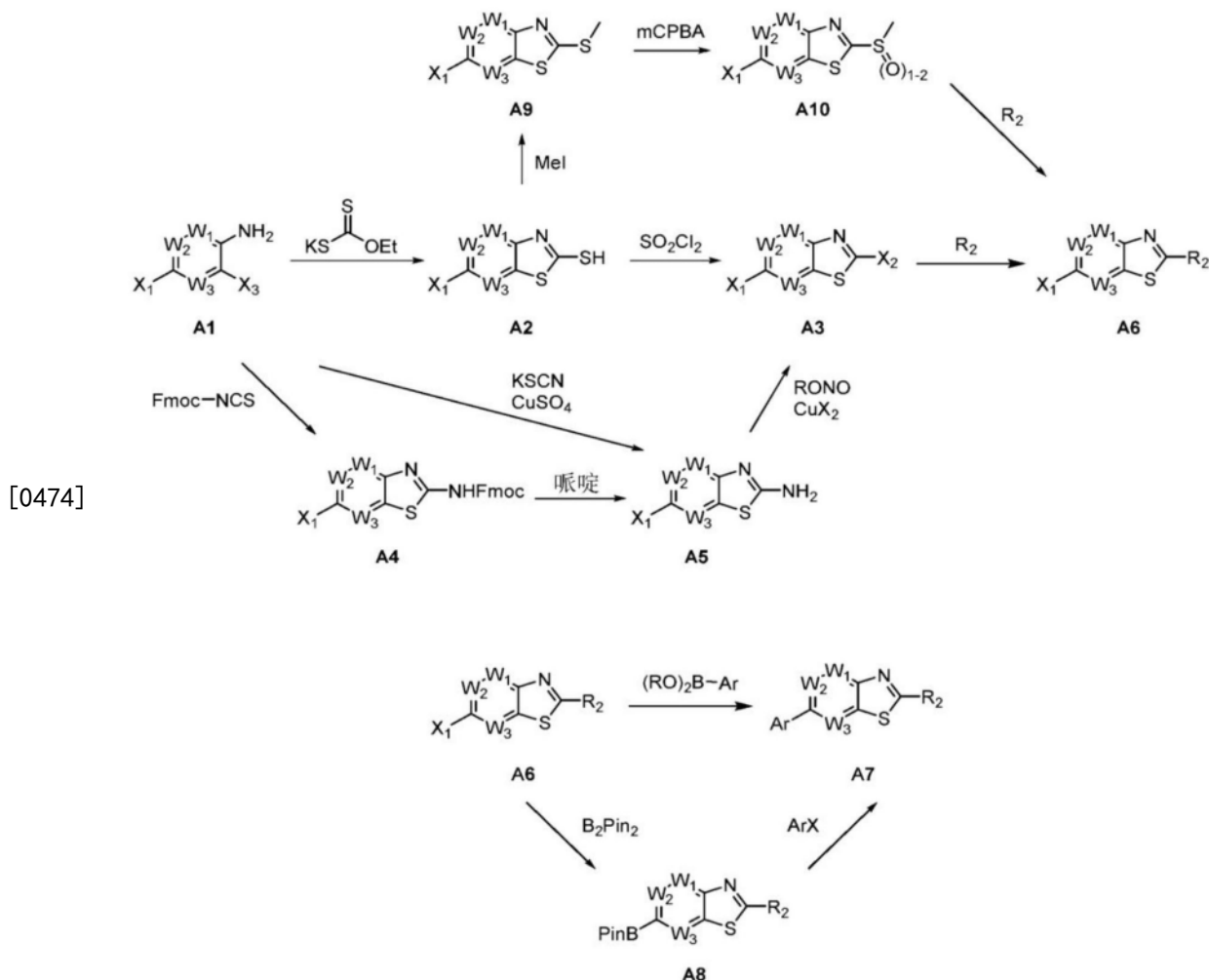
[0470] 一般合成方法

[0471] 如本文所公开的,用于制备如本文所述的式(I)或式(II)的化合物或其形式的一般方法可经由标准的、公知的合成方法获得。许多起始材料是可商购的,或者当不可获得

时,可使用本领域技术人员已知的技术,使用下述途径制备。本文所提供的合成方案包括多个反应步骤,每个步骤均旨在独立进行,并且可在有或没有任何在前或在后步骤的情况下进行。换句话说,涵盖本文单独提供的合成方案的每个单个的反应步骤。

[0472] 方案A:

[0473] 可如下面描述的方案A制备式(I)或式(II)的化合物,其中 $R_1$ 和 $R_2$ 独立地选自 $C_{3-10}$ 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基环系。



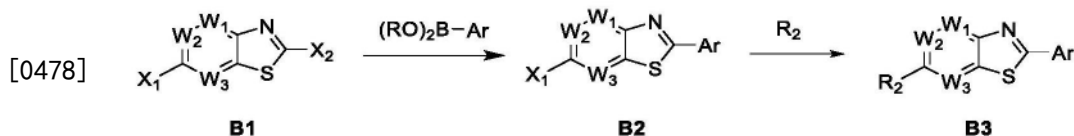
[0475] 通过在适合的溶剂(诸如DMF等)中,在升高的温度(诸如130℃)下与乙基黄原酸钾反应,化合物A1(其中 $X_1$ 和 $X_3$ 独立地为溴、氯、氟等; $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 独立地为C- $R_a$ 或N,其中 $R_a$ 可以是进一步使用本领域普通技术人员已知的技术衍生化的官能取代基)转化为化合物A2,所述化合物A2进一步与磺酰氯反应,得到化合物A3( $X_2$ =Cl)。或者,使化合物A1与Fmoc-NCS反应,得到化合物A4,将化合物A4通过胺(诸如哌啶等)脱保护,得到化合物A5。或者,在CuSO<sub>4</sub>存在下,在适合的溶剂(诸如MeOH等)中,使化合物A1与KNCS反应,得到化合物A5。然后通过使用亚硝酸烷基酯(诸如亚硝酸叔丁酯等)和卤化铜(II),在适合的溶剂(诸如乙腈等)中进行桑德迈尔反应(Sandmeyer reaction),将化合物A5转化为A3( $X_2$ =Cl、Br)。通过在适合的碱(诸如NaH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如DMF等)中,用伯胺或仲胺或醇进行亲核取代,将化合物A3转化为A6。或者,可使化合物A2与碘甲烷反应,得到化合物A9,化合物A9可被氧化剂(如mCPBA)氧化,得到化合物A10。通过在适合的碱(诸如NaH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如DMF等)中,用伯胺或仲胺或醇进行亲核取代,将化合物A10转化为A6。通过在催



化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合(Suzuki coupling),将化合物A6转化为化合物A7。或者,通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如KOAc等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>的偶合,将化合物A6转化为化合物A8。在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,使化合物A8进一步与芳基卤或杂芳基卤偶合,得到化合物A7。

[0476] 方案B:

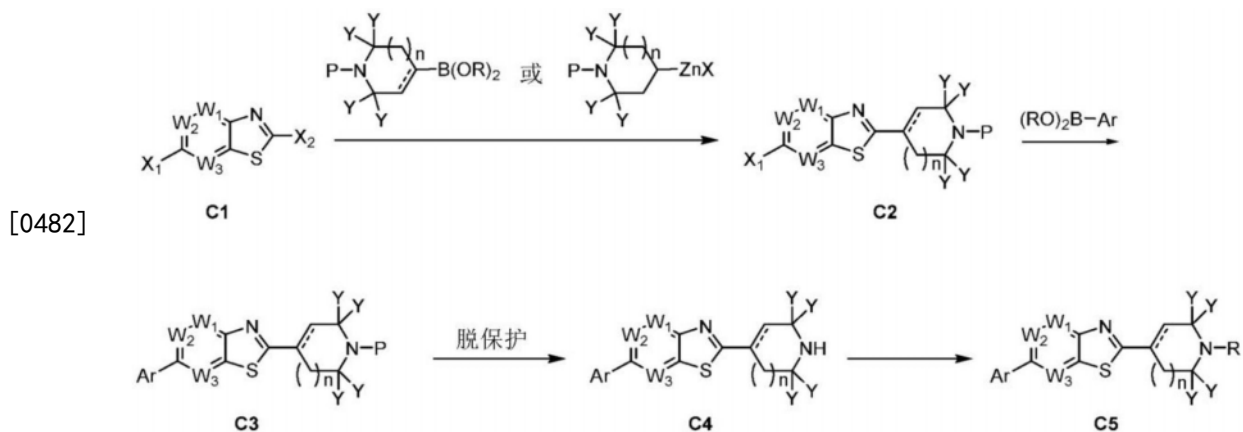
[0477] 可如下面描述的方案B制备式(II)化合物,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自C<sub>3-10</sub>环烷基、杂环基、苯基或杂芳基环系。



[0479] 通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合,将化合物B1(其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>独立地为溴、氯等;W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>独立地为C-R<sub>a</sub>或N,其中R<sub>a</sub>可以是进一步使用本领域普通技术人员已知的技术衍生化的官能取代基)转化为B2。通过在适合的碱(诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如DMF等)中,用伯胺或仲胺进行亲核取代,将化合物B2转化为化合物B3;或者通过在催化剂(诸如Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/RuPhos等)和碱(诸如t-BuONa等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中进行布赫瓦尔德-哈特维希偶合(Buchwald-Hartwig coupling),将化合物B2转化为化合物B3。

[0480] 方案C:

[0481] 可如下面描述的方案C制备式(I)或式(II)的化合物,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自C<sub>3-10</sub>环烷基、杂环基、苯基或杂芳基环系。

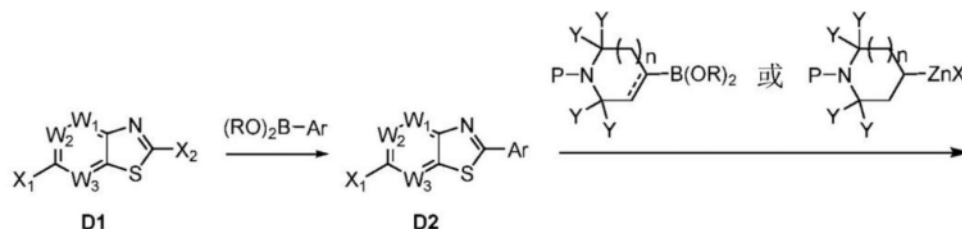


[0483] 通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基/环烯基频哪醇硼酸酯(其中Y是氢或任选取代的烷基,并且P是保护基团,诸如Boc等)的铃木偶合,将化合物C1(其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>独立地为溴、氯等;W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>独立地为C-R<sub>a</sub>或N,其中R<sub>a</sub>可以是进一步使用本领域普通技术人员已知的技术衍生化的官能取代基)转化为化合物C2。或者,通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与任选取代且适当保

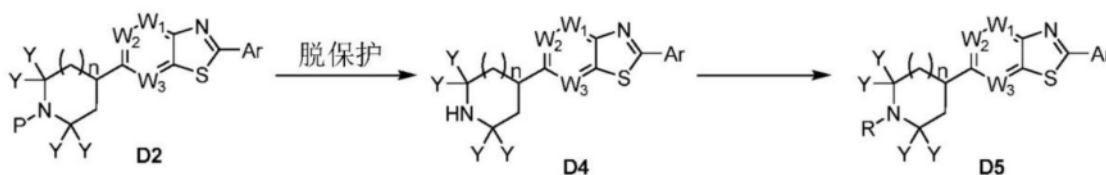
护的含氨基的环烷基卤化锌的根岸偶合 (Negishi coupling), 将化合物C1转化为化合物C2。通过在催化剂 (诸如Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>等) 和碱 (诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与芳基硼酸或杂芳基硼酸 (或频哪醇硼酸酯) 的铃木偶合, 将化合物C2转化为化合物C3。在用适于保护基团的脱保护剂 (诸如对于Boc保护基团, 在二噁烷中的HCl) 处理后, 将化合物C3转化为化合物C4。通过在适合的溶剂 (诸如1,2-二氯乙烷等) 中, 用适合的醛和还原剂 (诸如NaBH (OAc)<sub>3</sub>等) 进行还原性胺化, 将化合物C4转化为化合物C5。或者, 通过在适当的碱 (诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 用烷基卤 (诸如2-碘丙烷等) 进行烷基化, 将化合物C4转化为化合物C5。在含有碱性氨基的环中存在不饱和的情况下, 可在H<sub>2</sub>气氛下, 在适合的溶剂 (诸如甲醇等) 中, 并且在催化剂 (诸如10% Pd/C等) 存在下, 将化合物转化为完全饱和的类似物。

[0484] 方案D:

[0485] 可如下面描述的方案D制备式 (II) 化合物, 其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自C<sub>3-10</sub>环烷基、杂环基、苯基或杂芳基环系。



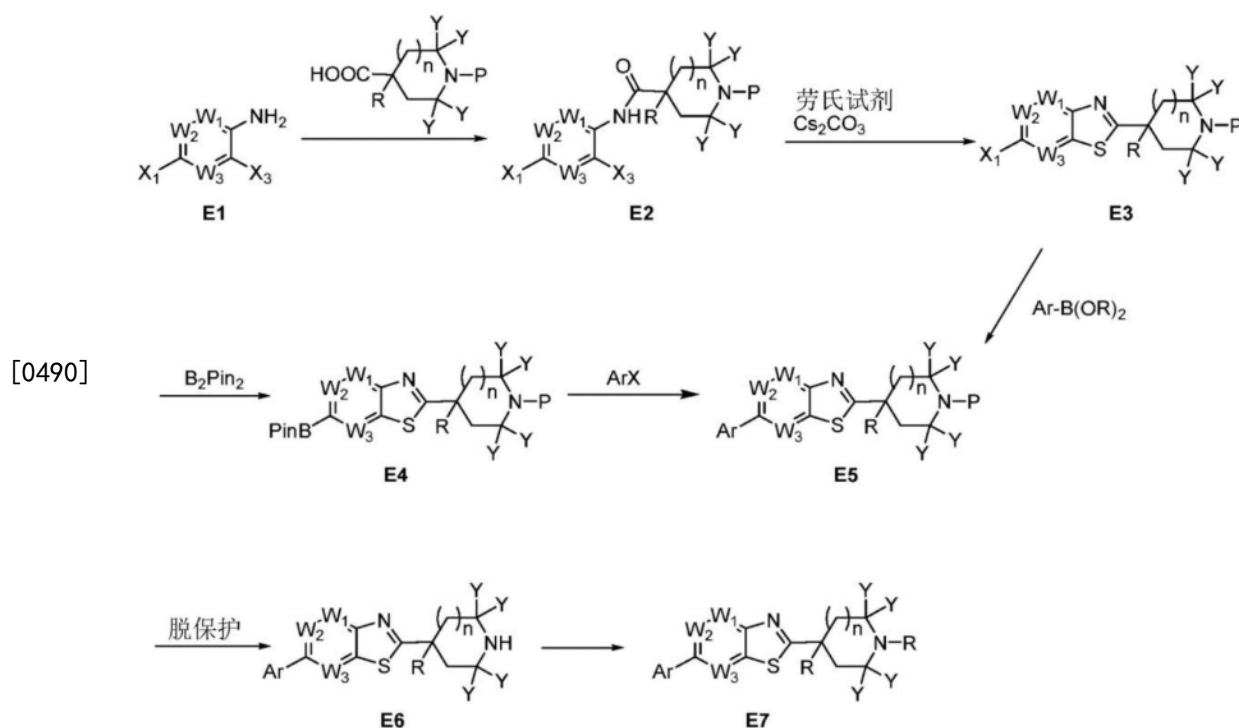
[0486]



[0487] 可使用方案C中所述的条件 (其中颠倒步骤1和2) 将化合物D1转化为化合物D4和D5。

[0488] 方案E:

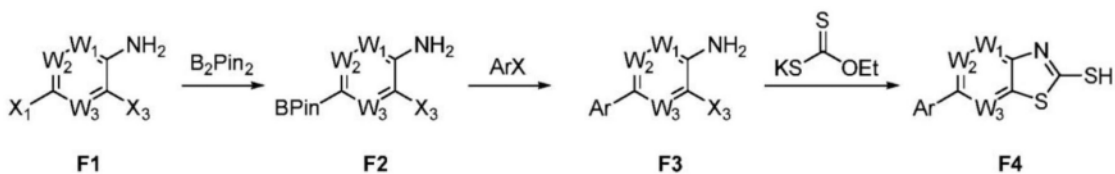
[0489] 可如下面描述的方案E制备式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自C<sub>3-10</sub>环烷基、杂环基、苯基或杂芳基环系。



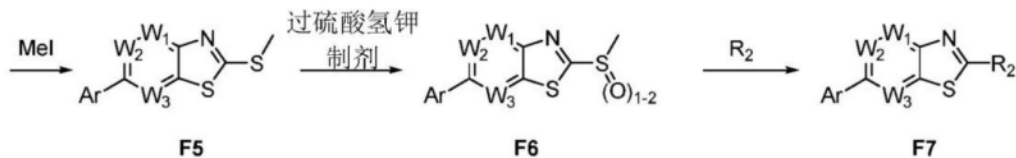
[0491] 通过在活化试剂(诸如草酰氯等)和碱(诸如含水吡啶等)存在下,在适合的溶剂(诸如二氯甲烷等)中,与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基/环烯基羧酸(其中Y是氢或任选取代的烷基,P是保护基团,诸如Boc等,并且R是H、卤素或任选取代的烷基)反应,化合物E1(其中 $\text{X}_1$ 和 $\text{X}_3$ 独立地为溴、氯、氟等; $\text{W}_1$ 、 $\text{W}_2$ 和 $\text{W}_3$ 独立地为C- $\text{R}_a$ 或N,其中 $\text{R}_a$ 可以是进一步使用本领域普通技术人员已知的技术衍生化的官能取代基)转化为化合物E2。可在碱(诸如 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如甲苯等)中,用劳氏试剂(Lawesson's Reagent)处理化合物E2,得到化合物E3。通过在催化剂(诸如Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 等)和碱(诸如KOAc等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与 $\text{B}_2\text{Pin}_2$ 的偶合,将化合物E3转化为化合物E4。在催化剂(诸如Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 等)和碱(诸如含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,使化合物E4进一步与芳基卤或杂芳基卤偶合,得到化合物E5。或者,通过在催化剂(诸如Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 等)和碱(诸如含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合,将化合物E3转化为化合物E5。在用适于保护基团的脱保护剂(诸如对于Boc保护基团,在二噁烷中的HCl)处理后,将化合物E5转化为化合物E6。通过在适合的溶剂(诸如1,2-二氯乙烷等)中,用适合的醛和还原剂(诸如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等)进行还原性胺化,将化合物E6转化为化合物E7。

[0492] 方案F:

[0493] 可如下面描述的方案F制备式(I)或式(II)的化合物,其中 $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 独立地选自 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基环系。



[0494]



[0495] 通过在催化剂 (诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等) 和碱 (诸如KOAc等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>的偶合, 将化合物F1 (其中X<sub>1</sub>和X<sub>3</sub>独立地为溴、氯、氟等; W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>独立地为C-R<sub>a</sub>或N, 其中R<sub>a</sub>可以是进一步使用本领域普通技术人员已知的技术衍生化的官能取代基) 转化为化合物F2, 在催化剂 (诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等) 和碱 (诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 所述化合物F2进一步与芳基卤或杂芳基卤偶合, 得到化合物F3. 通过在适合的溶剂 (诸如DMF等) 中, 在升高的温度 (诸如130°C) 下与乙基黄原酸钾反应, 将化合物F3转化为化合物F4, 所述化合物F4进一步与碘甲烷反应, 得到化合物F5. 用过硫酸氢钾制剂 (Oxone) 将化合物F5氧化得到化合物F6. 通过在适合的碱 (诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如DMF等) 中, 用伯胺或仲胺进行亲核取代, 将化合物F6转化为化合物F7.

[0496] 具体的合成实施例

[0497] 为了更详细地描述并有助于理解, 提供以下非限制性实施例以更充分地说明本文所述化合物的范围, 并且不应解释为明确地限制其范围. 可在现在已知或稍后开发的本文所述化合物的此类变化形式 (其将在本领域技术人员确定的范围内) 被认为落在如本文所述和下文要求保护的化合物的范围内. 这些实施例说明某些化合物的制备. 本领域技术人员将理解, 这些实施例中所述的技术代表了如本领域普通技术人员所描述的在合成实践中很好地起作用的技术, 并且因此构成了用于其实践的优选模式. 然而, 应当了解, 本领域技术人员根据本发明应当了解, 可在不脱离本文精神和范围的情况下对所公开的具体方法作出许多改变, 并且仍然获得相同或类似的结果.

[0498] 除了在所具体化的化合物的以下实施例中, 除非相反地指出, 否则在说明书和权利要求书中所用的表示成分的量、反应条件、实验数据等的所有数字均应理解为被术语“约”修饰. 因此, 所有此类数字均代表近似值, 其可根据通过反应或作为可变实验条件的结果寻求获得的期望性质而变化. 因此, 在实验再现性的预期范围内, 术语“约”在所得数据的背景下是指所提供的可根据与平均值的标准偏差而变化的数据范围. 同样, 对于所提供的实验结果, 所得数据可向上或向下舍入以一致地呈现数据, 而不会丢失有效数字. 至少, 并且不试图将等同原则的应用限制于权利要求的范围, 每个数值参数应当根据有效数字的数目和本领域技术人员所用的舍入技术来解释.

[0499] 虽然陈述本文的宽范围的数值范围和参数是近似值, 但在以下所述的实施例中所述的数值被尽可能精确地报告. 然而, 任何数值固有地含有某些误差, 这些误差必然是由在它们各自的测试测量中发现的标准偏差引起的.

[0500] 化合物实施例

[0501] 如上文及本文所用,除非另有说明,否则以下缩写应理解为具有以下含义:

	缩写	含义
	$\Delta$	加热(化学)或缺失(生物学)
	AcOH 或 HOAc	乙酸
	Ac <sub>2</sub> O	乙酸酐
	Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸银
	Ar	氩气
	ACN 或 CH <sub>3</sub> CN	乙腈
	atm	大气压
	BBr <sub>3</sub>	三溴化硼
	BnNHMe	苄基甲胺
	BnOH	苯甲醇
[0502]	Boc	叔丁氧基-羰基
	Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二叔丁酯
	B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	双(频哪醇基)二硼
	BPin	4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷基
	Br <sub>2</sub>	溴气
	伯吉斯试剂 (Burgess Reagent)	<i>N</i> -(三乙基铵基磺酰基)氨基甲酸甲酯
	nBuLi 或 BuLi	正丁基锂
	t-BuNH <sub>2</sub>	叔丁胺
	BuOH	正丁醇
	t-BuONa	叔丁醇钠
	(t-Bu) <sub>3</sub> P HBF <sub>4</sub>	三叔丁基四氟硼酸磷

	缩写	含义
	°C	摄氏度
	Cbz-Cl	氯甲酸苄酯
	CDI	1,1-羰基二咪唑或 N,N'-羰基二咪唑
	Celite® 或 Celite	硅藻土
	(COCl) <sub>2</sub>	草酰氯
	CO(OMe) <sub>2</sub>	碳酸二甲酯
	CPME	环丙基甲基醚
	CS <sub>2</sub>	二硫化碳
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
	CuI	碘化铜(I)
	CuBr <sub>2</sub>	溴化铜(II)
	CuCl <sub>2</sub>	氯化铜(II)
	CuSO <sub>4</sub>	硫酸铜(II)
	d/h/hr/hrs/min/s	天(d)/小时(h、hr 或 hrs)/分钟(min)/秒(s)
	DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
	DCE	1,2-二氯乙烷
	DCM 或 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷
[0503]	DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌
	DIAD	偶氮二羧酸二异丙酯
	DIEA 或 DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
	DMA	二甲基乙酰胺
	DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
	DME	1,2-二甲氧基乙烷
	DMF	二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲亚砜
	EDC 或 EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐
	EtI	碘乙烷
	EtOAc	乙酸乙酯
	EtOH	乙醇
	Et <sub>2</sub> O	二乙醚
	Fmoc-NCS	2-(9H-芴-9-基氧基)乙酰基异硫氰酸酯
	H <sub>2</sub>	氢气
	HCl	盐酸
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸
	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
	iPrI	2-碘丙烷、异丙基碘

缩写	含义
$K_2CO_3$	碳酸钾
KOAc	乙酸钾
KOtBu	叔丁醇钾
KOH	氢氧化钾
KSCN	硫氰酸钾
劳氏试剂 (Lawesson's Reagent)	2,4-双(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷、2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷 2,4-二硫化物
LAH	氢化铝锂
LC/MS 、 LCMS 或 LC-MS	液相色谱质谱
LDA	二异丙胺锂
LHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂或六甲基二硅氮烷锂
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MeI	碘甲烷
MeSO <sub>3</sub> H	甲磺酸
Me-THF	2-甲基四氢呋喃
[0504] MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
MS	质谱
NBS	N-溴琥珀酸亚胺
NCS	N-氯琥珀酸亚胺
NFSI	N-氟苯磺酰亚胺
NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵
NH <sub>4</sub> OAc	乙酸铵
NaBH <sub>4</sub>	硼氢化钠
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	三乙酰氧基硼氢化钠
NaH	氢化钠
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠或六甲基二硅氮烷钠
NaH	氢化钠
NaOAc	乙酸钠
NaOH	氢氧化钠
NaOMe	甲醇钠
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
N <sub>2</sub>	氮气
NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵

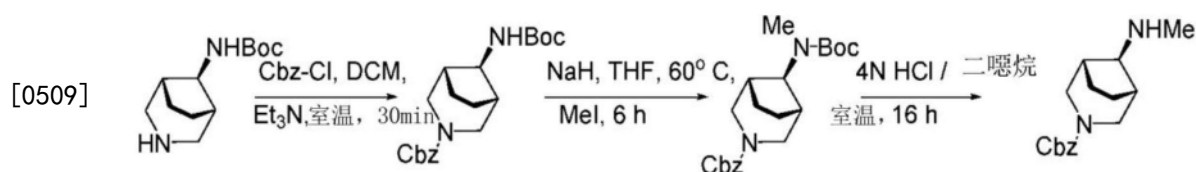
	缩写	含义
	NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
	NMR	核磁共振
	Pb(OAc) <sub>4</sub>	乙酸铅(IV)或四乙酸铅
	Pd	钯
	Pd/C	碳载钯
	Pd(dba) <sub>2</sub>	双(二亚苄基丙酮)钯
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 或 Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	反式-双(苄腈)二氯钯(II)
	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> 或 Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	乙酸钯(II)
	Pd(OH) <sub>2</sub>	氢氧化钯
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 或 Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	四(三苯基膦)钯(0)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 或 PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
	PdCl <sub>2</sub> (Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>	
	PHBu <sub>3</sub> BF <sub>4</sub> 或 <i>t</i> Bu <sub>3</sub> PHBF <sub>4</sub>	三叔丁基四氟硼酸膦
[0505]	PhI	碘苯
	PhI(OTFA) <sub>2</sub>	[双(三氟乙酰氧基)碘]苯
	PhMe	甲苯
	Ph-N(Tf) <sub>2</sub> 或 PhN(Tf) <sub>2</sub>	<i>N</i> -苯基三氟甲磺酰亚胺, 还被称为 <i>N</i> -苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)
	POCl <sub>3</sub>	磷酰氯或氧氯化磷(V)
	PPh <sub>3</sub>	三苯基膦
	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	五硫化二磷
	PhMe	甲苯
	Psi	磅每平方英寸压力
	RT	保留时间
	RuPhos	2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯
	SOCl <sub>2</sub>	亚磺酰氯
	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	磺酰氯
	S-Phos、SPhos 或 Sphos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯
	S-Phos-Pd G <sub>2</sub>	氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
	T <sub>3</sub> P	丙基膦酸酐
	TEA、Et <sub>3</sub> N 或 NEt <sub>3</sub>	三乙胺
	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	异丙醇钛(IV)



缩写	含义
Tf <sub>2</sub> O	三氟甲磺酸酐
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TIPS	三异丙基硅烷
TLC	薄层色谱
[0506] TMEDA	四甲基乙二胺
TMS	三甲基硅烷
TMSCl	三甲基氯硅烷或三甲基甲硅烷基氯
t-Bu	叔丁基
TsOH、p-TsOH 或 pTSA	对甲苯磺酸 (tosylic acid) 或对甲苯磺酸 (p-toluenesulfonic acid)
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
ZnCN	氰化锌

[0507] 中间体1

[0508] (1R,5S,8S)-8-(甲基氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸苄酯



[0510] 步骤1: 在0℃下, 将(1R,5S,8S)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 2.21mmol)溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5mL)和Et<sub>3</sub>N(0.36mL, 2.58mmol)中。逐滴添加氯甲酸苄酯(0.36mL, 2.44mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌30min。滤出沉淀的盐酸三乙基铵。通过硅胶色谱(10-20%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的EtOAc)纯化滤液, 得到呈白色固体的(1R,5S,8S)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸苄酯(718mg, 90%)。

[0511] <sup>1</sup>H NMR (丙酮-d<sub>6</sub>) δ: 7.30-7.45 (m, 5H), 5.86 (br s, 1H), 5.08-5.18 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.09 (d, J=12Hz, 1H), 2.97 (d, J=12Hz, 1H), 2.22-2.27 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

[0512] 步骤2: 将(1R,5S,8S)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸苄酯(716mg, 1.99mmol)、THF(12mL)和NaH(60%油状悬浮液, 160mg, 4mmol)在室温下搅拌30min。添加MeI(375μL, 6mmol)。将该混合物在60℃下加热6h。在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配(partitioned)该混合物。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(10-20%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的EtOAc)纯化得到呈透明油状的(1R,5S,8S)-8-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸苄酯(546mg, 73%)。

[0513] <sup>1</sup>H NMR (丙酮-d<sub>6</sub>) δ: 7.30-7.45 (m, 5H), 5.10-5.16 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.13 (d, J=12Hz, 1H), 3.02 (d, J=12Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.42-2.46 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

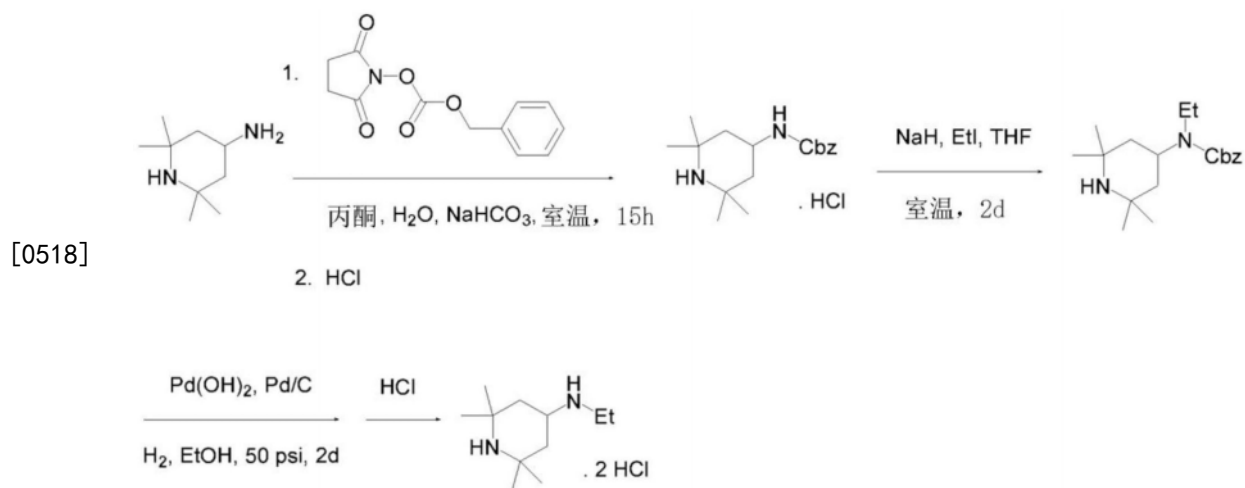
[0514] 步骤3: 将(1R,5S,8S)-8-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸苄酯(510mg, 1.36mmol)在二噁烷中的4N HCl(2mL, 8mmol)中在室温下搅拌

16h。将反应混合物用醚稀释并过滤,得到呈白色固体的(1R,5S,8s)-8-(甲基氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸苄酯盐酸盐(374mg,88%)。

[0515]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 7.31-7.41 (m, 5H), 5.11-5.20 (m, 2H), 4.04 (dd,  $J=13\text{Hz}$ , 3Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.11 (d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 3.01 (d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (s, 3H), 2.46-2.54 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H)。

[0516] 中间体2

[0517] N-乙基-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺二盐酸盐



[0519] 步骤1: 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺(1g, 6.4mmol)、(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸苄酯(1.82g, 7.3mmol)、 $\text{NaHCO}_3$  (1M, 在 $\text{H}_2\text{O}$ 中, 14mL, 14mmol)和丙酮(20mL)在室温下搅拌15h。用乙酸乙酯从反应混合物中萃取极易溶于水的产物。将有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩。将浓缩物用在醚中的 $\text{HCl}$ 处理并过滤, 得到呈白色固体的(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(1.93g, 92%)。

[0520]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 7.30-7.42 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.0-4.06 (m, 1H), 2.08 (dd,  $J=14\text{Hz}$ , 3.5Hz, 2H), 1.54 (br s, 6H), 1.47 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。

[0521] 步骤2: 将(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(1.9g, 5.8mmol)、THF (19mL)和60%  $\text{NaH}$ 悬浮液(1.9g, 48mmol)在室温下搅拌30min。此后添加 $\text{EtI}$  (1.5mL, 19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2天。在 $\text{EtOAc}$ 和 $\text{H}_2\text{O}$ 之间分配该混合物。将有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(5-10%的在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的 $\text{MeOH}$ , 具有0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ 改性剂)进行纯化。将产物溶解于醚中并过滤以去除微粒杂质。将滤液浓缩, 得到呈透明油状的乙基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯(701mg, 38%)。

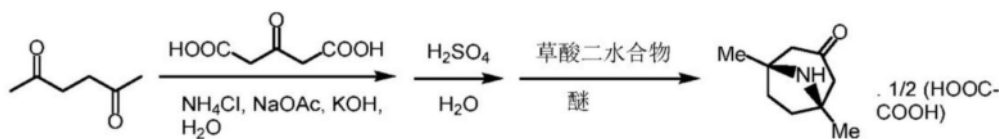
[0522]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $d_6$ )  $\delta$ : 7.30-7.50 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.25 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.38 (t,  $J=12\text{Hz}$ , 2H), 1.21 (br s, 6H), 1.13 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.10 (s, 6H)。

[0523] 步骤3: 将乙基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯(700mg, 2.2mmol)、乙醇(12mL)、20%载于碳上的 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (100mg)和10%  $\text{Pd/C}$  (100mg)在50psi下氢化2天。将反应混合物通过 $\text{Celite}^{\text{®}}$ 过滤。将滤液浓缩, 然后用醚制的(etheral)  $\text{HCl}$ 处理。将所形成的沉淀过滤并用醚洗涤, 得到呈白色固体的N-乙基-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺二盐酸盐(525mg, 93%)。

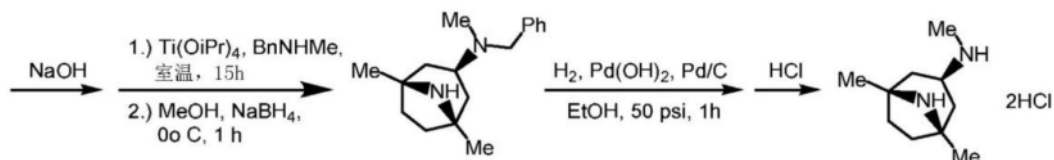
[0524]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.48 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.12 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.26 (dd,  $J=14\text{Hz}$ , 3.5Hz, 2H), 1.67 (t,  $J=13\text{Hz}$ , 2H), 1.51 (s, 12H), 1.35 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

[0525] 中间体3

[0526] (1R,3S,5S)-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺二盐酸盐



[0527]



[0528] 步骤1: 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下, 将己烷-2,5-二酮(10.8mL, 92.1mmol)和3-氧代戊二酸(26g, 178mmol)溶解于 $\text{H}_2\text{O}$ (75mL)中。逐滴添加在 $\text{H}_2\text{O}$ (15mL)中的KOH(23.2g, 414mmol)溶液, 之后添加NaOAc(9g, 109.7mmol)和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (15g, 280.4mmol)于 $\text{H}_2\text{O}$ (135mL)中的溶液。添加含水的50% w/w KOH(8mL)以将pH调整至9。添加更多 $\text{H}_2\text{O}$ (60mL)。将其在室温下搅拌5天。然后将反应混合物再冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 。缓慢添加50% w/w  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (120mL)直至pH为2, 产生 $\text{CO}_2$ 逸出。然后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 300\text{mL}$ )洗涤该混合物。用固体KOH使水层呈碱性。将其萃取至EtOAc( $5 \times 300\text{mL}$ )中。将EtOAc层用盐水回洗, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到粗制胺。将其用在600mL醚中的草酸二水合物(5.4g)溶液处理。将固体滤出, 用醚洗涤, 然后用EtOH洗涤, 然后再次用醚洗涤, 得到呈灰白色固体的(1R,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-酮半草酸盐(6.085g, 27.2%)。

[0529]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2.79 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 2H), 1.98-2.06 (m, 4H), 1.50 (s, 6H)。

[0530] 步骤2: 在稀释的含水NaOH和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 之间分配(1R,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-酮半草酸盐(500mg)。将有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到呈透明浅橙色液体的游离碱(1R,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-酮(330mg, 2.15mmol)。将其溶解于异丙醇钛(2.15mL, 7.25mmol)和苄基甲胺(0.42mL, 3.3mmol)中, 并且在室温下搅拌15h。将混合物冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 。添加MeOH(8.4mL), 之后一次性添加 $\text{NaBH}_4$ (195mg, 5.15mmol)。将其在 $0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h。添加50% (w/w)的KOH溶液(0.8mL), 然后将混合物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中稀释并通过硅藻土过滤。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH将产物从硅藻土垫上洗掉。将滤液在真空下浓缩。通过硅胶色谱(9/1/0.1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ )纯化得到(1R,3S,5S)-N-苄基-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺(413mg, 74%)。

[0531]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 7.25-7.40 (m, 5H), 3.61 (s, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.48 (t,  $J=12\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (s, 6H)。

[0532] 步骤3: 将(1R,3S,5S)-N-苄基-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺(395mg, 1.53mmol)溶解于EtOH(10mL)中。添加Pd/C(10%, 100mg)和 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%, 负载于碳上, 100mg), 并将混合物在50psi下氢化1h。然后将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液在真空下浓缩。将浓缩物用醚制的HCl研磨, 将所得固体过滤并且用醚洗涤, 得到呈白色固体

的(1R,3s,5S)-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺二盐酸盐(281mg,76%)。

[0533]  $^1\text{H}$  NMR(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ :3.66(m,1H),2.77(s,3H),2.31(dd, $J$ =14Hz,5.5Hz,2H),2.10-2.20(m,2H),1.97-2.07(m,2H),1.94(t, $J$ =13Hz,2H),1.58(s,6H)。

[0534] 中间体3a

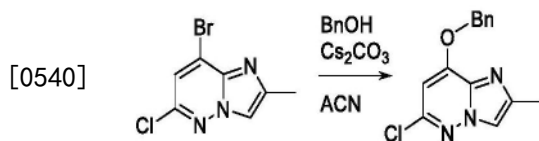
[0535] (1R,3r,5S)-1,5-二乙基-N-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺

[0536] 以类似于中间体3的方式制备中间体3a。

[0537]  $^1\text{H}$  NMR(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ :3.64(m,1H),2.80(s,3H),2.36(dd, $J$ =13.5,4.5Hz,2H),2.14(m,2H),1.85-2.0(m,8H),1.09(t, $J$ =7.5Hz,6H)。

[0538] 中间体4

[0539] 8-(苄基氧基)-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪

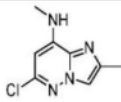
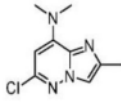


[0541] 将8-溴-6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(100mg,0.41mmol,1.0eq.)、苯甲醇(89mg,0.085mL,0.81mmol,2.0eq.)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (400mg,1.2mmol,3.0eq.)在乙腈(1.0mL)中的混合物在88°C下搅拌过夜,然后冷却,用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,并在二氧化硅上用在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的乙酸乙酯(0至10%梯度)纯化,得到8-苄氧基-6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(81mg,73%)。

[0542]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :7.62(d, $J$ =0.6Hz,1H),7.46-7.53(m,2H),7.36-7.44(m,3H),6.41(s,1H),5.39(s,2H),2.48(d, $J$ =0.6Hz,3H)。

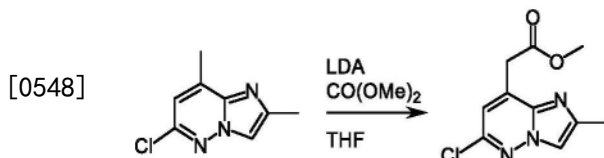
[0543] 使用上文所述的程序,本文所述的另外的中间体可通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

结构	名称和数据
	6-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.49 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.18 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J$ = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.11 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 (d, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H).
	6-氯-8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.61 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.47 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H).

结构	名称和数据
	6-氯-N,2-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.50 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 5.90 - 6.04 (m, 2H), 3.03 (d, $J$ = 5.0 Hz, 3H), 2.42 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H).
	6-氯-N,N,2-三甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.49 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.50 (s, 6H), 2.42 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H)

[0546] 中间体5

[0547] 2-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)乙酸甲酯

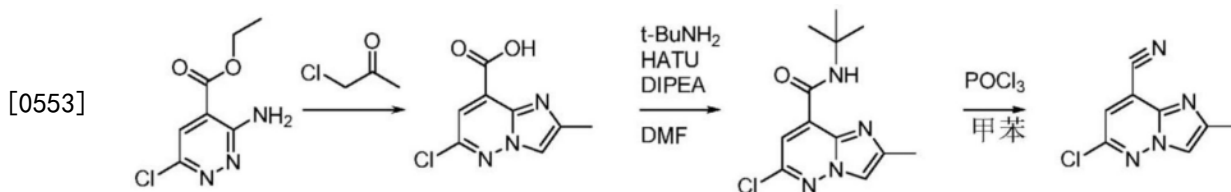


[0549] 向在 $-45^{\circ}\text{C}$ 下冷却的在THF (1.2mL) 中的6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (50mg, 0.28mmol, 1.0eq.) 的溶液中添加LDA (2.0M) (0.17mL, 0.33mmol, 1.2eq.), 并且将混合物在 $-45^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30min, 然后添加碳酸二甲酯 (38mg, 0.035mL, 0.41mmol, 1.5eq.)。在30min后, 将温度升高至 $0^{\circ}\text{C}$ 并将混合物搅拌2h, 然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取, 然后干燥并蒸发。在硅胶上用在二氯甲烷中的甲醇 (0至5%梯度) 纯化残余物, 得到2-(6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)乙酸甲酯 (48mg, 0.20mmol, 0.73eq., 73%)。

[0550]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.63 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

[0551] 中间体6

[0552] 6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-腈



[0554] 步骤1: 将3-氨基-6-氯-吡嗪-4-羧酸乙酯 (360mg, 1.8mmol, 1.0eq.) 和氯丙酮 (3.0mL) 的混合物在 $100^{\circ}\text{C}$ 下搅拌48h, 然后冷却, 用醚稀释并过滤。将固体溶解于甲醇中并用C18柱纯化, 得到6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-羧酸 (150mg, 40%)。

[0555]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.36 (br s, 1H), 8.24 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.64 (s, 3H)。

[0556] 步骤2: 向在DMF (4.0mL) 中的6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-羧酸 (150mg, 0.71mmol, 1.0eq.) 溶液添加HATU (560mg, 1.4mmol, 2.0eq.)。在10min后, 添加叔丁胺 (78mg, 0.11mL, 1.1mmol, 1.5eq.)。之后添加DIPEA (280mg, 0.37mL, 2.1mmol, 3.0eq.)。然后将混合物在室温下搅拌5min, 此时LC/MS显示完全反应。进行含水后处理 (work up) 之后, 在硅胶上用在己烷中的乙酸乙酯 (2%至20%梯度) 纯化, 得到N-叔丁基-6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-羧酰胺 (111mg, 59%)。

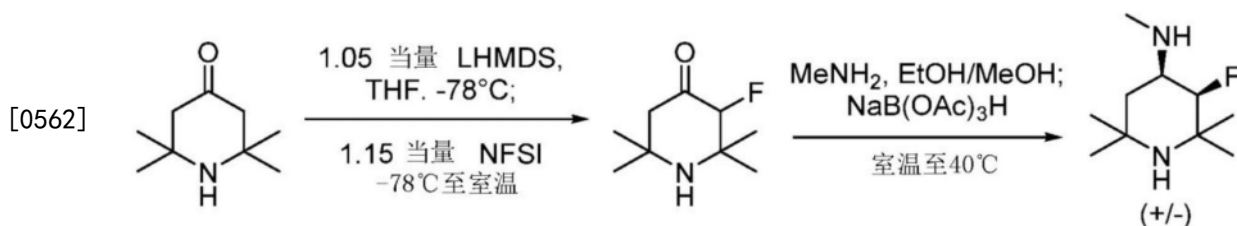
[0557]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.82-9.95 (br. s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 1H), 2.52 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 3H), 1.56 (s, 9H)。

[0558] 步骤3: 将N-叔丁基-6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-羧酰胺 (102mg, 0.382mmol, 0.54eq.) 和 $\text{POCl}_3$  (0.80mL, 8.5mmol, 12eq.) 在甲苯 (2.0mL) 中的混合物在 $110^{\circ}\text{C}$ 下搅拌48h, 然后冷却并过滤。收集纯净的6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-腈固体 (110mg, 81%)。

[0559]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.60 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0560] 中间体7

[0561] 外消旋 (3R, 4R) -3-氟-N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺



[0563] 步骤1:向烘干的小瓶中添加2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(2.60g, 16.78mmol),使其在氮气下循环。添加THF (10mL),并搅拌反应冷却至-78°C。经5min逐滴添加在THF (17.7mL, 17.7mmol)中的LHMDS(1mol/L)。将溶液在-78°C下搅拌30min。在-78°C下,经5min将N-氟苯磺酰亚胺(6.13g, 19.45mmol)逐份添加至搅拌溶液中。在-78°C下持续搅拌4h,然后经16h,使反应物缓慢升温至23°C。添加甲醇(20mL),并将反应物浓缩至干燥。通过硅胶快速柱色谱(用在甲醇中的二氯甲烷(0-10%梯度)纯化残余物,得到白色固体(1.26g, 43%)。

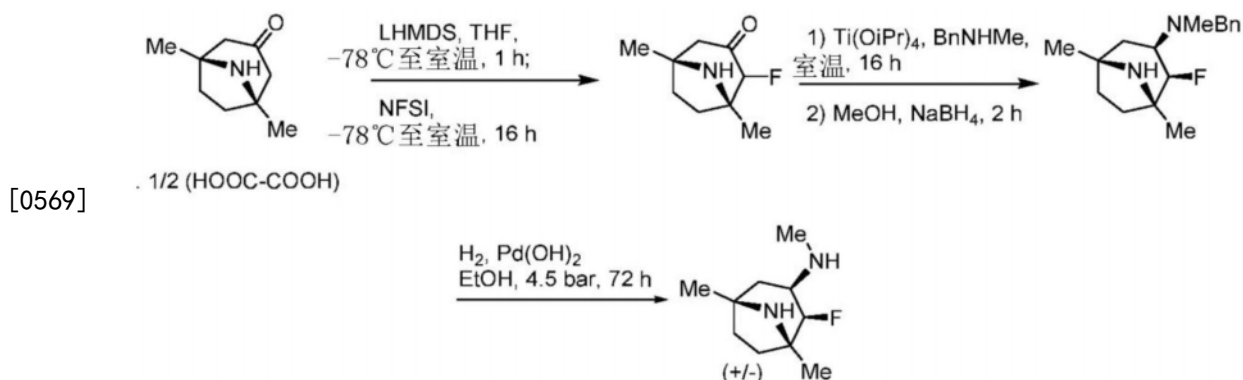
[0564] MS  $m/z$  174.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 4.77 (d,  $J=0.9$ Hz, 1H), 2.60 (d,  $J=12.5$ Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J=12.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (d,  $J=3.4$ Hz, 3H)。

[0565] 步骤2:向烘干的小瓶中添加3-氟-2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酮(601.4mg, 3.47mmol),之后添加甲醇(15mL)和甲胺(33质量%,在乙醇中)(6mL, 48.2mmol)。将该溶液在23°C下搅拌45min。在室温下,向该溶液中逐份添加三乙酰氧基硼氢化钠(3.01g, 14.2mmol),并将溶液搅拌3h。将温度升至40°C,并逐份添加另一份三乙酰氧基硼氢化钠(4.0当量, 13.8mmol),之后在40°C下再搅拌3h。在40°C下搅拌的同时,逐份添加第三份三乙酰氧基硼氢化钠(4.0当量, 13.8mmol),并将反应在40°C下持续搅拌16h。将反应物浓缩至干燥。在二氯甲烷/甲醇(9/1)和氢氧化钠溶液(1.0N, 含水)之间分配残余物。分离各层,随后将水层用二氯甲烷/甲醇(9/1)萃取一次,然后用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈棕色液体的浅棕褐色固体(519.3mg, 79%),该液体在静置2-3周后完全固化。

[0566] MS  $m/z$  189.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 4.42 (dd,  $J=50.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.01 (dddd,  $J=30.2, 12.5, 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (dd,  $J=12.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.36 (t,  $J=12.7$ Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (d,  $J=1.8$ Hz, 3H), 1.20 (d,  $J=2.4$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), NH质子未观测到。

[0567] 中间体8

[0568] 外消旋(1S, 2R, 3R, 5R)-2-氟-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺



[0570] 步骤1:向烘干的小瓶中添加1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-酮1/2草酸盐

(491mg, 2.87mmol, 1.0eq.) 和 THF (5mL), 将其冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂 (1.0M, 在 THF 中, 11mL, 11.0mmol, 3.83eq.), 然后经 1h 使悬浮液升温至室温。将悬浮液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 然后逐份添加 N-氟苯磺酰亚胺 (1.98g, 6.27mmol, 2.18eq.)。在完全添加后, 经 16h 将反应物升温至室温。将反应物在减压下浓缩, 然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1) 研磨固体。将悬浮液过滤, 并将橙色滤液浓缩。通过柱色谱 (用 0-40% 的在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 MeOH 洗脱) 纯化残余物, 得到含杂质的外消旋 4-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-酮 (491.3mg, 57质量%)。MS  $m/z$  172.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0571] 步骤2: 向烘干的小瓶中添加含杂质的外消旋 4-氟-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-酮 (373mg, 2.18mmol, 1.0eq.), 之后添加异丙醇钛 (IV) (3.4mL, 11mmol, 5.2eq.) 和 N-甲基-1-苄基-甲胺 (0.71mL, 5.5mmol, 2.5eq.)。将反应物在室温下搅拌 16h。添加甲醇 (10mL), 之后添加硼氢化钠 (802mg, 20.7mmol, 9.53eq.)。在室温下持续搅拌 2h。用含水的氢氧化钠 (0.2N, 35mL) 将反应物淬灭。然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1) 稀释反应物, 并通过硅藻土过滤以去除乳液。然后分离各层, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1) 将水层萃取两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱 (用 0-15% 的在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 MeOH 洗脱) 纯化残余物, 得到外消旋 (1S, 3S, 4S, 5R) -N-苄基-4-氟-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺 (40.5mg, 7%)。

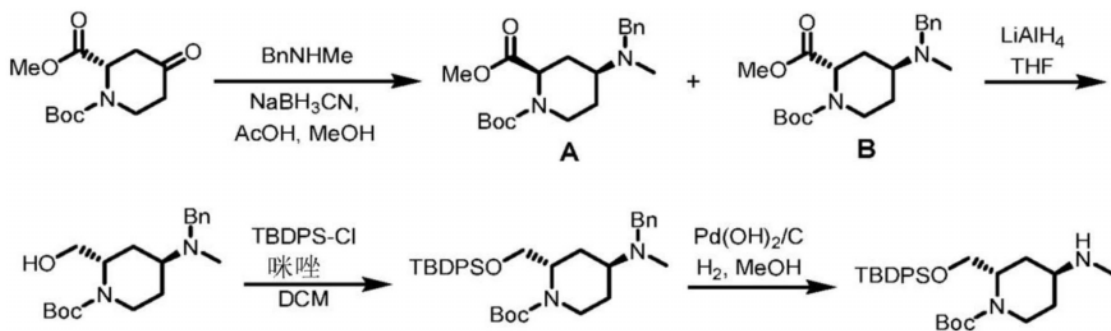
[0572] MS  $m/z$  277.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 7.23-7.42 (m, 5H), 4.60 (dd,  $J=50.7$ , 2.4Hz, 1H), 3.78 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 2.85 (dddd,  $J=36.0$ , 10.1, 8.2, 2.4Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.77 (br d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 1.65-1.71 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.33 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 6H); 1NH 未观测到。

[0573] 步骤3: 将外消旋 (1S, 3S, 4S, 5R) -N-苄基-4-氟-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺 (40.5mg, 0.147mmol, 1.0eq.)、氢氧化钡 (20% w/w, 负载于碳上) (19.4mg, 0.0276mmol, 0.19eq.) 和乙醇 (5mL) 合并, 并在氢气氛下在 4.5atm 下振荡 72h。将反应物通过硅藻土过滤, 并用 EtOH 冲洗。将滤液浓缩, 得到外消旋 (1S, 3S, 4S, 5R) -4-氟-N,1,5-三甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-胺 (23.3mg, 85%)。

[0574] MS  $m/z$  187.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 4.40 (dd,  $J=50.7$ , 3.1Hz, 1H), 2.93 (dddd,  $J=30.5$ , 12.2, 6.1, 3.1Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.77 (dd,  $J=13.0$ , 6.0Hz, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.27-1.32 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); 2NHs 未观测到。

[0575] 中间体9

[0576] (±) 2,4-反式2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-(甲基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0577]

[0578] 步骤1:将(±)(R)-4-氧代哌啶-1,2-二羧酸1-(叔丁)酯2-甲酯(10g,38.9mmol)溶解于MeOH(50mL)中。添加N-甲基苄胺(8mL,62mmol),之后添加乙酸(1mL,17.4mmol)。将反应物在室温下搅拌1h。在将混合物冷却至0℃后,一次性添加NaBH<sub>3</sub>CN(3.7g,59mmol)。将反应物升温至室温并搅拌15h。在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配混合物。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,然后在真空下浓缩。通过二氧化硅色谱(20-50%的在己烷中的EtOAc)纯化,得到在TLC(当用碘染料显现时)上呈第二高主要组分的(±)(顺式)-4-(苄基(甲基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-(叔丁)酯2-甲酯(A)(3.96g,28%)和呈最低主要非基线TLC组分的(±)(反式)-4-(苄基(甲基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-(叔丁)酯2-甲酯(B)(2.49g,18%)。

[0579] A: <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:7.20-7.40(m,5H),4.49(m,1H),3.70-3.85(m,2H),3.67(s,3H),3.35-3.50(m,1H),3.30(m,1H),2.45-2.60(m,2H),2.10(m,1H),2.07(s,3H),1.93-2.00(m,1H),1.70-1.78(m,1H),1.47(s,9H)。

[0580] B: <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) 旋转异构体的1:1混合物δ:7.33(d,J=4.3Hz,4H),7.23-7.29(m,1H),4.89-4.99(m,1H),4.03-4.09(m,1H),3.67-3.72(m,3H),3.63(s,2H),2.84-3.05(m,1H),2.39-2.50(m,2H),2.23(s,3H),1.70-1.92(m,2H),1.51-1.57(m,1H),1.46(br d,9H)

[0581] 步骤2:在烘干的100mL圆底烧瓶中,将(±)2,4-反式4-[苄基(甲基)氨基]哌啶-1,2-二羧酸O<sup>1</sup>-叔丁酯O<sup>2</sup>-甲酯(2.49g,6.87mmol)溶解于无水THF(45mL)中。添加烘干的涂覆有特氟隆(Teflon)的搅拌棒。该管配有隔片盖,并用干燥的N<sub>2</sub>吹扫顶部空间。然后将烧瓶浸入冰浴中,并将反应混合物冷却至0℃。在N<sub>2</sub>下,在室温下,逐滴添加在THF中的1.0M LiAlH<sub>4</sub>溶液(6.3mL,6.3mmol,0.92eq.),并将反应混合物(透明溶液)在0℃下搅拌1h。然后将反应混合物用无水Et<sub>2</sub>O(20mL)稀释,并在0℃下,在吹扫N<sub>2</sub>下,在剧烈搅拌下通过费塞尔(Fieser)方法淬灭。然后将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将反应混合物通过硅藻土(45×15mm床)过滤,并用1:1Et<sub>2</sub>O/EtOAc(150mL)洗涤硅藻土。将透明的无色滤液在旋转蒸发器(rotovap)上浓缩,然后在高真空(0.3mm Hg,室温)下浓缩,得到呈透明的浅琥珀色流动油状的粗制(±)2,4-反式4-[苄基(甲基)氨基]-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.22g,97%产率)。

[0582] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:7.34-7.27(m,4H),7.26-7.21(m,1H),4.49(d,J=50.4Hz,1H),4.13(d,J=56.5Hz,1H),3.73(t,J=10.0Hz,1H),3.63-3.48(m,3H),2.95-2.77(m,1H),2.71(t,J=11.8Hz,1H),2.18(s,3H),1.89(d,J=13.1Hz,1H),1.81(d,J=10.5Hz,1H),1.65(td,J=12.8,6.2Hz,1H),1.52-1.40(m,10H);OH质子未观测到。

[0583] 步骤3:向100-mL圆底烧瓶中装入在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中的(±)2,4-反式4-[苄基(甲基)氨基]-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.22g,6.64mmol)溶液、涂有特氟隆的搅拌棒和结晶咪唑(0.610g,8.96mmol,1.35eq.)。在咪唑已完全溶解后,将叔丁基二苯基氯硅烷(1.90mL,7.33mmol,1.10eq.)添加至溶液中,在约5分钟内引发沉淀。将反应混合物在室温下轻轻搅拌1h。此后,将反应混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)稀释,转移至125mL分液漏斗中,并用水(50mL)和饱和的含水NaHCO<sub>3</sub>(50mL)洗涤。然后将有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将透明无色滤液在旋转蒸发器上浓缩,得到稠的透明无色油状物。通过ISCO系统(80-g硅胶柱(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-平衡))上的硅胶柱色谱(进行CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等度洗脱(10分钟),之后进行CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc梯度洗脱(1:0至1:9,经40分钟,60mL/min))纯化粗制产物,得到50-mL级分。将含产物的级分合并,并在旋转蒸发器上浓缩,并且进一步在高真空(0.3mm Hg,室温,过夜)下干燥,得到呈



透明无色粘性油状的(±)2,4-反式4-[苄基(甲基)氨基]-2-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.76g,73%产率)。

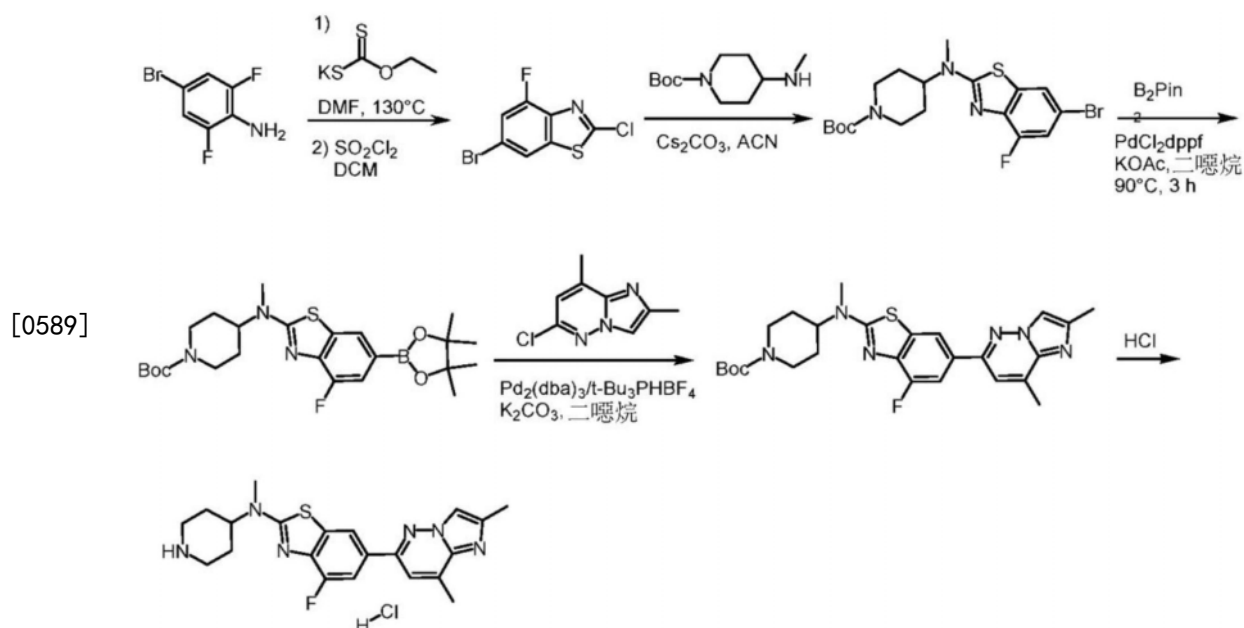
[0584]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :7.66 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.74-4.36 (m, 1H), 4.24-3.93 (m, 1H), 3.73-3.45 (m, 4H), 2.88-2.59 (m, 2H), 2.32-2.05 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 10H), 1.06 (s, 9H)。

[0585] 步骤4:在100-mL帕尔高压瓶反应器(Parr bomb reactor)中,将(±)2,4-反式4-[苄基(甲基)氨基]-2-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.35g, 4.10mmol)溶解在MeOH(30mL)中。用氩气将溶液吹洗5分钟,然后添加20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(0.30g,0.43mmol,0.10eq.)。将高压瓶装配至帕尔振荡器装置,用H<sub>2</sub>(5×20psi)吹扫,然后装填至最终H<sub>2</sub>压力为50psi。将反应混合物在室温下振荡50h。然后将反应混合物通过45×20mm硅藻土床过滤,并用MeOH(200mL)洗涤硅藻土床。将透明无色的滤液在旋转蒸发器上浓缩,得到透明的极浅琥珀色油状物。通过Kugelrohr蒸馏(260°C,0.8mm Hg)纯化粗制产物,得到呈透明无色稠油状的期望的(±)2,4-反式2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-(甲基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.22g,83%产率)。

[0586]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.70-7.60 (m, 4H), 7.47-7.34 (m, 6H), 4.63-4.31 (m, 1H), 4.20-3.87 (m, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.70 (br s, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (br s, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)。

[0587] 实施例1

[0588] 化合物186的制备



[0590] 步骤1:将4-溴-2,6-二氟-苯胺(4.16g,20.0mmol,1.00eq.)和乙氧基硫代甲酰基硫烷基钾(7.69g,48.0mmol,2.40eq.)在DMF(25mL)中的混合物在130°C下搅拌过夜,然后冷却至室温,用1N HCl(150mL)稀释,并在室温下搅拌1h。将所得固体过滤,并用水洗涤并且干燥。将所得材料悬浮在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mL)中,缓慢添加SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(27.5g,16.5mL,200mmol, 10.0eq.),并在室温下搅拌48h。在0°C下,缓慢加入水以淬灭反应。将所得沉淀通过过滤收

集,并在二氧化硅上用在己烷中的乙酸乙酯(2%至10%梯度)纯化,得到6-溴-2-氯-4-氟-1,3-苯并噻唑(5.08g,95.3%)。MS  $m/z$  266.1,268.0,270.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0591] 步骤2:将4-(甲基氨基)哌啶-1-羧酸酯(88mg,0.41mmol,1.1eq.)、6-溴-2-氯-4-氟-1,3-苯并噻唑(100mg,0.38mmol,1.0eq.)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(240mg,0.75mmol,2.0eq.)在乙腈(1.0mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜,然后冷却,用乙酸乙酯稀释,并浓缩。在二氧化硅上用在己烷中的乙酸乙酯(2%至10%梯度)纯化残余物,得到4-[(6-溴-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(94mg,56%)。MS  $m/z$  388.2,390.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0592] 步骤3:将4-[(6-溴-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(94mg,0.21mmol,1.0eq.)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(81mg,0.32mmol,1.5eq.)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(16mg,0.021mmol,0.10eq.)和KOAc(63mg,0.63mmol,3.0eq.)在二噁烷(2.0mL)中的混合物在90℃下在Ar气氛下搅拌3h,然后冷却,用乙酸乙酯稀释,并浓缩。在二氧化硅上用在己烷中的乙酸乙酯(3%至50%梯度)纯化残余物,得到4-[[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(96mg,92%)。MS  $m/z$  492.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0593] 步骤4:将4-[[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(48mg,0.1mmol,1.1eq.)、6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(16mg,0.088mmol,1.0eq.)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(4.1mg,0.0044mmol,0.05eq.)、(t-Bu)<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub>(2.6mg,0.0088mmol,0.1eq.)和2.0M含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.13mL,0.26mmol,3.0eq.)在二噁烷(1.0mL)中的混合物在90℃下在Ar气氛下搅拌3h,然后冷却,并用乙酸乙酯稀释。将混合物用水、盐水洗涤,并将有机层经硫酸钠干燥并蒸发。在硅胶上用在二氯甲烷中的乙酸乙酯(10%至100%梯度)纯化残余物,得到4-[[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(12mg,27%)。MS  $m/z$  511.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0594] 步骤5:向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0mL)中的4-[[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯溶液添加TFA(1.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后通过氮气流去除有机挥发物。通过C18色谱纯化残余物,用在醚中的HCl处理后,得到6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐(24mg)。

[0595] MS  $m/z$  411.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.41(s, 1H), 8.31(d, J=0.9Hz, 1H), 8.28(d, J=0.9Hz, 1H), 7.95-8.01(m, 1H), 4.67-4.77(m, 1H), 3.57-3.64(m, 2H), 3.24-3.31(m, 2H), 3.23(s, 3H), 2.80(d, J=0.6Hz, 3H), 2.67(d, J=0.9Hz, 3H), 2.09-2.29(m, 4H)。

[0596] 使用以上实施例1所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0597] <b>132</b>	MS $m/z$ 411.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.59 - 9.70 (m, 1H), 9.22 - 9.34 (m, 1H), 8.51 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.96 (dd, J= 12.3, 1.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 2H), 3.50 (br. s., 2H), 3.31 (dd, J= 13.6, 11.7 Hz, 2H), 2.70 (d, J= 0.6 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.37 (d, J= 6.6 Hz, 6H)。

[0598]

化合物	数据
<b>164</b>	MS $m/z$ 411.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.60 - 4.67 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.39 (m, 1H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.31 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H).
<b>165</b>	MS $m/z$ 425.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.23 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J$ = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.68 (m, 1H), 3.43 - 3.48 (m, 1H), 3.32 - 3.40 (m, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.65 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.52 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 1.96 - 2.09 (m, 3H), 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.30 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H).
<b>185</b>	MS $m/z$ 397.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.27 - 8.34 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, $J$ = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (br s., 1H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.01 - 2.22 (m, 4H).
<b>192</b>	MS $m/z$ 437.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.72 (m, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.51 - 2.59 (m, 5H), 2.04 - 2.17 (m, 4H), 1.90 - 1.98 (m, 2H).
<b>202</b>	MS $m/z$ 427.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.28 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, $J$ = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.46 (d, $J$ = 12.9 Hz, 2H), 3.14 (td, $J$ = 12.9, 3.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.49 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 1.97 - 2.15 (m, 4H).
<b>209</b>	MS $m/z$ 423.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.25 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.16 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, $J$ = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.06 (br s., 2H), 3.04 (s, 3H), 2.47 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.13 - 2.25 (m, 2H), 2.08 (br s, 4H), 1.86 - 1.95 (m, 2H).
<b>225</b>	MS $m/z$ 410.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 7.66 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, $J$ = 1.3 Hz, 2H), 7.35 (dd, $J$ = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.18 - 4.35 (m, 1H), 3.30 (d, $J$ = 12.3 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.86 (td, $J$ = 12.1, 2.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 1.83 - 1.94 (m, 4H).
<b>226</b>	MS $m/z$ 421.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.18 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 4.44 - 4.54 (m, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 3.04 - 3.11 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.45 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 1.94 - 2.09 (m, 4H).
<b>231</b>	MS $m/z$ 422.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.80 - 8.84 (m, 1H), 8.41 - 8.43 (m, 1H), 8.38 - 8.40 (m, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 1H), 4.70 - 4.77 (m, 1H), 3.56 - 3.63 (m, 2H), 3.23 - 3.30 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.13 - 2.27 (m, 4H).
<b>235</b>	MS $m/z$ 448.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.81 - 9.09 (m, 1H), 8.46 (br s, 2H), 7.98 (br s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.20 (br s, 3H), 2.71 (br s, 3H), 1.92 - 2.44 (m, 8H).
<b>236</b>	MS $m/z$ 466.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.67 (s, 1H), 8.31 - 8.34 (m, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 4.84 - 4.95 (m, 1H), 4.07 - 4.14 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.55 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 2.14 (br s, 6H), 1.92 - 1.99 (m, 2H).

[0599]

化合物	数据
<b>237</b>	MS $m/z$ 423.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.24 (br s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.39 (br s, 2H), 2.26 (s, 4H), 2.08 (d, $J=10.7$ Hz, 2H).
<b>248</b>	MS $m/z$ 383.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.43 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=11.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.62 - 4.72 (m, 2H), 4.39 - 4.51 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.79 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.60 - 2.71 (m, 3H).
<b>250</b>	MS $m/z$ 397.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.45 - 4.56 (m, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.10 (s, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.00 - 2.14 (m, 4H).
<b>258</b>	MS $m/z$ 411.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.25 - 8.32 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.54 (br s., 1H), 3.45 (m, 1H), 3.33 - 3.42 (m, 1H), 3.07 - 3.16 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.99 - 2.11 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).
<b>259</b>	MS $m/z$ 411.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.26 - 8.32 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (dd, $J=12.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.37 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.30 (br s., 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.89 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0600] 实施例2

[0601] 化合物20的制备

[0602]



[0603] 步骤1: 将6-溴-2-氯-1,3-苯并噻唑 (600mg, 2.4mmol, 1.0eq.)、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺 (490mg, 0.54mL, 2.9mmol, 1.2eq.) 和  $K_2CO_3$  (1000mg, 7.2mmol, 3.0eq.) 在乙腈 (6.0mL) 中的混合物在  $100^\circ C$  下搅拌过夜, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并过滤。将滤液浓缩, 得到6-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺, 其不进一步纯化即使用。

[0604] 步骤2: 将6-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺 (60mg, 0.16mmol, 1.0eq.)、(2-甲基吡唑-5-基) 硼酸 (36mg, 0.20mmol, 1.3eq.)、 $Pd_2(dba)_3$  (7.3mg, 0.0078mmol, 0.050eq.)、 $(t-Bu)_3P \cdot HBF_4$  (4.6mg, 0.016mmol, 0.10eq.) 和  $K_2CO_3$  (2.0M 含水) (0.24mL, 0.47mmol, 3.0eq.) 在二噁烷 (1.0mL) 中的混合物在  $100^\circ C$  下搅拌1h, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层分离, 经硫酸钠干燥, 并蒸发。在碱性氧化铝上用在己烷中的乙酸乙酯 (10% 至 100% 梯度) 纯化残余物, 得到N-甲基-6-(2-甲基吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺 (57mg, 84%)。

[0605] MS  $m/z$  434.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.85 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.68 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 4.20-4.34 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.74 (dd,  $J=12.5, 3.3$  Hz, 2H), 1.36 (d,  $J=10.7$  Hz, 2H), 1.27-1.33 (m, 6H), 1.10-1.21 (m, 6H)。

[0606] 使用以上实施例2所述的程序, 通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物, 获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

[0607]

化合物	数据
7	$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (ddd, $J$ = 10.8, 8.7, 1.9 Hz, 2H), 7.50 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.47 - 3.54 (m, 4H), 2.79 - 2.86 (m, 4H).
8	MS $m/z$ 378.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.27 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 - 7.83 (m, 3H), 7.61 (dd, $J$ = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.20 (s, 3H), 3.42 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 3.04 - 3.22 (m, 5H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 2.01 (d, $J$ = 11.7 Hz, 2H).
21	MS $m/z$ 448.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 4.30 - 4.41 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.83 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.35 - 1.50 (m, 8H), 1.24 (br s, 6H).
23	MS $m/z$ 452.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 7.26 (dd, $J$ = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 4.17 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.75 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.43 - 1.54 (m, 2H), 1.31 - 1.37 (m, 6H), 1.21 (d, $J$ = 4.1 Hz, 6H).
24	MS $m/z$ 466.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.93 (s, 1H), 7.65 (dd, $J$ = 6.3, 1.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 4.25 - 4.37 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.83 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.42 - 1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.21 - 1.28 (m, 6H).
28	MS $m/z$ 392.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.23 - 9.93 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (dd, $J$ = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 5H), 3.21 (t, $J$ = 12.0 Hz, 3H), 2.70 (br s, 6H), 2.09 (d, $J$ = 11.7 Hz, 2H), 1.68 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H).

[0608]

化合物	数据
<b>29</b>	MS $m/z$ 364.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.39 (s, 1H), 8.28 (br s, 3H), 8.17 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (dd, $J$ = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.14 (d, $J$ = 12.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.42 (m, 3H), 2.08 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H), 1.67 (dd, $J$ = 11.8, 3.6 Hz, 2H).
<b>33</b>	MS $m/z$ 448.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.11 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J$ = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J$ = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.44 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.83 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.46 (t, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 1.39 (d, $J$ = 2.5 Hz, 6H), 1.24 (br s, 6H).
<b>34</b>	MS $m/z$ 420.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.41 (d, $J$ = 9.8 Hz, 1H), 8.38 (d, $J$ = 10.7 Hz, 1H), 8.02 - 8.18 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.50 - 7.69 (m, 4H), 4.60 (br s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.05 (t, $J$ = 12.5 Hz, 2H), 1.81 (d, $J$ = 11.7 Hz, 2H), 1.37 - 1.55 (m, 12H).
<b>35</b>	MS $m/z$ 364.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 10.25 - 10.81 (m, 1H), 9.09 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.57 (dd, $J$ = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.32 - 3.44 (m, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.22 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H), 1.79 - 1.96 (m, 2H).
<b>38</b>	MS $m/z$ 364.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 10.02 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.56 - 7.78 (m, 4H), 5.10 (br s, 1H), 4.20 (br s, 3H), 3.13 - 3.60 (m, 7H), 2.33 (br s, 1H), 2.18 (br s, 1H).
<b>51</b>	MS $m/z$ 502.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.82 - 8.90 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 1H), 7.67 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.70 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.90 - 1.96 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.44 (s, 6H).
<b>54</b>	MS $m/z$ 462.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.33 (s, 1H), 8.09 - 8.13 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.39 - 4.55 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.94 - 3.01 (m, 2H), 1.68 - 1.83 (m, 4H), 1.34 - 1.44 (m, 9H), 1.30 (br s, 6H).
<b>55</b>	MS $m/z$ 448.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.81 - 8.90 (m, 1H), 8.63 - 8.70 (m, 1H), 8.31 - 8.43 (m, 2H), 8.09 - 8.17 (m, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 1H), 4.59 - 4.73 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.84 - 1.98 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.44 (s, 6H).
<b>57</b>	MS $m/z$ 452.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.87 - 8.95 (m, 1H), 8.49 - 8.53 (m, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 1H), 7.81 - 7.84 (m, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 4.55 - 4.66 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.45 (s, 6H).
<b>62</b>	MS $m/z$ 459.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.81 - 8.88 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 4.58 - 4.68 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.88 - 1.96 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.44 (s, 6H).

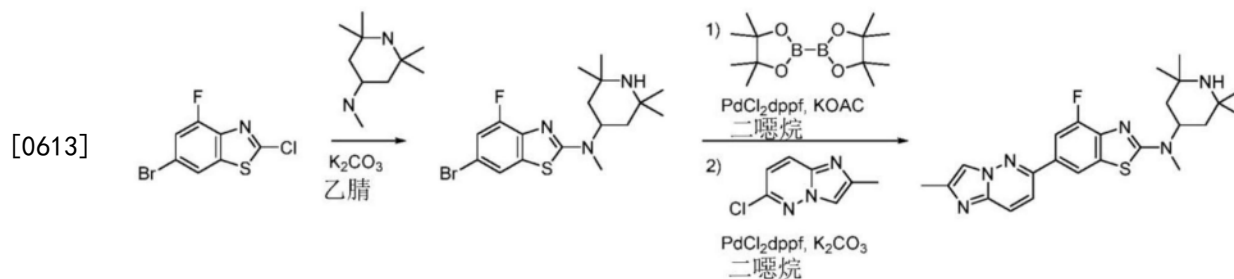
[0609]

化合物	数据
<b>63</b>	MS $m/z$ 434.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.23 - 9.26 (m, 1H), 9.04 - 9.11 (m, 1H), 8.23 - 8.29 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.69 - 7.73 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 4.57 - 4.72 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.95 - 2.03 (m, 2H), 1.86 - 1.93 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.47 (s, 6H).
<b>64</b>	MS $m/z$ 421.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 4H), 5.59 - 5.69 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.30 (dd, $J$ = 12.3, 3.5 Hz, 2H), 1.51 (br. s., 2H), 1.40 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).
<b>68</b>	MS $m/z$ 435.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, $J$ = 3.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.81 (m, 1H), 4.48 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.54 (dd, $J$ = 13.7, 3.9 Hz, 2H), 1.96 (dd, $J$ = 13.4, 10.9 Hz, 2H), 1.63 - 1.69 (m, 6H), 1.56 - 1.62 (m, 6H).
<b>80</b>	MS $m/z$ 474.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.77 - 8.84 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.55 - 4.66 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.40 - 2.44 (m, 1H), 1.89 - 1.95 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 0.98 - 1.18 (m, 4H).
<b>81</b>	MS $m/z$ 392.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.09 - 9.25 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (dd, $J$ = 8.5, 5.0 Hz, 2H), 4.54 (br. s., 1H), 4.19 (s, 3H), 3.38 (d, $J$ = 10.4 Hz, 2H), 3.05 - 3.17 (m, 4H), 2.15 (dd, $J$ = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.90 - 2.02 (m, 3H), 1.32 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H).
<b>91</b>	MS $m/z$ 477.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J$ = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.50 (br s, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.84 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.45 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (br s, 6H), 1.30 (br s, 6H).
<b>93</b>	MS $m/z$ 462.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.10 (s, 1H), 8.99 (d, $J$ = 11.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.74 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.36 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H).
<b>96</b>	MS $m/z$ 502.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.09 - 9.12 (m, 1H), 8.19 - 8.22 (m, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.60 - 1.65 (m, 2H), 1.43 - 1.50 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).
<b>111</b>	MS $m/z$ 452.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.92 - 9.08 (m, 2H), 8.25 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.00 - 8.18 (m, 3H), 7.71 (dd, $J$ = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.75 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.86 - 2.03 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.45 (s, 6H).
<b>127</b>	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.37 - 9.48 (m, 1H), 8.47 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (br. s., 2H), 8.20 - 8.31 (m, 1H), 7.95 (dd, $J$ = 12.3, 1.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.83 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.04 - 2.13 (m, 2H), 1.89 (d, $J$ = 10.1 Hz, 2H), 1.49 - 1.56 (m, 12H).

化合物	数据
<b>138</b>	MS $m/z$ 459.8 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.20 (s, 1H), 8.75 - 8.84 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 1H), 7.69 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.70 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.87 - 1.98 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.43 (s, 6H).
<b>146</b>	MS $m/z$ 420.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.40 (br s, 1H), 9.24 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.56 - 4.77 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.34 (d, $J$ = 11.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.29 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (dd, $J$ = 12.0, 4.1 Hz, 1H), 2.10 (t, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 1.95 (d, $J$ = 13.9 Hz, 1H), 1.85 (d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).
<b>155</b>	MS $m/z$ 406.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.46 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.30 - 3.40 (m, 1H), 3.25 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.08 - 2.25 (m, 2H), 1.96 (d, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 1.86 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).
<b>175</b>	MS $m/z$ 420.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.20 - 9.62 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.23 - 8.29 (m, 1H), 7.66 - 7.82 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 4.48 - 4.90 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.34 - 3.88 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.80 - 2.43 (m, 4H), 1.30 - 1.53 (m, 6H).
<b>176</b>	MS $m/z$ 406.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.15 - 9.63 (m, 2H), 8.42 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.29 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.79 (m, 3H), 7.60 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.83 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.37 - 3.89 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.77 - 2.41 (m, 4H), 1.31 - 1.49 (m, 6H).

[0611] 实施例3

[0612] 化合物37的制备



[0614] 步骤1: 将6-溴-2-氯-4-氟-1,3-苯并噻唑 (530mg, 2.0mmol, 1.0eq.)、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺 (410mg, 0.45mL, 2.4mmol, 1.2eq.) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (840mg, 6.0mmol, 3.0eq.) 在乙腈 (5.0mL) 中的混合物在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 4h, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到 6-溴-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺 (840mg, 100%), 其不进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0615] 步骤2: 将 6-溴-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺 (78mg, 0.19mmol, 1.0eq.)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (54mg, 0.21mmol, 1.1eq.)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  二氯甲烷络合物 (16mg, 0.019mmol, 0.10eq.) 和 KOAc (58mg, 0.58mmol, 3.0eq.) 在二噁烷 (1.0mL) 中的混合物在  $90^\circ\text{C}$  下搅拌 4h。LC/MS 显示完全转化为频哪醇硼酸酯。向混合物中添加 6-氯-2-甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (26mg, 0.16mmol, 0.80eq.) 和  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  二氯甲烷络合物 (16mg, 0.019mmol, 0.10eq.), 之后添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0M 含水) (0.29mL, 0.58mmol, 3.0eq.)。将混合物在



90℃下加热过夜,然后冷却,用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,并蒸发。在碱性氧化铝上用在己烷中的乙酸乙酯(10%至100%梯度)纯化残余物,得到4-氟-N-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺(40mg,45%)。

[0616] MS  $m/z$  453.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.92 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J=11.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 4.19-4.49 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.76 (dd,  $J=12.3, 3.2$  Hz, 2H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.29-1.39 (m, 6H), 1.18-1.28 (m, 6H)。

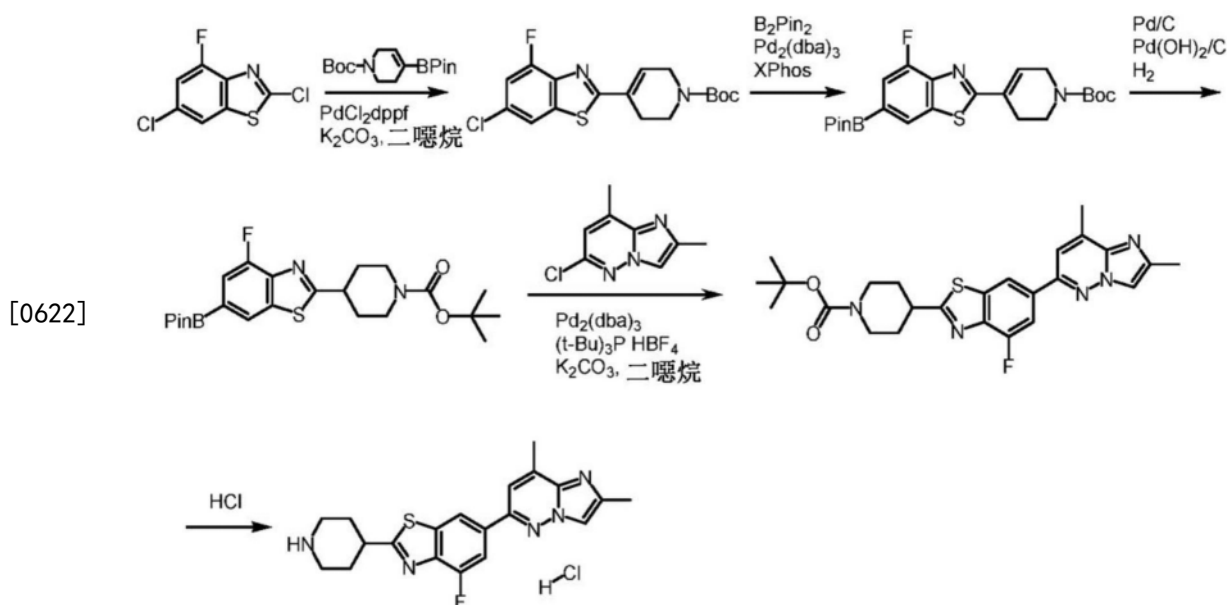
[0617] 使用以上实施例3所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0618] <b>39</b>	MS $m/z$ 466.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.10 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=11.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.22-4.44 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.83 (dd, $J=12.5, 3.3$ Hz, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.35-1.41 (m, 6H), 1.21-1.30 (m, 6H).
<b>40</b>	MS $m/z$ 435.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.72 (br s, 1H), 8.32-8.82 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.09 (br s, 3H), 2.55 (br s, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.81 (br s, 2H), 1.53 (br s, 12H).

化合物	数据
[0619] <b>48</b>	MS $m/z$ 436.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.83 (dd, $J=12.5, 3.3$ Hz, 2H), 1.49 (br s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.27 (br s, 6H).
<b>200</b>	MS $m/z$ 483.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.00 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=11.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.52 (d, $J=0.6$ Hz, 3H), 1.86 (dd, $J=12.3, 2.8$ Hz, 2H), 1.22-1.72 (m, 14H).

[0620] 实施例4

[0621] 化合物47的制备



[0623] 步骤1:将2,6-二氯-4-氟-1,3-苯并噻唑 (3.54g, 15.9mmol, 1.00eq., 从4-氯-2,6-二氟苯胺开始根据实施例1步骤1制备)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (5.91g, 19.1mmol, 1.20eq.)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1.2g, 1.59mmol, 0.1eq.) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0M含水) (24mL, 47.8mmol, 3.00eq.) 在二噁烷 (50mL) 中的混合物在90℃下加热2h, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层分离, 经硫酸钠干燥, 并蒸发。在硅胶上用乙酸乙酯和己烷 (3%至20%) 纯化残余物, 得到4-(6-氯-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (5.58g, 94.9%)。

[0624] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.63 (dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.8, 1.9Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 4.21 (d, J=2.5Hz, 2H), 3.68 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.84 (dd, J=4.3, 2.7Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0625] 步骤2:将4-(6-氯-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (4.0g, 10.8mmol, 1.0eq.)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (5.5g, 21.7mmol, 2.0eq.)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.5g, 0.542mmol, 0.05eq.)、X-Phos (1.06g, 2.17mmol, 0.2eq.) 和KOAc (3.23g, 32.5mmol, 3.0eq.) 在二噁烷 (100mL) 中的混合物在110℃下加热过夜, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 过滤, 并浓缩。在硅胶上纯化粗制产物, 得到4-[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (5.1g, 100%)。

[0626] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.09 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.57 (dd, J=10.7, 0.6Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.21 (br. s., 4H), 3.68 (br. s., 2H), 2.86 (d, J=1.6Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (s, 12H)。

[0627] 步骤3:将4-[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 2.2mmol, 1.0eq.)、5% Pd/C (0.5g, 0.2mmol, 0.1eq.) 和10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.5g, 0.4mmol, 0.2eq.) 在MeOH (200mL) 和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 中的混合物在60psi下氢化过夜。然后将混合物通过硅藻土过滤, 并在硅胶上用在己烷中的乙酸乙酯 (5%至20%梯度) 纯化, 得到4-[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.75g, 75%)。

[0628] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.12 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.57 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.19-4.34 (m,

2H), 3.28-3.38 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.39 (s, 12H)。

[0629] 步骤4: 将4-[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(520mg, 1.1mmol, 1.0eq.)与6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(204mg, 1.1mmol, 1.0eq.)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52mg, 0.056mmol, 0.05eq.)和 $(\text{t-Bu})_3\text{P HBF}_4$ (33mg, 0.11mmol, 0.1当量)合并。用 $\text{N}_2$ 吹扫容器。向容器中添加二噁烷(7.0mL)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.0M含水)(3.5mL, 7.0mmol)。将混合物在80°C下加热1h,然后冷却,并在EtOAc和 $\text{H}_2\text{O}$ 之间分配。将有机层浓缩并在硅胶上进行色谱,用30-100%的在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的EtOAc洗脱,得到期望的4-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg, 92%)。MS  $m/z$  482.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0630] 步骤5: 将4-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.0mmol)悬浮于在1,4-二噁烷(3mL, 12mmol)中的4.0M HCl中。将混合物搅拌30min,然后用 $\text{Et}_2\text{O}$ (10mL)稀释,并过滤。在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 和含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1M)之间分配固体。然后将有机层分离并浓缩。在硅胶上对残余物进行色谱,用0-10%的在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的MeOH(2N  $\text{NH}_3$ )洗脱。将纯化材料溶解于在MeOH(3mL)中的1.25M HCl中,之后去除挥发物,得到6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-2-(哌啶-4-基)苯并[d]噻唑盐酸盐(340mg, 72%)。

[0631] MS  $m/z$  382.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.49 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (dd,  $J=11.9, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (td,  $J=12.6, 3.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.09 (m, 2H)。

[0632] 使用以上实施例4所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

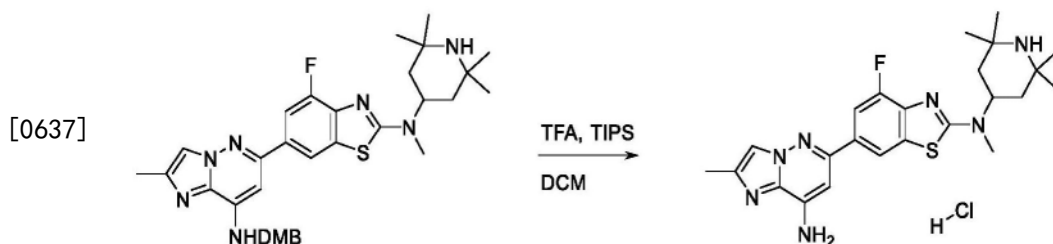
[0633]

化合物	数据
<b>78</b>	MS $m/z$ 354.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 8.42 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 3H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H).
<b>79</b>	MS $m/z$ 368.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 8.73 - 8.84 (m, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.65 - 3.73 (m, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 3.28 - 3.35 (m, 2H), 2.46 - 2.55 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 2H).
<b>126</b>	MS $m/z$ 385.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.04 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.32 - 3.42 (m, 3H), 2.91 (td, <i>J</i> = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 2.30 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.4 Hz, 2H), 1.96 - 2.04 (m, 2H).
<b>151</b>	MS $m/z$ 398.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.63 - 3.72 (m, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 2H).
<b>152</b>	MS $m/z$ 385.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 8.93 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 11.5, 1.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 3H), 3.14 (td, <i>J</i> = 12.6, 2.8 Hz, 2H), 2.50 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 2.35 (dd, <i>J</i> = 14.5, 2.8 Hz, 2H), 2.05 - 2.15 (m, 2H).
<b>167</b>	MS $m/z$ 397.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 8.61 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 2H).

化合物	数据
<b>168</b>	MS $m/z$ 411.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.60 (br. s., 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.00 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 3.52 - 3.60 (m, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.20 - 3.26 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.40 - 2.50 (m, 2H), 2.23 (br s, 2H).
<b>187</b>	MS $m/z$ 474.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.72 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=11.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 5.69 (s, 2H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 3.58 - 3.63 (m, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 2.61 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.45 - 2.53 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 2H).
<b>191</b>	MS $m/z$ 361.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.08 (s, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.55 - 3.65 (m, 3H), 3.23 - 3.30 (m, 2H), 2.43 - 2.51 (m, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 2H).
<b>195</b>	MS $m/z$ 460.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.41 (dd, $J=4.1, 0.9$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J=11.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 3.53 - 3.67 (m, 3H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 2H).
<b>219</b>	MS $m/z$ 412.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 1H), 3.37 - 3.44 (m, 2H), 3.04 - 3.11 (m, 2H), 2.52 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.26 - 2.34 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 2H).
<b>220</b>	MS $m/z$ 440.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.40 - 3.45 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 2.54 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.31 - 2.38 (m, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 2H).
<b>221</b>	MS $m/z$ 426.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 - 8.14 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.62 - 3.70 (m, 1H), 3.54 - 3.61 (m, 2H), 3.22 - 3.29 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.44 - 2.51 (m, 2H), 2.18 - 2.28 (m, 2H).
<b>230</b>	MS $m/z$ 393.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 1H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.11 - 3.17 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33 - 2.40 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 2H).
<b>249</b>	MS $m/z$ 368.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.88 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.11 - 8.17 (m, 1H), 7.61 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.55 - 3.69 (m, 3H), 3.23 - 3.31 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 - 2.52 (m, 2H), 2.18 - 2.28 (m, 2H).

[0635] 实施例5

[0636] 化合物201的制备



[0638] 将6-[8-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺(10mg, 0.016mmol, 1.0eq., 根据实施例3中的程序制备)和三异丙基硅烷(0.2mL)在 $CH_2Cl_2$ (1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h。然后将混合物浓缩,并用C18柱纯化,用在MeOH中的HCl处理后,得到6-(8-氨基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-4-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-2-胺盐酸盐(5.0mg, 61%)。

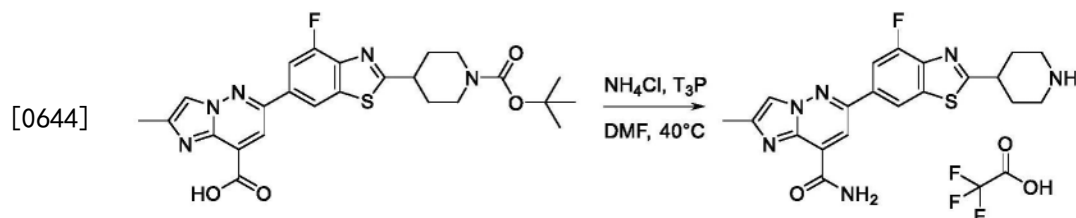
[0639] MS  $m/z$  468.4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.23 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.01-2.13 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.57 (s, 6H)。

[0640] 使用以上实施例5所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0641] <b>188</b>	MS $m/z$ 383.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=11.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.41-3.54 (m, 3H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.49 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.35 (dd, $J=14.3, 2.4$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J=12.0$ Hz, 2H)。
<b>189</b>	MS $m/z$ 384.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.41 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.79-7.89 (m, 1H), 7.30 (br s, 1H), 3.43-3.57 (m, 3H), 3.15 (td, $J=12.5, 2.5$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H)。

[0642] 实施例6

[0643] 化合物224的制备

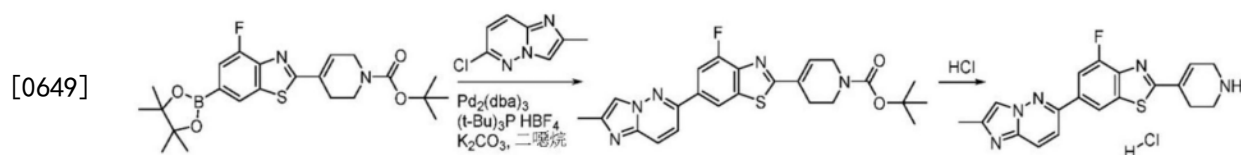


[0645] 向在DMF (0.5mL) 中的6-[2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-羧酸 (17mg, 0.033mmol, 1.0eq.) 溶液中添加TEA (20mg, 0.028mL, 0.20mmol, 6.0eq.), 在10min后, 添加氯化铵 (5.4mg, 0.10mmol, 3.0eq.), 之后添加在DMF中的1-丙烷膦酸酐 (50质量%) (63mg, 0.10mmol, 3.0eq.)。将混合物在40°C下搅拌过夜, 然后用含水 $K_2CO_3$ 碱化, 过滤, 将固体收集, 并进一步在C18上纯化, 得到6-[4-氟-2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺; 2,2,2-三氟乙酸 (10.0mg, 57%)。

[0646] MS  $m/z$  411.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.50 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=11.3$  Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 3H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H)。

[0647] 实施例7

[0648] 化合物44的制备



[0650] 步骤1: 将4-[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (在实施例4步骤2中制备, 66mg, 0.14mmol, 1.2eq.)、6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (20mg, 0.12mmol, 1.0eq.)、 $Pd_2(dba)_3$  (5.5mg, 0.0060mmol, 0.05eq.)、 $(t-Bu)_3P HBF_4$  (3.5mg, 0.012mmol, 0.10eq.) 和 $K_2CO_3$  (2.0M

含水) (0.18mL, 0.36mmol, 3.0eq.) 在二噁烷 (1.0mL) 中的混合物在 100°C 下搅拌 1h。然后将反应混合物冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 并浓缩。在硅胶上用在二氯甲烷中的甲醇 (0 至 8% 梯度) 纯化残余物, 得到 4-[4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (59mg, 100%)。MS  $m/z$  466.2  $[M+H]^+$ 。

[0651] 步骤2: 向在二噁烷 (0.2mL) 中的 4-[4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (15mg, 0.032mmol, 1.0eq.) 悬浮液中添加 HCl (4M, 在二噁烷中) (1.0mL)。将混合物在室温下搅拌 1h, 然后用醚稀释, 并过滤, 得到 4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐 (12mg, 85%)。

[0652] MS  $m/z$  366.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.70 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.80 (d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 8.49 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J=12.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.37 (d,  $J=4.4$ Hz, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

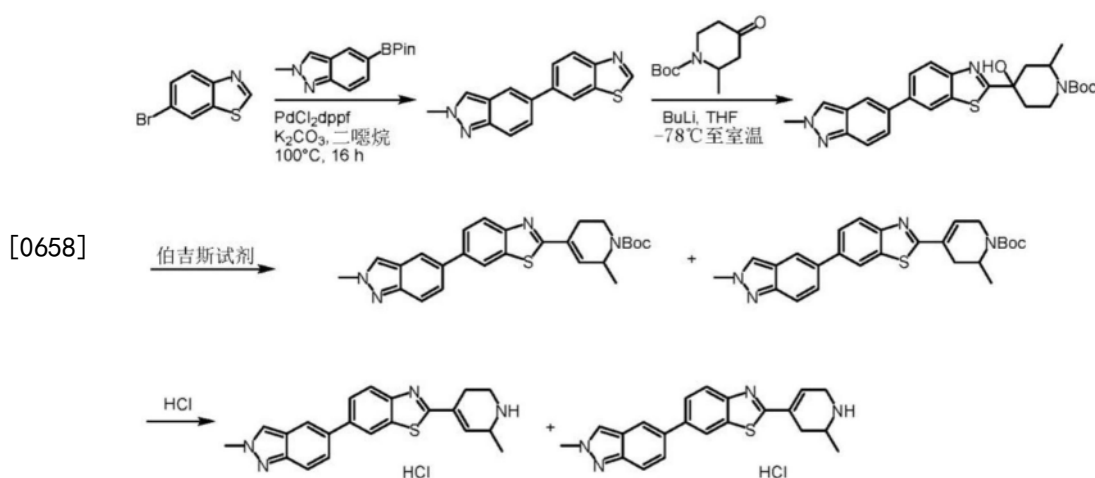
[0653] 使用以上实施例7所述的程序, 通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物, 获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
<b>1</b>	MS $m/z$ 347.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.62 - 7.73 (m, 2H), 6.83 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 2.96 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.59 (br s, 2H).
<b>18</b>	MS $m/z$ 361.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.09 (br s, 2H), 8.43 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.91 (br s, 2H), 3.40 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.58 (s, 3H).
[0654] <b>46</b>	MS $m/z$ 380.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.57 (br s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.03 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 3.82 (br s, 2H), 3.24 - 3.35 (m, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
<b>53</b>	MS $m/z$ 380.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.57 (br s, 2H), 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.37 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.85 - 2.95 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).
<b>71</b>	MS $m/z$ 379.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.56 (br s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.36 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=12.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.80 - 6.86 (m, 1H), 3.88 - 3.92 (m, 2H), 3.24 - 3.33 (m, 2H), 2.87 (br. s., 2H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (d, $J=0.9$ Hz, 3H).

化合物	数据
<b>72</b>	MS $m/z$ 365.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.22 - 9.35 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71 (dd, $J$ = 12.3, 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.78 - 3.85 (m, 2H), 3.25 - 3.33 (m, 2H), 2.87 (br s, 2H).
<b>102</b>	MS $m/z$ 390.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.37 - 8.42 (m, 1H), 8.23 - 8.28 (m, 1H), 8.05 - 8.08 (m, 1H), 7.97 - 8.00 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.86 - 3.93 (m, 2H), 3.41 - 3.46 (m, 2H), 3.00 - 3.06 (m, 2H).
<b>145</b>	MS $m/z$ 396.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.72 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J$ = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.04 (d, $J$ = 3.2 Hz, 2H), 3.58 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.15 (d, $J$ = 1.9 Hz, 2H), 2.64 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H).

[0656] 实施例8

[0657] 化合物65和化合物67的制备



[0659] 步骤1: 将6-溴苯并[d]噻唑 (2.12g)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑 (1.2eq.)、 $PdCl_2dppf$  (0.1eq.) 和  $K_2CO_3$  (2.5eq.) 在二噁烷和水中的混合物在  $100^\circ C$  下在  $N_2$  气氛下加热 16h, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层分离, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 得到 6-(2-甲基-2H-吲唑-5-基) 苯并[d]噻唑 (1.3g, 48%)。MS  $m/z$  266.1, 268.1  $[M+H]^+$ 。

[0660] 步骤2: 在  $-78^\circ C$  下, 向在 THF 中的 6-(2-甲基-2H-吲唑-5-基) 苯并[d]噻唑 (700mg) 溶液中缓慢添加在己烷中的  $n-BuLi$  (3.0eq.) 溶液。在 30min 后, 添加在 THF 中的 2-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.0eq.) 溶液, 并使温度经 16h 缓慢升至室温。将混合物用饱和  $NH_4Cl$  溶液处理, 并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并, 经硫酸钠干燥并蒸发。通过硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到 4-羟基-2-甲基-4-(6-(2-甲基-2H-吲唑-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.56g, 43%)。MS  $m/z$  479.2  $[M+H]^+$ 。

[0661] 步骤3: 将 4-羟基-2-甲基-4-(6-(2-甲基-2H-吲唑-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.56g) 和 Burgess 试剂 (2.0eq.) 在 THF 中的混合物在  $90^\circ C$  下搅拌 48h, 然后冷却, 用冰水稀释, 并用浓氢氧化铵碱化。用乙酸乙酯萃取混合物。将有机萃取物合并, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到 6-甲基-4-(6-(2-甲基-2H-吲唑-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯和 2-甲基-4-(6-(2-甲基-2H-吲唑-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (410mg, 76%) 的混



合物。MS  $m/z$  461.2  $[M+H]^+$ 。

[0662] 步骤4: 将6-甲基-4-(6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯和2-甲基-4-(6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的混合物(300mg)在于二噁烷中的4.0N HCl中搅拌16h,然后浓缩,并经手性制备型-HPLC和C18制备型-HPLC纯化残余物,得到2-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑盐酸盐(21mg)。

[0663] MS  $m/z$  361.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.81-9.93 (m, 1H), 9.25-9.38 (m, 1H), 8.45 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 8.02-8.12 (m, 2H), 7.87 (dd,  $J=8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 4.20 (br s, 3H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.20-3.33 (m, 1H), 2.93 (br s, 2H), 1.47 (d,  $J=7.3$ Hz, 3H)

[0664] 和2-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑盐酸盐(11mg)。

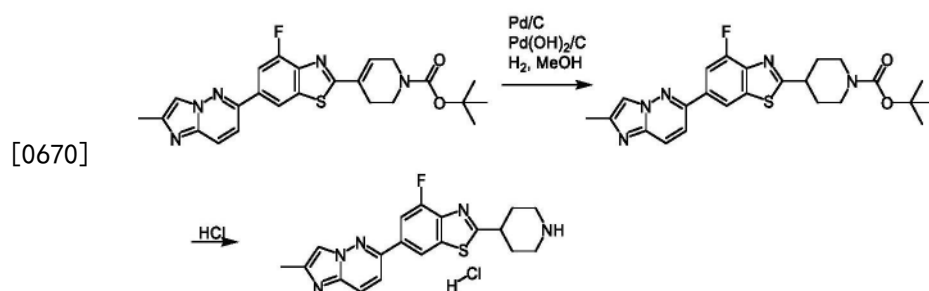
[0665] MS  $m/z$  361.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.73-9.83 (m, 1H), 9.46-9.56 (m, 1H), 8.44 (d,  $J=1.9$ Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.89 (br s, 2H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.11 (d,  $J=14.8$ Hz, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H)。

[0666] 使用以上实施例8所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0667] <b>56</b>	MS $m/z$ 361.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 6.97 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.16 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.08 - 3.13 (m, 2H), 3.01 - 3.07 (m, 2H), 2.64 (d, $J=4.1$ Hz, 2H)。

[0668] 实施例9

[0669] 化合物45的制备



[0671] 步骤1: 向在MeOH(30mL)中的4-[4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(根据实施例7步骤1制备, 48mg, 0.10mmol, 1.0eq.)溶液中添加10%Pd/C(40mg, 0.038mmol, 0.36eq.)和10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(30mg, 0.021mmol, 0.21eq.),之后添加一滴1N HCl。将混合物在帕尔振荡器中在H<sub>2</sub>气氛下在50psi下振荡16h。LC/MS指示完全反应。将混合物通过硅藻土过滤,浓缩,并在硅胶上用在二氯甲烷中的甲醇(0至6%梯度)纯化,得到4-[4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(39mg, 81%)。MS  $m/z$  468.1  $[M+H]^+$ 。

[0672] 步骤2:向在二噁烷(0.2mL)中的4-[4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(15mg,0.032mmol,1.0eq.)悬浮液中添加HCl(4M,在二噁烷中)(1.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后用醚稀释,并过滤,得到4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐(25mg,74%)。

[0673] MS  $m/z$  368.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.33 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.82 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J=11.8, 1.1$  Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.31 (d,  $J=12.3$  Hz, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H)。

[0674] 使用以上实施例9所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
2	MS $m/z$ 349.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.16 (s, 2H), 7.87 - 7.94 (m, 2H), 7.73 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=3.5$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.41 - 3.50 (m, 3H), 3.13 (td, $J=12.5, 2.7$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J=12.0$ Hz, 2H).
22	MS $m/z$ 363.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.93 - 9.11 (m, 1H), 8.72 - 8.90 (m, 1H), 8.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.39 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.03 - 3.14 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.29 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.05 (d, $J=11.3$ Hz, 2H).
42	MS $m/z$ 363.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.37 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.40 - 8.45 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.33 (br s, 1H), 3.10 - 3.27 (m, 3H), 2.41 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.24 - 2.33 (m, 2H), 1.89 - 2.05 (m, 3H).
52	MS $m/z$ 405.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.29 (s, 1H), 8.26 - 8.27 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 7.82 - 7.86 (m, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.69 - 3.81 (m, 1H), 2.11 - 2.21 (m, 2H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).
58	MS $m/z$ 363.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.94 - 9.71 (m, 2H), 8.43 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 2.51 (br s, 2H), 2.23 - 2.36 (m, 2H), 2.05 (dd, $J=12.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).
66	MS $m/z$ 406.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.74 - 8.99 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.43 - 4.58 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.35 - 3.43 (m, 2H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 1.85 - 1.98 (m, 3H), 1.29 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).
70	MS $m/z$ 368.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.65 - 8.78 (m, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 1H), 8.29 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.69 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 2.97 - 3.08 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 2H).

[0675]

[0676]

化合物	数据
<b>73</b>	MS $m/z$ 367.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.96 - 9.07 (m, 1H), 8.69 - 8.83 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.13 (m, 1H), 7.76 (dd, $J$ = 12.3, 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 1H), 7.68 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.38 - 3.43 (m, 2H), 3.03 - 3.15 (m, 2H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.00 - 2.12 (m, 2H).
<b>82</b>	MS $m/z$ 349.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.91 (s, 1H), 8.41 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J$ = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 3.25 (br. s., 1H), 3.08 (d, $J$ = 12.3 Hz, 2H), 2.68 (t, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (d, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 1.72 (dd, $J$ = 12.0, 3.5 Hz, 2H).
<b>83</b>	MS $m/z$ 367.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.55 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.99 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 4.23 (br. s., 3H), 3.22 (br s, 1H), 3.05 (d, $J$ = 10.1 Hz, 2H), 2.64 (t, $J$ = 11.0 Hz, 2H), 2.04 (d, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 1.69 (d, $J$ = 10.4 Hz, 2H).
<b>84</b>	MS $m/z$ 374.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.71 (s, 2H), 8.53 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, $J$ = 1.6 Hz, 2H), 8.33 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J$ = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (d, $J$ = 12.6 Hz, 2H), 3.05 - 3.17 (m, 2H), 2.31 (d, $J$ = 12.6 Hz, 2H), 1.95 - 2.06 (m, 2H).
<b>85</b>	MS $m/z$ 377.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.38 (br s, 2H), 7.98 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 18.6 Hz, 2H), 7.42 (br s, 1H), 4.20 (br s, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.94 - 3.10 (m, 4H), 2.62 (t, $J$ = 10.4 Hz, 2H), 2.03 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H), 1.67 (d, $J$ = 11.0 Hz, 2H), 1.37 (br s, 3H).
<b>94</b>	MS $m/z$ 363.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 15.14 - 15.48 (m, 2H), 9.39 (br. s., 1H), 9.28 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.93 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 3.54 (t, $J$ = 11.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.41 (m, 2H), 3.08 (q, $J$ = 11.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (d, $J$ = 12.9 Hz, 2H), 2.04 - 2.18 (m, 2H).
<b>95</b>	MS $m/z$ 349.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 15.18 (br s, 2H), 9.23 (br s, 1H), 9.11 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 - 8.13 (m, 2H), 7.81 - 7.95 (m, 3H), 3.48 - 3.60 (m, 1H), 3.38 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H), 3.00 - 3.14 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.29 (d, $J$ = 12.6 Hz, 2H), 2.00 - 2.17 (m, 2H).
<b>97</b>	MS $m/z$ 350.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.19 - 9.28 (m, 1H), 9.08 - 9.18 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, $J$ = 9.8 Hz, 1H), 8.28 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 3.58 (t, $J$ = 11.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.43 (m, 2H), 3.02 - 3.13 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.26 - 2.34 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 2H).
<b>103</b>	MS $m/z$ 396.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.23 (s, 1H), 7.95 (dd, $J$ = 13.9, 1.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 3H), 3.03 - 3.11 (m, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 1.97 - 2.11 (m, 2H).
<b>104</b>	MS $m/z$ 392.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.57 - 3.66 (m, 3H), 3.23 - 3.31 (m, 2H), 2.44 - 2.52 (m, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 2H).

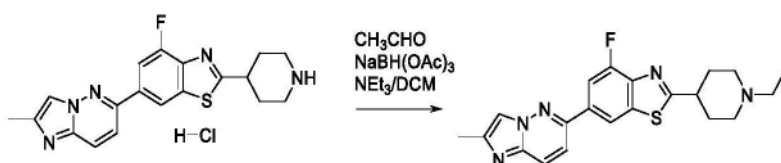
[0677]

化合物	数据
<b>112</b>	MS $m/z$ 350.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.46 (s, 1H), 8.00 - 8.08 (m, 2H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 3.00 - 3.08 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 2.02 - 2.08 (m, 2H), 1.62 - 1.74 (m, 2H).
<b>113</b>	MS $m/z$ 367.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.02 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.18 (m, 2H), 7.92 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 2H), 3.27 - 3.25 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.43 - 2.52 (m, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 2H).
<b>114</b>	MS $m/z$ 363.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.61 (d, $J$ = 10.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (d, $J$ = 12.3 Hz, 2H), 1.96 - 2.08 (m, 2H).
<b>115</b>	MS $m/z$ 377.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.51 (d, $J$ = 10.1 Hz, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.44 (d, $J$ = 9.5 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.63 - 3.73 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 2.23 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 2.16 (d, $J$ = 13.2 Hz, 1H), 1.94 - 2.10 (m, 2H), 1.45 (d, $J$ = 3.2 Hz, 6H).
<b>139</b>	MS $m/z$ 364.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.18 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 1H), 8.17 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 3.02 - 3.14 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.24 - 2.35 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 2H).
<b>144</b>	MS $m/z$ 382.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.57 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 3.46 - 3.51 (m, 1H), 3.31 - 3.38 (m, 2H), 3.11 - 3.16 (m, 2H), 2.55 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 1.32 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H).
<b>156</b>	MS $m/z$ 350.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.12 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 2.81 - 2.89 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 - 2.27 (m, 2H), 1.85 - 1.97 (m, 2H).
<b>166</b>	MS $m/z$ 408.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.55 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (d, $J$ = 0.9 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (dd, $J$ = 11.7, 1.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.88 (m, 1H), 3.50 - 3.65 (m, 2H), 3.23 - 3.49 (m, 2H), 2.96 - 3.15 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.19 - 2.33 (m, 2H), 2.05 - 2.17 (m, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 2H).
<b>169</b>	MS $m/z$ 350.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.96 - 9.00 (m, 2H), 8.62 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 2.91 - 2.99 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 2H), 1.92 - 2.04 (m, 2H).
<b>190</b>	MS $m/z$ 377.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.95 - 9.71 (m, 2H), 8.42 - 8.46 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J$ = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.48 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 1.77 - 2.14 (m, 2H), 1.31 - 1.50 (m, 6H).

[0678] 实施例10

[0679] 化合物106的制备

[0680]



[0681] 向4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐(根据实施例9步骤2制备, 100mg, 0.25mmol, 1.0eq.) 在 $CH_2Cl_2$  (5.0mL) 中的混合物中添加

NEt<sub>3</sub> (25mg, 0.035mL, 0.25mmol, 1.0eq.) ,之后添加乙醛 (0.36mL, 2.5mmol, 10eq.) ,之后添加NaBH(OAc)<sub>3</sub> (160mg, 0.74mmol, 3.0eq.) 。将混合物在室温下搅拌2h,此后LC/MS显示完全转化。将混合物用含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>处理,然后用乙酸乙酯萃取,干燥,并浓缩。在硅胶上用在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的甲醇 (3%至20%梯度) 纯化残余物,得到2-(1-乙基-4-哌啶基)-4-氟-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,3-苯并噻唑 (80mg, 82%)。

[0682] MS *m/z* 396.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.26 (d, *J*=1.3Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=9.5Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=9.5Hz, 1H), 3.51 (d, *J*=5.4Hz, 3H), 3.28 (br s, 1H), 3.18 (d, *J*=10.1Hz, 2H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.01-2.41 (m, 6H), 1.14-1.25 (m, 3H)。

[0683] 使用以上实施例10所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
3	MS <i>m/z</i> 361.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8.28 (s, 2H), 8.01 - 8.08 (m, 2H), 7.83 - 7.88 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.76 - 6.81 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.96 - 4.19 (m, 2H), 3.47 - 3.79 (m, 2H), 3.13 - 3.25 (m, 2H), 3.07 (s, 3H).
6	MS <i>m/z</i> 361.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 11.00 - 11.13 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.74 - 3.83 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 3.23 - 3.35 (m, 1H), 2.93 - 3.05 (m, 1H), 2.87 (m, 4H).
9	MS <i>m/z</i> 363.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8.23 - 8.33 (m, 2H), 7.98 - 8.07 (m, 2H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.58 (m, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.51 (br s., 2H), 2.13 - 2.28 (m, 2H).

[0684]

[0685]

化合物	数据
<b>10</b>	MS $m/z$ 363.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.97 - 9.35 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 3H), 7.62 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.32 - 3.48 (m, 2H), 2.99 (br. s., 2H), 2.79 - 2.88 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 2H), 1.71 - 1.85 (m, 2H).
<b>92</b>	MS $m/z$ 382.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.27 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.11 - 3.38 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.10 - 2.53 (m, 9H).
<b>107</b>	MS $m/z$ 396.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.25 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=11.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 2.75 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.56 (d, $J=0.6$ Hz, 3H), 2.44 (br. s., 3H), 2.04 - 2.40 (m, 8H).
<b>108</b>	MS $m/z$ 420.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 7.93 (s, 1H), 7.88 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=0.9$ Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 4.37 - 4.58 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.19 - 3.34 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.55 (br. s., 5H), 2.22 - 2.45 (m, 1H), 1.96 (d, $J=10.4$ Hz, 3H), 1.37 (br. s., 3H).
<b>330</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 422.1; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.14 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.95 (m, 2H), OH质子未观测到.
<b>332</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 440.2; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 13.79 (s, 1H), 12.69 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.05 (d, $J=12$ Hz, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 5H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.81 (m, 2H).
<b>336</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 412.0; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.64 - 5.51 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.30 - 3.54 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2 NH和OH质子未观测到.
<b>339</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 434.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.45 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.49 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J=11.6, 11.1$ Hz, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 5H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.24 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), NH质子未观测到.
<b>340</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 434.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.42 - 11.05 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 4H), 3.27 - 3.06 (m, 2H), 2.82 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.35 - 1.98 (m, 4H), 1 NH未观测到.
<b>342</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 412.2; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 5.10 (d, $J=53.2$ Hz, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.95 - 2.74 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), NH质子未观测到.

[0686]

化合物	数据
343	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 494.3; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 旋转异构体的2:1混合物 $\delta$ : 11.08 (br s, 0.3H), 10.93 (br s, 0.7H), 9.09 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 5.58 (bs, 0.3H), 5.12 (s, 0.7H), 4.70 – 4.59 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 3H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 3H).
347	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 434.3; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.50 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.90 – 7.75 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.61 – 4.04 (m, 1H), 4.02 – 3.53 (m, 3H), 3.49 – 3.23 (m, 2H), 3.26 – 2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.12 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 1.97 – 1.76 (m, 1H), NH质子未观测到.
351	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 450.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.29 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 3.33 – 3.07 (m, 4H), 2.69 (d, $J=4.0$ Hz, 6H), 2.22 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1 NH质子未观测到.
352	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 422.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.81 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 5.02 (br s, 1H), 3.52 – 3.33 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.06 – 1.86 (m, 4H), NH和OH质子未观测到.
360	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 450.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.03 – 4.90 (m, 1H), 3.47 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 3.33 – 3.08 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 1.98 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), NH质子未观测到.
364	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 422.3; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.40 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 4.80 (br s, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.78 (q, $J=9.4$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J=4.8$ Hz, 6H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 1 NH质子未观测到.
366	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 408.0; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.83 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 – 1.94 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 2 NH和OH质子未观测到.
369	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 434.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 旋转异构体的1:1混合物 $\delta$ : 11.19 – 10.61 (m, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.79 – 4.48 (m, 1H), 3.86 – 3.59 (m, 3H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 3H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 2.44 – 2.23 (m, 2H), 2.21 – 2.03 (m, 1H), 1.96 (d, $J=14.9$ Hz, 1H).
370	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 434.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.93 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 2.81 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.16 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), NH质子未观测到.



[0687]

化合物	数据
372	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 452.3; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 旋转异构体的1:1混合物 $\delta$ : 9.08 (s, 0.5H), 9.07 (s, 0.5H), 8.30 (s, 2H), 7.77 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.41 (br s, 0.5H), 4.22 (br s, 0.5H), 4.15 – 3.89 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.60 – 3.32 (m, 4H), 3.17 (s, 1.5H), 3.01 (s, 1.5H), 2.72 – 2.15 (m, 3H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), NH和OH质子未观测到.
373	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 393.9; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.82 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 4.50 (br s, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.77 – 2.55 (m, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 1H), NH和OH质子未观测到.
375	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 408.1; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.91 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.36 – 2.14 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), NH和OH质子未观测到.
382	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 426.0; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.88 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 2H), 5.53 – 5.30 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.98 – 2.73 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), NH未观测到.
383	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 448.0; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.93 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.25 – 2.90 (m, 5H), 2.45 – 2.22 (m, 1H), 2.10 – 1.60 (m, 6H), 1.00 – 0.20 (m, 4H), NH和OH质子未观测到.
384	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 453.9; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.91 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 4.61 (d, $J=47.2$ Hz, 2H), 3.35 – 2.65 (m, 8H), 2.44 – 2.15 (m, 2H), 2.06 – 1.72 (m, 4H), NH和OH质子未观测到.
385	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 424.2; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.91 (s, 1H), 8.34 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.8, 6.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 4.37 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), NH质子未观测到.
388	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 420.3; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.75 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 5.03 – 4.95 (m, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.10 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), NH和OH质子未观测到.
390	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 420.3; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.67 (br s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.43 – 4.26 (m, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.12 (br s, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (br s, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), NH和OH质子未观测到.

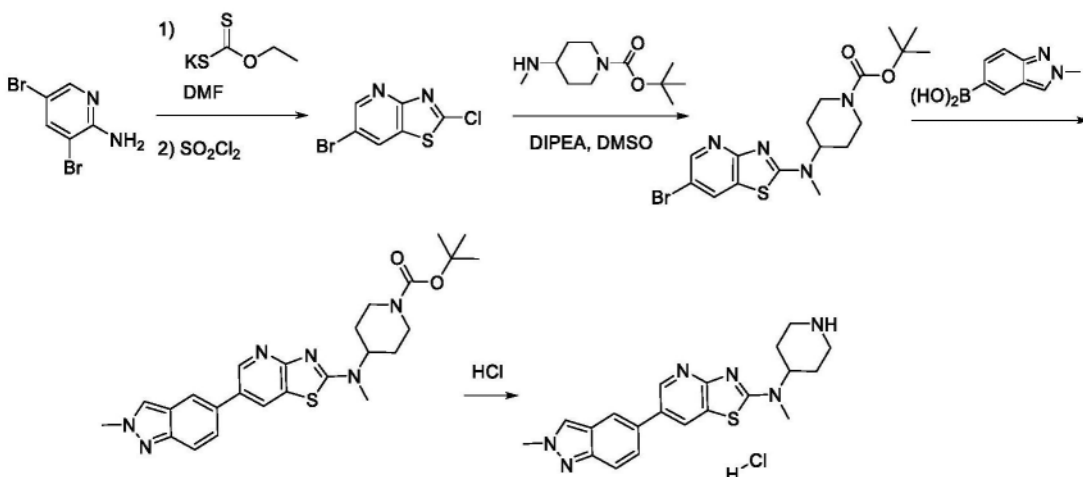


[0688]

化合物	数据
391	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 426.0; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.82 (s, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 2H), 7.90 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.44 – 2.24 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), NH质子未观测到.
392	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 451.9; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 4.14 (d, $J$ = 30.8 Hz, 4H), 3.40 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 3.00 (t, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (d, $J$ = 13.6 Hz, 2H), 1.92 (t, $J$ = 12.0 Hz, 2H), NH或OH质子未观测到.
393	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 450.0; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.98 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 2.27 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (t, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 0.86 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H), NH和OH质子未观测到.
395	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 436.4; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.87 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 4.80 (br s, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.48 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H), NH和OH质子未观测到.
397	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 436.4; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.80 (s, 1H), 8.12 – 8.00 (m, 2H), 7.90 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.57 – 3.46 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.30 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.60 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H), NH和OH质子未观测到.
399	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 451.9; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 14.50 – 13.45 (br s, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.46 – 7.98 (br s, 2H), 7.88 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.01 (d, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 2.43 (t, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (t, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), NH 质子未观测到.

[0689] 实施例11

[0690] 化合物12的制备



[0691]

[0692] 步骤1: 将3,5-二溴吡啶-2-胺 (2.5g, 9.92mmol, 1.00eq.) 和乙氧基硫代甲酰基硫烷基钾 (ethoxycarbonylsulfanylpotassium) (3.8g, 24mmol, 2.4eq.) 在DMF (12mL) 中的混合物在130°C下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 用1N HCl (75mL) 稀释, 并在室温下搅拌1h。将所得固体过滤, 用水洗涤, 并干燥。将所得材料悬浮在二氯甲烷 (15mL) 中, 并缓慢添加SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14g, 8.5mL, 100mmol, 10eq.)。在2h后, 在0°C下, 缓慢添加水以淬灭反应。

将所得沉淀通过过滤收集,并干燥,得到6-溴-2-氯-噻唑并[4,5-b]吡啶(1.7g,69%)。

[0693]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.79(br s, 1H), 8.33(s, 1H)。

[0694] 步骤2: 将6-溴-2-氯-噻唑并[4,5-b]吡啶(250mg, 1.0mmol, 1.0eq.)、4-(甲基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(260mg, 1.2mmol, 1.2eq.)和DIPEA(200mg, 0.26mL, 1.5mmol, 1.5eq.)在DMSO(2.0mL)中的混合物在100℃下搅拌1h。LC/MS指示完全反应。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥并浓缩。在硅胶上用在己烷中的乙酸乙酯(5%至15%梯度)纯化残余物,得到4-[(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(280mg, 65%)。

[0695]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.41(d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.96(d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.74(m, 1H), 4.15-4.41(m, 2H), 3.04(s, 3H), 2.75-2.93(m, 2H), 1.82(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 1.63-1.77(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

[0696] 步骤3: 将4-[(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(75mg, 0.18mmol, 1.0eq.)、(2-甲基吡唑-5-基)硼酸(37mg, 0.21mmol, 1.2eq.)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16mg, 0.018mmol, 0.10eq.)、 $(t\text{-Bu})_3\text{P} \cdot \text{HBF}_4$ (10mg, 0.035mmol, 0.20eq.)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.0M含水)(0.26mL, 0.53mmol, 3.0eq.)在二噁烷(1.0mL)中的混合物在90℃下搅拌1h,然后用乙酸乙酯稀释,并用盐水洗涤,干燥并浓缩。在硅胶上用在二氯甲烷中的乙酸乙酯(0至20%梯度)纯化残余物,得到4-[甲基-[6-(2-甲基吡唑-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。MS  $m/z$  479.4[M+H] $^+$ 。

[0697] 步骤4: 向在二噁烷(0.25mL)中的4-[甲基-[6-(2-甲基吡唑-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(30mg, 0.063mmol, 1.0eq.)溶液中添加HCl(4M, 在二噁烷中)(1.0mL)。然后将混合物在室温下搅拌1h,然后用醚稀释,过滤并干燥,得到N-甲基-6-(2-甲基吡唑-5-基)-N-(4-哌啶基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐。

[0698] MS  $m/z$  379.3[M+H] $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.05-9.18(m, 2H), 9.03(br s, 1H), 8.72(d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.48(s, 1H), 8.13(d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.65(dd,  $J=9.1, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.21(s, 3H), 3.43(d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2H), 3.19(m, 6H), 2.17-2.28(m, 2H), 1.97(d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 2H)。

[0699] 使用以上实施例11所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

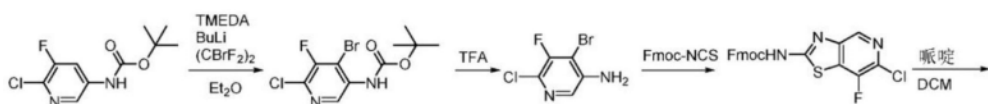
化合物	数据
13	MS $m/z$ 393.3 [M+H] $^+$ ; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 9.12 - 9.28 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (d, $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 4.21 (br s, 4H), 3.39 - 3.46 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (d, $J=11.3\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (s, 3H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 1.90 - 2.00 (m, 2H)。
14	MS $m/z$ 379.3 [M+H] $^+$ ; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 10.34 - 10.44 (m, 1H), 9.06 - 9.22 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 4.21 (br s, 4H), 3.33 - 3.40 (m, 2H), 3.09 (d, $J=10.7\text{Hz}$ , 2H), 2.58 (s, 3H), 2.14 - 2.24 (m, 2H), 1.84 - 1.95 (m, 2H)。
15	MS $m/z$ 365.3 [M+H] $^+$ ; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 10.47 (br s, 1H), 9.09 - 9.28 (m, 2H), 9.02 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (br s, 4H), 3.31 - 3.38 (m, 2H), 3.08 (d, $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.18 (d, $J=11.0\text{Hz}$ , 2H), 1.90 (d, $J=9.8\text{Hz}$ , 2H)。

[0700]

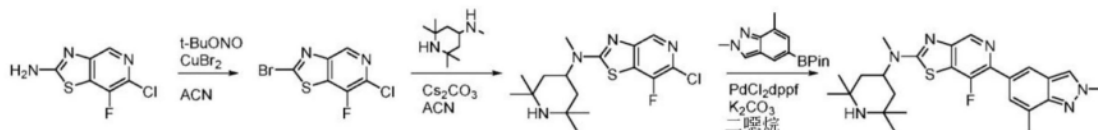
化合物	数据
[0701]	<b>16</b> MS $m/z$ 435.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (dd, $J=1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.56 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.46 - 4.76 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.84 (dd, $J=12.3, 3.5$ Hz, 2H), 1.46 - 1.56 (m, 2H), 1.41 (br s, 6H), 1.27 (br s, 6H).
	<b>17</b> MS $m/z$ 449.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.68 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 4.42 - 4.80 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.12 - 3.19 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.83 (dd, $J=12.6, 3.5$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J=18.6$ Hz, 2H), 1.36 - 1.43 (br s, 6H), 1.26 (br s, 6H).

[0702] 实施例12

[0703] 化合物101的制备



[0704]



[0705] 步骤1:在-78℃下,向在Et<sub>2</sub>O (10mL) 中的N-(6-氯-5-氟-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 2.0mmol, 1.0eq.) 和TMEDA (710mg, 0.93mL, 6.1mmol, 3.0eq.) 的溶液中逐滴添加BuLi (1.6M, 在己烷中) (3.8mL, 6.1mmol, 3.0eq.), 同时维持低于-60℃的温度。溶液变成紫色。在完全添加后,使温度升至-20℃,将混合物在该温度下搅拌90min,并形成混浊混合物。将混合物再次冷却至-78℃,向其中逐滴添加C<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>4</sub> (1700mg, 0.77mL, 6.4mmol, 3.1eq.), 并使温度经1h缓慢升至室温。采用1N HCl (5.0mL) 和冰水淬灭反应。将混合物用醚稀释,用水、碳酸氢钠和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩,得到固体N-(4-溴-6-氯-5-氟-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(660mg, 100%), 其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0706] 步骤2:向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0mL) 中的N-(4-溴-6-氯-5-氟-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(660mg, 2.0mmol, 1.0eq.) 溶液中添加TFA (5.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后浓缩,并用乙酸乙酯处理。将混合物用含水碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥并浓缩,得到4-溴-6-氯-5-氟-吡啶-3-胺,其不进一步纯化即使用。

[0707] 步骤3:将4-溴-6-氯-5-氟-吡啶-3-胺(108mg, 0.479mmol, 1.00eq.) 和2-(9H-芴-9-基氧基)乙酰基异硫氰酸酯(148mg, 0.527mmol, 1.10eq.) 在丙酮(1.0mL) 中的混合物在50℃下搅拌过夜,然后冷却,用醚处理,并过滤,得到呈固体的N-(6-氯-7-氟-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯。MS  $m/z$  426.2, 428.3  $[M+H]^+$ 。

[0708] 步骤4:向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0mL) 中的N-(6-氯-7-氟-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯(210mg, 0.49mmol, 1.0eq.) 悬浮液中添加哌啶(427mg, 0.5mL, 4.9mmol, 10eq.), 并将混合物在室温下搅拌2h。LC/MS显示完全反应。将混合物用乙酸乙酯稀释,用含水NH<sub>4</sub>Cl和盐水洗涤,干燥,然后浓缩。在硅胶上用在二氯甲烷中的甲醇(0至10%梯度)纯化残余物,得到6-氯-7-氟-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(100mg, 100%),  $^1H$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.52 (s, 1H)。

[0709] 步骤5:向在乙腈(3.0mL) 中的6-氯-7-氟-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(100mg,

0.49mmol, 1.0eq.) 悬浮液中添加亚硝酸叔丁酯(110mg, 0.13mL, 0.98mmol, 2.0eq.), 之后添加溴化铜(120mg, 0.54mmol, 1.1eq.)。将固体缓慢溶解, 并将混合物在60℃下搅拌1h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用NH<sub>4</sub>Cl和盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。将残余物用在己烷中的乙酸乙酯纯化, 以几乎定量的产率得到2-溴-6-氯-7-氟-噻唑并[4,5-c]吡啶。

[0710] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.82 (d, J=0.9Hz, 1H)。

[0711] 步骤6: 将2-溴-6-氯-7-氟-噻唑并[4,5-c]吡啶(32mg, 0.12mmol, 1.0eq.)、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺;二盐酸盐(32mg, 0.13mmol, 1.1eq.)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(160mg, 0.48mmol, 4.0eq.)在乙腈(0.5mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 过滤并蒸发, 得到6-氯-7-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(45mg, 110%), 其不进一步纯化即用于下一步骤中。

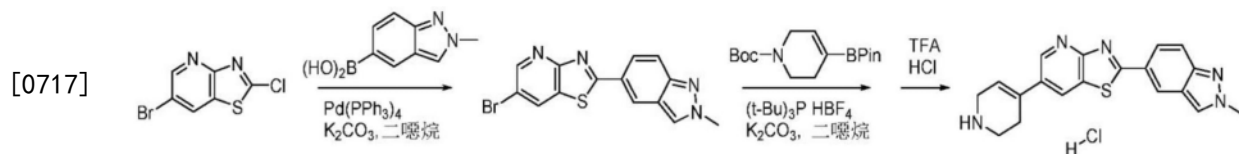
[0712] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.32 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.21-4.46 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.71 (dd, J=12.6, 3.5Hz, 2H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.15 (s, 6H)。

[0713] 步骤7: 将6-氯-7-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(39mg, 0.11mmol, 1.0eq.)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(45mg, 0.16mmol, 1.5eq.)、PdCl<sub>2</sub>dppf DCM络合物(9.0mg, 0.011mmol, 0.1eq.)和含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0M, 0.16mL, 3.0eq.)在二噁烷(1.0mL)中的混合物在100℃下加热过夜, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在碱性氧化铝上用在己烷中的乙酸乙酯(10%至100%梯度)纯化, 之后用在二氯甲烷中的甲醇(0至10%梯度)纯化, 得到6-(2,7-二甲基吡啶-5-基)-7-氟-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(7.0mg, 14%)。

[0714] MS m/z 467.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.29 (br. s., 4H), 3.16 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.89 (d, J=11.7Hz, 2H), 1.50-1.85 (m, 14H)。

### [0715] 实施例13

#### [0716] 化合物19的制备



[0718] 步骤1: 将6-溴-2-氯-噻唑并[4,5-b]吡啶(500mg, 2.0mmol, 1.0eq.)、(2-甲基吡啶-5-基)硼酸(390mg, 2.2mmol, 1.1eq.)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(230mg, 0.20mmol, 0.10eq.)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0M含水)(3.0mL, 6.0mmol, 3.0eq.)在二噁烷(8.0mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。然后将混合物用水处理, 用HCl酸化, 并过滤。将滤饼用乙腈和醚洗涤, 然后干燥, 得到6-溴-2-(2-甲基吡啶-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶(100mg, 14%), 其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0719] 步骤2: 将6-溴-2-(2-甲基吡啶-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.29mmol, 1.0eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(110mg, 0.35mmol, 1.2eq.)、(t-Bu)<sub>3</sub>P HBF<sub>4</sub>(8.5mg, 0.029mmol, 0.10eq.)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0M含水)(0.43mL, 0.87mmol, 3.0eq.)在二噁烷(1.0mL)中的混合物在100℃下搅拌2h, 然

后冷却,用水稀释,并过滤。用乙腈和醚洗涤滤饼。将固体用TFA处理,浓缩,通过C18 ISCO纯化,并进一步用制备型-HPLC纯化,用在醚中的HCl处理后,得到2-(2-甲基吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(22mg,20%)。

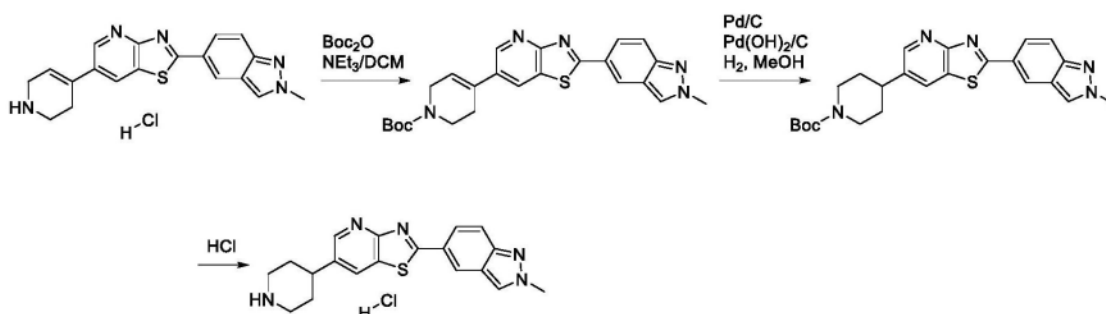
[0720] MS  $m/z$  348.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.30 (br s, 2H), 8.79 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J=11.7$  Hz, 2H), 7.96 (dd,  $J=9.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.74 (br s, 2H), 3.23-3.36 (m, 2H), 2.75 (br s, 2H)。

[0721] 使用以上实施例13所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0722] 335	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 376.2; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.15-9.28 (m, 1H), 8.21-8.29 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 2H), 6.75-6.86 (m, 1H), 3.94 (br s, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.0 (br s, 2H), 2 NH 和 OH 质子未观测到。
337	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 432.3; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.22 (s, 1H), 8.33 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.09-8.20 (m, 1H), 7.96-8.06 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.92 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.58-1.63 (m, 6H), 2 NH 和 OH 质子未观测到。

[0723] 实施例14

[0724] 化合物43的制备



[0725]

[0726] 步骤1:将2-(2-甲基吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(31mg,0.081mmol,1.0eq.,在实施例13中制备)、Boc<sub>2</sub>O(36mg,0.16mmol,2.0eq.)和NEt<sub>3</sub>(25mg,0.034mL,0.24mmol,3.0eq.)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.0mL)中的混合物在室温下搅拌三天。然后将混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,得到粗制的4-[2-(2-甲基吡唑-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(32mg,89%)。MS  $m/z$  448.4  $[M+H]^+$ 。

[0727] 步骤2:将4-[2-(2-甲基吡唑-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(32mg,0.071mmol,1.0eq.)、10% Pd/C(30mg,0.028mmol,0.39eq.)、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(30mg,0.021mmol,0.30eq.)和2滴1N HCl在MeOH(25mL)中的混合物在室温下在H<sub>2</sub>气球下氢化16h。LC/MS指示完全反应。将反应混合物用硅藻土处理,然后过滤。将滤液浓缩,并在硅胶上用在二氯甲烷中的甲醇(0至6%梯度)纯化产物,得到4-[2-(2-甲基吡唑-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(10mg,31%)。MS  $m/z$  450.4  $[M+H]^+$ 。

[0728] 步骤3:向在二噁烷(0.2mL)中的4-[2-(2-甲基吡唑-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(10mg,0.022mmol,1.0eq.)溶液中添加HCl(4M,在二噁烷中)

(1.0mL)。然后将混合物在室温下搅拌30min,用醚稀释并过滤。将滤饼收集并干燥,得到2-(2-甲基吡唑-5-基)-6-(4-哌啶基)噻唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(4.0mg,47%)。

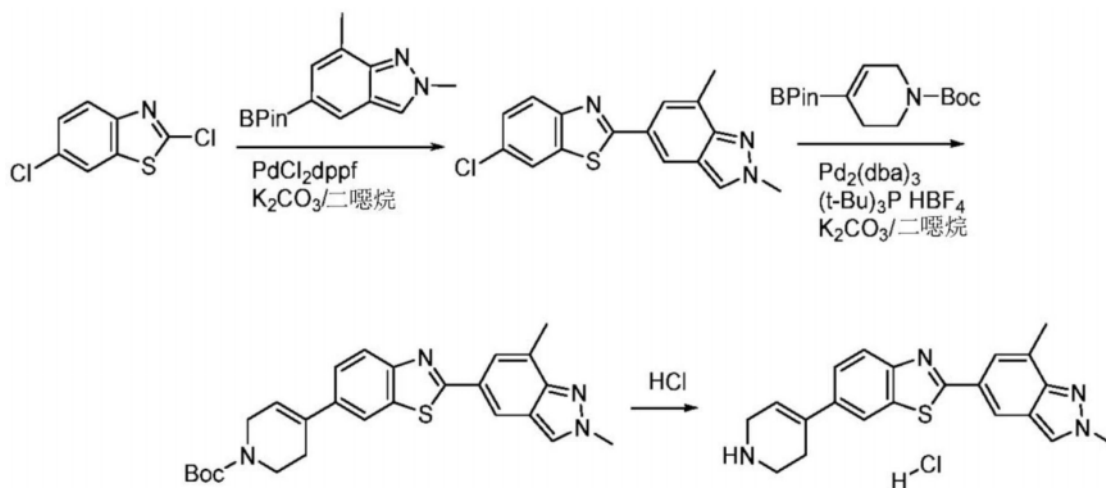
[0729] MS  $m/z$  350.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.38 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.98-9.08 (m, 3H), 8.93 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J=9.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 4.66 (s, 3H), 3.84 (d,  $J=11.7$ Hz, 2H), 3.41-3.57 (m, 3H), 2.48 (br s, 2H), 2.31-2.43 (m, 2H)。

[0730] 使用以上实施例14所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0731] 61	MS $m/z$ 365.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.10 - 9.47 (m, 4H), 8.29 - 8.59 (m, 2H), 3.62 (br s., 1H), 3.32 - 3.45 (m, 2H), 3.00 - 3.15 (m, 2H), 2.76 (br s., 3H), 2.58 (br s., 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.03 - 2.20 (m, 2H)。

[0732] 实施例15

[0733] 化合物49的制备



[0734] 步骤1:将2,6-二氯-1,3-苯并噻唑(200mg,0.98mmol,1.0eq.)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(320mg,1.2mmol,1.2eq.)、 $PdCl_2dppf$ 二氯甲烷加合物(81mg,0.098mmol,0.10eq.)和 $K_2CO_3$ (2.0M含水)(1.5mL,2.9mmol,3.0eq.)在二噁烷(4.0mL)中的混合物在90℃下搅拌12h。在冷却后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,干燥,然后浓缩。在硅胶上用在二氯甲烷中的乙酸乙酯(0至25%梯度)纯化残余物,得到6-氯-2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑(200mg,65%)。

[0736]  $^1H$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J=0.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.47 (dd,  $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。

[0737] 步骤2:将6-氯-2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑(100mg,0.32mmol,1.0eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(120mg,0.38mmol,1.2eq.)、 $Pd_2(dba)_3$ (15mg,0.016mmol,0.05eq.)、 $(t-Bu)_3P$   $HBF_4$ (9.3mg,0.032mmol,0.10eq.)和 $K_2CO_3$ (2.0M含水)(0.48mL,0.96mmol,3.0eq.)在二噁烷(1.5mL)中的混合物在100℃下搅拌12h,然后冷却,用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤,经

硫酸钠干燥,并蒸发。在硅胶上用在二氯甲烷中的甲醇(0至5%梯度)纯化残余物,得到4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(131mg,89%)。MS  $m/z$  461.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0738] **步骤3:**向在二噁烷(0.25mL)中的4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(20mg,0.043mmol,1.0eq.)悬浮液中添加HCl(4M,在二噁烷中)(1.0mL,4.0mmol,92eq.)。将混合物在室温下搅拌30min,然后用醚稀释,并过滤。将固体饼状物用醚洗涤,并干燥,得到2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐(14mg,81%)。

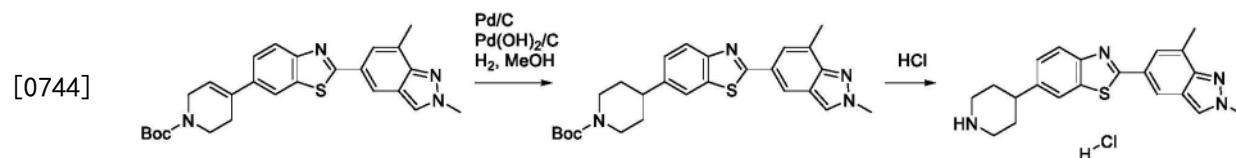
[0739] MS  $m/z$  361.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.31(br s, 2H), 8.46(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.93(d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(d, *J*=8.2Hz, 1H), 6.27(br s, 1H), 4.15(s, 3H), 3.72(br s, 2H), 3.27(br s, 2H), 2.73(br s, 2H), 2.53(s, 3H)。

[0740] 使用以上实施例15所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0741] <b>4</b>	MS $m/z$ 347.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.01 - 9.29(m, 2H), 8.56(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.97 - 8.03(m, 2H), 7.75(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.68(dd, <i>J</i> = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 6.35(br s., 1H), 4.22(s, 3H), 3.78(br s., 2H), 3.33 - 3.43(m, 2H), 2.78(br s., 2H)。

[0742] **实施例16**

[0743] 化合物50的制备



[0745] **步骤1:**使用帕尔振荡器将4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(65mg,0.14mmol,1.0eq.,在实施例15步骤2中制备)、10%Pd/C(50mg,0.047mmol,0.33eq.)和10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50mg,0.036mmol,0.25eq.)在MeOH(50mL)中的混合物和一滴1N HCl在60psi下振荡4h。将混合物通过硅藻土过滤,浓缩,并在硅胶上用在二氯甲烷中的甲醇(0至10%梯度)纯化残余物,得到4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(22mg,34%)。MS  $m/z$  463.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0746] **步骤2:**将实施例15步骤3的程序应用至4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(22mg,0.048mmol,1.0eq.),得到2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-6-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐(14mg,74%)。

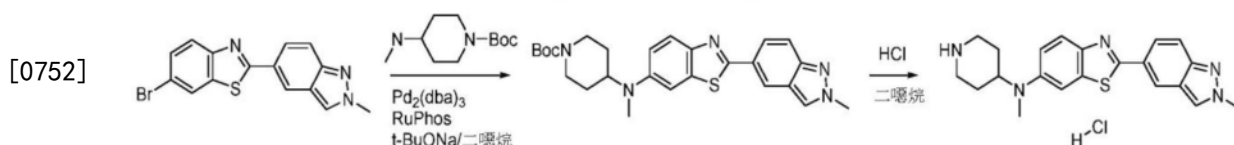
[0747] MS  $m/z$  363.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.98-9.18(m, 2H), 8.45(s, 1H), 8.24(d, *J*=0.6Hz, 1H), 7.84-7.96(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.34(dd, *J*=8.4, 1.4Hz, 1H), 4.15(s, 3H), 3.25-3.37(m, 2H), 2.84-3.04(m, 3H), 2.52(s, 3H), 1.85-1.99(m, 4H)。

[0748] 使用以上实施例16所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0749] 5	MS $m/z$ 349.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.86 - 9.44 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 3H), 7.75 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.40 - 3.55 (m, 2H), 2.96 - 3.09 (m, 3H), 1.93 - 2.06 (m, 4H)。

[0750] 实施例17

[0751] 化合物11的制备



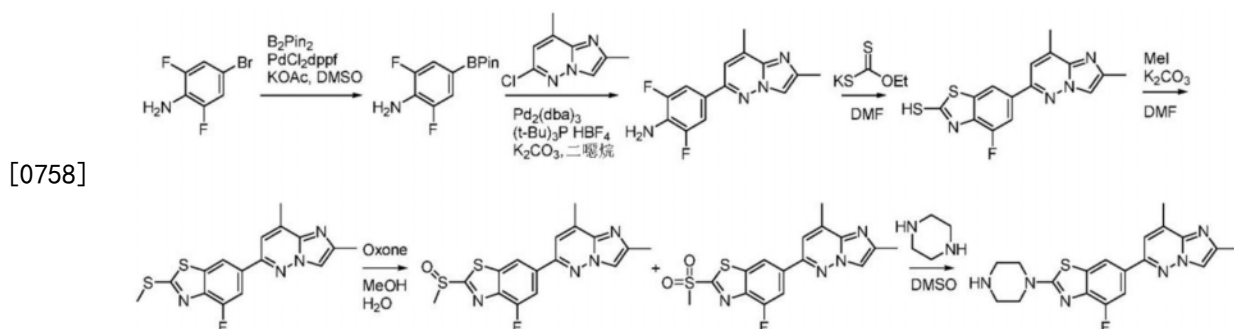
[0753] 步骤1:将6-溴-2-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑(160mg,根据实施例15步骤1制备)、4-(甲基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0eq.)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.1eq.)、RuPhos(0.2eq.)和t-BuONa(2.5eq.)在二噁烷(1.0mL)中的混合物在70℃下在氮气氛下搅拌16h,然后冷却,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩。在硅胶上用乙酸乙酯和己烷(10%至100%梯度)纯化残余物,得到4-(甲基(2-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-6-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(60mg,21.5%)。MS  $m/z$  478.1  $[M+H]^+$ 。

[0754] 步骤2:将实施例15步骤3的程序应用至4-(甲基(2-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-6-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(60mg),得到N-甲基-2-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-6-胺盐酸盐(24mg,50%)。

[0755] MS  $m/z$  378.1  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.89-9.01 (m, 1H), 8.67-8.80 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.37 (d,  $J$  = 12.6Hz, 2H), 2.98-3.09 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H)。

[0756] 实施例18

[0757] 化合物120的制备



[0759] 步骤1:向100mL圆底烧瓶中装入4-溴-2,6-二氟-苯胺(2.5g,12mmol)、双(频哪醇基)二硼(3.40g,13mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (300mg,0.364mmol)和KOAc(3.50g,36mmol)。将反应容器抽空并用 $N_2$ 吹扫(3×)。添加无水DMSO(15mL),并将反应物在80℃下加热1.5h,然后冷却,并用EtOAc(100mL)和 $NaHCO_3$ (100mL)稀释。将有机层分离并用盐水洗涤,干燥,并浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用乙酸乙酯和己烷(0-10%梯度))纯化残余物,得到白色固体(1.8g,59%)。MS  $m/z$  256.1  $[M+H]^+$ 。



[0760] 步骤2:向100mL烧瓶中装入6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.62g, 3.41mmol)、如上文制备的硼酸酯(1.05g, 4.12mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (313mg, 0.342mmol)、 $\text{tBu}_3\text{PHBF}_4$ (200mg, 0.682mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.42g, 10.3mmol)。将反应容器抽空并用 $\text{N}_2$ 吹扫(3×)。添加二噁烷(18mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (6mL),并将反应物在90℃下加热1.5h,然后冷却,并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (15mL)稀释。分离有机层,并进一步用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取水层(2×)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过用 $\text{CH}_3\text{CN}$ 研磨纯化残余物,得到呈棕褐色固体的期望中间体(630mg, 67%)。MS  $m/z$  275.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0761] 步骤3:向20mL小瓶中装入4-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2,6-二氟-苯胺(0.415g, 1.51mmol)和乙基黄原酸钾盐(0.606g, 3.63mmol),并添加2.5mL无水DMF。将所得棕色悬浮液在130℃下加热2h,然后冷却至环境温度,并用9mL 1N HCl稀释。将所得悬浮液搅拌1h,然后过滤。将固体饼状物用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤,收集并干燥,得到呈棕色固体的期望中间体(460mg, 92%)。MS  $m/z$  331.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0762] 步骤4:向在5.5mL无水DMF中的6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-硫醇(0.46g, 1.39mmol)混合物中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.462g, 3.34mmol),之后经由注射器逐滴添加MeI(0.166mL, 2.65mmol)。将棕色混合物在环境温度下搅拌2h。将所得沉淀过滤,用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤,并干燥,得到期望的棕褐色固体(320mg, 67%)。MS  $m/z$  345.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0763] 步骤5:经由注射器向以上制备的在MeOH(6.8mL)中的中间体(0.317g, 0.920mmol)悬浮液中逐滴添加在 $\text{H}_2\text{O}$ (6.8mL)中的过硫酸氢钾制剂(Oxone)(1.77g, 2.85mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜,然后通过相分离器过滤,之后用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤。将固体干燥,以22:70的比率提供砷和亚砷的混合物(330mg, 95%)。MS  $m/z$  361.1, 377.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0764] 步骤6:将砷和亚砷(50mg, 0.13mmol)的混合物以及哌嗪(17mg, 0.20mmol)在0.17mL无水DMSO中用DIPEA(0.046mL, 0.26mmol)处理,并在90℃下加热2h。然后将反应物冷却至环境温度,并用EtOAc和 $\text{H}_2\text{O}$ 稀释。分离各相,并进一步用EtOAc萃取水层(2×)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用二氯甲烷和甲醇(0-15%梯度))纯化残余物。将期望的级分合并,浓缩,并用在Et<sub>2</sub>O中的HCl处理残余物,得到呈黄色固体的期望产物(28mg, 49%)。

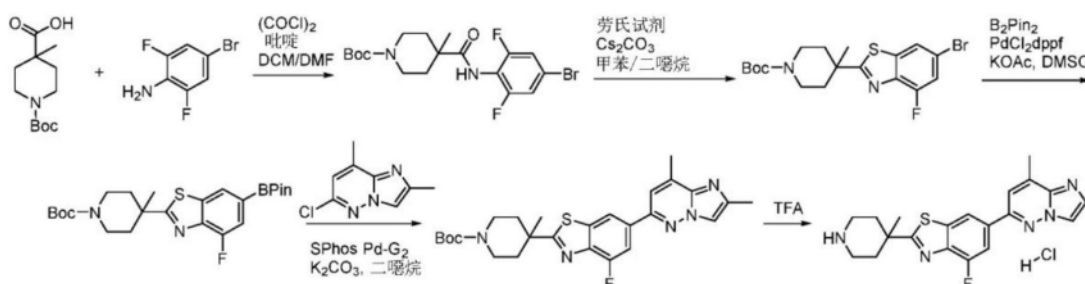
[0765] MS  $m/z$  383.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.25-9.44 (m, 2H), 8.49 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.21-8.34 (m, 1H), 7.99-8.15 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

[0766] 使用以上实施例18所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
<b>121</b>	MS $m/z$ 397.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 7.92 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J$ = 11.8, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.11 - 3.18 (m, 2H), 2.94 - 3.01 (m, 2H), 2.63 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.46 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 3H).
<b>125</b>	MS $m/z$ 409.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 7.92 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J$ = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 3.66 (d, $J$ = 5.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 2.63 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 0.76 (br s, 2H), 0.68 - 0.73 (m, 2H).
[0767] <b>133</b>	MS $m/z$ 454.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.15 - 9.23 (m, 1H), 8.58 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 8.50 - 8.56 (m, 1H), 8.28 - 8.36 (m, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 5.63 - 5.72 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (dd, $J$ = 13.2, 4.1 Hz, 2H), 1.93 (d, $J$ = 2.8 Hz, 2H), 1.52 (s, 12H).
<b>135</b>	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.06 - 9.17 (m, 1H), 8.73 - 8.85 (m, 1H), 8.57 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.36 (m, 1H), 8.06 - 8.16 (m, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 1H), 5.46 - 5.56 (m, 1H), 3.41 - 3.52 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.42 - 2.47 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 2H), 1.34 (d, $J$ = 6.6 Hz, 6H).
<b>143</b>	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 8.42 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.39 (m, 1H), 8.16 - 8.25 (m, 1H), 7.84 - 7.96 (m, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 2H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.41 - 3.52 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.84 - 1.93 (m, 2H), 1.46 - 1.57 (m, 2H).

## [0768] 实施例19

## [0769] 化合物210的制备



[0771] 步骤1:向在 $CH_2Cl_2$  (8.0mL) 中的1-叔丁氧基羰基-4-甲基-哌啶-4-羧酸 (240mg, 0.99mmol, 1.0eq.) 溶液中添加吡啶 (320mg, 0.32mL, 3.9mmol, 4.0eq.)、 $(COCl)_2$  (130mg, 0.088mL, 0.99mmol, 1.0eq.) ,之后添加2滴DMF。在室温下1h后,添加4-溴-2,6-二氟-苯胺 (210mg, 0.99mmol, 1.0eq.) ,并将混合物在室温下搅拌过夜,此后添加 $CH_2Cl_2$ ,并用水和盐水洗涤。将有机层干燥,蒸发,并在硅胶上用在己烷中的乙酸乙酯 (5%至50%梯度) 纯化,得到4-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)氨基甲酰基]-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (350mg, 82%)。

[0772]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.43 (s, 1H) , 7.11 (d,  $J$  = 6.6Hz, 2H) , 3.65-3.81 (m, 2H) , 3.14-3.22 (m, 2H) , 2.09 (d,  $J$  = 13.9Hz, 2H) , 1.46-1.52 (m, 2H) , 1.45 (s, 9H) , 1.32 (s, 3H)。

[0773] 步骤2:将4-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)氨基甲酰基]-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (350mg, 0.81mmol, 1.0eq.)、劳氏试剂 (200mg, 0.48mmol, 0.60eq.)、 $Cs_2CO_3$  (660mg, 2.0mmol, 2.5eq.) 在甲苯 (4.0mL) 和二噁烷 (2.0mL) 中的混合物在100°C下搅拌过夜。冷却后,将反应混合物用饱和含水碳酸氢钠处理,并过滤。将滤液干燥,浓缩,并在硅胶上用在己烷中的乙酸乙酯 (5%至35%梯度) 纯化残余物,得到4-(6-溴-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (79mg, 23%)。

[0774]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.81 (dd,  $J=1.6, 0.6\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (dd,  $J=9.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.29-2.37 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[0775] 步骤3: 将4-(6-溴-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (79mg, 0.18mmol, 1.0eq.)、 $\text{B}_2\text{Pin}_2$  (71mg, 0.28mmol, 1.5eq.)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  二氯甲烷加合物 (15mg, 0.018mmol, 0.10eq.) 和  $\text{KOAc}$  (55mg, 0.55mmol, 3.0eq.) 在二噁烷 (1.8mL) 中的混合物在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 2h, 然后冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 并在硅胶上用在己烷中的乙酸乙酯 (5% 至 50% 梯度) 纯化, 得到 4-[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (60mg, 68%)。

[0776]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (dd,  $J=10.9, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 12H)。

[0777] 步骤4: 将 4-[4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (60mg, 0.13mmol, 1.0eq.)、6-氯-2,8-二甲基咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (23mg, 0.13mmol, 1.0eq.)、 $\text{SPhos-Pd G2}$  (9.3mg, 0.013mmol, 0.10eq.) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0M 含水) (0.19mL, 0.38mmol, 3.0eq.) 在二噁烷 (1.0mL) 中的混合物在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 2h, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 并用盐水洗涤。将有机层干燥并蒸发。在二氧化硅上用乙酸乙酯和二氯甲烷 (10% 至 100% 梯度) 纯化残余物, 得到 4-[6-(2,8-二甲基咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (35mg, 56%)。MS  $m/z$  496.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0778] 步骤5: 向 4-[6-(2,8-二甲基咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (35mg, 0.071mmol, 1.0eq.) 中添加 TFA (1.0mL)。将混合物在室温下搅拌 15min, 此后通过氮气流去除有机挥发物。在 C18 柱上纯化残余物, 用 HCl 处理后, 得到 6-(2,8-二甲基咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-6-基)-4-氟-2-(4-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐 (28mg, 92%)。

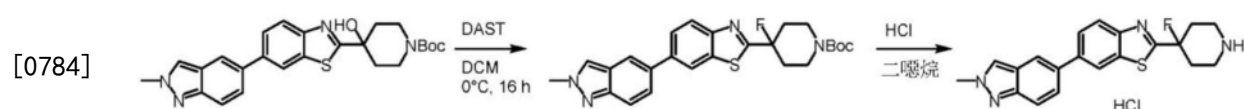
[0779] MS  $m/z$  396.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.52 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 8.14-8.22 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J=11.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 3H), 2.42-2.48 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)。

[0780] 使用以上实施例 19 所述的程序, 通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物, 获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0781] 194	MS $m/z$ 408.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.70 (d, $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (dd, $J=6.0, 0.9\text{Hz}$ , 2H), 8.13 (dd, $J=11.5, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 3.58-3.66 (m, 6H), 2.82 (d, $J=1.3\text{Hz}$ , 3H), 2.68 (d, $J=0.9\text{Hz}$ , 3H), 2.49-2.56 (m, 6H)。

[0782] 实施例 20

[0783] 化合物 41 的制备



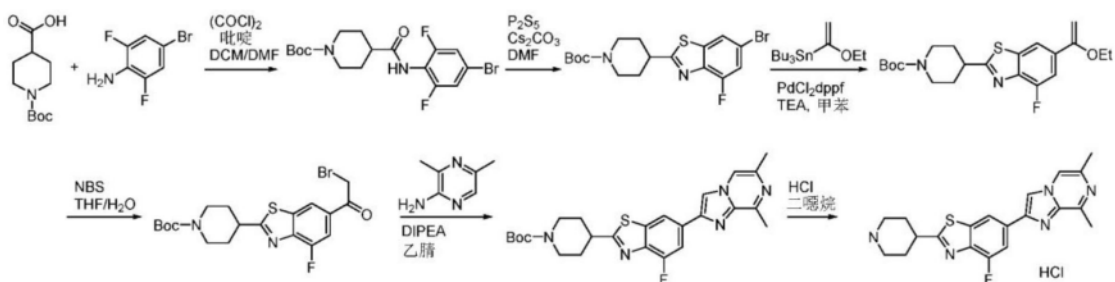
[0785] 步骤1:在0℃下,向在二氯甲烷中的4-羟基-4-(6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,根据实施例8步骤2中的程序制备)溶液中添加DAST(2.0eq),并将温度升至室温,搅拌16h。用饱和碳酸氢钠淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,并蒸发。通过硅胶快速柱色谱纯化残余物,得到4-氟-4-(6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(450mg,89%)。MS  $m/z$  467.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0786] 步骤2:用在二噁烷中的4.0N HCl处理4-氟-4-(6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(450mg)。将混合物在室温下搅拌16h,然后用大量醚稀释,并过滤。将固体收集并干燥,得到2-(4-氟哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[d]噻唑盐酸盐(0.38g,98%)。

[0787] MS  $m/z$  367.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :9.37(br s,2H),8.53(d,J=1.6Hz,1H),8.44(s,1H),8.13(d,J=8.5Hz,1H),8.08(s,1H),7.92(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.64-7.74(m,2H),4.20(s,3H),3.39-3.46(m,2H),3.15-3.28(m,2H),2.54-2.69(m,2H),2.38-2.47(m,2H)。

#### [0788] 实施例21

#### [0789] 化合物229的制备



[0791] 步骤1:在室温下,向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中的1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-羧酸(2.29g,10.0mmol,1.00eq.)溶液中添加吡啶(3.19g,3.26mL,40.0mmol,4.00eq.)之后添加(COCl)<sub>2</sub>(1360mg,0.934mL,10.5mmol,1.05eq.)和DMF(73mg,0.078mL,3mmol,0.1eq.)。在1h后,添加4-溴-2,6-二氟-苯胺(2.29g,11.0mmol,1.10eq.)并将混合物在室温下搅拌3天。然后将混合物用水和盐水洗涤,干燥,并在硅胶上用在己烷中的乙酸乙酯(5%至50%梯度)纯化,得到4-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)氨基甲酰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,48%)。MS  $m/z$  417.2,419.2[M-H]<sup>-</sup>。

[0792] 步骤2:将在吡啶(4.0mL)中的五硫化二磷(270mg,1.2mmol,1.0eq.)悬浮液在85℃下搅拌30min,得到透明溶液,向其中添加4-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)氨基甲酰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.2mmol,1.0eq.)。将混合物在85℃下搅拌过夜,然后冷却,倾倒至饱和碳酸氢钠和水(1:1)的混合物中,搅拌2h,然后过滤。将固体收集并干燥,之后在硅胶上用乙酸乙酯和二氯甲烷(0至10%梯度)纯化。将期望的级分合并,蒸发。向残余物中添加DMF(1.0mL),并将混合物与Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(390mg,1.2mmol,1.0eq.)在100℃下加热16h。进行含水后处理,之后用乙酸乙酯和二氯甲烷(0至30%梯度)纯化,得到4-(6-溴-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(118mg,24%)。

[0793] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :7.81(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),7.36(dd,J=9.6,1.7Hz,1H),4.19-4.32(m,2H),3.26-3.35(m,1H),2.85-2.98(m,2H),2.14-2.22(m,2H),1.80-1.90(m,2H),

1.50 (s, 9H)。

[0794] 步骤3: 将4-(6-溴-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(118mg, 0.284mmol, 1.00eq.)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(212mg, 0.198mL, 0.568mmol, 2.00eq.)、TEA(86.7mg, 0.119mL, 0.852mmol, 3.00eq.)和PdCl<sub>2</sub>dppf二氯甲烷加合物(23.4mg, 0.0284mmol, 0.100eq.)在甲苯(2.0mL)中的混合物在110℃下加热过夜,冷却,然后在碱性氧化铝上用乙酸乙酯和己烷(0至25%梯度)纯化,得到4-[6-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(57mg, 49%)。

[0795] <sup>1</sup>H NMR (丙酮-d<sub>6</sub>) δ: 8.15 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=12.3, 1.3Hz, 1H), 4.90 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.41 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.15-4.28 (m, 2H), 4.00 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.90-3.11 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0796] 步骤4: 向在THF(1.0mL)和水(0.3mL)中的4-[6-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(57mg, 0.14mmol, 1.0eq.)溶液中添加NBS(25mg, 0.14mmol, 1.0eq.)。将混合物在室温下搅拌1h,然后用乙酸乙酯稀释,用水、NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩,然后在硅胶上用乙酸乙酯和二氯甲烷(0%至20%梯度)纯化,得到4-[6-(2-溴乙酰基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(62mg, 97%)。

[0797] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.81 (dd, J=10.7, 1.6Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.21-4.35 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

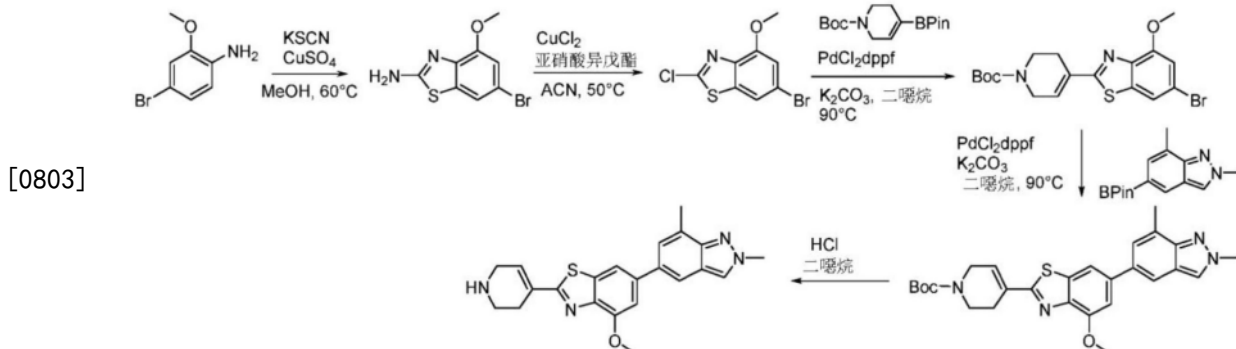
[0798] 步骤5: 将4-[6-(2-溴乙酰基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(62mg, 0.14mmol, 1.0eq.)、3,5-二甲基吡嗪-2-胺(20mg, 0.16mmol, 1.2eq.)和DIPEA(18mg, 0.024mL, 0.14mmol, 1.0eq.)在乙腈(0.5mL)中的混合物在90℃下加热2h。进行含水后处理,之后用在二氯甲烷中的乙酸乙酯(0至100%梯度)纯化,得到4-[6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(38mg, 58%)。MS m/z 482.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0799] 步骤6: 将4-[6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-4-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(38mg, 0.079mmol, 1.0eq.)用TFA(0.5mL)处理,然后浓缩,并使用C18柱纯化,用HCl处理后,得到6-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-4-氟-2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑盐酸盐(26mg, 79%)。

[0800] MS m/z 382.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 3H), 3.04-3.11 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.33 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H)。

[0801] 实施例22

[0802] 化合物98的制备



[0804] 步骤1:将4-溴-2-甲氧基-苯胺(1g, 4.94mmol)、KSCN(1.46g, 14.85mmol)和CuSO<sub>4</sub>(1.19g, 7.42mmol)在50mL MeOH中的混合物加热至60℃保持16h。将反应物冷却至室温,通过硅藻土过滤,浓缩,然后在ISCO(用EtOAc/己烷(10-70%梯度)洗脱)上纯化,得到呈深棕色固体的6-溴-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(1.1g, 86%),其直接用于下一步骤中(纯度为约85%)。

[0805] 步骤2:向在200mL乙腈中的6-溴-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(1.1g, 4.2mmol)溶液中添加CuCl<sub>2</sub>(1.1g, 8.5mmol)和亚硝酸异戊酯(1.2mL, 8.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,然后加热至50℃保持3h。将反应物冷却至室温,通过硅藻土过滤,用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并在ISCO上用EtOAc/己烷(0-40%梯度)洗脱纯化,得到呈白色固体的6-溴-2-氯-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑(675mg, 57%)。

[0806] MS m/z 279.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ: 7.84(d, J=1.9Hz, 1H), 7.27(d, J=1.9Hz, 1H), 4.07(s, 3H)。

[0807] 步骤3:向圆底烧瓶中添加6-溴-2-氯-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑(298mg, 1.07mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(331mg, 1.07mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(80mg, 0.1mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(448mg, 3.2mmol)。将反应物用N<sub>2</sub>脱气15min,并添加二噁烷(10mL)和水(2.5mL)。将反应物加热至90℃保持3h。UPLC显示90%的期望产物。将反应物冷却至室温,并在EtOAc和水之间分配。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,然后在ISCO上通过硅胶用EtOAc/己烷(0至20%梯度)洗脱纯化,得到4-(6-溴-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(388mg, 85.3%)。

[0808] MS m/z 425.2, 427.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ: 7.79(d, J=1.9Hz, 1H), 7.19(d, J=1.9Hz, 1H), 6.72-6.82(m, 1H), 4.12-4.24(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.80-2.84(m, 2H), 2.75-2.79(m, 2H), 1.50(s, 9H)。

[0809] 步骤4:向圆底烧瓶中添加4-(6-溴-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(70mg, 0.16mmol)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(54mg, 0.19mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(12mg, 0.016mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(69mg, 0.49mmol)。将反应物用N<sub>2</sub>脱气15min,添加二噁烷(10mL)和水(2.5mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,然后在EtOAc和水之间分配。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并在ISCO上通过硅胶用EtOAc/己烷(0至100%)洗脱纯化,得到4-[6-(2,7-二甲基吡啶-5-基)-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(80mg, 99%)。MS m/z 491.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0810] 步骤5:将4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(12mg,0.025mmol)溶解在0.5mL MeOH中,并添加在1,4-二噁烷(0.012mL)中的HCl(4M)。将反应混合物在室温下搅拌1h,直至UPLC显示起始材料完全消耗。将反应物浓缩,在Et<sub>2</sub>O中研磨,并将所得沉淀过滤,得到呈黄色固体的6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑盐酸盐(8mg,76.6%)。

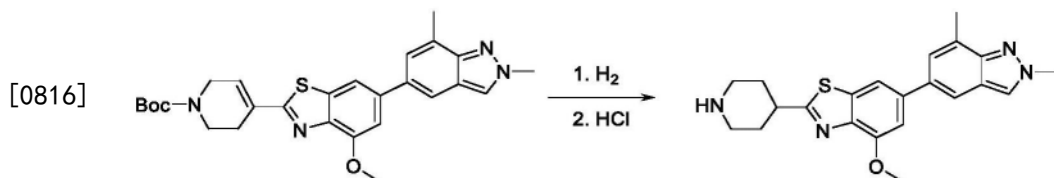
[0811] MS *m/z* 391.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.94-9.14 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=1.9Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=1.9Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 6.67-6.80 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)。

[0812] 使用以上实施例22所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0813] 153	MS <i>m/z</i> 399.8 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ: 9.11-9.32 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 13.1, 1.4 Hz, 1H), 6.72-6.95 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.28-3.43 (m, 2H), 2.89-3.02 (m, 2H)。
154	MS <i>m/z</i> 406.9 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ: 9.16-9.27 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.81-6.94 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.88-4.00 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 2H)。

[0814] 实施例23

[0815] 化合物99的制备

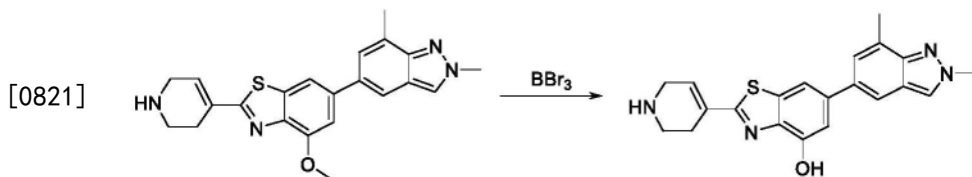


[0817] 将4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(46mg,0.09mmol,在实施例23的步骤4中制备)溶解在5mL MeOH中。添加10mg Pd/C,并使反应物在帕尔振荡器中经受70psi H<sub>2</sub> 48h,然后过滤,并浓缩,得到粗制的4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(30mg)。将其溶解于0.5mL MeOH中,并添加在1,4-二噁烷中的4M HCl(30μL)。将反应混合物在室温下搅拌1h,直至UPLC显示起始材料完全消耗。然后将反应混合物浓缩,在Et<sub>2</sub>O中研磨,并将沉淀过滤,得到呈黄色固体的6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-4-甲氧基-2-(哌啶-4-基)苯并[d]噻唑盐酸盐(11mg,46.0%)。

[0818] MS *m/z* 393.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 8.88-8.99 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77-7.89 (m, 1H), 7.42-7.55 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 6.67-6.80 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 2H)。

[0819] 实施例24

## [0820] 化合物100的制备

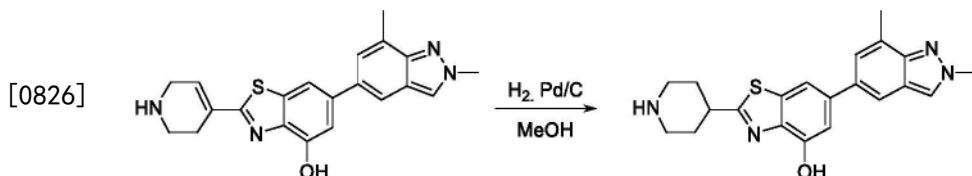


[0822] 将6-(2,7-二甲基吲唑-5-基)-4-甲氧基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(40mg, 0.10mmol)溶解在2mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中,并逐滴添加在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.51mL)中的 $\text{BBr}_3$ (1.0M)。将反应混合物在室温下搅拌2h,直至UPLC(用MeOH淬灭)显示起始材料完全消耗。将反应物用MeOH淬灭,浓缩至干燥,在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中研磨,将沉淀过滤,并干燥,得到呈橙色固体的6-(2,7-二甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-醇氢溴酸盐(41mg, 87.5%)。

[0823] MS  $m/z$  377.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 8.84-9.00 (m, 1H), 8.29-8.46 (m, 1H), 7.80 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H), 6.64-6.78 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 2.83-3.00 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

## [0824] 实施例25

## [0825] 化合物134的制备

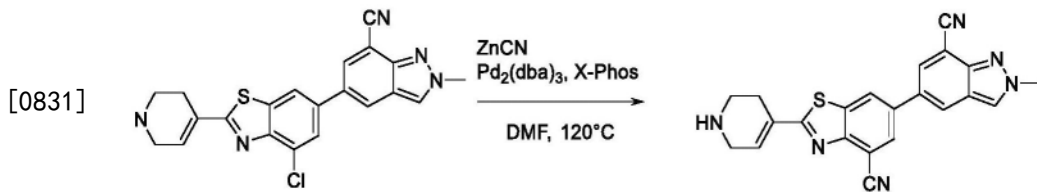


[0827] 将6-(2,7-二甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-醇(30mg, 0.07mmol)溶解在5mL MeOH中。添加大约10mg Pd/C,并使反应物在帕尔振荡器中经受70psi  $\text{H}_2$ 48h。然后将反应混合物过滤,并浓缩,得到期望产物(约30mg, 约80%纯度,通过 $^1\text{H}$  NMR确定)。在ISCO上通过硅胶用含有 $\text{NH}_4\text{OH}$ (2.5%)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0%至30%梯度)洗脱纯化产物,得到呈棕褐色固体的6-(2,7-二甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-醇(14mg, 56.4%)。

[0828] MS  $m/z$  379.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.42 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.68 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.20 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 3H), 3.27 (td,  $J=12.5, 3.0\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (dd,  $J=14.8, 3.8\text{Hz}$ , 2H), 2.22 (tdd,  $J=14.8, 12.5, 3.0\text{Hz}$ , 2H)。

## [0829] 实施例26

## [0830] 化合物172的制备



[0832] 在微波管中将4-[4-氯-6-(7-氰基-2-甲基-吲唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(40mg, 0.08mmol, 如实施例23中制备)、ZnCN(9.5mg,

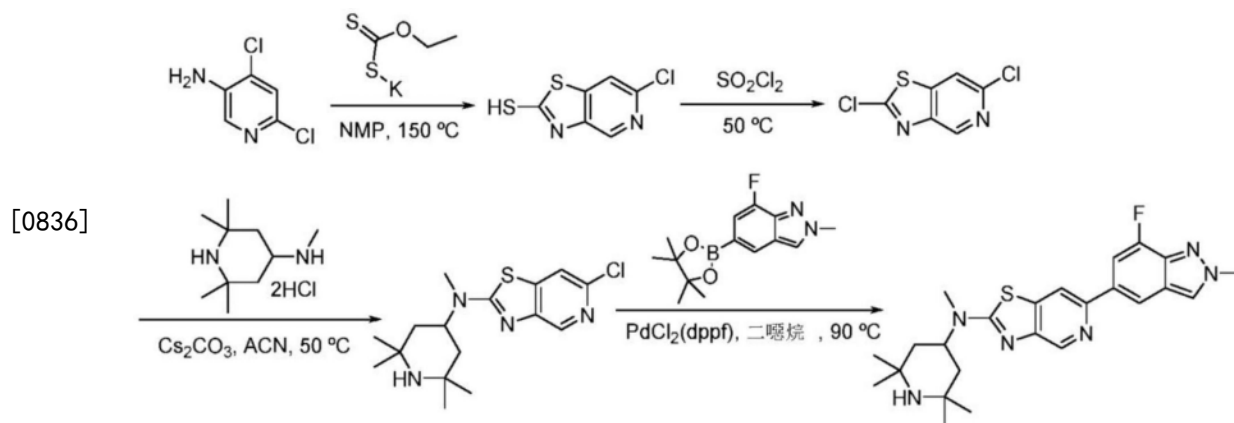


0.08mmol)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (4mg, 0.004mmol) 和 X-Phos (3.8mg, 0.008mmol) 一起混合在无水 DMF (1.2mL) 中, 并在微波中加热 30min 至  $120^\circ\text{C}$ 。将混合物倾倒入含水  $\text{NaHCO}_3$  上, 将沉淀过滤并干燥, 得到呈深灰绿色固体的 4-[4-氰基-6-(7-氰基-2-甲基-吡唑-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (33mg, 84.1%)。将固体溶解在 0.5mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用 4M HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (6 $\mu\text{L}$ ) 处理, 并将反应物搅拌 2h。将反应混合物在减压下浓缩, 并干燥, 得到呈黄色固体的 6-(7-氰基-2-甲基-吡唑-5-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-4-腈盐酸盐 (3.7mg, 71%)。

[0833] MS  $m/z$  397.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.64 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (br s, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.05 (dd,  $J=6.3, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H)。

#### [0834] 实施例 27

#### [0835] 化合物 86 的制备



[0837] 步骤 1: 将 4,6-二氯吡啶-3-胺 (10g, 61.35mmol)、0-乙基二硫代碳酸钾 (14.8g, 92.3mmol) 和 NMP (60mL) 的混合物在  $150^\circ\text{C}$  下搅拌 6h。LC/MS 显示起始二氯化物消失。将反应混合物冷却至室温, 并添加乙酸 (10mL), 然后添加水 (500mL)。将所形成的沉淀通过过滤收集, 用水洗涤, 干燥并直接用于下一步骤中。LC-MS  $m/z$  203.2, 205.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT 1.10min。

[0838] 步骤 2: 将以上材料用磺酰二氯 (50mL) 在  $50^\circ\text{C}$  下处理过夜, 然后添加至冰- $\text{NaHCO}_3$ / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的搅拌混合物 (约 1L) 中。将沉淀通过过滤去除, 并将滤液浓缩。对残余物进行色谱 (硅胶, 在己烷中的乙酸乙酯, 0-40%), 得到 2,6-二氯噻唑并 [4,5-c] 吡啶 (3.62g, 28.8%, 2 个步骤)。LC-MS  $m/z$  205.1, 207.1, 209.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT 1.27min。

[0839] 步骤 3: 将 2,6-二氯噻唑并 [4,5-c] 吡啶 (3.62g, 17.7mmol)、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺二盐酸盐 (4.51g, 18.5mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (25.9g, 79.5mmol) 和乙腈 (35mL) 的混合物在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 24h。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并过滤。将滤液浓缩, 并对残余物进行色谱 (硅胶, 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 MeOH, 0-20%), 得到呈灰白色粉末的 6-氯-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基) 噻唑并 [4,5-c] 吡啶-2-胺 (4.92g, 82.2%)。

[0840] LC-MS  $m/z$  339.2, 341.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT 0.99min;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.79 (dd,  $J=12.6, 3.5\text{Hz}$ , 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.26 (br s, 6H)。

[0841] 步骤 4: 在氩气氛下, 向 6-氯-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基) 噻唑并 [4,5-

c]吡啶-2-胺(0.169g,0.50mmol)、7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.166g,0.60mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.042g,0.050mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)中的混合物中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.63mL,1.3mmol,2.0M)。将混合物在90℃下搅拌2h,然后冷却,并用乙酸乙酯稀释。将沉淀通过过滤去除,并将滤液浓缩。对残余物进行色谱(硅胶,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH,0-20%),用乙醚研磨后,得到6-(7-氟-2-甲基-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(180mg,79.8%)。

[0842] LC-MS *m/z* 453.4[M+H]<sup>+</sup>, RT 0.88min; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.87 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.66 (dd, J=12.8, 1.4Hz, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.02-1.89 (m, 16H)。

[0843] 使用以上实施例27所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
27	MS <i>m/z</i> 378.9 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 -d <sub>4</sub> ): δ: 8.78 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (d, J= 9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J= 9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.10-4.30 (br s, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 5H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H).
30	MS <i>m/z</i> 393.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 -d <sub>4</sub> ): δ: 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.60-4.80 (br s, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 4H).
[0844] 31	MS <i>m/z</i> 449.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 -d <sub>4</sub> ): δ: 8.72 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.48 (s, 6H).
32	MS <i>m/z</i> 435.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 -d <sub>4</sub> ): δ: 8.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (dd, J= 9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 9 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).
87	LC-MS <i>m/z</i> 435.4 [M+H] <sup>+</sup> , RT 0.75 min.; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.78-8.87 (m, 2H), 7.92 (d, J= 0.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J= 9.5, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.81 (dd, J= 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.14-1.64 (m, 14H).

[0845]

化合物	数据
<b>88</b>	LC-MS $m/z$ 449.5 $[M+H]^+$ , RT 0.80 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.85 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (t, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 4.40-4.92 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.28-1.78 (m, 14H).
<b>89</b>	LC-MS $m/z$ 436.4 $[M+H]^+$ , RT 0.84 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.86 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.16 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, $J$ = 9.5, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.53 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 1.83 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.27-1.71 (m, 14H).
<b>90</b>	LC-MS $m/z$ 450.4 $[M+H]^+$ , RT 0.85 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.87 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.61 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.72 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.54 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.41-1.81 (m, 14H).
<b>105</b>	LC-MS $m/z$ 436.4 $[M+H]^+$ , RT 0.76 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 9.11 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 9.02 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.01 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.36 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.12-3.16 (m, 3H), 2.53 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 1.83 (br dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.23-1.76 (m, 14H).
<b>116</b>	LC-MS $m/z$ 503.3 $[M+H]^+$ , RT 0.96 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.89 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.48 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.83 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.21-1.69 (m, 14H).
<b>117</b>	LC-MS $m/z$ 460.4 $[M+H]^+$ , RT 0.93 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.88 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.54 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, $J$ = 0.6 Hz, 2H), 4.48 (br s, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.12-3.16 (s, 3H), 1.83 (br dd, $J$ = 12.1, 3.0 Hz, 2H), 1.18-1.73 (m, 14H).
<b>136</b>	LC-MS $m/z$ 436.3 $[M+H]^+$ , RT 0.92 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 9.09-9.11 (m, 1H), 8.84 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, $J$ = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.66 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.79 (dd, $J$ = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.19-1.52 (m, 14H).
<b>147</b>	LC-MS $m/z$ 453.2 $[M+H]^+$ , RT 0.85 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.08 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J$ = 12.8, 1.4 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.41-1.80 (m, 4H), 1.01-1.38 (m, 12H).
<b>179</b>	LC-MS $m/z$ 460.2 $[M+H]^+$ , RT 0.94 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.48 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48-8.53 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.33-2.46 (m, 3H), 0.90-1.80 (m, 16H).
<b>198</b>	LC-MS $m/z$ 404.2 $[M+H]^+$ , RT 0.84 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.69 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.84 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.09-2.24 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.34-1.70 (m, 2H).

[0846]

化合物	数据
<b>199</b>	LC-MS $m/z$ 416.2 $[M+H]^+$ , RT 0.84 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.68 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 9.16-9.33 (m, 2H), 8.96 (br d, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.18-4.34 (m, 1H), 4.05 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (br d, $J$ = 13.6 Hz, 2H), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.89 (br t, $J$ = 1.0 Hz, 2H).
<b>203</b>	LC-MS $m/z$ 430.2 $[M+H]^+$ , RT 0.89 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.60-9.73 (m, 2H), 9.11 (br s, 1H), 8.73-8.86 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (br t, $J$ = 11.5 Hz, 2H), 1.93-2.16 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 2H).
<b>204</b>	LC-MS $m/z$ 423.2 $[M+H]^+$ , RT 0.80 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.52 (br d, $J$ = 9.8 Hz, 1H), 9.34-9.47 (m, 1H), 9.01 (br d, $J$ = 10.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (br d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47-2.53 (s, 3H, 被DMSO- $d_6$ 遮蔽), 2.34 (br t, $J$ = 11.5 Hz, 2H), 1.94-2.12 (m, 4H), 1.80-1.91 (m, 2H).
<b>205</b>	LC-MS $m/z$ 423.2 $[M+H]^+$ , RT 0.87 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.82 (br d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.80-8.91 (m, 2H), 8.73 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, $J$ = 12.9, 1.3 Hz, 1H), 4.57-4.84 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.02-4.20 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.43 (br t, $J$ = 11.7 Hz, 2H), 1.78-2.13 (m, 6H).
<b>206</b>	LC-MS $m/z$ 430.2 $[M+H]^+$ , RT 0.90 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.63 (br d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 9.08 (br d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.12 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.37 (br t, $J$ = 11.5 Hz, 2H), 1.93-2.14 (m, 4H), 1.80-1.94 (m, 2H).
<b>211</b>	LC-MS $m/z$ 409.2 $[M+H]^+$ , RT 0.83 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.87-9.23 (m, 2H), 8.70-8.87 (m, 2H), 8.63-8.69 (m, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.24 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 4.19-4.32 (m, 4H), 4.06 (br s, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.79-2.10 (m, 6H).
<b>212</b>	LC-MS $m/z$ 409.3 $[M+H]^+$ , RT 0.78 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.44 (s, 1H), 9.13-9.31 (m, 2H), 8.90 (br d, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.16-4.31 (m, 1H), 3.95-4.16 (m, 2H), 2.47-2.53 (s, 3H, 被DMSO- $d_6$ 遮蔽), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.77-2.09 (m, 6H).
<b>213</b>	LC-MS $m/z$ 416.2 $[M+H]^+$ , RT 0.87 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.01-9.21 (m, 2H), 8.94 (br s, 1H), 8.69-8.85 (m, 3H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 4.19-4.38 (m, 4H), 4.06 (br s, 2H), 2.15-2.29 (m, 2H), 1.79-2.09 (m, 6H).
<b>214</b>	LC-MS $m/z$ 404.2 $[M+H]^+$ , RT 0.88 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.99 (br s, 2H), 8.79-8.82 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.02-3.18 (m, 5H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 2H).
<b>215</b>	LC-MS $m/z$ 397.3 $[M+H]^+$ , RT 0.77 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.46 (s, 1H), 9.24-9.35 (m, 1H), 9.13-9.22 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (br d, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.09 (s, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.13-2.32 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 2H).

[0847]

化合物	数据
216	LC-MS $m/z$ 397.3 $[M+H]^+$ , RT 0.84 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.98-9.20 (m, $J=12.9$ Hz, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=13.2, 0.9$ Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 5H), 2.08-2.28 (m, 2H), 1.85-2.02 (m, 2H).
222	LC-MS 446.4 $m/z$ $[M+H]^+$ , RT 0.91 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.42-8.46 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.96 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (br s, 2H), 0.97-1.41 (m, 14H).
223	LC-MS $m/z$ 417.3 $[M+H]^+$ , RT 0.90 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.70 (s, 1H), 9.51 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 9.23-9.45 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.44-5.61 (m, 1H), 4.13 (br s, 2H), 2.42-2.48 (m, 5H), 1.95-2.18 (m, 6H).
232	LC-MS $m/z$ 439.3 $[M+H]^+$ , RT 0.87 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.12 (br d, $J=11.7$ Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.15 (br d, $J=13.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.18 (br dd, $J=13.2, 3.2$ Hz, 2H), 1.59 (br t, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.39-1.53 (m, 12H).
233	LC-MS $m/z$ 446.3 $[M+H]^+$ , RT 0.89 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.93 (br s, 1H), 8.77 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.65-8.74 (m, 2H), 8.48-8.63 (m, 3H), 7.99 (br s, 1H), 4.23-4.43 (m, 4H), 2.07-2.30 (m, 2H), 1.22-1.79 (m, 14H).
234	LC-MS $m/z$ 439.3 $[M+H]^+$ , RT 0.81 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.09 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.51-8.64 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97-8.23 (m, 1H), 7.84-7.96 (m, 1H), 7.74 (br d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07-2.23 (m, 2H), 1.23-1.73 (m, 14H).
238	LC-MS $m/z$ 444.4 $[M+H]^+$ , RT 0.91 min.; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.86 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.48 (br s, 3H), 2.17-2.33 (m, 2H), 1.42-2.11 (m, 6H).
239	LC-MS $m/z$ 437.4 $[M+H]^+$ , RT 0.89 min.; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.82 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 4.83 (br s, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.59 (br s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.32 (br s, 2H), 1.43-2.21 (m, 6H).
240	LC-MS $m/z$ 444.5 $[M+H]^+$ , RT 0.91 min.; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.02 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (br s, 3H), 2.14-2.35 (m, 2H), 1.66-2.03 (m, 6H).
241	LC-MS $m/z$ 437.5 $[M+H]^+$ , RT 0.88 min.; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.85 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=12.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.48 (br s, 3H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.53-2.08 (m, 6H).

[0848]

化合物	数据
244	LC-MS $m/z$ 430.5 $[M+H]^+$ , RT 0.90 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.76 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (br d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.03-4.24 (m, 1H), 3.23-3.61 (m, 5H), 2.30-2.45 (m, 2H), 1.94-2.19 (m, 3H), 1.64-1.89 (m, 3H).
245	LC-MS $m/z$ 430.4 $[M+H]^+$ , RT 0.90 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.50 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (br d, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 8.52 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 4.14-4.33 (m, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 3H), 2.13-2.28 (m, 3H), 1.84-2.07 (m, 3H).
246	LC-MS $m/z$ 421.0 $[M-H]^-$ , RT 0.86 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.67 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.55 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 8.39-8.50 (m, 2H), 8.22 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, $J$ = 13.6, 1.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.78 (br s, 1H), 3.27-3.36 (m, 5H), 2.53-2.72 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 3H), 1.75-2.06 (m, 3H).
247	LC-MS $m/z$ 421.3 $[M-H]^-$ , RT 0.82 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.08 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.59 (br d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.74 (dd, $J$ = 12.8, 1.4 Hz, 1H), 4.15-4.33 (m, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.64 (br s, 2H), 2.31-2.43 (m, 3H), 2.12-2.31 (m, 3H), 1.87-2.10 (m, 3H).
251	LC-MS $m/z$ 444.4 $[M+H]^+$ , RT 0.86 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.71 (br d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 9.65 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (br d, $J$ = 10.7 Hz, 1H), 8.81 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.47-2.53 (m, 2H, 被DMSO- $d_6$ 遮蔽), 2.46 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 1.72-2.15 (m, 8H).
252	LC-MS $m/z$ 444.4 $[M+H]^+$ , RT 0.87 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.58 (br d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 8.90-9.00 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 1.72-2.14 (m, 8H).
253	LC-MS $m/z$ 437.4 $[M+H]^+$ , RT 0.83 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.82 (br d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 9.08 (br d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J$ = 13.2, 1.3 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 2H), 1.68-2.19 (m, 8H).
260	LC-MS $m/z$ 419.4 $[M+H]^+$ , RT 0.73 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.76 (br d, $J$ = 11.3 Hz, 1H), 9.59 (dd, $J$ = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.84 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 8.64 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, $J$ = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.52 (d, $J$ = 1.3 Hz, 3H), 2.44-2.48 (m, 2H), 1.75-2.15 (m, 8H).
261	LC-MS $m/z$ 433.5 $[M+H]^+$ , RT 0.75 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.85 (br d, $J$ = 11.3 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.09 (br d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 8.82 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, $J$ = 0.9 Hz, 5H), 1.74-2.15 (m, 8H).

[0849]

化合物	数据
262	LC-MS $m/z$ 419.5 $[M+H]^+$ , RT 0.76 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.71 (br d, $J$ = 10.7 Hz, 1H), 9.00 (br d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37-8.45 (m, 1H), 7.87 (dd, $J$ = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.47-2.53 (m, 2H, 被DMSO- $d_6$ 遮蔽), 1.68-2.16 (m, 8H).
263	LC-MS $m/z$ 433.5 $[M+H]^+$ , RT 0.79 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.10 (br d, $J$ = 10.7 Hz, 1H), 9.29 (br d, $J$ = 10.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (br s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.54-2.66 (m, 5H), 1.75-2.19 (m, 8H).
264	LC-MS $m/z$ 449.5 $[M+H]^+$ , RT 0.77 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.66 (br d, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 8.97 (br d, $J$ = 11.7 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.95-4.11 (m, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.47-2.53 (m, 2H, 被DMSO- $d_6$ 遮蔽), 1.76-2.16 (m, 8H).
266	LC-MS $m/z$ 460.5 $[M+H]^+$ , RT 0.81 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.29 (br d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 9.68 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.99 (br d, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69-8.77 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 4.26-4.45 (m, 1H), 2.69 (d, $J$ = 5.4 Hz, 3H), 2.47 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.22 (dd, $J$ = 13.2, 3.5 Hz, 2H), 2.06 (br t, $J$ = 12.8 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.43 (s, 6H).
267	LC-MS $m/z$ 453.5 $[M+H]^+$ , RT 0.70 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.42 (br d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 9.48 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 9.09 (br d, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 8.74 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.53-8.63 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H), 8.17-8.37 (m, 1H), 4.26-4.47 (m, 1H), 2.68 (d, $J$ = 5.0 Hz, 3H), 2.53 (d, $J$ = 0.9 Hz, 3H), 2.22 (dd, $J$ = 13.6, 3.5 Hz, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.43 (s, 6H).
268	LC-MS $m/z$ 460.6 $[M+H]^+$ , RT 0.82 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.21 (br d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.75-8.79 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.24-4.33 (m, 3H), 2.70 (d, $J$ = 5.0 Hz, 3H), 2.24 (br dd, $J$ = 13.4, 3.3 Hz, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.43 (s, 6H).
269	LC-MS $m/z$ 453.5; $[M+H]^+$ , RT 0.78 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.31 (br d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.71-8.79 (m, 3H), 8.28 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J$ = 12.9, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.70 (d, $J$ = 5.0 Hz, 3H), 2.24 (dd, $J$ = 13.6, 3.5 Hz, 2H), 2.00-2.19 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.43 (s, 6H).
270	LC-MS $m/z$ 458.5 $[M+H]^+$ , RT 0.82 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.49 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46-8.55 (m, 2H), 7.96 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 3.32 (br s, 5H), 3.08 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H), 2.40 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 1.44-2.32 (m, 8H).
271	LC-MS $m/z$ 451.5 $[M+H]^+$ , RT 0.71 min.; $^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 8.82 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.65 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 5.31 (br s, 1H), 3.27 (br s, 2H), 3.13-3.22 (m, 3H), 2.75 (br s, 3H), 2.50 (d, $J$ = 0.6 Hz, 3H), 2.03-2.33 (m, 4H), 1.45-1.97 (m, 6H).



[0850]

化合物	数据
<b>272</b>	LC-MS $m/z$ 458.5 $[M+H]^+$ , RT 0.83 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.87 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.36-8.49 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.26 (br s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.74 (br s, 3H), 2.03-2.34 (m, 4H), 1.46-1.97 (m, 6H).
<b>273</b>	LC-MS $m/z$ 451.5 $[M+H]^+$ , RT 0.80 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.86 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=12.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.09-3.26 (m, 5H), 2.70 (br s, 3H), 2.02-2.28 (m, 4H), 1.62-1.95 (m, 6H).
<b>285</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 458.4; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.49 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.25-3.39 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 3H), 2.37-2.45 (m, 3H), 1.46-1.87 (m, 8H), 1.21 (s, 6H).
<b>286</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 451.5; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 10.05-10.14 (m, 1H), 9.44-9.50 (m, 1H), 9.15-9.24 (m, 1H), 8.81-8.87 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.57-4.85 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 3H), 2.51-2.53 (m, 3H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.83-1.97 (m, 4H), 1.48 (s, 6H).
<b>287</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 458.4; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 8.77 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 4.31-4.52 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 3H), 2.95-3.10 (m, 3H), 1.48-1.86 (m, 8H), 1.20 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>296</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 450.5; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.43-9.58 (m, 1H), 8.80 (d, $J=0.63$ Hz, 3H), 8.54-8.61 (m, 1H), 8.41-8.49 (m, 1H), 4.61-4.88 (m, 1H), 3.03-3.19 (m, 3H), 2.81-2.99 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06-2.18 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 12H).
<b>297</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 449.5; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.38-9.53 (m, 1H), 8.71-8.87 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.34-8.48 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 4.61-4.81 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.44 (d, $J=0.95$ Hz, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 12H).
<b>298</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 451.4; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 8.72 (d, $J=0.95$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=2.84$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=0.95$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=13.87, 1.26$ Hz, 1H), 4.32-4.54 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.50-1.88 (m, 8H), 1.22 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>299</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 447.5; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 8.98-9.03 (m, 1H), 8.72 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 4.41 (br s, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (d, $J=1.00$ Hz, 3H), 1.47-1.82 (m, 8H), 1.18 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>300</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 433.5; $^1H$ NMR ( $MHz, DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.17 (dd, $J=1.89, 0.95$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=9.46, 1.89$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.27-2.41 (m, 3H), 1.44-1.85 (m, 8H), 1.18 (s, 6H), NH质子未观测到.



[0851]

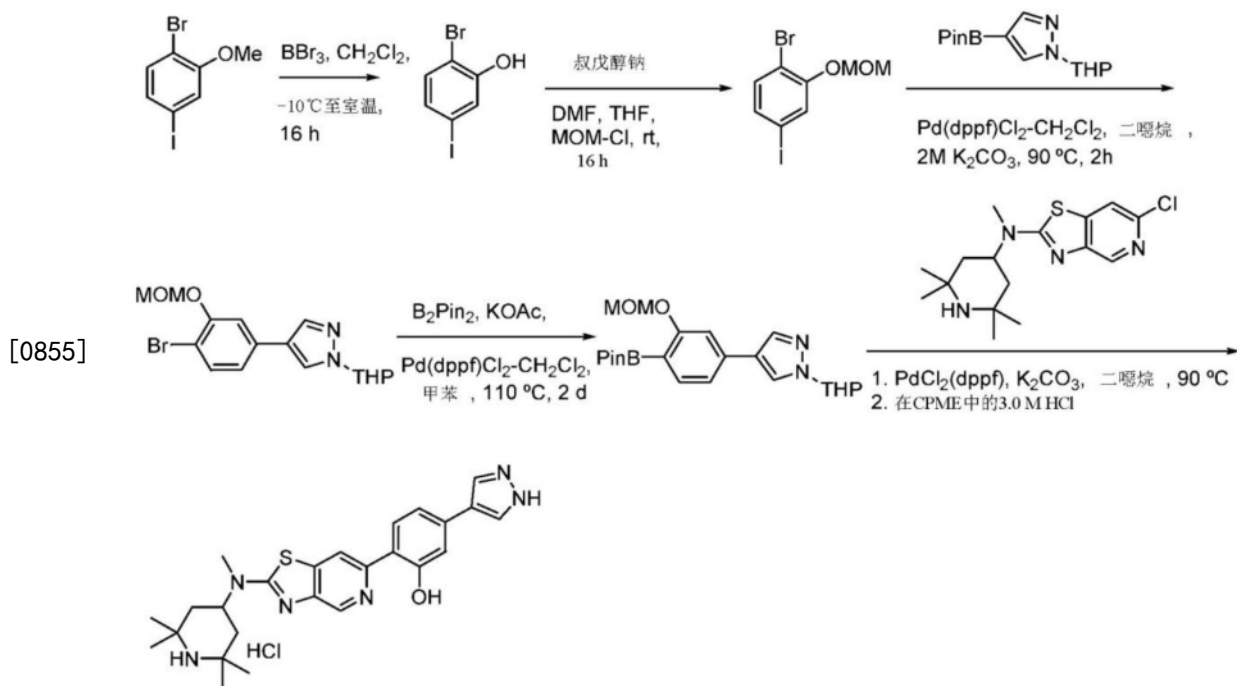
化合物	数据
<b>301</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 459.4; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 8.77 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> =1.00 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29-8.38 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.01-2.41 (m, 8H), 1.57 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>302</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 441.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.36 (br d, <i>J</i> =12.30 Hz, 1H), 8.62-8.81 (m, 2H), 8.48 (br s, 1H), 8.32 (br d, <i>J</i> =11.98 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.55-4.83 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.45 (br d, <i>J</i> =1.26 Hz, 3H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> =10.40 Hz, 12H).
<b>305</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 441.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.63 (d, <i>J</i> =0.63 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =0.95 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1H), 4.23-4.51 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 3H), 1.40-1.72 (m, 4H), 1.27 (br s, 6H), 1.12 (br s, 6H), NH质子未观测到.
<b>308</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 442.5; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.45 (br d, <i>J</i> =12.30 Hz, 1H), 8.79-8.98 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.40 (br d, <i>J</i> =11.35 Hz, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.01-2.19 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.52 (br d, <i>J</i> =6.62 Hz, 12H).
<b>322</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 448.5; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.27-4.50 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.43-1.80 (m, 8H), 1.18 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>325</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 478.2; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 9.70 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 9.10 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 5.37-5.51 (m, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> =48.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (t, <i>J</i> =13.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, <i>J</i> =13.4, 3.7 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 3H); 1 NH未观测到.
<b>326</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 469.2; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 9.30 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (dd, <i>J</i> =11.3, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =0.6 Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 5.02-5.14 (m, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 3H), 2.64 (d, <i>J</i> =0.6 Hz, 3H), 2.50 (br t, <i>J</i> =13.3 Hz, 1H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.15 (br dd, <i>J</i> =13.6, 5.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 1 NH未观测到.
<b>377</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 432.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.00-4.16 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84-2.95 (m, 1H), 1.97-2.27 (m, 5H), 1.79-1.95 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).
<b>378</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 425.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =13.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.96-4.14 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.09-2.24 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).
<b>379</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 432.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.50 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.98-4.21 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84-2.99 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.47-2.31 (m, 9H), 1.08 (br d, <i>J</i> =5.2 Hz, 3H).

[0852]

化合物	数据
<b>380</b>	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 425.4; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ : 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37-8.45 (m, 2H), 8.10 (br s, 1H), 4.63-4.74 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.23-3.61 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.00-2.37 (m, 4H), 1.48 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).

[0853] 实施例28

[0854] 化合物137的制备



[0856] 步骤1: 在-10℃下, 将1-溴-4-碘-2-甲氧基苯 (50g, 160mmol) 悬浮在二氯甲烷 (75mL) 中。经超过30分钟, 用套管加入三溴化硼 (250mL, 250mmol, 1M, 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中), 在整个添加过程中保持低于0℃的内部温度。在添加后, 将混合物在0℃下搅拌1h, 然后在室温下搅拌16h。将混合物在冰浴中冷却, 并逐份添加10%的含水Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250mL)。然后在H<sub>2</sub>O和二氯甲烷之间分配混合物。将二氯甲烷层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤。从滤液获得呈粉红白色固体的2-溴-5-碘苯酚 (46g, 96%)。

[0857]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 9.24 (br s, 1H), 7.38 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ , 1H)。

[0485] 步骤2:在0℃下,将2-溴-5-碘苯酚(54.9g,184mmol)溶解在DMF(240mL)中。然后逐滴添加叔戊醇钠(2.5M,在THF中,90mL,230mmol)。在添加完成后,将反应物在0℃下搅拌15min。经30min逐滴添加氯甲基甲基醚(18mL,225mmol)。将混合物升温至环境温度,并搅拌16h。将混合物用1.5L H<sub>2</sub>O稀释,并萃取至EtOAc(2×400mL)中。将合并的有机层用H<sub>2</sub>O(300mL)洗涤,然后用盐水洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空下浓缩。使用在己烷中的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0-10%)通过二氧化硅塞冲洗粗制产物,得到呈透明液体的1-溴-4-碘-2-(甲氧基甲氧基)苯(61g,97%)。

[0859]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 7.56 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 2Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

[0860] 步骤3:将1-溴-4-碘-2-(甲氧基甲氧基)苯(49g,143mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(48.4g,174mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-二氯甲烷加合物(3.1g,3.6mmol)、二噁烷(500mL)和含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(350mL,350mmol,1M)在90℃下加热2h。然后在H<sub>2</sub>O和EtOAc之间分配反应混合物。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(在己烷中的EtOAc,20-50%)纯化,之后用己烷研磨,得到呈灰白色固体的4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(40.4g,77%)。

[0861]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (dd,  $J=9.5\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.1-2.23 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H)。

[0862] 步骤4: 将乙酸钾 (22g, 224mmol) 在  $180^\circ\text{C}$  下干燥泵送 2h, 然后用氩气填充烧瓶。添加 4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑 (20g, 54.5mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -二氯甲烷加合物 (1.22g, 1.47mmol)、双(频哪醇基)二硼 (20.8g, 81.9mmol) 和无水甲苯 (200mL)。将该混合物在  $110^\circ\text{C}$  下加热 2 天。将混合物通过硅藻土过滤, 用醚洗脱。将滤液在真空中浓缩, 再溶解于醚中, 并再次通过硅藻土过滤以去除固体杂质。通过硅胶色谱 (EtOAc, 在己烷中, 20-50%) 纯化, 得到基本上无质子脱硼化 (protodeboronated) 副产物的粗制产物 (12g)。将其溶解于醚 (100mL) 中, 并用含水  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 1.5\text{L}$ )、盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 然后过滤。将滤液浓缩, 以提供呈玻璃状半固体的纯净产物 (7.05g, 32%)。

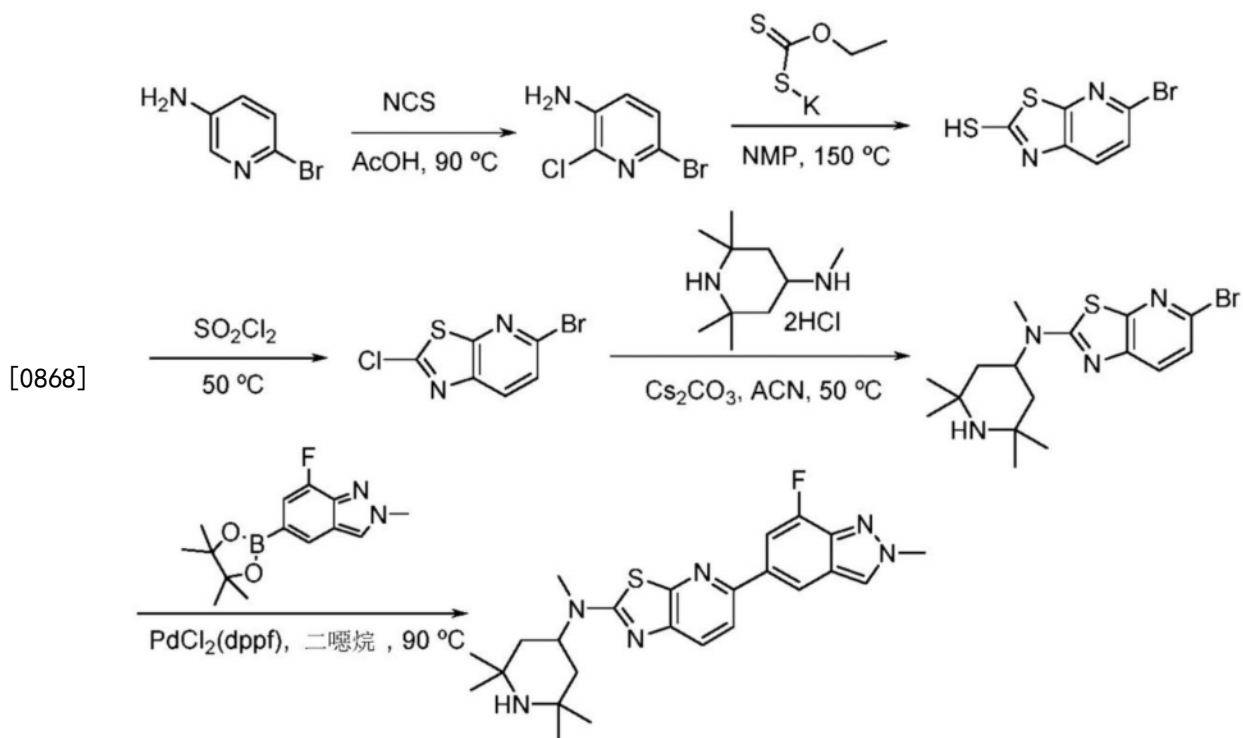
[0863]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (dd,  $J=10\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.15-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.68 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。

[0864] 步骤5: 在氩气下, 向 6-氯-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (169mg, 0.50mmol)、3-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑 (249mg, 0.60mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50mg, 0.06mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 中的混合物中添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.63mL, 1.3mmol, 2.0M)。将混合物在  $90^\circ\text{C}$  下搅拌 2h, 冷却, 然后用 EtOAc 稀释。通过过滤去除沉淀。将滤液浓缩并进行色谱 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 在 MeOH 中, 0-20%), 得到偶合产物, 将其用 HCl (5mL, 3M, 在 CPME 中) 在室温下处理过夜。将沉淀通过过滤收集并干燥, 得到 2-[2-[甲基-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)氨基]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-5-(1H-吡唑-3-基)苯酚盐酸盐 (102mg, 41%)。

[0865] LC-MS 463.2m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT 0.95min;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$ : 9.50 (br d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 8.73-8.88 (m, 2H), 8.44 (br d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 2H), 7.78 (br d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.12 (br t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 12H)。

[0866] 实施例 29

[0867] 化合物 128 的制备



[0869] 步骤1:将6-溴吡啶-3-胺(11.7g,67.6mmol)、1-氯吡咯烷-2,5-二酮(9.93g,74.4mmol)和乙酸(70mL)的混合物在90℃下搅拌2h。在旋转蒸发器上去除溶剂,将残余物用水洗涤,并干燥,得到6-溴-2-氯-吡啶-3-胺(13.1g,93.4%)。LC-MS  $m/z$  207.1,209.1[M+H]<sup>+</sup>,RT:1.12min。

[0870] 步骤2:将6-溴-2-氯-吡啶-3-胺(13.1g,63.1mmol)、乙基黄原酸钾盐(15.2g,94.8mmol)和NMP(60mL)的混合物在150℃下搅拌6h。LC/MS显示起始吡啶消失。然后将反应物冷却至室温,添加乙酸(10mL),然后用水(500mL)稀释。将沉淀通过过滤收集,用水洗涤,干燥并直接用于下一步骤中。

[0871] 步骤3:将以上材料用碘酰氯(20mL,247.9mmol)处理,并在50℃下加热过夜,然后将混合物添加至冰和NaHCO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(约0.5L)中。将沉淀通过过滤去除,并将滤液浓缩。对残余物进行色谱(硅胶,在己烷中的乙酸乙酯,0-40%),得到5-溴-2-氯噻唑并[5,4-b]吡啶(3.94g,63.5%)。LC-MS  $m/z$  251.0[M+H]<sup>+</sup>,RT:1.44min。

[0872] 步骤4:将6-溴-2-氯-噻唑并[4,5-c]吡啶(3.94g,15.8mmol)、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺(2.82g,16.6mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.9g,39.6mmol)和乙腈(32mL)的混合物在50℃下加热24h。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并过滤。将滤液浓缩,并对残余物进行色谱(硅胶,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH,0-20%),得到呈灰白色粉末的5-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(5.41g,89.4%)。LC-MS  $m/z$  383.2,385.1[M+H]<sup>+</sup>,RT:1.02min。

[0873] 步骤5:在氩气氛下,向5-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(95.8mg,0.25mmol)、7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(82.8mg,0.30mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(21mg,0.025mmol)在1,4-二噁烷(1.0mL)中的混合物中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.31mL,0.62mmol,2.0M)。将混合物在90℃下加热2h,然后冷却,并用乙酸乙酯稀释。通过过滤去除沉淀,将滤液浓缩,并进行色谱(硅胶,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的

MeOH, 0-20%), 用乙醚研磨后, 得到5-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(65mg, 57.5%)。

[0874] LC-MS  $m/z$  453.3  $[M+H]^+$ , RT 1.04min.;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.04 (d,  $J=0.9$ Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.64-7.77 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.82 (dd,  $J=12.5, 3.3$ Hz, 2H), 1.16-1.60 (m, 14H)。

[0875] 使用以上实施例29所述的程序, 通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物, 获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
25	MS $m/z$ 435.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): $\delta$ : 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=9$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.61-1.96 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).
[0876] 26	MS $m/z$ 378.9 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): $\delta$ : 8.85-9.00 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=9$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.37-3.42 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.08-2.20 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H).
36	MS $m/z$ 393.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): $\delta$ : 8.97-9.12 (m, 2), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.12-2.21 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H).

[0877]

化合物	数据
<b>129</b>	LC-MS $m/z$ 435.3 $[M+H]^+$ , RT 0.82 min.; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8.73-8.83 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=9.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (d, $J=0.6$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J=12.5, 3.3$ Hz, 2H), 1.28-1.73 (m, 14H).
<b>148</b>	LC-MS $m/z$ 460.3 $[M+H]^+$ , RT 1.04 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 8.79 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 0.99-1.80 (m, 16H).
<b>149</b>	LC-MS $m/z$ 463.3 $[M+H]^+$ , RT 1.02 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.59 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.47 (br d, $J=11.7$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.13-7.27 (m, 2H), 4.61 (br s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.12 (br t, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.85 (br dd, $J=12.8, 3.0$ Hz, 2H), 1.42-1.65 (m, 12H).
<b>177</b>	LC-MS $m/z$ 453.2 $[M+H]^+$ , RT 0.87 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=12.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (d, $J=0.6$ Hz, 3H), 1.62 (br dd, $J=11.8, 3.0$ Hz, 2H), 1.47 (br t, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).
<b>178</b>	LC-MS $m/z$ 460.2 $[M+H]^+$ , RT 0.98 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.48 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.12-4.65 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.36-2.42 (m, 3H), 0.95-1.78 (m, 16H).
<b>276</b>	LC-MS $m/z$ 430.4 $[M+H]^+$ , RT 0.84 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.61 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.42 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 8.93-9.02 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.45 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.28-2.37 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 2H).
<b>277</b>	LC-MS $m/z$ 423.4 $[M+H]^+$ , RT 0.74 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.68 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.11 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.46 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.51 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H).
<b>278</b>	LC-MS $m/z$ 430.4 $[M+H]^+$ , RT 0.89 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.28 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 8.91 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.21-4.33 (m, 3H), 4.12 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.22-2.34 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 4H), 1.79-1.92 (m, 2H).
<b>279</b>	LC-MS $m/z$ 444.4 $[M+H]^+$ , RT 0.87 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.57-9.70 (m, 2H), 8.97 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.08 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 5H), 1.72-2.13 (m, 8H).
<b>280</b>	LC-MS $m/z$ 437.5 $[M+H]^+$ , RT 0.76 min.; $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 9.87 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 9.48 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 9.11 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 8.49 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 5H), 1.72-2.18 (m, 8H).

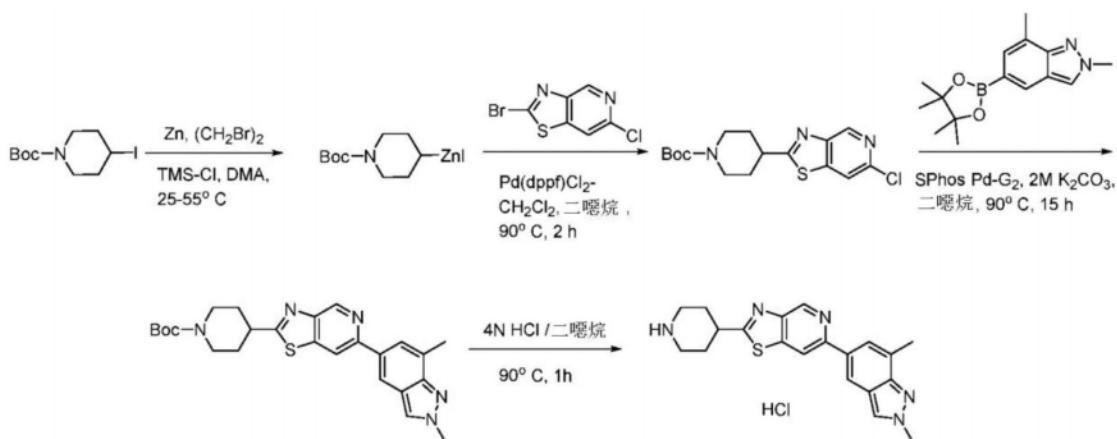
[0878]

化合物	数据
<b>281</b>	LC-MS $m/z$ 444.5 $[M+H]^+$ , RT 0.92 min.; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.26 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.77-8.88 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.33-2.45 (m, 2H), 1.72-2.11 (m, 8H).
<b>291</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 458.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.47 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 4.26-4.60 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (d, $J=0.63$ Hz, 3H), 1.47-1.87 (m, 8H), 1.20 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>292</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 451.6; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.10 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 7.89 (dd, $J=3.15, 0.95$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=12.77, 1.42$ Hz, 1H), 4.58-4.76 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.37 (d, $J=1.00$ Hz, 3H), 1.78-2.21 (m, 8H), 1.43 (br s, 6H), NH质子未观测到.
<b>293</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 458.5; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.78 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.77-7.87 (m, $J=8.51$ Hz, 1H), 4.34-4.59 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.45-1.96 (m, 8H), 1.22 (br s, 6H), NH质子未观测到.
<b>294</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 451.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.55 (d, $J=2.52$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.73-7.82 (m, 2H), 4.50 (br s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.55-2.06 (m, 8H), 1.17-1.44 (m, 6H), NH质子未观测到.
<b>295</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 437.5; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.47 (br d, $J=11.03$ Hz, 1H), 8.91 (br d, $J=11.67$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=2.52$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=0.95$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=13.56, 1.26$ Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H), 1.73-2.13 (m, 8H).

[0879] 实施例30

[0880] 化合物59的制备

[0881]



[0882] 步骤1:在室温下,在氩气下,将锌粉末(2.11g, 32.3mmol)悬浮在二甲基乙酰胺(5.2mL)中。将1,2-二溴乙烷(260 $\mu$ L, 3mmol)和TMS-Cl(365 $\mu$ L, 8.22mmol)的混合物以保持内部温度低于45°C的此类速率逐滴添加至锌悬浮液中。在添加完成后,将反应混合物再搅拌15min,此时内部温度降低至30°C。以使得内部温度不上升至高于55°C的速率,将在DMA(13mL)中的4-碘哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.25g, 26mmol)溶液添加至该混合物中。在添加完成后,将混合物冷却至环境温度。将混合物在惰性氩气氛下通过玻璃棉过滤,得到20mL在DMA中的约1M(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)碘化锌(II)。

[0883] 步骤2:在氩气下,搅拌2-溴-6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶(300mg, 1.2mmol)、Pd(dppf)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mg, 0.06mmol) 和二噁烷 (2.5mL) 的混合物, 同时添加 1.8mL 在步骤 1 中制备的碘化锌溶液。将混合物在  $90^\circ\text{C}$  下加热 2h。然后用含水  $\text{NH}_4\text{Cl}$  淬灭反应混合物, 并在 EtOAc 和  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配混合物。将有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 然后在真空下浓缩。通过硅胶色谱 (20% 的在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 EtOAc) 纯化, 之后用 1:4 醚/己烷研磨, 得到呈灰白色固体的 4-(6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (196mg, 46%)。 $^1\text{H}$  NMR 显示 20mol% 的脱溴 (des-bromo) 副产物 6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶, 以及期望的中间体。

[0884]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$ : 8.98 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.0 (br s, 2H), 2.18-2.23 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0885] 步骤 3: 将粗制的 4-(6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (60mg, 80% 纯度, 0.17mmol)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑 (60mg, 0.22mmol)、SPhos Pd G2 (10mg, 0.014mmol)、2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.2mL, 0.4mmol) 和二噁烷 (0.6mL) 在  $90^\circ\text{C}$  下加热 15h。然后在 EtOAc 和  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配混合物。将有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 然后在真空下浓缩。通过硅胶色谱 (20-50% 的在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的丙酮) 纯化, 之后进行醚研磨, 得到呈棕褐色固体的 4-(6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) 噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (58mg, 73%)。UPLC 显示 80% 纯度, 存在 20% 的 6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) 噻唑并[4,5-c]吡啶。MS  $m/z$  464.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0886] 步骤 4: 将粗制的 4-(6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) 噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (58mg, 80% 纯度, 0.12mmol) 与在二噁烷中的 4N  $\text{HCl}$  (1.0mL, 1mmol) 在  $90^\circ\text{C}$  下加热 1h。将混合物在醚中稀释, 并过滤。通过 C18 制备型 HPLC 纯化固体。用浓  $\text{HCl}$  处理收集的级分, 之后在真空下浓缩, 得到呈纯黄色固体的标题化合物 (29mg, 60%)。

[0887] MS  $m/z$  364.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) :  $\delta$ : 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 2H)。

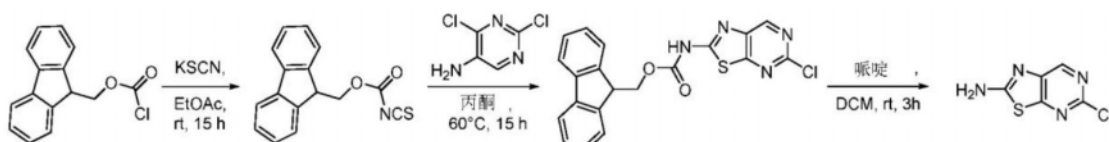
[0888] 使用以上实施例 30 所述的程序, 通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物, 获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:



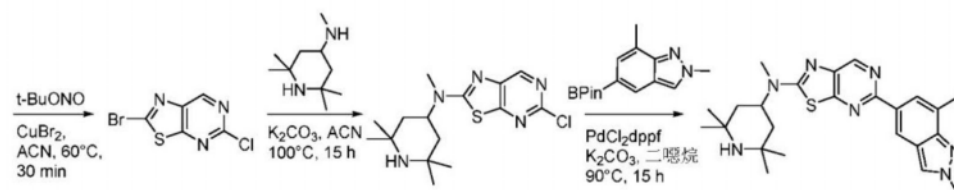
化合物	数据
<b>60</b>	MS $m/z$ 418.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.52 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H).
<b>74</b>	MS $m/z$ 375.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.32 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H).
<b>75</b>	MS $m/z$ 378.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.51 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.18 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 1.49 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).
<b>76</b>	MS $m/z$ 368.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, $J=3$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H).
<b>77</b>	MS $m/z$ 350.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.54 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (dd, $J=9.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H).
<b>109</b>	MS $m/z$ 376.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.34 (s, 1H), 9.23 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.60 (dt, $J=13$ Hz, 3.5 Hz, 2H), 3.28 (td, $J=12.5$ Hz, 3 Hz, 2H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H).
<b>110</b>	MS $m/z$ 365.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.40 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.60 (dt, $J=13$ Hz, 3.5 Hz, 2H), 3.28 (td, $J=12.5$ Hz, 3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H).

[0890] 实施例31

[0891] 化合物122的制备



[0892]



[0893] 步骤1:在氩气下,在室温下,将氯甲酸(9H-苻-9-基)甲酯(2.0g,7.77mmol)、硫氰酸钾(826mg,8.51mmol)和EtOAc(15mL)搅拌15h。然后将反应混合物通过二氧化硅,用EtOAc冲洗以去除无机物。然后将滤液在真空下浓缩。通过硅胶色谱(1:1己烷/ $CH_2Cl_2$ )纯化,得到呈白色固体的异硫氰酰甲酸O-((9H-苻-9-基)甲基)酯(1.71g,78%)。

[0894]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.81 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 4.50 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H)。

[0895] 步骤2:将异硫氰酰甲酸O-((9H-苻-9-基)甲基)酯(562mg,2mmol)、2,4-二氯嘧啶-5-胺(328mg,2mmol)和丙酮(5mL)在60°C下加热15h。将反应混合物过滤,并将固体用丙酮洗涤,得到呈黄色固体的(5-氯嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸(9H-苻-9-基)甲酯

(716mg, 88%)。

[0896]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ : 12.9 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.81 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.62 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 4.38 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H)。

[0897] 步骤3: 将(5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(650mg, 1.56mmol)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25mL)和哌啶(2.5mL, 25mmol)中在室温下搅拌3h。此后,将沉淀固体过滤,并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤,得到呈灰白色固体的5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(211mg, 72%)。

[0898]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ : 8.55 (s, 1H), 8.30 (br s, 2H)。

[0899] 步骤4: 将5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(180mg, 0.96mmol)、乙腈(6.6mL)、亚硝酸叔丁酯(0.25mL, 2.1mmol)和 $\text{CuBr}_2$  (252mg, 1.14mmol)在60°C下加热30min。在EtOAc和 $\text{H}_2\text{O}$ 之间分配反应混合物。将有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(0-2%的在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的EtOAc)纯化,得到呈白色固体的2-溴-5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶(211mg, 87%)。

[0900]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $d_6$ ) :  $\delta$ : 9.29 (s, 1H)。

[0901] 步骤5: 将2-溴-5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶(180mg, 0.72mmol)、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺(204mg, 0.84mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (490mg, 3.54mmol)和乙腈(3mL)在100°C下加热15h。将反应混合物用醚稀释,并过滤。将滤液在真空下浓缩,再溶解于醚中,然后过滤以去除橙色微粒物质。将滤液在真空下浓缩。己烷研磨,得到呈白色固体的5-氯-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(193mg, 79%)。

[0902]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $d_6$ ) :  $\delta$ : 8.55 (s, 1H), 4.40-4.70 (br s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.75 (dd,  $J=12.5\text{Hz}$ , 3.5Hz, 2H), 1.58 (t,  $J=12.5\text{Hz}$ , 2H), 1.31 (s, 6H), 1.16 (s, 6H)。

[0903] 步骤6: 将5-氯-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(40mg, 0.12mmol)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑(44mg, 0.16mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mg, 0.012mmol)、二噁烷(0.45mL)和2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.15mL, 0.3mmol)在90°C下加热15h。在 $\text{H}_2\text{O}$ 和EtOAc之间分配反应混合物。将有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,然后在真空下浓缩。通过硅胶色谱(20%的在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的MeOH,之后9/1/0.1 $\text{H}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ )纯化,之后进行醚研磨,得到呈白色固体的标题产物(34mg, 64%)。

[0904] MS  $m/z$  450.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ : 8.82 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.30-4.70 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.45-1.75 (m, 4H), 1.29 (br s, 6H), 1.17 (br s, 6H)。

[0905] 使用以上实施例31所述的程序,通过替换步骤5中所示的中间体(如果有)、适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

[0906]

化合物	中间体和数据
<b>123</b>	MS $m/z$ 461.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.3-4.7 (br s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.28 (br s, 6H), 1.15 (br s, 6H).
<b>124</b>	MS $m/z$ 454.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, $J=3$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=8.5$ Hz, 1H, 1H), 4.3-4.7 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.25 (br s, 6H), 1.11 (br s, 6H).
<b>142</b>	MS $m/z$ 464.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.81 (s, 1H), 8.57-8.65 (m, 2H), 8.44-8.54 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.98-5.17 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.05-2.17 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.58 ppm (s, 6H).
<b>170</b>	MS $m/z$ 461.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.69 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.1-4.7 (br s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.25 (br s, 6H), 1.11 (br s, 6H).
<b>171</b>	MS $m/z$ 454.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.33 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=12$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.3-4.7 (br s, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.25 (br s, 6H), 1.11 (br s, 6H).
<b>183</b>	MS $m/z$ 450.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.28 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.3-4.7 (br s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.0-1.8 (m, 16H).
<b>184</b>	MS $m/z$ 451.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.4-4.9 (br s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.0-1.8 (m, 16H).
<b>193</b>	MS $m/z$ 405.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.87-8.95 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.38-3.42 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 5H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H).
<b>196</b>	MS $m/z$ 405.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.88-9.02 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.11 (1H), 4.51 (br s, 1H), 3.39-3.43 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 5H), 3.27 (s, 3H), 2.14-2.21 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H).
<b>197</b>	MS $m/z$ 466.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.3-4.7 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.0-1.8 (m, 16H).
<b>207</b>	中间体3 MS $m/z$ 431.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.81 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.62 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.13 (br s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.39 (m, 2H), 1.80-2.15 (m, 6H).

[0907]

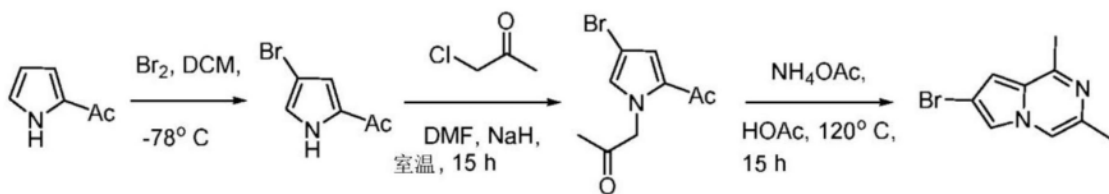
化合物	中间体和数据
<b>208</b>	中间体3 MS $m/z$ 431.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.40 (m, 1H), 9.10 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.13 (br s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.30-2.36 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 2H).
<b>217</b>	中间体3 MS $m/z$ 424.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.59 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, $J=11$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.07-2.11 (m, 2H).
<b>218</b>	中间体3 MS $m/z$ 424.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=13$ Hz, 1 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.26 (br s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.07-2.11 (m, 2H).
<b>227</b>	中间体1 MS $m/z$ 424.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.59 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.71 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.49 (d, $J=13$ Hz, 2H), 3.40 (dd, $J=13$ Hz, 3 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.01 (br s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H).
<b>228</b>	中间体1 MS $m/z$ 431.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.37 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.27 (d, $J=1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H).
<b>242</b>	中间体2 MS $m/z$ 475.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.56 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.5-4.7 (br s, 1H), 3.66 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.25-1.40 (m, 9H).
<b>243</b>	中间体2 MS $m/z$ 468.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=12$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.5-4.7 (br s, 1H), 3.66 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.36 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.31 (s, 6H).
<b>254</b>	MS $m/z$ 460.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.07 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.3-4.6 (br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.50-1.66 (m, 6H), 1.18 (s, 6H).
<b>255</b>	MS $m/z$ 459.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.48 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=1$ Hz, 1H), 4.5-4.7 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 6H), 1.33 (s, 6H).

[0908]

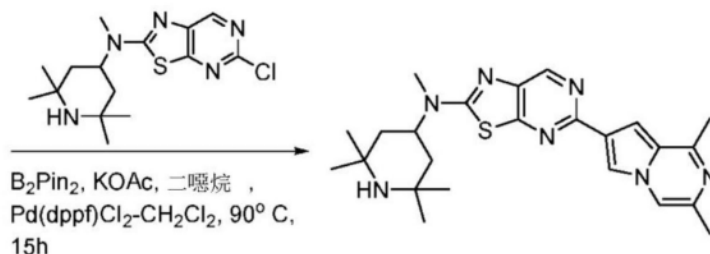
化合物	中间体和数据
<b>256</b>	中间体3 MS $m/z$ 445.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.95 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 9.37 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 7H), 1.97 (m, 1H).
<b>257</b>	MS $m/z$ 438.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.59 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, $J$ = 11 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 7H), 1.97 (m, 1H).
<b>275</b>	MS $m/z$ 462.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.87 (s, 1H), 8.80 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 4.2-4.7 (br s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).
<b>284</b>	MS $m/z$ 452.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.18 (d, $J$ = 1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.94 (dd, $J$ = 12, 1 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 1 Hz, 1H), 4.55-4.75 (br s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 6H), 1.37 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>289</b>	MS $m/z$ 452.3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (d, $J$ = 3 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J$ = 13, 1.5 Hz, 1H), 4.55-4.75 (br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 6H), 1.38 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>290</b>	MS $m/z$ 460.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.88 (s, 1H), 8.81 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 4.3-4.7 (br s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.91 (br s, 2H), 1.53-1.70 (m, 6H), 1.22 (s, 6H), NH质子未观测到.
<b>303</b>	中间体3a MS $m/z$ 487.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.52 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (d, $J$ = 2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.5-4.7 (br s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.6-1.8 (m, 8H), 1.02 (t, $J$ = 7.5 Hz, 6H), NH质子未观测到.
<b>304</b>	中间体3a MS $m/z$ 480.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.21 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.97 (dd, $J$ = 12, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 8H), 1.04 (t, $J$ = 7.5 Hz, 6H), CH 次甲基质子 (宽峰) 和NH质子未观测到.
<b>324</b>	中间体7 MS $m/z$ 479.6 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.47 (dd, $J$ =32.7, 12.8 Hz, 1H), 5.03 (d, $J$ =48.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.47 (t, $J$ =13.7 Hz, 1H), 2.09 (d, $J$ =13.1 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (d, $J$ =1.8 Hz, 3H), NH质子未观测到.

[0909] 实施例32

[0910] 化合物265的制备



[0911]



[0912] 步骤1:在-78℃下,将1-(1H-吡咯-2-基)乙-1-酮(1.09g,10mmol)溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中。通过注射器添加在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12mL)中的Br<sub>2</sub>(0.62mL,12.1mmol)溶液。在添加完成后,将混合物倾倒入冰上。将双层分离,然后将有机层用含水的1N NaOH洗涤以去除二溴化副产物。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到呈浅灰色固体的1-(4-溴-1H-吡咯-2-基)乙-1-酮(1.42g,76%)。

[0913] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ:11.08(br s,1H),7.19(t,J=1.5Hz,1H),7.02(t,J=1.5Hz,1H),2.36(s,3H)。

[0914] 步骤2:在0℃下,将1-(4-溴-1H-吡咯-2-基)乙-1-酮(1.36g,7.23mmol)溶解在DMF(15mL)中。添加NaH(60%,316mg,7.9mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌30分钟。然后逐滴添加氯丙酮(0.6mL,7mmol)。将混合物在室温下搅拌15h,然后在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(30%的在己烷中的EtOAc)纯化,得到呈白色固体的1-(2-乙酰基-4-溴-1H-吡咯-1-基)丙-2-酮(1.2g,68%)。

[0915] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ:7.13(d,J=2Hz,1H),7.10(d,J=2Hz,1H),5.17(s,2H),2.36(s,3H),2.18(s,3H)。

[0916] 步骤3:将1-(2-乙酰基-4-溴-1H-吡咯-1-基)丙-2-酮(1.15g,4.71mmol)、NH<sub>4</sub>OAc(7.2g,93mmol)和HOAc(40mL)在120℃下加热15h。然后在真空下去除溶剂,并将浓缩物用含水NaOH处理,然后萃取至EtOAc中。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(10-50%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的EtOAc)纯化,得到呈浅棕褐色固体的7-溴-1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪(975mg,92%)。

[0917] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ:7.86(s,1H),7.63(d,J=1.5Hz,1H),6.84(t,J=1Hz,1H),2.56(s,3H),2.31(s,3H)。

[0918] 步骤4:将7-溴-1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪(32mg,0.14mmol)、KOAc(46mg,0.47mmol)、双(频哪醇基)二硼(46mg,0.18mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8mg,0.016mmol)和二噁烷(0.6mL)在90℃下加热1h,然后冷却。添加5-氯-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(40mg,0.12mmol,如实施例32中制备)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8mg,0.016mmol)和2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.2mL,0.4mmol)。将混合物在90℃下加热15h。在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和H<sub>2</sub>O之间分配混合物。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(5%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH,之后9/1/0.1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)纯化,之后进行醚研磨,得到呈白色固体的标题化合物(16mg,30%)。

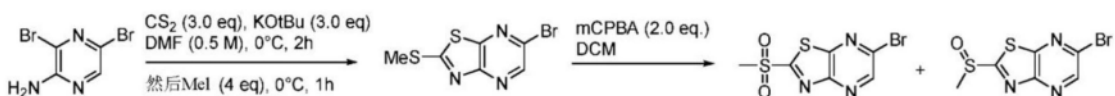
[0919] MS  $m/z$  450.5  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.68 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.2-4.4 (br s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.47 (br s, 6H), 1.35 (s, 6H)。

[0920] 使用以上实施例32所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

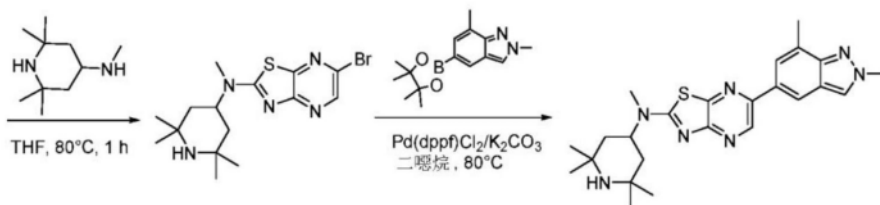
化合物	数据
[0921] 323	MS $m/z$ 448.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.55-4.75 (br s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 6H), 1.37 (s, 6H), NH 质子未观测到。

[0922] 实施例33

[0923] 化合物131的制备



[0924]



[0925] 步骤1:将3,5-二溴吡嗪-2-胺(1.0g, 4mmol)溶解在DMF(8.0mL)中,并添加 $CS_2$ (0.5mL, 8mmol, 2eq.)。将溶液冷却,在0°C下搅拌,并向冷溶液中添加在THF中的 $t$ -BuOK(1M溶液, 8mL, 2eq.)。将所得溶液在0°C下搅拌1h,并添加在THF中的额外的 $CS_2$ (0.25mL, 4mmol, 1eq)和 $t$ BuOK(4mL, 1eq)。将溶液再搅拌1小时,并通过UPLC观察到SM的消失。添加MeI(1mL, 4eq),并将反应物搅拌1h。然后用冰冷水淬灭反应物。将所得沉淀过滤,用己烷洗涤,并干燥,得到6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡嗪(0.84g, 81%)。MS  $m/z$  262.1, 264.1  $[M+H]^+$ 。

[0926] 步骤2:将6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡嗪(0.5g, 1.9mmol)溶解在 $CH_2Cl_2$ 中,并将溶液冷却至0°C。向溶液中添加mCPBA(0.95g, 3.8mmol, 70%纯度, 2eq.)。然后将溶液在0°C下搅拌1h,然后缓慢升温至室温。然后用 $NaHCO_3$ 淬灭反应,并将混合物用 $CH_2Cl_2$ 萃取。将有机层干燥并蒸发,得到6-溴-2-(甲基磺酰基)噻唑并[4,5-b]吡嗪和6-溴-2-(甲基亚磺酰基)噻唑并[4,5-b]吡嗪(600mg)的混合物,其无任何进一步纯化即用于下一步骤中。

[0927] 步骤3:将以上制备的6-溴-2-(甲基磺酰基)噻唑并[4,5-b]吡嗪和6-溴-2-(甲基亚磺酰基)噻唑并[4,5-b]吡嗪的混合物(0.375g, 1.28mmol)溶解在THF(4mL)中。向溶液中添加N-2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺(0.45mL, 2.56mmol),并将混合物在80°C下加热1h。反应完成,并在硅胶上用0-30%的二氯甲烷中的MeOH洗脱来纯化混合物,得到6-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺(0.34g, 70%)。MS  $m/z$  384.1, 386.1  $[M+H]^+$ 。

[0928] 步骤4:将6-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺与2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(50mg, 0.13mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷络合物(10mg,

0.013mmol)、1,4-二噁烷(2mL)和含水的1M  $K_2CO_3$  (0.4mL) 合并。将混合物在80°C下在Ar气氛下加热8h,然后冷却,并在EtOAc和 $H_2O$ 之间分配。将有机层用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,然后浓缩。在硅胶上对残余物进行色谱,用10-100%的在己烷中的EtOAc洗脱,得到6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻唑并[4,5-b]吡嗪-2-胺(35mg,60%)。

[0929] MS  $m/z$  450.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(甲醇- $d_4$ , 500MHz):  $\delta$ : 8.86(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.22(d,  $J=0.6$ Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 5.04-5.15(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.23(s, 3H), 2.66(s, 3H), 2.01-2.16(m, 4H), 1.67(s, 6H), 1.56ppm(s, 6H)。

[0930] 使用以上实施例33所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
<b>130</b>	MS $m/z$ 464.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ): $\delta$ : 9.09 (s, 1H), 8.36 (br s, 2H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.99-5.19 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.00-2.15 (m, 4H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).
<b>140</b>	MS $m/z$ 461.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ , 500MHz) $\delta$ : 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.45-8.53 (m, 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.72-1.93 (m, 4H), 1.45 (br s, 6H), 1.34 (br s, 6H).
[0931] <b>141</b>	MS $m/z$ 437.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ , 500MHz): $\delta$ : 9.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 5.10-5.37 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.06 (d, $J=7.3$ Hz, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).
<b>150</b>	MS $m/z$ 454.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.87 (s, 1H), 8.40 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=12.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.94-5.29 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.07 (d, $J=3.5$ Hz, 4H), 1.64 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).
<b>161</b>	MS $m/z$ 484.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.80 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.87 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.01-5.29 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.56 (s, 6H).



[0932]

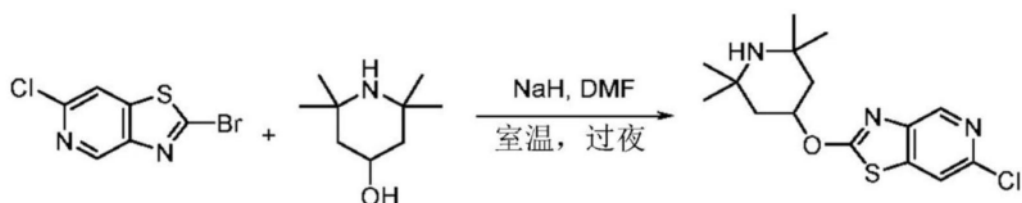
化合物	数据
<b>162</b>	MS $m/z$ 451.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.24 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=2.7, 1.1$ Hz, 2H), 5.01-5.41 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.68 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 4H), 1.65 (s, 6H), 1.53 (s, 6H).
<b>163</b>	MS $m/z$ 461.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.55 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.69-5.20 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.80-2.01 (m, 4H), 1.47 (br s, 12H).
<b>173</b>	MS $m/z$ 377.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
<b>174</b>	MS $m/z$ 370.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.41 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.55 (dd, $J=11.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.10-8.25 (m, 1H), 4.07-4.24 (m, 4H), 3.40-3.56 (m, 4H), 2.64 (d, $J=0.9$ Hz, 3H).
<b>180</b>	MS $m/z$ 441.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.84 (s, 2H), 5.85-5.95 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.56 (s, 6H).
<b>181</b>	MS $m/z$ 448.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.48 (br. s., 1H), 9.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.83-5.95 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.56 (s, 6H).
<b>182</b>	MS $m/z$ 353.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.41 (s, 1H), 8.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.16 (br. s., 4H), 3.47-3.55 (m, 4H), 2.68 (d, $J=0.9$ Hz, 3H).
<b>274</b>	MS $m/z$ 408.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.95 (s, 1H), 7.93-8.06 (m, 2H), 7.89 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.91-4.09 (m, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.41 (br s, 5H), 2.18 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J=10.1$ Hz, 2H).
<b>282</b>	MS $m/z$ 408.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.07 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.29 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.14-2.37 (m, 6H).
<b>283</b>	MS $m/z$ 422.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.67 (s, 1H), 7.94-8.09 (m, 2H), 7.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 3.21 (br s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H).
<b>118</b>	MS $m/z$ 450.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.29-5.43 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.05 (d, $J=3.5$ Hz, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.49 (s, 6H).
<b>119</b>	MS $m/z$ 464.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.09 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 5.28-5.41 (m, 1H), 3.33 (br. s., 3H), 2.07-2.18 (m, 4H), 1.65 (s, 6H), 1.58 (s, 6H).
<b>157</b>	MS $m/z$ 454.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76-7.86 (m, 2H), 5.08-5.44 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 3H), 2.47 (d, $J=0.6$ Hz, 3H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.41 (br s, 6H), 1.28 (br s, 6H).

[0933]

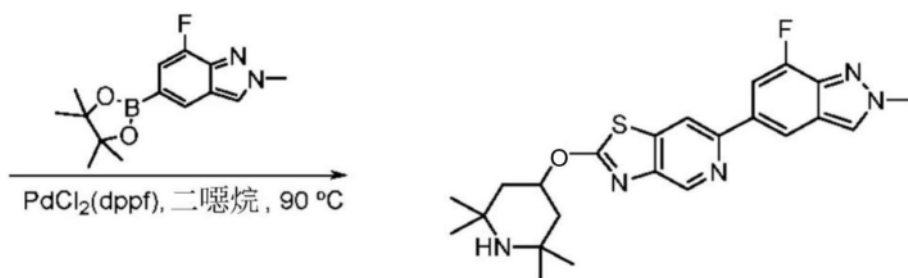
化合物	数据
<b>158</b>	MS $m/z$ 461.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 8.68 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.03-5.31 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.09 (br s, 4H), 1.64 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).
<b>288</b>	MS $m/z$ 394.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 $-d_4$ ) $\delta$ : 9.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.61 (d, $J=15.3$ Hz, 2H), 3.27 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.27 (td, $J=13.3, 11.1$ Hz, 2H), 2.17 (d, $J=15.1$ Hz, 2H), NH质子未观测到.

[0934] 实施例34

[0935] 化合物312的制备



[0936]



[0937] 步骤1:向在DMF(8.5mL)中的2,2,6,6-四甲基哌啶-4-醇(472mg,3.00mmol)溶液中添加NaH(150mg,3.75mmol,60质量%,在油状物中)。将混合物在室温下搅拌5min,之后添加2-溴-6-氯-噻唑并[4,5-c]吡啶(624mg,2.50mmol),然后在室温下搅拌过夜。将混合物用冰水稀释,并用EtOAc萃取。将有机相用水、盐水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。去除溶剂,并对残余物进行色谱(0-20%的在二氯甲烷中的MeOH),提供呈白色固体的6-氯-2-[(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)氧基]噻唑并[4,5-c]吡啶(487mg,59.8%)。

[0938] MS  $m/z$  326.3,328.2[M+H]<sup>+</sup>,RT 0.94min;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :8.67-8.72(m,1H),7.61-7.65(m,1H),5.58-5.68(m,1H),2.20-2.44(m,2H),1.08-1.82(m,14H),NH质子未观测到。

[0939] 步骤2:按照实施例28步骤4的程序,得到6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺。

[0940] MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>440.2;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :8.94(s,1H),8.63(s,1H),8.60(d,J=1.00Hz,1H),8.30(d,J=1.26Hz,1H),7.81(dd,J=13.56,1.26Hz,1H),5.54-5.68(m,1H),4.22(s,3H),2.15-2.35(m,2H),1.02-1.70(m,14H),NH质子未观测到。

[0941] 使用以上实施例34所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

[0942]

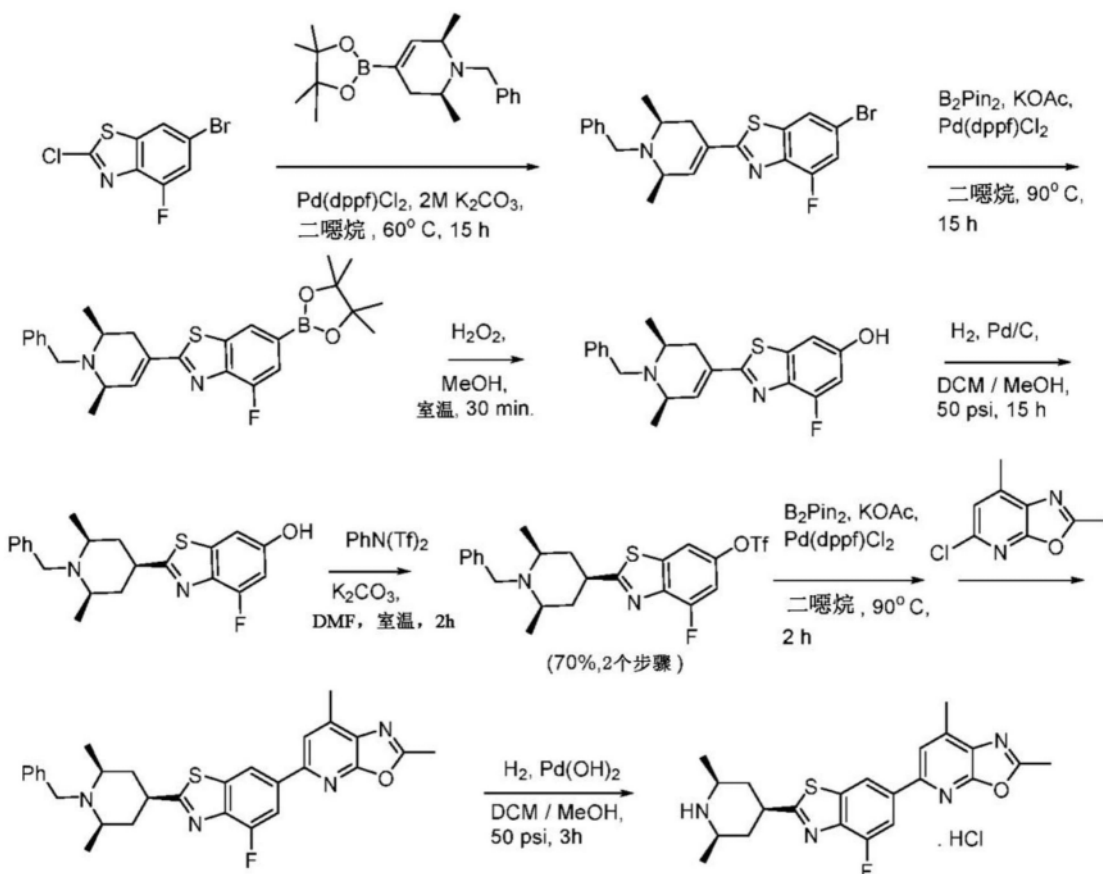
化合物	数据
306	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 398.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.95 (br d, $J=1.00$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.02 (dd, $J=11.98, 1.58$ Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 3.08-3.39 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H).
307	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 401.3; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.76 (br s, 2H), 8.55 (d, $J=2.84$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=12.45, 1.73$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=13.24, 1.26$ Hz, 1H), 5.43-5.51 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.13-3.34 (m, 4H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H).
309	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 447.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.56 (d, $J=1.89$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=0.95$ Hz, 1H), 5.56-5.68 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06-2.36 (m, 2H), 0.83-1.80 (m, 14H), NH质子未观测到.
310	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 440.5; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.15 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 7.76 (dd, $J=12.77, 1.42$ Hz, 1H), 5.54-5.70 (m, 1H), 2.36-2.40 (m, 3H), 2.15-2.34 (m, 2H), 1.04-1.70 (m, 14H), NH质子未观测到.
311	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 447.5; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8.96 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 5.54-5.67 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 2.14-2.34 (m, 2H), 1.02-1.70 (m, 14H), NH质子未观测到.
313	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 391.3; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.66 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 9.10 (br s, 2H), 9.02 (d, $J=0.95$ Hz, 1H), 8.68-8.75 (m, 2H), 8.10 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H), 3.09-3.36 (m, 4H), 2.45 (d, $J=0.63$ Hz, 3H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.04-2.19 (m, 2H).
314	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 384.3; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.45 (s, 1H), 9.20 (d, $J=1.00$ Hz, 2H), 9.04 (d, $J=0.95$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 8.35 (br d, $J=11.66$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 3.09-3.34 (m, 4H), 2.50 (3H, 被DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 信号遮蔽), 2.26-2.36 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H).
315	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 391.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.00 (d, $J=0.95$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.83 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 5.44-5.51 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.12-3.34 (m, 4H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H).
316	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 384.4; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.09 (br s, 2H), 8.99 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=0.63$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=2.84$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=13.56, 1.26$ Hz, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.11-3.22 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H).

[0943]

化合物	数据
<b>317</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 408.3; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.32 (s, 1H), 8.83-9.02 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=12.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H), 3.11-3.34 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H).
<b>318</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 408.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.93 (br d, $J=18.92$ Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (br d, $J=12.21$ Hz, 1H), 5.39-5.55 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.10-3.33 (m, 4H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, $J=9.20$ Hz, 2H).
<b>319</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 397.4; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.01-9.24 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.44-5.52 (m, 1H), 3.09-3.33 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H).
<b>320</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 412.2; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.43 (d, $J=1.22$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=12.21, 1.22$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.18-5.29 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 3H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H).
<b>321</b>	MS $m/z$ $[M+H]^+$ 426.2; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.43 (d, $J=1.22$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=12.21, 1.22$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.18-5.29 (m, 1H), 3.31 (m, 2H, obscured by H <sub>2</sub> O signal), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H).

[0944] 实施例35化合物359的制备

[0945]



[0946] 步骤1: 将6-溴-2-氯-4-氟苯并[d]噻唑 (800mg, 3.0mmol)、(2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (1.0g, 2.75mmol, 90%纯度)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mg, 0.12mmol)、二噁烷 (12mL) 和2M含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6mL, 12mmol) 在60°C下加热15h。冷却后, 在H<sub>2</sub>O和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>之间分配反应混合物。将有机层经

MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,然后在真空下浓缩。通过二氧化硅色谱(10%的在己烷中的EtOAc)纯化,得到呈白色固体的2-((2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-溴-4-氟苯并[d]噻唑(833mg,70%)。

[0947] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:7.97(s,1H),7.40-7.47(m,3H),7.30-7.35(m,2H),7.20-7.26(m,1H),6.69(s,1H),4.00(d,J=15.5Hz,1H),3.90(d,J=15.5Hz,1H),3.50-3.54(m,1H),3.05-3.11(m,1H),2.80-2.86(m,1H),2.48-2.55(m,1H),1.33(d,J=7Hz,3H),1.26(d,J=7Hz,3H)。

[0948] 步骤2:将乙酸钾(1.25g,12.7mmol)在吹扫氩气下在180°C下干燥15分钟,然后冷却至室温。添加2-((2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-溴-4-氟苯并[d]噻唑(900mg,2.09mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mg,0.12mmol)、双(频哪醇基二硼)(800mg,3.15mmol)和二噁烷(7mL)。将反应混合物在90°C下加热15h,冷却,然后在EtOAc中稀释,并通过硅藻土过滤。将滤液在真空下浓缩。将粗制产物通过二氧化硅色谱(10-20%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的EtOAc)纯化,然后将产物溶解于醚中,并过滤以去除红色固体杂质。将滤液浓缩,得到呈棕褐色油状的2-((2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑(970mg,90%纯度,87%产率)。

[0949] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.10(s,1H),7.49(d,J=11Hz,1H),7.42-7.46(m,2H),7.31-7.35(m,2H),7.22-7.27(m,1H),6.73(s,1H),4.03(d,J=15.5Hz,1H),3.91(d,J=15.5Hz,1H),3.46-3.53(m,1H),3.10(m,1H),2.83-2.89(m,1H),2.52-2.57(m,1H),1.39(s,12H),1.35(d,J=7Hz,3H),1.27(d,J=7Hz,3H)。

[0950] 步骤3:在0°C下,将2-((2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑(970mg,90%纯度,1.82mmol)悬浮在MeOH(10mL)中。逐滴添加过氧化氢(0.22mL,35%,2.5mmol)。然后将混合物在室温下搅拌30min。在真空下去除MeOH。通过二氧化硅色谱(20-30%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的EtOAc)纯化,得到呈浅棕褐色固体的2-((2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-醇(492mg,70%)。

[0951] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:7.41-7.45(m,2H),7.31-7.35(m,2H),7.21-7.26(m,1H),7.07(s,1H),6.72(d,J=12Hz,1H),6.52(s,1H),4.01(d,J=15.5Hz,1H),3.90(d,J=15.5Hz,1H),3.45-3.51(m,1H),3.04-3.09(m,1H),2.79-2.84(m,1H),2.45-2.53(m,1H),1.32(d,J=7Hz,3H),1.27(d,J=7Hz,3H),OH未观测到。

[0952] 步骤4:将2-((2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-醇(490mg,1.26mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)、MeOH(5mL)和10%碳载钯(240mg)合并,并在50psi下氢化15h。将混合物通过硅藻土过滤,使用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>来洗涤滤垫。将滤液在真空下浓缩。通过二氧化硅色谱(95:5:0.5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)纯化,得到粗制的2-((2S,4r,6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-醇(425mg,大约5:1顺式-/反式-)。

[0953] 步骤5:将粗制的2-((2S,4r,6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-醇(420mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(291mg,2.1mmol)、N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(593mg,1.66mmol)和DMF(3.8mL)在室温下搅拌2h。使其在H<sub>2</sub>O和EtOAc之间分配。通过二氧化硅(10-20%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的EtOAc)纯化,得到呈棕色油状的三氟甲磺酸2-((2S,4r,6R)-1-苄基-2,6-二甲基

哌啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-基酯(439mg, 70%, 经2个步骤)。

[0954]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $d_6$ )  $\delta$ : 8.14 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.79-2.83 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 2H), 1.74 (q,  $J=12\text{Hz}$ , 2H), 1.13 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 6H)。

[0955] 步骤6: 将三氟甲磺酸2-((2S, 4r, 6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-基酯(100mg, 0.2mmol)、乙酸钾(70mg, 0.71mmol)、双(频哪醇基二硼)(61mg, 0.24mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15mg, 0.018mmol)和二噁烷(0.8mL)在90°C下加热2h。然后将反应混合物用EtOAc稀释, 并通过硅藻土过滤。然后将滤液在真空下浓缩。将产物再溶解于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中, 并通过硅藻土过滤以去除黑色不溶性材料。将滤液浓缩, 得到160mg粗制的硼酸。向该硼酸中添加5-氯-2,7-二甲基-噻唑并[5,4-b]吡啶(87mg, 0.2mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mg, 0.012mmol)、二噁烷(0.7mL)和2M含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.35mL, 0.7mmol)。将该混合物在90°C下加热1h。然后在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 和 $\text{H}_2\text{O}$ 之间分配反应混合物。将有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。通过二氧化硅色谱(20-30%的在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的EtOAc)纯化, 之后用醚/己烷研磨, 得到5-(2-((2S, 4r, 6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-基)-2,7-二甲基噻唑并[5,4-b]吡啶(63mg, 60%)。

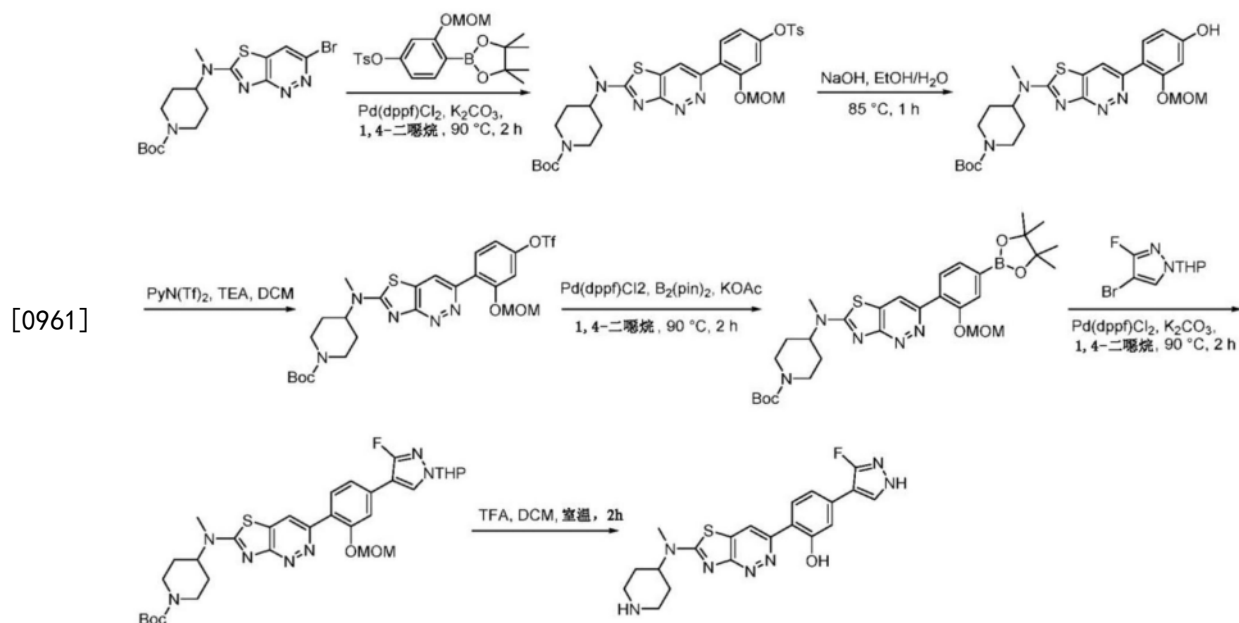
[0956]  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $d_6$ )  $\delta$ : 8.63 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 2.80 (m, 2H, 被H<sub>2</sub>O峰遮蔽), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.75 (q,  $J=12\text{Hz}$ , 2H), 1.14 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H)。

[0957] 步骤7: 将5-(2-((2S, 4r, 6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-基)-2,7-二甲基噻唑并[5,4-b]吡啶(61mg, 0.12mmol)溶解在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1mL)和甲醇(1mL)中。添加Pd(OH)<sub>2</sub>(20%, 在C上, 200mg)。将其在50psi下氢化3h, 在此期间从二氯甲烷的催化还原生成HCl。将混合物通过硅藻土过滤, 并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH冲洗。将滤液在真空下浓缩, 并通过二氧化硅色谱(5-10%的在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的MeOH)纯化。用9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH研磨, 得到呈灰白色固体的标题产物(28mg, 49%产率)。

[0958] MS  $m/z$  411.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.52 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 1.85 (q,  $J=13\text{Hz}$ , 2H), 1.45 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0959] 实施例36

[0960] 化合物329的制备



[0962] 步骤1:将4-((3-溴噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(427mg,1mmol)(从2-氨基-6-溴哒嗪开始根据实施例34中所述的程序制备)、4-甲基苯磺酸3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基酯(434mg,1mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(73mg,0.1mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(345mg,2.5mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)的混合物中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下搅拌2h。将溶液浓缩,并通过快速柱色谱用5%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH洗脱纯化残余物,得到期望的化合物4-((3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(甲磺酰氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(393mg,60%产率)。MS m/z:656[M+H]<sup>+</sup>。

[0963] 步骤2:将4-((3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(甲磺酰氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg,0.61mmol)和NaOH(122mg,3.05mmol)在EtOH(3mL)和水(1mL)中的混合物在85°C下搅拌1h。将溶液浓缩,并通过快速柱色谱用5%-10%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH洗脱纯化残余物,得到呈白色固体的期望化合物4-((3-(4-羟基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(269mg,88%产率)。MS m/z:502[M+H]<sup>+</sup>。

[0964] 步骤3:向4-((3-(4-羟基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(269mg,0.54mmol)和Et<sub>3</sub>N(227μL,1.63mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的混合物中添加PhNTf<sub>2</sub>(289mg,0.81mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将溶液浓缩,并通过快速柱色谱用5%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH洗脱纯化残余物,得到呈白色固体的期望化合物4-((3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(214mg,65%产率)。MS m/z:634[M+H]<sup>+</sup>。

[0965] 步骤4:将4-((3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(214mg,0.34mmol)、B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>(104mg,0.41mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(25mg,0.034mmol)和KOAc(100mg,1.02mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物在95°C下在N<sub>2</sub>下搅拌2h,得到含有4-((3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的混合物,将其不进行任何后处理即用于下一步骤中。MS m/z:612[M+H]<sup>+</sup>。

[0966] 步骤5:将在步骤4中获得的4-((3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.3mL来自步骤4的混合物,理论上为0.15mmol)、4-溴-3-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(37mg,0.15mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(11mg,0.015mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(62mg,0.45mmol)在1,4-二噁烷(0.8mL)和水(0.2mL)的混合物中的混合物在95℃下在N<sub>2</sub>下搅拌2h。将溶液浓缩,并通过制备型-HPLC纯化残余物,得到4-((3-(4-(3-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(58mg,70%产率)。MS m/z:654[M+H]<sup>+</sup>。

[0967] 步骤6:向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中4-((3-(4-(3-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(58mg,0.09mmol)溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将溶液浓缩,并将残余物通过在MeOH中的过量NH<sub>3</sub>碱化。再次去除挥发物,并通过制备型-HPLC纯化残余物,得到5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-(甲基(哌啶-4-基)氨基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)苯酚(17mg,46%产率)。

[0968] MS m/z:426[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.94 (s, 1H), 8.30 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.06 (d, J=13.4Hz, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 4H), 2NH和OH质子未观测到。

[0969] 使用以上实施例36所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下的那些化合物的化合物:

化合物	数据
<b>331</b>	MS m/z 446.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 -d <sub>4</sub> ) δ: 8.50 (br s, 1H), 8.33 - 8.31 (m, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.58 (dd, J= 12.1, 6.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.47 (d, J= 13.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 3H), 3.05 (t, J= 12.3 Hz, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H).
<b>333</b>	MS m/z 408.0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.90 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 4.90 - 4.05 (br s, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 4H), 1.07 (d, J= 5.6 Hz, 6H), 1 NH质子未观测到。
<b>334</b>	MS m/z 380.1; [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.85 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.89 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 5.30 - 4.30 (br s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.02 - 2.88 (m, 4H).
<b>338</b>	MS m/z 420.4; [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.41 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.76 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.10 (d, J= 9.4 Hz, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1 NH质子未观测到。
<b>341</b>	MS m/z 438.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.75 (br s, 1H), 12.74 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 2.83 (s, 4H), 1.84 (s, 4H).
<b>344</b>	MS m/z 420.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.16 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.82 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.46 (br s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.39 - 3.19 (m, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1 NH质子未观测到。

[0970]



[0971]

化合物	数据
<b>345</b>	MS $m/z$ 436.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.11 (br s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.77 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.56 (br s, 1H), 3.20 (br s, 3H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.54 (t, $J$ = 5.4 Hz, 3H), 2.21 (d, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.82 (q, $J$ = 11.2, 10.4 Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1 NH未观测到.
<b>346</b>	MS $m/z$ 412.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.87 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 5.56 – 5.35 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.50 – 3.24 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2 NH未观测到.
<b>348</b>	MS $m/z$ 408.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.78 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.78 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (dd, $J$ = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.42 – 3.12 (m, 6H), 2.86 (q, $J$ = 12.5, 12.1 Hz, 1H), 2.14 – 1.78 (m, 4H), 1 NH质子未观测到.
<b>349</b>	MS $m/z$ 408.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.77 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.78 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.41 – 3.17 (m, 6H), 2.86 (q, $J$ = 13.5, 13.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.80 (m, 4H), NH和OH质子未观测到.
<b>350</b>	MS $m/z$ 408.3; $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 非对映异构体的2:1混合物 $\delta$ : 13.78 (br s, 0.7H), 13.11 (br s, 0.3H), 9.04 (br s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.88 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 5.24 (br s, 0.7H), 4.71 (br s, 0.3H), 3.70 (s, 0.7H), 3.56 – 3.45 (m, 0.3H), 3.28 (s, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 1.7H), 2.69 – 2.61 (m, 0.3H), 2.61 – 2.51 (m, 5H).
<b>353</b>	MS $m/z$ 380.3; $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 旋转异构体的2:1混合物 $\delta$ : 9.28 – 8.97 (m, 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.86 (d, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.37 (br s, 0.7H), 5.21 (br s, 0.3H), 4.40 (br s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 1 NH和OH质子未观测到.
<b>354</b>	MS $m/z$ 420.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.36 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.80 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.41 (d, $J$ = 12.6 Hz, 2H), 2.94 (q, $J$ = 11.6, 11.2 Hz, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 2H), 2.19 (d, $J$ = 13.1 Hz, 2H), 1 NH质子未观测到.
<b>355</b>	MS $m/z$ 436.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.51 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.80 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 4.97 (br s, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 3.31 – 3.12 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 1H), 1.93 (d, $J$ = 13.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1 NH质子未观测到.
<b>356</b>	MS $m/z$ 420.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.05 (s, 1H), 8.27 (br s, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.89 – 7.77 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.14 – 3.89 (m, 2H), 3.43 – 3.06 (m, 5H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.49 – 2.27 (m, 2H), 1 NH质子未观测到.
<b>357</b>	MS $m/z$ 394.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.82 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (br s, 2H), 7.86 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 4.14 (br s, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 3.00 – 2.84 (m, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 2H), 2 NH质子未观测到.

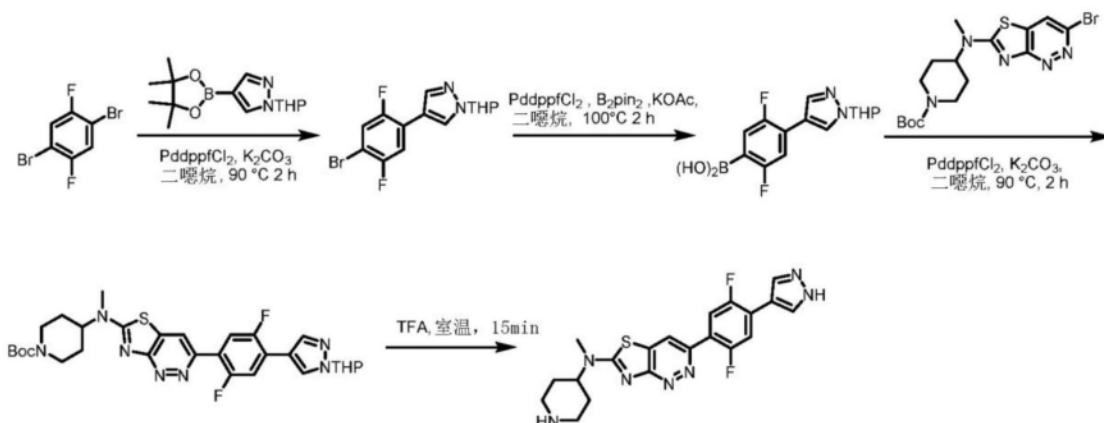
[0972]

化合物	数据
<b>358</b>	MS $m/z$ 426.0; [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.97 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.89 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 4.96 (d, $J$ = 50.4 Hz, 1H), 4.95 – 4.57 (br s, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.98 – 2.68 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1NH质子未观测到。
<b>361</b>	MS $m/z$ 408.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.67 (br s, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.77 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 5.07 – 4.23 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (q, $J$ = 9.7, 9.2 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 3H), 1NH质子未观测到。
<b>362</b>	MS $m/z$ 420.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.16 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.83 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 3.75 (br s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.53 (br s, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 2.68 (br s, 1H), 2.21 (br s, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.85 (d, $J$ = 13.5 Hz, 1H), 1NH未观测到。
<b>363</b>	MS $m/z$ 420.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.79 (s, 1H), 9.42 (d, $J$ = 9.8 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.78 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J$ = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 2.96 (q, $J$ = 11.7 Hz, 1H), 2.76 (dt, $J$ = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.37 (dt, $J$ = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 2.16 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1NH质子未观测到。
<b>365</b>	MS $m/z$ 426.0; [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.90 (s, 1H), 8.29 – 8.04 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 3.36 – 3.15 (m, 4H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), NH质子未观测到。
<b>367</b>	MS $m/z$ 380.1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.87 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (br s, 2H), 7.87 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), NH和OH质子未观测到。
<b>368</b>	MS $m/z$ 410.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.85 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 4H), 4.22–3.95 (m, 4H), 2 NH质子未观测到。
<b>371</b>	MS $m/z$ 438.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.83 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (br d, $J$ = 10.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.78 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.94 (dd, $J$ = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, $J$ = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 4H), 2.42 – 2.24 (m, 2H), 1.97 (d, $J$ = 12.6 Hz, 2H), NH质子未观测到。
<b>374</b>	MS $m/z$ 394.1; [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.98 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.88 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 5.23 (br s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40 – 3.22 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2 NH和OH质子未观测到。
<b>376</b>	MS $m/z$ 408.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.74 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.04 (dt, $J$ = 16.0, 8.2 Hz, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2 NH和OH质子未观测到。

化合物	数据
381	MS $m/z$ 411.9 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.88 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 5.33 (d, $J$ = 52.0 Hz, 1H), 5.12 – 4.80 (br s, 1H), 3.58 – 3.25 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), NH和OH质子未观测到。
386	MS $m/z$ 406.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.77 (br s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.83 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.12 (m, 2H), 5.03 – 4.96 (m, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 1H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.47 (d, $J$ = 16.4 Hz, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 2NH和OH质子未观测到。
387	MS $m/z$ 411.9; $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.94 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.50 – 4.80 (br s, 1H), 3.35 – 2.95 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1NH质子未观测到。
389	MS $m/z$ 406.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.82 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.82 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 5.02 – 4.97 (m, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.48 (d, $J$ = 13.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 2NH和OH质子未观测到。
394	MS $m/z$ 422.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.81 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.27 – 2.12 (m, 3H), 1.99 (q, $J$ = 12.3 Hz, 1H), 1.42 (d, $J$ = 6.5 Hz, 3H), 2NH和OH质子未观测到。
396	MS $m/z$ 422.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ : 8.83 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.81 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.37 (td, $J$ = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 2.03 (d, $J$ = 14.0 Hz, 1H), 1.57 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), NH和OH质子未观测到。
398	MS $m/z$ 439.2; $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.92 (s, 1H), 8.27 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 4.83 (br s, 1H), 3.35 – 3.03 (m, 7H), 2.24 – 1.76 (m, 6H), 2NH和OH质子未观测到。

[0974] 实施例37

[0975] 328的制备



[0977] 步骤1: 将4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(1.0g, 3.7mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.24g, 4.4mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(267mg, 0.37mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.02mg, 7.4mmol)在二噁烷-H<sub>2</sub>O(12mL, 9/3, v/v)中的混合物在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌2h。将溶液浓缩, 并通过硅胶色谱, 用10%-20%的在石油醚中的EtOAc洗脱纯化残余物, 得到呈浅黄色固体的4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(470mg, 37%产率)。MS m/z: 343, 345[M+

H]<sup>+</sup>。

[0978] **步骤2:**将4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(100mg, 0.29mmol)、B<sub>2</sub>(Pin)<sub>2</sub>(89mg, 0.35mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(22mg, 0.03mmol)和KOAc(57mg, 0.58mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌2h。将所得溶液不纯化即用于下一步骤中。MS m/z: 309[M+H]<sup>+</sup>。

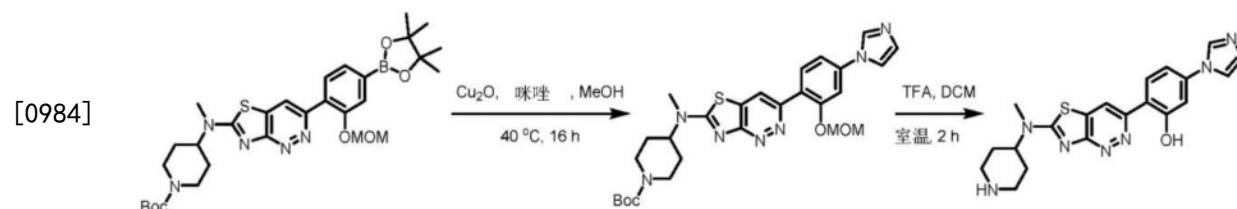
[0979] **步骤3:**将来自步骤2的反应混合物和4-((3-溴噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(139mg, 0.32mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(24mg, 0.03mmol)以及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(88mg, 0.64mmol)在二噁烷-H<sub>2</sub>O(5mL, 9/3, v/v)中在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌2h。将溶液浓缩, 并通过硅胶色谱用20%-30%的在石油醚中的EtOAc洗脱纯化残余物, 得到呈浅黄色固体的4-((3-(2,5-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(50mg, 35%产率)。MS m/z: 612[M+H]<sup>+</sup>。

[0980] **步骤4:**将4-((3-(2,5-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(80mg, 0.13mmol)溶解在TFA(1mL)中。15min后, 去除挥发物。向以上残余物中添加NH<sub>3</sub>-MeOH(15mL), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。然后再次在减压下去除挥发物。通过制备型-HPLC纯化残余物, 得到呈白色固体的3-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-胺(22mg, 39%产率)。

[0981] MS m/z: 428[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.55(s, 1H), 8.32(s, 2H), 7.92-7.83(m, 2H), 3.20-3.14(m, 6H), 2.77-2.72(m, 2H), 1.86-1.76(m, 4H), 2NH质子未观测到。

[0982] **实施例38**

[0983] 327的制备



[0985] **步骤1:**将4-((3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(90mg, 0.15mmol)(根据实施例37中所述的程序制备)、咪唑(20mg, 0.3mmol)和Cu<sub>2</sub>O(4mg, 0.03mmol)在MeOH(2mL)中的混合物在40℃下在空气下搅拌16h。将溶液浓缩, 并通过制备型-TLC用7%的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH洗脱纯化残余物, 得到4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(49mg, 60%产率)。MS m/z: 552[M+H]<sup>+</sup>。

[0986] **步骤2:**向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(49mg, 0.09mmol)溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将溶液浓缩, 并将残余物通过在MeOH中的过量NH<sub>3</sub>碱化。去除挥发物, 并通过制备型-HPLC纯化残余物, 得到5-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(甲基(哌啶-4-基)氨基)噻唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)苯酚(15mg, 42%产率)。

[0987] MS m/z: 408.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.02(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.29(s, 1H),

8.06 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.27 (d, J=11.3Hz, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 4H), 1NH质子未观测到。

[0988] 生物实施例

[0989] 以下体外生物实施例证实本文的化合物对于治疗亨廷顿氏病的有用性。

[0990] 为了更详细地描述并有助于理解本文,提供以下非限制性生物实施例以更充分地说明本文的范围,并且不应解释为明确地限制其范围。现在已知或稍后开发出来的本文的这些变化形式(其将在本领域技术人员确定的范围内)被认为落在本文的范围内并且如下文所要求保护的。

[0991] 使用国际申请号PCT/US2016/066042中提供的Meso Scale Discovery (MSD)测定来测试式(I)或式(II)的化合物,该国际申请号PCT/US2016/066042于2016年12月11日提交并且要求于2015年12月10日提交的美国临时申请U.S.62/265,652的优先权,该申请的全部内容通过引用并入本文。

[0992] 使用基于ELISA的MSD电化学发光测定平台,开发用于实施例1中的内源性亨廷顿蛋白质测定。

[0993] 实施例1

[0994] 内源性亨廷顿蛋白质测定

[0995] 将Meso Scale Discovery (MSD) 96孔或384孔板,在4°C,用在PBS中1μg/mL浓度(每孔30μL)的MW1(扩增的聚谷氨酰胺)或MAB2166单克隆抗体(用于捕获)包被过夜。然后将板用300μL洗涤缓冲液(在PBS中的0.05% Tween-20)洗涤三次,在室温下在旋转振荡下封闭(100μL封闭缓冲液;在PBS中的5% BSA) 4-5小时,然后用洗涤缓冲液洗涤三次。

[0996] 将样品(25μL)转移至抗体包被的MSD板中,并且在4°C下孵育过夜。在去除裂解物之后,用洗涤缓冲液将板洗涤三次,并且将25μL #5656S (Cell signaling; 兔单克隆) 二级抗体(在封闭缓冲液中的0.05% Tween-20中稀释至0.25μg/mL)添加至每个孔中,并在室温下振荡孵育1小时。在与二级抗体一起孵育之后,用洗涤缓冲液冲洗孔,此后将25μL山羊抗兔SULFO TAG二级检测抗体(MSD系统的所需方面)(在封闭缓冲液中的0.05% Tween-20中稀释至0.25μg/mL)添加至每个孔中,并且在室温下振荡孵育1小时。在用洗涤缓冲液冲洗三次之后,将150μL具有表面活性剂的读取缓冲液T (MSD)添加至每个空孔中,并且根据制造商为96孔板或384孔板提供的说明书,在SI 6000成像器(MSD)上对板成像。所测试的化合物的得到的IC<sub>50</sub>值(μM)示于表1中。

[0997] 如表1中所示,本文所述的测试化合物具有以下IC<sub>50</sub>值,在>3μM与≤9μM之间的IC<sub>50</sub>值由单个星(\*)表示,在>1μM与≤3μM之间的IC<sub>50</sub>值由两个星(\*\*)表示,在>0.5μM与≤1μM之间的IC<sub>50</sub>值由三个星(\*\*\*)表示,在>0.1μM与≤0.5μM之间的IC<sub>50</sub>值由四个星(\*\*\*\*)表示,并且≤0.1μM的IC<sub>50</sub>值由五个星(\*\*\*\*\*)表示。

[0998] 表1

[0999]	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
	1	****	133	*****	266	*****
	2	*****	134	*****	267	*****
	3	***	135	*****	268	*****
	4	*****	136	*****	269	*****
	5	***	137	*	270	*****
	6	**	138	*****	271	*****
	7	**	139	*****	272	*****
	8	*****	140	*****	273	***
	9	**	141	*****	274	*****
	10	**	142	*****	275	*****
	11	**	143	*****	276	*****
	12	**	144	*****	277	*****
	13	***	145	*****	278	*****
	14	**	146	*****	279	*****
	15	**	147	*****	280	*****
	16	***	148	*****	281	*****
	17	*****	149	*****	282	*****
	18	*****	150	*****	283	***
	19	*****	151	*****	284	*****

化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
20	*****	152	*****	285	*****
21	*****	153	**	286	*****
22	*****	154	**	287	*****
23	*****	155	*****	288	*****
24	*****	156	**	289	*****
25	*****	157	*****	290	*****
26	***	158	*****	291	*****
27	***	161	**	292	*****
28	**	162	*****	293	*****
29	**	163	*****	294	*****
30	*****	164	*****	295	*****
31	*****	165	*****	296	*****
32	*****	166	*****	297	*****
33	*****	167	*****	298	*****
34	*****	168	*****	299	*****
35	*****	169	*****	300	*****
36	*****	170	*****	301	*****
37	*****	171	*****	303	*****
38	**	172	**	304	*****
39	*****	173	**	305	***
40	*****	174	**	306	*****
41	**	175	*****	307	*****
42	*****	176	*****	308	**
43	*****	177	*****	309	*****
44	*****	178	*****	310	*****
45	*****	179	*****	311	*****
46	*****	180	*****	312	*****
47	*****	181	*****	313	*****
48	*****	182	***	314	*****
49	*****	183	*****	315	*****
50	*****	184	**	316	*****
51	*****	185	*****	317	*****
52	**	186	*****	318	*****
53	*****	187	*****	319	*****
54	*****	188	*****	320	*****

[1000]

化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
55	*****	189	*****	321	*****
56	***	190	**	322	*****
57	*****	191	**	323	*****
58	***	192	*****	324	*****
59	*****	193	*****	325	*****
60	*****	194	*****	326	*****
61	*****	195	*****	327	*****
62	*****	196	*****	328	*****
63	*****	197	*****	329	*****
64	**	198	*****	332	*****
65	*****	199	*****	334	*****
66	*****	200	*****	335	**
67	**	201	*****	336	**
68	**	202	*****	337	*****
70	*****	203	*****	338	*****
71	*****	204	*****	339	*****
72	*****	205	*****	340	**
73	*****	206	*****	341	*****
74	*****	207	*****	342	*****
75	*****	208	*****	343	*****
76	*****	209	*****	344	*****
77	*****	210	*****	345	*****
78	*****	211	*****	346	*****
79	*****	212	*****	347	**
80	**	213	*****	348	*****
81	*****	214	*****	349	*****
82	*****	215	*****	350	*****
83	*****	216	*****	351	**
84	*****	217	*****	352	*****
85	*****	218	*****	353	*****
86	*****	219	**	354	*****
87	*****	220	*****	355	*****
88	*****	221	*****	356	*****
89	*****	222	*****	357	*****
90	*****	223	*****	358	*****

[1001]



化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
91	*****	224	*****	359	*****
92	*****	225	*****	361	*****
93	*****	226	*****	362	*****
94	*****	227	**	363	*****
95	*****	228	***	364	**
96	*****	229	*****	365	*****
97	*****	230	*****	366	*****
98	*****	231	*****	367	*****
99	**	232	*****	368	*****
100	***	233	*****	369	*****
101	*****	234	*****	370	*****
102	*****	235	*****	371	*****
103	*****	236	*****	372	*****
104	*****	237	*****	373	*****
105	*****	238	*****	374	*****
106	*****	239	*****	375	*****
107	*****	240	*****	376	*****
108	***	241	*****	377	*****
109	*****	242	*****	378	*****
110	*****	243	*****	379	*****
111	*****	244	**	380	*****
112	*****	245	**	381	*****
113	*****	246	**	382	*****
114	*****	247	*****	383	*****
115	***	248	*****	384	*****
116	*****	249	*****	385	*****
117	*****	250	*****	386	*****
118	*****	251	*****	387	*****
119	*****	252	*****	388	*****
120	*****	253	*****	389	*****
121	*****	254	*****	390	*****
122	*****	255	*****	391	*****
123	*****	256	*****	392	**
124	*****	257	*****	393	**
125	*****	258	*****	394	*****

[1002]

[1003]	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
	126	*****	259	*****	395	*****
	127	*****	260	*****	396	*****
	128	****	261	*****	397	*****
	129	***	262	*****	398	*****
	130	*****	263	*****	399	*****
	131	*****	264	*****		
	132	*****	265	*****		

[1004] 不考虑本文所引用的文献是否被明确且个别地指示为通过引用并入,本文所提到的所有文献均出于任何和所有目的通过引用并入本申请中,并入程度就如同本文充分陈述每一个别参考文献一样。

[1005] 现已充分描述权利要求书的主题,本领域普通技术人员将理解,可在宽泛的等同物范围内进行权利要求书的主题,且不会影响本文所述主题或特定方面的范围。所附权利要求书旨于解释为包括所有此类等同物。