



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114245794 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 13

(21) 申请号 202080050837.0

(22) 申请日 2020.05.12

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114245794 A

(43) 申请公布日 2022.03.25

(30) 优先权数据

62/846,896 2019.05.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/032446 2020.05.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/231977 EN 2020.11.19

(73) 专利权人 PTC医疗公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 N·瑟多伦科 R·阿拉姆

L·阿梅佐 M·A·阿诺德

S·巴布 A·巴塔查里亚

G·M·卡普 N·T·肯顿

T·T·梁 A·R·马佐蒂

Y-C·穆恩 C·莫里尔

N·W·姆萨尔 J·纳拉辛汉

J·S·帕特尔 任洪玉

A·图尔波夫 王刚 M·G·沃尔

张南京 张小燕

(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 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108697709 A, 2018.10.23

审查员 原悦

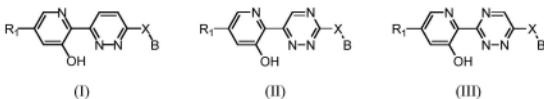
权利要求书33页 说明书196页

(54) 发明名称

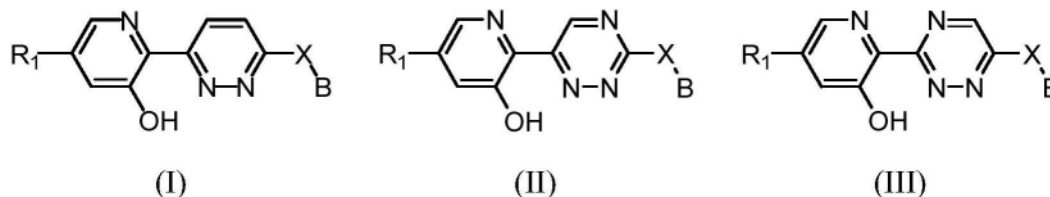
用于治疗亨廷顿氏病的化合物

(57) 摘要

本说明书涉及化合物、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改善亨廷顿氏病的方法。特别地,本说明书涉及式(I)、式(II)或式(III)的经取代的单环杂芳基化合物、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改善亨廷顿氏病的方法。



1. 一种化合物,其包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物:



或其形式,其中:

X选自由以下组成的组:O、NR_x和键;

R_x选自由以下组成的组:氢和C₁₋₄烷基;

B是杂环基,

其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代;

R_b独立地选自由以下组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基-氨基、(C₁₋₄烷基)₂-氨基和C₃₋₆环烷基;

R₁选自由以下组成的组:杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基-C₂₋₄烯基、杂芳基-氨基和杂芳基-C₁₋₄烷基-氨基,

其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

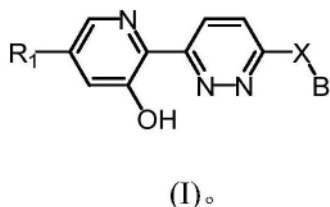
其中杂环基是具有1、2或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元双环或13-16元多环体系,并且

其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个R_{1a}取代基取代;并且

R_{1a}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、氘代-C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基-氨基、(C₁₋₄烷基)₂-氨基、C₁₋₄烷氧基、氘代-C₁₋₄烷氧基和卤代-C₁₋₄烷氧基;

其中所述化合物的形式选自由以下组成的组:化合物的盐、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(I)的化合物:



3. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物,其中X选自由以下组成的组:O和键。

4. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物,其中B是选自由以下组成的组的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

5. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物,其中 R_1 是选自由以下组成的组的杂芳基: 1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡啶基、2H-吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R_1 是选自由以下组成的组的杂芳基: 1H-吡唑基和2H-吡唑基。

7. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物,其中 R_{1a} 选自由以下组成的组: 卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和氘代- C_{1-4} 烷氧基。

8. 根据权利要求7所述的化合物,其中 R_{1a} 选自由以下组成的组: 卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

9. 一种化合物,选自由以下组成的组:

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;
2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

5-[1-($^2H_3$)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚; 5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚;

5-(1,3-噁唑-2-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚;

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

2- {6- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] 哒嗪-3-基} -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚;

5- (1H-咪唑-1-基) -2- {6- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚; 2- (6- {[(3S,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-3-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R) - (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [(3S) - (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [(3R) - (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S) - (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基} 哒嗪-3-基) -5- [1- ($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基} 哒嗪-3-基) -5- [1- ($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

5- (5-氟-1H-吡唑-4-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (5-氟-1H-吡唑-4-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R) -3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- [1- ($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R) -3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚; 2- (6- {[(3R,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基} 哒嗪-3-基) -5- {6- [($^2\text{H}_3$) 甲氧基] 嘧啶-4-基} 吡啶-3-酚;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (5-氟-1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚; 2- {6- [(3R)-3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (6-甲氧基嘧啶-4-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [(4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚; 2- (6- {[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

5- [6- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基吡啶-3-基] -2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

5- [6- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基吡啶-3-基] -2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (嘧啶-5-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (嘧啶-5-基) 吡啶-3-酚;

6- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基-1'-甲基[3,4'-联吡啶]-2' (1'H)-酮;

6- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基-1'-甲基[3,4'-联吡啶]-2' (1'H)-酮;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

5- (5-氟-1H-吡唑-4-基) -2- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-酚;

6- [6- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基吡啶-3-基] -3-甲基嘧啶-4(3H) -酮;

6- [6- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基吡啶-3-基] -3-甲基嘧啶-4(3H) -酮;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基] 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基] 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-

基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚};

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

6-[6-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈;

6-[6-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-酚};

5-[6-(6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-1,2,3-三唑-1-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) (甲基) 氨基] 哒嗪-3-基} -5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

5- (咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚; 2- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (咪唑并[1,2-a] 吡嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (咪唑并[1,2-a] 吡嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

5- (1,3-二甲基吡咯并[1,2-a] 吡嗪-7-基) -2- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (1,3-二甲基吡咯并[1,2-a] 吡嗪-7-基) -2- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

6- [6- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基吡啶-3-基] -2-甲基咪唑并[1,2-b] 哒嗪-8-甲腈;

6- [6- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5-羟基吡啶-3-基] -2-甲基咪唑并[1,2-b] 哒嗪-8-甲腈;

2- {6- [(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

5- (6-甲氧基嘧啶-4-基) -2- {6- [(3R)-3- (甲基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚; 2- (6- {[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-1,2,3-三唑-1-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1S,3r,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-1,2,3-三唑-1-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- ([1,2,4]三唑并[1,5-a] 吡嗪-2-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- ([1,2,4]三唑并[1,5-a] 吡嗪-2-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

5- (6-甲氧基嘧啶-4-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R)-3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (2-甲基-1,3-噁唑-5-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [(3R)-3- (甲基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (6-甲氧基嘧啶-4-基) 吡啶-3-酚;

5- (6- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} -5-羟基吡啶-3-基) -2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

5- (6- {6- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} -5-羟基吡啶-3-基) -2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基]哒嗪-3-基} -5- (1,3-噻唑-2-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [(3R) -3- (甲基氨基) 吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基} -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚;

5- (8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基]哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5R,7S) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5S,7R) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5S,7S) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5R,7R) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

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

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

2- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} -5- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} -5- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

5- (1H-吡唑-4-基) -2- [6- (3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基) 哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- [6- (3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基) 哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

5- (1H-吡唑-4-基) -2- {6- [(3R,5S) -3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

5- (1H-吡唑-4-基) -2- {6- [(3S,5R) -3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- {6- [(3R,5S) -3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- {6- [(3S,5R) -3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- [6- (哌嗪-1-基) 哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基} -5- ([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5- ([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

5- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

6- {6- [(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2'-甲氧基[3,4'-联吡啶]-5-酚;

6- {6- [(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2'-甲氧基[3,4'-联吡啶]-5-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

2- [6- (4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)哒嗪-3-基]-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5- (2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5- (2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2- [6- (4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2- [6- (4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

[(3R,4S)-3-氟-4-({6-[3-羟基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]哒嗪-3-基}氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基]氧自由基;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2- {6- [(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2- {6- [(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2- [6- (2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2- [6- (1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒嗪-3-基]-5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5- {[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚;

2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5- {[(吡啶-2-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚;

2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5- {[(吡啶-3-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚;

2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5- {[(吡啶-4-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚; 2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5- {[(喹啉-3-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚;

2- [6- (3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5- {[(喹啉-8-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚;

2- {6- [(6,6-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬-8-基)氧基]哒嗪-3-基}-5- (1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-

6-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;2-[6-(3-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚;2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2-{6-[3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S)-3-乙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-

3-酚;

5-[(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

5-[(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2-{3-[甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2-{3-[3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2-{3-[3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-[1-($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2-{3-[3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚; 2-(3-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2-(3-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2-(3-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-[1-($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2-(3-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-[1-($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{3-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基]-1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚; 5-[1-($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{3-[甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基]-1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基]-1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚;

2-{3-[甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

2-{3-[(3S)-3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

6-(6-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-羟基吡啶-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈;

2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(8-乙基-2-甲基咪唑并

[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]

吡啶-3-酚;5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚;

2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚;

5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚;

2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]吡啶-3-酚;2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;和

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

或其盐、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物。

10. 根据权利要求9所述的化合物,其选自由以下组成的组:

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

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

5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-

基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚;

5-(1,3-噁唑-2-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚;

5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;2-(6-[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡啶-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡啶-3-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-酚;2-{6-[(3S)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-酚;2-{6-[(3R)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-酚;2-{6-[(3S)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基)-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-酚;

2-(6-[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基)哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-3-酚;

2-(6-[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基)哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-3-酚;

2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡

啉-3-酚;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-{6-[(²H₃)甲氧基]嘧啶-4-基}吡啶-3-酚;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚;2-{6-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡啶-3-酚;2-{6-[(4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

5-[6-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

5-[6-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-

(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚;

6-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基-1'-甲基[3,4'-联吡啶]-2' (1'H)-酮;

6-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基-1'-甲基[3,4'-联吡啶]-2' (1'H)-酮;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚;

2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚;

6-[6-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮;

6-[6-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮;

2-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-(6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚;

2-(6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) (甲基) 氨基]哒嗪-3-基} -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

5- (2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基) -5- (8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]

氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

6-[6-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈;

6-[6-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-酚;

5-[6-(6-{[2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-3-酚;

2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-3-酚;

5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚;

6-[6-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈;

6-[6-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-{6-[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1R,3s,5S) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-1,2,3-三唑-1-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(1S,3r,5S) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-1,2,3-三唑-1-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- ([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基) 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- ([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

5- (6-甲氧基嘧啶-4-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R) -3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (2-甲基-1,3-噁唑-5-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3R) -3- (甲基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (6-甲氧基嘧啶-4-基) 吡啶-3-酚;

5- (6- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5-羟基吡啶-3-基) -2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

5- (6- {6- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5-羟基吡啶-3-基) -2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚; 2- {6- [(3R) -3- (甲基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚;

5- (8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5R,7S) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5S,7R) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5S,7S) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2- (6- {[(5R,7R) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

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

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

2- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

2- {6- [(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

6-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2'-甲氧基[3,4'-联吡啶]-5-酚;

6-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2'-甲氧基[3,4'-联吡啶]-5-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

2-[6-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚; 2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

[(3R,4S)-3-氟-4-({6-[3-羟基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]哒嗪-3-基}氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基]氧自由基;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚;

2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-

基)吡啶-3-酚;

2-[6-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[[(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]氨基]吡啶-3-酚; 2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[[(吡啶-2-基) 甲基]氨基]吡啶-3-酚;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[[(吡啶-3-基) 甲基]氨基]吡啶-3-酚;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[[(吡啶-4-基) 甲基]氨基]吡啶-3-酚;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[[(喹啉-3-基) 甲基]氨基]吡啶-3-酚;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[[(喹啉-8-基) 甲基]氨基]吡啶-3-酚;

2-[6-[(6,6-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬-8-基) 氧基]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基) 氨基]吡啶-3-酚;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙烯基]吡啶-3-酚;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙烯基]吡啶-3-酚;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

2-[6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-[6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚; 2-[6-(3-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚; 2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚; 2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-[(6-甲基吡啶-3-基) 氨基]吡啶-3-酚; 2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚; 2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚; 5-[(6-甲基吡啶-3-基) 氨基]-2-[6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚;

5-[(6-甲基吡啶-3-基) 氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基}-5-[1-(²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚;

2-{6-[3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1H-吡唑-4-基) 乙烯基] 吡啶-3-酚;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚;

2-{6-[(3S)-3-乙基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚;

5-[(5-甲基吡嗪-2-基) 氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

5-[(5-甲基吡嗪-2-基) 氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

5-[(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;和5-[(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚;

或其盐、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物。

11. 根据权利要求9所述的化合物, 其中所述化合物是选自由以下组成的组的盐: 5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] 哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[1-(²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚盐酸盐;

2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基} 哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚甲酸盐;

2-(6-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基} 哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚甲酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基} 哒嗪-3-基)-5-{6-[(²H₃) 甲氧基] 嘧啶-4-基} 吡啶-3-酚二甲酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基}-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1,3-噁唑-2-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] 哒嗪-3-基} -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(1R,3s,5S) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(1S,3r,5R) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(1R,3s,5S) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (嘧啶-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(1S,3r,5R) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (嘧啶-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- (5-氟-1H-吡唑-4-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

5- (8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

5- (8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- [2-甲基-8- (三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基] 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- [2-甲基-8- (三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基] 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑

并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[6-(6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈二盐酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基)-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚盐酸盐;

2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚盐酸盐;

5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-{[(5R,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-{[(5S,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-{[(5R,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-2-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-4-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(喹啉-3-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(喹啉-8-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚二盐酸盐;2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-{6-[(3S)-3-乙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2-{3-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二甲酸盐;

2- {3- [3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- [1- ($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚二甲酸盐;

2- {3- [3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚二三氟乙酸盐;

2- (3- {[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基} -1,2,4-三嗪-6-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (3- {[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] 氨基} -1,2,4-三嗪-6-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

5- (1H-吡唑-4-基) -2- {3- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] -1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

5- [1- ($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-4-基] -2- {3- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] -1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚二三氟乙酸盐;

5- (5-氟-1H-吡唑-4-基) -2- {3- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] -1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚二三氟乙酸盐;

2- {3- [甲基 (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氨基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚二三氟乙酸盐;

2- {3- [(3S)-3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- (3-氟-1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

2- {3- [(3R)-3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

6- (6- {3- [(3R)-3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5-羟基吡啶-3-基) -2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈盐酸盐;

2- {3- [(3R)-3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- (8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

2- {3- [(3R)-3- (叔丁基氨基) 吡咯烷-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

5- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- [3- (4-甲基哌嗪-1-基) -1,2,4-三嗪-6-基] 吡啶-3-酚盐酸盐;

5- (8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- [3- (4-甲基哌嗪-1-基) -1,2,4-三嗪-6-基] 吡啶-3-酚盐酸盐;

2- [3- (4-甲基哌嗪-1-基) -1,2,4-三嗪-6-基] -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

5- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -2- [3- (4-甲基哌嗪-1-基) -1,2,4-三嗪-6-基] 吡啶-3-酚盐酸盐;

5- [(5-甲基吡嗪-2-基) 氨基] -2- {3- [(3S)-3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- {3- [(3S)-3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚盐酸盐;

2- {3- [(3S)-3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] -1,2,4-三嗪-6-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

2- {3- [(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2- {3- [(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚盐酸盐;

2- {3- [(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;和

2- {3- [(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]吡啶-3-酚盐酸盐;

或其外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物。

12. 根据权利要求11所述的化合物,其中所述化合物是选自由以下组成的组的盐:

5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚盐酸盐;

2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚甲酸盐;

2-(6-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚甲酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-{6-[(²H₃)甲氧基]嘧啶-4-基}吡啶-3-酚二甲酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二氟乙酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-

(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚三盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚三盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) (甲基) 氨基] 哒嗪-3-基} -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 吡啶-3-酚三盐酸盐;

5- (2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基) -2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- (2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基) -2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- [6- (6- {[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基) -5-羟基吡啶-3-基] -2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈二盐酸盐;

2- {6- [(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基) (甲基) 氨基] 哒嗪-3-基} -5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- (咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -2- {6- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- (6- {[(1R,3s,5S) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5- (1H-1,2,3-三唑-1-基) 吡啶-3-酚盐酸盐;

2- (6- {[(1S,3r,5R) -1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基} 哒嗪-3-基) -5-

(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚盐酸盐;

5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-[6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(5R,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(5S,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-(6-[(5R,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-[1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚盐酸盐;5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-

酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐;2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-2-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-4-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(喹啉-3-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(喹啉-8-基)甲基]氨基吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐;

2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-[6-(3-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- [(6-甲基吡啶-3-基) 氨基]-2- {6- [(3R) -3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- [(6-甲基吡啶-3-基) 氨基]-2- {6- [(3S) -3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(3S) -3-环丙基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐; 2- {6- [(3S) -3-环丙基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- [1- (²H₃) 甲基-1H-吡唑-4-基] 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- [(E) -2- (1H-吡唑-4-基) 乙烯基] 吡啶-3-酚二盐酸盐;

2- {6- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐; 2- {6- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (2H-吡唑-5-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐; 2- {6- [(3S) -3-乙基哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} -5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- [(5-甲基吡嗪-2-基) 氨基]-2- {6- [(3R) -3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- [(5-甲基吡嗪-2-基) 氨基]-2- {6- [(3S) -3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- [(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基]-2- {6- [(3R) -3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

5- [(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基]-2- {6- [(3S) -3- (丙-2-基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚二盐酸盐;

或其外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物。

13. 有效量的权利要求1、9或10中任一项所述的化合物在制备用于治疗或改善有需要的受试者的亨廷顿氏病的药物中的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途, 其中所述化合物的有效量在0.001mg/kg/天至500mg/kg/天的范围内。

15. 与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的有效量的权利要求1、9或10中任一项所述的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的亨廷顿氏病的药物组合物中的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途, 其中所述药物组合物中的所述化合物的有效量在0.001mg/kg/天至500mg/kg/天的范围内。

17. 一种药物组合物, 其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的权利要求1、9或10中任一项所述的化合物。

用于治疗亨廷顿氏病的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年5月13日提交的美国临时申请号62/846,896的优先权,其内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本说明书的一个方面涉及化合物、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改善亨廷顿氏病的方法。特别地,本说明书的另一个方面涉及经取代的单环杂芳基化合物、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改善亨廷顿氏病的方法。

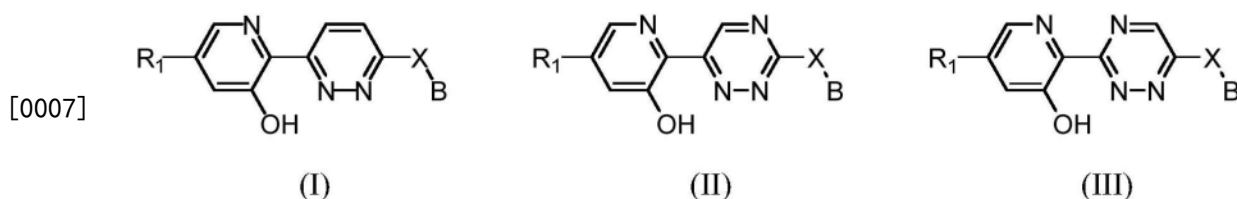
背景技术

[0004] 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病状,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遗传该疾病的风险。该疾病是由“突变”亨廷顿蛋白(Htt)基因中不间断的三核苷酸CAG重复的扩张引起的,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)。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改善HD的药物的高需求尚未得到满足。因此,仍然需要鉴定和提供用于治疗或改善HD的小分子化合物。

[0005] 本文提及的所有其他文献都通过引用并入本申请,如同在本文中完全阐述一样。

发明内容

[0006] 本说明书的一个方面包括化合物,包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物:



[0008] 或其形式,其中X、B和R₁如本文所定义。

[0009] 本说明书的一个方面包括一种用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0010] 本说明书的一个方面包括使用式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式或组合物来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式或组合物。

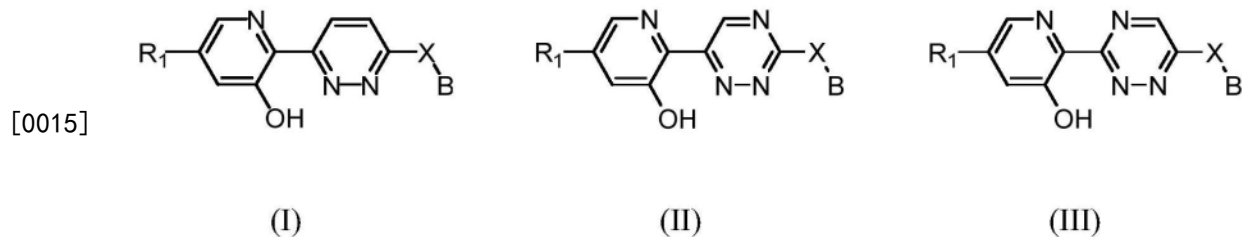
[0011] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0012] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途,其包括向所述受试者施用有效量的所述药物。

[0013] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)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改善有需要的受试者的HD的用途,其包括向所述受试者组合施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式与有效量的一种或多种药剂。

具体实施方式

[0014] 本说明书的一个方面涉及化合物,包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物:



[0016] 或其形式,其中:

[0017] X是O、NR_v或键；

[0018] R_y 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0019] B是杂环基，

[0020] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R₁取代基取代;

[0021] R_b独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基-氨基、(C₁₋₄烷基)₂-氨基和C₃₋₆环烷基；

[0022] R₁选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基-C₂₋₄烯基、杂芳基-氨基和杂芳基-C₁₋₄烷基-氨基,

[0023] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系，

[0024] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,并且

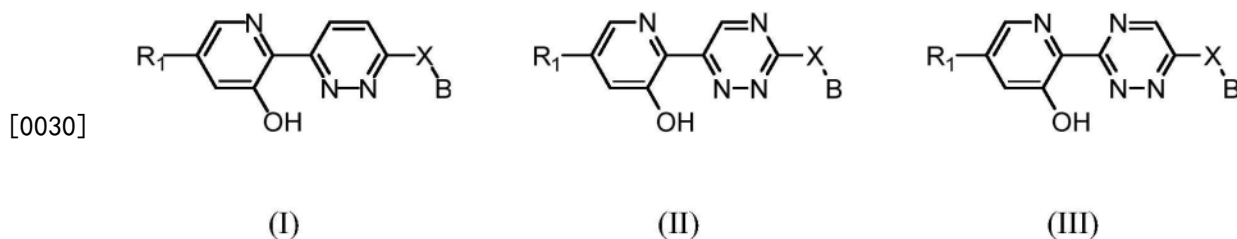
[0025] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个R_{1a}取代基取代;并且

[0026] R_{1a}独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、氘代-C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基-氨基、(C₁₋₄烷基)-氨基、C₁₋₄烷氧基、氘代-C₁₋₄烷氧基和卤代-C₁₋₄烷氧基；

[0027] 其中化合物的形式选自由以下项组成的组: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、互变异构体和混合物。

[0028] 说明书的各方面

[0029] 本说明书的一个方面涉及化合物,包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物:



[0031] 或其形式,其中:

[0032] X是O、NR_x或键;

[0033] R_x选自氢和C₁₋₄烷基;

[0034] B是杂环基,

[0035] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代;

[0036] R_b独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基-氨基、(C₁₋₄烷基)₂-氨基、和C₃₋₆环烷基;

[0037] R₁选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基-C₂₋₄烯基、杂芳基-氨基和杂芳基-C₁₋₄烷基-氨基,

[0038] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0039] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,并且

[0040] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个R_{1a}取代基取代;并且

[0041] R_{1a}独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、氘代-C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基-氨基、(C₁₋₄烷基)₂-氨基、C₁₋₄烷氧基、氘代-C₁₋₄烷氧基和卤代-C₁₋₄烷氧基。

[0042] 一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中X选自O、NR_x和键。

[0043] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中X是O。

[0044] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中X是NR_x。

[0045] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中X是键。

[0046] 一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中R_x选自氢和C₁₋₄烷基。

[0047] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中R_x是氢。

[0048] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中R_x是C₁₋₄烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0049] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中R_x是甲基。

[0050] 一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0051] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是未经取代的杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系。

[0052] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0053] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,各自被两个 R_b 取代基取代。

[0054] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被三个 R_b 取代基取代。

[0055] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0056] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0057] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0058] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-

2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基。

[0059] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0060] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-

c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0061] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0062] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡

嗉基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0063] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0064] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0065] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂

螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基。

[0066] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0067] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0068] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0069] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0070] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基。

[0071] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0072] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0073] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0074] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0075] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0076] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是吡咯烷基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0077] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0078] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0079] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是未经取代的哌嗪基。

[0080] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0081] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0082] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被三个 R_b 取代基取代。

[0083] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0084] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是未经取代的4-氮杂螺[2.5]辛基。

[0085] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0086] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0087] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环

[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R₆取代基取代。

[0088] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基。

[0089] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂

双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0090] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况

下,其被两个R_b取代基取代。

[0091] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,其在可用化学价允许的情况下被三个R_b取代基取代。

[0092] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂

双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0093] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基、和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情

况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0094] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,任选地在可用化学价允许的情况下,其被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0095] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基。

[0096] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0097] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0098] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个 R_b 取代基取代。

[0099] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0100] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0101] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,任选地在可用化学价允许的情况下,其被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0102] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代

的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基。

[0103] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0104] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0105] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个 R_b 取代基取代。

[0106] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0107] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0108] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是吡咯烷-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0109] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌啶-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被4或5个 R_b 取代基取代。

[0110] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌啶-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0111] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌啶-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0112] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是未经取代的哌嗪-1-基。

[0113] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0114] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0115] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个 R_b 取代基取代。

[0116] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0117] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是未经取代的4-氮杂螺[2.5]辛-7-基。

[0118] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0119] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛-7-

基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0120] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是含有至少一个具有(R)构型的手性碳原子的杂环基。

[0121] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是含有至少一个具有(S)构型的手性碳原子的杂环基。

[0122] 一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4}烷基)_2$ -氨基和 C_{3-6} 环烷基。

[0123] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氨基和 C_{3-6} 环烷基。

[0124] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是卤素,选自溴、氯、氟和碘。

[0125] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是氟。

[0126] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0127] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基和异丙基。

[0128] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是甲基。

[0129] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是乙基。

[0130] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是异丙基。

[0131] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基-氨基。

[0132] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基-氨基,其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0133] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 选自甲基氨基和叔丁基氨基。

[0134] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是甲基氨基。

[0135] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是叔丁基氨基。

[0136] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是 C_{3-6} 环烷基,选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0137] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_b 是环丙基。

[0138] 一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0139] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0140] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系;并且

[0141] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0142] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0143] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系，

[0144] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系；并且

[0145] 其中苯基、杂芳基或杂环基的每个实例是未经取代的。

[0146] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0147] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系，

[0148] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系；并且

[0149] 其中在可用化学价允许的情况下，苯基、杂芳基或杂环基的每个实例被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0150] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0151] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系，

[0152] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系；并且

[0153] 其中在可用化学价允许的情况下，苯基、杂芳基或杂环基的每个实例被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0154] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0155] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0156] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0157] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中杂芳基是未经取代的。

[0158] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0159] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0160] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0161] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0162] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中 R_1 是选自以下的杂芳基：

噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0163] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基。

[0164] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0165] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和

喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0166] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡啶基、2H-吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0167] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡啶基、2H-吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基。

[0168] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡啶基、2H-吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0169] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡啶基、2H-吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0170] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-

6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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]吡啶-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、吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-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]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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]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[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0171] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-

苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基。

[0172] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0173] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-

b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0174] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-4-基、2H-吡唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0175] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-4-基、2H-吡唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基。

[0176] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-4-基、2H-吡唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0177] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-

5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-4-基、2H-吡唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0178] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是杂芳基- C_{2-4} 烯基,

[0179] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系;并且其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0180] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是杂芳基- C_{2-4} 烯基,其中杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基;

[0181] 其中 C_{2-4} 烯基选自乙烯基、丙烯基和丁烯基;并且

[0182] 其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0183] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是2-(1H-吡唑-4-基)乙烯基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0184] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是杂芳基-氨基,其中杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基;并且其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0185] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是(吡啶-3-基)氨基、(吡嗪-2-基)氨基和(嘧啶-5-基)氨基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0186] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,其中杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基;

[0187] 其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基和丁基;并且

[0188] 其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0189] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_1 是(1H-吡唑-4-基)甲

基氨基、(吡啶-3-基)甲基氨基、(吡啶-4-基)甲基氨基、(喹啉-3-基)甲基氨基和(喹啉-8-基)甲基氨基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0190] 一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4}烷基)_2$ -氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代- C_{1-4} 烷氧基和卤代- C_{1-4} 烷氧基。

[0191] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 独立地选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和氘代- C_{1-4} 烷氧基。

[0192] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0193] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 选自甲基和乙基。

[0194] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是甲基。

[0195] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是乙基。

[0196] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是卤素,选自溴、氯、氟和碘。

[0197] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是氟。

[0198] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是氰基。

[0199] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是氘代- C_{1-4} 烷基,其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基,在可用化学价允许的情况下,其部分或完全被一个或多个氘原子取代。

[0200] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是($^2H_3$)甲基。

[0201] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是卤代- C_{1-4} 烷基,其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、和叔丁基,在可用化学价允许的情况下,其部分或完全被一个或多个卤素原子取代。

[0202] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是三氟甲基。

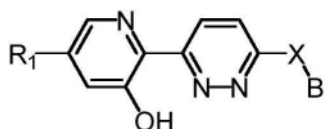
[0203] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是 C_{1-4} 烷氧基,选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

[0204] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是甲氧基。

[0205] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是氘代- C_{1-4} 烷氧基,其中 C_{1-4} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基,在可用化学价允许的情况下,其部分或完全被一个或多个氘原子取代。

[0206] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是($^2H_3$)甲氧基。

[0207] 本说明书的另一个方面包括式(I)的化合物:



[0208]

(I)

[0209] 或其形式,其中:

[0210] X是O、 NR_x 或键;

- [0211] R_x 选自氢和 C_{1-4} 烷基;
- [0212] B是杂环基,
- [0213] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,各自任选地被1、2、3、4或5个取代基 R_b 取代;
- [0214] R_b 独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ -氨基和 C_{3-6} 环烷基;
- [0215] R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基、杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,
- [0216] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,
- [0217] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,并且
- [0218] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代;并且
- [0219] R_{1a} 独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ -氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代- C_{1-4} 烷氧基和卤代- C_{1-4} 烷氧基。
- [0220] 一个方面包括式(I)的化合物,其中X选自O、 NR_x 和键。
- [0221] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中X是O。
- [0222] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中X是 NR_x 。
- [0223] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中X是键。
- [0224] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_x 选自氢和 C_{1-4} 烷基。
- [0225] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_x 是氢。
- [0226] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_x 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。
- [0227] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_x 是甲基。
- [0228] 一个方面包括式(I)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。
- [0229] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是未经取代的杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系。
- [0230] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。
- [0231] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,各自被两个 R_b 取代基取代。
- [0232] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元

多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被三个 R_b 取代基取代。

[0233] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0234] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0235] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0236] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛

基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基。

[0237] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R₆取代基取代。

[0238] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、

2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0239] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0240] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂

螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0241] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基、和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0242] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0243] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基。

[0244] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0245] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0246] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、

哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0247] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0248] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、4-氮杂螺[2.5]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0249] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0250] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基。

[0251] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0252] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0253] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0254] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0255] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0256] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是吡咯烷基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0257] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被4或5个R_b取代基取代。

[0258] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0259] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0260] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是未经取代的哌嗪基。

[0261] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0262] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0263] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被三个 R_b 取代基取代。

[0264] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0265] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是未经取代的4-氮杂螺[2.5]辛基。

[0266] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0267] 另一个方面包括一种式(I)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0268] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.25.33]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.58.36]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0269] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四

氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基。

[0270] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-

基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0271] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0272] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、

八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.25.33]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.58.36]十六烷-15-基,任选地在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0273] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-

基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0274] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0275] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基和4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0276] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基和4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基。

[0277] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0278] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0279] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0280] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0281] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、和4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0282] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0283] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基。

[0284] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0285] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0286] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0287] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0288] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基和4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0289] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是吡咯烷-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0290] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌啶-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被4或5个R_b取代基取代。

[0291] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌啶-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0292] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌啶-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0293] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是未经取代的哌嗪-1-基。

[0294] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0295] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0296] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0297] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0298] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是未经取代的4-氮杂螺[2.5]辛-7-基。

[0299] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0300] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是4-氮杂螺[2.5]辛-7-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0301] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是含有至少一个具有(R)构型的手性碳原子的杂环基。

[0302] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中B是含有至少一个具有(S)构型的手性碳原子的杂环基。

[0303] 一个方面包括式(I)的化合物,其中R_b选自卤素、C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基-氨基、(C₁₋₄烷基)₂-氨基和C₃₋₆环烷基。

[0304] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中R_b选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-氨基和C₃₋₆环烷基。

[0305] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中R_b是卤素,选自溴、氯、氟和碘。

[0306] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中R_b是氟。

[0307] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中R_b是C₁₋₄烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙

基、丁基和叔丁基。

[0308] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基和异丙基。

[0309] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是甲基。

[0310] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是乙基。

[0311] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是异丙基。

[0312] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基-氨基。

[0313] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基-氨基,其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0314] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 选自甲基氨基和叔丁基氨基。

[0315] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是甲基氨基。

[0316] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是叔丁基氨基。

[0317] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是 C_{3-6} 环烷基,选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0318] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 是环丙基。

[0319] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0320] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0321] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系;并且

[0322] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0323] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0324] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0325] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系;并且

[0326] 其中苯基、杂芳基或杂环基的每个实例是未经取代的。

[0327] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0328] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0329] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系;并且

[0330] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0331] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0332] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系，

[0333] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系；并且

[0334] 其中在可用化学价允许的情况下，苯基、杂芳基或杂环基的每个实例被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0335] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0336] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 独立地选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0337] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中杂芳基是未经取代的。

[0338] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0339] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0340] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 选自杂芳基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，

[0341] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系；并且其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0342] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 是选自以下的杂芳基：噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0343] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基。

[0344] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并

[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0345] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0346] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0347] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基。

[0348] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、1,3-苯并噁唑基、

基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0349] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0350] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡嗪-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡

啉-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0351] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-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-4-基、2H-吡唑-5-基、2H-吡唑-6-基、吡嗪-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、

异喹啉-6-基和喹啉-2-基。

[0352] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-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-4-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、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0353] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-

基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-𪔐唑-3-基、1H-𪔐唑-4-基、1H-𪔐唑-5-基、1H-𪔐唑-6-基、1H-𪔐唑-5-基、1H-𪔐唑-6-基、2H-𪔐唑-4-基、2H-𪔐唑-5-基、2H-𪔐唑-6-基、𪔐唑-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0354] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-𪔐唑-5-基、2H-𪔐唑-4-基、2H-𪔐唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取

代基取代。

[0355] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-4-基、2H-吡唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基。

[0356] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-4-基、2H-吡唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0357] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、1H-吡唑-5-基、2H-吡唑-4-基、2H-吡唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0358] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是杂芳基- C_{2-4} 烯基,

[0359] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系;并且其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0360] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是杂芳基- C_{2-4} 烯基,

[0361] 其中杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基;

[0362] 其中 C_{2-4} 烯基选自乙烯基、丙烯基和丁烯基;并且

[0363] 其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0364] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是2-(1H-吡唑-4-基)乙烯基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0365] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 是杂芳基-氨基,其中杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三

嗟基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基；并且其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0366] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 是(吡啶-3-基)氨基、(吡嗪-2-基)氨基、和(嘧啶-5-基)氨基，在可用化学价允许的情况下，其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0367] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 是杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基，其中杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基；

[0368] 其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基和丁基；并且

[0369] 其中在可用化学价允许的情况下，杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0370] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_1 是(1H-吡唑-4-基)甲基氨基、(吡啶-3-基)甲基氨基、(吡啶-4-基)甲基氨基、(喹啉-3-基)甲基氨基和(喹啉-8-基)甲基氨基，在可用化学价允许的情况下，其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0371] 一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、(C_{1-4} 烷基)₂-氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代- C_{1-4} 烷氧基和卤代- C_{1-4} 烷氧基。

[0372] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 独立地选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和氘代- C_{1-4} 烷氧基。

[0373] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是 C_{1-4} 烷基，选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0374] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 选自甲基和乙基。

[0375] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是甲基。

[0376] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是乙基。

[0377] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是卤素，选自溴、氯、氟和碘。

[0378] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是氟。

[0379] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是氰基。

[0380] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是氘代- C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基，在可用化学价允许的情况下，其部分或完全被一个或多个氘原子取代。

[0381] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是(²H₃)甲基。

[0382] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是卤代- C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基，在可用化学价允许的情况下，其部分或完全被一个或多个卤素原子取代。

[0383] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是三氟甲基。

[0384] 另一个方面包括式(I)的化合物，其中 R_{1a} 是 C_{1-4} 烷氧基，选自甲氧基、乙氧基、丙氧

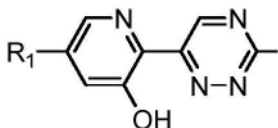
基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

[0385] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_{1a} 是甲氧基。

[0386] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_{1a} 是氘代- C_{1-4} 烷氧基,其中 C_{1-4} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基,在可用化学价允许的情况下,其部分或完全被一个或多个氘原子取代。

[0387] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_{1a} 是($^2H_3$)甲氧基。

[0388] 本说明书的另一个方面包括式(II)的化合物:



[0389]

(II)

[0390] 或其形式,其中:

[0391] X 是 O 、 NR_x 或键;

[0392] R_x 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0393] B 是杂环基,

[0394] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,各自任选地被1、2、3、4或5个取代基 R_b 取代;

[0395] R_b 独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、(C_{1-4} 烷基) $_2$ -氨基和 C_{3-6} 环烷基;

[0396] R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基、杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0397] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0398] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,并且

[0399] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代;并且

[0400] R_{1a} 独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、(C_{1-4} 烷基) $_2$ -氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代- C_{1-4} 烷氧基和卤代- C_{1-4} 烷氧基。

[0401] 一个方面包括式(II)的化合物,其中 X 选自 O 、 NR_x 和键。

[0402] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 X 是 O 。

[0403] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 X 是 NR_x 。

[0404] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 X 是键。

[0405] 一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_x 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0406] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_x 是氢。

[0407] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_x 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0408] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_x 是甲基。

[0409] 一个方面包括式(II)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0410] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0411] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0412] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0413] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0414] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂

螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基。

[0415] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0416] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-

二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0417] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0418] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,

4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0419] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基、和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0420] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基。

[0421] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0422] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0423] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0424] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0425] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0426] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是吡咯烷基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0427] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被4或5个 R_b 取代基取代。

[0428] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0429] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0430] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是杂环基,选自哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_b 取代基取代。

[0431] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0432] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二

氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基。

[0433] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-

基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0434] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7,-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基、和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0435] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六

氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R₆取代基取代。

[0436] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基、和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0437] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0438] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0439] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基和哌嗪-1-基。

[0440] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:吡咯烷-1-基、哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0441] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是选自以下的杂环基: 吡咯烷-1-基、哌啶-4-基和哌嗪-1-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被两个 R_b 取代基取代。

[0442] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是选自以下的杂环基: 吡咯烷-1-基、哌啶-4-基和哌嗪-1-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被三个 R_b 取代基取代。

[0443] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是选自以下的杂环基: 吡咯烷-1-基、哌啶-4-基和哌嗪-1-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被四个 R_b 取代基取代。

[0444] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是选自以下的杂环基: 吡咯烷-1-基、哌啶-4-基和哌嗪-1-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被五个 R_b 取代基取代。

[0445] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是吡咯烷-1-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被一个 R_b 取代基取代。

[0446] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是哌啶-4-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被4或5个 R_b 取代基取代。

[0447] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是哌啶-4-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被四个 R_b 取代基取代。

[0448] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是哌啶-4-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被五个 R_b 取代基取代。

[0449] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是哌嗪-1-基, 在可用化学价允许的情况下, 其被一个 R_b 取代基取代。

[0450] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是含有至少一个具有 (R) 构型的手性碳原子的杂环基。

[0451] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中B是含有至少一个具有 (S) 构型的手性碳原子的杂环基。

[0452] 一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ -氨基和 C_{3-6} 环烷基。

[0453] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氨基和 C_{3-6} 环烷基。

[0454] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是卤素, 选自溴、氯、氟和碘。

[0455] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是氟。

[0456] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基, 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0457] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基, 选自甲基和异丙基。

[0458] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是甲基。

[0459] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是异丙基。

[0460] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基-氨基。

[0461] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基-氨基, 其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0462] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是叔丁基氨基。

[0463] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是 C_{3-6} 环烷基, 选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

- [0464] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_b 是环丙基。
- [0465] 一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,
- [0466] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,
- [0467] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系; 并且
- [0468] 其中在可用化学价允许的情况下, 苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。
- [0469] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,
- [0470] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,
- [0471] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系; 并且
- [0472] 其中苯基、杂芳基或杂环基的每个实例是未经取代的。
- [0473] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,
- [0474] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,
- [0475] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系; 并且
- [0476] 其中在可用化学价允许的情况下, 苯基、杂芳基或杂环基的每个实例被一个 R_{1a} 取代基取代。
- [0477] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,
- [0478] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,
- [0479] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系; 并且
- [0480] 其中在可用化学价允许的情况下, 苯基、杂芳基或杂环基的每个实例被两个 R_{1a} 取代基取代。
- [0481] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_1 选自杂芳基和杂芳基-氨基,
- [0482] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系; 并且其中在可用化学价允许的情况下, 杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。
- [0483] 另一个方面包括式 (II) 的化合物, 其中 R_1 选自杂芳基和杂芳基-氨基,
- [0484] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系; 并且其中杂芳基是未经取代的。

[0485] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基和杂芳基-氨基,

[0486] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系;并且其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0487] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基和杂芳基-氨基,

[0488] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系;并且其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0489] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0490] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并

[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基。

[0491] 另一个方面包式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0492] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑

并[4,3-c]吡啶-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0493] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、2H-1,2,3-三唑基、2H-吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0494] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡唑基、2H-1,2,3-三唑基、2H-吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基。

[0495] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、2H-1,2,3-三唑基、2H-吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0496] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、2H-1,2,3-三唑基、2H-吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0497] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-

基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0498] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,

3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基。

[0499] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中R₁是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡嗪-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0500] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-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-4-基、2H-吡唑-5-基、2H-吡唑-6-基、吡嗪-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]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[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_{1a} 取代基取代。

[0501] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-呋唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0502] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-呋唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基。

[0503] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-呋唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基,在可用化学价允许的情况下,其被1个 R_{1a} 取代基取代。

[0504] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-呋唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基和2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基,在可用化学价允许的情况下,其被2个 R_{1a} 取代基取代。

[0505] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是杂芳基-氨基,其中杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-呋喃基、1H-呋唑基、2H-呋唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基;并且

[0506] 其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0507] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_1 是(吡嗪-2-基)氨基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0508] 一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4}烷基)_2$ -氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代- C_{1-4} 烷氧基和卤代- C_{1-4} 烷氧基。

[0509] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 独立地选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0510] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0511] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是甲基。

[0512] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是卤素,选自溴、氯、氟和碘。

[0513] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是氟。

[0514] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是氰基。

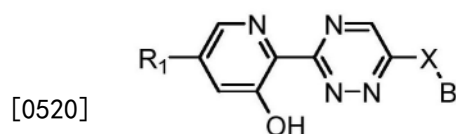
[0515] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是氘代- C_{1-4} 烷基,其中 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基,在可用化学价允许的情况下,其部分或完全被一个或多个氘原子取代。

[0516] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是($^2H_3$)甲基。

[0517] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是 C_{1-4} 烷氧基,选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

[0518] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中 R_{1a} 是甲氧基。

[0519] 本说明书的另一个方面包括式(III)的化合物:



(III)

[0521] 或其形式,其中:

[0522] X 是 O 、 NR_x 或键;

[0523] R_x 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0524] B 是杂环基,

[0525] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,各自任选地被1、2、3、4或5个取代基 R_b 取代;

[0526] R_b 独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ -氨基和 C_{3-6} 环烷基;

[0527] R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基、杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0528] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0529] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,并且

[0530] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代;并且

[0531] R_{1a} 独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氘代- C_{1-4} 烷基、卤代- C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ -氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代- C_{1-4} 烷氧基和卤代- C_{1-4} 烷氧基。

[0532] 一个方面包括式(III)的化合物,其中 X 选自 O 、 NR_x 和键。

[0533] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 X 是 NR_x 。

[0534] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 X 是键。

[0535] 一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_x 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0536] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_x 是氢。

[0537] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_x 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0538] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_x 是甲基。

[0539] 一个方面包括式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0540] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0541] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是杂环基,其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0542] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个 R_b 取代基取代。

[0543] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双

环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷基。

[0544] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R₆取代基取代。

[0545] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂

螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0546] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0547] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7,-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0548] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶-1-酸酯-基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2-二氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢环戊吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚基、1-氮杂螺[3.3]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]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、2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0549] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0550] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:哌啶基和哌嗪基。

[0551] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0552] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0553] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0554] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0555] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶基和哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0556] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是哌啶基,在可用化学价允许的情况下,

其被四个R_b取代基取代。

[0557] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是哌嗪基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0558] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基、和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0559] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并

[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基。

[0560] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-

9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0561] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0562] 另一个方面包括式(II)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧

杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0563] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2⁵.3³]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5⁸.3⁶]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b

取代基取代。

[0564] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:杂氮环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-酸酯-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢环戊吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁二烯并[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基、5-氮杂螺[2.4]庚-5-基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-基、4-氮杂螺[2.5]辛-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-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、1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、1,7-二氮杂螺[3.5]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、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2-氧杂-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、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、4-氮杂二螺环[2.1.2^{5.3}]癸-9-基和7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]十六烷-15-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个R_b取代基取代。

[0565] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1、2、3、4或5个R_b取代基取代。

[0566] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的未经取代的杂环基:哌啶-4-基和哌嗪-1-基。

[0567] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个R_b取代基取代。

[0568] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个R_b取代基取代。

[0569] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被三个R_b取代基取代。

[0570] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个R_b取代基取代。

[0571] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌啶-4-基和哌嗪-1-基,在可用化学价允许的情况下,其被五个 R_b 取代基取代。

[0572] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是哌啶-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被四个 R_b 取代基取代。

[0573] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是选自以下的杂环基:哌嗪-4-基,在可用化学价允许的情况下,其被两个 R_b 取代基取代。

[0574] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是含有至少一个具有(R)构型的手性碳原子的杂环基。

[0575] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中B是含有至少一个具有(S)构型的手性碳原子的杂环基。

[0576] 一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_b 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 $(C_{1-4}烷基)_2$ -氨基和 C_{3-6} 环烷基。

[0577] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_b 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0578] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_b 是甲基。

[0579] 一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0580] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0581] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系;并且

[0582] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0583] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0584] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0585] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系;并且

[0586] 其中苯基、杂芳基或杂环基的每个实例是未经取代的。

[0587] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 选自杂芳基、杂环基、苯基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基- C_{2-4} 烯基、杂芳基-氨基和杂芳基- C_{1-4} 烷基-氨基,

[0588] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系,

[0589] 其中杂环基是具有1、2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元双环或13-16元多环体系;并且

[0590] 其中在可用化学价允许的情况下,苯基、杂芳基或杂环基的每个实例被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0591] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是杂芳基,

[0592] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系;并且其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0593] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是杂芳基,

[0594] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系;并且其中杂芳基是未经取代的。

[0595] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是杂芳基,

[0596] 其中杂芳基是具有1、2、3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元双环体系;并且其中在可用化学价允许的情况下,杂芳基被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0597] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0598] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡

唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基。

[0599] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-四唑基、2H-四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮基、哒嗪基、哒嗪-3(2H)-酮基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,2,3-苯并三唑基、9H-嘌呤基、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、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶基、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、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、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[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-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、四唑并[1,5-a]吡啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹喔啉基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0600] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、2H-1,2,3-三唑基和2H-吡唑基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0601] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡唑基、2H-1,2,3-三唑基和2H-吡唑基。

[0602] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡唑基、2H-1,2,3-三唑基和2H-吡唑基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0603] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-𪔐唑-3-基、1H-𪔐唑-4-基、1H-𪔐唑-5-基、1H-𪔐唑-6-基、1H-𪔐唑-5-基、1H-𪔐唑-6-基、2H-𪔐唑-4-基、2H-𪔐唑-5-基、2H-𪔐唑-6-基、𪔐嗪-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个R_{1a}取代基取代。

[0604] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中R₁是选自以下的未经取代的杂芳基:噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-

基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡嗪-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噁吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噁吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噁二唑-6-基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基。

[0605] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:噁吩-2-基、噁吩-3-基、1H-吡唑-1-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、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基、2H-四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、吡啶-2(1H)-酮-5-基、吡啶-2(1H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-3(2H)-酮-5-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-

吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-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、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3-苯并三唑-5-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、1,3-噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-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、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-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]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-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-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、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-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、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-7-基、喹啉-6-基、异喹啉-6-基和喹喔啉-2-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

[0606] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡啶-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基和2H-吡啶-5-基,在可用化学价允许的情况下,其任选地被1或2个 R_{1a} 取代基取代。

[0607] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的未经取代的杂芳基:1H-吡啶-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基和2H-吡啶-5-基。

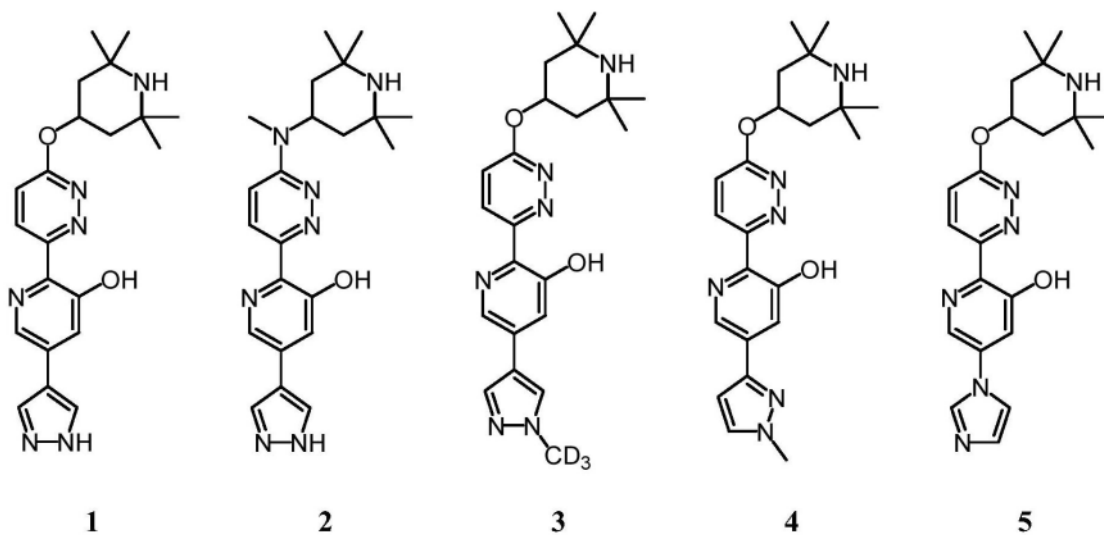
[0608] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_1 是选自以下的杂芳基:1H-吡啶-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基和2H-吡啶-5-基,在可用化学价允许的情况下,其被一个 R_{1a} 取代基取代。

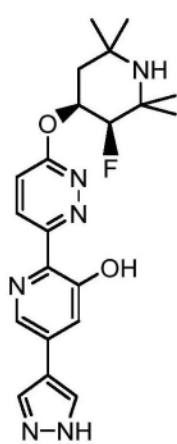
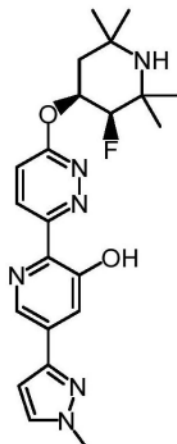
[0609] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是 C_{1-4} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0610] 另一个方面包括式(III)的化合物,其中 R_{1a} 是甲基。

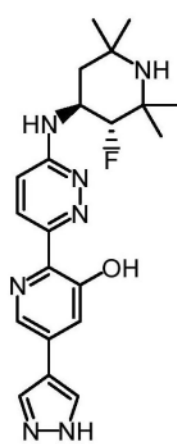
[0611] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的一个方面包括选自由以下组成的组的化合物;其中“#”指示化合物是对映异构体的外消旋混合物;其中“&”指示化合物是内消旋化合物;并且其中“~”指示化合物是单一对映异构体,但绝对立体化学未知。

[0612]

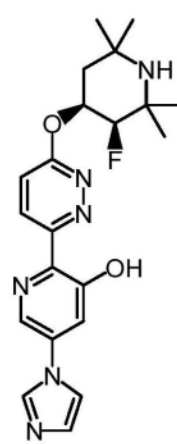


6[#]

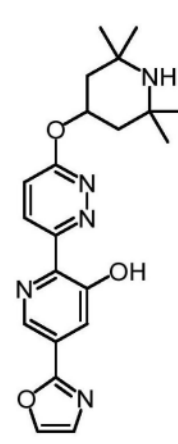
7~



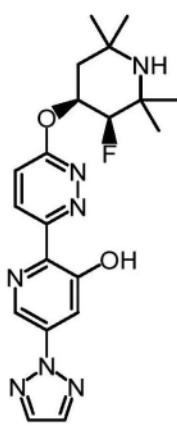
8



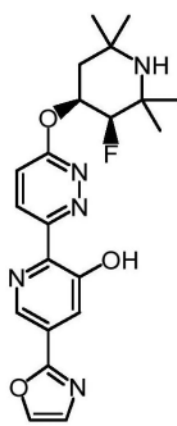
9~



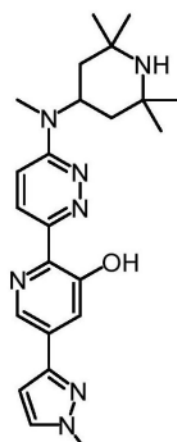
10



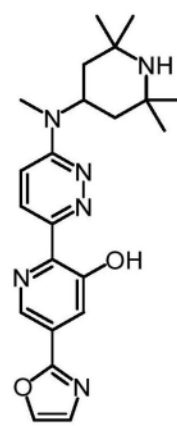
11~



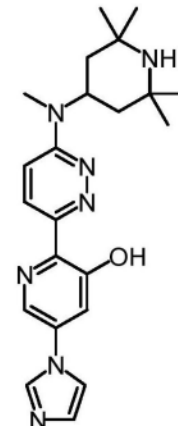
12~



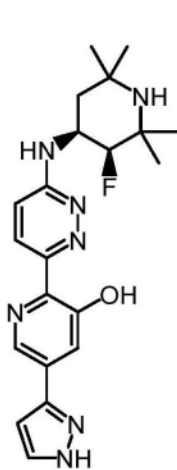
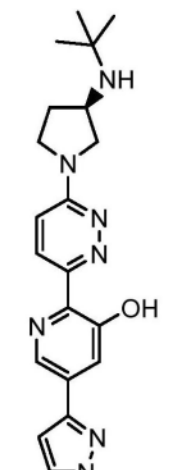
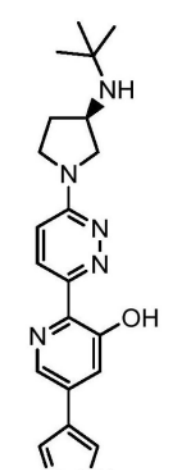
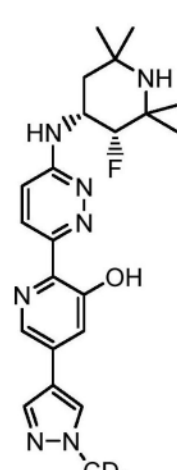
13



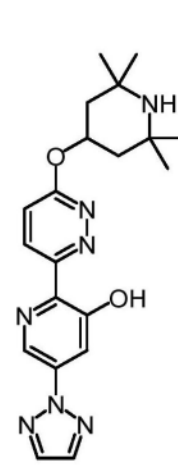
14



15

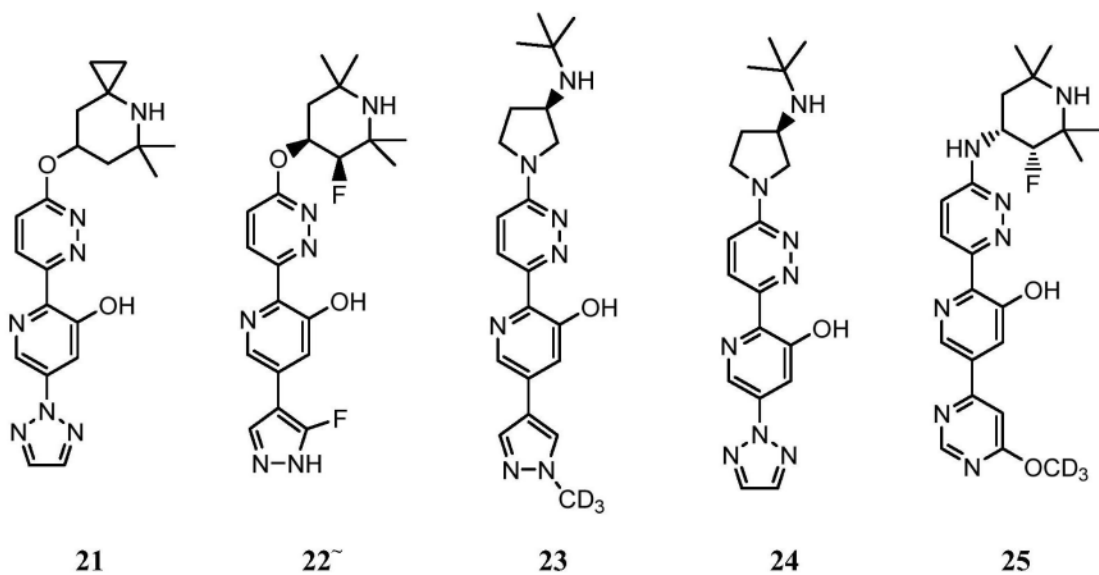
16[#]17[#]18[#]

19~

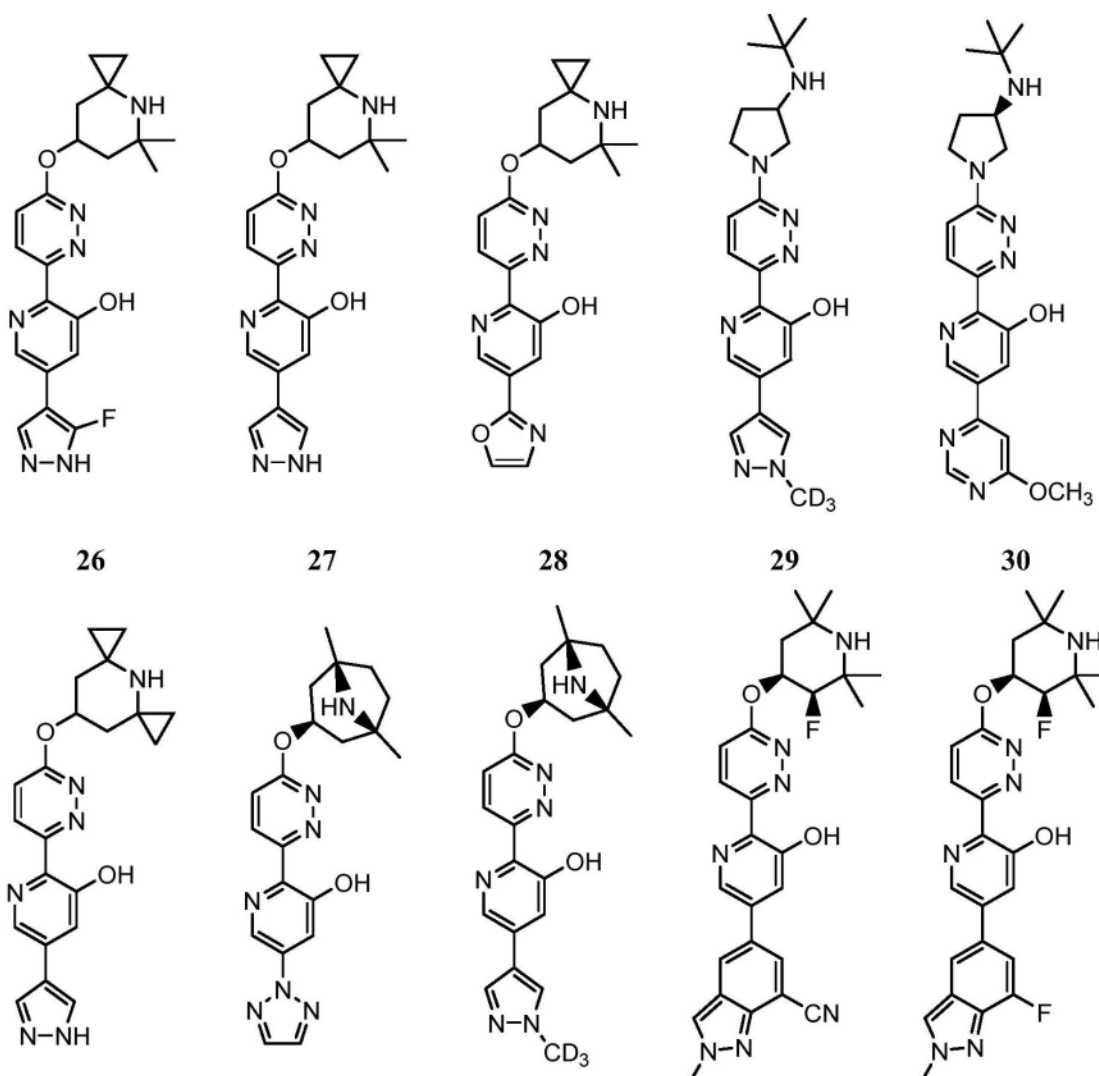


20

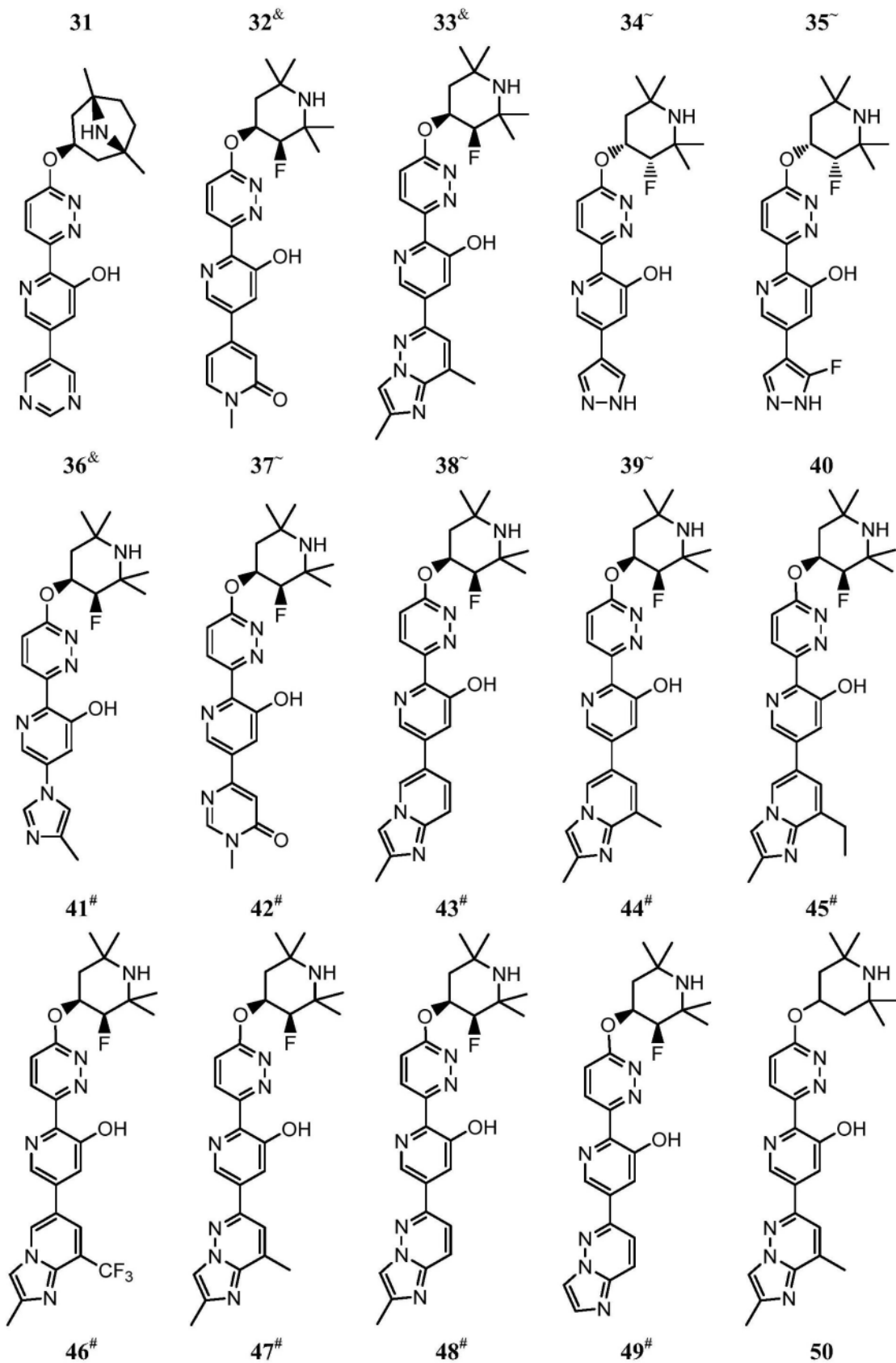
[0613]

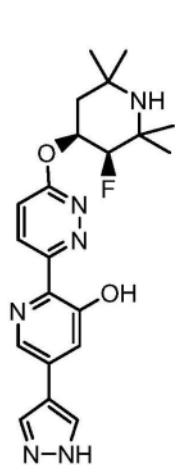


[0614]

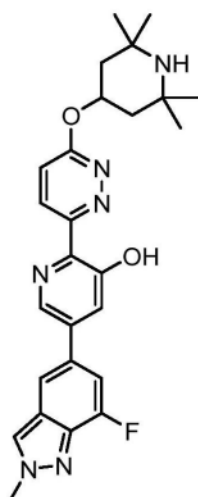


[0615]

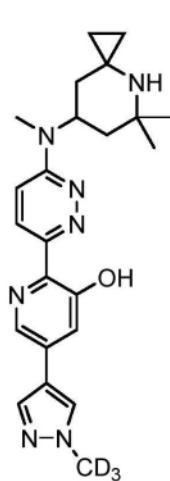




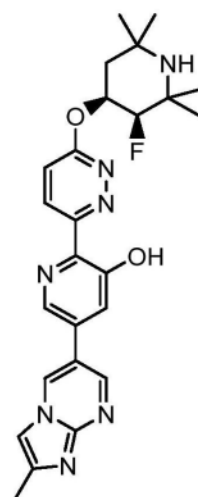
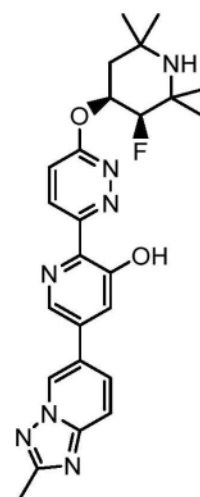
51~



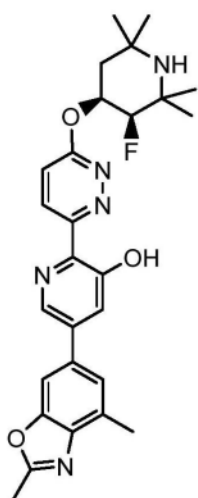
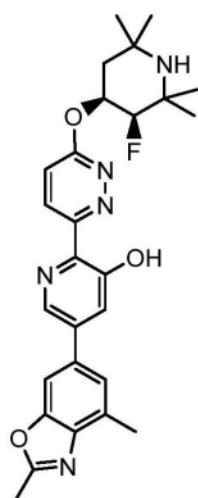
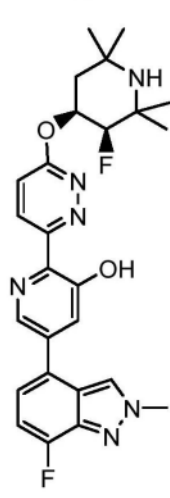
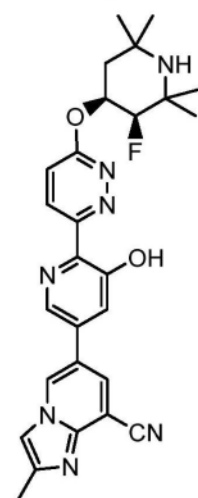
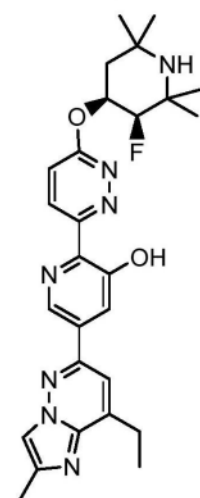
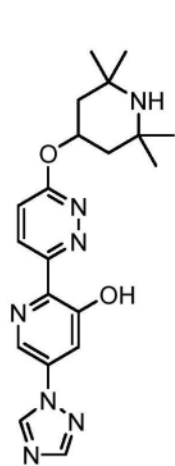
52



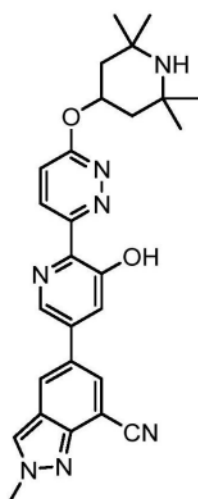
53

54[#]55[#]

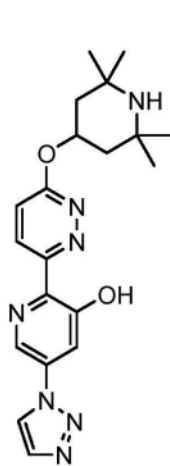
[0616]

56[#]57[#]58[#]59[#]60[#]

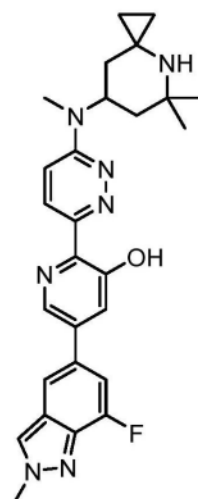
61



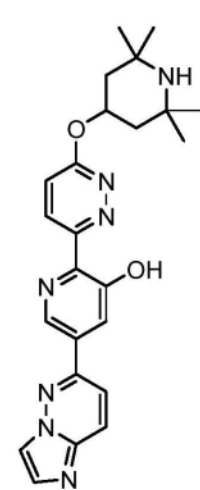
62



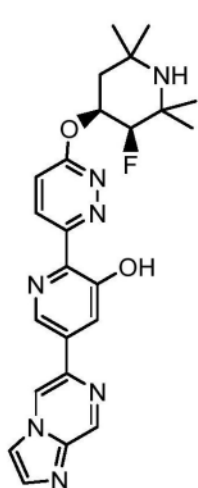
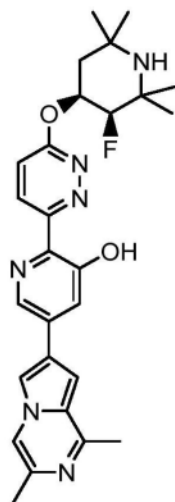
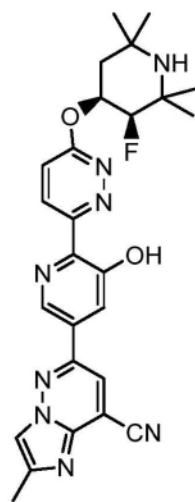
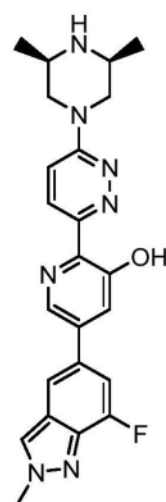
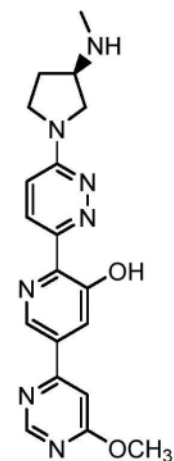
63



64

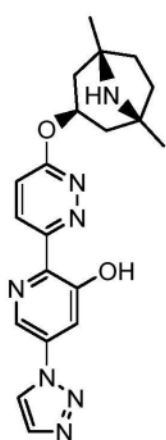
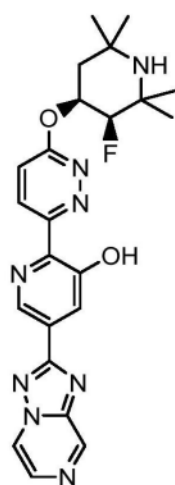
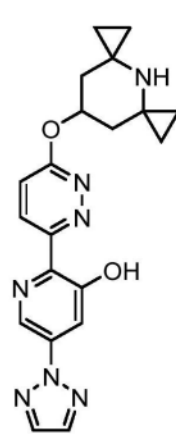


65

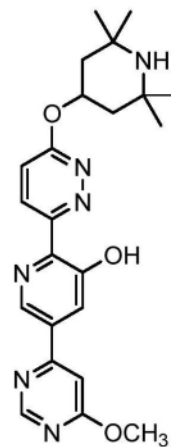
66[#]67[#]68[#]69[#]

70

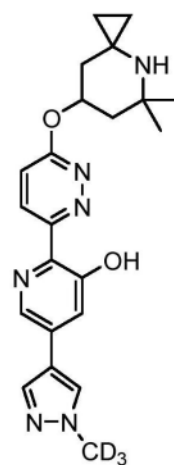
[0617]

71[#]72[#]

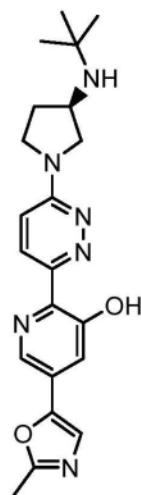
73



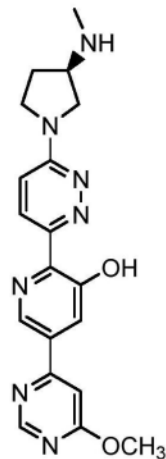
74



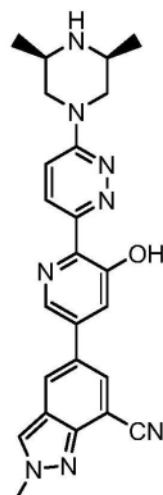
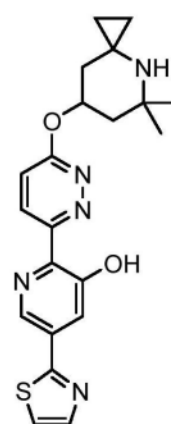
75



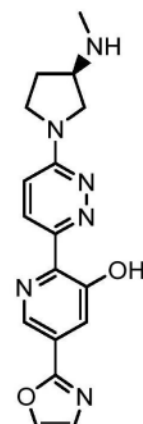
76



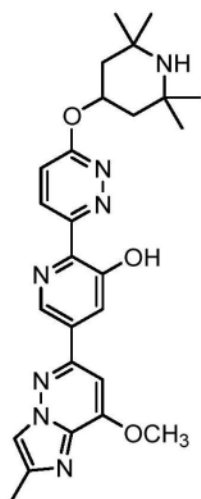
77

78[#]

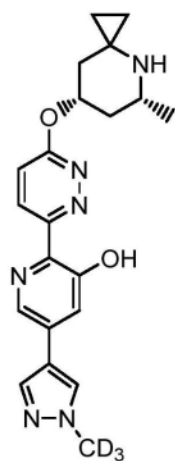
79



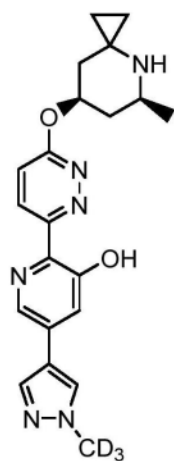
80



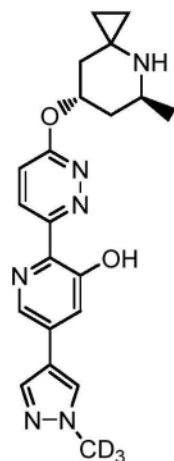
81



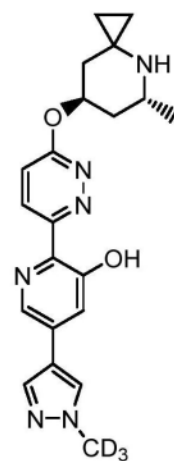
82



83

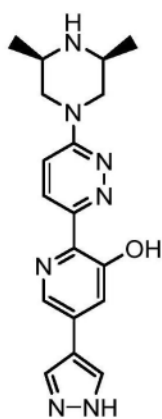
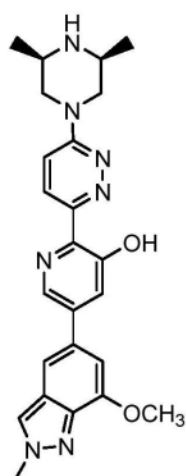
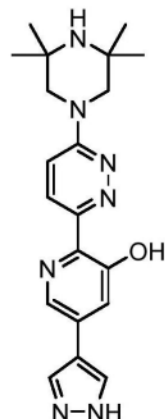


84

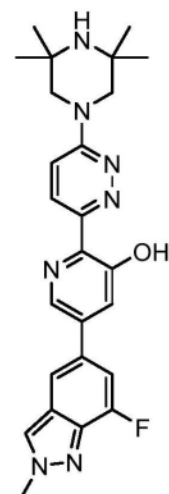


85

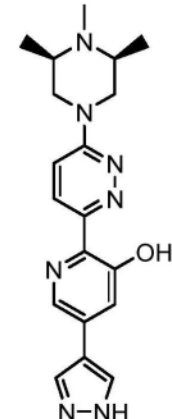
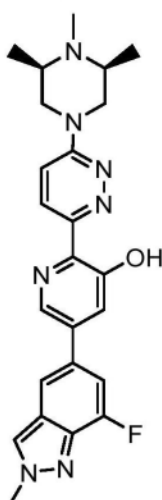
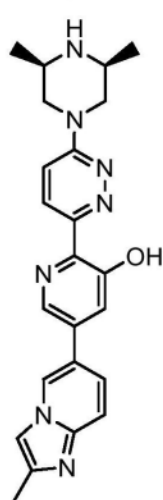
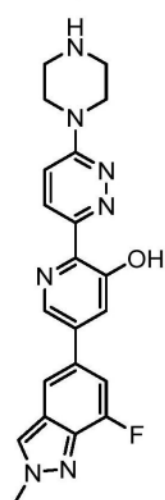
[0618]

86[&]87[&]

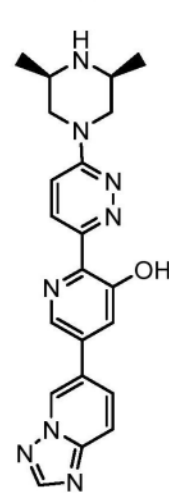
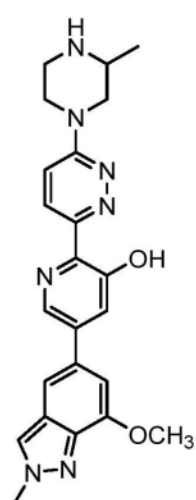
88



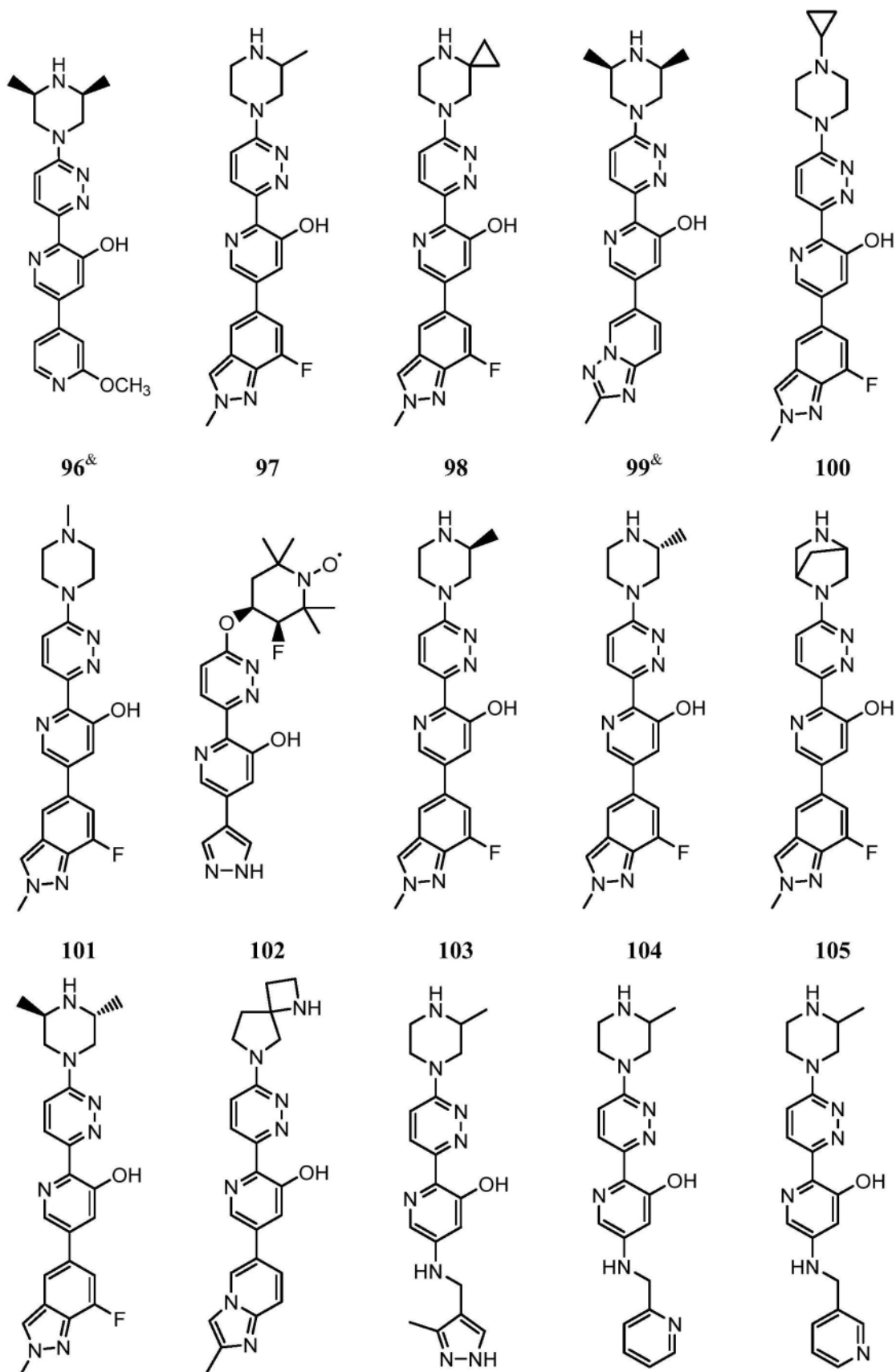
89

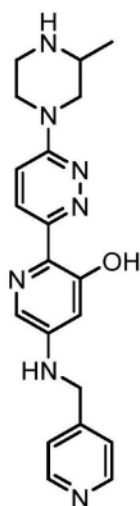
90[&]91[&]92[#]

93

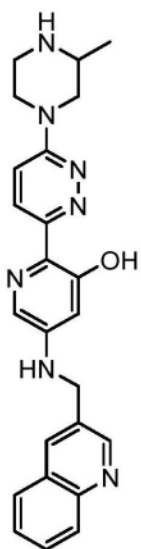
94[&]

95

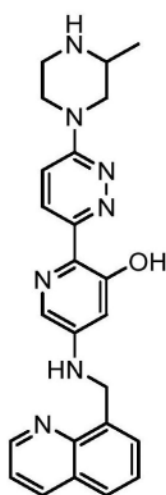


106[#]

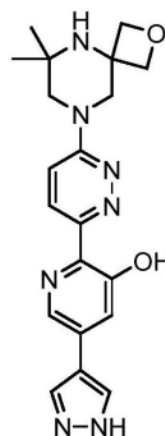
107



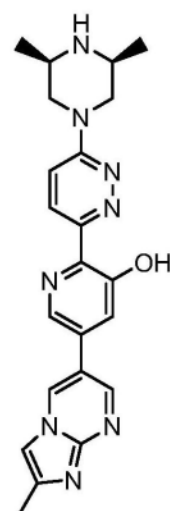
108



109

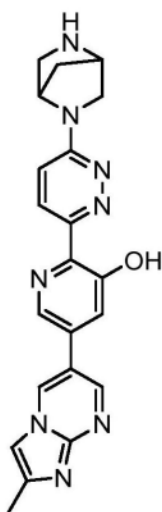


110

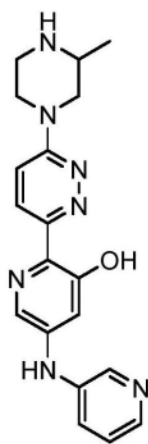


[0620]

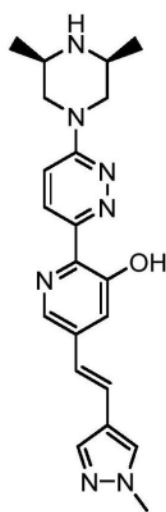
111



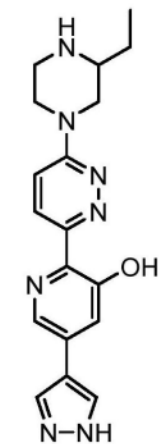
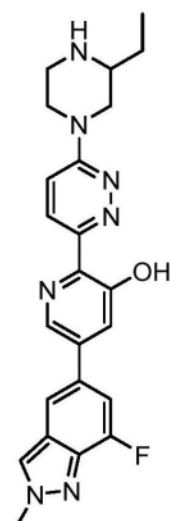
112



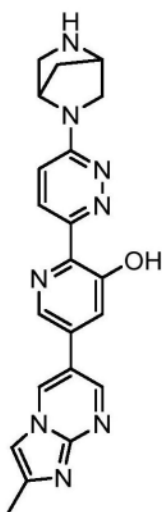
113



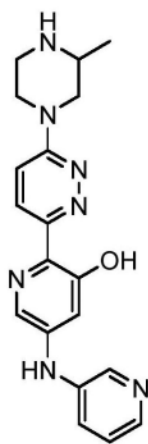
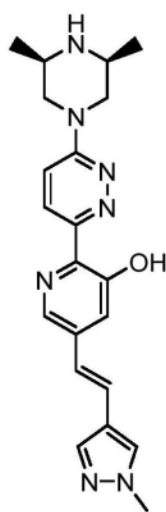
114

115[#]

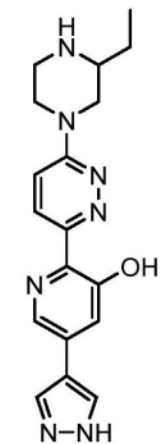
116



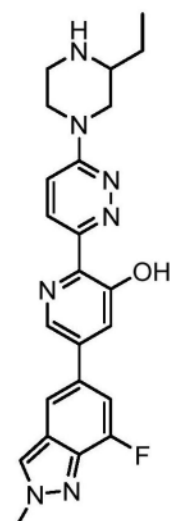
117

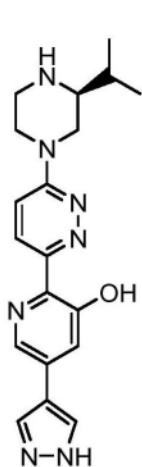
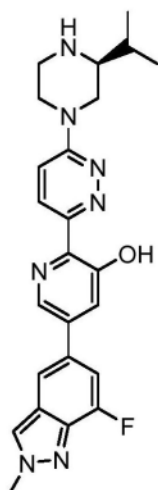
118[#]

119

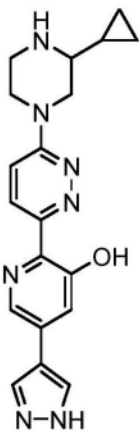


120

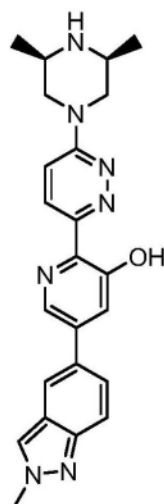
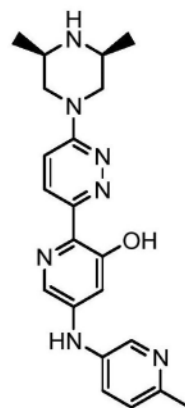


121[#]

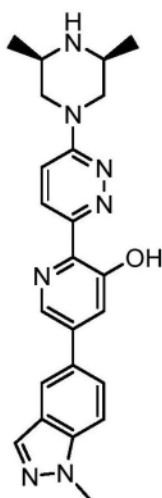
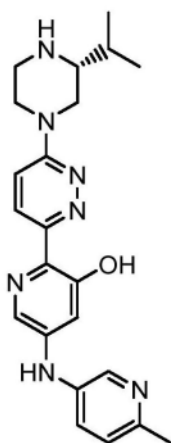
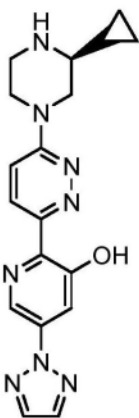
122



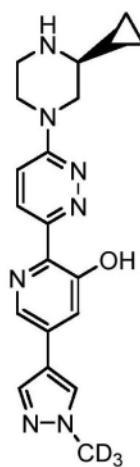
123

124[&]

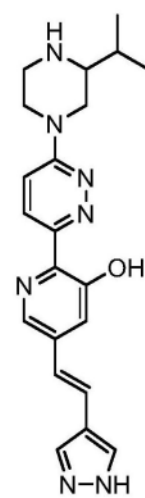
125

126[&]127[#]

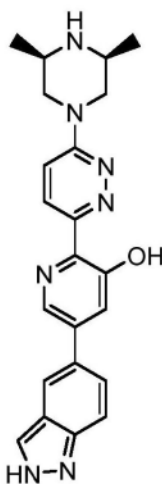
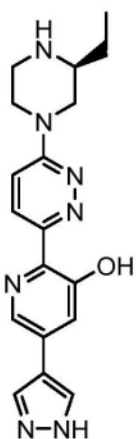
128



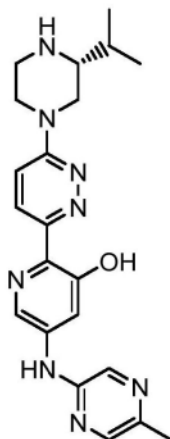
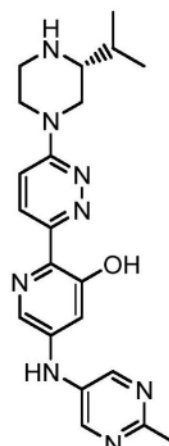
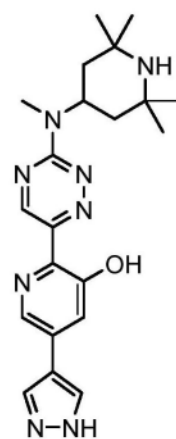
129



130

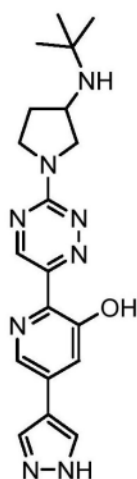
131[&]

132

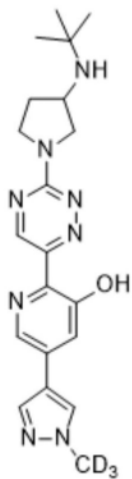
133[#]134[#]

135

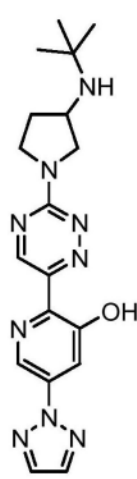
[0621]



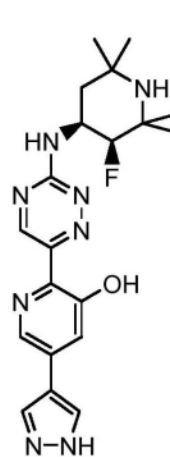
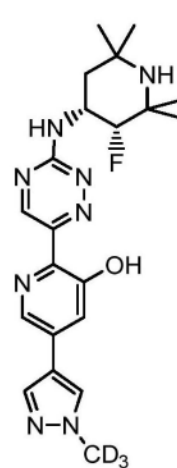
136



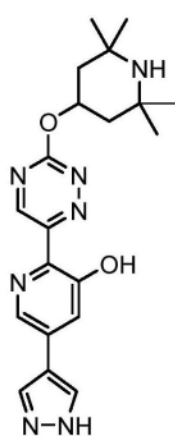
137



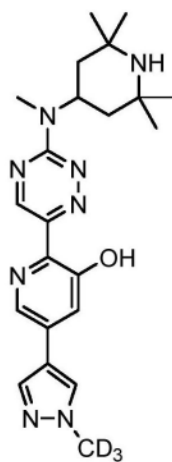
138

139[#]140[#]

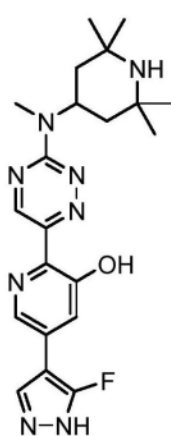
[0622]



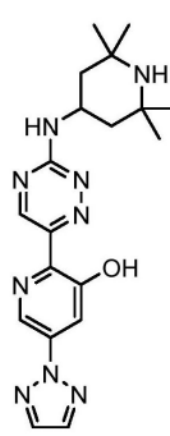
141



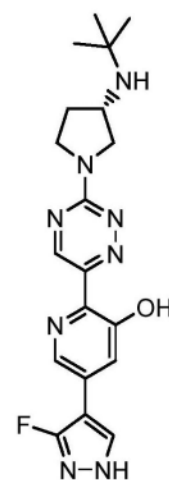
142



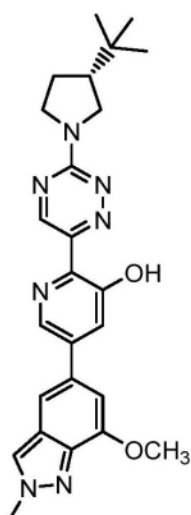
143



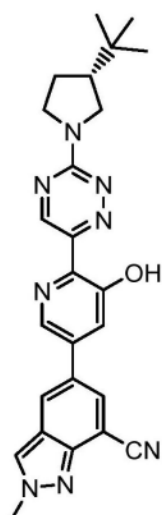
144



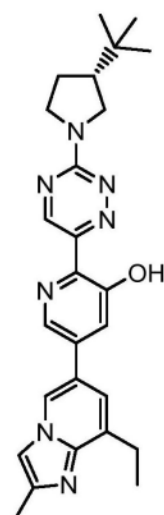
145



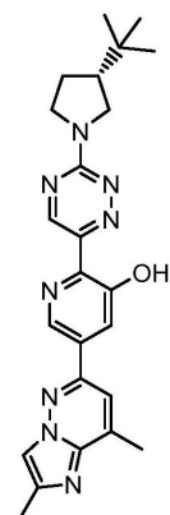
146



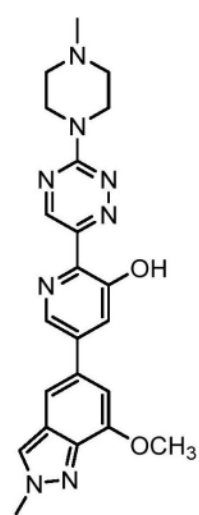
147



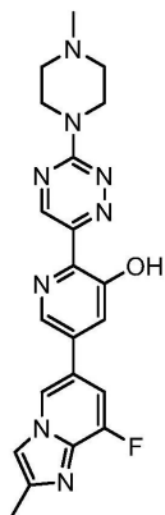
148



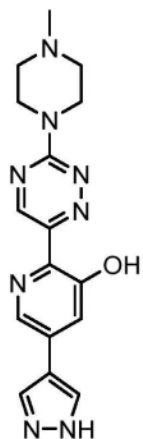
149



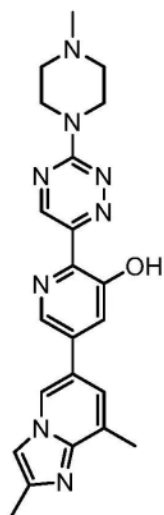
150



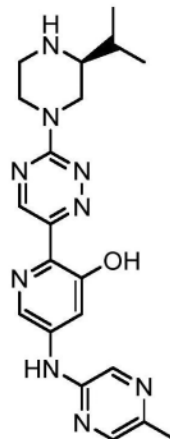
151



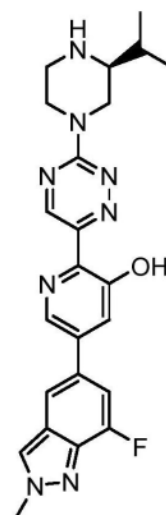
152



153

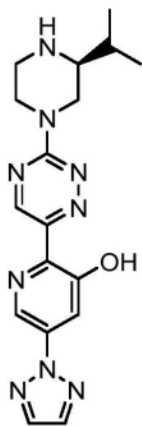


154

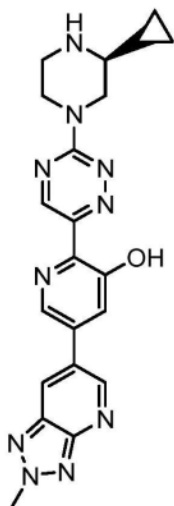


155

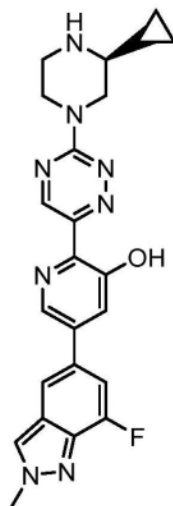
[0623]



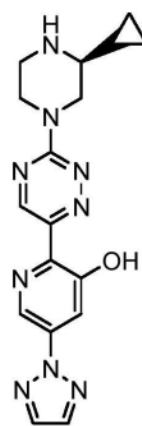
156



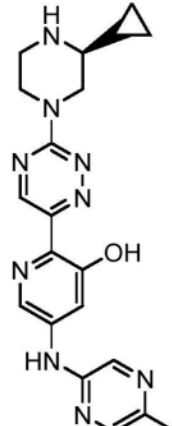
157



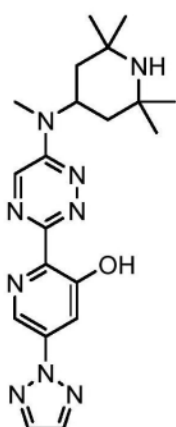
158



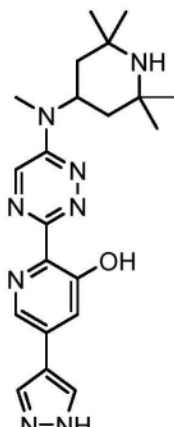
159



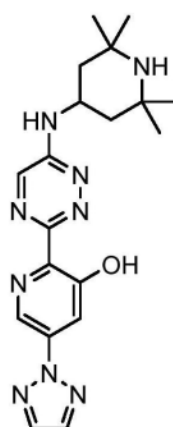
160



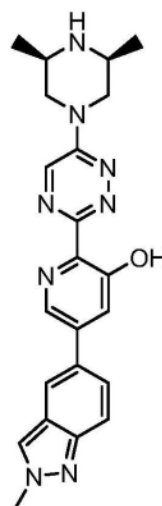
161



162



163, 和

164[&];

[0624] 其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组：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、互变异构体和混合物。

[0625] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的一个方面包括选自由以下组成的组

的化合物,其中“~”指示分离出盐形式:

[0626]

化合物	名称
1 [^]	5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
2 [^]	2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
3 [^]	5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
4	5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
5	5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
6	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
7	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚或 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚
8	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
9	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚或 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚
10	5-(1,3-噁唑-2-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
11	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚或 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
12	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚或 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚
13	5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚

[0627]

14	2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚
15	5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
16	2-(6-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚
17	2-{6-[(3R)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-酚
18	2-{6-[(3R)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S)-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
19 [^]	2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚或 2-(6-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
20	2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
21 [^]	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
22 [^]	5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚或 5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
23	2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
24	2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
25 [^]	2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-{6-[(² H ₃)甲氧基]嘧啶-4-基}吡啶-3-酚
26 [^]	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
27 [^]	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
28 [^]	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-酚
29 [^]	2-{6-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚

[0628]

30	2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡啶-3-酚
31 [^]	2-{6-[(4-氮杂二螺环[2.1.2 ⁵ .3 ³]癸-9-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
32 [^]	2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
33	2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚和 2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
34	5-[6-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈或 5-[6-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈
35	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚或 5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
36 [^]	2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚
37	6-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基-1'-甲基[3,4'-联吡啶]-2'(1'H)-酮或 6-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基-1'-甲基[3,4'-联吡啶]-2'(1'H)-酮
38	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚或 5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
39 [^]	2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚或 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
40 [^]	5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚

[0629]

41	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚
42	6-[6-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮和 6-[6-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮
43 [^]	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
44 [^]	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚和 5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
45 [^]	5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚和 5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
46 [^]	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚
47	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚和 5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
48 [^]	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚
49 [^]	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚
50 [^]	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚

[0630]

51 [^]	2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚或 2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
52 [^]	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
53 [^]	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
54 [^]	2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚和 2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚
55 [^]	2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚和 2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
56 [^]	5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚和 5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
57 [^]	2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚和 2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚
58	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚和 5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
59	6-[6-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈和 6-[6-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈
60	5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚和 5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
61 [^]	2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-酚
62 [^]	5-[6-(6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈

[0631]

63	2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚
64 [^]	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
65 [^]	5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
66	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-3-酚
67	5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚和 5-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚
68	6-[6-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈和 6-[6-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈
69 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
70	5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-{6-[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
71 [^]	2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚
72	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-酚和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-酚
73	2-{6-[(4-氮杂二螺环[2.1.2 ^{5.3}]癸-9-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
74 [^]	5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
75	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
76 [^]	2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-3-酚

[0632]

77	2-{6-[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡啶-3-酚
78	5-(6-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-羟基吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈和 5-(6-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-羟基吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈
79	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-酚
80	2-{6-[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-酚
81 [^]	5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
82 [^]	2-(6-{[(5R,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
83	2-(6-{[(5S,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
84 [^]	2-(6-{[(5S,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
85 [^]	2-(6-{[(5R,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
86 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
87 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
88 [^]	5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚
89 [^]	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚
90 [^]	5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚和 5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
91 [^]	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚和 5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
92 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
93	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚

[0633]

94 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
95 [^]	5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚
96	6-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2'-甲氧基[3,4'-联吡啶]-5-酚和 6-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2'-甲氧基[3,4'-联吡啶]-5-酚
97	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚
98	2-[6-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
99	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
100	2-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
101 [^]	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚
102	[(3R,4S)-3-氟-4-({6-[3-羟基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]哒嗪-3-基}氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基]氧自由基 (oxidanyl)
103	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
104	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
105 [^]	2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
106	2-{6-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
107 [^]	2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
108 [^]	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{{(3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基}氨基}吡啶-3-酚
109 [^]	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{{(吡啶-2-基)甲基}氨基}吡啶-3-酚
110 [^]	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{{(吡啶-3-基)甲基}氨基}吡啶-3-酚
111 [^]	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{{(吡啶-4-基)甲基}氨基}吡啶-3-酚
112 [^]	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{{(喹啉-3-基)甲基}氨基}吡啶-3-酚
113 [^]	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{{(喹啉-8-基)甲基}氨基}吡啶-3-酚
114	2-{6-[(6,6-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬-8-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚

[0634]

115 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚
116 [^]	2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚
117 [^]	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚
118 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚
119 [^]	2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
120 [^]	2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
121 [^]	2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
122 [^]	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
123 [^]	2-[6-(3-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
124	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
125 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚
126 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
127 [^]	5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚和 5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
128 [^]	2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
129 [^]	2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
130 [^]	2-{6-[3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚
131 [^]	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚

[0635]

132 [^]	2-{6-[(3S)-3-乙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
133 [^]	5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚和 5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
134 [^]	5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚和 5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚
135 [^]	2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
136 [^]	2-{3-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
137 [^]	2-{3-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
138 [^]	2-{3-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
139 [^]	2-(3-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚和 2-(3-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
140	2-(3-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚和 2-(3-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚
141 [^]	5-(1H-吡唑-4-基)-2-{3-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚
142 [^]	5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚
143 [^]	5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚
144 [^]	2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
145 [^]	2-{3-[(3S)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
146 [^]	2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
147 [^]	6-(6-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-羟基吡啶-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈

[0636]

148 [^]	2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
149 [^]	2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚
150 [^]	5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚
151 [^]	5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚
152 [^]	2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
153 [^]	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚
154 [^]	5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚
155 [^]	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚
156 [^]	2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
157 [^]	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-3-酚
158 [^]	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚
159 [^]	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
160 [^]	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]吡啶-3-酚
161	2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚
162	2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚
163	2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚和
164	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚;

[0637] 其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组：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、互变异构体和混合物。

[0638] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中所述化合物的形式是化合物的盐，选自盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、氢溴酸盐、二氢溴酸盐、三氢溴酸盐、甲酸盐、二甲酸盐、三甲酸盐、三氟乙酸盐和二氟乙酸盐(difluoroacetate)。

[0639] 另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物，其中所述化合物的形式是化合物的盐，选自盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、甲酸盐、二甲酸盐和三氟乙酸盐。

[0640] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的另一个方面是选自由以下组成的组

的化合物盐:

[0641]

化合物	名称
1	5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二 三氟乙酸盐
2	2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3- 酚二盐酸盐
3	5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基} 吡啶-3-酚盐酸盐
19	2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基 -1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚甲酸盐和 2-(6-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基 -1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚甲酸盐
21	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶-3-酚二盐酸盐
22	5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪 -3-基)吡啶-3-酚二三氟乙酸盐或 5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪 -3-基)吡啶-3-酚二三氟乙酸盐
25	2-(6-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}哒嗪-3-基)-5-{6-[(² H ₃)甲氧 基]嘧啶-4-基}吡啶-3-酚二甲酸盐
26	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-酚二三氟乙酸盐
27	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶 -3-酚二盐酸盐
28	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶 -3-酚二盐酸盐
29	2-{6-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶 -3-酚二盐酸盐
31	2-{6-[(4-氮杂二螺环[2.1.2] ^{5.3} 癸-9-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3- 酚二盐酸盐
32	2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3- 基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3- 基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐

[0642]

化合物	名称
36	2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
39	2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚盐酸盐或 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚盐酸盐
40	5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚盐酸盐
43	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐
44	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐和 5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐
45	5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐和 5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚三盐酸盐
46	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚三盐酸盐和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚三盐酸盐
48	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
49	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
50	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐

[0643]

化合物	名称
51	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚盐酸盐或 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚盐酸盐
52	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
53	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐
54	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐
55	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三盐酸盐
56	5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
57	2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-(6-{[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
61	2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
62	5-[6-(6-{[2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈二盐酸盐
64	2-{6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)(甲基)氨基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
65	5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
69	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐

[0644]

化合物	名称
71	2-(6-{[(1R,3s,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚盐酸盐和 2-(6-{[(1S,3r,5R)-1,5-二甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-酚盐酸盐
74	5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
76	2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
81	5-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
82	2-(6-{[(5R,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐
84	2-(6-{[(5S,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐
85	2-(6-{[(5R,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]氧基}哒嗪-3-基)-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐
86	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
87	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
88	5-(1H-吡唑-4-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚盐酸盐
89	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚盐酸盐
90	5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐和 5-(1H-吡唑-4-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
91	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐和 5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
92	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐

[0645]

化合物	名称
94	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
95	5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐
101	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚二盐酸盐
105	2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚盐酸盐
107	2-[6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
108	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚二盐酸盐
109	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{[(吡啶-2-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚二盐酸盐
110	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{[(吡啶-3-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚二盐酸盐
111	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{[(吡啶-4-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚
112	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{[(噻啉-3-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚二盐酸盐
113	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-{[(噻啉-8-基)甲基]氨基}吡啶-3-酚二盐酸盐
115	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]噻啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]噻啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐
116	2-[6-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)哒嗪-3-基]-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]噻啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐
117	2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚二盐酸盐
118	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐
119	2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
120	2-[6-(3-乙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
121	2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐

[0646]

化合物	名称
122	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
123	2-[6-(3-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
125	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚二盐酸盐
126	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
127	5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐和 5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
128	2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
129	2-{6-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐
130	2-{6-[3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚二盐酸盐
131	2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐和 2-{6-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
132	2-{6-[(3S)-3-乙基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二盐酸盐
133	5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐和 5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
134	5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]-2-{6-[(3R)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐和 5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]-2-{6-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
135	2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐
136	2-{3-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚二甲酸盐
137	2-{3-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-酚二甲酸盐

[0647]

化合物	名称
138	2-{3-[3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二氟乙酸盐
139	2-(3-{[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚三盐酸盐和 2-(3-{[(3R,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚三盐酸盐
141	5-(1H-吡唑-4-基)-2-{3-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚三氟乙酸盐
142	5-[1-(² H ₃)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚二氟乙酸盐
143	5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚二氟乙酸盐
144	2-{3-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚二氟乙酸盐
145	2-{3-[(3S)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚盐酸盐
146	2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚盐酸盐
147	6-(6-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-羟基吡啶-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈盐酸盐
148	2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-3-酚盐酸盐
149	2-{3-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)吡啶-3-酚盐酸盐
150	5-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚盐酸盐
151	5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚盐酸盐
152	2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚盐酸盐
153	5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基]吡啶-3-酚盐酸盐
154	5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚二盐酸盐
155	5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚盐酸盐
156	2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚盐酸盐

	化合物	名称
[0648]	157	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐
	158	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-酚盐酸盐
	159	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚三氟乙酸盐和
	160	2-{3-[(3S)-3-环丙基哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]吡啶-3-酚盐酸盐;

[0649] 其中所述化合物的盐形式选自由以下项组成的组：其水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体及混合物。

[0650] 本说明书的一个方面包括用于预防、治疗或改善有需要的受试者的HD的方法，其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0651] 本说明书的一个方面包括用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法，其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0652] 本说明书的另一个方面包括用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法，其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式。

[0653] 本说明书的一个方面包括使用式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式或组合物来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法，其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式或组合物。

[0654] 本说明书的另一个方面包括使用式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式或组合物来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法，其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式。

[0655] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途，其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0656] 本说明书的另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途，其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式。

[0657] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途，其包括向所述受试者施用有效量的所述药物。

[0658] 本说明书的另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途，其包括向所述受试者施用有效量的所述药物。

[0659] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)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改善有需要的受试者的HD的用途，其包括向所述受试者组合施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式与有效量的所述一种或多种药剂。

[0660] 本说明书的另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式与一

种或多种治疗剂的组合产品用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其包括向所述受试者组合施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式与有效量的所述一种或多种药剂。

[0661] 化学定义

[0662] 除非另有具体定义,否则上文和本文的整个说明书中使用的化学术语应被本领域普通技术人员理解为具有以下指示的含义。

[0663] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷基”通常指具有呈直链或支链构型的一至四个碳原子的饱和烃基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基(也称为丙基(propyl)或丙基(propanyl))、异丙基、正丁基(也称为丁基(butyl)或丁基(butanyl))、异丁基、仲丁基、叔丁基等。在可用化学价允许的情况下,C₁₋₄烷基任选地被如本文所述的取代基种类取代。

[0664] 如本文所用,术语“C₂₋₄烯基”通常指具有呈直链或支链构型的二至四个碳原子和在其中的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)(也称为乙烯基(vinyl))、烯丙基、丙烯基等。在可用化学价允许的情况下,C₂₋₄烯基任选地被如本文所述的取代基种类取代。

[0665] 如本文所用,术语“C₂₋₄炔基”通常指具有呈直链或支链构型的二至八个碳原子和在其中的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,C₂₋₄炔基包括但不限于C₂₋₄炔基、C₂炔基等。在可用化学价允许的情况下,C₂₋₄炔基任选地被如本文所述的取代基种类取代。

[0666] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷氧基”通常指在下式的直链或支链构型中具有一至四个碳原子的饱和烃基:-O-C₁₋₄烷基,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、叔丁氧基等。在可用化学价允许的情况下,C₁₋₄烷氧基任选地被如本文所述的取代基种类取代。

[0667] 如本文所用,术语“C₃₋₆环烷基”通常指饱和或部分不饱和的单环、双环或多环烃基,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环己烯基等。在可用化学价允许的情况下,C₃₋₆环烷基任选地被如本文所述的取代基种类取代。

[0668] 如本文所用,术语“芳基”通常指单环、双环或多环的芳族碳原子环结构基团,包括但不限于苯基、萘基、蒽基、茚基、萵基(azuleny1)、菲基等。在可用化学价允许的情况下,芳基任选地被如本文所述的取代基种类取代。

[0669] 如本文所用,术语“杂芳基”通常指单环、双环或多环的芳族碳原子环结构基团,其中一个或多个碳原子环成员在结构稳定性允许的情况下被一个或多个杂原子诸如O、S或N原子替代,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、吲哚基、吲唑基、吲嗪基、异吲哚基、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。在可用化学价允许的情况下,杂芳基任选地在碳或氮原子环成员上被如本文所述的取代基种类取代。

[0670] 在某些方面,杂芳基的命名法可以不同,诸如在非限制性实例中,呋喃基(furanyl)也可以称为呋喃基(furyl),噻吩基(thienyl)也可以称为噻吩基(thiophenyl),吡啶基(pyridinyl)也可以称为吡啶基(pyridyl),苯并噻吩基(benzothiophenyl)也可以称为苯并噻吩基(benzothiophenyl)以及1,3-苯并噁唑基(benzoxazolyl)也可称为1,3-苯并噁唑基(benzooxazolyl)。

[0671] 在某些其他方面,杂芳基的术语还可以包括其他位置异构体,诸如在非限制性实例中,术语吡咯基还可以包括2H-吡咯基、3H-吡咯基等,术语吡唑基还可以包括1H-吡唑基等,术语咪唑基还可以包括1H-咪唑基等,术语三唑基还可以包括1H-1,2,3-三唑基等,术语噁二唑基还可以包括1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基等,术语四唑基还可以包括1H-四唑基、2H-四唑基等,术语吡啶基还可以包括1H-吡啶基等,术语吡唑基还可以包括1H-吡唑基、2H-吡唑基等,术语苯并咪唑基还可以包括1H-苯并咪唑基,以及术语嘌呤基还可以包括9H-嘌呤基等。

[0672] 如本文所用,术语“杂环基”通常指饱和或部分不饱和的单环、双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在结构稳定性允许的情况下已被杂原子诸如O、S或N原子替代,包括但不限于环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、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(thiopyranyl)、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、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、(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-氮杂双环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,

8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、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、7-氮杂二螺环[5.1.5^{8.3}]⁶]十六烷基等。在可用化学价允许的情况下,杂环基任选地在碳或氮原子环成员上被如本文所述的取代基种类取代。

[0673] 在某些方面,杂环基的命名法可以不同,诸如在非限制性实例中,1,3-苯并二氧杂环戊烯基也可以称为苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基以及2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基也可以称为2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基。

[0674] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基”是指下式的基团:-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。

[0675] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷氧基-羰基”是指下式的基团:-C(=O)-O-C₁₋₄烷基。

[0676] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷氧基-羰基-氨基”是指下式的基团:-NH-C(=O)-O-C₁₋₄烷基。

[0677] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₄烷基。

[0678] 如本文所用,术语“(C₁₋₄烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₄烷基)₂。

[0679] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷基-羰基”是指下式的基团:-C(=O)-C₁₋₄烷基。

[0680] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷基-羰基-氨基”是指下式的基团:-NH-C(=O)-C₁₋₄烷基。

[0681] 如本文所用,术语“C₁₋₄烷基-硫基”是指下式的基团:-S-C₁₋₄烷基。

[0682] 如本文所用,术语“氨基”是指下式的基团:-NH₂。

[0683] 如本文所用,术语“氨基-C₁₋₄烷基”是指下式的基团:-C₁₋₄烷基-NH₂。

[0684] 如本文所用,术语“氘代-C₁₋₄烷基,”是指下式的基团:-C₁₋₄烷基,其中在可用化学价允许的情况下,C₁₋₄烷基部分或完全被一个或多个氘原子取代。

[0685] 如本文所用,术语“氘代-C₁₋₄烷氧基,”是指下式的基团:-C₁₋₄烷氧基,其中在可用化学价允许的情况下,C₁₋₄烷氧基部分或完全被一个或多个氘原子取代。

[0686] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”通常是指卤素原子基团,包括氟、氯、溴和碘。

[0687] 如本文所用,术语“卤代-C₁₋₄烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₄烷基-卤基,其中在可用化学价允许的情况下,C₁₋₄烷基部分或完全被一个或多个卤素原子取代。

[0688] 如本文所用,术语“卤代-C₁₋₄烷基”是指下式的基团:-C₁₋₄烷基-卤基,其中在可用化学价允许的情况下,C₁₋₄烷基部分或完全被一个或多个卤素原子取代。

[0689] 如本文所用,术语“卤代-C₁₋₄烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₄烷基-卤基。

[0690] 如本文所用,术语“(卤代-C₁₋₄烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₄烷基-卤基)₂。

[0691] 如本文所用,术语“杂芳基-C₁₋₄烷基”是指下式的基团:-C₁₋₄烷基-杂芳基。

[0692] 如本文所用,术语“杂芳基-C₂₋₄烯基”是指下式的基团:-C₂₋₄烯基-杂芳基。

[0693] 如本文所用,术语“杂芳基-C₁₋₄烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₄烷基-杂芳基。

[0694] 如本文所用,术语“(杂芳基-C₁₋₄烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₄烷基-杂芳基)₂。

[0695] 如本文所用,术语“杂芳基-氨基”是指下式的基团:-NH-杂芳基。

[0696] 如本文所用,术语“羟基”是指下式的基团:-OH。

[0697] 如本文所用,术语“羟基-C₁₋₄烷基”是指下式的基团:-C₁₋₄烷基-OH,其中在可用化

学价允许的情况下, C_{1-4} 烷基部分或完全被一个或多个羟基取代。

[0698] 如本文所用, 术语“氰基”是指下式的基团: $-CN$ 。

[0699] 如本文所用, 术语“取代基”意指在核心分子的原子上的位置变量, 所述核心分子在指定原子位置被取代, 替代指定原子上的一个或多个氢, 条件是不超过指定原子的正常化学价, 并且该取代产生稳定的化合物。只有当取代基和/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注意, 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, 被假定具有足够数量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, 其中所述结构可以仅示出单键作为与式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的核心结构的连接点。本领域普通技术人员应理解, 虽然仅示出了单键, 但双键也旨在用于那些取代基。

[0700] 如本文所用, 关于本文提供的化学术语的定义, 术语“等”意指本领域技术人员可以预期的化学结构变化, 包括但不限于异构体 (包括链、支链或位置结构异构体)、环体系的水合 (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的化合物的所有其他变化。

[0701] 出于本说明书的目的, 在式 (I)、式 (II) 或式 (III) 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)、式 (II) 或式 (III) 的化合物的官能团的情况下, 在所公开的化合物内的任何位置出现的每个官能团均可以被独立地选择, 并且在适当情况下, 独立地和/或任选地被取代。

[0702] 如本文所用, 术语“独立地选择”或“各自选择”是指取代基列表中的官能团变量, 其可以在式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的结构上出现多于一次, 每次出现时的取代模式都独立于在任何其他出现时的模式。此外, 在本文所述的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内的种类取代基, 例如, 芳基可以被替代为苯基或萘基等, 并且所得化合物包括在本文所述化合物的范围内。

[0703] 如本文所用, 在诸如“... C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 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”的短语之前使用时, 术语“每个实例”或“当存在时, 在每个实例中”旨在指各自单独存在或作为取代基存在时的 C_{3-14} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基环体系。

[0704] 如本文所用, 术语“任选被取代”意指用指定的取代基变量、基团 (group)、原子团 (radical) 或部分任选取代。

[0705] 化合物形式

[0706] 如本文所用, 术语“形式”意指具有选自由以下组成的组的形式式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的化合物: 其游离酸、游离碱、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、多晶型物和互变异构体形式。

[0707] 在本文所述的某些方面, 式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的化合物的形式是其游离酸、游离碱或盐。

[0708] 在本文所述的某些方面, 式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的化合物的形式是其盐。

[0709] 在本文所述的某些方面, 式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的化合物的形式是其外消旋体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或混合物。

[0710] 在本文所述的某些方面,式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式是外消旋体。

[0711] 在本文所述的某些方面,式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式是其对映异构体或混合物。

[0712] 在本文所述的某些方面,式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式是其非对映异构体或混合物。

[0713] 在本文所述的某些方面,式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式是其互变异构体。

[0714] 在本文所述的某些方面,式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式是药学上可接受的形式。

[0715] 在本文所述的某些方面,分离出式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式以供使用。

[0716] 如本文所用,术语“分离的”意指在根据本文所述的一个或多个分离或纯化工艺或技术人员公知的一个或多个分离或纯化工艺(例如,色谱法、重结晶等),以通过本文所述或技术人员公知的标准分析技术表征的足够纯度,从合成工艺(例如,从反应混合物中)或天然来源或其组合分离和/或纯化后,式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的物理状态。

[0717] 如本文所用,术语“保护的”意指式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式中的官能团呈经修饰的形式,从而当化合物经受反应时,阻止在受保护的位点发生不希望的副反应。合适的保护基团将被本领域普通技术人员以及通过参考标准教科书(诸如例如,T.W.Greene等人,Protective Groups in organic Synthesis(1991),Wiley,纽约)所认识。此类官能团包括羟基、苯酚、氨基和羧酸。用于羟基或苯酚的合适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、经取代的苄基、甲基、甲氧基甲醇等。用于氨基、脒基和胍基的合适保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。用于羧酸的合适保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。在某些情况下,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。可以根据本领域技术人员公知的,并如本文所述的标准技术添加或去除保护基团。本领域技术人员还应理解,尽管本文所述化合物的此类受保护的衍生物可能本身不具有药理学活性,但它们可以施用于受试者,并且随后在体内代谢以形成本文所述的具有药理学活性的化合物。因此,可以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。

[0718] 在一个实例中,当式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式含有羧酸官能团时,前药可以包含通过用诸如烷基等官能团替代酸基团的氢原子而形成的酯。在另一个实例中,当式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式含有羟基官能团时,可以通过将羟基的氢原子替代成诸如烷基、烷基羰基或磷酸酯等另一种官能团来制备前药形式。在另一个实例中,当式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式含有胺官能团时,可以通过将一个或多个胺氢原子替代成诸如烷基或经取代的羰基的官能团替代来制备前药形式。式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的药学上可接受的前药包括,在适当的情况下,被以下基团中的一个或多个取代的那些化合物: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,一个或多个此类取代基可

以用于提供作为前药的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0719] 本文所述的一种或多种化合物可以以非溶剂化形式以及与诸如水、乙醇等药学上可接受的溶剂的溶剂化形式存在,并且本文中的描述旨在包括溶剂化形式和非溶剂化形式两者。

[0720] 如本文所用,术语“溶剂化物”意指本文所述的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合物。这种物理缔合物涉及不同程度的离子键和共价键,包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子被掺在结晶固体的晶格中时。如本文所用,“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离溶剂化物两者。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0721] 如本文所用,术语“水合物”意指溶剂分子是水的溶剂化物。

[0722] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物可以形成盐,其旨在包括在本说明书的范围内。除非另有指示,否则本文对式(I)、式(II)或式(III)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,术语“一种或多种盐”表示与无机酸和/或有机酸形成的酸式盐以及与无机碱和/或有机碱形成的碱式盐。另外,当式(I)、式(II)或式(III)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)时,可以形成两性离子(“内盐”),并且包括在如本文所用的术语“一种或多种盐”内。

[0723] 如本文所用,术语“一种或多种药学上可接受的盐”意指可以安全且有效地(即,无毒、生理学上可接受的)用于哺乳动物并且具有生物活性的本文所述化合物的这些盐,尽管其他盐也是有用的。式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐可以例如通过以下方式形成:使式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式与一定量(诸如当量的量)的酸或碱在介质(诸如盐沉淀于其中的介质)中或在水性介质中反应,随后冻干。

[0724] 药学上可接受的盐包括本文所述的化合物中存在的酸性或碱性基团的一种或多种盐。酸加成盐的具体方面包括并且不限于,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、氢溴酸盐、二氢溴酸盐、丁酸盐、氯化物、盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、四盐酸盐、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、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、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(pamoate)、泛酸盐、磷酸盐、丙酸盐、糖质酸盐、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)(也称为甲苯磺酸盐(tosylate))、三氟乙酸盐、二三氟乙酸盐等。

[0725] 一个方面包括选自以下的酸加成盐:盐酸盐、氢溴酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、四盐酸盐、二氢溴酸盐和二三氟乙酸盐。

[0726] 酸加成盐的某些特定方面包括三氟乙酸盐、二三氟乙酸盐、盐酸盐或二盐酸盐等。

[0727] 另外,通常认为适用于从碱性药物化合物形成可药学上有用的盐的酸例,由例如以下文献讨论:P.Stahl等人,Camille G.(编辑)Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.(2002)Zurich:Wiley-VCH;S.Berge等人,Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19;P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986)33,201-217;Anderson等人,The Practice of Medicinal Chemistry(1996),Academic Press,纽约;和The Orange Book(Food&Drug Administration,华盛顿特区,在其网站上)。将这些公开内容通过其引用并入本文。

[0728] 合适的碱式盐包括但不限于铝盐、铵盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

[0729] 所有这些酸式盐和碱式盐都旨在包括在如本文所述的药学上可接受的盐的范围内。另外,出于本说明书的目的,所有此类酸式盐和碱式盐都被认为等同于相应化合物的游离形式。

[0730] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物可以进一步以互变异构形式存在。所有此类互变异构形式均被考虑并且旨在包括在如本文所述的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的范围内。

[0731] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物可以含有不对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。本说明书旨在包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物的所有立体异构形式及其混合物,包括外消旋混合物。

[0732] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物可以包含一个或多个手性中心,并且因此可以作为外消旋混合物(R/S)或作为基本上纯的对映异构体和非对映异构体存在。所述化合物也可以作为基本上纯的(R)或(S)对映异构体(当存在一个手性中心时)存在。在一个特定方面,本文所述的化合物是(S)异构体并且可以作为基本上仅包含(S)异构体的对映异构体纯的组合物存在。在另一个特定方面,本文所述的化合物是(R)异构体并且可以作为基本上仅包含(R)异构体的对映异构体纯的组合物存在。本领域技术人员应认识到,当存在多于一个手性中心时,本文所述的化合物也可以作为如通过IUPAC命名规则(IUPAC Nomenclature Recommendations)定义的(R,R)、(R,S)、(S,R)或(S,S)异构体存在。

[0733] 如本文所用,术语“手性”是指与四个不同取代基键合的碳原子。本文使用的立体化学定义和约定通常遵循S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984)McGraw-Hill Book Company,纽约;和Eliel,E.和Wilken,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,纽约,1994。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子的围绕其一个或多个手性中心的绝对构型。所考虑的与手性中心连接的取代基根据Cahn,Ingold和Prelog顺序规则(Sequence Rule of Cahn,Ingold and Prelog)排序。(Cahn等人Angew.Chem.Internat.Edit.1966,5,385;勘误表511)。

[0734] 式(I)、式(II)或式(III)的化合物可以包括对映异构体、非对映异构体或外消旋体。“对映异构体”是一对立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。在适当的情况下,所述术语用于表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但彼此不是镜像的立体异构体。当化合物是纯对映异构体时,每个手性碳的立体化学可以由“R”或“S”指定。“内消旋化合物”是包括一个或多个手性成员的一组非对映异构体的一个或多个非手性成员。内消旋化合物中的一个或多个假立体中心可以由“r”或“s”指定。绝对构型未知的拆分的化合物可以根据其使波长为钠D线的平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)来指定(+)或(-)。“非对映异构体”还可以指双键的立体化学,其可以指定为顺式或反式或者可替代地E或Z。

[0735] 本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心或轴,并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式。

[0736] 如本文所用,术语“基本上纯”是指基本上由单一异构体组成的化合物,所述单一异构体的含量为大于或等于90%、含量为大于或等于92%、含量为大于或等于95%、含量为大于或等于98%、含量为大于或等于99%、或含量为等于100%单一异构体。

[0737] 在本说明书的一个方面,式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式是以大于或等于90%的含量、大于或等于92%的含量、大于或等于95%的含量、大于或等于98%的含量、大于或等于99%的含量、或等于100%的含量存在的基本上纯的(S)对映异构体形式。

[0738] 在本说明书的一个方面,式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式是以大于或等于90%的含量、大于或等于92%的含量、大于或等于95%的含量、大于或等于98%的含量、大于或等于99%的含量、或等于100%的含量存在的基本上纯的(R)对映异构体形式。

[0739] 如本文所用,“外消旋体”是非“对映异构体纯”的异构形式的任何混合物,包括诸如但不限于比率为约50/50、约60/40、约70/30或约80/20的混合物。

[0740] 另外,本说明书包括所有几何异构体和位置异构体。例如,如果式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式包含双键或稠环,则顺式形式和反式形式两者以及混合物包括在说明书的范围内。非对映异构体混合物可以基于它们的物理化学差异通过本领域技术人员公知的方法(诸如例如通过色谱法和/或分级结晶)分离成其单独的非对映异构体。对映异构体可以通过使用手性HPLC柱或本领域技术人员已知的其他色谱方法分离。对映异构体也可以通过以下方式分离:通过与适当的旋光化合物(例如,手性助剂,诸如手性醇或莫舍(Mosher)酰氯)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体,并且将单独的非对映异构体转化(例如,水解)为相应的纯对映异构体。另外,一些式(I)、式(II)或式(III)的化合物可以是阻转异构体(例如,经取代的联芳)并且被认为是本说明书的一部分。

[0741] 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),诸如由于各种取代基上的不对称碳原子而可能存在的那些,包括对映异构形式(即使在不存在不对称碳的情况下也可能存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式,都被考虑在本说明书的范围内,位置异构体(诸如例如4-吡啶基和3-吡啶基)也是如此。本文所述化合物的单独立体异构体可以例如基本上不含其他异构体,或者可以存在于外消旋混合物中,如上文所述。

[0742] 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。

[0743] 本文所述的某些同位素富集的化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而是特别优选的。此外,被较重同位素诸如氘(即, ^2H)取代可以提供由更大的代谢稳定性产生的某些治疗优点(例如,增加的内半衰期或降低的剂量要求),并且因此在一些情形下可能是优选的。

[0744] 化合物用途

[0745] 根据本说明书的预期范围,本说明书的方面包括已鉴定并且已证明可用于选择性预防、治疗或改善HD并且已提供用于预防、治疗或改善HD的化合物。

[0746] 本说明书的一个方面包括用于预防、治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0747] 本说明书的一个方面包括用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0748] 本说明书的一个方面包括用于预防有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0749] 本说明书的一个方面包括用于治疗有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0750] 本说明书的一个方面包括用于改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0751] 本说明书的另一个方面包括用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式。

[0752] 本说明书的一个方面包括使用式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式或组合物来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式或组合物。

[0753] 本说明书的另一个方面包括使用式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式或组合物来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式。

[0754] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0755] 本说明书的另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式。

[0756] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途,其包括向所述受试者施用有效量的所述药物。

[0757] 本说明书的另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途,其包括向所述受试者施用有效量的所述药物。

[0758] 本说明书的一个方面包括对HD具有活性的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的体外或体内的用途。

[0759] 本说明书的一个方面包括在组合疗法中的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式提供叠加或协同活性从而能够开发用于治疗或改善HD的组合产品的用途。

[0760] 本说明书的另一个方面包括包含本文所述化合物与一种或多种已知药物或一种或多种已知疗法组合的组合疗法,其可以用于治疗HD,不管HD是否对已知药物有反应。

[0761] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)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改善有需要的受试者的HD的用途,其包括向所述受试者组合施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式与有效量的一种或多种药剂。

[0762] 本说明书的另一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式与一种或多种治疗剂的组合产品用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其包括向所述受试者组合施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物的盐或其形式与有效量的一种或多种药剂。

[0763] 在本文提供的用途或方法的一个方面,可以在将一种或多种另外的药剂施用于受试者或患者或使细胞与其接触之前、同时或之后,将与一种或多种另外的药剂组合使用的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式施用于受试者或与一种或多种受试者或患者的细胞接触。一种或多种式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式和一种或多种另外的药剂可以以单一组合物或不同组合物的形式施用于受试者或与细胞接触。在一个具体方面,一种或多种式(I)、式(II)或式(III)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)或与另一种小分子HTT抑制剂的施用组合使用。在另一个具体方面,一种或多种式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式与使用分化的非突变HTT干细胞的细胞替代组合使用。在另一个具体方面,一种或多种式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式与使用分化的HTT干细胞的细胞替代组合使用。

[0764] 在一个方面,本文提供了式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式与包括姑息护理在内的护理疗法的支持标准组合的用途。

[0765] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式和施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的说明书。

[0766] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式以及施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的说明书;和任选地向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)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。

[0767] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式以及施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的说明书;和任选地向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)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;和任选地在与标准护理支持疗法的组合疗法中向所述受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)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,其中所述标准护理支持疗法是姑息护理。

[0768] 在一个方面,对于这些方面中的每一个,受试者是首次接受治疗(treatment naive)。在另一个方面,对于这些方面中的每一个,受试者不是首次接受治疗。

[0769] 如本文所用,术语“预防”是指防止可能易患疾病、病状和/或病症但尚未被诊断为患有所述疾病、病状和/或病症的受试者发生所述疾病、病状或病症。

[0770] 如本文所用,术语“治疗”是指抑制已展现出疾病、病状和/或病症的症状的受试者的疾病、病状或病症的进展,即阻止已影响受试者的疾病、病状和/或病症的发展。

[0771] 如本文所用,术语“改善”是指缓解已展现出疾病、病状和/或病症的症状的受试者的疾病、病状或病症的症状,即引起已影响受试者的疾病、病状和/或病症的消退。

[0772] 如本文所用,术语“受试者”是指动物或具有感觉和自主运动能力并且需要氧气和有机食物的任何活生物体。非限制性实例包括人、灵长类、马、猪、牛、鼠、家鼠、犬和猫物种的成员。在某些方面,受试者是哺乳动物或温血脊椎动物。在其他方面,受试者是人。如本文

所用,术语“患者”可以与“受试者”和“人”互换使用。

[0773] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”意指式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式、组合物或药物的量,其达到有效治疗或改善如本文所述的HD并且因此在有需要的受试者中产生希望的治疗、改善、抑制或预防作用的目标血浆浓度。在一个方面,有效量可以是治疗受试者或患者、更具体地人的HD所需的量。

[0774] 在另一个方面,关于式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式观察到的浓度-生物学效应关系表明目标血浆浓度范围为大约0.001 μ g/mL至大约50 μ g/mL、大约0.01 μ g/mL至大约20 μ g/mL、大约0.05 μ g/mL至大约10 μ g/mL、或大约0.1 μ g/mL至大约5 μ g/mL。为了达到这样的血浆浓度,本文所述的化合物可以以诸如例如但不限于1.0ng至10,000mg变化的剂量施用。

[0775] 在一个方面,可以基于受试者或患者的特定因素施用达到有效目标血浆浓度的剂量,其中基于重量施用的剂量可以在约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,或从约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/天的范围内。

[0776] 鉴于与受试者相关的因素,通过在临床医生或本领域技术人员的技能和判断范围内的常规实验可以确定针对给定受试者的有效量。可以调节剂量和施用以提供足够水平的一种或多种活性药剂或维持所希望的作用。可以考虑的因素包括基因筛查、疾病状态的严

重程度、疾病进展的状态、受试者的总体健康状况、种族、年龄、体重、性别、饮食、施用的钟表时间和频率、一种或多种药物组合、反应敏感性、使用其他疗法的经历、以及对疗法的耐受性/反应。

[0777] 为达到有效目标血浆浓度而施用的剂量可以口服施用每天一次(在大约24小时周期中一次;即,“q.d.”)、两次(在大约12小时周期中一次;即,“b.i.d.”或“q.12h”)、三次(在大约8小时周期中一次;即,“t.i.d.”或“q.8h”)或四次(在大约6小时周期中一次;即,“q.d.s.”、“q.i.d.”或“q.6h”)。

[0778] 在某些方面,对于体重在约40至约200kg范围内的患者或受试者,为达到有效目标血浆浓度而施用的剂量也可以以单剂量、分剂量或连续剂量施用(所述剂量可以针对高于或低于此范围的患者或受试者、特别是低于40kg的儿童进行调节)。典型的成年受试者预期具有在约70kg范围内的中值体重。根据特定配制品的半衰期和清除率,可以每2、3或4天,每周一次或每两周一次施用长效药物组合物。

[0779] 本文所述的化合物和组合物可以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、经颊、局部、鼻、舌下、经皮、皮下、肌肉内、静脉内(推注和输注)、脑内和肺部施用途径。

[0780] 在另一个方面,施用的剂量可以基于为递送而配制的本文所述剂型调节为约0.02、0.025、0.03、0.05、0.06、0.075、0.08、0.09、0.10、0.20、0.25、0.30、0.50、0.60、0.75、0.80、0.90、1.0、1.10、1.20、1.25、1.50、1.75、2.0、3.0、5.0、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、400、500、1000、1500、2000、2500、3000或4000mg/天。

[0781] 对于任何化合物,可以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、狨猴或绢毛猴动物模型中最初估计有效量。相关动物模型也可以用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后可以使用此类信息来确定用于人的有用施用剂量和途径。可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中确定治疗功效和毒性,例如ED₅₀(对50%的群体治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%的群体致死的剂量)。治疗作用与毒性作用之间的剂量比是治疗指数,并且可以表示为LD₅₀/ED₅₀比。在某些方面,有效量使得实现大的治疗指数。在又一个特定方面,剂量在循环浓度范围内,包括具有很小或没有毒性的ED₅₀。剂量可以根据所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径而在此范围内变化。

[0782] 在一个方面,本文提供了用于调节HTT(亨廷顿蛋白)的量的方法,其包括使人细胞与式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供了用于调节HTT的量的方法,其包括使人细胞与调节HTT表达的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式接触。人细胞可以在体外或体内,例如在非人动物或人体内,与式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,所述人细胞来自人或人体内。在另一个具体方面,所述人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一个具体方面,所述人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,所述HD由Htt基因中的CAG重复序列引起,导致HTT表达和/或功能的丧失。在另一个方面,所述人细胞来自患有HD的人。在另一个方面,所述人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物是式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式。

[0783] 在一个具体方面,本文提供了用于增强对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,其包括使人细胞与式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式接触。人细胞可以在体外

或体内,例如在非人动物或人体内,与式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,所述人细胞来自人或人体内。在另一个具体方面,所述人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一个具体方面,所述人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,所述HD由Htt基因中的CAG重复序列引起,导致野生型“正常”HTT表达和/或功能的丧失。在另一个方面,所述人细胞来自患有HD的人。在另一个方面,所述人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物是式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式。

[0784] 在另一个方面,本文提供了用于调节对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,其包括向HD的非人动物模型施用式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。在一个具体方面,本文提供了用于调节对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,其包括向HD的非人动物模型施用式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。在一个具体方面,所述化合物是式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式。

[0785] 在另一个方面,本文提供了用于降低突变HTT的量的方法,其包括使人细胞与式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供了用于降低突变HTT的量的方法,其包括使人细胞与抑制从Htt基因向突变HTT(亨廷顿蛋白mRNA)的转录的式(I)、式(II)或式(III)的化合物接触。在另一个具体方面,本文提供了用于降低HTT的量的方法,其包括使人细胞与抑制从Htt基因转录的突变HTT的表达的式(I)、式(II)或式(III)的化合物接触。人细胞可以在体外或体内,例如在非人动物或人体内,与式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,所述人细胞来自人或人体内。在另一个具体方面,所述人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一个具体方面,所述人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,所述HD由Htt基因中的CAG重复序列引起,导致HTT表达和/或功能的丧失。在另一个方面,所述人细胞来自患有HD的人。在另一个方面,所述人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物是式(I)、式(II)或式(III)的化合物的形式。

[0786] 在某些方面,用式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式(单独地或与另外的药剂组合)治疗或改善HD具有治疗作用和/或有益作用。在一个具体方面,用式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式(单独地或与另外的药剂组合)治疗HD导致以下作用中的一种、两种或更多种:(i)减轻或改善HD的严重程度;(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)增加受试者的存活期;(vii)提高受试者的生活质量;(viii)减少与HD相关的症状的数量;(ix)减轻或改善与HD相关的一个或多个症状的严重程度;(x)减少与HD相关的症状的持续时间;(xi)预防与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。

[0787] 代谢物

[0788] 包括在本说明书范围内的另一个方面是本文所述化合物的体内代谢产物的用途。此类产物可以由例如所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生,主要是由于酶促过程。因此,本说明书包括通过包括使本文所述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的方法产生的化合物的用途。

[0789] 此类产物典型地通过以下方式鉴定:制备本文所述的放射性标记的(例如, ^{14}C 或 ^3H)化合物,将可检测剂量(例如,大于约0.5mg/kg)的放射性标记的化合物施用至哺乳动物诸如大鼠、小鼠、豚鼠、狗、猴或人,允许有足够的时间进行代谢(典型地约30秒至约30小

时),并且从尿、胆汁、血液或其他生物样品中鉴定代谢转化产物。转化产物容易分离,因为它们由于同位素富集的而被“放射性标记的”(其他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确定,例如通过MS或NMR分析确定。通常,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,只要它们不以其他方式在体内发现,即使它们自身不具有生物活性,也可用于本文所述化合物的治疗性给药的诊断测定。

[0790] 药物组合物

[0791] 根据本说明书的预期范围,本说明书的方面包括已鉴定并且已证明可用于选择性预防、治疗或改善HD并且已提供作为一种或多种药物组合物用于预防、治疗或改善HD的化合物。

[0792] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物组合物中的用途,其包括向所述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)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。

[0793] 本说明书的一个方面包括式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的药物组合物在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的药物组合物和施用所述药物组合物的说明书。

[0794] 如本文所用,术语“组合物”意指包含特定量的特定成分的产品以及直接或间接地由特定量的特定成分的组合产生的任何产品。

[0795] 药物组合物可以配制为达到生理上相容的pH,其范围为约pH 3至约pH 11。在某些方面,药物组合物可以配制为达到约pH 3至约pH 7的pH。在其他方面,药物组合物配制为达到约pH 5至约pH 8的pH。

[0796] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指用于施用药物药剂(诸如本文所述的化合物)的赋形剂。所述术语是指可以施用而没有过度毒性的任何药用赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以部分地由所施用的特定组合物以及特定的施用方式和/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,对于本文所述的本发明化合物,存在多种多样的合适的药物组合物制剂(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences)。

[0797] 合适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。其他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、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素,也称为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。脂质体也涵盖在药学上可接受的赋形剂的定义内。

[0798] 本文所述的药物组合物可以配制为适合本文所述预期用途的任何形式。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制剂包括液体和粉末。可替代制剂包括糖浆、乳膏、软膏、片剂和冻干固体,其中冻干固体可以在施用前用生理学相容的溶剂重构。

[0799] 当旨在用于例如口服使用时,可以制备片剂、口含剂、锭剂、水性或油悬浮液、非水溶液、可分散粉剂或颗粒剂(包括微粉化颗粒或纳米颗粒)、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆或

酞剂。旨在用于口服使用的组合物可以根据药物组合物制造领域已知的任何方法来制备,并且此类组合物可以含有一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供适口的制剂。

[0800] 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、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;和润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或可以通过已知技术(包括微胶囊化)包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸附,从而在较长时间段内提供持续作用。例如,可以使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,可单独使用或与蜡一起使用。

[0801] 用于口服使用的制剂也可以呈现为硬明胶胶囊,其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;或呈现为软明胶胶囊,其中活性成分与非水性或油介质(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇、花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0802] 在其他方面,本文所述的药物组合物可以配制成悬浮液,其包含与适用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)、式(II)或式(III)的化合物或其形式。在其他方面,本文所述的药物组合物可以配制成可分散粉剂和颗粒剂,其适用于通过添加一种或多种赋形剂制备悬浮液。

[0803] 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、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯树胶;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,十七亚乙基氧基鲸蜡醇)、环氧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);和增稠剂,诸如卡波姆、蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。悬浮液还可以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。

[0804] 本文所述的药物组合物还可以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;或这些的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶,诸如阿拉伯树胶和黄蓍胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂、源自脂肪酸的酯或偏酯;己糖醇酐,诸如山梨糖醇单油酸酯;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单油酸酯。乳液还可以含有甜味剂和调味剂。糖浆和酞剂可以与甜味剂(诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖)一起配制。此类制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0805] 另外,本文所述的药物组合物可以呈无菌可注射制剂的形式,诸如无菌可注射水性乳液或油性悬浮液。此类乳液或悬浮液可以根据已知技术,使用以上提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如在1,2-丙二醇中的溶液。无菌可注射制剂也可以制备成冻干粉。可以使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,无菌的固定油可以用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使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,脂肪酸诸如油酸也可以用于制备注射剂。

[0806] 本文所述的化合物可以基本上不溶于水,并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,且可溶于中链脂肪酸的丙二醇酯中。因此,本说明书中涵盖了已经通过化学或生物化学部分的取代或添加而修饰(例如,通过酯化、糖基化、聚乙二醇化等)的化合物,所述化学或生物化学部分使它们更适合递送(例如,增加溶解度、生物活性、适口性、减少不良反应等)。

[0807] 在某些方面,本文所述的化合物经配制,以适合低溶解度化合物的脂基组合物口服施用。脂基制剂通常可以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以包含有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式;以及至少一种选自以下的药学上可接受的赋形剂: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脂肪酸的丙二醇酯);和药学上可接受的表面活性剂,诸如聚山梨酯20或80(也分别称为 Tween® 20或 Tween® 80)或聚氧基40氢化蓖麻油。

[0808] 在其他方面,低溶解度化合物的生物利用度可以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颗粒或纳米悬浮液。此类制剂中存在的化合物形式包括无定形式、部分无定形式、部分结晶形式或结晶形式。

[0809] 在可替代方面,药物组合物可以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 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -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- β -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%的范围内的HPBC。所采用的溶解度增强剂的量可以取决于组合物中化合物的量。

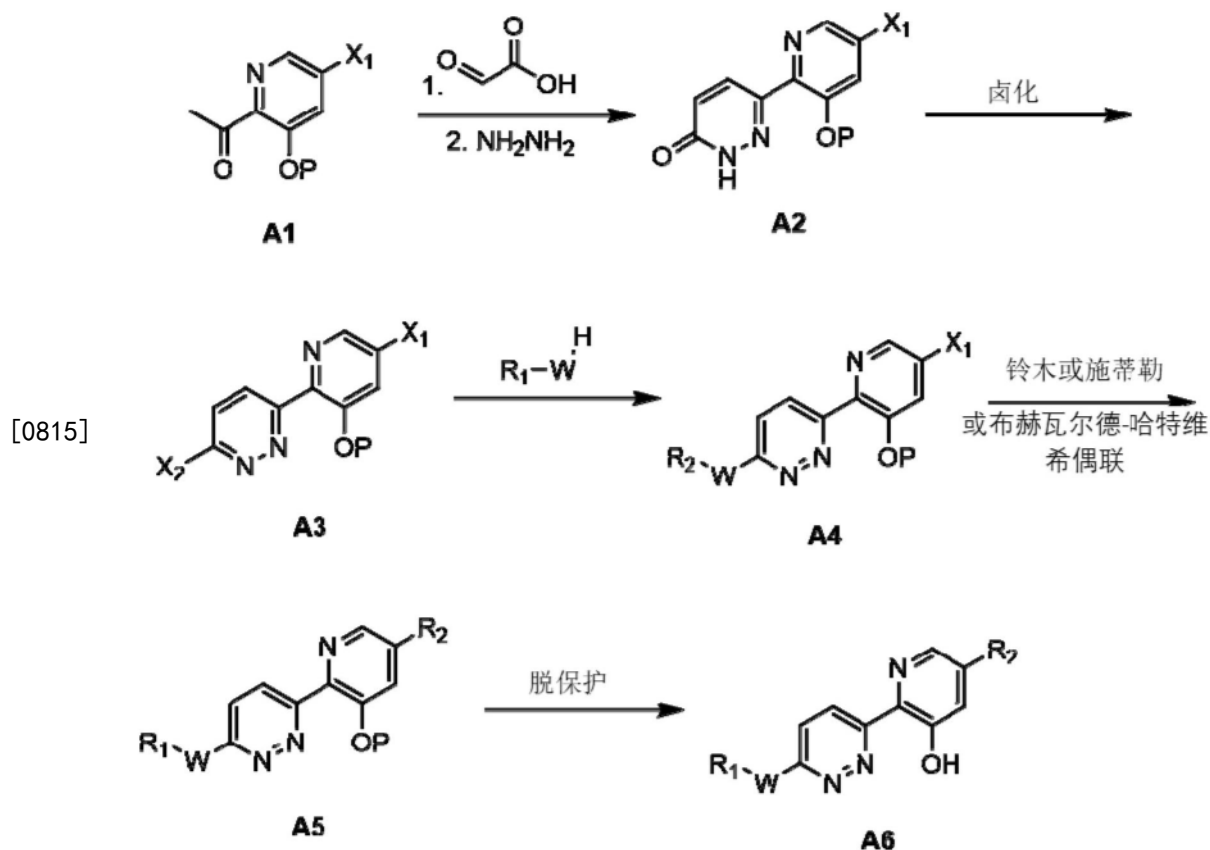
[0810] 化合物的制备

[0811] 通用合成实施例

[0812] 如本文所公开的,用于制备如本文所述的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其形式的通用方法可通过标准的公知的合成方法获得。许多起始材料是可商购的,或者当无法获得时,可以使用本领域技术人员已知的技术使用下述途径制备。本文提供的合成方案包括多个反应步骤,其中每个反应步骤旨在独立进行并且可以在有或没有任何一个或多个先前或后续步骤的情况下进行。换句话说,本文单独提供的合成方案的每一个单独反应步骤是可想到的。

[0813] 方案A

[0814] 可以如以下方案A中所述制备式(I)的化合物,其中 R_1 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; R_2 是单环或双环杂环基或杂芳基环体系,W是O或NH或 NR_3 ,其中 R_3 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

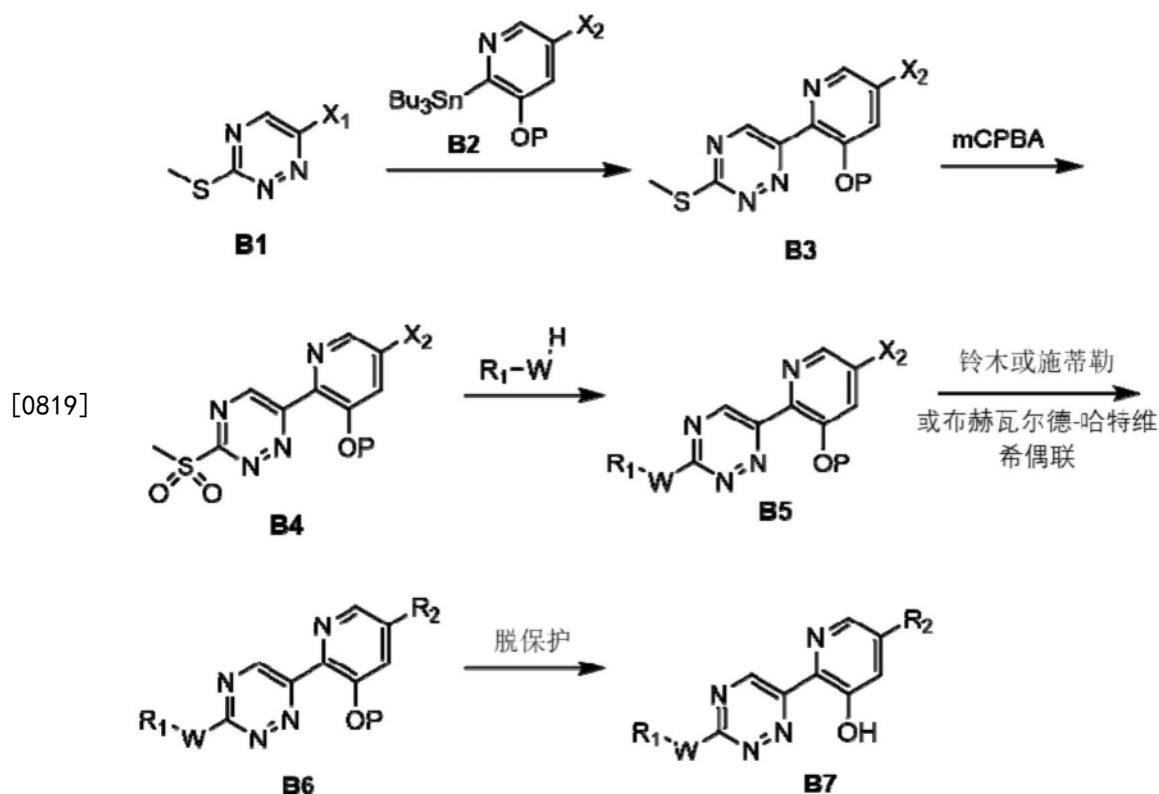


[0816] 通过在合适的碱 (诸如 K_2CO_3 水溶液等) 的存在下,在适当的溶剂 (诸如 MeOH 等) 中,用乙醛酸水合物处理,随后在适当的溶剂 (诸如 AcOH 等) 中,用肼处理,将化合物A1 (其中 X_1 是溴、氯等,并且P是保护基团,诸如MOM等) 转化为化合物A2。通过用脱水卤化剂 (诸如 POCl_3 等) 处理,将化合物A2转化为化合物A3 (其中 X_2 是溴、氯等)。通过在合适的碱 (诸如 Et_3N 等) 的存在下,在合适的溶剂 (诸如 DMF 等) 中,用伯胺或仲胺或醇 (R_1WH) 进行亲核取代,将化合物A3转化为化合物A4。或者,通过在合适的催化剂 (诸如 RuPhos Pd G2 等) 和碱 (诸如叔丁醇钠等) 的存在下,在适当的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中,与伯胺或仲胺的交叉偶联将化合物A3转化为化合物A4。通过在催化剂 (诸如 Pd(dppf)Cl_2 等) 和碱 (诸如 K_2CO_3 水溶液等) 的存在下,在合适的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中,用芳基-硼酸或杂芳基-硼酸 (或频哪醇硼酸酯) 进行铃木 (Suzuki) 偶联,将化合物A4转化为化合物A5。或者,通过在催化剂 (诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等)、配体 (诸如 X-Phos 等) 和碱 (诸如 CsF 等) 的存在下,在合适的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中,用芳基-锡烷或杂芳基-锡烷进行施蒂勒 (Stille) 偶联,将化合物A4转化为化合物A5。或者,通过在催化剂 (诸如 Pd(dppf)Cl_2 等) 的存在下,在适当的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中,用频哪醇合二硼 (pinacolatodiboron) 和碱 (诸如 KOAc 等) 处理,随后添加芳基-卤化物或杂芳基-卤化物,将化合物A4转化为化合物A5。或者,通过在催化剂 (诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等)、配体 (诸如 tBuX-Phos 等) 和碱 (诸如 K_3PO_4 等) 的存在下,在合适的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中,用杂芳基或胺进行布赫瓦尔德-哈特维希 (Buchwald-Hartwig) 偶联,将化合物A4转化为化合物A5。在用适于去除保护基团的条件 (诸如对于MOM保护基团,在二噁烷中的 HCl 溶液) 下,在合适的溶剂 (诸如二噁烷等) 中处理后,将化合物A5转化为化合物A6。

[0817] 方案B

[0818] 可以如以下方案B中所述制备式 (II) 的化合物,其中 R_1 是烷基、环烷基、杂环基、芳

基或杂芳基; R_2 是单环或双环杂环基或杂芳基环体系, W 是 O 或 NH 或 NR_3 , 其中 R_3 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

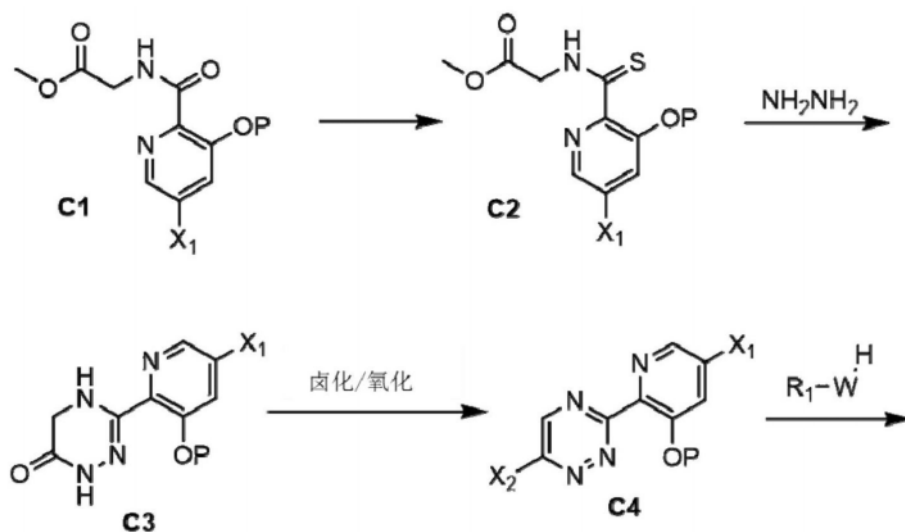


[0820] 通过在催化剂 (诸如 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 等) 和添加剂 (诸如 CuI 等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 用芳基-锡烷 B2 (其中 X_2 是溴、氯等; 并且 P 是保护基团诸如 MOM 等) 进行施蒂勒偶联, 将化合物 B1 (其中 X_1 是溴、氯等) 转化为化合物 B3。通过在合适的溶剂 (诸如 二氯甲烷等) 中, 用氧化剂 (诸如 mCPBA 或过硫酸氢钾制剂 (oxone) 等) 处理, 将化合物 B3 转化为化合物 B4。通过在合适的碱 (诸如 Et_3N 等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 DMF 等) 中, 用伯胺或仲胺或醇 (R_1WH , 其中 W 是 O 或 NH 或 NR_3 , 其中 R_3 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基) 进行亲核取代, 将化合物 B4 转化为化合物 B5。通过在催化剂 (诸如 $Pd(dppf)Cl_2$ 等) 和碱 (诸如 K_2CO_3 水溶液等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 用芳基-硼酸或杂芳基-硼酸 (或频哪醇硼酸酯) 进行铃木偶联, 将化合物 B5 转化为化合物 B6。或者, 通过在催化剂 (诸如 $Pd_2(dba)_3$ 等)、配体 (诸如 $X-Phos$ 等) 和碱 (诸如 CsF 等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 用芳基-锡烷或杂芳基-锡烷进行施蒂勒偶联, 将化合物 B5 转化为化合物 B6。或者, 通过在催化剂 (诸如 $Pd(dppf)Cl_2$ 等) 的存在下, 在适当的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 用频哪醇合二硼和碱 (诸如 $KOAc$ 等) 处理, 随后添加芳基-卤化物或杂芳基-卤化物, 将化合物 B5 转化为化合物 B6。或者, 通过在催化剂 (诸如 $Pd_2(dba)_3$ 等)、配体 (诸如 $tBuX-Phos$ 等) 和碱 (诸如 K_3PO_4 等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 用杂芳基或胺进行布赫瓦尔德-哈特维希偶联, 将化合物 B5 转化为化合物 B6。在用适于去除保护基团的条件 (诸如对于 MOM 保护基团, 在二噁烷中的 HCl 溶液) 下, 在合适的溶剂 (诸如 二噁烷等) 中处理后, 将化合物 B6 转化为化合物 B7。

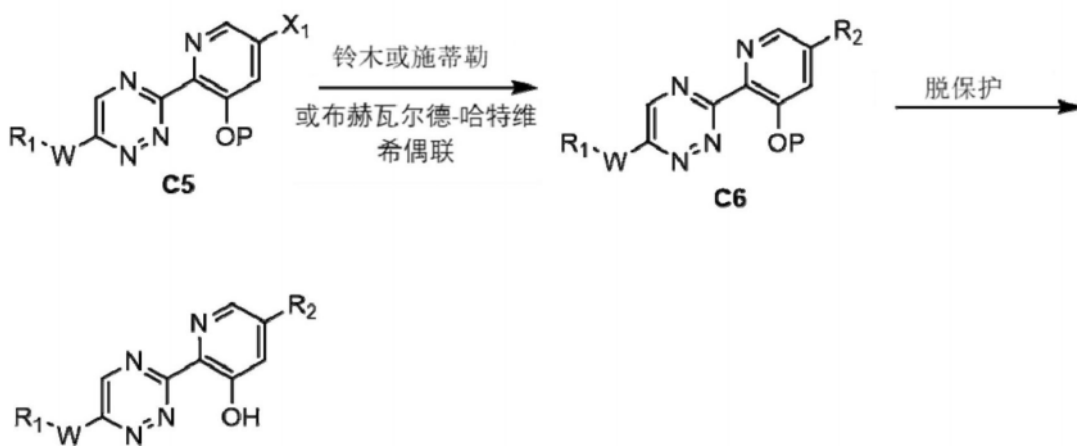
[0821] 方案C

[0822] 可以如以下方案C中所述制备式 (III) 的化合物, 其中 R_1 是烷基、环烷基、杂环基、

芳基或杂芳基; R_2 是单环或双环杂环基或杂芳基环体系, W 是 O 或 NH 或 NR_3 , 其中 R_3 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。



[0823]



通过在适当的溶剂 (诸如甲苯等) 中, 用适当的硫杂化剂 (诸如劳森 (Lawesson) 试剂等) 处理, 将化合物 C1 (其中 X_1 是溴、氯等, 并且 P 是保护基团诸如 MOM 等) 转化为化合物 C2。在肼的存在下, 在合适的溶剂 (诸如乙醇等) 中, 通过缩合/环化顺序, 将化合物 C2 转化为化合物 C3。通过用脱水卤化剂 (诸如 $POCl_3$ 等) 处理, 随后用氧化剂 (诸如二氧化锰等) 处理, 将化合物 C3 转化为化合物 C4。通过在合适的碱 (诸如 Et_3N 等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 DMF 等) 中, 用伯胺或仲胺或醇 (R_1WH , 其中 W 是 O 或 NH 或 NR_3 , 其中 R_3 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基) 进行亲核取代, 将化合物 C4 转化为化合物 C5。或者, 通过在合适的催化剂 (诸如 RuPhos Pd G2 等) 和碱 (诸如叔丁醇钠等) 的存在下, 在适当的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 与伯胺或仲胺或醇的交叉偶联, 将化合物 C4 转化为化合物 C5。通过在催化剂 (诸如 Pd(dppf) Cl_2 等) 和碱 (诸如 K_2CO_3 水溶液等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 用芳基-硼酸或杂芳基-硼酸 (或频哪醇硼酸酯) 进行铃木偶联, 将化合物 C5 转化为化合物 C6。或者, 通过在催化剂 (诸如 $Pd_2(dba)_3$ 等)、配体 (诸如 X-Phos 等) 和碱 (诸如 CsF 等) 的存在下, 在合适的溶剂 (诸如 1,4-二噁烷等) 中, 用芳基-锡烷或杂芳基-锡烷进行施蒂勒偶联, 将化合物 C5

转化为化合物C6。或者,通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl₂等)的存在下,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,用频哪醇合二硼和碱(诸如KOAc等)处理,随后添加芳基卤化物-或杂芳基-卤化物,将化合物C5转化为化合物C6。或者,通过在催化剂(诸如Pd₂(dba)₃等)、配体(诸如tBuX-Phos等)和碱(诸如K₃PO₄等)的存在下,在合适的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,用杂芳基或胺进行布赫瓦尔德-哈特维希偶联,将化合物C5转化为化合物C6。在用适于去除保护基团的条件(诸如对于MOM保护基团,在二噁烷中的HCl溶液)下,在合适的溶剂(诸如二噁烷等)中处理后,将化合物C6转化为化合物C7。

[0824] 具体合成实施例

[0825] 为了更详细地描述和帮助理解,提供以下非限制性实施例以更全面地说明本文所述化合物的范围,并且不应被解释为具体限制其范围。可能现在已知或以后开发的本文所述化合物的此类变化将在本领域技术人员确定的范围内,被认为落入如本文所述和下文要求保护的化合物的范围内。这些实施例说明了某些化合物的制备。本领域技术人员应理解,这些实施例中所述的技术代表如本领域普通技术人员所述的在合成实践中发挥良好作用的技术,并且因此构成其实践的优选模式。然而,应当理解,鉴于本公开文本,本领域技术人员应当理解,在不脱离本说明书的精神和范围的情况下,可以对公开的具体方法进行许多改变并且仍然获得相似或类似的结果。

[0826] 除了在体现的化合物的以下实施例中,除非有相反指示,否则在说明书和权利要求中使用的表达成分量、反应条件、实验数据等的所有数字应理解为由术语“约”修饰。因此,所有此类数字代表近似值,其可以根据寻求通过反应获得的希望特性或作为可变实验条件的结果而变化。因此,在预期的实验再现性范围内,在所得数据的上下文中的术语“约”是指所提供的数据的范围,其可以根据与平均值的标准偏差而变化。同样,对于提供的实验结果,结果数据可以向上或向下舍入以一致地呈现数据,而不损失有效数字。至少,并且不试图将等效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使用的舍入技术来解释。

[0827] 虽然阐述本说明书的宽范围的数值范围和参数是近似值,但尽可能精确地报告在下文阐述的实施例中阐述的数值。然而,任何数值都固有地含有某些误差,所述误差必然由在它们各自的测试测量中发现的标准偏差产生。

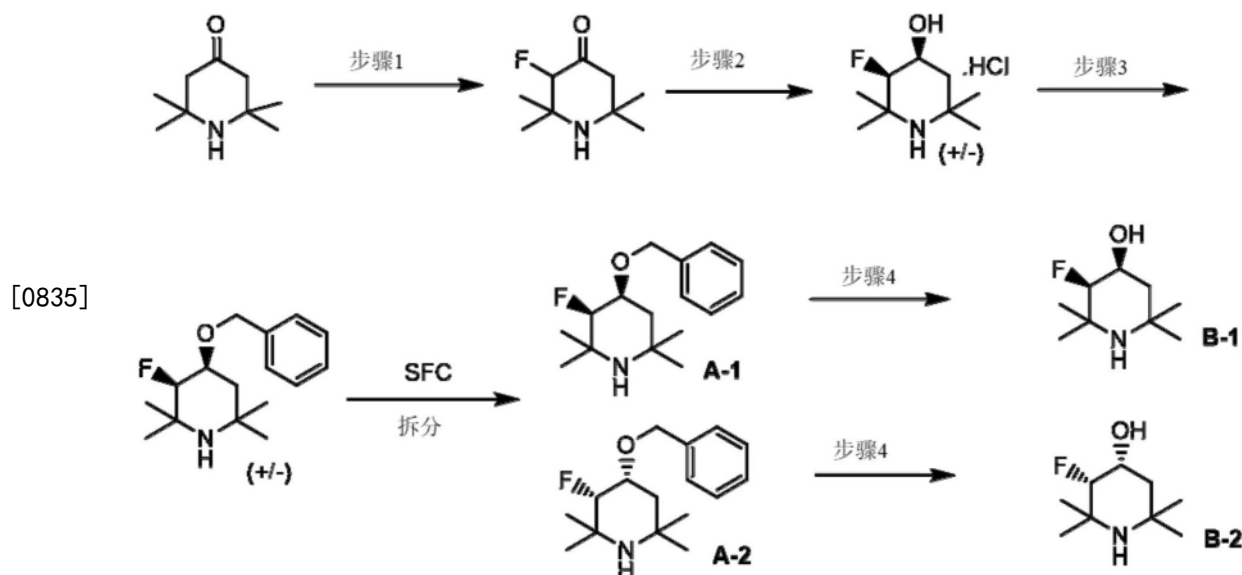
[0828] 在所提供的实施例中使用的起始材料是可商购的或可以根据本领域技术人员已知的方法制备或可以通过本文公开的方法制备。

[0829] 化合物实施例

[0830] 如上文所用以及贯穿本说明书,除非另有指示,否则以下缩写应被理解为具有以下含义:

缩写	含义
Δ	加热（化学）或缺失（生物学）
AcOH 或 HOAc	乙酸
ACN	乙腈
aq.	水性
atm	大气压
Boc	叔丁氧基-羰基
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
BrettPhos Pd G3	[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸盐
t-Bu	叔丁基
t-BuOK 或 KOtBu	叔丁醇钾
BuOH 或 <i>n</i> -BuOH	正丁醇
°C	摄氏度
Cbz	羧基苄基
[0831] Celite [®] 或 Celite	硅藻土
d/h/hr/hrs/min/s	天 (d) /小时 (h、hr 或 hrs) /分钟 (min) /秒 (s)
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DMAP 或 4-DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
equiv	当量
e.r.	对映异构体比率
LC/MS、LCMS 或 LC-MS	液相色谱质谱法
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
Me ₄ tBuXPhos	2-二-叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯

	缩写	含义
	MeOH	甲醇
	MeSO ₃ H	甲磺酸
	mL	毫升
	MOM	甲氧基甲基
	MS	质谱法
	NFSI	N-氟苯磺酰亚胺
	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	NMR	核磁共振
	Pd/C	碳载钯
	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
	Pd(dppf)C 或 Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	[1,1'-双(二苺基磷基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷 的络合物
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	双(三苺基磷)二氯化钯(II)
[0832]	PhMe	甲苯
	<i>i</i> -PrOAc	乙酸异丙酯
	RT 或 Rt 或 rt	室温 (大约 25°C)
	L-Selectride [®]	三仲丁基硼氢化锂
	SFC	超临界流体色谱法
	TBAF	四丁基氟化铵
	TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
	TEA	三乙胺
	Tf	三氟甲磺酰基或三氟甲磺酸盐
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	THP	四氢吡喃基
	TLC	薄层色谱法
	UPLC	超高效液相色谱法
	XPhos Pd G3	(2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苺基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苺基)]甲磺酸钯(II)
[0833]	<u>起始材料的制备:</u>	
[0834]	<u>(3R,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酚和 (3S,4R) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌 啶-4-酚</u>	



[0836] 步骤1:向在 -78°C 下在 N_2 气氛下的在200mL THF中的2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(8.0g, 52.0mmol)溶液,逐滴添加在THF中的LiHMDS(1M, 67mL, 67mmol)溶液40min,保持温度低于 -65°C 。添加后,将NFSI(20g, 62.4mmol)经30min分批添加到以上溶液中。将所得混合物逐渐升温至室温并且搅拌过夜。完成后,将反应用水淬灭,并且蒸发溶剂。将残余物溶解在200mL DCM中,并且用100mL 1N HCl萃取。将水层分离,并且用 K_2CO_3 水溶液碱化至 $\text{pH}=10$,并且然后用DCM(200mL $\times$ 2)萃取。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法用0-15%MeOH/DCM的梯度洗脱进行纯化。将所得产物通过与石油醚一起研磨而进一步纯化,以得到呈白色固体的3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(4.5g, 50%产率)。MS m/z 175.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0837] 步骤2:向在 0°C 下的400mL THF中的3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(30.0g, 170mmol)溶液,添加L-Selectride(43.0g, 226mmol)。将混合物升温至室温并且搅拌过夜。将混合物浓缩,并且通过硅胶柱色谱法用0-100%EtOAc/石油醚的梯度洗脱进行纯化,以得到粗产物。向以上在200mL DCM中的产物溶液添加60mL在1,4-二噁烷中的4M HCl溶液。将沉淀物过滤,干燥并且溶解在NaOH水溶液(溶解在100mL水中的6g NaOH)中。用在DCM中的5% i-PrOH(200mL $\times$ 3)溶液萃取混合物。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩以提供(外消旋)-顺式-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酚(16.5g, 55%产率)。

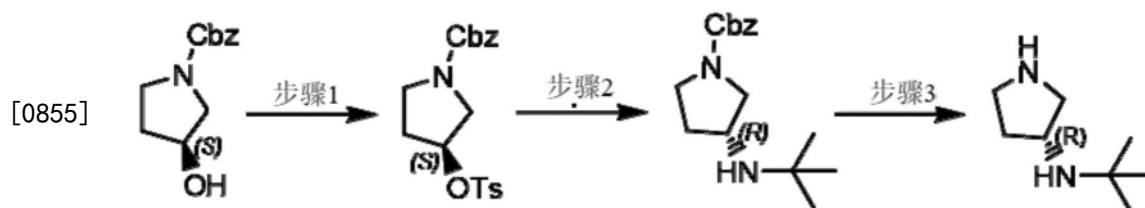
[0838] 步骤3:在室温下,在 N_2 气氛下,向在60mL THF中的(外消旋)-顺式-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酚(8.0g, 45.7mmol)溶液添加在油中的60%NaH(2.7g, 68.5mmol)溶液。将混合物在 65°C 下搅拌2h,然后冷却至室温,并且将BnBr(7.8g, 45.7mmol)添加到混合物中。将所得混合物在 50°C 下搅拌16h。将混合物倒入水(100mL)中,并且用EtOAc(250mL)萃取。将有机相分离,并且用1N HCl(100mL)洗涤。将水层分离,并且用 K_2CO_3 水溶液碱化至 $\text{pH}=10$,并且然后用EtOAc(200mL)萃取。将有机相分离,经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以提供呈浅黄色油状物的(外消旋)-顺式-4-(苄氧基)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶(9.6g, 73%)。通过SFC分离8g外消旋体,以提供化合物A-1(3.5g)和A-2(3.6g)。

[0839] SFC条件:

[0840] 1.仪器:SFC-200(Thar, Waters)

[0841] 2.柱:0J 20 $\times$ 250mm, 10 μm (Daicel)

- [0842] 3.柱温:35℃
- [0843] 4.流动相:CO₂/MeOH(0.2%甲醇氨)=80/20
- [0844] 5.流速:130g/min
- [0845] 6.背压:100巴
- [0846] 7.检测波长:214nm
- [0847] 8.循环时间:5min
- [0848] 9.样品溶液:8g溶解在50mL甲醇中
- [0849] 步骤4:在氮气流下,向在50mL MeOH中的A-1(3.5g,8.7mmol)溶液添加Pd/C(0.7g, 10质量%)。将烧瓶抽真空,并且用氢气回填三次。将反应混合物在50℃下搅拌16h。然后冷却至室温,将催化剂过滤,蒸发溶剂以得到呈白色固体的B-1(2.2g,95%)。
- [0850] ¹H NMR(甲醇-d₄) δ:4.36(d,J=2.0Hz,1H),4.23(d,J=1.8Hz,1H),4.15(ddd,J=12.1,5.1,1.8Hz,1H),4.07(ddd,J=12.0,5.1,2.0Hz,1H),1.66(dd,J=12.5,5.0Hz,2H),1.58(t,J=12.5Hz,2H),1.17-1.24(m,25H)。
- [0851] 使用相同条件,将A-2转化为B-2(2.0g,84%)。
- [0852] ¹H NMR(甲醇-d₄) δ:4.65(d,J=2.0Hz,1H),4.53(d,J=2.0Hz,1H),4.36(td,J=8.5,1.9Hz,1H),4.29(td,J=8.5,2.0Hz,1H),1.93(d,J=8.5Hz,1H),1.49-1.57(m,6H)。
- [0853] 起始材料的制备:
- [0854] (3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酚和(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酚

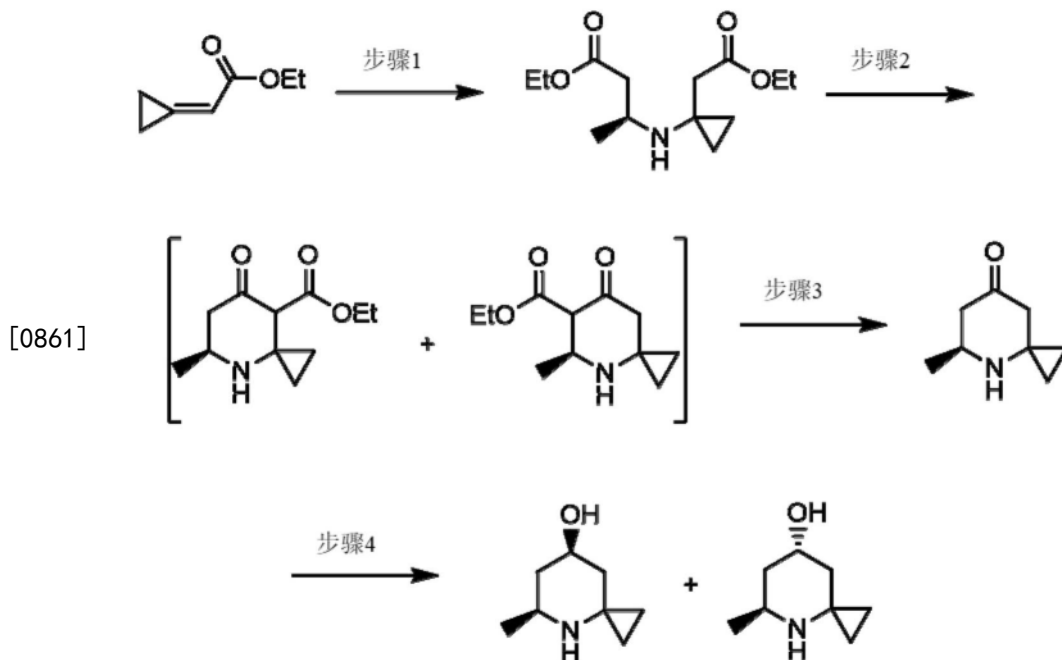


- [0856] 步骤1:在0℃下,向(3S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯(5g,22.6mmol)、DCM(40mL)和TEA(5mL,35.9mmol)的混合物中,添加在DCM(10mL)中的4-甲基苯磺酰氯(7g,36.716mmol),随后添加DMAP(30mg,0.24556mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物在EtOAc与水之间分配,将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且然后蒸发溶剂。将粗油状物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-100%EtOAc/己烷的梯度洗脱以提供呈油状物的(3S)-3-(对甲苯基磺酰氧基)吡咯烷-1-羧酸苄酯,将其与在己烷中的10%醚一起研磨,以提供白色固体(7.2g,85%产率)。MS m/z 376.4[M+H]⁺。
- [0857] 步骤2:向密封管中添加:(3S)-3-(对甲苯基磺酰氧基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(6.8g,18mmol)、2-甲基丙-2-胺(26g,355.5mmol)和DMSO(20mL)。将混合物在70℃下加热48h。将混合物冷却至室温,并且在EtOAc与水之间分配。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法用0-80%EtOAc/DCM的梯度并且然后用在DCM中的5-10%MeOH洗脱进行纯化,以提供呈油状物的(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(4.0g,90%产率)。MS m/z 259.3[M+H]⁺。
- [0858] 步骤3:向(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(4.0g,14.47mmol)、EtOAc(20mL)、EtOH(30mL)的混合物中添加Pd/C(800mg,20%w),然后将混合物抽真空并且用氢气

回填三次。将混合物在室温下在 H_2 (1atm) 下搅拌14h。将催化剂过滤,蒸发溶剂,以提供呈澄清油状物的 (3R) -N-叔丁基吡咯烷-3-胺 (2.0g, 97% 产率)。手性HPLC分析提供的e.r. 为99%。

[0859] 起始材料的制备:

[0860] (5S, 7R) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚和(5S, 7S) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚



[0862] 步骤1:向密封的反应器皿中添加2-环亚丙基乙酸乙酯(约90%纯度, 20.0g, 143.0mmol)、[(1S) -3-乙氧基-1-甲基-3-氧代-丙基]氯化铵(24.0g, 143.0mmol)、DIPEA (34mL, 195.0mmol)和氯仿(70mL)。将反应在75℃下加热16h,然后冷却至室温,并且用水(20mL)洗涤。将有机相分离,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并且通过硅胶柱色谱法用10%-100% EtOAc/石油醚的梯度洗脱进行纯化,以得到呈澄清油状物的(3S) -3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)环丙基]氨基]丁酸乙酯(27.0g, 73%产率)。

[0863] 步骤2:向在0℃下的在THF (200.0mL) 中的(3S) -3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)环丙基]氨基]丁酸乙酯(27.0g, 105.0mmol)溶液,添加tBuOK(在THF中1.0M, 157.0mL)。将反应在0℃下搅拌1h,然后将混合物倒入冰冷的水(100mL)中。将水相分离,并且用DCM萃取。将有机相合并,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩以得到(5S) -5-甲基-7-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸乙酯和(5S) -5-甲基-7-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-8-羧酸乙酯(20.2g, 91%)的粗混合物,其按原样用于下一步骤。

[0864] 步骤3:向 H_2SO_4 (60.0g, 50% w/w) 中,添加以上(5S) -5-甲基-7-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸乙酯和(5S) -5-甲基-7-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-8-羧酸乙酯(20.2g, 96.0mmol)的混合物。将混合物加热至120℃,并且在此温度下搅拌1h。完成后,将混合物倒在水(200mL)上,并且用DCM洗涤。将水相用固体NaOH碱化至pH 11-12,并且用DCM(100mL × 5)萃取。将有机相合并,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩以得到(5S) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酮(12.7g, 95%)。MS m/z 140.2 $[M+H]^+$ 。

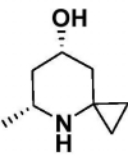
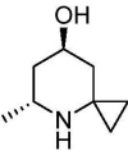
[0865] 步骤4:向在MeOH (100mL) 中的(5S) -5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酮(5.5g,

40mmol) 溶液,分批添加 NaBH_4 (4.5g, 120.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,通过TLC监测。完成后,将混合物用水(10mL)淬灭,并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用0-10%MeOH (2.5% NH_4OH)/DCM的梯度洗脱进行纯化,以得到均呈白色固体的(5S,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚(2.1g, 38%)和(5S,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚(1.1g, 20%)。

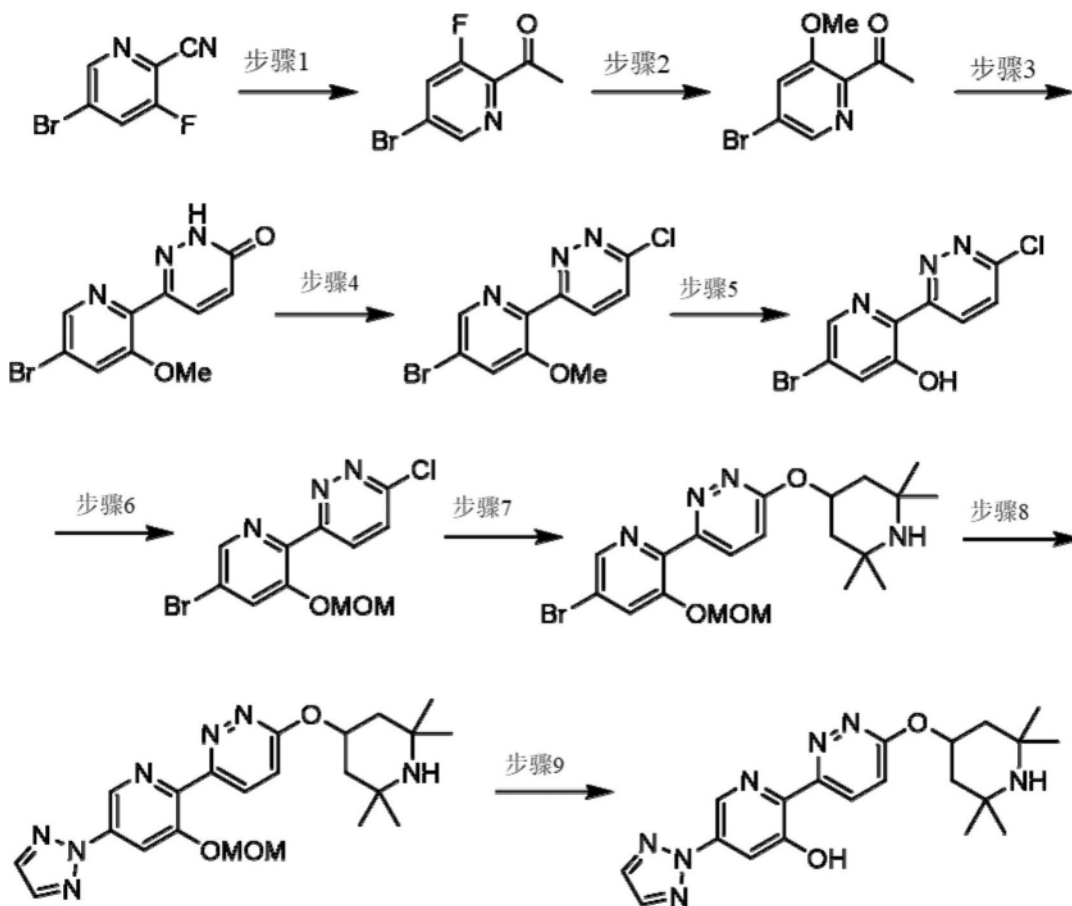
[0866] (5S,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚, ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.88-3.81 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.66 (t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.95 (q, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.52-0.42 (m, 2H), 0.37-0.31 (m, 1H); 未观察到2H(NH和OH)。

[0867] (5S,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚, ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.23-4.17 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.06 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H), 0.66-0.59 (m, 1H), 0.59-0.47 (m, 2H), 0.39-0.32 (m, 1H); 未观察到2H(NH和OH)。

[0868] 使用上述程序,通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备以下物质。

	起始材料	数据
[0869]	(5R,7S)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚 	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.53 (s, 1H), 3.62-3.48 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.50 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.81 (q, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 0.49-0.41 (m, 1H), 0.35-0.23 (m, 2H), 0.22-0.15 (m, 1H); 未观察到 1H (NH 或 OH)。
	(5R,7R)-5-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-酚 	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.22 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 1.74 (dd, $J=13.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.31-0.24 (m, 1H), 0.20-0.12 (m, 1H); 未观察到 1H (NH 或 OH)。

[0870] 实施例1:化合物20的制备



[0871]

[0872] **步骤1:** 向烘箱干燥的圆底烧瓶中, 添加5-溴-3-氟-吡啶-2-甲腈(10.1g, 50.0mmol), 其在氮气下循环。添加THF(250mL), 并且将搅拌溶液冷却至0℃。逐滴添加MeMgCl(3.0M, 16.75mL), 并且将混合物在0℃下搅拌15分钟。将冷的反应混合物插管到也在0℃下的HCl的搅拌溶液(水溶液, 3M, 500mL)中。添加后, 将混合物升温至室温并且搅拌16小时。然后通过0℃下添加到饱和碳酸钠水溶液中, 将溶液反向淬灭。将水层用乙酸乙酯(2x 500mL)萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 并且浓缩, 以提供呈固体的1-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)乙酮(10.1g, 93%)。MS m/z 219.0[M+H]⁺。

[0873] **步骤2:** 将1-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)乙酮(10.1g, 46.4mmol)悬浮在甲醇(12mL)中, 并且冷却至0℃。在搅拌下, 逐滴添加甲醇钠(在甲醇中30%质量, 16mL)。添加完成后, 将混合物升温至室温, 并且搅拌10分钟。将反应在DCM与H₂O之间分配, 并且分离各层。将水层用DCM萃取一次, 并且将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。通过在硅胶上的柱色谱法用在己烷中的0-100%EtOAc洗脱进行纯化, 得到1-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)乙酮(6.2g, 58%)。MS m/z 230.0[M+H]⁺。

[0874] **步骤3:** 将1-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)乙酮(6.24g, 25.6mmol)溶解在甲醇(50mL)中。将乙醛酸水合物(2.45g, 26.6mmol)和K₂CO₃(6.92g, 50.1mmol)溶解在H₂O(50mL)中, 并且将溶液冷却至0℃。向搅拌水溶液中逐滴添加甲醇溶液, 使用甲醇(5mL)定量转移。将混合物缓慢升温至室温, 并且搅拌12小时。然后将反应冷却至0℃, 并且在搅拌下逐滴添加AcOH(10.5mL)。将混合物浓缩以提供橙色油状物, 将其转移到可密封管中。添加乙醇/H₂O混合物(3:1, 40mL), 随后添加水合肼(2.3mL, 30.4mmol)和AcOH(0.75mL)。将反应管密封, 并且在微波辐射下加热至100℃持续8小时。添加H₂O(100mL), 将悬浮液搅拌并过滤以提供粗

固体,将粗固体在真空下干燥以提供呈深棕色固体的3-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-1H-哒嗪-6-酮(6.3g,85%)。MS m/z 282.0[M+H]⁺。

[0875] 步骤4:向圆底烧瓶中,添加POCl₃(32mL)。在搅拌下,分批添加呈固体的3-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-1H-哒嗪-6-酮(6.32g,22.4mmol)。完全添加后,将回流冷凝器装配到圆底烧瓶上,将反应升温至100℃持续20分钟,然后冷却至室温。将反应混合物用DCM(200mL)稀释,然后倒入冰水中。将此层冷却至0℃,然后添加饱和Na₂CO₃水溶液(100mL)。收集有机层,并且将水层用DCM(4x 100mL)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,并且浓缩。通过在硅胶上的柱色谱法用在己烷中的0-100%EtOAc洗脱进行纯化,得到呈灰白色固体的3-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-6-氯-哒嗪(3.6g,53%)。MS m/z 300.0[M+H]⁺。

[0876] 步骤5:向烘箱干燥的圆底烧瓶中,添加3-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-6-氯-哒嗪(8.0g,27mmol)。将烧瓶冷却至-10℃,添加BBr₃(在DCM中1.0M,60mL),将混合物在-10℃下搅拌10分钟。然后将混合物加热至50℃持续16小时。将反应冷却至室温,并且缓慢地倒入冰水中。使用饱和NaHCO₃水溶液将pH调节至8,并用EtOAc(2x 150mL)萃取水层。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过在硅胶上的柱色谱法用在石油醚中的20%EtOAc洗脱进行纯化,以提供5-溴-2-(6-氯哒嗪-3-基)吡啶-3-酚(4.0g,52%)。MS m/z 285.9[M+H]⁺。

[0877] 步骤6:向在0℃下的烘箱干燥的圆底烧瓶中,添加在矿物油中的NaH(60质量%,1.7g,43mmol)和THF(50mL)。添加5-溴-2-(6-氯哒嗪-3-基)吡啶-3-酚(3.95g,13.8mmol),并将混合物在0℃下搅拌30分钟。添加氯(甲氧基)甲烷(2.62mL,34.5mmol),并将反应在0℃下搅拌30分钟。将反应用H₂O淬灭,并且通过添加饱和NaHCO₃水溶液将pH调节至8。将水层用DCM(2x 100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过在硅胶上的柱色谱法用在石油醚中的20%EtOAc洗脱进行纯化,以提供3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氯-哒嗪(4.1g,90%)。MS m/z 330.0[M+H]⁺。

[0878] 步骤7:将3-(5-溴-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-6-氯哒嗪(10.7g,32.4mmol)和2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酚(6.1g,39mmol,1.2当量)的混合物溶解在DMF(65mL)中。将溶液冷却至0℃,并且经5分钟的过程添加NaOt-Bu(33mL,在THF中2M)。移除冰浴,并且将反应搅拌30分钟。将反应混合物在EtOAc(400mL)与盐水(200mL)之间分配。添加水(100mL)以溶解剩余的不溶性固体,并且观察到干净的双层。收集有机层,并且将水层用EtOAc(200mL)再萃取一次。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,浓缩并且通过在硅胶上的柱色谱法用在DCM中的5%-20%MeOH洗脱进行纯化,以提供呈白色固体的3-(5-溴-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-6-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪(9.2g,63%)。MS m/z 451.1[M+H]⁺。

[0879] 步骤8:将Pd₂dba₃(290mg,0.31mmol)和Me₄tBuXPhos(390mg,0.78mmol)悬浮在甲苯(10mL)中。将溶液用氩气鼓泡,然后在氩气气氛下加热至115℃持续5分钟。在单独的烧瓶中,将3-(5-溴-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-6-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪(2.8g,6.2mmol)、1,2,3-三唑(430μL,510mg,7.4mmol)和K₃PO₄(2.7g,12.4mmol)悬浮在甲苯中,并且用氩气鼓泡5分钟。将先前制备的催化剂溶液冷却至室温,并且添加一半(5mL)。将所得混合物短暂地用氩气鼓泡,然后加热至115℃持续15分钟。添加剩余的催化剂溶液,将混合物短暂地用氩气鼓泡,然后加热至115℃持续15分钟。将反应混合物冷却至室温,并且经硅藻土过滤,用DCM洗涤。将有机相浓缩,并且将粗产物通过在硅胶上的柱色谱法用在DCM

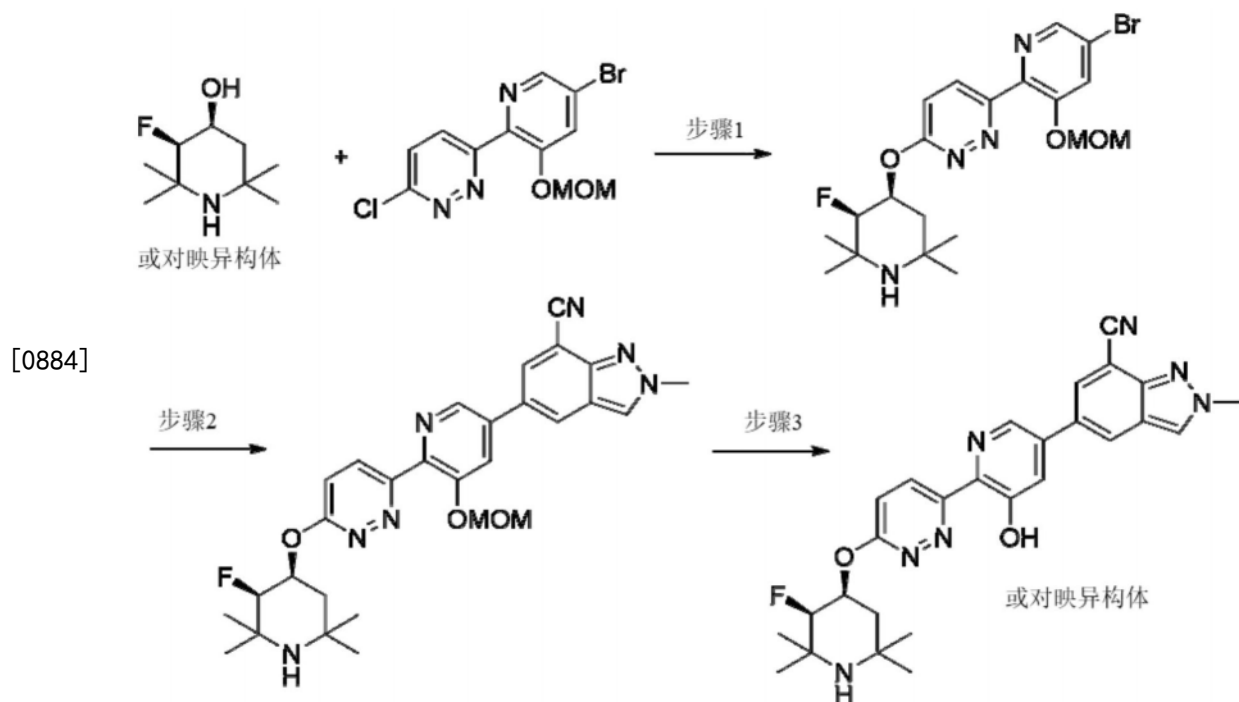
中的5%-20%MeOH洗脱进行纯化,以提供呈浅黄色固体的3-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-6-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪(2.5g,92%)。MS m/z 440.2[M+H]⁺。

[0880] 步骤9:将3-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-6-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪(2.5g,5.7mmol)悬浮在MeOH(25mL)中,并且添加HCl(30mL,在二噁烷中4M)。将反应在室温下搅拌3小时,然后去除挥发物,并且将粗固体在高真空下干燥。然后将粗固体悬浮于在DCM中的20%1M NH₃/MeOH(20mL)中。将混合物通过在硅胶上的柱色谱法用在DCM中的0-30%1M NH₃/MeOH洗脱进行纯化,以提供呈白色固体的2-{6-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚(1.2g,53%)。MS m/z 396.2[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 8.96(s, 1H), 8.66(d, J=9.2Hz, 1H), 8.27(s, 2H), 7.97(s, 1H), 7.54(d, J=8.9Hz, 1H), 5.70-5.74(m, 1H), 2.07-2.15(m, 2H), 1.22-1.35(m, 8H), 1.11(s, 6H); 未观察到2H(OH和NH)。

[0881] 使用以上针对实施例1所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
11	MS m/z 414.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.93-6.08 (m, 1H), 4.88 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 1.36 (s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)
21	MS m/z 394.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 3H), 7.37 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.71-5.82 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.90-0.94 (m, 2H), 0.73-0.82 (m, 1H), 0.63-0.70 ppm (m, 1H)。未观察到 2 H。
32	MS m/z 394.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.75 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 3H), 7.41 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.52 (s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 2 NH)。
73	MS m/z 392.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 3H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 1H), 1.07-0.82 (m, 7H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。

[0883] 实施例2:化合物34的制备



[0885] 步骤1: 在0℃下, 向在四氢呋喃(5mL)中的3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氯-哒嗪(450mg, 1.36mmol)和(3R, 4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-酚(286mg, 1.63mmol)溶液, 添加在THF中的叔丁醇钠(2mL, 4mmol, 2mol/L)。添加后移除冰浴, 并且将反应在室温下搅拌1h。然后将混合物在EtOAc与水之间分配。将水层用EtOAc萃取并且将有机层合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且浓缩。通过硅胶色谱法用0-10% MeOH/DCM的梯度洗脱进行纯化, 得到呈灰白色固体的3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-[[(3R, 4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基]氧基]哒嗪(528mg, 83%产率)。MS m/z 469.2[M+H]⁺。

[0886] 步骤2: 将C3-(5-溴-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-6-(((3R, 4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪(50.9mg, 0.11mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(dioxaborolan)-2-基)吡啶-7-甲腈(42.9mg, 0.15mmol)、XPhos Pd G3(11.3mg, 0.013mmol)、1,4-二噁烷(0.7mL)和碳酸钾水溶液(1.0M, 0.35mL)合并, 并且加热至100℃持续1h。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分析, 用在DCM中的0-30% MeOH洗脱, 以产生5-(6-(6-(((3R, 4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡啶-7-甲腈(75.7mg, 128%产率)。MS m/z 546.3[M+H]⁺。

[0887] 步骤3: 将5-(6-(6-(((3R, 4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡啶-7-甲腈(75.7mg, 0.14mmol)和三氟乙酸(4mL)合并, 并且在23℃下搅拌40分钟。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分析, 用在DCM中的0-30% MeOH(2.5% v/v 30% 氢氧化铵水溶液添加剂)洗脱, 以产生5-[6-(6-[[(3R, 4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基]哒嗪-3-基)-5-羟基吡啶-3-基]-2-甲基-2H-吡啶-7-甲腈(26.0mg, 49%产率)。MS m/z 502.3[M+H]⁺; ¹H NMR(1:4甲醇-d₄: CDCl₃) δ: 8.79(br s, 1H), 8.57(br s, 1H), 8.50(br s, 1H), 8.38(br s, 1H), 8.15(br s, 1H), 7.70(br s, 1H), 7.45(br s, 1H), 5.98-6.11(m, 1H), 5.01-5.19(m, 1H), 4.33(br s, 3H), 2.16-2.41(m, 2H), 1.68(s, 6H), 1.58(s, 3H), 1.56(s, 3H); 未观察到2H(10H, 1NH)。

[0888] 使用以上针对实施例2所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
1	MS m/z 395.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.82-5.91 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 2H), 1.89 (dd, $J = 13.4, 11.0$ Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.58 (s, 6H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
3	MS m/z 412.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.72 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.81-5.93 (m, 1H), 2.52 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.86 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 未观察到 2 H (NH 和 OH)。

[0890]

4	MS m/z 409.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.34 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.64-5.73 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.11 (dd, $J = 11.8$, 3.6 Hz, 2H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.12 (s, 6H); 未观察到 1H (OH 或 NH)。
6	MS m/z 413.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.22 (s, 1H), 13.17 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.76-5.94 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 52.6$ Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 6H)。
7	MS m/z 427.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.25 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.78-5.94 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 52.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H); 未观察到 1H (OH 或 NH)。
22	MS m/z 431.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.20 (br s, 1H), 9.34 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 8.60-8.80 (m, 2H), 8.36 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.73 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J=28.8$, 11.9 Hz, 1H), 5.18 (d, $J=49.1$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=12.8$, 3.5 Hz, 1H), 2.05 (t, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.59 (br d, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.50 (br d, $J=9.5$ Hz, 6H)。
26	MS m/z 411.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.24 (br s, 1H), 12.88 (s, 1H), 9.18 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 8.67 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.58-5.78 (m, 1H), 2.38 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.05 (dd, $J=13.4$, 2.5 Hz, 1H), 1.87 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.93-1.11 (m, 3H), 0.74-0.89 (m, 1H)
27	MS m/z 393.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.98-1.22 (m, 4H); 未观察到 3H (OH 和 NH)。
31	MS m/z 391.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.84 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 8.65 (s, 1H) 8.31 (s, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.55 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 5.78 (dt, $J=7.4$, 3.7 Hz, 1H) 2.31 - 2.38 (m, 2H) 2.25 - 2.30 (m, 2H) 1.10 - 1.16 (m, 4H) 0.93 - 1.02 (m, 4H); 未观察到 3H (2 NH 和 OH)。
33	MS m/z 410.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.99 - 8.85 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 5.90 - 5.71 (m, 1H), 2.73 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 1.96 (m, 4H), 1.60 (br s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
35	MS m/z 495.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.77 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 5.89-6.11 (m, 1H), 4.96-5.14 (m, 1H), 4.27 (br s, 3H), 2.30 (br s, 2H), 1.71 (br s, 6H), 1.60 (br s, 6H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。

[0891]

36	MS m/z 405.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.38 - 9.34 (m, 1H), 9.01 - 8.92 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 5.81 - 5.71 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 4H), 1.60 (br s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
37	MS m/z 454.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 5.91-6.04 (m, 1H), 4.84-5.02 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.59 (br d, J = 5.5 Hz, 6H), 1.46 (br s, 6H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
39	MS m/z 413.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.24 (s, 1H), 13.18 (s, 1H), 8.62-8.65 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.81-5.90 (m, 1H), 4.71 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 1.89-1.92 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.25 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 10.5 Hz, 6H); 未观察到 1H (OH 或 NH)。
40	MS m/z 431.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.06-6.14 (m, 1H), 5.17 (d, J = 49.0 Hz, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 1.72 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 1.62 (d, J = 10.5 Hz, 6H); 未观察到 3H (OH 和 NH)。
43	MS m/z 477.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.28 (s, 1H), 8.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.06-6.15 (m, 1H), 5.18 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.71 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 10.5 Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
44	MS m/z 491.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.07 (s, 1H), 8.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.06-6.15 (m, 1H), 5.18 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 15.0 Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
45	MS m/z 505.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.09 (s, 1H), 8.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.07-6.14 (m, 1H), 5.18 (d, J = 49.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.50 (t, J = 7.5 Hz, 3H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
46	MS m/z 545.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.51 (s, 1H), 8.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.72-8.75 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.07-6.14 (m, 1H), 5.18 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 14.0 Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
51	MS m/z 413.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 5.17 (d, J = 49.0 Hz, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 14.0 Hz, 6H); 未观察到 3H (2NH 和 OH)。

[0892]

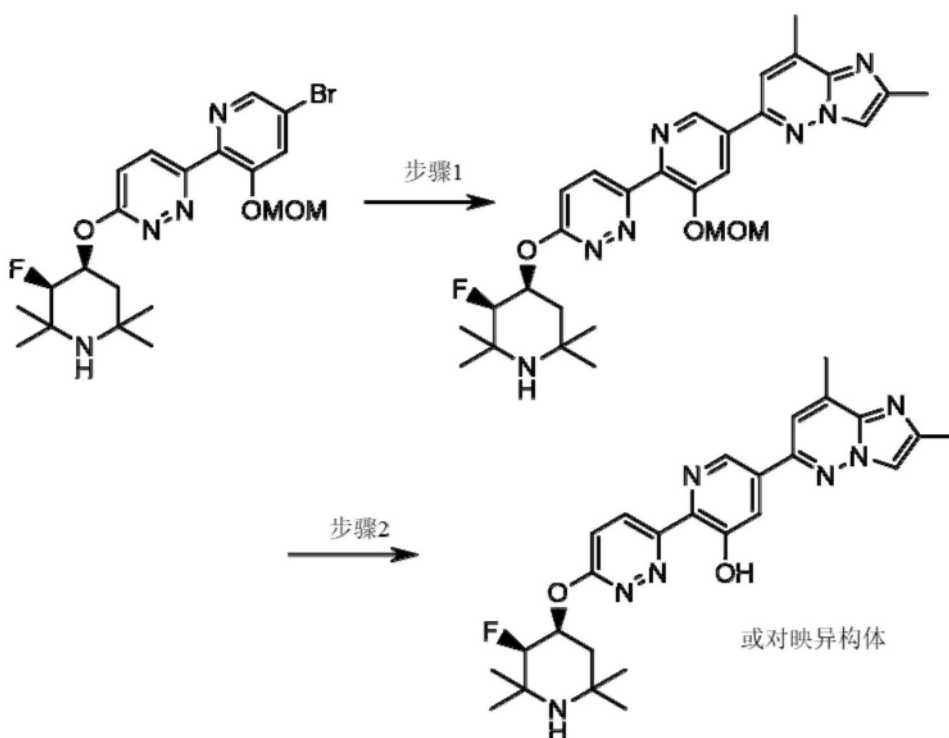
52	MS m/z 477.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.95-8.93 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.765 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 6.00 - 5.89 (m, 1H), 4.31 (br s, 3H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.67 (br s, 6H), 1.62 (s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
54	MS m/z 478.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.07-6.15 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 48.5$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
55	MS m/z 478.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.59 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.07-6.15 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 48.5$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.61 (d, $J = 14.5$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
56	MS m/z 492.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.90 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 6.00-6.18 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 49.0$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
62	MS m/z 485.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.90 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 5.91 - 5.85 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.61 (s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
75	MS m/z 410.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.00 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.89-0.79 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 1); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
82	MS m/z 396.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94-8.04 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.47-5.56 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.41 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.05 (br t, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.72 (br dd, $J=12.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.38 (q, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.11-1.23 (m, 3H), 0.70-0.77 (m, 1H), 0.53-0.69 (m, 3H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
83	MS m/z 396.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94-8.04 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.47-5.56 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.41 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.05 (br t, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.72 (br dd, $J=12.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.38 (q, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.11-1.23 (m, 3H), 0.70-0.77 (m, 1H), 0.53-0.69 (m, 3H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
84	MS m/z 396.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.86 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 2.56 (br t, $J=17.2$ Hz, 2H), 1.87-2.05 (m, 2H), 1.40 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.16-1.33 (m, 1H), 0.98-1.12 (m, 1H), 0.79-0.97 (m, 2H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。

[0893]

85	MS m/z 396.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.83 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.54-8.67 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 7.58 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 3.34-3.54 (m, 1H), 2.56 (br t, $J=14.8$ Hz, 2H), 1.87-2.05 (m, 2H), 1.40 (br d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.13-1.32 (m, 1H), 0.97-1.09 (m, 1H), 0.77-0.97 (m, 1H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
114	MS m/z 409.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.69 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 4.67-4.78 (m, 3H), 4.46 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 未观察到 3 H (2 NH 和 OH)。

[0894] 实施例3:化合物38的制备

[0895]



[0896] 步骤1: 将3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-[[[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基]氧基]哒嗪 (46.8mg, 0.099mmol)、双(频哪醇合)二硼 (34.0mg, 0.134mmol)、乙酸钾 (在即将使用前在真空下在250℃下干燥, 30.9mg, 0.315mmol)、XPhos Pd G3 (15.9mg, 0.0178mmol) 和1,4-二噁烷 (1.0mL) 合并, 用氩气脱气, 并且在110℃下搅拌2h。添加6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (25.0mg, 0.138mmol)、X Phos Pd G3 (7.3mg, 0.0082mmol) 和碳酸钾水溶液 (1.0M, 0.35mL), 将溶液用氩气脱气, 并且在80℃下搅拌1h。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分析, 用在DCM中的0-30% MeOH洗脱, 以产生呈粗混合物的6-(6-(6-(((3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪, 其直接进入下一步骤。MS m/z 492.3 $[M+H]^+$ 。

[0897] 步骤2: 将6-(6-(6-(((3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪的粗混合物与三氟乙酸 (4mL) 合并, 并且在23℃下搅拌1h 30min。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱

分析,用在DCM中的0-10%MeOH(2.5%v/v 30%氢氧化铵水溶液添加剂)洗脱,以产生5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}哒嗪-3-基)吡啶-3-酚(2.8mg,2个步骤的产率5%)。MS m/z 492.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR(1:1 甲醇- d_4 :氯仿- d) δ : 8.81(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.75(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.36(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.88-6.01(m, 1H), 4.73-4.90(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.06-2.15(m, 1H), 1.93-2.05(m, 1H), 1.48(br d, $J=8.5$ Hz, 6H), 1.36(br s, 6H); 未观察到2H(10H, 1NH)。

[0898] 使用以上针对实施例3所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

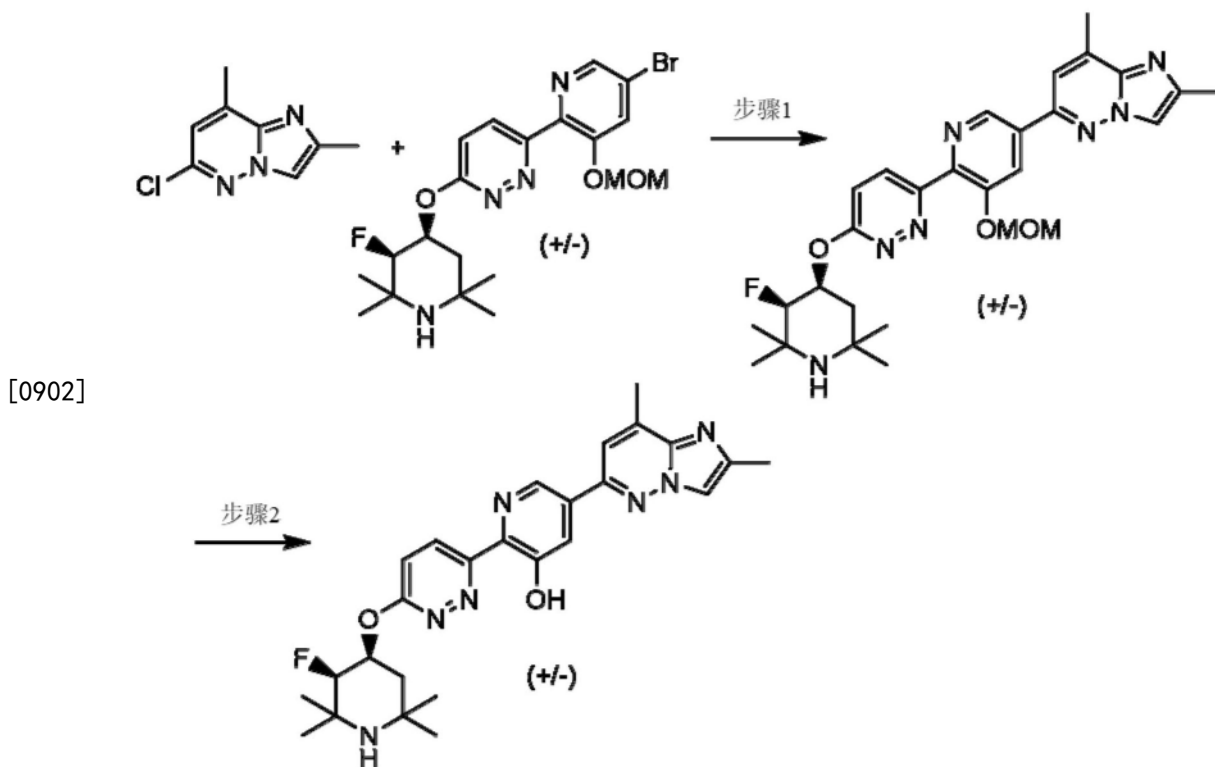
[0899]

化合物	数据
10	MS m/z 395.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.45 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 5.71-5.82 (m, 1H), 2.38 (dd, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); 未观察到 1H (OH 或 NH)。
12	MS m/z 414.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.99-6.08 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.05 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 4.3$ Hz, 6H), 1.40 (s, 6H); 未观察到 1H (OH 或 NH)。
28	MS m/z 394.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.82 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 5.71 - 5.61 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.83 - 0.71 (m, 2H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
42	MS m/z 455.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.81-5.94 (m, 1H), 4.65-4.82 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 3H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.39 (br d, $J = 8.9$ Hz, 6H), 1.27 (br d, $J = 2.7$ Hz, 6H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。

[0900]

化合物	数据
66	MS m/z 464.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 9.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79-8.83 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.96-6.08 (m, 1H), 5.00-5.15 (m, 1H), 2.33 (br d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (br s, 3H), 1.58 (s, 3H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
67	MS m/z 491.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.95-6.07 (m, 1H), 4.97-5.13 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (br s, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
68	MS m/z 503.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.87 (s, 1H), 8.81 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.42 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.96-6.08 (m, 1H), 4.98-5.13 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
72	MS m/z 465.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.37 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.96-8.98 (m, 1H), 8.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 5.94-6.09 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 49.0$ Hz, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 1.23-1.56 (m, 12H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
74	MS m/z 437.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.93 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.79-5.93 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.61 (br s, 6H), 1.52 ppm (br s, 6H); 未观察到 2H。
79	MS m/z 410.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.71 (br, s, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.88-0.77 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 1H), 0.58-0.48 (m, 1); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。

[0901] 实施例4:化合物47的制备



[0903] 步骤1: 将氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪、PddppfCl₂ (18.8mg, 0.023mmol)、双(频哪醇合)二硼(73.4mg, 0.289mmol)、乙酸钾(在即将使用前在真空下在250℃下干燥, 76.1mg, 0.775mmol)和1,4-二噁烷(1.5mL)合并, 并且进行氩气脱气, 并且加热至100℃持续2h 30min。添加外消旋-3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-[[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基]氧基]吡嗪(47.1mg, 0.100mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (8.1mg, 0.099mmol)和碳酸钾水溶液(1.0M, 0.75mL), 并且将反应加热至80℃持续1h。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分析, 用在DCM中的0-30%MeOH洗脱, 以产生外消旋-6-(6-(6-(((3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)吡嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(56.8mg, 99%产率)。MS m/z 536.3[M+H]⁺。

[0904] 步骤2: 将外消旋-6-(6-(6-(((3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)吡嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(56.8mg, 0.10mmol)和三氟乙酸(4mL)合并, 并且在23℃下搅拌45min。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分析, 用在DCM中的0-30%MeOH(2.5% v/v 30%氢氧化铵水溶液添加剂)洗脱, 以产生外消旋-2-(6-{[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基}吡嗪-3-基)-5-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-酚(24.3mg, 48%产率)。MS m/z 492.4[M+H]⁺; ¹H NMR(1:1甲醇-d₄:CDCl₃) δ: 8.78(s, 1H), 8.70(d, J=9.5Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.34(d, J=9.5Hz, 1H), 5.85-6.00(m, 1H), 4.83(s, 1H), 2.68(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.01-2.11(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 1.44(br d, J=9.2Hz, 6H), 1.32(br s, 6H); 未观察到2H(10H, 1NH)。

[0905] 使用以上针对实施例4所述的程序, 可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物, 从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

[0906]

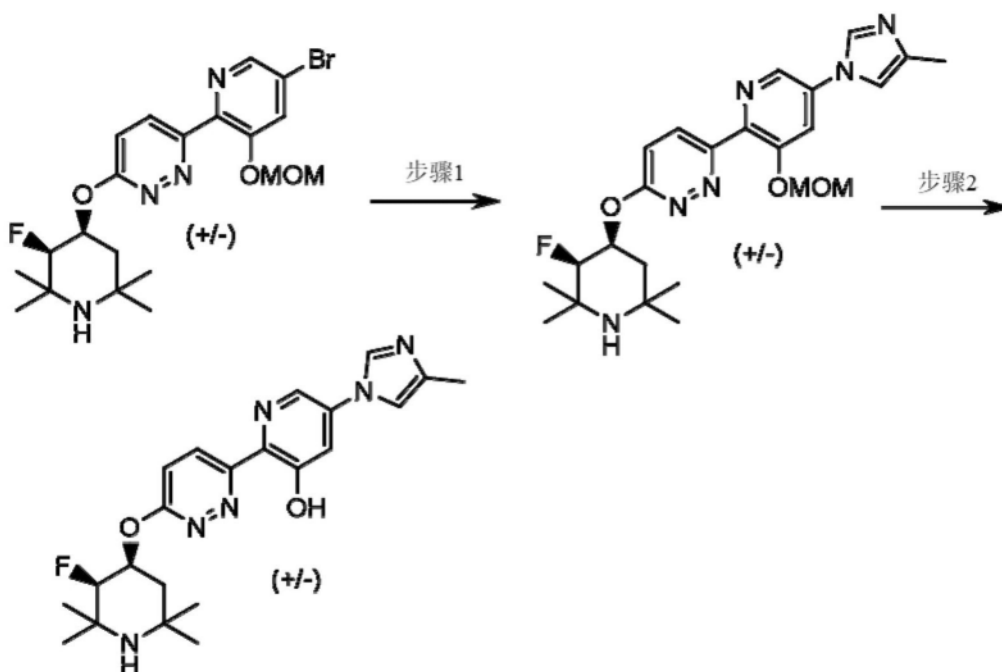
化合物	数据
48	MS m/z 478.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:3 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.99 (s, 1H), 8.89 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.49-8.54 (m, 1H), 8.42-8.48 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.99-6.11 (m, 1H), 5.04-5.17 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.29 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); 未观察到 2H (1 OH, 1NH)。
49	MS m/z 464.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:3 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.86-5.99 (m, 1H), 4.69-4.88 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.99 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.41-1.55 (m, 6H), 1.35 (br s, 6H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
50	MS m/z 474.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.01 - 8.89 (m, 2H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.50(s, 1H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.70 (s, 3H) 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 6 H), 1.61 (s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
57	MS m/z 508.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.91 (br s, 1H), 8.83 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 5.95-6.07 (m, 1H), 4.96-5.12 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (br s, 3H), 1.59 (s, 3H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
58	MS m/z 495.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.22 (br dd, $J = 7.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (br dd, $J = 10.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.93-6.06 (m, 1H), 4.92-5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.14-2.32 (m, 2H), 1.60-1.77 (m, 6H), 1.52 (br s, 6H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。

[0907]

化合物	数据
59	MS m/z 502.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 9.19-9.30 (m, 1H), 8.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37-8.52 (m, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 7.75 (br d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.97-6.09 (m, 1H), 5.01-5.15 (m, 1H), 2.58 (br d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.58 (s, 3H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
60	MS m/z 506.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.80 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.14-2.30 (m, 2H), 1.64 (br d, $J = 3.7$ Hz, 6H), 1.52 (br s, 6H), 1.44-1.49 (m, 3H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。无
65	MS m/z 446.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.12-9.06 (m, 2H), 8.71-8.59 (m, 3H), 8.38-8.35 (m, 2H), 7.75 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.93 - 5.85 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.67 (br s, 6H), 1.61 (s, 6H) ; 未观察到 2H (OH 和 NH)。
81	MS m/z 490.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.82 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.68-5.86 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.43 (br s, 6H), 1.31 ppm (br s, 6H)。未观察到 1 H。

[0908] 实施例5:化合物41的制备

[0909]



[0910] 步骤1: 将3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-[[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基]氧基]哒嗪 (46.6mg, 0.0993mmol)、4-甲基-1H-咪唑 (20.5mg, 0.250mmol)、碳酸钾 (35.4mg, 0.256mmol)、碘化亚铜 (2.8mg, 0.015mmol)、反式-N,N'-二甲

基环己烷-1,2-二胺 (4.0 μ L, 0.025mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.3mL) 合并, 并且进行氩气脱气, 并且加热至 110 $^{\circ}$ C 持续 18h。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分析, 用在 DCM 中的 0-30% MeOH 洗脱, 以产生外消旋-3-(((3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)-6-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)哒嗪 (54.7mg, 109% 产率)。MS m/z 493.3 $[M+Na]^+$ 。

[0911] 步骤2: 将外消旋-3-(((3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)-6-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)哒嗪 (54.7mg, 0.108mmol) 和三氟乙酸 (4mL) 合并, 并且在室温下搅拌 15 分钟。将反应浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分析, 用在 DCM 中的 0-30% MeOH (2.5% v/v 30% 氢氧化铵水溶液添加剂) 洗脱, 以产生外消旋-2-(6-([(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]氧基)哒嗪-3-基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-酚 (15.6mg, 34% 产率)。MS m/z 427.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (1:1 甲醇- d_4 : $CDCl_3$) δ : 8.59 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.77-5.91 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 6H), 1.19-1.26 (m, 6H); 未观察到 2H (10H, 2NH)。

[0912] 使用以上针对实施例5所述的程序, 可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物, 从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

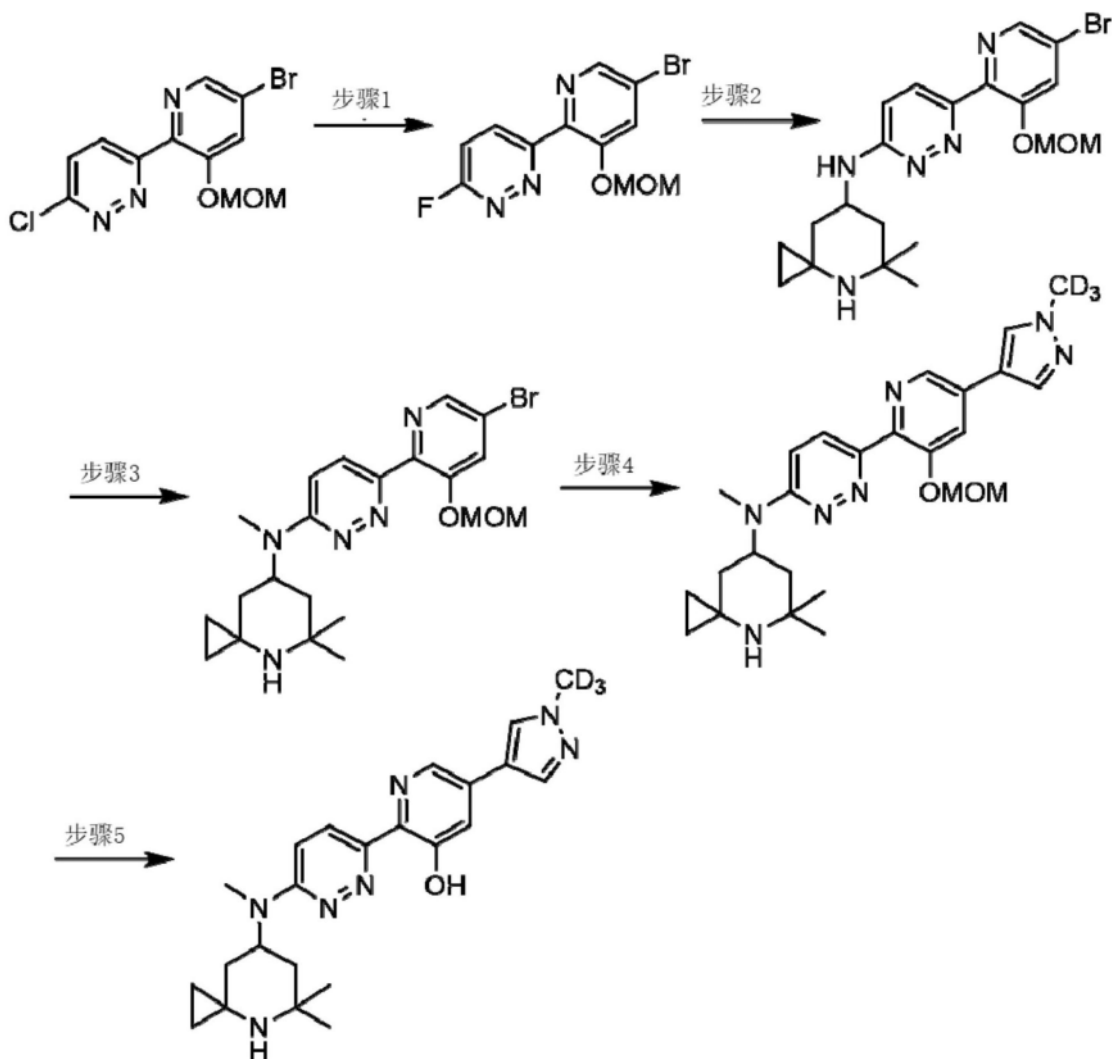
化合物	数据
5	MS m/z 394.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.72 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.64-5.74 (m, 1H), 2.11 (dd, $J=11.8, 3.4$ Hz, 2H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.12 (s, 6H); 未观察到 1H (NH 或 OH)。
9	MS m/z 413.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.58 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80-5.94 (m, 1H), 4.74 (d, $J=52.7$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J=12.0, 4.5$ Hz, 1H), 1.72 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J=2.4$ Hz, 6H), 1.09-1.20 (m, 6H)。

[0913]

化合物	数据
61	MS m/z 396.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4): δ : 9.20 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.72-5.84 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.28 ppm (s, 6H); 未观察到 1 H。
63	MS m/z 396.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.24 (s, 6H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
71	MS m/z 394.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.44 (s, 6H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。

[0914]

[0915] 实施例6:化合物53的制备



[0916]

[0917] 步骤1:向烘箱干燥的20mL闪烁小瓶中,添加3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶

基]-6-氯-哒嗪(1.8g,5.4mmol),随后添加氟化银(1.5g,12mmol)。添加乙腈(10mL),并且将小瓶在氩气下密封并且加热至100℃持续1h。将粗反应混合物冷却至室温,并且然后通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩后,将粗残余物通过硅胶色谱法用0-20%EtOAc/己烷的梯度洗脱进行纯化,以提供呈米色固体的3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氟-哒嗪(400mg,23%产率)。MS m/z 314.0,316.0[M+H]⁺; ¹H NMR(CDCl₃) δ :8.49(d,J=1.5Hz,1H),8.12(dd,J=8.8,7.3Hz,1H),7.86(d,J=1.5Hz,1H),7.32(dd,J=9.2,1.8Hz,1H),5.27(s,2H),3.50(s,3H)。

[0918] 步骤2:将3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氟-哒嗪(215mg,0.7mmol)、5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-胺二盐酸盐(230mg,1.0mmol)、DMSO(1.5mL)和三乙胺(0.6mL,4mmol)的混合物在Ar下在60℃下加热12h。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释,并且用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱进行纯化,以提供呈浅棕色固体的N-[6-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-胺(186mg,61%产率)。MS m/z 448.4,450.4[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ :8.39(s,1H),7.92(s,1H),7.68(br d,J=9.2Hz,1H),6.92(br d,J=9.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.55(br t,J=11.3Hz,1H),3.44(s,3H),2.16(br d,J=12.5Hz,1H),1.89(br t,J=12.1Hz,1H),1.67(br d,J=12.5Hz,1H),1.40-1.47(m,3H),1.37(br d,J=6.1Hz,2H),1.28(s,3H),0.86-0.95(m,2H),0.67-0.73(m,1H),0.53-0.59(m,1H)。

[0919] 步骤3:向在DMF(2mL)中的N-[6-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-胺(186mg,0.4mmol)溶液,添加碳酸铯(180mg,0.56mmol)。在室温下搅拌10min后,添加甲基碘(40 μ L,0.56mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。然后,将混合物用水(10mL)稀释,并且用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并且浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱进行纯化,以提供呈米色固体的N-[6-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-N,5,5-三甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-胺(164mg,86%产率)。MS m/z 462.4,464.4[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ :8.38(s,1H),7.92(s,1H),7.67(br d,J=9.5Hz,1H),6.89(br d,J=9.5Hz,1H),5.29(s,2H),4.52(br t,J=11.3Hz,1H),3.44(s,3H),2.50(br s,3H),2.00-2.06(m,1H),1.70-1.80(m,2H),1.44(s,3H),1.14-1.30(m,5H),0.88-0.97(m,2H),0.60(s,1H),0.37-0.42(m,1H)。

[0920] 步骤4:将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(三氘代甲基)吡唑(55mg,0.3mmol)和Pd(dppf)Cl₂*CH₂Cl₂(10mg,0.01mmol)、N-[6-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-N,5,5-三甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-胺(80mg,0.17mmol)、1,4-二噁烷(2mL)和2M碳酸钾(0.3mL,0.6mmol)的混合物通过Ar脱气,并且在80℃下搅拌3h。将粗反应混合物冷却至室温,并且通过硅胶色谱法用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱进行纯化,以提供呈黄色泡沫的N-[6-[3-(甲氧基甲氧基)-5-[1-(三氘代甲基)吡唑-4-基]-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-N,5,5-三甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-胺(52mg,64%产率)。MS m/z 467.5[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ :8.49-8.53(m,1H),8.16(s,1H),7.96(s,1H),7.85(d,J=1.8Hz,1H),7.68(d,J=9.2Hz,1H),6.92(d,J=9.5Hz,1H),5.33(s,2H),4.51-4.60(m,1H),3.44(s,3H),2.60(br s,3H),2.08(br t,J=12.5Hz,1H),1.73-1.89(m,2H),1.50(s,3H),1.32-

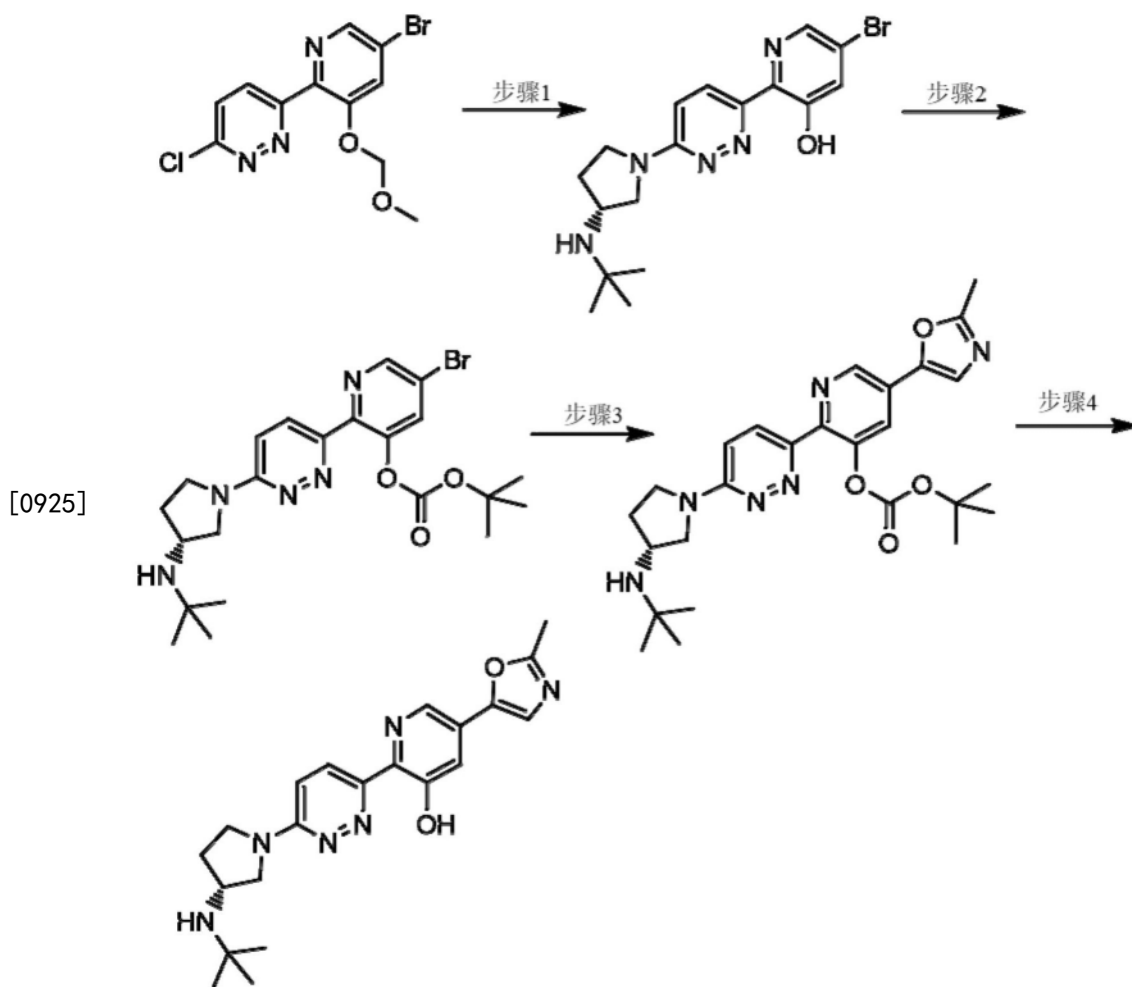
1.43 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.88-1.10 (m, 2H), 0.68 (br s, 1H), 0.42-0.52 (m, 1H)。

[0921] 步骤5: 将在HCl (在二噁烷中4M) (1mL, 4mmol, 4mol/L) 中的N-[6-[3-(甲氧基甲氧基)-5-[1-(三氟代甲基)吡唑-4-基]-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-N,5,5-三甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-胺 (52mg, 0.1114mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将粗反应混合物浓缩, 然后与乙醚一起研磨。将形成的固体过滤, 用乙醚冲洗, 并且在高真空下干燥, 以提供呈黄色粉末的2-[6-[(5,5-二甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-甲基-氨基]哒嗪-3-基]-5-[1-(三氟代甲基)吡唑-4-基]吡啶-3-酚二盐酸盐 (34mg, 62% 产率)。MS m/z 423.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.73-8.81 (m, 1H), 8.63-8.72 (m, 1H), 8.30-8.42 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.63-7.81 (m, 1H), 4.60-4.75 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.04-1.11 (m, 1H), 0.82-0.98 (m, 1H)。

[0922] 使用以上针对实施例6所述的程序, 可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物, 从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
[0923] 64	MS m/z 488.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.81-8.90 (m, 1H), 8.72-8.78 (m, 1H), 8.45-8.55 (m, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 7.93-8.02 (m, 1H), 7.68-7.81 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 1H), 4.60-4.79 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.08-2.33 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.09-1.17 (m, 1H), 0.90-0.98 (m, 1H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。

[0924] 实施例7: 化合物76的制备



[0926] 步骤1: 将在DIPEA (0.26mL, 3.0当量) 和DMSO (1.0mL) 中的3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氯-哒嗪 (165mg, 0.50mmol) 和 (3R)-N-叔丁基吡咯烷-3-胺 (78.2mg, 0.55mmol) 的混合物在90℃下搅拌16h。冷却后, 将反应用饱和NaHCO₃稀释, 并且用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用水洗涤, 随后用盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且浓缩。将粗材料通过在硅胶上的快速柱色谱法用在CH₂Cl₂中的0-10% MeOH洗脱进行纯化, 以提供5-溴-2-[6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚 (136mg, 69%产率)。MS m/z 392.2, 394.2, [M+H]⁺。

[0927] 步骤2: 将在CH₂Cl₂ (1.2mL) 中的5-溴-2-[6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚 (136mg, 0.34mmol)、4-DMAP (4.3mg, 0.035mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (85.8mg, 0.38mmol) 的混合物在室温下搅拌2h, 然后用CH₂Cl₂和饱和NaHCO₃稀释。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法用在CH₂Cl₂中的0-10% MeOH梯度洗脱进行纯化, 以提供[5-溴-2-[6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]-3-吡啶基]叔丁基碳酸酯 (93mg, 54%产率)。MS m/z 492.3/494.3, [M+H]⁺。

[0928] 步骤3: 将在二噁烷 (1.0mL) 中的[5-溴-2-[6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]-3-吡啶基]叔丁基碳酸酯 (93mg, 0.19mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 噁唑 (59mg, 0.28mmol) 和在2.0M K₂CO₃水溶液 (0.28mL, 0.57mmol) 中的Pd(dppf)Cl₂ (15.6mg, 0.1当量) 的混合物在90℃下在Ar气氛下搅拌3h, 然后冷却, 并且用乙酸乙酯稀释。将混合物用水和盐水洗涤, 并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓

缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-30%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供呈浅棕色油状物的[2-[6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基噁唑-5-基)-3-吡啶基]碳酸叔丁酯(69mg,74%产率)。MS m/z 495.4, $[M+H]^+$ 。

[0929] 步骤4:向悬浮在MeOH(0.25mL)中的[2-[6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]-5-(2-甲基噁唑-5-基)-3-吡啶基]碳酸叔丁酯(69mg,0.14mmol)溶液,添加HCl(在二噁烷中4.0M,1.0mL)。将反应在室温下搅拌3h,然后用乙醚稀释。将固体过滤并且用醚洗涤,并且将固体在高真空下干燥以提供呈二盐酸盐的2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-3-酚(55mg,85%产率)。MS m/z 395.4, $[M+H]^+$; ^1H NMR(甲醇- d_4) δ : 8.96(d, $J=10.1$ Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 7.90(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.81(d, $J=10.4$ Hz, 2H), 4.33-4.43(m, 1H), 4.26(dd, $J=11.6, 7.0$ Hz, 1H), 3.88-4.05(m, 2H), 3.82(d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.69-2.78(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.44(dd, $J=12.5, 7.6$ Hz, 1H), 1.53(s, 9H); 未观察到2H(OH和NH)。

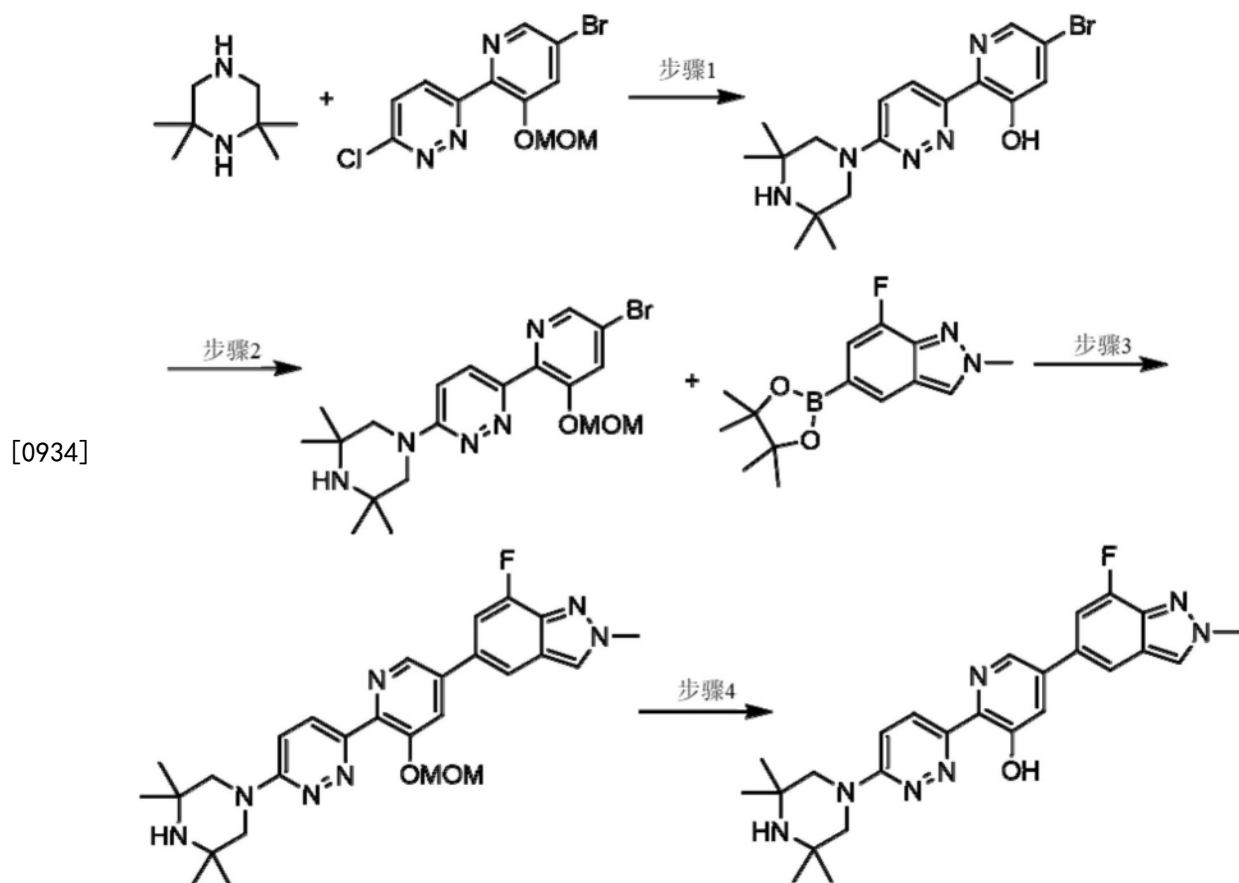
[0930] 使用以上针对实施例7所述的程序,可以通过替代适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
[0931]	17 MS m/z 394.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.66-3.82 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.24 (s, 9H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
	18 MS m/z 380.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.20-2.34 (m, 1H), 1.48 (s, 9H); 未观察到 3H (OH 和 NH)。

[0932]

化合物	数据
23	MS m/z 397.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.45 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 3.80 - 3.95 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.42 - 3.60 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 1.34 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
29	MS m/z 397.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.51 (d, $J=9.8$ Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.82 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.29 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H) 4.31 - 4.36 (m, 1H) 4.20 (m, $J=11.0$, 7.0 Hz, 1H) 3.92 - 3.98 (m, 1H) 3.82 - 3.87 (m, 1H) 3.72 - 3.79 (m, 1H) 2.67 - 2.73 (m, 1H) 2.37 - 2.44 (m, 1H) 1.51 (s, 9H); 未观察到 2 H (NH 和 OH)。
88	MS m/z 380.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.58 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.94 (s, 4H), 1.55 (s, 12H); 未观察到 3H (2NH 和 OH)。
107	MS m/z 414.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.65 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.66-3.92 (m, 6H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)。

[0933] 实施例8:化合物89的制备



[0935] **步骤1:**在氮气下,将2,2,6,6-四甲基哌啶 (0.13g,0.91mmol)、3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氯-哒嗪 (0.15g,0.45mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (3.0mL,38.8mmol) 添加到螺旋盖小瓶中。然后将1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯 (0.204mL,1.36mmol) 添加到小瓶中。将反应混合物在100℃下搅拌过夜。去除溶剂,并且将残余物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-20%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供5-溴-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚 (0.12g,67%产率)。MS m/z 392.2[M+H]⁺。

[0936] **步骤2:**将5-溴-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚 (0.1g,0.3mmol) 溶解在THF (5.0mL) 中,并且添加氯甲基甲基醚 (0.03mL,0.4mmol),随后添加三乙胺 (0.1mL,0.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。去除溶剂,并且将粗材料直接用于下一步骤。MS m/z 436.3[M+H]⁺。

[0937] **步骤3:**在氮气下,将7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (0.074g,0.27mmol)、碳酸钾 (0.074g,0.54mmol)、XPhos Pd G3 (0.031g,0.035mmol) 和水 (2.0mL,111.020mmol) 添加到螺旋盖小瓶中。然后将在1,4-二噁烷 (2.0mL,23.43mmol) 中的3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-(3,3,5,5-四甲基哌啶-1-基)哒嗪 (0.078g,0.18mmol) 添加到反应混合物中。将反应混合物在90℃下搅拌2h。去除溶剂,并且将残余物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-30%MeOH梯度洗脱进行纯化,以得到7-氟-5-[5-(甲氧基甲氧基)-6-[6-(3,3,5,5-四甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基]-3-吡啶基]-2-甲基-吡啶 (0.06g,66%产率)。MS m/z 506.4[M+H]⁺。

[0938] **步骤4:**将7-氟-5-[5-(甲氧基甲氧基)-6-[6-(3,3,5,5-四甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基]-3-吡啶基]-2-甲基-吡啶 (0.06g,0.12mmol) 溶解在甲醇 (2.0mL,49.4mmol) 中,并且

添加在二噁烷中的HCl (2.0mL, 8.0mmol, 4mol/L)。将反应混合物在室温下搅拌2h。去除溶剂,并且将残余物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-30%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供5-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)-2-[6-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]吡啶-3-酚 (0.03g, 50%产率)。MS m/z 462.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.94 (s, 4H), 1.49 (s, 12H)。

[0939] 使用以上针对实施例8所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

[0940]

化合物	数据
69	MS m/z 434.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.95 (br d, $J=9.9$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.07 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 4.80 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
78	MS m/z 441.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 - 8.94 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 1.51 (br d, $J=5.5$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
86	MS m/z 352.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.82 (br d, $J=9.9$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.97 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.67 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.47 (br s, 2H), 3.11 (br t, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); 未观察到 3H (2NH 和 OH)。
87	MS m/z 446.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.94 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.14 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.80 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 3.63 (br s, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.52 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。

[0941]

化合物	数据
90	MS m/z 366.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
91	MS m/z 448.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.95 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.58 (br s, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); 未观察到 1H (OH)。
92	MS m/z 416.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.26 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); 未观察到 4H (NH、OH 和 2 CH, 与甲醇信号重叠)。
93	MS m/z 406.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.00 - 3.96 (m, 4H), 3.27 - 3.24 (m, 4H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
94	MS m/z 403.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.60 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
95	MS m/z 432.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.69 (br d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
96	MS m/z 393.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.57 - 8.49 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。

[0942]

化合物	数据
97	MS m/z 420.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.49 - 8.46 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.41 (br d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
98	MS m/z 432.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 1.25 - 1.10 (m, 4H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
99	MS m/z 417.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.61 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 4.79 (br d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
100	MS m/z 446.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 4H), 2.69-2.66 (m, 4H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 0.47 - 0.39 (m, 4H); 未观察到 1H (OH)。
101	MS m/z 420.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.77 (br d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.74 (br d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.03 (s, 3H); 未观察到 1H (OH)。
103	MS m/z 420.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.64 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 3H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
104	MS m/z 420.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 - 8.50 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76-7.74 (br s, 2H), 7.55 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 3H), 3.22-3.11 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。

[0943]

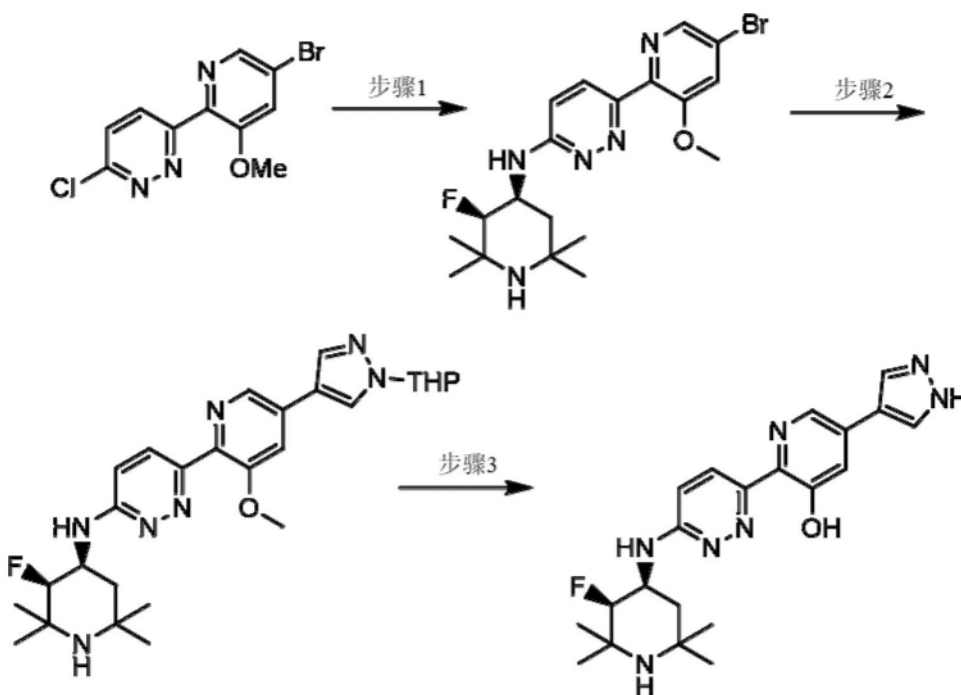
化合物	数据
105	MS m/z 418.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
106	MS m/z 434.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.54 - 8.52 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.67 - 3.49 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
115	MS m/z 417.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.43 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 14.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.46 (五重峰, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.18 (五重峰, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
116	MS m/z 401.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.81 (dd, $J=11.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.67 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.28 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.97-2.14 (m, 1H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
119	MS m/z 352.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); 未观察到 3H (OH 和 2 NH)。
120	MS m/z 434.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 3H), 1.86 (五重峰, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。

[0944]

化合物	数据
121	MS m/z 366.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.59 (s, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 4.62 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.10 - 1.08 (m, 6H); 未观察到 3H (OH 和 2 NH)。
122	MS m/z 448.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.71 - 3.53 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 未观察到 3H (OH、NH 和一个 CH, 与溶剂残余峰重叠)
123	MS m/z 364.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.15 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.73 (br d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 4H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.71 - 0.63 (m, 2H); 未观察到 3H (OH 和 2 NH)。
124	MS m/z 416.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.49 - 8.44 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 11.4, 12.7 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
126	MS m/z 416.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 4.81 (br dd, J = 14.2, 2.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 14.3, 11.9 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 6H); 未观察到 2H (1 OH, 1 NH)。
129	MS m/z 381.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 1.05-1.16 (m, 1H), 0.77-0.89 (m, 2H), 0.58-0.67 ppm (m, 2H); 未观察到 2H。

化合物	数据
131	MS m/z 402.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.51 - 8.47 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.42 (br d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); 未观察到 3H (OH 和 2 NH)。
132	MS m/z 352.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 1.86 (五重峰, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); 未观察到 3H (OH 和 2 NH)。

[0946] 实施例9:化合物8的制备



[0948] 步骤1: 在 N_2 气氛下, 在 $80^\circ C$ 下, 将3-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-6-氯-哒嗪(590mg, 1.97mmol)、(±)-顺式-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺(5.0g, 28.7mmol)和NaI(383g, 2.56mmol)的混合物搅拌过夜。冷却至室温后, 将混合物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-10% MeOH梯度洗脱进行纯化, 以得到6-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-N-(3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺(150mg, 17%产率)。MS m/z 438.0, 440.0 $[M+H]^+$ 。

[0949] 步骤2: 向在DMF/ H_2O (4mL/1mL) 中的6-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-N-(3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺(150mg, 0.34mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(121mg, 0.44mmol)和 K_2CO_3 (118mg, 0.86mmol)的混合物, 添加Pd(dppf) Cl_2 (25mg, 0.034mmol)。将反应混合物在 N_2 气氛下在 $95^\circ C$ 下搅拌8h。将混合物倒在冰水上, 并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-20% MeOH梯度洗脱进行纯化, 以得到(±)-N-(3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6-(3-甲氧基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-

2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哒嗪-3-胺(90mg,52%产率)。MS m/z 510.3[M+H]⁺。

[0950] 步骤3:向在DCM(1.0mL)中的N-(3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6-(3-甲氧基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哒嗪-3-胺(90mg,0.18mmol)溶液,添加BBr₃(在DCM中1.0M,5mL)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩,并且将残余物与冰水混合,用Na₂CO₃水溶液中和,并且用DCM萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC纯化,以得到2-(6-(((3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚(30mg,41%产率)。MS m/z 412.9[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 13.20 (s, 1H), 13.16 (s, 1H), 8.64 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.61 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.80-5.92 (m, 1H), 4.39 (dd, J=52.3, 9.3Hz, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.54 (t, J=12.3Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); 未观察到1H (OH或NH)。

[0951] 使用以上针对实施例9所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

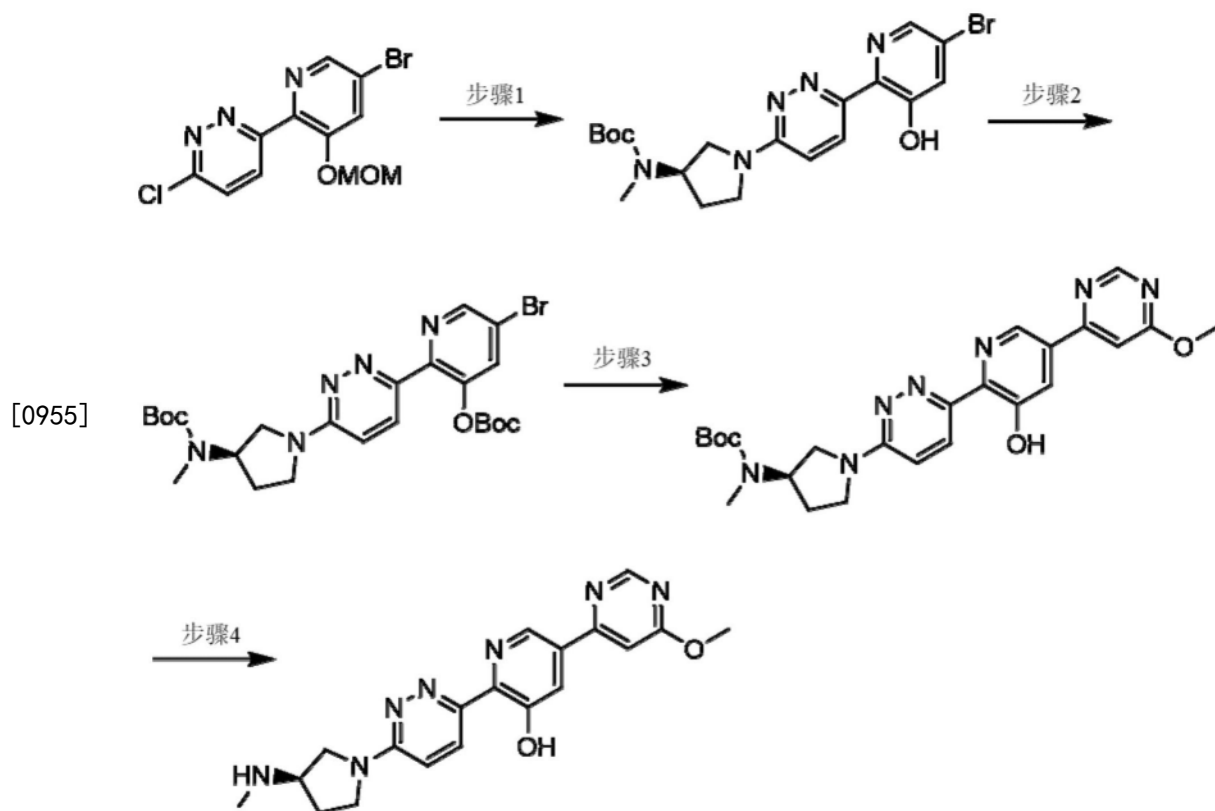
化合物	数据
2	MS m/z 408.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.91 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.96 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.60 (s, 6H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
13	MS m/z 422.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 13.71 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.00-5.16 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.74 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.63 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)。

[0952]

化合物	数据
16	MS m/z 412.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 6H), 1.25 (s, 6H); 未观察到 4H (OH 和 NH)。
19	MS m/z 429.7 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ : 13.74 (br s, 1H), 8.37-8.50 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 6.55 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.83-5.03 (m, 1H), 4.53 (d, J=51.6 Hz, 1H), 2.67-2.90 (m, 1H), 1.78 (br dd, J=12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.58 (br t, J=12.5 Hz, 1H), 1.33 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.16 (br s, 6H)。

[0953]

[0954] 实施例10:化合物70的制备



[0956] 步骤1: 将3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氯-哒嗪(160mg, 0.48mmol)、N-甲基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.6mmol)、DMSO(1.2mL)和DIPEA(0.32mL, 1.8mmol)在100℃下加热过夜。将反应混合物在H₂O与EtOAc之间分配。将有机层用H₂O、然后用盐水回洗。将有机层经MgSO₄干燥, 并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的10%-30%EtOAc梯度洗脱进行纯化, 以产生呈白色固体的N-[(3R)-1-[6-(5-溴-3-羟基-2-吡啶基)哒嗪-3-基]吡咯烷-3-基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(149mg, 68%产率)。¹H NMR(丙酮-d₆) δ: 14.14(s, 1H), 8.42(d, J=9.5Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.25(d, J=9.5Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 3.80-3.95(m, 2H), 3.50-3.70(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.28(m, 2H), 1.49(s, 9H)。

[0957] 步骤2: 将N-[(3R)-1-[6-(5-溴-3-羟基-2-吡啶基)哒嗪-3-基]吡咯烷-3-基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(115mg, 0.25mmol)、Boc₂O(130mg, 0.58mmol)、DCM(1.5mL)和DMAP晶体在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩, 通过硅胶柱色谱法用在DCM中的10%-40%EtOAc梯度洗脱进行纯化, 以提供呈白色固体的[5-溴-2-[6-[(3R)-3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]-3-吡啶基]叔丁基碳酸酯(142mg, 100%产率)。¹H NMR(丙酮-d₆) δ: 8.68(s, 1H), 8.10(d, J=9.5Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 6.98(d, J=9.5Hz, 1H), 4.90-5.00(m, 1H), 3.80-3.95(m, 2H), 3.50-3.70(m, 2H), 2.88(s, 3H), 2.28(m, 2H), 1.55(s, 9H), 1.48(s, 9H)。

[0958] 步骤3: 将乙酸钾(100mg, 1.0mmol)在氩气下在180℃下干燥10min, 然后冷却至室温。添加[5-溴-2-[6-[(3R)-3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]-3-吡啶基]叔丁基碳酸酯(60mg, 0.11mmol)、双(频哪醇合)二硼(38mg, 0.15mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM络合物(10mg, 0.012mmol)和1,4-二噁烷(1mL)。将其在100℃下加热过夜。添加4-氯-6-甲氧基嘧啶(22mg, 0.15mmol)、更多Pd(dppf)Cl₂-DCM络合物(10mg, 0.012mmol)和K₂CO₃(在

H₂O中2M, 0.5mL, 1mmol)。将其在90℃下加热过夜。然后将反应混合物在DCM与水之间分配。将有机层经MgSO₄干燥, 浓缩, 并且通过硅胶柱色谱法用在DCM中的10%-20%丙酮梯度洗脱进行纯化, 随后进行醚研磨, 以产生呈灰白色固体的N-[(3R)-1-[6-[3-羟基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]吡咯烷-3-基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(17mg, 32%产率)。MS m/z 480.3[M+H]⁺。

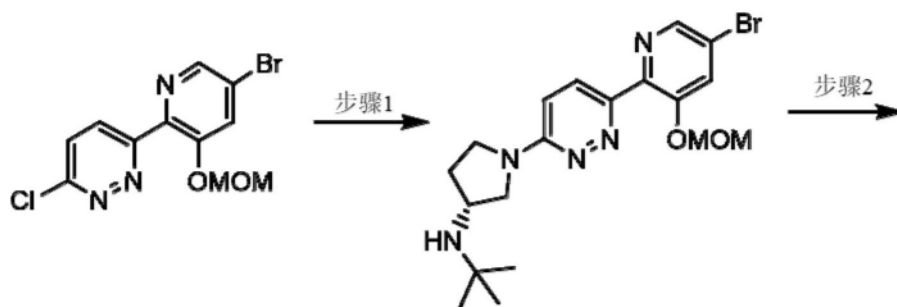
[0959] 步骤4: 将N-[(3R)-1-[6-[3-羟基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]吡咯烷-3-基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(17mg, 0.035mmol)、DCM(0.5mL)和三氟乙酸(0.5mL, 7mmol)在室温下搅拌1小时。通过氮气流去除溶剂。然后将混合物在NaHCO₃水溶液与DCM之间分配。将有机层经MgSO₄干燥, 并且浓缩, 以提供呈灰白色固体的5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[6-[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基]吡啶-3-酚(14mg, 100%产率)。MS m/z 380.2[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ: 8.84(m, 2H), 8.52(d, J=10Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.23(d, J=10Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 3.82(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.40-3.50(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.34(m, 1H), 2.03(m, 1H)。

[0960] 使用以上针对实施例10所述的程序, 可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物, 从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

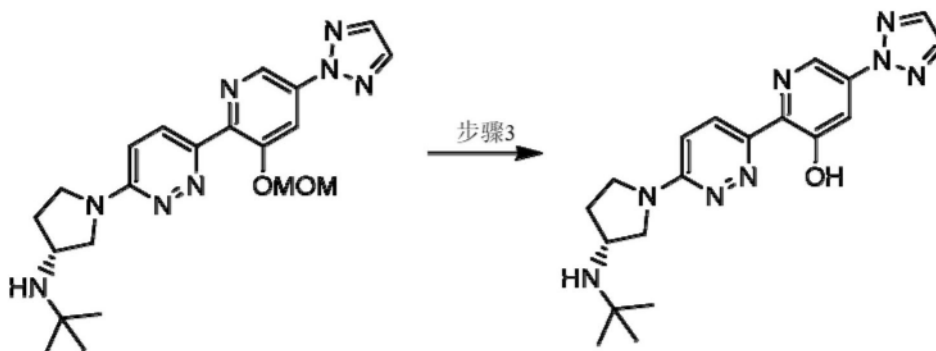
[0961]

化合物	数据
14	MS m/z 409.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.45-5.56 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); 未观察到 2H (OH 和 NH)。
25	MS m/z 457.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.88 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.27 (br s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.97-5.12 (m, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 1.97-2.16 (m, 2H), 1.68 (br d, $J=12.8$ Hz, 6H), 1.57 (br d, $J=14.0$ Hz, 6H), 未观察到 2 NH 和 1 OH, 观察到来自 HCOOH 的 2H。
30	MS m/z 422.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 - 8.58 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=1.53$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, $J=9.77$ Hz, 1H), 4.10 - 4.30 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 - 3.95 (m, 1H), 3.76 - 3.77 (m, 1H), 3.51 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.50 (m, 1H), 2.49 - 2.52 (m, 1H), 2.05 - 2.25 (m, 1H), 1.35 (s, 9H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
77	MS m/z 353.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.45-8.57 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 9.5$, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
80	MS m/z 339.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.79 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.06 -2.04 (m, 1H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。

[0962] 实施例11:化合物24的制备



[0963]



[0964] 步骤1:向在DMF (1.2mL) 中的 (3R) -N-叔丁基吡咯烷-3-胺二盐酸盐 (200mg, 0.92mmol) 悬浮液,添加DBU (560mg, 3.68mmol)。将反应混合物在40°下搅拌10min直到形成澄清的溶液。然后添加入在THF (1.0mL) 中的3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氯-哒嗪 (200mg, 0.60mmol)。将混合物在40℃下搅拌24h。将混合物在EtOAc与水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,然后浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用在DCM中的0-20%MeOH梯度洗脱,以提供 (3R) -1-[6-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-N-叔丁基-吡咯烷-3-胺 (190mg, 73%产率)。MS m/z 436.1, 438.1 [M+H]⁺。

[0965] 步骤2:在干燥的有螺旋盖的打兰小瓶中装入Me₄tBu-XPhos (22mg, 0.045mmol) 和 Pd₂dba₃ (26mg, 0.029mmol), 随后装入无水甲苯 (1.0mL) 和1,4-二噁烷 (0.2mL)。将小瓶排空并且用氩气回填3次,并且然后置于预热的铝块 (110℃) 上,并且轻轻搅拌5min。单独地,为第二螺旋盖装配隔垫盖,用氩气吹扫,并且装入 (3R) -1-[6-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-N-叔丁基-吡咯烷-3-胺 (190mg, 0.44mmol)、2H-三唑 (45mg, 0.65mmol) 和 K₃PO₄ (220mg, 1.0mmol)。将第二小瓶中的反应混合物用氩气鼓泡1分钟,此后通过注射器将来自第一小瓶的催化剂溶液添加到第二小瓶中。将反应器皿置于预热的铝块 (110℃) 上,并且将反应混合物搅拌3h。将粗反应混合物冷却至室温,转移至分液漏斗,用1:1饱和Na₂CO₃水溶液/盐水 (1.5mL) 稀释,并且用EtOAc萃取。将合并的萃取物经MgSO₄干燥并且浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-20%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供 (3R) -N-叔丁基-1-[6-[3-(甲氧基甲氧基)-5-(三唑-2-基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]吡咯烷-3-胺 (130mg, 70%产率)。MS m/z 425.5 [M+H]⁺。

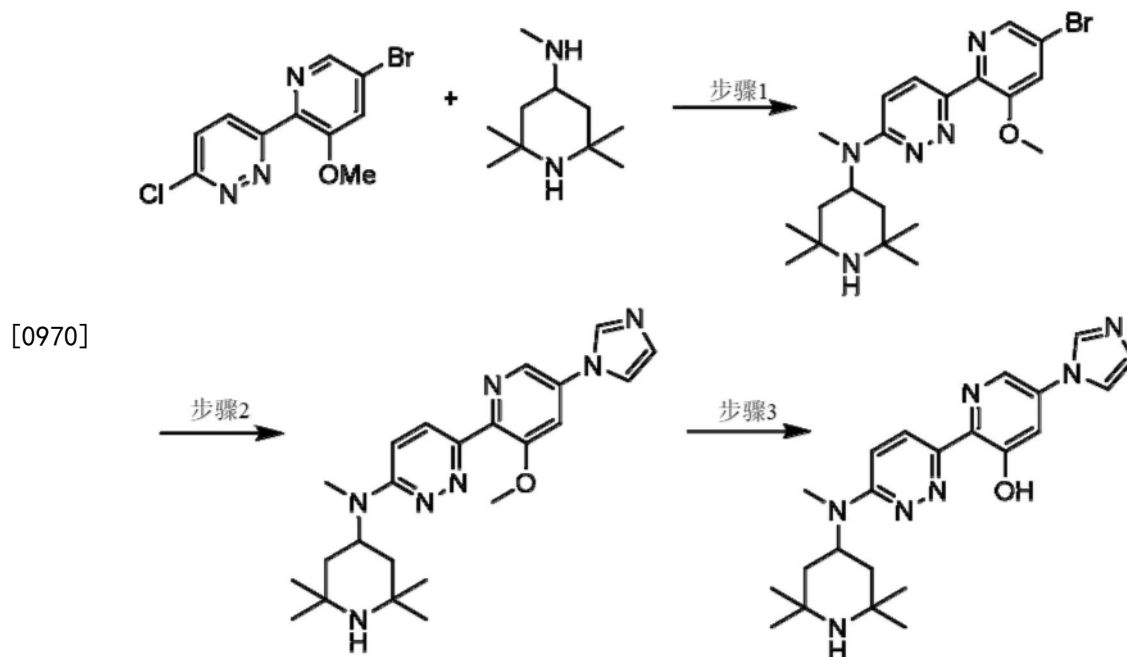
[0966] 步骤3:将在二噁烷中的 (3R) -N-叔丁基-1-[6-[3-(甲氧基甲氧基)-5-(三唑-2-基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]吡咯烷-3-胺 (130mg, 0.31mmol) 和HCl (4N, 1.0mL) 的混合物在35℃下搅拌2h。将粗混合物浓缩,并且通过反相柱色谱法用0-100%CH₃CN/水 (0.1% TFA) 的梯度洗脱进行纯化,以提供所希望的产物。将合并的固体用在MeOH (5mL) 中的1.5M HCl处理,并且蒸发溶剂,以提供呈黄色固体的2-{6-[(3R)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-

基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚(95mg,68%产率)。MS m/z 381.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : ppm 1.51 (s, 9H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 3.75-3.77 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 4.25-4.39 (m, 1H), 7.40-7.42 (d, $J=9.77$ Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 3H), 8.63-8.65 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H)。

[0967] 使用以上针对实施例11所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
[0968] 128	MS m/z 365.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.34 (br d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.94 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 1H), 1.98 (dd, $J=11.0, 7.3$ Hz, 1H), 0.82-0.94 (m, 1H), 0.56-0.66 (m, 2H), 0.32-0.45 ppm (m, 2H); 未观察到 2H。

[0969] 实施例12:化合物15的制备



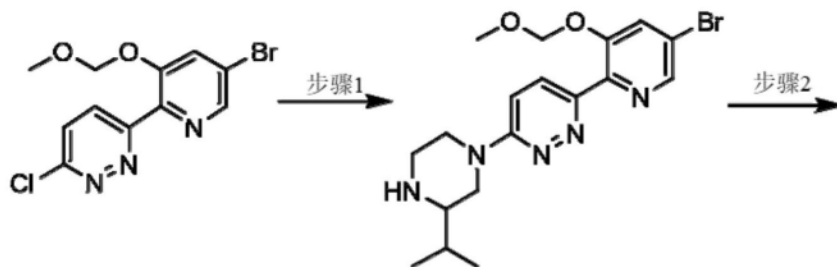
[0971] 步骤1:向在DMF (10mL) 中的3-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-6-氯-哒嗪(1.6g, 5.33mmol)溶液,添加N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺(8g,47.1mmol)和NaI(1.3g,8.6mmol)。将反应混合物在 N_2 气氛下在70℃下搅拌16h,然后冷却至室温,在 N_2 流下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-20%MeOH梯度洗脱进行纯化,以得到6-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺(0.9g,39%产率)。MS m/z 434.2,436.2 $[M+H]^+$ 。

[0972] 步骤2:将在密封管中,将在10mL DMF中的3-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-6-[(3-氟-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)氧基]哒嗪(300mg,0.69mmol)、咪唑(103mg,1.52mmol)、乙酰丙酮铁(III)(73mg,0.21mmol)、CuI(13mg,0.07mmol)和 CS_2CO_3 (563mg,1.73mmol)的混合物在100℃下搅拌24h。冷却至室温后,将混合物过滤,并且将滤液与冰水混合,并且用EtOAc

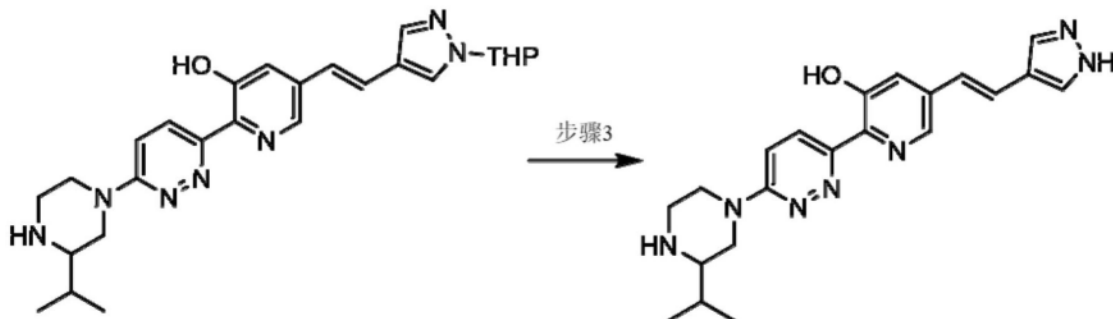
萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并且通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-30%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供3-(5-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-((3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)哒嗪(90mg,31%产率)。MS m/z 422.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0973] 步骤3:向在DCM(1.0mL)中的6-(5-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺(90mg,0.21mmol)溶液,添加 BBr_3 (在DCM中1.0M,5mL),并且将反应在50℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并且浓缩,并且将残余物与冰水混合,用 Na_2CO_3 水溶液中和,并且用DCM萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC纯化以得到5-(1H-咪唑-1-基)-2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}吡啶-3-酚(17mg,20%产率)。MS m/z 408.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(甲醇- d_4) δ : 8.51(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 8.49(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.32(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.23(s, 1H), 5.19-5.35(m, 1H), 3.07(s, 3H), 1.64-1.84(m, 4H), 1.49(s, 6H), 1.34(s, 6H); 未观察到2H(OH和NH)。

[0974] 实施例13:化合物130的制备



[0975]



[0976] 步骤1:将3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-氯-哒嗪(2.0g,6.05mmol)、2-异丙基哌嗪(956.0mg,7.08mmol)、ACN(10mL)和DBU(2.0g,12.9mmol)的混合物在60℃下搅拌16h。冷却后,将混合物在EtOAc与水之间分配。将有机相用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-10%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-(3-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪(1.51g,58.9%产率)。MS m/z 422.1,424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0977] 步骤2:将3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-(3-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪(80.0mg,0.2mmol)、1-甲基-4-乙烯基-吡啶(150mg,0.36mmol)、 Pd_2dba_3 (25mg,0.02mmol)、三叔丁基磷四氟硼酸盐(25.0mg,0.082mmol)的混合物用氩气鼓泡,然后添加DIEA(100mg,0.74mmol)和甲苯(2.0mL)。将混合物在氩气气氛下在110℃下搅拌2h。冷却后,将混合物在EtOAc与水之间分配。将水相用EtOAc萃取(2次)。将合并的有机相用盐水洗涤,经 MgSO_4 干

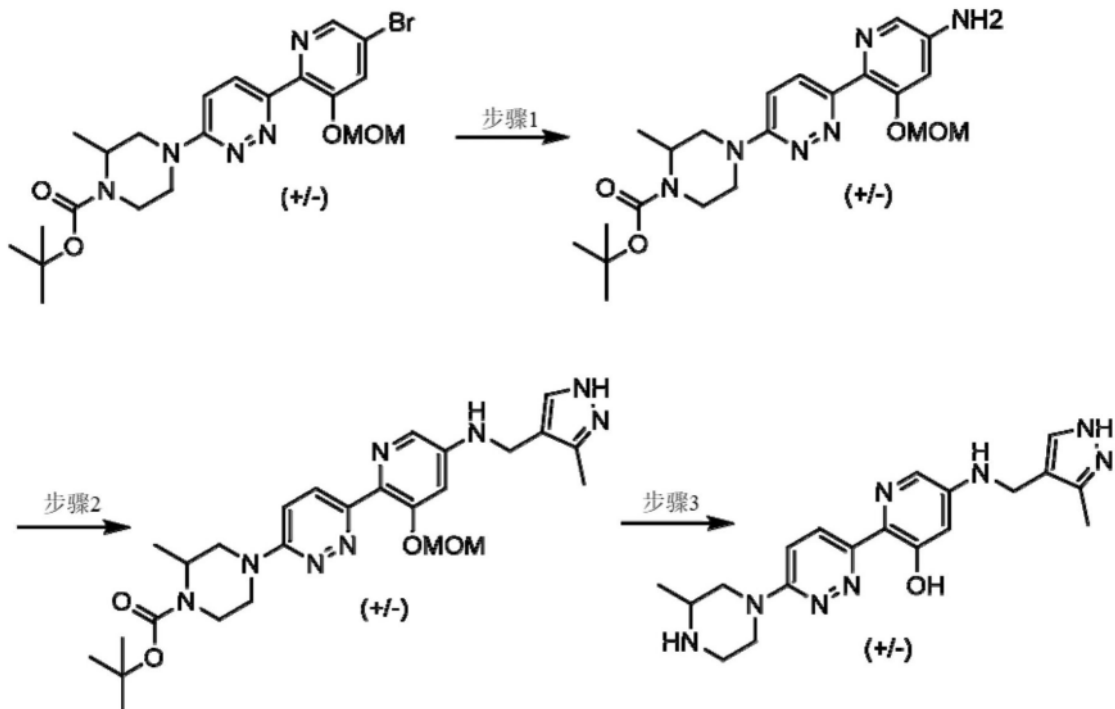
干燥,然后浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-10%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供呈澄清油状物的2-[6-(3-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(E)-2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚(15mg,9%产率)。MS m/z 476.5[M+H]⁺。

[0978] 步骤3:将2-[6-(3-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[(E)-2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚(15mg,0.03mmol)和HCl(0.5ml,在MeOH中1.4N)的混合物在室温下搅拌1h以提供固体,通过过滤收集所述固体,随后用醚洗涤,以提供2-{6-[3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(E)-2-(1H-吡唑-4-基)乙烯基]吡啶-3-酚;二盐酸盐(5mg,34.1%产率)。MS m/z 392.4[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-*d*₆): δ ppm 1.07-1.09(d,6H),1.55-1.56(m,1H),1.98-2.04(m,1H),3.52-3.57(m,1H),3.75-3.78(m,2H),3.93-3.98(m,1H),6.79-7.06(d,1H),7.20-7.42(d,1H),7.56(s,1H),7.77-7.79(d,1H),7.92(s,2H),8.35(s,1H),8.48-8.49(d,1H),8.84(s,1H),9.10(s,1H)。

[0979] 使用以上针对实施例13所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
[0980] 118	MS m/z 392.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.37 - 1.38 (d, 6H), 3.16 - 3.21 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.61 (m, 2H), 6.96 - 7.0 (d, J=15.87 Hz, 1H), 7.32 - 7.35 (d, J=15.87 Hz, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.51 - 8.53 (d, J=9.77 Hz, 1H), 8.65 (br, s, 1 H), 9.94 (br, s, 1H)。

[0981] 实施例14:化合物108的制备



[0983] 步骤1:将4-[6-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]哒嗪-3-基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.015g,6.098mmol)、叔丁醇钠(1.78g,18.5mmol)、Pd₂dba₃(157mg,0.171mmol)、外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(283mg,0.454mmol)、甲苯(60mL)和

二苯甲酮亚胺 (1.22mL, 7.29mmol) 合并, 用氩气脱气, 并且加热至 80°C 持续 5h。添加羟胺盐酸盐 (1.58g, 22.7mmol)、乙酸钾 (2.98g, 30.4mmol) 和甲醇 (150mL), 并且将反应在 23°C 下搅拌 16h。将反应浓缩, 并且将残余物悬浮在 DCM/MeOH 中并且过滤。将滤液浓缩, 并且将残余物通过硅胶柱色谱法用在 DCM 中的 0-10% MeOH 梯度 (MeOH, 含 2.5% v/v 30% 氢氧化铵水溶液添加剂) 洗脱进行纯化, 以产生 4-(6-(5-氨基-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.97g, 75% 产率)。MS m/z 431.5 $[M+H]^+$ 。

[0984] 步骤2: 将 4-(6-(5-氨基-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (76.2mg, 0.177mmol)、3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (21.6mg, 0.196mmol)、DCM (1.5mL) 和乙酸 (11 μ L) 合并, 并且在室温下搅拌 30min。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (90mg, 0.42mmol), 并且将反应在室温下搅拌 19h。将反应通过少量硅藻土过滤, 用 DCM/MeOH 冲洗。将滤液浓缩, 并且将残余物通过硅胶柱色谱法用在 DCM 中的 0-15% MeOH 梯度 (MeOH, 含 2.5% v/v 30% 氢氧化铵水溶液添加剂) 洗脱进行纯化, 以产生 4-(6-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(((3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 其直接进入下一步骤。

[0985] 步骤3: 将外消旋 4-(6-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(((3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯、DCM (1.0mL)、甲醇 (0.5mL) 和盐酸 (在 Et₂O 中 2.0M, 1mL) 合并, 并且在 50°C 下搅拌 1h。将反应浓缩以产生 2-[6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-5-[[(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基] 氨基] 吡啶-3-酚二盐酸盐 (55.5mg, 69%, 经 2 个步骤)。MS m/z 381.5 $[M+H]^+$; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ : 8.83 (d, J = 10.1Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 10.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.59 (br d, J = 14.6Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.59 (br t, J = 12.7Hz, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.47 (br d, J = 6.4Hz, 3H); 未观察到 4H (3NH 和 OH)。

[0986] 使用以上针对实施例 14 所述的程序, 可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物, 从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

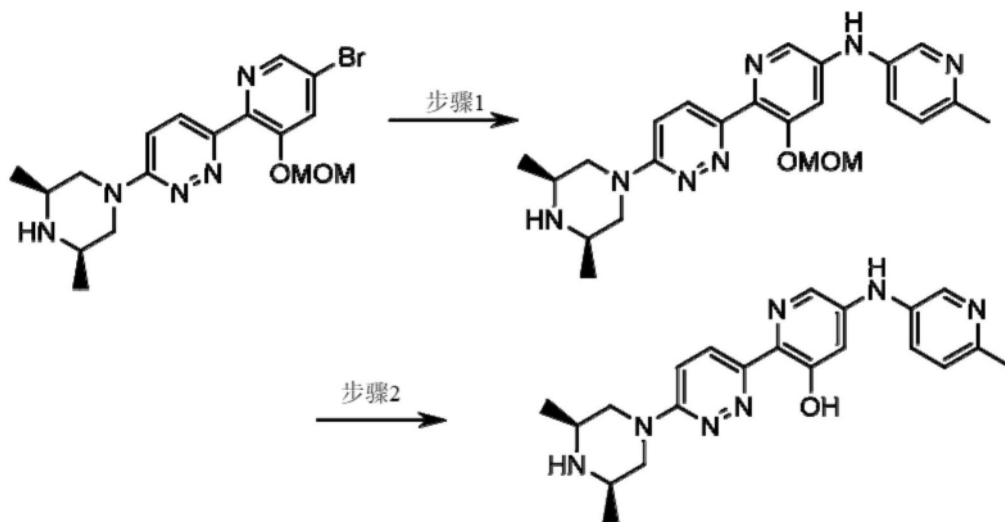
化合物	数据
[0987] 109	MS m/z 378.3 $[M+H]^+$; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.83-8.91 (m, 2H), 8.63-8.70 (m, 1H), 8.16 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.59 (br d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.44-3.63 (m, 4H), 3.26-3.31 (m, 1H), 1.46 (br d, J = 6.7 Hz, 3H); 未观察到 3H (2 NH 和 OH)。

[0988]

化合物	数据
110	MS m/z 378.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 (s, 1H), 8.82-8.91 (m, 2H), 8.72 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.01 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.58 (br d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.45-3.64 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 1H), 1.46 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
111	MS m/z 378.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.83-8.95 (m, 3H), 8.15 (br d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.58 (br d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 3.45-3.65 (m, 4H), 3.26-3.32 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
112	MS m/z 428.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.36 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.19-8.26 (m, 1H), 7.98-8.08 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.58 (br d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.44-3.64 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
113	MS m/z 428.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.31 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.28 (br d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.85 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.38 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.18-8.28 (m, 2H), 7.96-8.04 (m, 3H), 6.81 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.54-4.63 (m, 2H), 3.44-3.63 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 1H), 1.47 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。

[0989] 实施例15:化合物125的制备

[0990]



[0991] 步骤1:将3-[5-溴-3-(甲氧基甲氧基)-2-吡啶基]-6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪 (60.0mg, 0.147mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (25.5mg, 0.0441mmol)、 Pd_2dba_3 (13.5mg, 0.0147mmol)、6-甲基吡啶-3-胺 (31.2mg, 0.294mmol)、碳酸铯 (170mg, 0.522mmol) 和1,4-二噁烷 (1.0mL) 合并,用氩气脱气,并且加热至100℃持续16h。将反应浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-30%MeOH梯度 (MeOH, 含2.5% v/v 30%氢氧化铵水溶液添加剂) 洗脱进行纯化,以产生粗产物6-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-胺,其直接进

入下一步骤。MS m/z 436.5 $[M+H]^+$ 。

[0992] 步骤2:将来自步骤1的6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲氧基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-胺和三氟乙酸(4mL)合并,并且在室温下搅拌1h 30min。将反应浓缩,并且将残余物溶解在盐酸(在Et₂O中2.0M,4mL)和甲醇(2mL)的混合物中,然后浓缩以产生2-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-5-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-酚二盐酸盐(25.1mg,2步骤产率37%)。MS m/z 392.5 $[M+H]^+$; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ : 8.98 (d, J=10.1Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.35 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.73 (br dd, J=14.0, 1.8Hz, 2H), 3.58 (ddd, J=10.8, 6.7, 3.5Hz, 2H), 3.19 (dd, J=14.3, 11.9Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.7Hz, 6H); 未观察到3H (2NH和OH)。

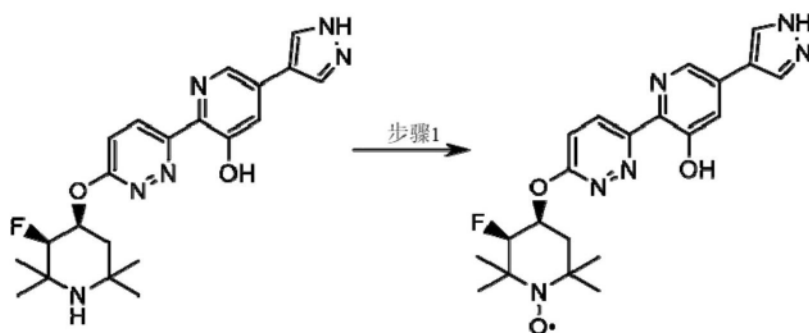
[0993] 使用以上针对实施例15所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
117	MS m/z 364.3 $[M+H]^+$; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.70-8.73 (m, 1H), 8.42-8.47 (m, 2H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (br dd, J = 14.5, 2.9 Hz, 2H), 3.52-3.65 (m, 3H), 3.34-3.40 (m, 2H), 1.48 (d, J=6.7 Hz, 3H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
127	MS m/z 406.5 $[M+H]^+$; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.75 (br d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (br d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.46-3.65 (m, 3H), 3.27-3.42 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.09 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
133	MS m/z 407.5 $[M+H]^+$; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.94 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.76 (br d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.64 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.60 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.38-3.58 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (td, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。

化合物	数据
134	MS m/z 407.5 $[M+H]^+$; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.92 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.19 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.20 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.74 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.62 (br d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.60 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 3H), 2.07 (td, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。

[0996] 实施例16:化合物102的制备

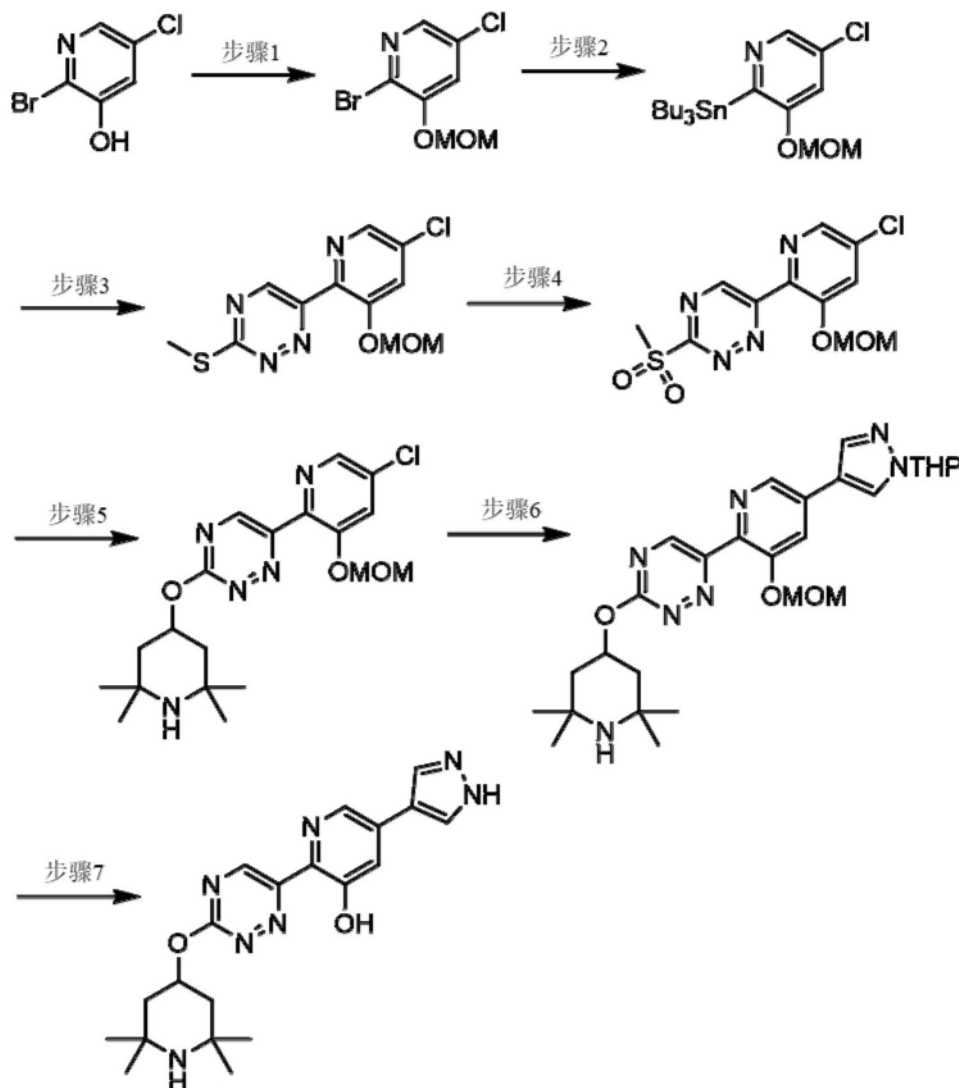
[0997]



[0998] 步骤1:向在二氯甲烷(1.0mL)中的2-[6-[(3R,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基]氧基]噻唑-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚(化合物51,50mg,0.12)悬浮液,添加3-氯过氧苯甲酸(56mg,0.24mmol,75质量%)。将混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物浓缩,并且将产物通过硅胶柱色谱法用在DCM中的0-30%MeOH梯度洗脱进行纯化,以提供呈白色固体的[(3R,4S)-3-氟-4-({6-[3-羟基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]噻唑-3-基}氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基]氧自由基(20.0mg,39%产率)。MS m/z 428.4[M+H]⁺。

[0999] 实施例17:化合物141的制备

[1000]



[1001] 步骤1:将在DMF(100mL)中的2-溴-5-氯吡啶-3-酚(5.0g,24.0mmol,1.)溶液冷却

至0℃。缓慢地添加氢化钠(1.15g, 28.8mmol), 并且允许将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后, 使用注射器缓慢地添加MOM-Cl(2.4mL, 37.0mmol)。允许将混合物升温至室温, 并且然后搅拌2h。将混合物用EtOAc和NH₄Cl稀释。将有机层用水、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并且浓缩。将粗油状物通过硅胶色谱法使用0-40% EtOAc/己烷的梯度进行纯化, 以提供呈白色固体的2-溴-5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(4.2g, 69%产率)。MS m/z 252.2[M+H]⁺。

[1002] 步骤2: 将2-溴-5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(4.2g, 17.0mmol)溶解在甲苯(100mL)中, 并且在氩气下冷却至-30℃。缓慢地添加nBuLi(12.0mL, 19.0mmol), 并且允许将溶液在-30℃下搅拌30min。将三丁基氯化锡(5.9mL, 22.0mmol)缓慢地添加到反应混合物中, 并且允许将溶液升温至室温并且搅拌2h。将小的硅胶垫用10% NEt₃/己烷去活化, 并且使用己烷使锡烷经过此硅胶。浓缩得到呈黄色油状物的5-氯-3-(甲氧基甲氧基)-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(7.7g, 94%产率)。MS m/z 486.4[M+Na]⁺。

[1003] 步骤3: 将装有6-溴-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(2.0g, 9.7mmol)、5-氯-3-(甲氧基甲氧基)-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(5.8g, 13.0mmol)、碘化亚铜(0.37g, 1.9mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.68g, 1.0mmol)的微波小瓶用氩气吹扫, 并且添加二噁烷(15mL)。将小瓶在微波中在120℃下加热1h。将黑色溶液过滤并且在真空下浓缩。将粗油状物通过硅胶色谱法使用70%-100% EtOAc/己烷的梯度进行纯化, 以提供呈黄色油状物的6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(1.8g, 62%产率), 使其在静置中结晶。MS m/z 299.3[M+H]⁺。

[1004] 步骤4: 向在CH₂Cl₂(10mL)中的6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(0.6g, 2.0mmol, 1.0当量)溶液, 缓慢地添加干m-CPBA(0.76g, 4.4mmol, 2.2当量), 并且将反应在室温下搅拌4h。将粗混合物直接通过硅胶色谱法使用0-100% EtOAc/己烷的梯度进行纯化, 以提供呈黄色固体的6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪(0.35g, 53%产率)。MS m/z 331.2[M+H]⁺。

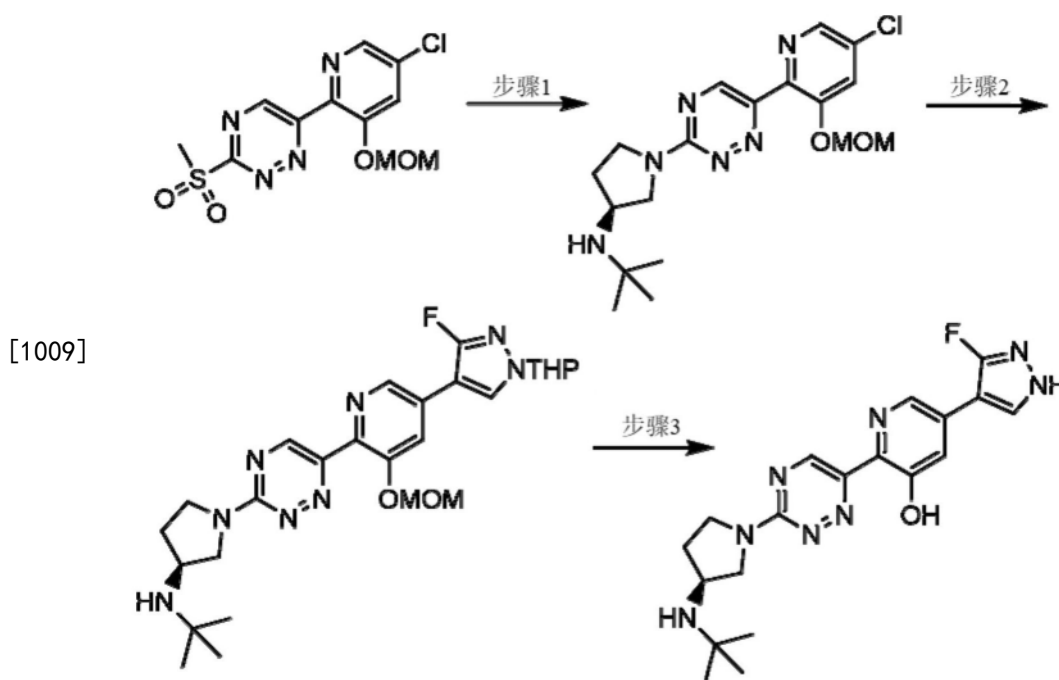
[1005] 步骤5: 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酚(0.17g, 1.06mmol)溶解在THF(3.0mL)中, 并且在Ar下冷却至0℃。将LiOtBu(0.85mL, 0.85mmol, 在THF中1.0M)逐滴添加到反应混合物中, 并且允许在0℃下搅拌20min。向单独的小瓶中添加6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪(0.14g, 0.42mmol, 1.0当量), 溶解在THF(3.0mL)中并且冷却至0℃。将醇盐溶液(第一小瓶)逐滴添加到含有砒的小瓶(第二小瓶)中, 并且将反应在0℃下搅拌45min。将溶液用EtOAc稀释并且用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗混合物通过硅胶色谱法使用0-30% MeOH/CH₂Cl₂的梯度进行纯化, 以提供呈黄色固体的6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-3-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)-1,2,4-三嗪(0.12g, 70%产率)。MS m/z 408.5[M+H]⁺。

[1006] 步骤6: 向小瓶中装入6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-3-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)-1,2,4-三嗪(0.07g, 0.17mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.08g, 0.29mmol, 1.5当量)、XPhos Pd G3(0.02g, 0.08mmol)、K₂CO₃(0.07g, 0.58mmol)、二噁烷(5mL)、水(1mL), 并且用氩气吹扫。将混合物在100℃下搅拌1h。一旦冷却和浓缩, 就将混合物通过硅胶柱色谱法用0-25% MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱进行纯化, 以提供呈橙色油状物的6-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)-1,2,

4-三嗪 (0.08g, 89% 产率)。MS m/z 524.6 $[M+H]^+$ 。

[1007] 步骤7: 向在 MeOH (1mL) 中的 6- (3- (甲氧基甲氧基) -5- (1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑-4-基) 吡啶-2-基) -3- ((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基) -1,2,4-三嗪 (0.08g, 0.15mmol) 溶液, 逐滴添加 4.0M HCl/二噁烷 (0.5mL), 并且允许将反应在室温下搅拌 1h。将混合物浓缩, 并且通过硅胶柱色谱法用 0-30% MeOH/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱进行纯化, 以提供呈黄色固体的作为 HCl 盐的 5- (1H-吡唑-4-基) -2- {3- [(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 氧基] -1,2,4-三嗪-6-基} 吡啶-3-酚 (0.05g, 0.13mmol, 84% 产率)。MS m/z 396.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 5.78 (br, s, 1H), 2.52 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 1.94 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 未观察到 3H (2NH 和 OH)。

[1008] 实施例18: 化合物145的制备



[1010] 步骤1: 将 6- (5-氯-3- (甲氧基甲氧基) 吡啶-2-基) -3- (甲基磺酰基) -1,2,4-三嗪 (0.16g, 0.48mmol) 和 (S)-N- (叔丁基) 吡咯烷-3-胺 (0.09g, 0.60mmol) 溶解在 DMF (4mL) 中, 并且添加 NEt_3 (0.7mL, 4.8mmol)。将混合物在室温下搅拌 2h。去除溶剂, 并且将粗混合物通过硅胶柱色谱法用 0-20% MeOH/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱进行纯化, 以提供呈黄色油状物的 (S)-N- (叔丁基) -1- (6- (5-氯-3- (甲氧基甲氧基) 吡啶-2-基) -1,2,4-三嗪-3-基) 吡咯烷-3-胺 (0.04g, 52% 产率)。MS m/z 393.4 $[M+H]^+$ 。

[1011] 步骤2: 向含有 (S)-N- (叔丁基) -1- (6- (5-氯-3- (甲氧基甲氧基) 吡啶-2-基) -1,2,4-三嗪-3-基) 吡咯烷-3-胺 (0.05g, 0.13mmol)、3-氟-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1H-吡咯 (0.06g, 0.20mmol)、XPhos Pd G3 (0.01g, 0.03mmol) 和 K_2CO_3 (0.05g, 0.38mmol, 3.0 当量) 的小瓶中, 添加二噁烷 (5mL)、水 (1mL), 并且将小瓶用氩气吹扫。将混合物在 100°C 下搅拌 1h。一旦冷却和浓缩, 就将混合物通过硅胶柱色谱法用 0-25% MeOH/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱进行纯化, 以提供呈橙色油状物的 (3S)-N- (叔丁基) -1- (6- (5- (3-氟-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3- (甲氧基甲氧基) 吡啶-2-基) -1,2,4-三嗪-3-基) 吡咯烷-3-胺 (0.04g, 52% 产率)。MS m/z 527.6 $[M+H]^+$ 。

[1012] 步骤3:向含有在MeOH(1mL)中的(3S)-N-(叔丁基)-1-(6-(5-(3-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)吡咯烷-3-胺(0.04g,0.07mmol)的小瓶,逐滴添加4.0M HCl/二噁烷(0.5mL),并且将溶液在室温下搅拌1h。将溶液浓缩,并且通过硅胶柱色谱法用0-30%MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱进行纯化,以提供呈黄色固体的2-{3-[(3S)-3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-酚(0.01g,47%产率)。MS *m/z* 399.5 [M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-*d*₄) δ: 9.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.11 (t, J=9.5Hz, 1H), 3.94 (t, J=11.0Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.31 (s, 9H); 未观察到3H(10H, 2NH)。

[1013] 使用以上针对实施例18所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

[1014]

化合物	数据
135	MS <i>m/z</i> 409.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ: 9.43 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 5.50-5.36 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.02 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 1.65 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); 未观察到 3H (2NH 和 OH)。
136	MS <i>m/z</i> 381.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.39 (s, 2H), 9.18-9.31 (m, 1H), 9.06-9.18 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.78-3.96 (m, 2H), 3.55-3.77 (m, 1H), 2.26-2.47 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)
137	MS <i>m/z</i> 398.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.39-9.47 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.29-9.34 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 4.01-4.23 (m, 2H), 3.79-4.01 (m, 2H), 3.56-3.74 (m, 1H), 2.25-2.47 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。
139	MS <i>m/z</i> 413.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 4.70-4.90 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 6H), 1.48 (s, 6H); 未观察到 4H (3 NH 和 OH)。

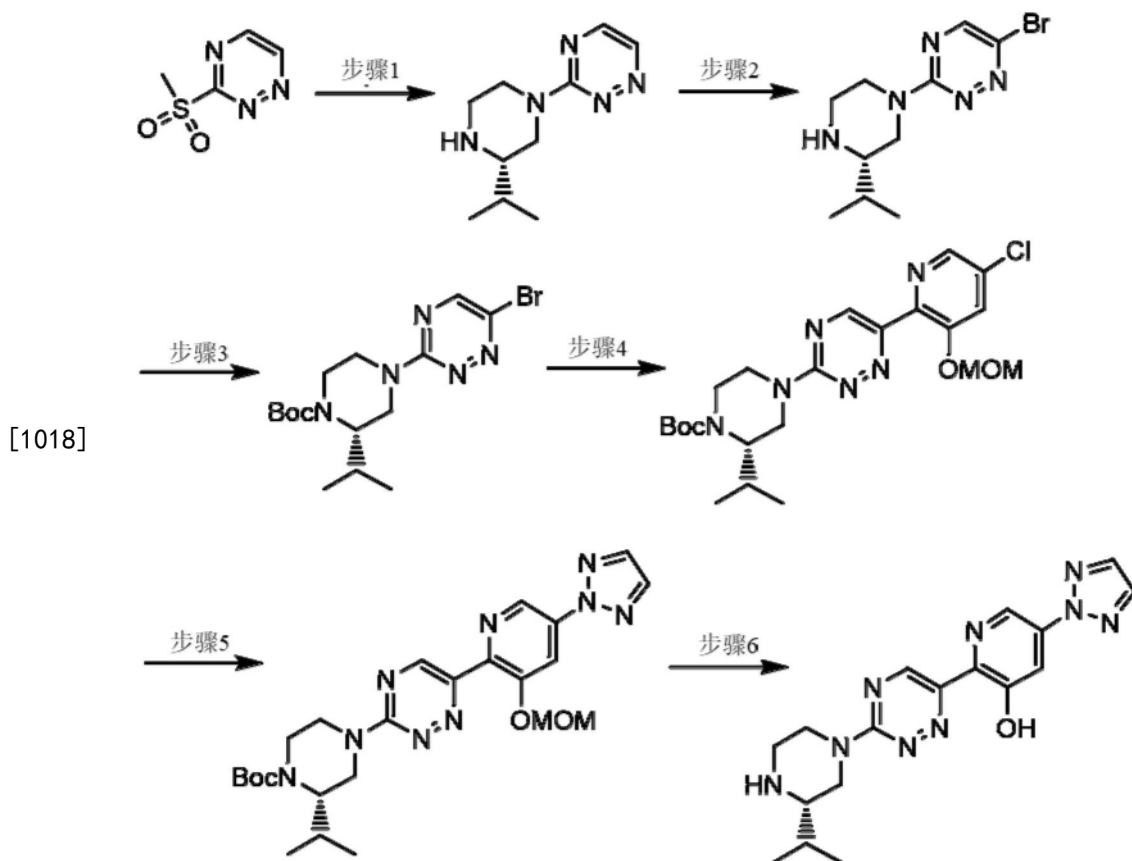
[1015]

化合物	数据
140	MS m/z 430.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.27 (s, 6H); 未观察到 3H (2 NH 和 OH)。
142	MS m/z 426.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.31 (s, 1H), 8.81 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79-7.96 (m, 2H), 5.18-5.40 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.98 (t, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.44 (s, 6H)。
143	MS m/z 427.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.15 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36-7.56 (m, 1H), 6.69 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.07-5.35 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.21 (s, 6H); 未观察到 1 H (NH)。
146	MS m/z 475.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.36 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
147	MS m/z 470.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.54 (s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.83 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=24.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.29-4.44 (m, 1H), 4.14-4.28 (m, 1H), 3.91-4.13 (m, 2H), 3.74-3.90 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.26-2.53 (m, 1H), 1.53 (s, 9H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
148	MS m/z 473.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.54 (s, 1H), 9.06 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=28.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.28-4.42 (m, 1H), 4.12-4.26 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.12 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.29-2.52 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.49 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 未观察到 2H (NH 和 OH)。
149	MS m/z 433.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.71-12.29 (m, 1H), 9.28-9.39 (m, 1H), 8.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.18 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.46 (br t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (s, 2H)。
150	MS m/z 433.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.71-12.29 (m, 1H), 9.28-9.39 (m, 1H), 8.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.18 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.46 (br t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (s, 2H)。

[1016]

化合物	数据
151	MS m/z 421.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.72-3.50 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (s, 4H), 2.39 (s, 3H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
152	MS m/z 339.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.21 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.24 (s, 3H)。
153	MS m/z 417.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.04 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.64 (s, 6H)。
155	MS m/z 449.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.08 (s, br, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.71-4.52 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
157	MS m/z 431.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.03 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.80-4.61 (m, 2H), 4.61 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 13.0$ Hz, 3H), 3.12 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.06 (s, br, 1H), 0.73-0.64 (m, 2H), 0.55 (s, br, 1H), 0.46 (s, 1H); 未观察到 3H (1 OH, 2 NH)。
158	MS m/z 447.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.98 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 13.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 4H), 2.75 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.13 (br s, 1H), 0.89-0.81 (m, 1H), 0.53-0.44 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 1H), 0.29-0.26 (m, 1H)。

[1017] 实施例19:化合物156的制备



[1019] 步骤1:向含有在DMF (200mL) 中的3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪 (3.0g, 18.8mmol) 和(S)-2-异丙基哌嗪的双-TFA盐 (7.33g, 22.6mmol) 的烧瓶中添加NEt₃ (26mL, 187.0mmol), 并且将反应在室温下搅拌12h。去除溶剂, 并且将粗混合物通过硅胶柱色谱法用0-30% MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱进行纯化, 以提供呈棕色固体的(S)-3-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪 (1.8g, 46%产率)。MS m/z 208.3[M+H]⁺

[1020] 步骤2:向在甲醇 (25mL) 和水 (100mL) 的混合物中的(S)-3-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪 (1.8g, 8.7mmol) 溶液, 逐滴添加溴 (0.7mL, 13.0mmol), 并且将反应在室温下搅拌12h。将混合物在EtOAc与水之间分配, 并且用NaHCO₃、水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗油状物通过硅胶柱色谱法用0-25% MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱进行纯化, 以提供呈深棕色固体的(S)-6-溴-3-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪 (1.7g, 68%产率)。MS m/z 286.2, 288.2[M+H]⁺

[1021] 步骤3:向含有在CH₂Cl₂ (100mL) 中的(S)-6-溴-3-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪 (1.7g, 6.0mmol)、Boc₂O (1.7g, 7.8mmol) 和NEt₃ (2.5mL, 18.0mmol) 的烧瓶, 添加DMAP (0.2g, 1.2mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌12h。将混合物用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法用0-100% EtOAc/己烷的梯度洗脱进行纯化, 以提供呈黄色固体的(S)-4-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-2-异丙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.1g, 90%产率)。MS m/z 386.3, 388.3[M+H]⁺。

[1022] 步骤4:向含有(S)-4-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-2-异丙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.3g, 3.4mmol)、5-氯-3-(甲氧基甲氧基)-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (1.9g, 4.1mmol)、碘化亚铜 (0.1g, 0.7mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.24g, 0.3mmol) 的微波小瓶中添加二噁烷 (20mL),

并且用氩气吹扫。将小瓶在微波中在120℃下加热1h。将粗混合物过滤,浓缩,并且通过硅胶柱色谱法0-100%EtOAc/己烷的梯度洗脱进行纯化,以提供呈黄色固体的(S)-4-(6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-异丙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.8g, 51%产率)。MS m/z 479.3[M+H]⁺。

[1023] 步骤5:向含有Pd₂(dba)₃(0.01g,0.01mmol)、4-MetBuXPhos(0.01g,0.01mmol)的微波小瓶中,添加甲苯(3.0mL)。将小瓶用氩气吹扫,并且在微波中在120℃下加热10min以产生活性催化剂。将(S)-4-(6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-异丙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.06g,0.1mmol)、三唑(0.06g,0.2mmol)、K₃PO₄(0.3g,1.4mmol)和甲苯(3mL)在单独的小瓶中混合,并且用氩气吹扫。将催化剂溶液通过注射器添加到此小瓶中,并且然后在微波中在120℃下加热1h。去除溶剂,并且将粗混合物通过硅胶柱色谱法0-100%EtOAc/己烷的梯度洗脱进行纯化,以提供呈黄色油状物的(S)-2-异丙基-4-(6-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.04g,72%产率)。MS m/z 512.4[M+H]⁺。

[1024] 步骤6:向在MeOH(1mL)中的(S)-2-异丙基-4-(6-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.04g,0.08mmol)溶液,逐滴添加4.0M HCl/二噁烷(0.5mL),并且将反应在室温下搅拌1h。将混合物浓缩,并且通过硅胶柱色谱法用0-30%MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱进行纯化,以提供呈黄色固体的2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚(0.02g,73%产率)。

[1025] MS m/z 368.3[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:9.28(s,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),

[1026] 8.26(s,2H),7.94(d,J=2.0Hz,1H),4.68-4.58(m,2H),3.07(t,J=11.0Hz,2H),2.83(t,J=11.5Hz,1H),2.71(t,J=10.0Hz,2H),2.40(s,br,1H),1.71-1.64(m,1H),0.98(d,J=6.5Hz,6H);未观察到3H(2NH和OH)。

[1027] 使用以上针对实施例19所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

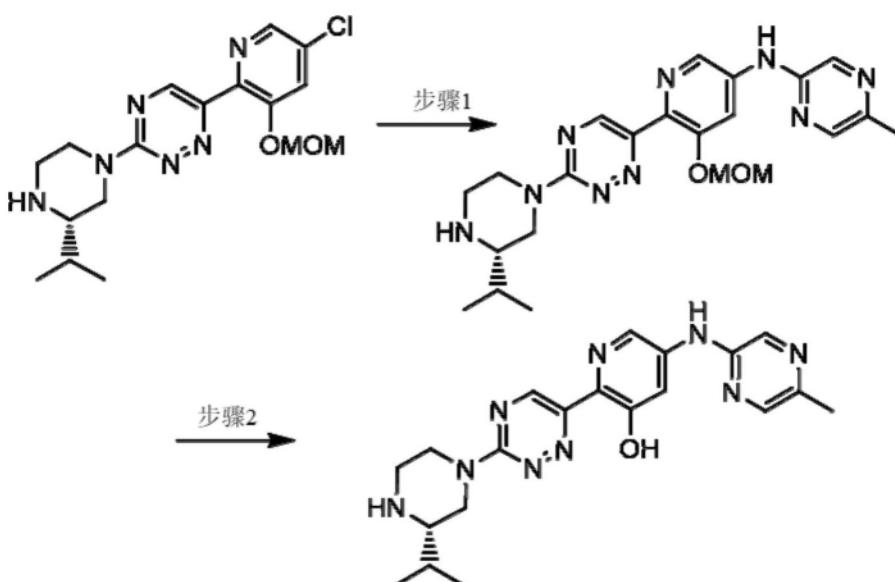
[1028]	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="304 1359 427 1408">化合物</th><th data-bbox="427 1359 1404 1408">数据</th></tr> </thead> </table>	化合物	数据
化合物	数据		

[1029]

化合物	数据
138	MS m/z 382.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.29 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64-8.80 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.46-6.61 (m, 1H), 4.07-4.27 (m, 3H), 3.67-3.91 (m, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。
144	MS m/z 410.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.31 (s, 1H), 8.78-9.01 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59-7.82 (m, 2H), 5.15-5.33 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.01 (t, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.45 (s, 6H)。
159	MS m/z 366.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.95 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.72-0.63 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H)。

[1030] 实施例20:化合物154的制备

[1031]



[1032] 步骤1:向微波小瓶中装入(S)-6-(5-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基)-3-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪(0.03g,0.08mmol)、5-甲基吡啶-2-胺(0.01g,0.13mmol)、 K_2CO_3 (0.04g,0.25mmol)和BrettPhos Pd G3(0.01g,0.01mmol)。然后添加tBuOH(2.0mL),并且将小瓶用氩气吹扫。将反应在微波中在110℃下加热1h。去除溶剂,并且将粗混合物通过硅胶柱色谱法用0-30%MeOH/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱进行纯化,以提供呈深红色油状物的(S)-N-(6-(3-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.02g,60%产率)。MS m/z 452.5 $[M+H]^+$ 。

[1033] 步骤2:向在MeOH(1.0mL)中的(S)-N-(6-(3-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.02g,0.05mmol)溶液,逐滴添加4.0M HCl/二噁烷(0.5mL),并且将混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩,并且通过硅胶柱色谱法用0-30%MeOH/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱进行纯化,以提供呈橙色固体的5-[(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-2-{3-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,4-三嗪-6-基}吡啶-3-酚(0.02g,

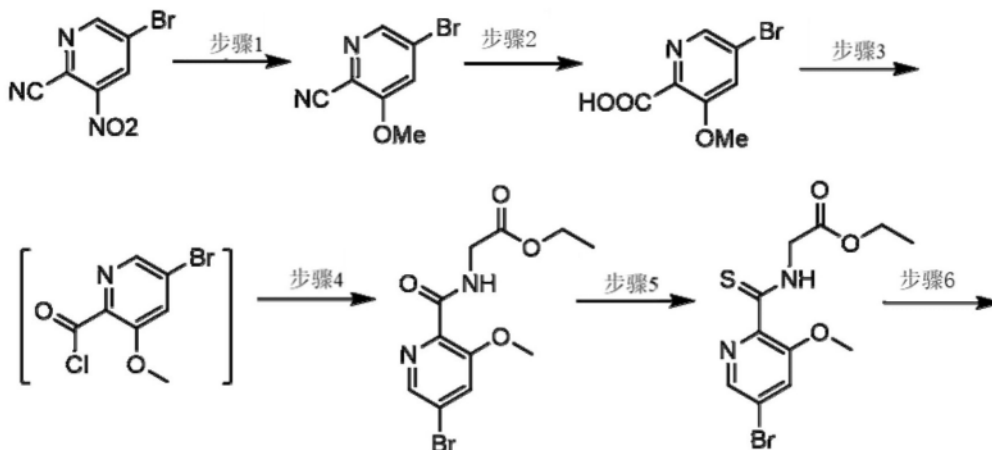
83%产率)。

[1034] MS m/z 408.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.33 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.92 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.11 (d, $J=7.5$ Hz, 6H); 未观察到3H (2NH和OH)。

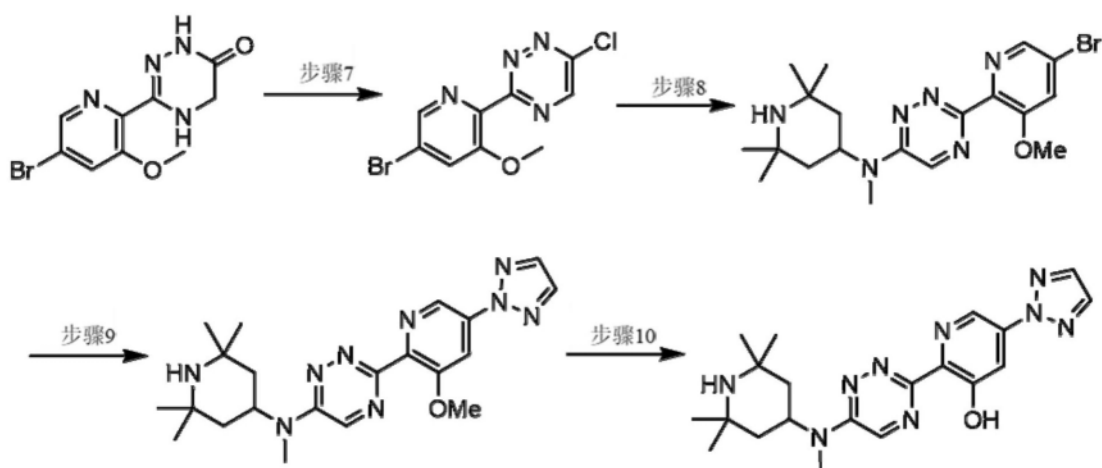
[1035] 使用以上针对实施例20所述的程序, 可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物, 从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
[1036] 160	MS m/z 406.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.02 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.38 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (br s, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.07 (br s, 1H), 0.85-0.76 (m, 1H), 0.49-0.42 (m, 2H), 0.32-0.23 (m, 1H)。

[1037] 实施例21: 化合物161的制备



[1038]



[1039] 步骤1: 向在MeOH(400mL)中的5-溴-3-硝基-吡啶-2-甲腈(45g, 197.37mmol)溶液, 缓慢地添加在MeOH(375mL, 200mmol, 0.5mol/L)中的NaOMe(0.5mol/L)。将混合物在氮气下在75℃下搅拌8小时。去除溶剂以得到粗产物5-溴-3-甲氧基皮考啉腈

(methoxypicolinonitrile), 将其通过硅胶色谱法用0-20% EtOAc/石油醚的梯度洗脱进行纯化, 以得到5-溴-3-甲氧基皮考啉腈 (25.0g, 60% 产率)。MS m/z 210.9, 212.9 $[M+H]^+$ 。

[1040] 步骤2: 将在THF (200.0mL) 中的5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 (25.0g, 117.35mmol) 溶液与在水 (100mL) 中的NaOH (20g, 500.039mmol) 溶液混合。将混合物在70℃下搅拌12小时。将混合物用4N HCl中和, 然后用EtOAc萃取。将有机相经MgSO₄干燥并且浓缩, 以得到5-溴-3-甲氧基皮考啉酸 (23.5g, 87% 产率), 其不经进一步纯化用于下一步骤。MS m/z 231.7, 233.9 $[M+H]^+$ 。

[1041] 步骤3和步骤4: 向在DCM (600.0mL) 中的5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-甲酸 (30g, 129.29mmol) 溶液, 缓慢地添加亚硫酰氯 (47g, 395.06mmol)。将混合物在50℃下搅拌3h, 然后冷却至0℃, 并且将甘氨酸乙酯盐酸盐 (28g, 200.6mmol) 和Et₃N (40g, 395.3mmol) 添加到混合物中。将反应在室温下搅拌16h, 然后浓缩, 并且通过硅胶色谱法用0-20% EtOAc/石油醚的梯度洗脱进行纯化, 以提供 (5-溴-3-甲氧基皮考啉基) 甘氨酸乙酯 (27.5g, 67% 产率)。MS m/z 315.0, 317.0 $[M+H]^+$ 。

[1042] 步骤5: 向在THF (300mL) 中的2-[(5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-羰基) 氨基] 乙酸乙酯 (25g, 78.830mmol) 溶液, 添加劳森试剂 (27.0g, 64.7506mmol)。将混合物在66℃下搅拌16h 直到UPLC显示反应完成。将混合物浓缩, 并且通过硅胶色谱法用0-20% EtOAc/石油醚的梯度洗脱进行纯化, 以提供 (5-溴-3-甲氧基吡啶-2-硫代羰基) 甘氨酸乙酯 (17.5g, 67% 产率)。MS m/z 331.0, 333.3 $[M+H]^+$ 。

[1043] 步骤6: 向在EtOH (300mL) 中的2-[(5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-硫代羰基) 氨基] 乙酸乙酯 (30.0g, 90.04mmol) 溶液, 添加胼 (30.0mL, 898.0mmol)。将混合物在90℃下搅拌5h。去除溶剂, 并且将粗混合物通过硅胶色谱法用50%-100% EtOAc/石油醚的梯度洗脱进行纯化, 以得到3-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6(1H)-酮 (16.7g, 65% 产率)。MS m/z 285.0, 287.0 $[M+H]^+$ 。

[1044] 步骤7: 将3-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6(1H)-酮 (10.0g, 35.08mmol) 和POCl₃ (100mL) 在70℃下加热2.5h。随后使用旋转蒸发器去除POCl₃, 并且将粗产物溶解在EtOAc (200mL) 中, 并且将混合物用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相分离, 经MgSO₄干燥, 并且在真空中去除溶剂。将剩余部分重新溶解在二噁烷 (200mL) 中, 并且将MnO₂ (60g, 690.16mmol) 添加到混合物中。将反应在90℃下搅拌16h。冷却至室温后, 将混合物通过硅藻土过滤, 将滤液浓缩并且通过硅胶色谱法用50%-100% EtOAc/石油醚的梯度洗脱进行纯化, 以得到呈黄色固体的3-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1,2,4-三嗪 (2.5g, 24% 产率)。MS m/z 300.9, 302.9 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.88 (s, 3H), 8.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)。

[1045] 步骤8: 向50-mL圆底烧瓶中, 添加3-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1,2,4-三嗪 (1.0g, 3.3mmol)、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺 (678mg, 4.0mmol)、二异丙基乙胺 (1.5mL, 8.6mmol) 和N,N-二甲基乙酰胺 (17mL)。将反应置于氮气气氛下, 并且在110℃下搅拌21小时。将反应混合物转移到分液漏斗中, 并且在100mL i-PrOAc与100mL H₂O之间分配。将水层用100mL i-PrOAc萃取3次, 此后将合并的有机层用另外的100mL i-PrOAc稀释, 用400mL H₂O洗涤3次, 用400mL盐水洗涤一次, 并且用Na₂SO₄干燥。将粗材料通过C18色谱法 (在H₂O中的10%-100% ACN) 纯化, 以获得呈浅橙色固体的3-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基-N-

(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-6-胺 (603.0mg, 43% 产率)。MS m/z 285.0, 287.0 $[M+H]^+$ 。

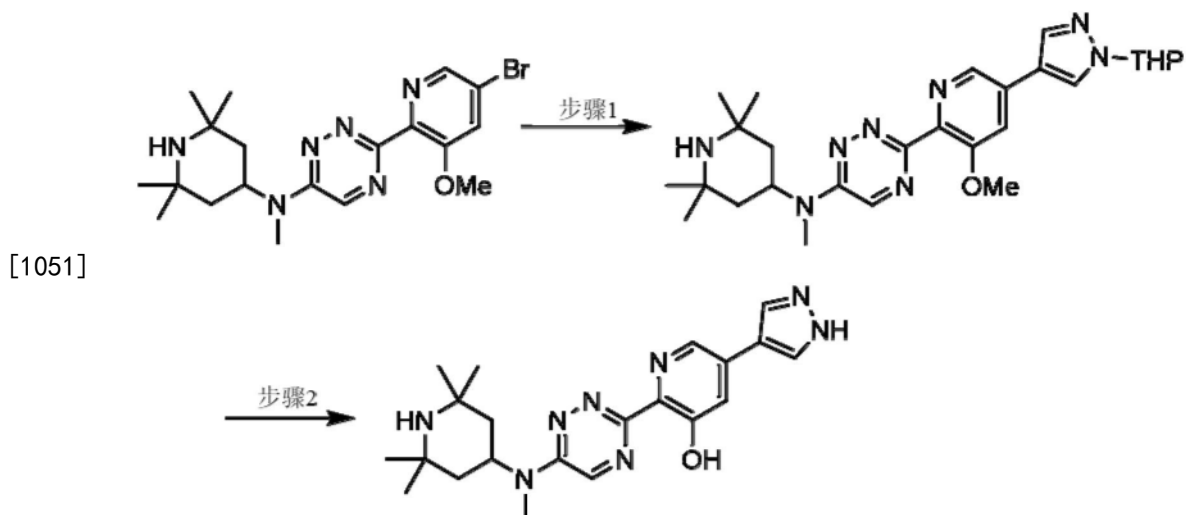
[1046] 步骤9: 向50-mL圆底烧瓶中, 添加 Pd_2dba_3 (11mg, 0.012mmol)、2-二-叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 (16mg, 0.033mmol) 和经脱气的甲苯 (2.0mL)。将反应器皿排空并用氩气回填3次, 并且然后在氩气气氛下在120℃下加热2分钟, 在此时间期间, 溶液由紫色变为棕色。移除热源, 并且添加1,2,3-三唑 (16.0μL, 0.28mmol)、磷酸三钾 (98mg, 0.46mmol) 和3-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-6-胺 (100mg, 0.23mmol)。将反应器皿排空并用氩气回填3次, 并且允许在氩气气氛下在120℃下搅拌2小时。将粗反应混合物直接干法负载到硅藻土上, 并且通过C18色谱法 (在H₂O中的10%-100%ACN) 纯化, 以获得呈黄色油状物的3-(3-甲氧基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-6-胺 (78.0mg, 80% 产率)。MS m/z 424.5 $[M+H]^+$ 。

[1047] 步骤10: 向50-mL圆底烧瓶中, 添加3-(3-甲氧基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-6-胺 (77.0mg, 0.18mmol) 和二氯甲烷 (7.5mL)。在冰浴中冷却后, 在氮气气氛下, 通过注射器缓慢添加在二氯甲烷 (2.0mL) 中的1M三溴化硼溶液。将反应升温至环境温度, 并且搅拌17小时。将反应混合物用另外的二氯甲烷稀释, 并且在冰浴中冷却, 然后添加几块冰、然后是20mL饱和NaHCO₃水溶液。分离各层, 将水层用20mL二氯甲烷萃取2次, 并且将合并的有机层经Na₂SO₄干燥。将粗材料通过C18色谱法 (在H₂O中的10%-100%ACN) 纯化, 冻干, 以获得呈黄色固体的2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-酚 (30.0mg, 40% 产率)。MS m/z 410.5 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.90-8.97 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.91-7.95 (m, 1H), 4.93-5.08 (br m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

[1048] 使用以上针对实施例21所述的程序, 可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物, 从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
[1049] 163	MS m/z 396.5 $[M+H]^+$; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.88-8.91 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.84 (br d, <i>J</i> =7.48 Hz, 1H), 4.34 (dtd, <i>J</i> =11.69, 7.89, 7.89, 3.81 Hz, 1H), 1.91 (dd, <i>J</i> =12.13, 3.43 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.05 - 1.12 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); 缺少 2H (NH 或 OH)。

[1050] 实施例22: 化合物162的制备



[1052] 步骤1:向50-mL圆底烧瓶中添加:3-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-6-胺(199.1mg,0.46mmol)、1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(156mg,0.55mmol)、碳酸钾(190.0mg,1.37mmol)和Pd(dppf)Cl₂(34.0mg,0.046mmol)。将反应器皿排空并用氩气回填3次,然后添加经脱气的二噁烷(6.0mL)和水(1.5mL),并且将反应混合物在90℃下搅拌20h。将粗反应混合物直接干法负载到硅藻土上,并且通过C18色谱法(在H₂O中的10%-100%ACN)纯化,以获得呈黄色油状物的3-(3-甲氧基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-6-胺(196mg,85%产率)。MS m/z 507.5[M+H]⁺。

[1053] 步骤2:向50-mL圆底烧瓶中,添加3-(3-甲氧基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-6-胺(196mg,0.39mmol)和二氯甲烷(10.0mL)。在冰浴中冷却后,在氮气气氛下,通过注射器缓慢添加在二氯甲烷(2.0mL)中的1M三溴化硼溶液。将反应在室温下搅拌18h。在冰浴中冷却后,添加10mL H₂O。将混合物升温至环境温度并且在敞开于空气中剧烈搅拌几小时,此后添加40mL饱和NaHCO₃水溶液。将混合物浓缩,在二氯甲烷中浆化,直接干法负载到硅藻土上,并且通过C18色谱法(在H₂O中的10%-100%ACN)纯化,冻干,以获得呈黄色固体的2-{6-[甲基(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2,4-三嗪-3-基}-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-酚(59mg,37%产率)。MS m/z 409.5[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 13.12 (br s, 1H), 12.62 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17-8.37 (br m, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.90-5.06 (br s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)。

[1054] 使用以上针对实施例22所述的程序,可以通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备本文所述的其它化合物,从而获得诸如选自以下的那些的化合物:

化合物	数据
[1055] 164	MS m/z 435.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ: 8.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.53 (br d, J=13.4 Hz, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.93-3.18 (m, 2H), 2.74 (t, J=12.1 Hz, 2H), 1.26 (d, J=6.7 Hz, 6H); 缺少 2H (NH 和 OH)。

[1056] 生物学实施例

[1057] 以下体外生物学实施例证明了本说明书的化合物治疗亨廷顿氏病的有用性。

[1058] 为了更详细地描述和帮理解本说明书,提供以下非限制性生物学实施例以更全面地说明本说明书的范围并且不应被解释为具体限制其范围。可能现在已知或以后开发的本说明书的此类变化将在本领域技术人员确定的范围内,被认为落入本说明书的和如下文要求保护的范围内。

[1059] 使用在2016年12月11日提交并且要求2015年12月10日提交的美国临时申请U.S.62/265,652的优先权的国际申请号PCT/US2016/066042中提供的Meso Scale Discovery (MSD) 测定测试式(I)、式(II)或式(III)的化合物,所述申请的全部内容通过引用并入本文。

[1060] 使用基于ELISA的MSD电化学发光测定平台,开发用于实施例1中的内源性亨廷顿氏蛋白测定的。

[1061] 实施例1:内源性亨廷顿氏蛋白测定

[1062] 将Meso Scale Discovery (MSD) 96孔或384孔板,在4℃下,用在PBS中的浓度为1μg/mL(每孔30μL)的MW1(扩展的聚谷氨酰胺)或MAB2166单克隆抗体(用于捕获)以包被过夜。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。

[1063] 将样品(25μL)转移到抗体包被的MSD板上,并且在4℃下孵育过夜。去除裂解物后,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)添加到每个孔中,并在室温下振荡下孵育1小时。在与二级抗体一起孵育后,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)添加到每个孔中,并且在室温下在振荡下孵育1小时。用洗涤缓冲液冲洗三次后,将150μL含表面活性剂的读取缓冲液T (MSD)添加到每个空孔中,并且根据制造商为96孔板或384孔板提供的说明书,在SI 6000成像仪(MSD)上对板进行成像。测试的化合物的所得IC₅₀值(μM)示出在表1中。

[1064] 如表1所示,本文所述的测试化合物具有以下IC₅₀值,在>3μM与≤9μM之间的IC₅₀值由单个星(*)表示,在>1μM与≤3μM之间的IC₅₀值由两个星(**)表示,在>0.5μM与≤1μM之间的IC₅₀值由三个星(***)表示,在>0.1μM与≤0.5μM之间的IC₅₀值由四个星(****)表示,并且≤0.1μM的IC₅₀值由五个星(*****)表示。

表 1: 化合物 1-164 的 IC₅₀ 值 (μM)

化 合 物	IC ₅₀	化 合 物	IC ₅₀	化 合 物	IC ₅₀	化 合 物	IC ₅₀
1	*****	42	***	83	****	124	*****
2	*****	43	*****	84	***	125	*****
3	*****	44	*****	85	***	126	*****
4	*****	45	*****	86	*****	127	*****
5	*****	46	****	87	*****	128	*****
6	*****	47	*****	88	*****	129	*****
7	****	48	*****	89	*****	130	***
8	*****	49	*****	90	*****	131	***
9	****	50	*****	91	*****	132	*****
10	*****	51	*****	92	*****	133	*****
11	*****	52	*****	93	*****	134	***
[1065] 12	*****	53	*****	94	***	135	*****
13	*****	54	*****	95	*****	136	*****
14	*****	55	*****	96	*****	137	*****
15	*****	56	*****	97	*****	138	*****
16	*****	57	*****	98	*****	139	*****
17	***	58	***	99	*****	140	*****
18	*****	59	*****	100	*****	141	***
19	*****	60	*****	101	*****	142	*****
20	*****	61	*****	102	***	143	*****
21	*****	62	*****	103	*****	144	*****
22	****	63	*****	104	*****	145	*****
23	*****	64	*****	105	*****	146	*****
24	*****	65	*****	106	*****	147	*****
25	*****	66	*****	107	*****	148	*****
26	*****	67	*****	108	***	149	*****

	化 合 物 IC ₅₀	化 合 物 IC ₅₀	化 合 物 IC ₅₀	化 合 物 IC ₅₀
	27 *****	68 *****	109 ***	150 *****
	28 *****	69 *****	110 ***	151 *****
	29 *****	70 *****	111 ***	152 ***
	30 *****	71 *****	112 ***	153 *****
	31 *****	72 *****	113 *****	154 *****
	32 *****	73 *****	114 *****	155 *****
[1066]	33 *****	74 *****	115 *****	156 *****
	34 *****	75 *****	116 *****	157 *****
	35 *****	76 *****	117 *****	158 *****
	36 *****	77 *****	118 *****	159 *****
	37 *****	78 *****	119 *****	160 *****
	38 *****	79 *****	120 *****	161 *****
	39 *****	80 *****	121 *****	162 *****
	40 *****	81 *****	122 *****	163 *****
	41 *****	82 *****	123 *****	164 *****

[1067] 不考虑本文引用的文献是否被明确且单独地指示为通过引用并入,本文中提及的所有文献出于任何和所有目的均通过引用并入本申请中,并入程度就如同本文充分阐述每个单独的参考文献一样。

[1068] 现在已经充分地描述了权利要求的主题,本领域普通技术人员应理解,可在宽泛的等同物范围内进行权利要求书的主题而不影响本文所述主题或具体方面的范围。旨在将所附权利要求解释为包括所有此类等同物。