



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105025899 B

(45)授权公告日 2017.08.18

(21)申请号 201380073910.6

(22)申请日 2013.12.20

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105025899 A

(43)申请公布日 2015.11.04

(66)本国优先权数据

PCT/CN2012/087865 2012.12.28 CN

PCT/CN2013/076853 2013.06.06 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.08.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/076781 2013.12.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/105666 EN 2014.07.03

(73)专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 A·阿里 M·M-C·洛 Y-H·林

A·斯坦福德 R·库昂

P·坦皮斯特 郁有农 黄贤海

T·J·亨德森 J-H·金

C·博伊斯 P·廷 郑俊颖

E·梅茨格 N·佐恩 肖冬

G·V·加洛 W·旺 吴和平

邓巧临

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

A61K 31/4985(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

(56)对比文件

WO 2011029775 A8,2011.05.19,

CN 101506215 A,2009.08.12,

CN 1728990 A,2006.02.01,

WO 2011060207 A1,2011.05.19,

审查员 刘军政

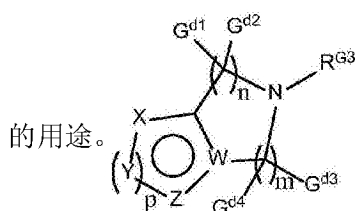
权利要求书22页 说明书105页

(54)发明名称

具有A_{2A}拮抗剂性质的杂二环取代的-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹啉-5-胺化合物

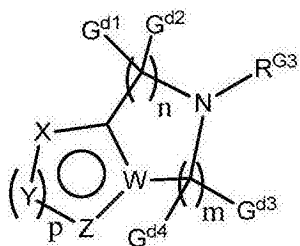
(57)摘要

本申请披露了式G1化合物,其中“R^{G3}”、“R^{d1}”-“R^{d4}”、“n”、“m”、“p”、“W”、“X”、“Y”和“Z”如本申请所定义,所述化合物为A_{2A}受体的拮抗剂。本申请还披露了本申请所述化合物作为A_{2A}受体的拮抗剂在其中涉及A_{2A}受体的神经病症和疾病的潜在治疗或预防中的用途。本申请还披露了包含这些化合物的药物组合物和这些药物组合物



式 G1,

1. 式GI化合物或其药用盐:



式 GI,

其中:

W为氮或碳;

m为1、2、3或4; n为0-4的整数, 其中n+m的总和至少为2至多为4, 且其中, 当W为N时, m至少为2;

G^{d1}至G^{d4}独立地为氢或C₁₋₆-烷基;

p为1或2;

X、Y和Z与W及它们所键合的碳一起形成5-6元芳族或杂芳族部分, 且独立地为:

(a) - (R^{G1}) C=, 其中R^{G1}为:

(i) 氢;

(ii) C₁₋₈-烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素原子;

(iii) -C(O)-C₁₋₈-烷基;

(iv) -CN;

(v) -S-C₁₋₈-烷基;

(vi) -O-C₁₋₆-烷基;

(vii) -(CH₂)_{q1}- (C=O)_{q2}-N(R²)₂, 其中R²每次出现时独立地为氢、C₁₋₆-烷基或杂芳基, 并且其中q₁为0或1且q₂为0或1;

(viii) -C(O)O-C₁₋₈-烷基;

(ix) 卤素;

(x) 单环或多环杂环部分, 其包含至多10个碳原子和一个或多个选自N、S或O的杂原子, 任选地取代有一个或多个C₁₋₆-烷基、吗啉代、苯基(任选地取代有卤素)、杂芳基或卤素;

(xi) 芳基, 其任选地取代有一个或多个以下取代基: (1) 卤素; 或 (2) C₁₋₆-烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素原子;

(xii) -NH-C(O)-R³, 其中R³为C₁₋₆-烷基或杂芳基;

(xiii) 杂芳基, 其任选地取代有C₁₋₆-烷基(其任选地取代有一个或多个卤素原子)或氨基;

(xiv) -N(R⁴)₂, 其中R⁴每次出现时独立地为H或C₁₋₆-烷基; 或

(xv) CH₂OCH₃; 或

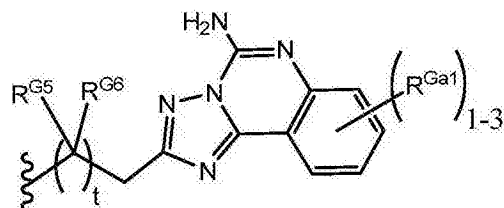
(b) >NR^{G2}, 其中R^{G2}为: (i) 氢; (ii) C₁₋₈-烷基; 或 (iii) 具有至多10个碳原子的芳族部分;

(c) -N=;

(d) -O-; 或

(e) -S-; 且

R^{G3} 为具有以下结构的部分：



其中：

t 为0、1或2；

R^{G5} 和 R^{G6} 每次出现时独立地为：

(a) H；

(b) C_{1-10} -烷基，其任选地取代有一个或多个氟原子；或

(c) R^{G5} 和 R^{G6} 一起形成羰基部分 ($C=O$)，条件是如果 $t=2$ ，则不选择 R^{G5} 和 R^{G6} 形成两个相邻的羰基部分；且

R^{Ga1} 为替代环碳原子上H的1-3个取代基，所述取代基每次出现时独立地为：

(a) C_{1-4} -烷氧基，其中烷氧基部分的烷基部分任选地取代有一个或多个卤素；

(b) C_{1-8} -烷基，其任选地取代有一个或多个卤素原子；

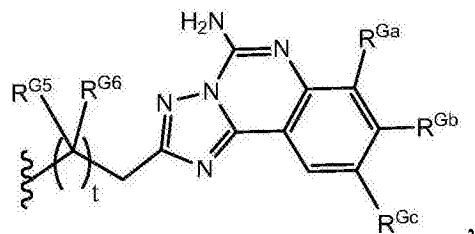
(c) 卤素；

(d) $-CN$ ；或

(e) $-N(R^{G4})_2$ ，其中 R^{G4} 每次出现时独立地为 C_{1-6} -烷基或H；

其中所述芳基是指芳族单环或多环环系，其包含6至14个碳原子；且所述杂芳基是指芳族单环或多环环系，其包含5至14个环原子，其中一个或多个所述环原子单独或组合为氮、氧或硫。

2. 权利要求1的化合物或其药用盐，其中 R^{G3} 为具有以下结构的部分：



其中：

t 为0、1或2；

R^{G5} 和 R^{G6} 每次出现时独立地为：

(a) H；

(b) C_{1-10} -烷基，其任选地取代有一个或多个氟原子；或

(c) R^{G5} 和 R^{G6} 一起形成羰基部分 ($C=O$)，条件是如果 $t=2$ ，则不选择 R^{G5} 和 R^{G6} 形成两个相邻的羰基部分；且

R^{Ga} 、 R^{Gb} 和 R^{Gc} 独立地为：

(a) H；

(b) C_{1-4} -烷氧基，其中烷氧基部分的烷基部分任选地取代有一个或多个卤素；

(c) C_{1-8} -烷基，其任选地取代有一个或多个卤素原子；

(d) 卤素, 其为: F 或 Cl;

(e) $-N(R^{G4})_2$, 其中至少一个 R^{G4} 为 C_{1-6} -烷基且其它为 H 或 C_{1-6} -烷基; 或

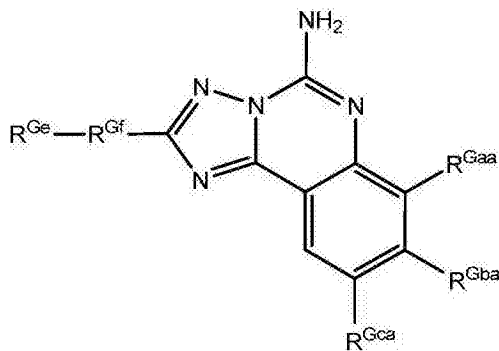
(f) $-CN$;

条件是至少一个 R^{Ga} 、 R^{Gb} 或 R^{Gc} 为 H 并且至少一个 R^{Ga} 、 R^{Gb} 或 R^{Gc} 不为 H。

3. 权利要求 1 的化合物或其药用盐, 其中当 X、Y 或 Z 为 $-C(R^{G1})=$, 且 R^{G1} 选择为卤素取代的 C_{1-6} -烷基部分, 所述卤素为 F 或 Cl。

4. 权利要求 1 的化合物或其药用盐, 其中至少一个 X、Y 或 Z 为 $-N=$, 且至少一个 X、Y 或 Z 为 $-O-$ 或 $-S-$ 。

5. 权利要求 1 的化合物或其药用盐, 其具有式 GII 的结构:



, 式 GII,

或其药用盐, 其中:

R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 每次出现时独立地为:

(a) H;

(b) C_{1-6} -烷基;

(c) C_{1-4} -烷氧基, 其任选地取代有一个或多个氟原子;

(d) F;

(e) Cl;

(f) Br;

(g) CN; 或

(h) $-N(R^{G9})_2$, 其中 R^{G9} 每次出现时独立地为 C_{1-6} -烷基或 H;

且其中选择 R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 使得至少一个 R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 为 H 并且至少一个 R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 不为 H;

R^{Gf} 为:

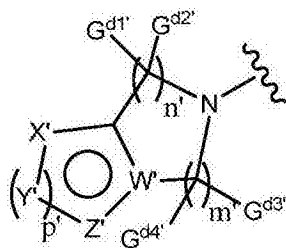
(a) $-CH_2-$;

(b) 乙基, 其任选地取代有一个或多个 C_{1-6} -烷基, 所述取代基任选地取代有一个或多个氟原子;

(c) 丙基; 或

(d) $-C(O)-CH_2-$; 且

R^{Ge} 为包含至多 12 个环原子的具有以下结构的杂芳基二环部分:



其中：

W'为氮或碳；

m'为1、2、3或4；

n'为0-4的整数，其中n'+m'的和至少为2至多为4，且其中当W'为N时，m'至少为2；

p'为1或2；

G^{d1'}至G^{d4'}独立地为H或C₁₋₆-烷基；

X'、Y'和Z'与W'和它们所键合的碳一起形成5-6元芳族或杂芳族部分，且独立地为：

(a) - (R^{G1'}) C=，其中R^{G1'}为：

(i) H；

(ii) C₁₋₈-烷基，其任选地取代有一个或多个卤素原子；

(iii) -C(O)-C₁₋₈-烷基；

(iv) -CN；

(v) -S-C₁₋₈-烷基；

(vi) -O-C₁₋₆-烷基；

(vii) -(CH₂)_q-C(O)-N(R^{2'})₂，其中R^{2'}每次出现时独立地为H、C₁₋₄-烷基或吡啶基，且其中q为0或1；

(viii) -C(O)O-C₁₋₈-烷基；

(ix) 卤素；

(x) 吗啉，任选地在其任意碳原子上被一个或多个C₁₋₆-烷基部分取代；

(xi) 哌嗪，其中4-N氮与取代基键合，所述取代基为：(ai) H；(aii) C₁₋₆-烷基；(aiii) 吗啉代；(aiv) 苯基，其任选地取代有卤素；(av) 卤素；或(avi) 杂芳基；

(xii) 哌啶基，其任选地被取代C₁₋₆-烷基或吗啉部分；

(xiii) 吡咯烷，任选地取代有一个或多个卤素原子；

(xiv) 苯基，其任选地取代有一个或多个卤素原子或C₁₋₆-烷基；或

(xv) -NH-C(O)-R^{3'}，其中R^{3'}为C₁₋₄-烷基或吡啶基；

(xvi) 杂芳基，其任选地取代有CF₃、C₁₋₆-烷基或氨基；

(xvii) -N(R^{4'})₂，其中R^{4'}每次出现时独立地为H或C₁₋₆-烷基；或

(xviii) CH₂OCH₃；

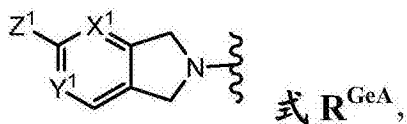
(b) >NR^{G2'}，其中R^{G2'}为：(i) H；(ii) C₁₋₈-烷基；或(iii) 具有至多10个碳原子的芳族部分；

(c) -N=；

(d) -O-；或

(e) -S-。

6. 权利要求5的化合物或其药用盐，其中R^{Ge}为式R^{GeA}的部分：

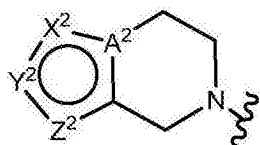


且其中所述化合物选自其中 X^1 、 Y^1 和 Z^1 如表CA中所定义的化合物：

表CA

X^1	Y^1	Z^1
N	C (H)	Cl
N	N	CF ₃
N	N	H
N	N	CH ₃
C (H)	C (H)	H
C (H)	C (H)	CF ₃
C (H)	C (H)	F
N	C (H)	H
C (F)	C (H)	H
C (F)	C (F)	H。

7. 权利要求5的化合物或其药用盐,其中 R^{Ge} 为式 R^{GeB} 的部分:



式 R^{GeB} ,

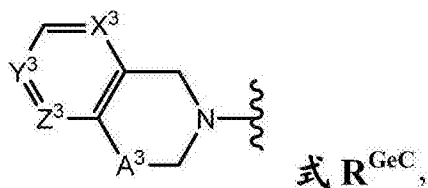
且其中所述化合物选自其中 A^2 、 X^2 、 Y^2 和 Z^2 如表CB中所定义的化合物：

表CB

X^2	Y^2	Z^2	A^2
-C(-S-CH ₃)=	-N=	-N=	-N<
-C(-C(O)-NH-丙基)=	-N=	-N=	-N<
-C(Br)=	-N=	-N=	-N<

X^2	Y^2	Z^2	A^2
$-C(C(O)-O-乙基)=$	$-N=$	$-N=$	$-N<$
$>N(环丙基)=$	$-C(H)=$	$-N=$	$>C=$
$-C(异丙基)=$	$-C(H)=$	$-N=$	$-N<$
$-C(-C(O)-环丙基)=$	$-N=$	$-C(H)=$	$-N<$
$-N=$	$-N=$	$-C(-CF_3)=$	$-N<$
$-N=$	$-N=$	$-C(环丙基)=$	$-N<$
$-C(乙基)=$	$-C(H)=$	$-N=$	$-N<$
$-N=$	$-N(H)-$	$-C(-CF_3)=$	$>C=$
$-C(-CF_3)=$	$-N=$	$-N=$	$-N<$
$-C(乙基)=$	$-N=$	$-N=$	$-N<$
$-N(CH_3)-$	$-C(-CF_3)=$	$-N=$	$>C=$
$-N(H)-$	$-C(H)=$	$-N=$	$>C=$
$-N(H)-$	$-C(CH_3)=$	$-N=$	$>C=$
$-N(H)-$	$-C(CF_3)=$	$-N=$	$>C=$
$-C(异丙基)=$	$-N(H)-$	$-N=$	$>C=$
$-N=$	$-C(H)=$	$-C(CH_3)=$	$-N<$
$-C(-CF_3)=$	$-N(H)-$	$-N=$	$>C=$
$-C(H)=$	$-N=$	$-C(CF_3)=$	$-N<$
$-C(乙基)=$	$-N=$	$-N=$	$-N<$

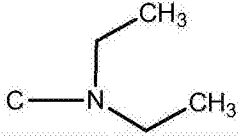
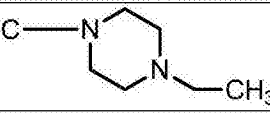
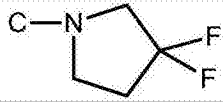
8. 权利要求5的化合物或其药用盐, 其中 R^{Ge} 为式 R^{GeC} 的部分:



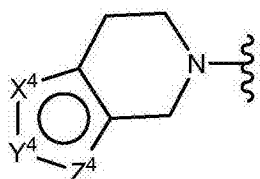
且其中所述化合物选自其中 X^3 、 Y^3 、 Z^3 和 A^3 如表CC中所定义的化合物:

表CC

X^3	Y^3	Z^3	A^3
N	C(Br)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(F)	C(H)	CH ₂

X^3	Y^3	Z^3	A^3
N	C(H)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(-OCH ₃)	C(H)	CH ₂
N	N	C(H)	CH ₂
N	C(H)	N	CH ₂
C(H)	C(H)	C(H)	C(CH ₃) ₂
N	C(H)	C(-Br)	CH ₂
N	C(H)		CH ₂
N	C(H)		CH ₂
N	C(H)		CH ₂

9. 权利要求5的化合物或其药用盐, 其中 R^{Ge} 为式 R^{GeD} 的部分:



式 R^{GeD} ,

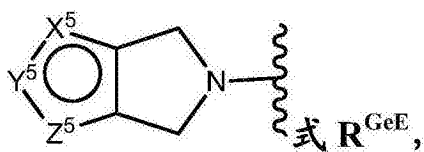
且其中所述化合物选自其中 X^4 、 Y^4 和 Z^4 如表CD中所定义的化合物:

表CD

X^4	Y^4	Z^4
-N=	-O-	-C(CF ₃)=
-C(-CN)=	-C(-环丙基)=	-S-
-S-	-C(CH ₃)=	-N=
-S-	-C(CF ₃)=	-N=
-O-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(CH ₃)=	-O-
-N=	-C(CH ₃)=	-S-
-N=	-C(-异丙基)=	-S-
-N=	-C(-异丙基)=	-O-
-O-	-N=	-C(H)=
-S-	-C(H)=	-C(H)=

X^4	Y^4	Z^4
-N=	-C(H)=	-S-
-S-	-C(H)=	-N=
-N=	-C(H)=	-O-
-N=	-C(CHF ₂)=	-O-
-N=	-C(CH ₂ OCH ₃)=	-O-

10. 权利要求5的化合物或其药用盐, 其中 R^{Ge} 为式 R^{GeE} 的部分:



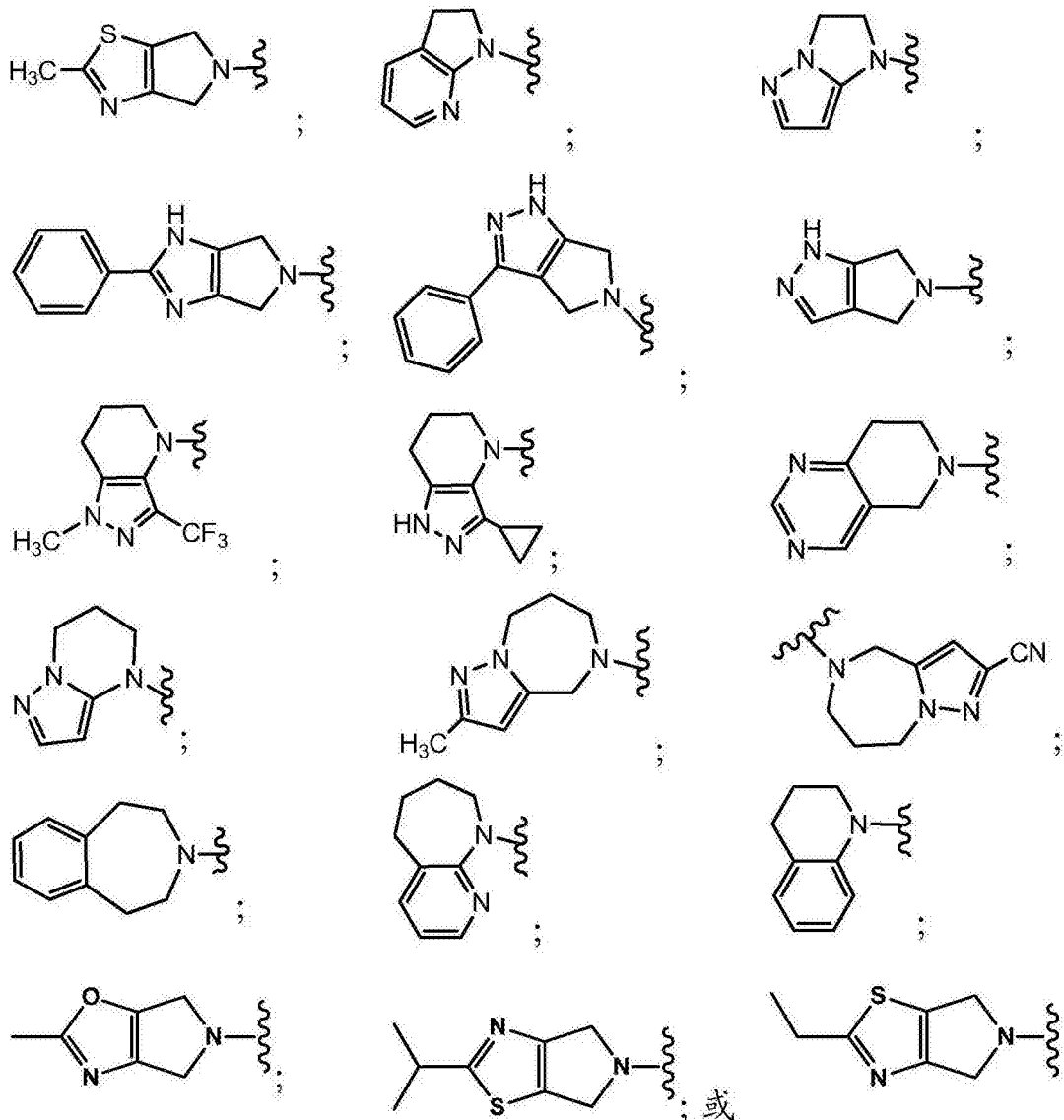
且其中所述化合物选自其中 X^5 、 Y^5 和 Z^5 如表CE中所定义的化合物:

表CE

X^5	Y^5	Z^5
-S-	-C(CH ₃) =	-N=
-N=	-C(-苯基) =	-NH-
-NH-	-N=	-C(-苯基) =
-C(H) =	-N=	-NH-
-C(H) =	-N=	-N(CH ₃) -
-N=	-C(-异丙基) =	-S-
-N=	-C(CH ₃) =	-S-

-N=	-C(CH ₃)=	-O-
-N=	-C(-环丙基)=	-S-
-S-	-C(-乙基)=	-N=
-O-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(-环丙基)=	-O-

11. 权利要求5的化合物或其药用盐, 其中R^{Ge}为下列部分:



12. 权利要求5-11中任一项的化合物, 其中R^{Gf}为-CH(CH₃)-CH₂-; -CH₂-CH₂-或-CH₂-。

13. 化合物或其药用盐, 所述化合物为:

7-甲氧基-2-(2-(3-(甲基硫基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-N-叔丁基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酰胺;

2-(2-(3-溴-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢-

[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪-3-甲酸乙酯;

2-(2-(2-氯-5H-吡咯并 [3,4-b] 吡啶-6 (7H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(4-溴-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7 (8H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(1-环丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5 (4H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3-异丙基-5,6-二氢咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-7 (8H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢异噁唑并 [4,3-c] 吡啶-5 (4H) -基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-2-基) 乙基) -5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-2-基) (环丙基) 甲酮;

7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-7 (8H) -基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-环丙基-5,6-二氢-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-7 (8H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3-乙基-5,6-二氢咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-7 (8H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并 [3,4-d] 噻唑-5 (6H) -基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

6-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-2-基) 乙基) -2-环丙基-4,5,6,7-四氢噻吩并 [2,3-c] 吡啶-3-甲腈;

7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-5 (4H) -基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪-7 (8H) -基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5H-吡咯并 [3,4-d] 嘧啶-6 (7H) -基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并 [3,4-d] 嘧啶-6 (7H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(7,8-二氢-5H-吡啶并 [2,3-b] 氮杂萘-9 (6H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2,3-二氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪-7 (8H) -基) 乙基) -7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-5H-吡咯并 [3,4-d] 嘧啶-6 (7H) -基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

- 2-(2-(二氢异吡啶-2-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 2-(2-(2-环丙基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 2-(2-(2-环丙基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 2-(2-(2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑-1-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(2-苯基吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 2-(2-(6,7-二氢异噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 2-(2-(6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 2-(2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 2-(2-(3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-4(5H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(5-(三氟甲基)二氢异吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5-氟二氢异吡啶-2-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(3-苯基吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3-环丙基-6,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-4(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(7,8-二氢吡啶并[4,3-b]吡嗪-6(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(6,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-7,8-二氢-4H-吡啶并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

5-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡啶并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-2-甲腈;

2-(2-(4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-吗啉代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-(吡咯烷-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-(2,2-二甲基吗啉代)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-(4-吗啉代哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(4-(二乙基氨基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)-1-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酮;

2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)-1-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂萘-3(2H)-基)乙酮;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-(氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-氯-2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-氯-2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-[2-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙基]-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-氟-2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-氟-2-(2-(2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]噻啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-氟-2-(2-(4-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-

胺;

8-氟-2-(2-(5-氟二氢异吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

8-氟-2-(2-(4-氟二氢异吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7,8-二甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-9-氟-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-8,9-二氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7,9-二氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(R)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(S)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(3-氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(S)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(R)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(S)-7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(R)-7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(R)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(S)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)戊基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5-氟二氢异吲哚-2-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈;

2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂萘-3(2H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((8-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((5-(三氟甲基)二氢异吲哚-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂萘-3(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3,4-二氢-1,5-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3,4-二氢-1,6-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3,4-二氢-1,7-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((7-氯-4-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((2-氯-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((3-(甲基硫基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯;

2-((3-溴-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-N-叔丁基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酰胺;

7-甲氧基-2-((3-甲氧基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,5-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((8,8-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((4-溴-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((7,8-二氢吡啶并[4,3-b]吡嗪-6(5H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲

基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-甲基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((2-氯-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((2-(吡啶-2-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-9-氟-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

N-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)吡啶酰胺;

N-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酰胺;

2-((7-(3,4-二氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(7-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺;

7-甲氧基-2-((5-(嘧啶-5-基)二氢异吲哚-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((8-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-((7-(2-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((7-(2-氨基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-溴-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

5-氨基-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-甲腈;

2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-甲腈;

2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(2-氟乙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,

4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并 [4,5-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(R) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并 [4,5-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(S) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并 [4,5-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(R) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [5,4-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(S) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [5,4-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(R) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(S) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(R) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并 [3,4-d] 噻唑-5 (6H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(R) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(S) -7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(R) -2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-5 (4H) -基) 丙基) -7-甲氧基- [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(S) -2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-5 (4H) -基) 丙基) -7-甲氧基- [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(R) -2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢噻唑并 [5,4-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) -7-甲氧基- [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

(S) -7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5 (4H) -基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(3-(5H-吡咯并 [3,4-b] 吡啶-6 (7H) -基) 丙基) -7-甲氧基- [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(3-(4-氟二氢异吲哚-2-基) 丙基) -7-甲氧基- [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(3-(5-氟二氢异吲哚-2-基) 丙基) -7-甲氧基- [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(3-(5-(三氟甲基) 二氢异吲哚-2-基) 丙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2,7,7-三甲基-6,7-二氢噁唑并 [5,4-c] 吡啶-5 (4H) -基) 乙基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2,4-二甲基-6,7-二氢噁唑并 [5,4-c] 吡啶-5 (4H) -基) 乙基) -7-甲氧基- [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2,6-二甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2,7,7-三甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-乙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(1-甲基吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;或

(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丁基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺。

14. 权利要求1的化合物或其药用盐,所述化合物为:

2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-乙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

7-甲氧基-2-(2-(1-甲基吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

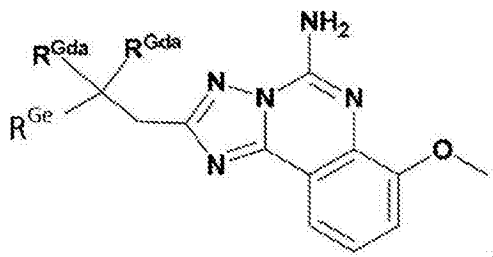
(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丁基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺。

15. 权利要求5的化合物或其盐,其中:

R^{Gca} 和 R^{Gba} 为-H;

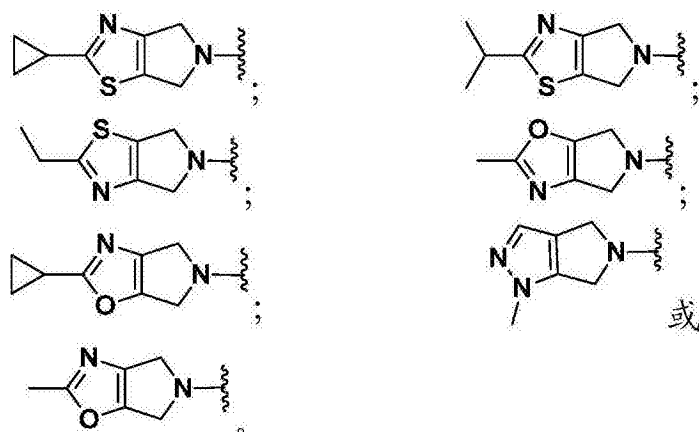
R^{Gaa} 为甲氧基；

R^{Gf} 为 $[-C(R^{Gda})_2CH_2-]$ ，得到具有下式的化合物：

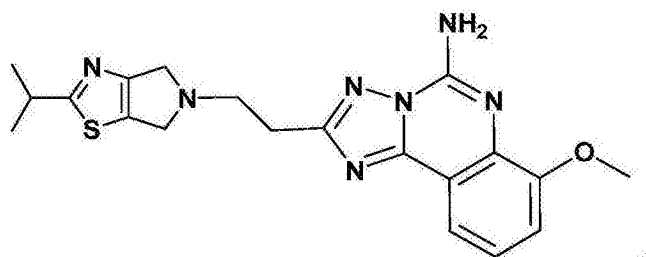


其中：

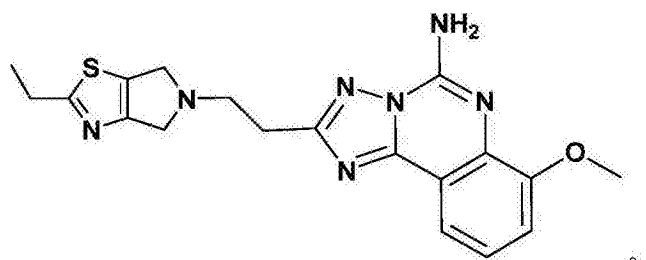
R^{Gda} 每次出现时独立地为：(a) H；(b) 甲基；或 (c) 乙基；且 R^{Ge} 为：



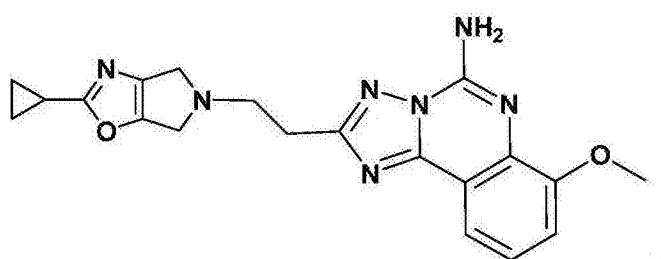
16. 权利要求15的化合物或其盐，其为：



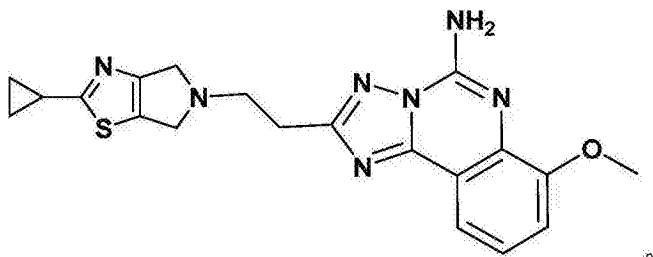
17. 权利要求15的化合物或其盐，其为：



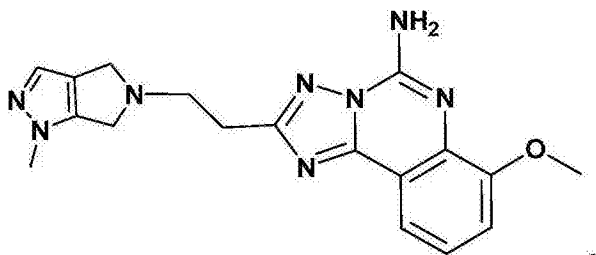
18. 权利要求15的化合物或其盐，其为：



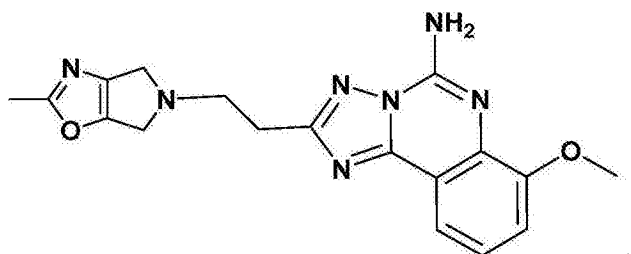
19. 权利要求15的化合物或其盐,其为:



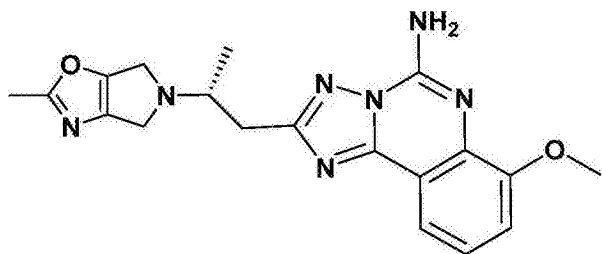
20. 权利要求15的化合物或其盐,其为:



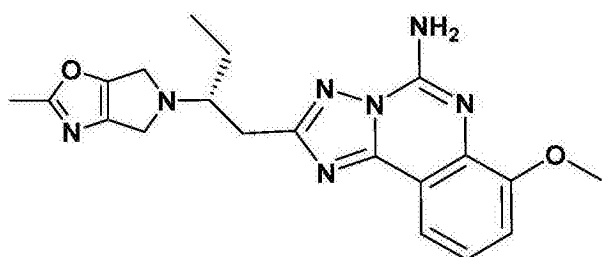
21. 权利要求15的化合物或其盐,其为:



22. 权利要求15的化合物或其盐,其为:



23. 权利要求15的化合物或其盐,其为:



24. 药物组合物,其包含惰性载体和权利要求1-14中任一项的化合物或其药用盐。

25. 权利要求1的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防中枢神经系统病症的药物中的用途。

26. 权利要求25的用途,其中所述中枢神经系统病症为与帕金森病或其使用多巴胺能疗法的治疗相关的运动障碍。

具有A_{2A}拮抗剂性质的杂二环取代的-[1,2,4]三唑并[1,5-c] 喹唑啉-5-胺化合物

[0001] 相关申请的相互参考

[0002] 本申请要求2012年12月28日提交的PCT国际专利申请PCT/CN2012/087865和2013年6月6日提交的PCT/CN2013/076853的权益,在此引入本申请作为参考。

背景技术

[0003] 腺苷已知为多种生理功能的内源性调节剂。在心血管系统水平上,腺苷为强的血管舒张剂和心脏抑制剂(cardiac depressor)。在中枢神经系统中,腺苷诱导镇静、抗焦虑和抗癫痫作用。在呼吸系统中,腺苷诱导支气管收缩。在肾脏水平上,其发挥双相作用,在低浓度诱导血管收缩而在高剂量诱导血管舒张。腺苷作为对脂肪细胞的脂解抑制剂和对血小板的抗凝集剂起作用。

[0004] 腺苷作用通过与不同膜特异性受体的相互作用来介导,所述受体属于与G蛋白偶联的受体家族。生物化学和药理学研究,以及分子生物学的进展,已经使得能够识别至少四种亚型的腺苷受体:A₁、A_{2A}、A_{2b}和A₃。A₁和A₃具有高亲和力,抑制酶腺苷酸环化酶的活性,而A_{2A}和A_{2b}具有低亲和力,刺激所述酶的活性。

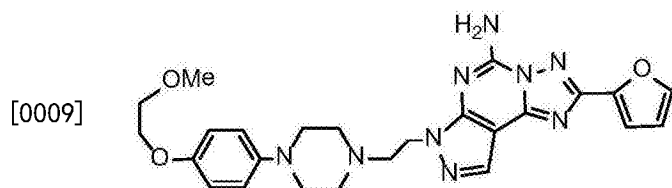
[0005] 作为拮抗剂能够与A₁、A_{2A}、A_{2b}和A₃受体相互作用的腺苷类似物也已被识别。A_{2A}受体的选择性拮抗剂由于其降低的副作用的水平而具有药理学意义。在中枢神经系统中,A_{2A}拮抗剂可具有抗抑郁性质并刺激认知功能。此外,数据已经显示A_{2A}受体以高密度存在于已知在控制运动中重要的基底神经节中。因此,A_{2A}拮抗剂可改善由于神经退行性疾病例如帕金森病、老年性痴呆例如阿尔茨海默病以及器质性原因的精神病引起的运动障碍(motor impairment)。

[0006] 已发现一些黄嘌呤相关化合物为A₁受体选择性拮抗剂,并且黄嘌呤和非黄嘌呤化合物在改变A_{2A}对A₁选择性程度时具有高A_{2A}亲和力。先前例如 在PCT国际申请公开WO 95/01356、US 5,565,460、WO 97/05138和WO 98/52568中已经公开了在7位具有不同取代的三唑并-喹唑啉腺苷A_{2A}受体拮抗剂。

[0007] 帕金森病的特征在于黑质纹状体多巴胺能途径的进行性变性。后续纹状体多巴胺水平的降低造成在罹患疾病的那些患者中已证明的与帕金森病有关的运动症状,例如,精细运动控制的丧失或运动障碍。目前用于缓解与帕金森病有关的运动症状的方法试图在突触前末端例如通过给予直接经刺激突触后D₂受体的L-多巴替代多巴胺,或者例如通过给予B型单胺氧化酶(MAO-B)或儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制代谢。长期使用上述疗法常伴有不良事件。例如,使用L-多巴的长期疗法(目前护理的标准)常伴有不良事件(例如运动并发症),例如,“消失(wearing-off)”、“随机开-关”波动(oscillation)或运动障碍(dyskinesia)。这些由给予用于应对帕金森病的疗法引起的运动并发症常随着继续治疗而进行性地变得更加严重。

[0008] 如上文所提及,A_{2A}受体以高密度存在于基底神经节中且已知在控制精细运动动作中是重要的。高选择性A_{2A}拮抗剂已经证明它们在减轻与神经退行性疾病有关的运动症状中

的功效。因此,据信作为A_{2A}受体拮抗剂的化合物用于缓解与帕金森病有关的运动症状。例如,Neustadt et al.的美国专利6,630,475 (475专利)描述了式PI化合物的制备:



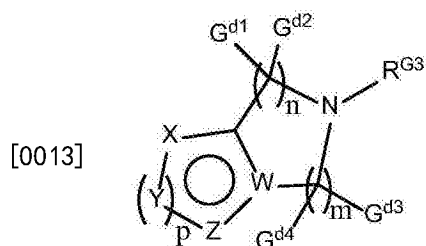
式 PI

[0010] 在'475专利实施例方案1至5以及制备方案1至4中,显示了制备式PI化合物的一般方法。所述'475专利还描述了可将式I化合物制成可用于治疗帕金森病的药用盐。

[0011] A_{2A}受体拮抗剂在中枢神经系统疾病(具体为帕金森病)的潜在治疗和包含所述化合物的药物组合物中的用途提高了对于有效的、适度亲脂性的A_{2A}受体的脑渗透抑制剂的需。上述化合物将会扩展化合物库,所述化合物据信具有治疗中枢神经系统病症的价值,具体地为治疗或应对上述疾病(例如,但不限于帕金森病)的进展。

发明内容

[0012] 在一个方面中,本发明提供了据信具有作为A_{2A}-受体拮抗剂效用的一种或多种化合物或其药用盐,所述化合物具有式GI结构:



式 GI

[0014] 其中:

[0015] W为氮或碳;

[0016] m为1、2、3或4;n为0-4的整数,其中n+m的总和至少为2至多为4,且其中,当W为N时,m至少为2;

[0017] G^{d1}至G^{d4}独立地为氢或C₁₋₆-烷基,且其中烷基优选为甲基;

[0018] p为1或2;

[0019] X、Y和Z与W及它们所键合的碳一起形成5-6元芳族或杂芳族部分,且独立地为:

[0020] (A)-(R^{G1})C=,其中R^{G1}为:

[0021] i. 氢;

[0022] ii. C₁₋₈-烷基,其任选地取代有一个或多个卤素原子;

[0023] iii. -C(O)-C₁₋₈-烷基;

[0024] iv. -CN;

[0025] v. -S-C₁₋₈-烷基;

[0026] vi. -O-C₁₋₆-烷基;

[0027] vii. -(CH₂)_{q1}-(C=O)_{q2}-N(R²)₂,其中“q¹”和“q²”独立地为0或1且“R²”每次出现时独立地为:(a)-H;(b)-C₁₋₆-烷基;或(c)杂芳基;

[0028] viii. -C(O)O-C₁₋₈-烷基;

[0029] ix. 卤素, 其中在一些实施方案中所述卤素为F、Br或Cl, 且优选为F或Cl;

[0030] x. 单环或多环杂环部分, 其包含至多10个碳原子和一个或多个选自N、S或O的杂原子, 任选地取代有一个或多个独立地为以下的取代基: (a) C₁₋₆-烷基; 吗啉代; (b) 苯基 (任选地取代有卤素); (c) 杂芳基; 或 (d) 卤素, 且当取代基为单环杂环部分时, 优选其独立地为:

[0031] (1) 吗啉, 任选地在其任意碳原子上被一个或多个C₁₋₆-烷基部分取代;

[0032] (2) 哌嗪, 其中4-N氮与取代基键合, 所述取代基为: (ai) H; (aii) C₁₋₆-烷基; (aiii) 吗啉代; (aiv) 苯基, 其任选地取代有卤素; (av) 卤素; 或 (avi) 杂芳基;

[0033] (3) 哌啶基, 其任选地被C₁₋₆-烷基或吗啉部分取代; 或

[0034] (4) 吡咯烷, 任选地取代有一个或多个卤素原子, 并且当取代有卤素时, 优选卤素为F;

[0035] xi. 芳基, 其任选地取代有一个或多个独立地为以下的取代基: (a) 卤素; 或 (b) C₁₋₆-烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素原子, 且当“R^{G1}”被选为取代有卤素的芳基部分时, 优选卤素为F;

[0036] xii. -NH-C(O)-R³, 其中R³为C₁₋₆-烷基或杂芳基; 或

[0037] xiii. 杂芳基, 其任选地取代有C₁₋₆-烷基, 其中烷基部分任选地取代有一个或多个独立地为以下的取代基: (a) 卤素; 或 (b) 氨基;

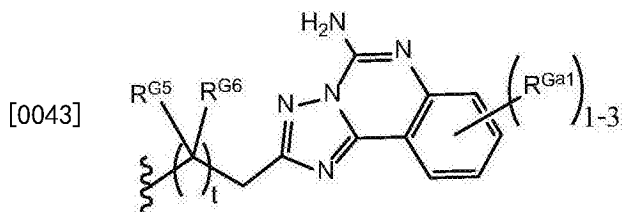
[0038] (B) >NR^{G2}, 其中R^{G2}为: (i) H; (ii) C₁₋₈-烷基; 或 (iii) 具有至多10个碳原子的芳族部分, 优选为芳基;

[0039] (C) -N=;

[0040] (D) -O-; 或

[0041] (E) -S-; 且

[0042] R^{G3}为具有以下结构的部分:



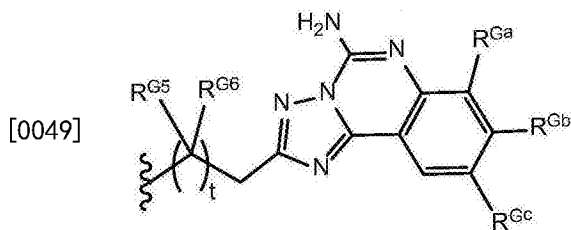
[0044] 其中:

[0045] t为0、1或2;

[0046] R^{G5}和R^{G6}每次出现时独立地为: (a) H; (b) C₁₋₁₀-烷基, 其任选地取代有一个或多个氟原子; 或 (c) R^{G5}和R^{G6}一起形成羰基部分(C=O), 条件是如果t=2, 则不选择R^{G5}和R^{G6}形成两个相邻的羰基部分; 且

[0047] R^{Ga1}为替代环碳原子上H的1-3个取代基, 所述取代基每次出现时独立地为: (a) C₁₋₄-烷氧基, 其中烷氧基部分的烷基部分任选地取代有一个或多个卤素, 并且当被卤素取代时, 优选卤素为F; (b) C₁₋₈-烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素原子; (c) 卤素, 优选为F或Cl; (d) -N(R^{G4})₂, 其中至少一个R^{G4}为C₁₋₆-烷基并且其它为H或C₁₋₆-烷基; 或 (e) -CN。

[0048] 在一些实施方案中, 优选R^{G3}为具有以下结构的部分:



[0050] 其中：

[0051] t 为0、1或2；

[0052] R^{G5} 和 R^{G6} 每次出现时独立地为：(a) H；(b) C_{1-10} -烷基，其任选地取代有一个或多个氟原子；或(c) R^{G5} 和 R^{G6} 一起形成羰基部分($C=O$)，条件是如果 $t=2$ ，则不选择 R^{G5} 和 R^{G6} 形成两个相邻羰基部分；

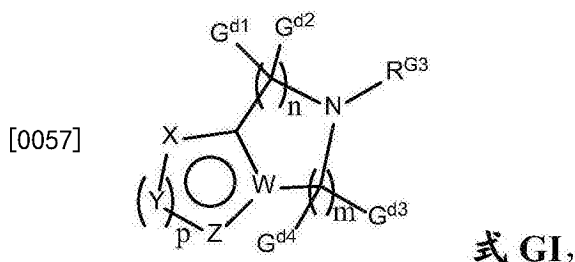
[0053] R^{Ga} 、 R^{Gb} 和 R^{Gc} 独立地为：(a) H；(b) C_{1-4} -烷氧基，其中烷氧基部分的烷基部分任选地取代有一个或多个卤素，并且当被卤素取代时，优选卤素为F；(c) C_{1-8} -烷基，其任选地取代有一个或多个卤素原子；(d) 卤素，优选为F或Cl；(e) $-N(R^{G4})_2$ ，其中至少一个 R^{G4} 为 C_{1-6} -烷基且其它为H或 C_{1-6} -烷基；或(f) $-CN$ ；条件是至少一个 R^{Ga} 、 R^{Gb} 或 R^{Gc} 为H并且至少一个 R^{Ga} 、 R^{Gb} 或 R^{Gc} 不为H。

[0054] 在另一个方面中，本发明为包含至少一种式GI化合物或其药用盐的药物制剂。在另一个方面中，本发明要求保护化合物及其药物组合物在潜在治疗其中涉及 A_{2A} 受体的运动障碍中的用途。

[0055] 在一些方面中，本发明提供通过向有此需要的受试者给予治疗量的至少一种式GI化合物或其药用盐来治疗中枢神经系统病症的方法。

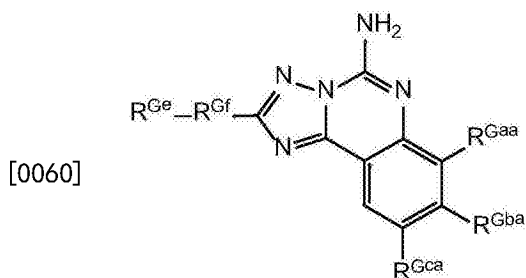
具体实施方式

[0056] 如上所述，在一个方面中，本发明提供了一种或多种据信可用作 A_{2A} -受体拮抗剂的具有式GI结构的化合物或其药用盐，



[0058] 其中 p 、 m 、 n 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R^{Gd1} 至 R^{Gd4} 和 R^{G3} 如上文所定义。

[0059] 在一些实施方案中，式GI化合物优选具有式GII结构：



或其盐，其中：

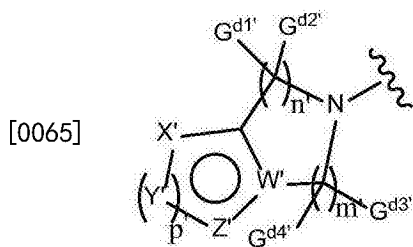
， 式 GII,

[0061] R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 每次出现时独立地为:

[0062] (a) H; (b) C_{1-6} -烷基; (c) C_{1-4} -烷氧基, 其任选地取代有一个或多个氟原子; (d) F; (e) Cl; (f) Br; (g) CN; 或 (h) $-N(R^{G9})_2$, 其中 R^{G9} 每次出现时独立地为: (i) C_{1-6} -烷基; 或 (ii) H; 且其中选择 R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 使得至少一个 R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 为H并且至少一个 R^{Gaa} 、 R^{Gba} 和 R^{Gca} 不为H;

[0063] R^{Gf} 为: (a) $-CH_2-$; (b) 乙基, 其任选地取代有 C_{1-6} -烷基 (任选地取代有一个或多个氟原子); (c) 丙基; 或 (d) $-C(O)-CH_2-$; 且

[0064] R^{Ge} 为包含至多12个环原子的具有以下结构的杂芳基二环部分:



其中

[0067] W' 为氮或碳;

[0068] m' 为1、2、3或4;

[0069] n' 为0-4的整数, 其中 $n'+m'$ 的和至少为2至多为4, 且其中当 W' 为N时, m' 至少为2;

[0070] p' 为1或2;

[0071] $G^{d1'}$ 至 $G^{d4'}$ 独立地为H或 C_{1-6} -烷基;

[0072] X' 、 Y' 和 Z' 与 W' 和它们所键合的碳一起形成5-6元芳族或杂芳族部分, 且独立地为:

[0073] (a) $-(R^{G1'})C=$, 其中 $R^{G1'}$ 为:

[0074] i. 氢;

[0075] ii. C_{1-8} -烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素原子 (例如, CF_3);

[0076] iii. $-C(O)-C_{1-8}$ -烷基;

[0077] iv. $-CN$;

[0078] v. $-S-C_{1-8}$ -烷基;

[0079] vi. $-O-C_{1-6}$ -烷基;

[0080] vii. $-(CH_2)_q-C(O)-N(R^{2'})_2$, 其中 $R^{2'}$ 每次出现时独立地为H、 C_{1-4} -烷基或吡啶基, 且其中q为0或1;

[0081] viii. $-C(O)O-C_{1-8}$ -烷基;

[0082] ix. 卤素, 其中在一些实施方案中所述卤素为F、Br或Cl, 且优选为F或Cl;

[0083] x. 吗啉, 任选地在其任意碳原子上被一个或多个 C_{1-6} -烷基部分取代;

[0084] xi. 哌嗪, 其中4-N氮与取代基键合, 所述取代基为: (ai) H; (aii) C_{1-6} -烷基; (aiii) 吗啉代; (aiv) 苯基, 其任选地取代有卤素; (av) 卤素; 或 (avi) 杂芳基;

[0085] xii. 哌啶基, 其任选地被取代 C_{1-6} -烷基或吗啉部分; 或

[0086] xiii. 吡咯烷, 任选地取代有一个或多个卤素原子, 并且当取代有卤素时, 优选卤素为F;

[0087] xiv. 苯基, 其任选地取代有一个或多个卤素原子或 C_{1-6} -烷基 (其任选地取代有一

个或多个卤素原子),且当芳基取代有卤素时,优选卤素为F;

[0088] xv. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{3'}$, 其中 $\text{R}^{3'}$ 为 C_{1-4} -烷基或吡啶基;

[0089] xvi. 杂芳基, 其任选地取代有 CF_3 、 C_{1-6} -烷基或氨基; 或

[0090] xvii. $-\text{N}(\text{R}^{4'})_2$, 其中 $\text{R}^{4'}$ 每次出现时独立地为H或 C_{1-6} -烷基;

[0091] (b) $>\text{NR}^{G2'}$, 其中 $\text{R}^{G2'}$ 为: (i) H; (ii) C_{1-8} -烷基; 或 (iii) 具有至多10个碳原子的芳族部分;

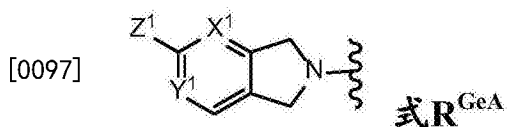
[0092] (c) $-\text{N}=\text{}$;

[0093] (d) $-\text{O}-$; 或

[0094] (e) $-\text{S}-$ 。

[0095] 在一些实施方案中, R^{Gaa} 优选为甲氧基且 R^{Gba} 和 R^{Gca} 均为H。

[0096] 在一些实施方案中, 在式GII化合物中, R^{Ge} 优选为式 R^{GeA} 的部分:



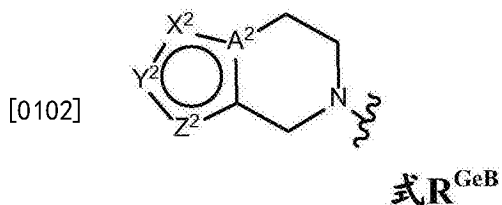
[0098] 其中 X^1 、 Y^1 和 Z^1 如下表I中所定义:

[0099] 表I

[0100]

X^1	Y^1	Z^1
N	C (H)	Cl
N	N	CF_3
N	N	H
N	N	CH_3
C (H)	C (H)	H
C (H)	C (H)	CF_3
C (H)	C (H)	F
N	C (H)	H
C (H)	C (H)	F
C (F)	C (H)	H
C (F)	C (F)	H

[0101] 在一些实施方案中, 在式GII化合物中, R^{Ge} 优选为式 R^{GeB} 的部分:



[0103] 其中 A^2 、 X^2 、 Y^2 和 Z^2 如下表II中所定义:

[0104] 表II

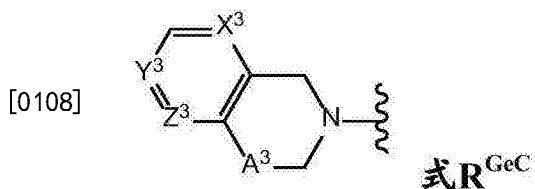
[0105]

X^2	Y^2	Z^2	A^2
$-\text{C}(-\text{S}-\text{CH}_3)=$	$-\text{N}=\text{}$	$-\text{N}=\text{}$	N

-C(-C(O)-NH-丙基) =	-N =	-N =	N
-C(Br) =	-N =	-N =	N
-C(C(O)-O-乙基) =	-N =	-N =	N
-N(环丙基) -	-C(H) =	-N =	C =

[0106]

X ²	Y ²	Z ²	A ²
-C(异丙基) =	-C(H) =	-N =	N
-C(-C(O)-环丙基) =	-N =	-C(H) =	N
-N =	-N =	-C(-CF ₃) =	N
-N =	-N =	-C(环丙基) =	N
-C(乙基) =	-C(H) =	-N =	N
-N =	-N(H) -	-C(-CF ₃) =	C =
-C(-CF ₃) =	-N =	-N =	N
-C(乙基) =	-N =	-N =	N
-N(CH ₃) -	-C(-CF ₃) =	-N =	C =
-N(H) -	-C(H) =	-N =	C =
-N(H) -	-C(CH ₃) =	-N =	C =
-N(H) -	-C(CF ₃) =	-N =	C =
-C(异丙基) =	-N(H) -	-N =	C =
-N =	-C(H) =	-C(CH ₃) =	N
-C(-CF ₃) =	-N(H) -	-N =	C =
-C(H) =	-N =	-C(CF ₃) =	N
-C(乙基) =	-N =	-N =	N

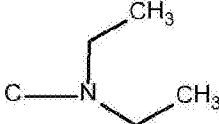
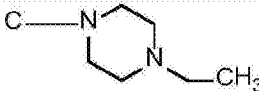
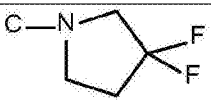
[0107] 在一些实施方案中,在式GII化合物中,R^{Ge}优选为式R^{GeC}的部分:[0109] 其中X³、Y³、Z³和A³如下表表III中所定义:

[0110] 表III

[0111]

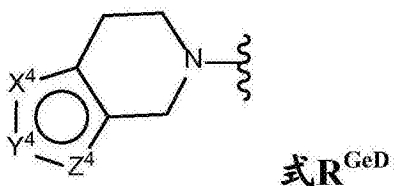
X ³	Y ³	Z ³	A ³
N	C(Br)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(F)	C(H)	CH ₂
N	C(H)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(-OCH ₃)	C(H)	CH ₂
N	N	C(H)	CH ₂

[0112]

X^3	Y^3	Z^3	A^3
N	C(H)	N	CH_2
C(H)	C(H)	C(H)	$C(CH_3)_2$
N	C(H)	C(-Br)	CH_2
N	C(H)		CH_2
N	C(H)		CH_2
N	C(H)		CH_2
C(H)	C(H)	C(H)	CH_2
C(H)	C(CN)	C(H)	CH_2

[0113] 在一些实施方案中,在式GII化合物中, R^{Ge} 优选为式 R^{GeD} 的部分:

[0114]



[0115] 其中 X^4 、 Y^4 和 Z^4 如下表IV中所定义:

[0116] 表IV

[0117]

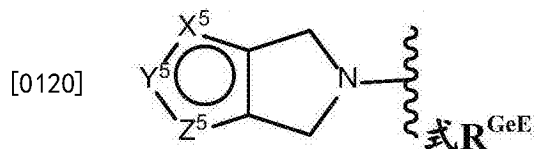
X^4	Y^4	Z^4
-N=	-O-	-C(CF ₃)=
-C(-CN)=	-C(-环丙基)=	-S-
-S-	-C(CH ₃)=	-N=
-S-	-C(CF ₃)=	-N=
-O-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(CH ₃)=	-O-
-N=	-C(CH ₃)=	-S-
-N=	-C(-异丙基)=	-S-
-N=	-C(-异丙基)=	-O-
-O-	-N=	-C(H)=
-S-	-C(H)=	-C(H)=

[0118]

X^4	Y^4	Z^4
-N=	-C(H)=	-S-

-S-	-C(H) =	-N=
-N=	-C(H) =	-O-
-N=	-C(CHF ₂) =	-O-
-N=	-C(CH ₂ OCH ₃) =	-O-

[0119] 在一些实施方案中,在式GII化合物中, R^{Ge} 优选为式 R^{GeE} 的部分:



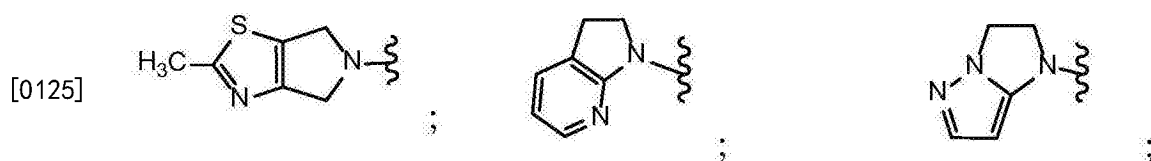
[0121] 其中 X^5 、 Y^5 和 Z^5 如下表V中所定义:

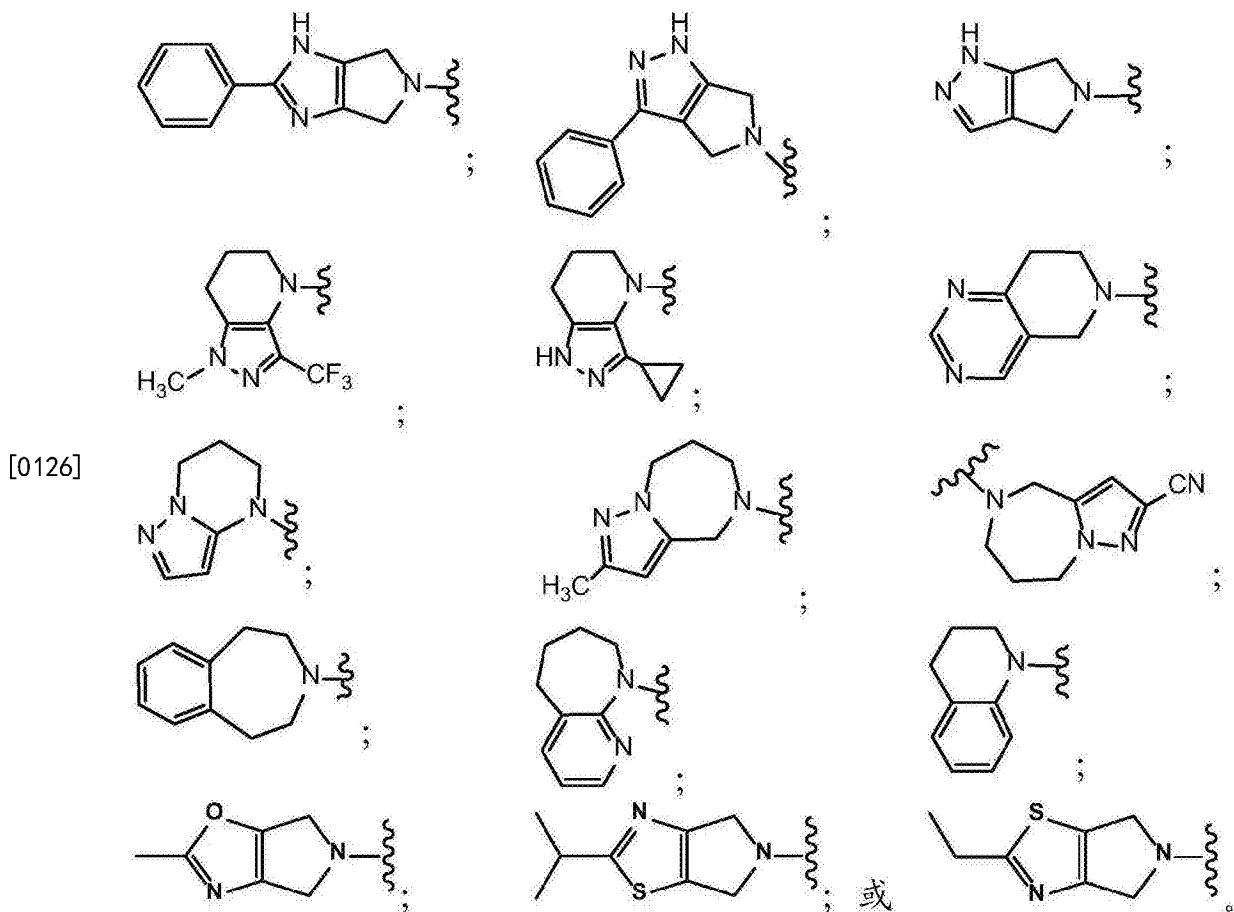
[0122] 表V

[0123]

X^5	Y^5	Z^5
-S-	-C(CH ₃) =	-N=
-N=	-C(-苯基) =	-NH-
-NH-	-N=	-C(-苯基) =
-C(H) =	-N=	-NH-
-C(H) =	-N=	-N(CH ₃) -
-N=	-C(-异丙基) =	-S-
-N=	-C(CH ₃) =	-S-
-N=	-C(CH ₃) =	-O-
-N=	-C(-环丙基) =	-S-
-S-	-C(-乙基) =	-N=
-O-	-C(CH ₃) =	-N=
-N=	-C(-环丙基) =	-O-

[0124] 在一些实施方案中,在式GII化合物中, R^{Ge} 优选为下列部分:

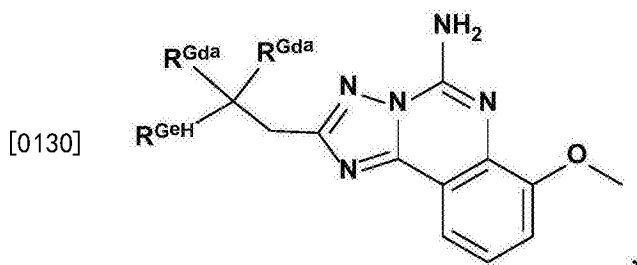




[0127] 在一些实施方案中, R^{Gf} 优选为 $-CH_2-$ 。

[0128] 在一些实施方案中, R^{Gf} 优选为 $-(CH_2)_2-$ 。

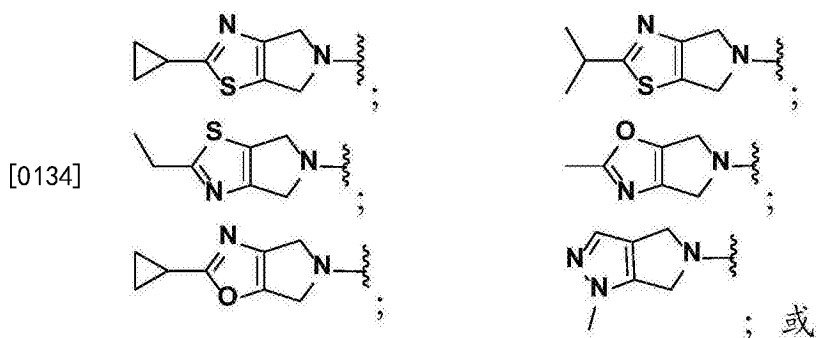
[0129] 在一些实施方案中, 本发明化合物优选具有 GIIa 结构:

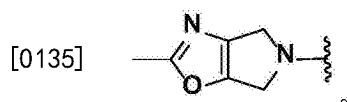


[0131] 其中:

[0132] R^{Gda} 每次出现时独立地为: (a) H; (b) 甲基; 或 (c) 乙基; 且

[0133] R^{Ge} 为:





[0136] 在一些实施方案中, R^f 优选为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。

[0137] 在一些实施方案中, 本发明的化合物为:

[0138] 7-甲氧基-2-(2-(3-(甲基硫基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0139] 7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-N-叔丁基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0140] 2-(2-(3-溴-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0141] 7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯;

[0142] 2-(2-(2-氯-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0143] 2-(2-(4-溴-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0144] 2-(2-(1-环丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0145] 2-(2-(3-异丙基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0146] 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢异噁唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0147] (7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)(环丙基)甲酮;

[0148] 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0149] 2-(2-(2-环丙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0150] 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0151] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0152] 6-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-2-环丙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲腈;

[0153] 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0154] 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0155] 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]噻啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,

4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0156] 2-(2-(5H-吡咯并 [3,4-d] 嘧啶-6(7H)-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0157] 2-(2-(7,8-二氢-5H-吡啶并 [2,3-b] 氮杂萘-9(6H)-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0158] 2-(2-(2,3-二氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0159] 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪-7(8H)-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0160] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-5H-吡咯并 [3,4-d] 嘧啶-6(7H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0161] 2-(2-(二氢异吲哚-2-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0162] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0163] 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0164] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0165] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [5,4-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0166] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并 [5,4-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0167] 2-(2-(2-环丙基-6,7-二氢噻唑并 [5,4-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0168] 2-(2-(2-环丙基-6,7-二氢噻唑并 [5,4-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0169] 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0170] 2-(2-(2,3-二氢-1H-咪唑并 [1,2-b] 吡唑-1-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0171] 7-甲氧基-2-(2-(2-苯基吡咯并 [3,4-d] 咪唑-5(1H,4H,6H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0172] 2-(2-(6,7-二氢异噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0173] 2-(2-(6,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-7-甲氧基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0174] 7-甲氧基-2-(2-(3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;

[0175] 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5(4H)-基) 乙

基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0176] 2-(2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0177] 2-(2-(3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0178] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0179] 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0180] 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-4(5H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0181] 2-(2-(6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0182] 2-(2-(5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0183] 7-甲氧基-2-(2-(5-(三氟甲基)二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0184] 2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0185] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0186] 7-甲氧基-2-(2-(3-苯基吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0187] 7-甲氧基-2-(2-(吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0188] 2-(2-(3-环丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-4(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0189] 2-(2-(5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0190] 2-(2-(7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0191] 2-(2-(7,8-二氢吡啶并[4,3-b]吡嗪-6(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0192] 2-(2-(6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0193] 2-(2-(6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

[0194] 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺;

- [0195] 2-(2-(6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0196] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0197] 5-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-2-甲腈;
- [0198] 2-(2-(4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0199] 7-甲氧基-2-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0200] 7-甲氧基-2-(2-(2-吗啉代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0201] 7-甲氧基-2-(2-(2-(吡咯烷-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0202] 2-(2-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0203] 2-(2-(2-(2,2-二甲基吗啉代)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0204] 2-(2-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0205] 2-(2-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0206] 2-(2-(2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0207] 7-甲氧基-2-(2-(2-(4-吗啉代哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0208] 2-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0209] 2-(2-(4-(二乙基氨基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0210] 2-(2-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0211] 2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)-1-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酮;
- [0212] 2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)-1-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂萘-3(2H)-基)乙酮;
- [0213] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-(氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

- [0214] 7-氯-2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0215] 7-氯-2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0216] 2-[2-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙基]-7-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0217] 2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-7-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0218] 7-氟-2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0219] 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0220] 2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0221] 7-氟-2-(2-(2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0222] 7-氟-2-(2-(4-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0223] 2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0224] 8-氟-2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0225] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-8-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0226] 2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-8-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0227] 2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-8-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0228] 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-8-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0229] 8-氟-2-(2-(4-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0230] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0231] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-9-氟-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0232] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-8,9-二氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0233] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7,9-二氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0234] 2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0235] (R)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0236] (S)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0237] 2-(3-氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基[1,2,4]三唑并

- [1,5-c] 喹唑啉-5-胺;
- [0238] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0239] (S)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0240] (R)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0241] 7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0242] (S)-7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0243] (R)-7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0244] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0245] (R)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0246] (S)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0247] 2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0248] 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)戊基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0249] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0250] 2-((5-氟二氢异吲哚-2-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0251] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0252] 2-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0253] 2-((2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0254] 2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0255] 2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈;
- [0256] 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0257] 7-甲氧基-2-((7-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂萘-3(2H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;
- [0258] 2-((3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-

c] 喹唑啉-5-胺;

[0259] 7-甲氧基-2-((8-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0260] 7-甲氧基-2-((5-(三氟甲基)二氢异吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0261] 7-甲氧基-2-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0262] 7-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0263] 2-((6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0264] 2-((4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂萘-3(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0265] 2-((4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0266] 2-((3,4-二氢-1,5-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0267] 2-((3,4-二氢-1,6-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0268] 2-((3,4-二氢-1,7-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0269] 2-((7-氯-4-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0270] 2-((2-氯-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0271] 7-甲氧基-2-((3-(甲基硫基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0272] 7-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯;

[0273] 2-((3-溴-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0274] 2-((5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0275] 2-((3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0276] 7-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-N-叔丁基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0277] 7-甲氧基-2-((3-甲氧基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲

基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0278] 2-((5,5-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0279] 2-((8,8-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0280] 2-((4-溴-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0281] 2-((2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0282] 2-((7,8-二氢吡啶并[4,3-b]吡嗪-6(5H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0283] 2-((5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0284] 7-甲氧基-2-((2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0285] 7-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0286] 2-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0287] 2-((5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0288] 7-甲氧基-2-((7-甲基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0289] 2-((7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂葑-9(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0290] 2-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0291] 2-((2-氯-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂葑-9(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0292] 2-((3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0293] 7-甲氧基-2-((2-(吡啶-2-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂葑-9(6H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0294] 2-((4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0295] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-9-氟-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0296] 7-甲氧基-2-((7-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑

并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0297] N-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)吡啶酰胺;

[0298] N-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酰胺;

[0299] 2-((7-(3,4-二氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0300] 7-甲氧基-2-(2-(7-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0301] 2-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺;

[0302] 7-甲氧基-2-((5-(嘧啶-5-基)二氢异吲哚-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0303] 7-甲氧基-2-((8-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0304] 7-甲氧基-2-((7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0305] 7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0306] 7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0307] 7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0308] 7-甲氧基-2-((7-(2-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0309] 2-((7-(2-氨基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0310] 7-甲氧基-2-(2-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0311] 7-溴-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0312] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0313] 5-氨基-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-甲腈;

[0314] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-甲腈;

[0315] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0316] 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0317] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0318] 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0319] 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(2-氟乙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0320] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0321] 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0322] 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0323] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0324] (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0325] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0326] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0327] (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0328] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0329] (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0330] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0331] (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0332] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0333] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0334] (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0335] (R)-2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-7-甲

氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0336] (S)-2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0337] (R)-2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0338] (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0339] 2-(3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0340] 2-(3-(4-氟二氢异吡啶-2-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0341] 2-(3-(5-氟二氢异吡啶-2-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0342] 7-甲氧基-2-(3-(5-(三氟甲基)二氢异吡啶-2-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0343] 7-甲氧基-2-(2-(2,7,7-三甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0344] 2-(2-(2,4-二甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0345] 2-(2-(2,6-二甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0346] 7-甲氧基-2-(2-(2,7,7-三甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0347] 2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0348] 2-(2-(2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0349] 2-(2-(2-乙基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0350] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0351] 2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0352] 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0353] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;或

[0354] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)丁基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺,或任一种它们的盐。

[0355] 在一些实施方案中,本发明的化合物为;

[0356] 2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三

唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0357] 2-(2-(2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0358] 2-(2-(2-乙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0359] 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0360] 2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0361] 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0362] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺;

[0363] (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丁基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺,或任一种它们的盐。

[0364] 在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物2-(2-(2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物2-(2-(2-乙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物7-甲氧基-2-(2-(1-甲基吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。在一些实施方案中,本发明化合物优选为化合物(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丁基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺或其盐。

[0365] 如本申请所述,除非另有说明,否则化合物在治疗中的用途意指一定量的所述化合物(通常以包含其它赋形剂的制剂中的组分形式来提供)以所述量的等分品且以多个时间间隔来给药,其在给药之间的时间间隔内至少提供和维持所述化合物的至少一种药物活性形式的治疗性血清水平。

[0366] 绝对立体化学通过使用虚线和实线楔形键来表示。如在I11us-I和I11us-II中所示。因此,I11us-I中的甲基浮于纸面上,而I11us-II中的乙基沉于纸面下,其中环己烯环保持在纸平面内。所假设的是,I11us-I中位于与甲基所处碳相同的碳上的氢沉于纸面下,而I11us-II中位于与乙基所处碳相同的碳上的氢浮于纸面上。在虚线和实线矩形如在I11us-III中那样与同一个碳接附的情况下,规则是相同的,甲基浮于纸平面上,而乙基沉于纸平

面下,其中环己烯在纸平面内。



[0368] 常规地,当有所存在的可能异构体的混合物(包括可能异构体的外消旋混合物)时,使用普通的“棒状”键或“波浪形”键。

[0369] 如本申请所用,除非另有说明,否则下列术语具有下列含义:

[0370] 就组合物所包含的组分数目而使用的短语“至少一种”,例如,“至少一种药物赋形剂”,意指所述组合物中存在指定组群的一个成员且可额外地存在多于一个成员。组合物中的组分典型地为所分离的加到所述组合物中的纯物质的等分品,其中所分离的加到所述组合物中的物质的纯度水平为通常所接受的适于药用的物质纯度水平。

[0371] 就化合物上的取代基或与化合物的核心结构接附的部分而使用的“至少一个”意指存在所指定取代基组群中的一个取代基且多于一个取代基可与所述核心化学上可接受的键合点键合。

[0372] 无论是就化合物上的取代基还是就药物组合物中的组分而使用时,短语“一个或多个/一种或多种”的含义与“至少一个/至少一种”相同;

[0373] “并行地(concurrently)”和“同时地(contemporaneously)”在其含义中都包括:(1)在时间上并举地(simultaneously)(例如,在相同的时间);和(2)在不同的时间,但是都在共同的治疗时间表内;

[0374] “连续地”意指一个接着另一个;

[0375] “依序地”是指多种治疗剂的一系列给药,其在每种额外治疗剂之间等待一段时间以使有效性得以发挥;也就是说,在给药一种组分后,下一种组分在第一种组分后的有效时段后给药;有效时段是为了受益于第一种组分的给药而给定的时间的量;

[0376] “有效量”或“治疗有效量”旨在描述提供一定量的本申请至少一种化合物或包含至少一种本发明化合物的组合物,所述量可有效治疗或抑制本申请描述的疾病、病症或病况且由此产生所需要的治疗、改善、抑制或预防作用。例如,在用本申请描述的一种或多种化合物治疗运动障碍中,“有效量”(或“治疗有效量”)意指例如提供一定量的至少一种式GI化合物或其药用盐,所述量在患有中枢神经系统病症的患者中引起治疗性应答(包括适于控制、缓解、改善或治疗所述病症或缓解、改善、减轻或消除所述病症促成的一种或多种症状的应答)和/或使所述病症得以长期稳定,例如,这可通过对药效学标志物进行分析或对患有所述病症的患者进行临床评价来确定;

[0377] “患者”和“受试者”意指动物,诸如例如哺乳动物(例如,人类)且优选为人类;

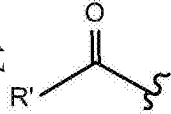
[0378] “前药”意指以下化合物,所述化合物在体内例如通过在血液中水解而快速转化成母体化合物,例如,将式GI的前药转化成式GI化合物或转化成其药用盐;充分的论述请参见T.Higuchi and V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series和Edward B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,将这两篇文献通过用的方法并入本申请中;本发明的范围包括本发明新颖化合物的前药;

[0379] “溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合物;该物理缔合物涉及各种程度的离子键和共价键,其包括氢键;在某些情况下,例如当将一个或多个溶

剂分子引入到结晶性固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离;“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物;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;“水合物”为其中溶剂分子为H₂O的溶剂化物。

[0380] 术语“取代”是指所列取代基中的一个或多个(或在没有具体给出取代基列表的情况下,针对具体类型的含有可变量取代基的母体的缺省取代基在本申请“定义”章节中被指定)可占据底物上典型地被“-H”占据的一个或多个键合位置,条件是上述取代不违反关于底物中所存在的原子在键合构型方面的正常化合价规则,且所述取代最终得到稳定的化合物,例如,相互具有反应性的取代基彼此不存在于邻位或邻位,且其中上述化合物是足够稳固的以经受得住由反应混合物分离至有用的纯度;当文本表明某个部分的任选取代情况(例如“任选取代”)时,所述术语意指根据本申请提供的关于“取代”的定义,“如果存在,则一个或多个所列取代基(或针对制定底物的缺省取代基)可在底物上存在于通常被氢原子占据的键合位置”。

[0381] 如本申请中所用,除非另有说明,否则无论是关于本发明化合物的结构表达式中的可变部分的完整定义,还是关于本发明化合物中的基团的结构表达式中的可变部分所接附的取代基的定义,用于描述部分的下列术语具有下列含义,且除非另有说明,否则每个术语(即,部分或取代基)的定义适用于该术语单独使用或作为另一个术语中的一部分来使用的情况(例如,芳基的定义对于芳基和对于芳基烷基、烷基芳基、芳基炔基部分等中的芳基部分是相同的);本申请通过结构、字符表达式或化学术语学对部分进行等同的描述而非旨在表明在含义上的任何不同,例如,下文定义的化学术语“酰基”在本申请中通过所述术语

本身或通过字符表达式“R'-(C=O)-”或“R'-C(O)-”或通过结构表达式  来等同

地描述;

[0382] “酰基”是指R'-C(O)-,其中R'为直链、支链或环状烷基部分、直链、支链或环状烯基部分或直链、支链或环状炔基部分,所述部分各自可以是取代的;其中酰基取代基通过羰基碳与底物键合且是所述底物的取代基,或酰基取代基通过羰基碳与-NH-SO₂-R'键合,其中-R'如上文所定义;合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基和环己酰基;

[0383] “烯基”意指以下脂族烃部分,其不是芳族的但是在其结构中包含结构-(R' C=CR')或-(R' C=CR')-的至少一个组成部分,其中R'为所定义的取代基例如-H或-烷基;烯基部分可被引入到直链烃链中或引入到环状烃链(称为“环烯基”)中且可进一步包含悬挂于所述链的碳原子的直链、支链或环状取代基,所述链优选包含约2至约15个碳原子,更优选包含约2至约12个碳原子,且所述链更优选包含约2至约6个碳原子;

[0384] 除非通过记载对所述术语进行定义的特定取代基而另有说明,术语“取代的烯基”意指烯基被一个或多个取代基取代,所述取代基在每次出现时独立为:C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基和C₁₋₁₀烷氧基;

[0385] “-烷氧基”意指结构为烷基-O-的部分(即,与底物部分的键合是经由醚基氧),其中所述部分中的烷基部分如下文就烷基所定义;合适的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基;

[0386] “烷氧基烷基”意指结构为烷氧基-烷基-的部分(即,与底物部分的键合是经由烷基部分,所述烷基部分以本身不与底物键合的烷氧基取代基结尾后取代有本身不与底物键合的烷氧基取代基),烷氧基烷基的非限制性实例包括 $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_y-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-$,其中“y”和“x”独立为0-6的整数;

[0387] “烷氧基羰基”意指结构为烷基-O-C(O)-的部分,其可被等同地替换为[烷基-O-(C=O)-]及 $\text{R}-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$,其中“R”为所定义的烷基部分(即,与母体部分的键合是经由羰基碳),其中所述部分中的烷氧基部分如上定义;合适的烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基;

[0388] “烷基”(包括其它部分诸如三氟甲基-烷基-和-烷氧基的烷基部分)意指脂族烃链,其包含约1至约20个碳原子(即,“ C_{1-20} 烷基”),优选1至约10个碳原子(在本申请中称为“ C_{1-10} 烷基”),除非所述术语的修饰方式表明所关注的是较短的链,例如,具有至多8个碳原子的烷基部分(在本申请中称为“ C_{1-8} 烷基”);除非通过另一个术语例如“直链”、“支链”或“环状”来具体限定,否则术语“烷基”包括以下烷基部分,其为直链(烃链不具有与其接附的脂族烃“分支”)、支链(主链包含至多最大指定碳原子数且具有与构成所述主链但非所述主链末端的一个或多个碳原子接附的低级烷基链)和环状(主链形成具有3个碳原子(形成环状部分所需要的最小数目)直至最大指定碳原子数的环状脂族部分),因此当未被修饰时,术语“ C_{1-x} 烷基”是指直链、支链或环状烷基,且标识“ C_{1-x} ”意指:就环状部分而言,环包含最少3个碳原子直至“X”个碳原子;就支链部分而言,主链包含至少3个碳原子直至“X”个碳原子且具有至少一个与不是所述链末端的碳原子键合的直链或支链烷基部分;且就直链烷基而言,该部分包含一个碳原子(即,-甲基)直至“X”个碳原子;当术语“烷基”由“取代”或“任选取代”来修饰时,其意指烷基具有与下文出现的相关定义一致的取代基;在使用术语“取代”或“任选取代”修饰“烷基”且没有具体列出取代基部分的情况下,与烷基底物键合的取代基在每次出现时独立为(与本申请中出现的定义一致): C_{1-20} 烷基、卤素、-烷氧基、-OH、-CN、烷基硫基-、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-(C=O)-OH、-C(O)-O-烷基、-S(烷基)、-S(O)₂-烷基或-芳基;环烷基部分可选择地或另外地取代有一个或多个“环系取代基”(如该术语在本申请中所定义)。合适的烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、庚基、壬基、癸基、氟甲基、三氟甲基和环丙基甲基,其中在术语“烷基”被标以两个连字符(即,“-烷基-”)的情况下,其表明所述烷基部分的键合方式是所述烷基部分将底物与另一个部分连接,例如,“-烷基-OH”表明烷基部分将羟基部分连接至母体;

[0389] “低级烷基”意指在链中包含约1至约6个碳原子的基团(即 C_{1-6});合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基和己基;

[0390] “烷基芳基”(或烷芳基)意指烷基-芳基-(即,与母体部分的键合是经由所述芳基),其中所述烷基如上文所定义是未取代或取代的,且所述芳基如下文所定义是未取代或取代的;优选的烷基芳基部分包括低级烷基;合适的烷基芳基的非限制性实例包括邻甲苯基、对甲苯基和二甲苯基;

[0391] 通常,如通过上文定义的术语“烷基-芳基”所示例,通过将用于定义两个其它取代基片段的术语组合起来而称呼的取代基表明以所用最后一个术语称呼的取代基与母体键合,而由右至左地,所称呼的在前术语依次与在其后的取代基片段键合,从而理解各个片段

与底物键合的顺序；

[0392] “炔基”意指以下脂族炔基(链)，其包含至少一个结构为 $\xi-C\equiv C-\xi$ 或结构为 $\xi-C\equiv C-R'$ 的部分；其中 R' 为定义的取代基，炔基部分可被引入到直链或支链炔链中或引入到环状炔链(非芳族的，称为“环炔基”)中；炔基部分的炔链优选包含约2至约15个碳原子；炔基更优选在链中包含约2至约12个碳原子且更优选在链中包含约2至约4个碳原子；

[0393] “氨基”意指 $-NR_2$ 基团，其中 R 在每次出现时独立选自 $-H$ 或烷基；烷基氨基意指 $-NR'_2$ ，其中一个 R' 为 $-H$ 且另一个为在每次出现时独立选择的 $-H$ 或 $-H$ 或 $-H$ 或 $-H$ ；烷基氨基部分的非限制性实例为 $-NH-CH_3$ (甲基氨基-) 和 $-N(CH_3)_2$ (二甲基氨基)；

[0394] “铵根离子”是指 $-N^+R_3$ ，其中 R 独立为 $-H$ 、烷基、取代的烷基或能够由胺形成铵根离子的解离酸的阳离子部分；当在本申请表达式中没有明确示出时，铵根离子的存在推定了电荷平衡与阴离子与铵根离子部分有关，所述阴离子衍生自用于形成所述铵根离子的酸的阴离子部分；应当理解的是，可将存在于本发明化合物中的多个氮原子转化成铵根离子，由此形成母体化合物的盐，所述盐在本申请范围内；

[0395] “芳基”(有时缩写为“ar”)意指芳族单环或多环环系，其包含约6至约14个碳原子(在本申请中也称为“ C_{6-14} -芳基”)，优选约6至约10个碳原子(“ C_{6-10} -芳基”)；芳基可任选取代有一个或多个独立选择的“环系取代基”(下文定义)。合适的芳基的非限制性实例包括萘基

和苯基 (为了方便在本申请中也缩写为“Ph”)，其中可经由芳环

中的任何碳来键合，且其中不参与与底物键合的任何环碳原子可键合有与其连接的非-H取代基，所述非-H取代基在每种情况下独立选自本申请中定义的“环系取代基”列表或如在所述术语与所列取代基列表一起使用的每种情况下所定义；

[0396] “芳基氧基”是指芳基-O- (即，所述部分经由醚基氧与底物键合)，其中所述芳基如上文所定义是未取代或取代的；合适的芳基氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基；

[0397] “芳基氧基羰基”是指芳基-O-C(O)- (即，与底物的键合是经由羰基碳)，其中所述芳基如上文所定义是未取代或取代的；合适的芳基氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基；

[0398] “羧酸”部分意指具有式“ $-C(O)-OH$ ”的取代基，其中所述部分经由羰基碳与底物键合；

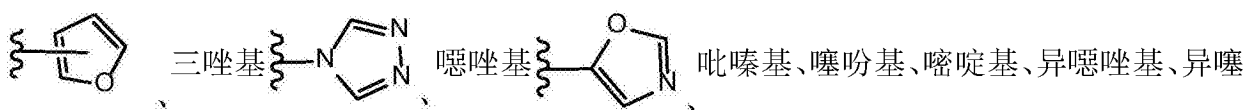
[0399] 在上文“烷基”定义中定义的“环烷基”意指非芳族单环或多环环系，其包含约3至约20个碳原子且可如本申请所定义进行取代；所述术语包括多环环烷基，例如，1-萘烷基(decalin)、降冰片烷基、金刚烷基等；

[0400] “卤素”意指氟、氯、溴或碘；除非另有说明，否则使用该术语时，优选的卤素为氟、氯和溴，作为卤素原子的取代基意指 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ，且“卤代”意指与所定义部分键合的氟代、氯代、溴代或碘代取代基，例如，“卤代烷基”意指上文所定义的烷基，其中所述烷基部分上通常被氢原子占据的一个或多个键合位置被卤代基团所代替性占据，全卤代烷基意指

不参与使所述烷基取代基与底物键合的所有键合位置都被卤素占据,例如,其中烷基为甲基的全氟代烷基意指- CF_3 ;

[0401] “杂芳基”意指芳族单环或多环环系,其包含约5至约14个环原子,优选约5至约10个环原子,其中一个或多个所述环原子单独或组合为非碳元素,例如,氮、氧或硫;优选的杂芳基部分包含5个环原子,例如,噻唑基、噻二唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基或吡唑基;“杂芳基”可在化学上可用的环原子处任选被一个或多个独立选择的“环系取代基”(下文定义)取代;杂芳基词根名称前的前缀氮杂(aza、azo)、氧杂(oxa、oxo)或硫杂(thia、thio)意指至少一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在,且在一些实施方案中,2个或更多个杂原子存在于环中,例如,吡唑或噻唑部分;杂芳基中的氮原子可任选被氧化成相应的N-

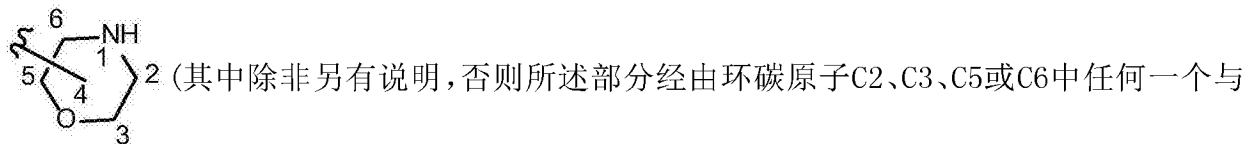
氧化物；杂芳基部分的非限制性实例包括：吡啶基  噻吩基  呋喃基



唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、呋喃

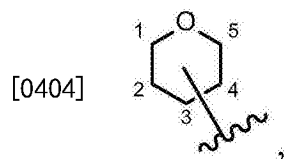
并吡啶基例如  等 (除非另有说明, 否则与母体的键合是经由实现稳定键合排列的任何可用原子);

[0402] “杂环基”(或杂环烷基)意指非芳族饱和单环或多环环系,其包含约3至约10个环原子,优选约5至约10个环原子,其中一个或多个环系的原子单独或组合为非碳元素,例如氮、氧或硫;在所述环系中不存在相邻的氧和/或硫原子;优选的杂环基部分含有约5至约6个环原子;杂环基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别意指至少一个作为环原子存在的氮、氧或硫原子;杂环基部分可任选被一个或多个在每次出现时独立选择的“环系取代基”(下文定义)取代;杂环基的氮或硫原子可任选被氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物或S₂-氧化物;合适的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基-



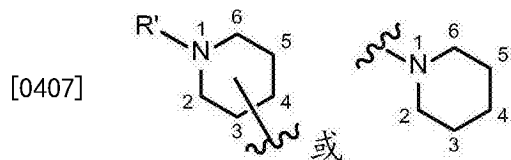
底物键合)、硫吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等；

[0403] “四氢吡喃基”部分意指具有下式的6元环醚：



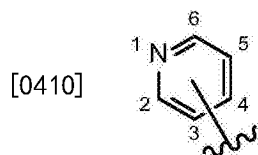
[0405] 其中在结构中心具有开放端而在另一端以波浪线结束的键合线表明所述取代基经由碳原子1-5中的任何一个与它所依附的底物键合,且其中碳1-5上任何通常被氢原子占据的键合位置,即碳原子1-5上没有被与底物连接的键占据的键合位置,可任选被所指定的或任选的取代基占据;

[0406] “哌啶基”意指:



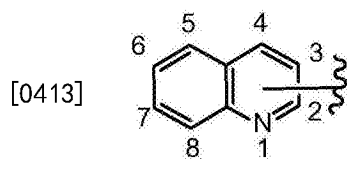
[0408] 其中在一端以波浪线结束的开放键合线表明所述部分经其与底物键合的环原子(即碳原子2-6中的任何一个(左侧结构)或环氮原子(右侧结构)),且 其中氮原子上或碳原子2-6上不参与与底物键合且通常由氢原子占据的任何键合位置可与指定或任选的取代基键合,且其中R' (如果存在)为-H或另一种指定的取代基;

[0409] “吡啶基”意指:



[0411] 其中以波浪线结束的键表明所述吡啶基部分在碳原子2-6中的任何一处与底物键合,且其中碳2-6上任何一个通常被氢原子占据的键合位置,即碳2-6上没有与底物键合的任何位置,可任选被指定的取代基占据;

[0412] “喹啉基”意指:

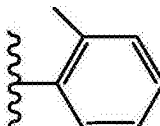


[0414] 其中以波浪线结束的键表明所述部分经由碳原子2-8中的任何一个与底物键合,且其中碳原子2-8上任何一个通常被氢原子占据的键合位置,即碳原子2-8上没有与底物键合的任何键合位置,可任选被所列取代基列表中的一个占据;

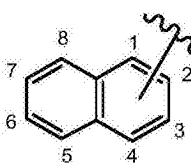
[0415] 对于任何上述环系部分,所述部分经由特定环碳原子(或杂原子)的键合有时为了方便而被描述成“经由C-X至C-Y碳原子键合”,其中“X”和“Y”为指代碳原子的整数,例如,如上文实例中所编号;

[0416] “羟基部分”和“羟基”是指HO-基团,“羟基烷基”意指具有下式的取代基:“HO-烷基-”,其中所述烷基与底物键合且可如上文所定义是取代或未取代的;优选的羟基烷基部分包含低级烷基;合适的羟基烷基的非限制性实例包括羟基甲基和2-羟基乙基;以及

[0417] 当部分以文字表示时,键合顺序通过连字符来表明,例如“-烷基”表明底物和烷基部分之间的单键,“-烷基-X”表明烷基使“X”取代基与底物键合,且在结构表达式中,键合顺

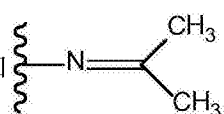
序通过使键表达式以波浪线结束来表明,例如  表明所述甲基苯基部分经由处

于甲基取代基邻位的碳原子与底物键合,而以波浪线结束且被画至结构中而没有具体指明其与哪个原子连接的键表达式表明所述部分可经由所述部分中可用于键合的任何原子与

底物键合,例如  表明所述萘部分可经由碳1-8中的任何一个与底物键合。

[0418] 当取代基以文字表示时,除非在使用时有相反说明,否则键合排列表示为连字符(表示单键)、等号(表示双键)、括号(表示与相邻原子键合,参见下文羰基实例)和“carrots”(即“<”或“>”) (表示两个单键)。

[0419] 因此,例如,羰基部分  可以文字形式表示为 $>C=O$ 或 $-C(O)-$ 而氰基取代基可

表示为 $-C(N)$ 或 $-CN$ 。就此而言,不饱和的氮部分,例如  可以文字形式表示

为 $-N=C(CH_3)_2$,而饱和的氮部分(例如,当定义“A”为氮部分时其中  “A”的一个定义为甲基取代的氮,由此得到结构 )在本申请中可以文字形式表示为 $>N-CH_3$ 或者 $-(N-CH_3)-$ 。上文详细说明了使用文字表示的定义结构变量和取代基的本申请使用的各种文字标记法。

[0420] 在本申请文字、方案、实施例、结构式和任何表格中化合价未被满足的任何碳或杂原子被视为具有足够数目的一个或多个氢原子以满足所述化合价。

[0421] 本申请使用的术语“药物组合物”既包括批料组合物也包括单独剂量单位,其由多于一种(例如,两种)药物活性药物例如本发明化合物和本申请所述其它药物以及任何无药物活性的赋形剂构成。如本领域普通技术人员所理解,赋形剂为使组合物适于具体给药途径或有助于将组合物加工成剂型而本身不发挥活性药物作用的任何组分。批料组合物和每个单独剂量单位可含有固定量的上述“多于一种药物活性药物”。批料组合物为尚未被制成单独剂量单位的物质。

[0422] 本发明还包括通过常规技术获得的呈分离和纯化形式的本发明化合物。本发明意欲包括式GI化合物或其盐的多晶型物。某些本发明化合物可按不同的异构形式(例如,对映异构体、非对映异构体、阻转异构体)存在。本发明涵盖呈纯形式和呈混合物(包括外消旋混合物)形式的所有上述异构体。

[0423] 本发明的范围意欲涵盖本发明化合物(包括本发明化合物的前药以及本发明化合物及其前药的盐和溶剂化物)的所有立体异构体(例如,几何异构体、光学异构体等),诸如由于本发明化合物具有不对称碳而可存在的那些立体异构体且包括对映异构形式(其甚至在不存在不对称碳的情况下也可存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式。可将本发明化合物的各个立体异构体分离成纯形式(例如基本不含有其它异构体)或分离成两种或更多种立体异构体的混合物或分离成外消旋体。本发明化合物的手性中心可具有 IUPAC 1974 Recommendations 所定义的S或R构型。术语“盐”、“溶剂化物”、“前药”等的使用旨在等同地适用于本发明化合物的经分离的对映异构体、立体异构体对或群组、旋转异构

体、互变异构体或外消旋体的盐、溶剂化物和前药。

[0424] 非对映异构混合物可基于其物理化学差异通过本领域技术人员公知的方法例如通过手性色谱和/或分级结晶而被分离成其单独的非对映异构体。所已知的是,对映异构体也可如下分离:通过与合适的光学活性化合物(例如,手性助剂诸如手性醇或莫希尔(Mosher)酰氯)反应将对映异构混合物转化成非对映异构混合物,对非对映异构体进行分离,且将所单独分离的非对映异构体转化(例如,水解)成相应的对映异构体。

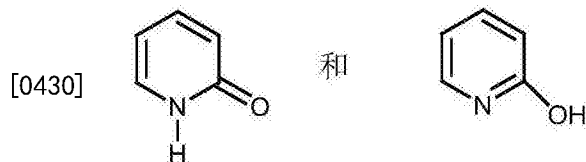
[0425] 在本发明化合物通过已知常规方法形成盐的情况下,这些盐也在本发明范围内。除非另有说明,否则本申请提及本发明化合物被理解为包括提及本发明的盐。本申请使用的术语“(一种或多种)盐”表示与无机和/或有机酸形成的酸加成盐以及与无机和/或有机碱形成的碱加成盐。另外,当本发明化合物既含有碱性部分(例如但不限于氮原子,例如胺、吡啶或咪唑)又含有酸性部分(例如但不限于羧酸)时,可形成两性离子(“内盐”)且两性离子包括在本申请使用的术语“(一种或多种)盐”中。药用盐(即,无毒的生理学上可接受的盐)是优选的。本发明化合物的盐可例如如下形成:在所述盐沉淀的介质中或在其中通过冻干得到产物的水性介质中使本发明化合物与一定量例如等量的酸或碱反应。通常被认为适于由碱性(或酸性)药物化合物形成药用盐的酸(和碱)参见例如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,New York;The Orange Book(Food&Drug Administration,Washington,D.C.,在其网站上);和P.Heinrich Stahl,Camille G.Wermuth(Eds.),Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,(2002) Int'l Union of Pure and Applied Chemistry,pp.330-331。将这些公开的内容通过引用的方式并入到本申请。

[0426] 通常,在可得到与化合物的酸加成盐的情况下,药用酸加成盐包括但不限于乙酸盐(包括三氟乙酸盐)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、枸橼酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘-2-磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐(诸如本申请中提及的那些磺酸盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯磺酸盐)、十一烷酸盐等。

[0427] 示例性碱性盐包括铵盐、碱金属盐(诸如钠、锂和钾盐)、碱土金属盐(诸如钙和镁盐)、铝盐、锌盐、与有机碱(例如,有机胺)的盐(所述有机碱为诸如苄星(benzathine)、二乙胺、二环己胺、哈胺(hydrabamine)(与N,N-二(脱氢松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁胺、哌嗪、苯基环己基-胺、胆碱、氨丁三醇(tromethamine))和与氨基酸的盐(所述氨基酸为诸如精氨酸、赖氨酸等)。碱性含氮基团可被转化成铵根离子或与试剂进行季胺化,所述试剂为诸如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲基酯、二乙基酯、二丁基酯和二戊基酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基溴和苯乙基溴)等。

[0428] 所有上述酸加成盐和碱加成盐都被视为是本发明范围内的药用盐且所有酸加成盐和碱加成盐都出于本发明目的而被认为等同于相应化合物的游离形式。

[0429] 本发明化合物可以不同互变异构形式存在。所有上述形式都涵盖并包括在本发明范围内。公知的互变异构形式的实例包括但不限于酮/烯醇互变异构形式、亚胺-烯胺互变异构形式和例如杂芳族形式,诸如下列部分:



[0431] 在本发明化合物以多于一种上述形式存在的情况下,上述化合物的一种互变异构体形式的表达式 (representation) 或表现式 (presentation) 在本申请中被认为等同于其中存在所述化合物的所有互变异构形式的表现式。

[0432] 用于化合物的术语“纯化的”、“呈纯化形式”或“呈分离和纯化形式”是指所述化合物在从合成方法或天然来源或其组合中分离后的物理状态。因此,用于化合物的术语“纯化的”、“呈纯化形式”或“呈分离和纯化形式”是指所述化合物在从本申请描述或本领域技术人员公知的纯化方法或其它方法中得到后的物理状态,且具有足以使其通过本申请描述或本领域技术人员公知的标准分析技术来表征的纯度。

[0433] 称为“经保护的”化合物的官能团意指所述基团呈经修饰的形式以当所述化合物经历反应时防止在经保护的位点发生不期望的副反应。合适的保护基团是本领域普通技术人员已知的且由标准教科书提及,例如T.W.Greene等人,Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York。

[0434] 当变量(例如,芳基、杂环、 R^3 等)在本发明任何部分或任何化合物中出现不止一次时,除非在变量定义中另有说明,否则定义每次出现时变量的部分的选择独立于其在每次其它出现时的定义。

[0435] 本申请使用的术语“组合物”旨在包括以指定量包含指定成分的产品和通过以指定量将指定成分组合起来而直接或间接得到的任何产品。

[0436] 本发明还包括同位素标记的本发明化合物,其在结构上与本申请记载的那些化合物相同,所不同的是该形式的化合物中统计学上显著百分比的一个或多个原子被以下原子代替,所述原子具有的原子质量或质量数不同于在自然界中通常存在的丰度最大的同位素具有的原子质量或质量数,由此改变该同位素在本发明化合物中的天然存在丰度。可适于纳入本发明化合物中的同位素的实例包括氢(诸如 $2H$ 和 $3H$)、碳(诸如 $11C$ 、 $13C$ 和 $14C$)、氮(诸如 $13N$ 和 $15N$)、氧(诸如 $15O$ 、 $17O$ 和 $18O$)、磷(诸如 $32P$)、硫(诸如 $35S$)、氟(诸如 $18F$)、碘(诸如 $123I$ 和 $125I$)和氯(诸如 $36Cl$)。应当理解的是,也可通过已知手段引入其它同位素。

[0437] 某些同位素标记的本发明化合物(例如,标记有 $3H$ 和 $14C$ 的那些本发明化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化同位素(即 $3H$)和碳-14同位素(即 $14C$)由于其易于制备和检测而是特别优选的。此外,用较重的同位素诸如氘(即 $2H$)取代可由于较大的代谢稳定性而提供某些治疗优势(例如,增加体内半衰期或减小剂量需求)且因此在一些情况下可以是优选的。同位素标记的本发明化合物通常可如下制备:遵循与在本申请以下方案和/或实施例中公开的那些步骤类似的步骤,用合适的同位素标记的试剂取代未经同位素标记的

试剂。上述化合物也都包括在本发明中。

[0438] 在一个方面中,如上所述,本发明提供了用于拮抗A_{2A}受体从而可能治疗中枢神经系统(CNS)病症(例如,与帕金森病或其治疗相关的运动障碍)的药物制剂(药物组合物),其中所述组合物包含至少一种本申请所定义的式GI化合物或其药用盐。

[0439] 如上所述,在一个方面中,本发明提供了适于阻断基底神经节中发现的腺苷A_{2A}受体的药物制剂(药物组合物),其包含至少一种上述式GI化合物或其药用盐和至少一种药用载体(下文所述)。应当理解的是,本发明的药物制剂可包含多于一种本发明化合物,例如,两种或三种本发明化合物的组合,所述化合物各自通过向所述制剂中加入所需量的呈药用纯形式的所述化合物而存在于所述制剂中。应当理解的是,本发明组合物除一种或多种本发明化合物外还可包含一种或多种也具有药理学活性的其它化合物,例如下文所述的其它化合物。

[0440] 尽管本发明制剂可按批料形式使用,但是应当理解的是,就大多数应用而言,本发明制剂将被引入到适于向患者给药的剂型中,每种剂型包含一定量的所选制剂,所述制剂含有有效量的所述一种或多种本发明化合物。合适的剂型的实例包括但不限于:(i)适于口服给药的剂型,例如液体、凝胶、粉末、固体或半固体药物组合物,其被装载到胶囊中或压制成片剂且还可包含一层或多层修饰其释放性质的包衣(例如,实现延迟释放的包衣)或具有延长释放性质的配方;(ii)适于肌肉内给药(IM)的剂型,例如注射用溶液剂或混悬剂,其可适于形成具有延长释放性质的贮库(depot);(iii)适于静脉内给药(IV)的剂型,例如溶液剂或混悬剂,例如IV溶液剂或待被注入到盐水IV袋中的浓缩剂;(iv)适于经由口腔组织给药的剂型,例如适于实施 粘膜内给药的快速溶解片剂、锭剂、溶液剂、凝胶剂、小囊剂或针阵列;(v)适于经由鼻或上呼吸道粘膜给药的剂型,例如用于在鼻或气道中分散的溶液剂、混悬剂或乳剂;(vi)适于经皮给药的剂型,例如贴剂、乳膏剂或凝胶剂;(vii)适于皮内给药的剂型,例如微针阵列;和(viii)适于经由直肠或阴道粘膜递送的剂型,例如栓剂。

[0441] 为了由本发明描述的化合物制备药物组合物,通常将药物活性化合物与一种或多种无药物活性的赋形剂组合。这些无药物活性的赋形剂使所述组合物具有使其较易于处理或加工的性质(例如,待制片的粉末化药物中的润滑剂或助压剂)或使所述制剂适于所需要的给药途径(例如,使所述制剂用于口服给药(例如,经由从胃肠道中吸收)、经皮或经粘膜给药(例如,经由粘性皮肤“贴剂”)、含服给药或注射(例如,肌肉内或静脉内)给药途径的赋形剂)。这些赋形剂在本申请中统称为“载体”。

[0442] 药物组合物可为固体、半固体或液体。固体形式制剂可适于多种给药模式且包括粉末剂、可分散的颗粒剂、小片剂、珠粒剂等,它们例如用于制片、包囊或直接给药。典型地,制剂可包含高达约95%的活性成分,尽管可制备具有更高量的制剂。

[0443] 液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。液体形式药物的实例包括但不限于水或水/表面活性剂混合物(例如水-丙二醇溶液,其可用于制备旨在例如用于胃肠外注射的制剂),其例如作为溶剂或当药物包含不溶于水或水/表面活性剂混合物中的组分时作为用于制备混悬剂和乳剂的混悬介质。液体形式制剂还可包括用于鼻内给药的溶液剂或混悬剂且还可包含例如粘度调节剂以使所述制剂适于施用至经由鼻内给药可接近的特定粘膜组织。

[0444] 例如,适于经由吸入或经由鼻粘膜给药的气雾剂可包括溶液剂和呈粉末形式的固

体,其可组合有药用抛射剂,例如惰性压缩气体,例如氮气。本申请还包括以下固体形式制剂,其旨在在使用前即时转化成混悬液或溶液以供例如口服或胃肠外给药。上述固体剂型的实例包括冷冻干燥制剂和吸收至固体吸收介质中的液体制剂。

[0445] 本发明化合物也可例如由液体、栓剂、乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂或快速溶解固体形式经皮或经粘膜递送。应当理解的是,经皮组合物也可呈乳膏剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式且可按单位剂型提供,所述单位剂型包括任何本领域已知的经皮贴剂,例如引入包含药物活性化合物的基质或包含固体或液体形式药物活性化合物的贮库(reservoir)的贴剂。

[0446] 药用载体的实例和制备上述各种组合物的方法可参见A.Gennaro(ed.), Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th Edition,(2000),Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD。

[0447] 优选地,药物制剂呈单位剂量形式。在这种形式中,将制剂细分成具有合适大小的含有合适量活性组分的单位剂量,所述合适量例如为实现预期目的的有效量。

[0448] 所使用的实际剂量可随患者的需要和所治疗的搅拌的严重度而变化。针对具体状态确定合适的剂量方案在本领域技术范围内。为了方便,可将每日总剂量分份且在一天内按需逐份给药。

[0449] 在另一个实施方案中,本发明提供了本申请所述化合物用于可能治疗、控制、缓解或改善可以或据信可以通过特异性阻断腺苷A2a受体进行治疗、控制、缓解或改善病况或疾病状态的用途,所述病况或疾病状态例如中枢神经系统疾病或病症,其包括但不限于治疗运动障碍(例如,震颤(tremor)、运动迟缓(bradykinesia)、步态(gait)、张力障碍(dystonia)、运动障碍(dyskinesia)、迟发性运动障碍(tardive dyskinesia)、其它锥体外综合征(extrapyramidal syndrome)、帕金森病和与帕金森病相关的病症)。本发明化合物还可用于预防或减轻引起运动障碍的药效。

[0450] 根据本发明,阻断腺苷A2a受体通过向需要上述疗法的患者给药有效量的一种或多种本发明化合物或其药用盐来实现。

[0451] 在一些实施方案中,所述化合物优选以包含本发明化合物或其盐和至少一种药用载体(如下所述)的药物组合物的形式给药。应当理解的是,本发明药物制剂可包含多于一种本发明化合物或其盐,例如两种或三种本发明化合物的组合,其中每种化合物如下提供:向所述制剂中加入所需量的已经被分离成药用纯形式的所述化合物或其盐。

[0452] 如上所述,产生A2a受体位点的拮抗作用的据信在治疗中枢神经系统疾病中有益的本发明化合物的给药优选如下进行:将所述化合物引入到药物制剂中,所述药物制剂被引入到剂型例如一种上述剂型中,所述剂型包含例如有效量的至少一种本发明化合物(例如1种、2种或3种或1种或2种或1种且通常1种本发明化合物)或其药用盐。确定具有药物活性的化合物例如本发明化合物的安全和有效给药的方法是本领域技术人员已知的,例如参见标准文献,例如参见“Physicians' Desk Reference”(PDR),例如,1996年版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)、Physician's Desk Reference,第56版,2002(Medical Economics Company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742)或Physician's Desk Reference,第57版,2003(Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742);将这些文献的公开内容通过引用的方式本申请。本发明化合物和/或其药用盐的给药量和给药频率将根

据主治医师考虑患者的年龄、状态和高矮胖瘦(size)及所治疗的症状的严重度等因素所做的判断进行调整。本发明化合物可按至多1,000mg日总剂量来给药,所述日总剂量可每天给药一次或可分成每天给药两次至四次。

[0453] 通常,无论以什么形式给药,所给药的剂型将含有一定量的至少一种本发明化合物或其盐,其将在至少2小时、优选至少4小时且优选更长的时段内提供治疗有效血清水平的呈某种形式的所述化合物。通常,如本领域已知,提供治疗有效血清水平的本发明化合物(例如,式GI/或GII化合物或其药用盐)的药物组合物的给药可在时间上间隔开来以在实施治疗的整个时段内使血清水平连续地满足或超过最小治疗有效血清水平。应当理解的是,所给药的剂型还可呈使药物活性化合物的释放时段得以延长的形式,其将在较长的时段内提供治疗性血清水平,这使较不频繁的给药间隔成为必然。如上所述,本发明组合物可引入有其它药物活性成分或可与在实施治疗的过程中可额外需要的其它药物活性组合物同时、并行或依序给药。上述其它治疗药物可包括具有多巴胺能活性的化合物,例如i) L-多巴; ii) 多巴脱羧酶抑制剂和iii) COMT抑制剂。

[0454] 本领域技术人员应当理解的是,使用至少一种本发明化合物(例如,式GI/或GII化合物)的治疗方案可随受试者或患者的需要而变化。因此,本发明方法中使用的本发明化合物可按上述方案的变化形式来给药。例如,本发明化合物在治疗周期内的给药可以是间断而非连续的。

[0455] 以下是可制备本发明化合物的合成方案和制备本发明化合物的实施例。

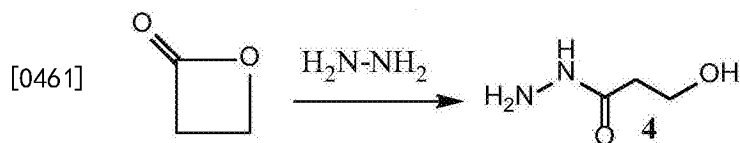
[0456] 实施例

[0457] 在下列实施例中,为了方便使用下列常用缩写:DMF(二甲基甲酰胺);DCM(二氯甲烷);DMB(二甲氧基苯);EtOAc(乙酸乙酯);Hex(己烷);RT(室温,名义上为约25℃);THF(四氢呋喃);BSTA(N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺);NMP(N-甲基-2-吡咯烷酮);TFA(三氟乙酸)。实施例和方案中使用的其它缩写在接近于其使用地点来定义。

[0458] 以下是本申请中用于制备中间体和试剂的一般合成方案,所述中间体和试剂用于制备8-乙基-9-异丙基-7-甲氧基-2-取代的-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹啉-5-胺(7,8或9-取代的)“右侧”前体试剂,由此可制备本发明化合物。

[0459] 一般制备方案1:羟基-烷基-酰肼试剂的制备

[0460] 方案GP-1



[0462] 3-羟基丙酰肼的制备(化合物-4)

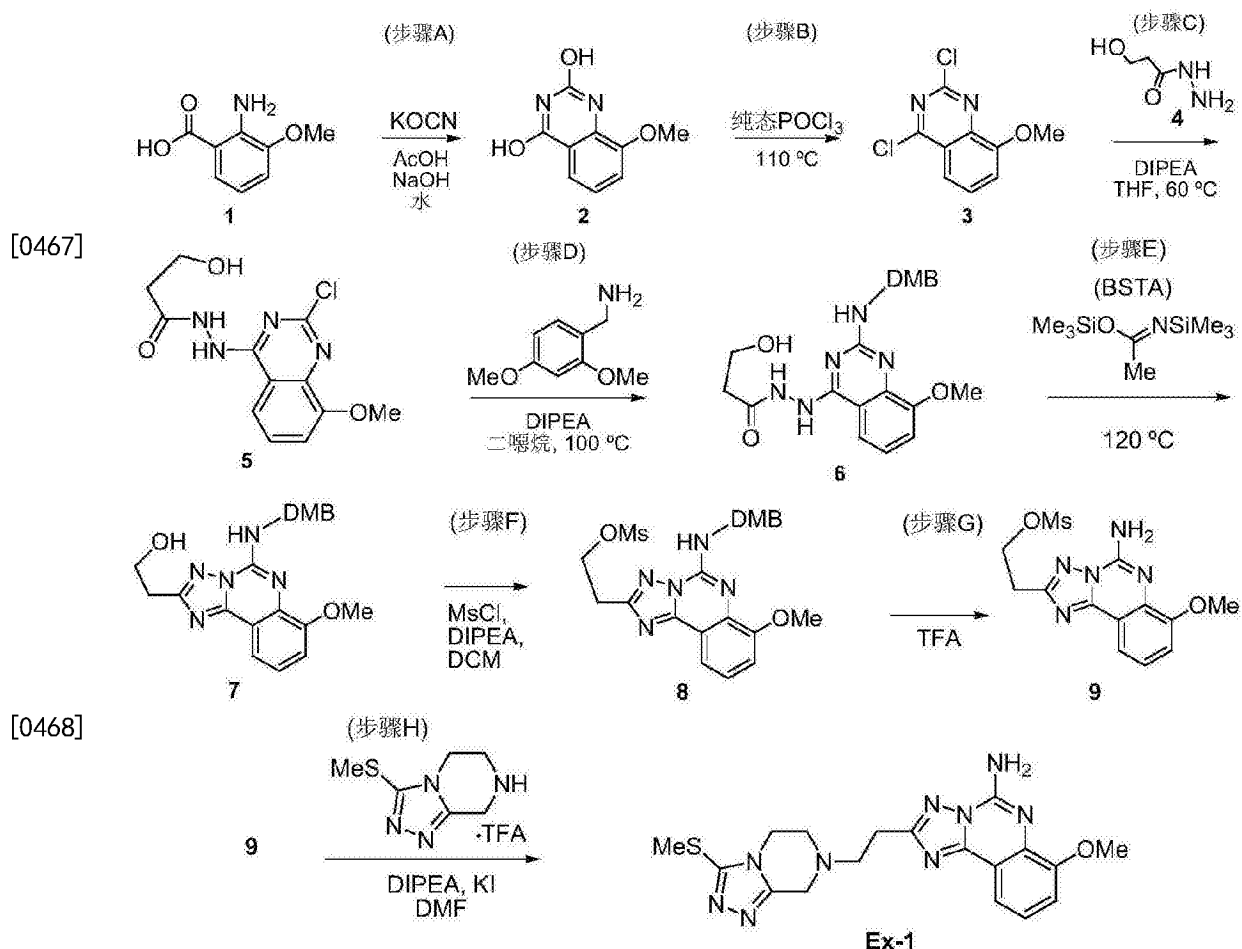
[0463] 向氧杂环丁-2-酮(15g,167mmol)的经搅拌甲醇(125mL)溶液中加入水合肼(20.2mL,333mmol)。将反应混合物在密封管中加热至60℃并保持2小时,然后冷却至室温。将反应混合物转移至旋转蒸发仪中,并使用95℃水浴历时30分钟除去溶剂。将残余物冷却至室温。将DCM加至残余物中,沉淀出白色结晶性固体,经由过滤进行收集。将固体用DCM洗涤并在高真空下干燥过夜,得到标题产物。

[0464] 以下是制备本发明化合物的实施例。

[0465] 实施例1:二甲氧基苯保护的甲磺酸2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]

喹唑啉-2-基)乙基酯的制备 (7-甲氧基-2-(2-(3-(甲基硫基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-1) 的化合物和制备)

[0466] 方案1



[0469] (步骤A) 在55-60℃向1 (3g, 17.95mmol) 在水 (100mL) 和乙酸 (1.10mL, 19.20mmol) 中的混悬液中加入氰酸钾 (3.49g, 43.1mmol) 的水溶液 (7mL)。在55-60℃5小时后, 将反应混合物冷却至室温。以一份形式将固体氢氧化钠 (31.6g, 790mmol, 35-44当量) 快速加至反应混合物中。将其冷却至0℃, 然后在0℃慢慢加入浓HCl (约38mL) 降低pH 4-5, 沉淀出白色固体。经由过滤分离固体, 用水 (500mL) 洗涤, 然后在真空下干燥, 得到期望的产物2。LC/MS=193 [M+1]。

[0470] (步骤B) 将2 (2.0g, 10.41mmol) 在POCl₃ (9.70mL, 104mmol) 中的经搅拌混悬液加热至105℃并保持16小时。将反应混合物冷却下来并在真空中浓缩得到固体。将该粗产物混悬在乙酸乙酯 (500mL) 中并加入碳酸氢钠。将有机层再用碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤并浓度, 得到期望的产物3, 其为淡黄色固体。LC/MS=230 [M+1]。

[0471] (步骤C) 向经搅拌的3 (15.2g, 66.4mmol) 的THF (664mL) 溶液中加入DIPEA/二异丙基乙基胺 (13.9mL, 80mmol) 和酰肼4 (5.98g, 66.4mmol)。将反应混合物加热至65℃并保持16小时。将其冷却至室温并蒸发溶剂。经残余物溶于DCM中, 并在搅拌30分钟后, 将混合物过滤, 得到淡黄色沉淀物。将其用DCM洗涤并在真空下干燥, 得到期望的产物5。LC/MS=297 [M+1]。

[0472] (步骤D) 向5 (14.7g, 52.0mmol) 的经搅拌二噁烷 (520mL) 混悬液中加入DIPEA

(22.7mL, 130mmol) 和 2,4-二甲氧基苄胺 (10.2mL, 67.6mmol)。将反应混合物加热至 100℃ 并保持 16 小时。冷却至室温后, 将反应混合物过滤。将沉淀物用二噁烷和己烷洗涤, 然后在真空中干燥, 得到期望的产物 6, 其为白色固体。LC/MS=428 [M+1]。

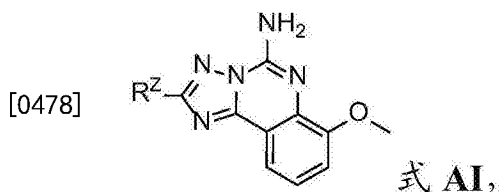
[0473] (步骤E) 向 6 (20.3g, 49.1mmol) 的密封管中加入 BSTA (144mL, 589mmol)。将管密封, 将反应混合物加热至 130℃ 并保持 16 小时。冷却下来后, 在旋转蒸发仪下在 70℃ 水浴中历时 1 小时从反应混合物中除去 BSTA。将粗物质溶于甲醇 (170mL) 中并加入浓盐酸 (2.5mL)。10 分钟后, 过滤反应混合物。将沉淀物用水 (5x50mL)、DCM (2x50mL) 和水进行洗涤。然后置于真空中, 得到期望的产物 7, 其为淡黄色粉末。LC/MS=410 [M+1]。

[0474] (步骤F) 在 0℃ 向 7 (3g, 7.33mmol) 的经搅拌 DCM (73mL) 溶液中加入三乙胺 (3.06mL, 21.98mmol) 和甲磺酰氯 (0.856mL, 10.99mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后将反应混合物用 DCM 萃取。将有机层干燥 (硫酸镁), 过滤, 然后浓缩。经粗产物通过柱色谱 (乙酸乙酯/己烷) 进行纯化, 得到期望的产物 8。LC/MS=488 [M+1]。

[0475] (步骤G) 向 8 (3.5g, 7.18mmol) 的圆底烧瓶中加入 TFA (71.8mL)。将反应混合物在 50℃ 搅拌 16 小时, 然后冷却下来至室温。蒸发 TFA, 然后向残余物中加入 DCM 与饱和碳酸氢钠水溶液。经由过滤收集沉淀物, 将水层用 DCM 萃取 (x5)。将有机萃取物与沉淀物合并, 然后在真空中浓缩。即将粗固体通过柱色谱 (100% 乙酸乙酯至 10% MeOH/DCM) 进行纯化, 得到期望的产物 9, 其为淡黄色固体。LC/MS=338 [M+1]。

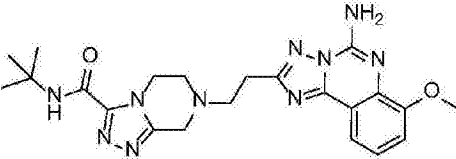
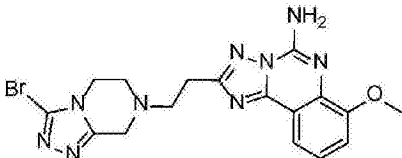
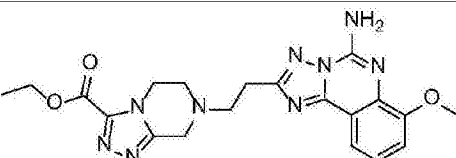
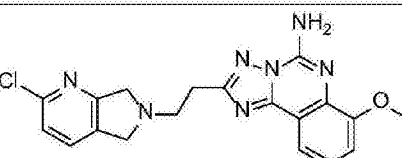
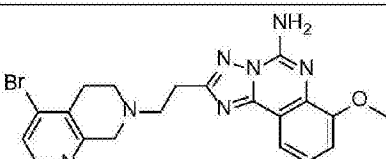
[0476] (步骤H) 向 9 (100mg, 0.318mmol) 的经搅拌 DMF (637μL) 溶液中加入 3-(甲基硫基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪 (136mg, 0.477mmol)、DIPEA (111μL, 0.637mmol) 和碘化钾 (106mg, 0.637mmol)。将反应混合物加热 60℃ 并保持 16 小时。冷却后, 向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用 DCM 萃取。将有机层干燥 (硫酸镁), 过滤, 然后浓缩。将粗产物通过柱色谱 (1/1 EtOAc/Hex 至 10% MeOH/DCM) 进行纯化, 得到化合物 Ex-1, LC/MS=412 [M+1]。

[0477] 使用方案 I 中所述的方法和上文所示实施例制备式 AI 的其它化合物, 并通过 LC/MS (数据同样示于表 VI 中) 进行表征, 所述式为 AI:

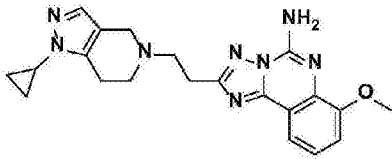
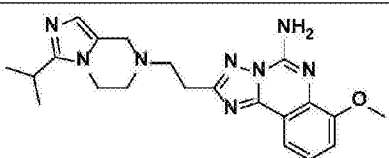
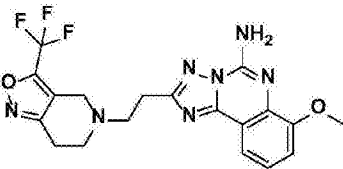
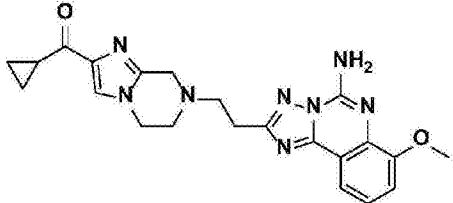
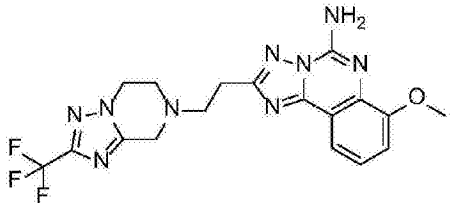


[0479] 其中 R^Z 在表 VI 中进行说明。对于化合物 Ex-14 的替代性合成方案, 还可参见实施例 16, 方案 16。

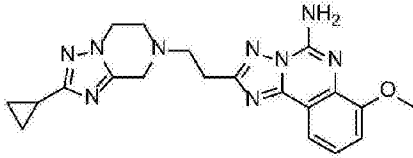
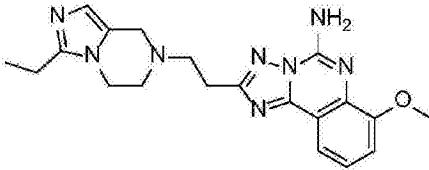
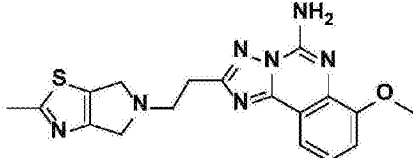
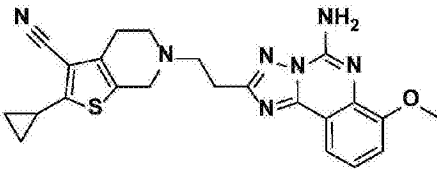
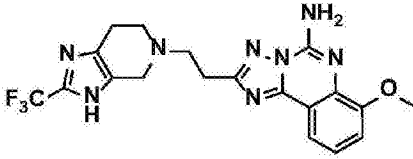
[0480] 表 VI

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-2	 7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-N-叔丁基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酰胺	465 [M+1]
Ex-3	 2-(2-(3-溴-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	445 [M+1]
[0481] Ex-4	 7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯	438 [M+1]
Ex-5	 2-(2-(2-氯-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	396 [M+1]
Ex-6	 2-(2-(4-溴-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	455 [M+1]

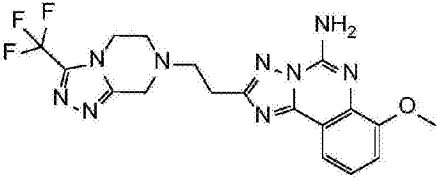
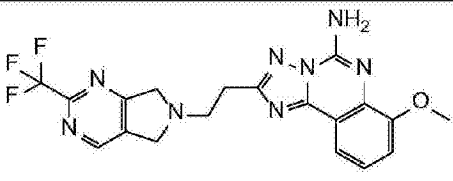
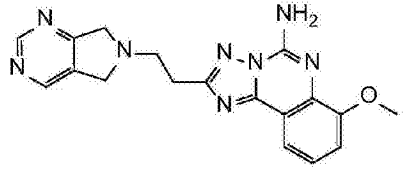
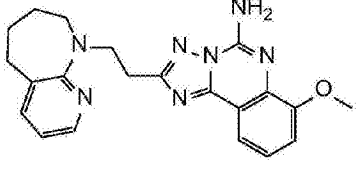
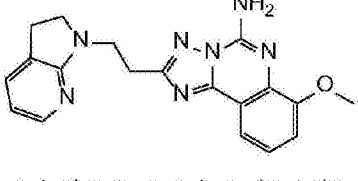
[0482]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-7	 2-(2-(1-环丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	405 [M+1]
Ex-8	 2-(2-(3-异丙基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	407 [M+1]
Ex-9	 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢异噁唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	434 [M+1]
Ex-10	 (7-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)(环丙基)甲酮	433 [M+1]
Ex-11	 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	434 [M+1]

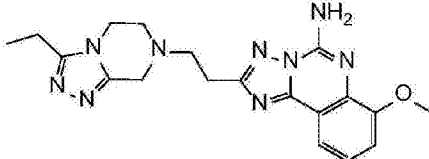
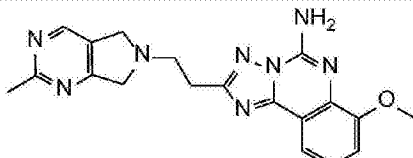
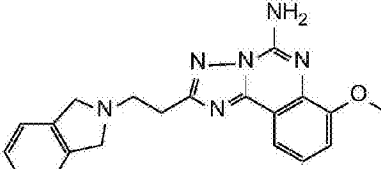
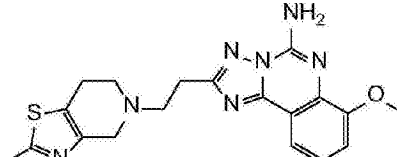
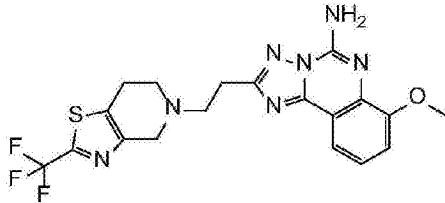
[0483]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-12	 2-(2-(2-环丙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	406 [M+1]
Ex-13	 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1]
Ex-14	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	382 [M+1]
Ex-15	 6-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-2-环丙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲腈	446 [M+1]
Ex-16	 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	433 [M+1]

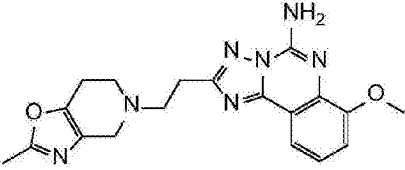
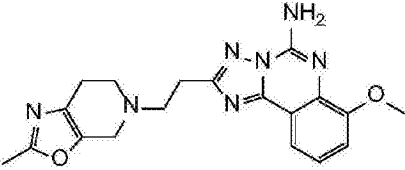
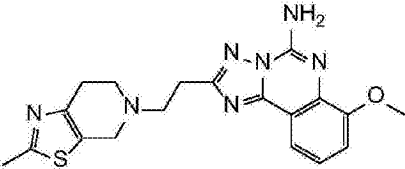
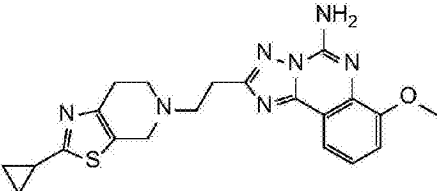
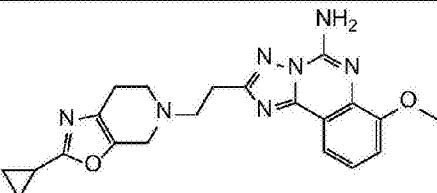
[0484]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-17	 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	434 [M+1]
Ex-18	 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	431 [M+1]
Ex-19	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	363 [M+1]
Ex-20	 2-(2-(7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-9(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	390 [M+1]
Ex-21	 2-(2-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1]

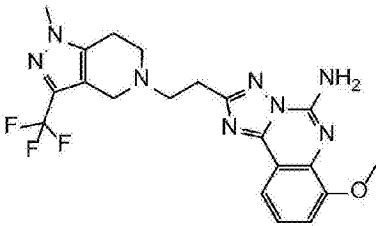
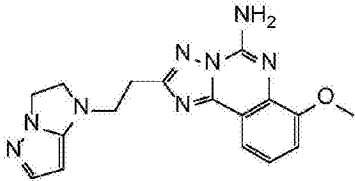
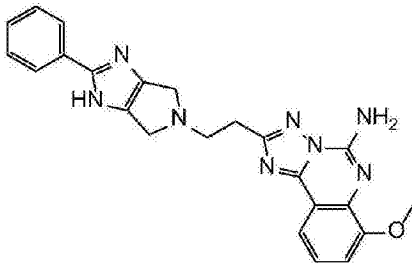
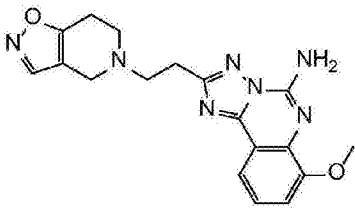
[0485]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-22	 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]啉唑啉-5-胺	394 [M+1]
Ex-23	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]啉唑啉-5-胺	3377 [M+1]
Ex-24	 2-(2-(二氢异吲哚-2-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]啉唑啉-5-胺	361 [M+1]
Ex-25	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]啉唑啉-5-胺	396 [M+1]
Ex-26	 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]啉唑啉-5-胺	450 [M+1]

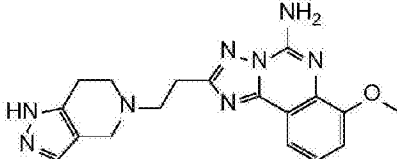
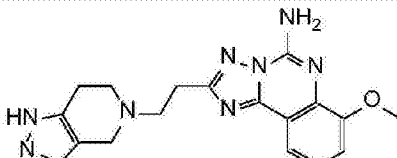
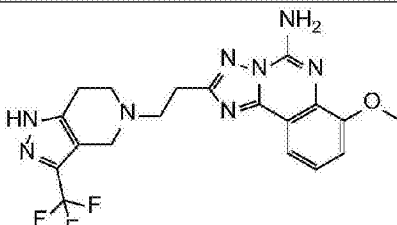
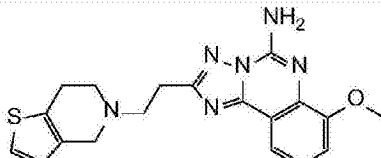
[0486]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-27	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	380 [M+1]
Ex-28	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	380 [M+1]
Ex-29	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	396 [M+1]
Ex-30	 2-(2-(2-环丙基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	422 [M+1]
Ex-31	 2-(2-(2-环丙基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	406 [M+1]

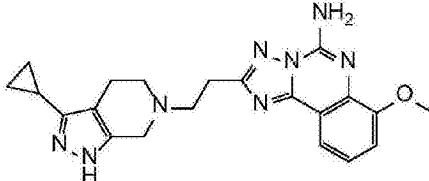
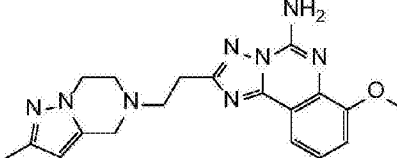
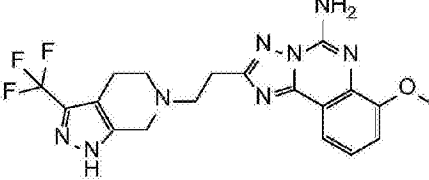
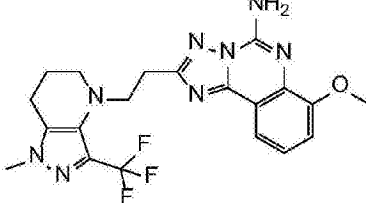
[0487]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-32	 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	447 [M+1]
Ex-33	 2-(2-(2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑-1-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	351 [M+1]
Ex-34	 7-甲氧基-2-(2-(2-苯基吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	427 [M+1]
Ex-35	 2-(2-(6,7-二氢异𪗇唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	366 [M+1]

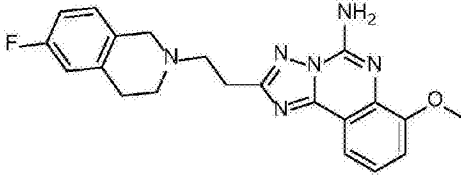
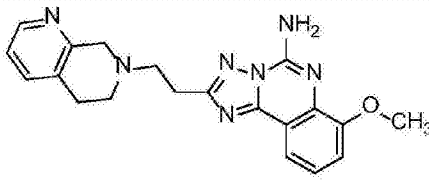
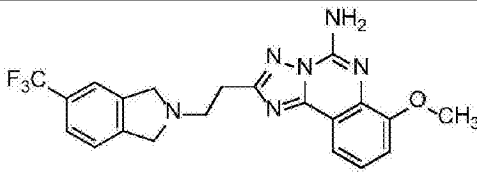
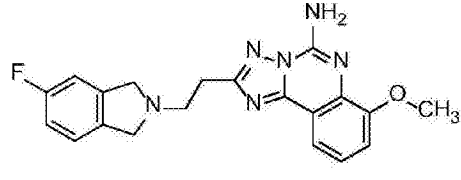
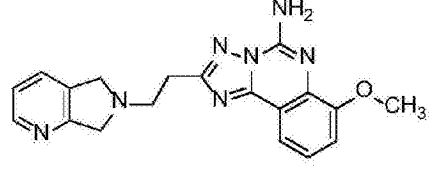
[0488]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-36	 2-(2-(6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	365 [M+1]
Ex-37	 7-甲氧基-2-(2-(3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	379 [M+1]
Ex-38	 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	433 [M+1]
Ex-39	 2-(2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	381 [M+1]

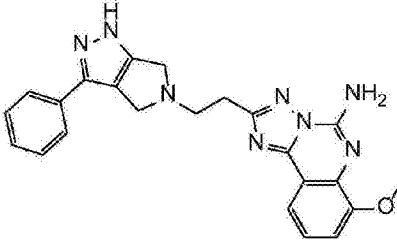
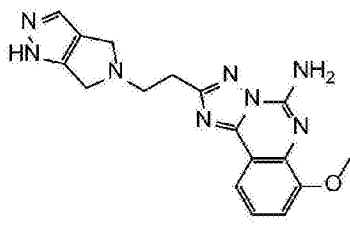
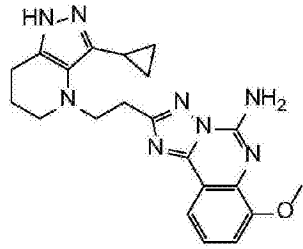
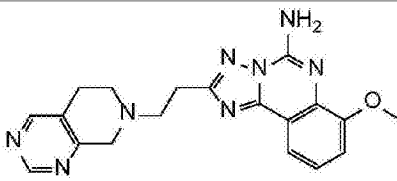
[0489]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-40	 2-(2-(3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	405 [M+1]
Ex-41	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	379 [M+1]
Ex-42	 7-甲氧基-2-(2-(3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	433 [M+1]
Ex-43	 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-4(5H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	447 [M+1]

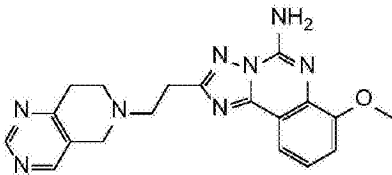
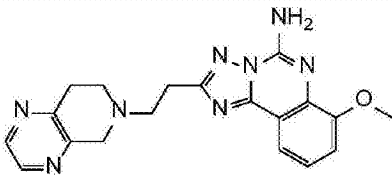
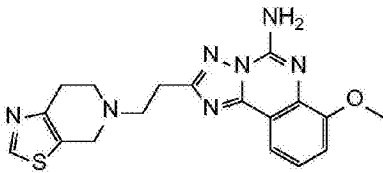
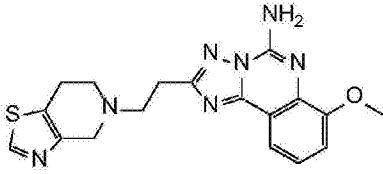
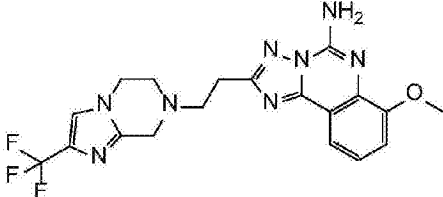
[0490]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-44	 2-(2-(6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并 [1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1]
Ex-45	 2-(2-(5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并 [1,5-c]喹唑啉-5-胺	376 [M+1]
Ex-46	 7-甲氧基-2-(2-(5-(三氟甲基)二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-c]喹唑啉-5-胺	429 [M+1]
Ex-48	 2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑 啉-5-胺	379 [M+1]
Ex-49	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并 [1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1]

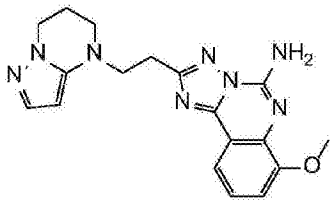
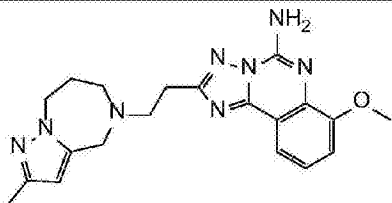
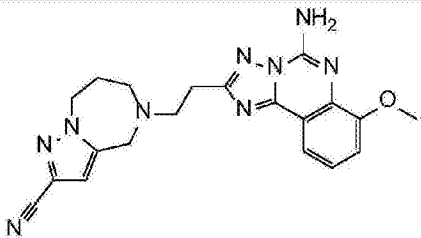
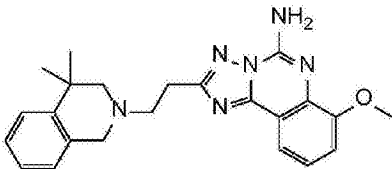
[0491]

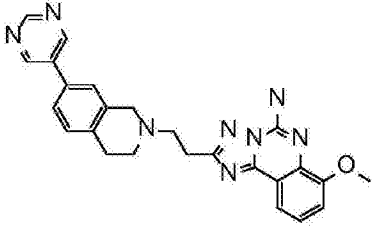
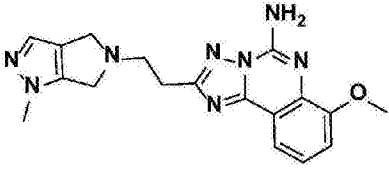
化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-50	 7-甲氧基-2-(2-(3-苯基吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	427 [M+1]
Ex-51	 7-甲氧基-2-(2-(吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	351 [M+1]
Ex-52	 2-(2-(3-环丙基-6,7-二氢-1H-吡咯并[4,3-b]吡啶-4(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	405 [M+1]
Ex-53	 2-(2-(5,6-二氢吡啶并[3,4-d]咪啶-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	377 [M+1]

[0492]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-54	 2-(2-(7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	377 [M+1]
Ex-55	 2-(2-(7,8-二氢吡啶并[4,3-b]吡嗪-6(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	377 [M+1]
Ex-56	 2-(2-(6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	382 [M+1]
Ex-57	 2-(2-(6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	382 [M+1]
Ex-58	 7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	433 [M+1]

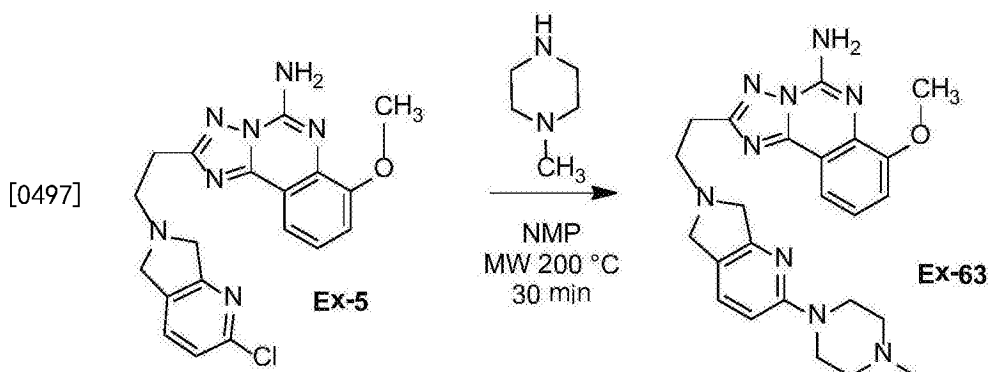
[0493]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-59	 2-(2-(6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	365 [M+1]
Ex-60	 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1]
Ex-61	 5-(2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-2-甲腈	404 [M+1]
Ex-62	 2-(2-(4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	403 [M+1]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-172	 7-甲氧基-2-(2-(7-(咪唑-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	453 [M+1]
Ex-246	 7-甲氧基-2-(2-(1-甲基吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H,4H,6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	365 [M+1]

[0495] 实施例2: 7-甲氧基-2-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-63) 的制备

[0496] 方案2

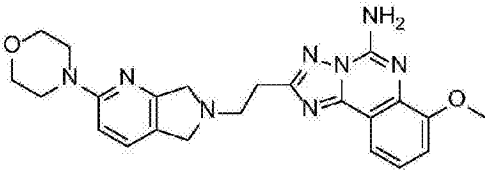
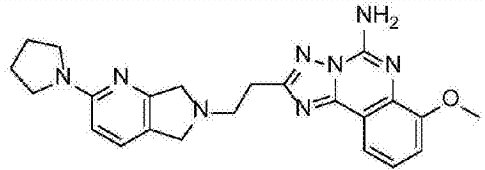
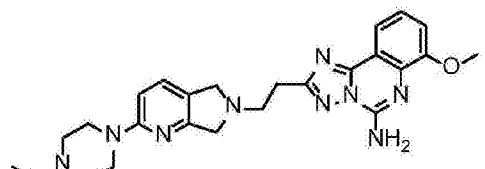
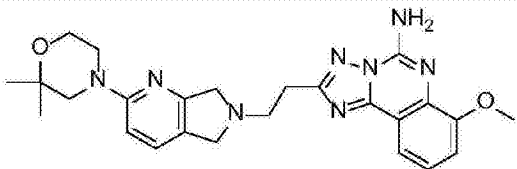


[0498] 向微波管中加入2-(2-(2-氯-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(化合物Ex-5,在实施例1中制备(30mg, 0.076mmol))、1-甲基哌嗪(1.5mL, 13.53mmol)和NMP(500μL)。将反应混合物在200℃微波处理1.5小时。将粗制的反应混合物通过反相柱(水+0.1%TFA/ACN+0.1%TFA)进行纯化,得到期望的产物Ex-63, LC/MS=474 [M+1]。

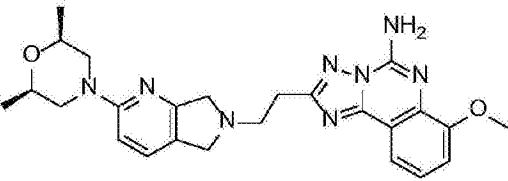
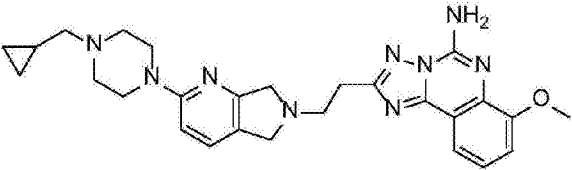
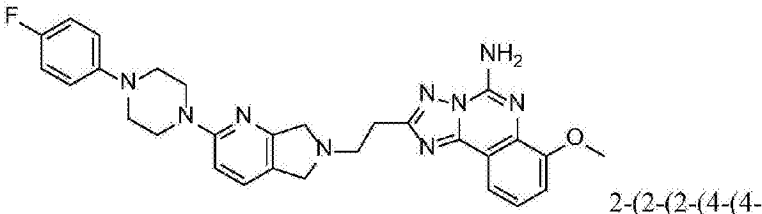
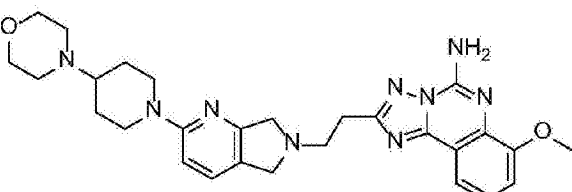
[0499] 使用方案2和实施例2中所述的方法制备表VII中所示的化合物。这些化合物通过LC/MS进行表征,其数据也示于表VII中。

[0500] 表VII

[0501]

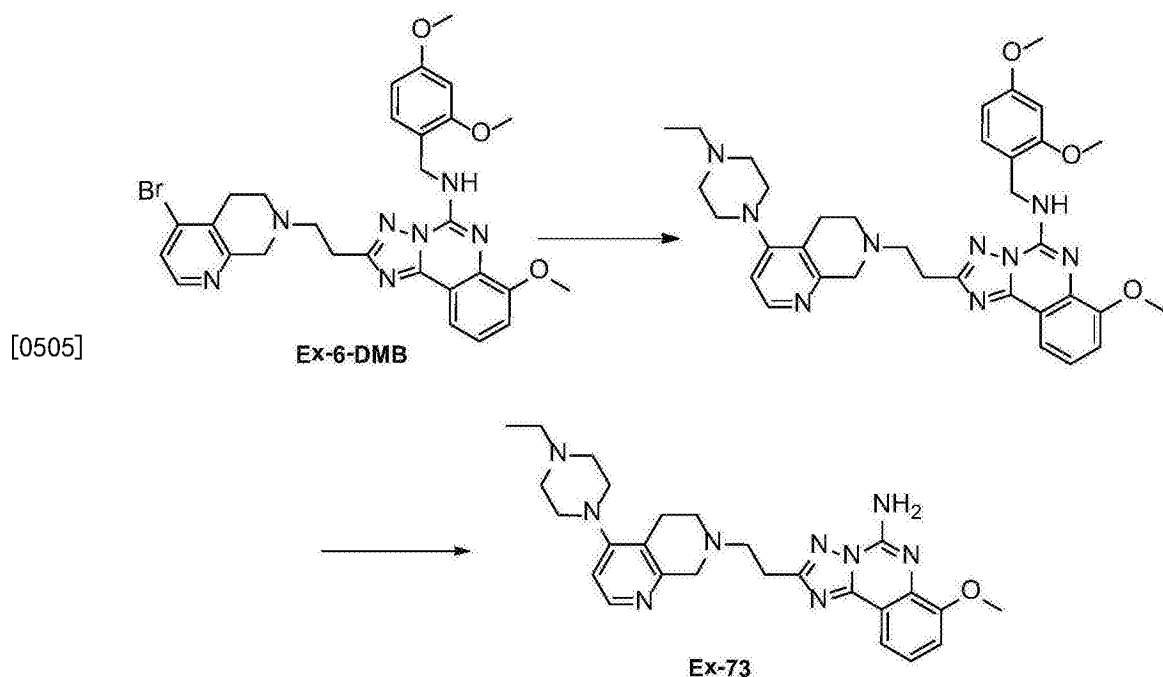
化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-64	 7-甲氧基-2-(2-(2-吗啉代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	447 [M+1]
Ex-65	 7-甲氧基-2-(2-(2-(吡咯烷-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	431 [M+1]
Ex-66	 2-(2-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	474 [M+1]
Ex-68	 2-(2-(2-(2,2-二甲基吗啉代)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	475 [M+1]

[0502]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-69	 2-(2-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	475 [M+1]
Ex-70	 2-(2-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	500 [M+1]
Ex-71	 2-(2-(2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	540 [M+1]
Ex-72	 7-甲氧基-2-(2-(2-(4-吗啉代哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	530 [M+1]

[0503] 实施例3:二甲氧基苯保护的甲磺酸2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙酯(“右侧”前体化合物)的制备和2-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-73)的制备

[0504] 方案3

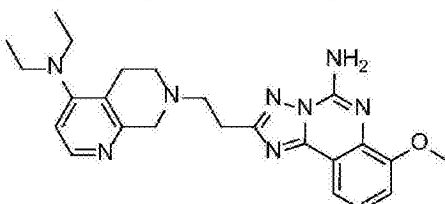
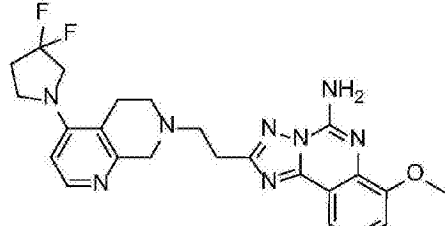


[0506] (步骤A) 向二甲基苯 (DMB)-保护的化合物Ex-6 (在实施例1中制备, 45mg, 0.074mmol)、1-乙基哌嗪 (19 μ L, 0.15mmol)、叔丁醇钾 (21mg, 0.19mmol) 和2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (7.0mg, 0.015mmol) 在二噁烷 (573 μ L) 中的经搅拌混悬液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (6.8mg, 7.4 μ mol)。将反应混合物在100 $^{\circ}$ C加热过夜。蒸发溶剂并将粗品用EtOAc稀释。将有机层用饱和NaCl (水溶液) 洗涤, 以MgSO₄干燥, 过滤, 然后浓缩。将粗产物通过柱色谱 (MeOH:DCM=1/1至50%MeOH) 进行纯化, 得到N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-{2-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)-5,8-二氢-1,7-二氮杂萘-7(6H)-基]乙基}-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺, LC/MS=638 [M+1]。

[0507] (步骤B) 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-{2-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)-5,8-二氢-1,7-二氮杂萘-7(6H)-基]乙基}-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (25.1mg, 0.039mmol) 的圆底烧瓶中加入TFA (400 μ L)。将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发TFA, 用MeOH稀释, 再次蒸发。用DCM再次稀释, 并用7N NH₃在MeOH中的溶液中和, 然后蒸发溶剂。将粗产物通过制备型TLC (10%MeOH/DCM) 进行纯化, 得到化合物Ex-73, 其通LC/MS进行表征, LC/MS=488 [M+1]。

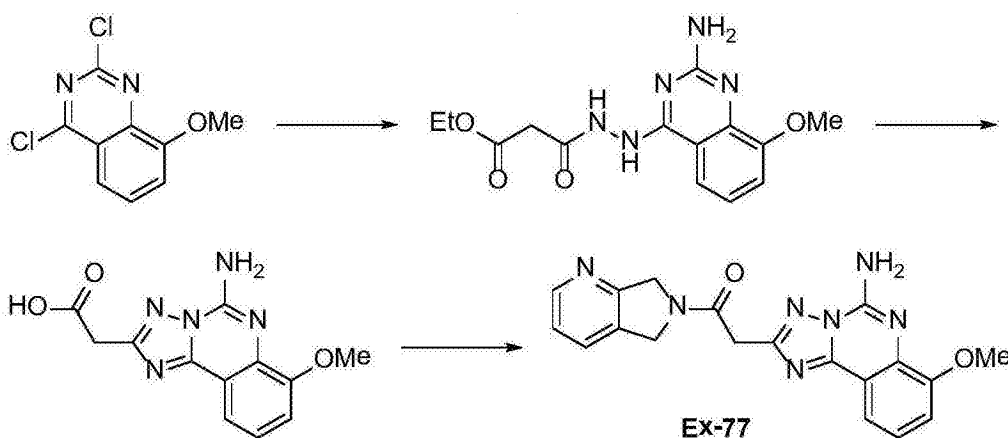
[0508] 使用方案3和实施例3中所述的方法制备表VIII中所示的化合物。这些化合物通过LC/MS进行表征, 其数据也示于表VIII中。

[0509] 表VIII

化合物编号	结构	LC-MS
Ex-74	 2-(2-(4-(二乙基氨基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	447 [M+1]
Ex-76	 2-(2-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	481 [M+1]

[0511] 实施例4: 2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)-1-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酮(Ex-77)的制备

[0512] 方案4



[0514] 步骤A: 3-[2-(2-氨基-8-甲氧基喹唑啉-4-基)胍基]-3-氧代丙酸乙酯

[0515] 将2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉相继用3-胍基-3-氧代丙酸乙酯(DIPEA, THF, 60℃, 过滤)和NH₃(2M在i-PrOH中的溶液, 在密封管中100℃过夜)进行处理, 得到标题化合物和相应的异丙酯(~3:1)。

[0516] 步骤B: (5-氨基-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙酸

[0517] 将乙酯和异丙酯的混合物相继与BSTA(120℃, 3h)和LiOH(THF, 水, 室温, 过夜)进行反应, 得到标题化合物, LCMS (M+H) = 274。

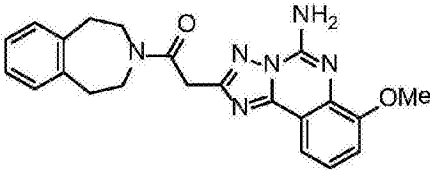
[0518] 步骤C: 2-(5-氨基-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)-1-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酮

[0519] 将(5-氨基-7-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙酸(0.050g,

0.161mmol)、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶二盐酸盐(0.047g,0.24mmol)、DIPEA(0.141ml,0.807mmol)和1-丙基膦酸环状酐(0.144mL,0.242mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温搅拌过夜,然后用水和DCM稀释。将有机层过滤,然后浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC(历时10min用10-95%乙腈/水+0.1%TFA(20mL/min)进行洗脱)进行纯化,得到化合物Ex-77(浅黄色固体),将其通过LCMS进行表征,LCMS(M+H)=376。

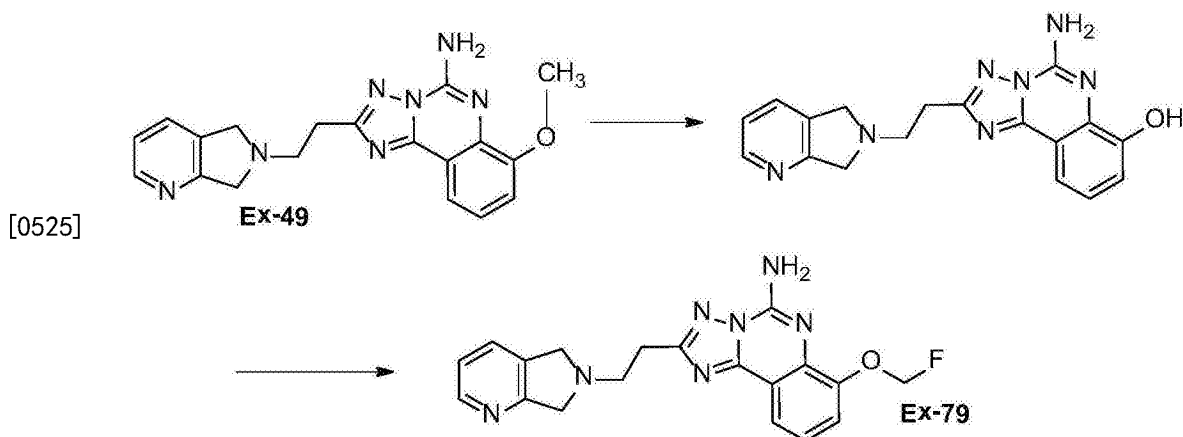
[0520] 使用实施例4和方案4中所述的方法制备表IX中所示的化合物Ex-78:

[0521] 表IX

化合物编号	结构	LC-MS
[0522] Ex-78	 2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)-1-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂萘-3(2H)-基)乙酮	403 [M+1]

[0523] 实施例5: 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-(氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-79)的制备

[0524] 方案5



[0526] 步骤A: 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-醇

[0527] 向上述实施例1中制备的化合物Ex-49(185mg,0.512mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入甲基硫醇钠(sodium methylthiolate)(71.8mg,1.024mmol)。将反应混合物在密封管中在100℃搅拌18h。将反应混合物用DCM稀释,用H₂O洗涤。将有机层分离并以MgSO₄干燥,过滤,然后在真空中浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH(7N NH₃)1:20)进行纯化,得到标题化合物,LC/MS=348[M+1]。

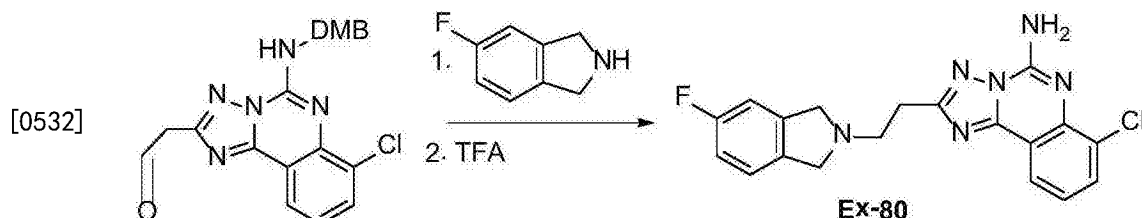
[0528] 步骤B: 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7-(氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0529] 向2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-醇(20mg,0.058mmol)在丙酮(2mL)中的溶液中加入甲磺酸氟甲基酯(17.6mg,

0.086mmol) 和 Cs_2CO_3 (56.3mg, 0.173mmol)。将反应混合物在密封管中在 40°C 搅拌 48h, 冷却至室温, 经硅藻土过滤, 用 DCM 和 MeOH 洗涤。在真空中浓缩滤液。通过制备型 TLC (DCM:MeOH (7N NH_3) 1:20) 进行纯化, 得到化合物 Ex-79, 将其通过 LCMS 进行表征, LC/MS = 380 [M+1]。

[0530] 实施例6: 作为“右侧”前体 2-(7-氯-5-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙醛的制备和由其制备 7-氯-2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-80)

[0531] 方案6



[0533] 步骤A: 3,3-二甲氧基丙酰肼

[0534] 将 3,3-二甲氧基丙酸甲酯 (6g, 83.3mmol) 和 80% 水合肼 (52mL, 833mmol, 10 当量) 的混合物在 120°C 加热 6 小时。在旋转蒸发仪上除去过量的肼。将残余物溶于 DCM (30mL) 中。将所得水层用 DCM (30mL) 萃取。将有机层合并, 然后浓缩至 30mL 体积。通过加入石油醚使标题化合物沉淀, 得到白色固体。将产物通过质子 NMR 进行表征: ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.02 (s, 1H), 4.70 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.33 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)。

[0535] 步骤B: 8-氯喹唑啉-2,4-二醇

[0536] 将 2-氨基-3-氯苯甲酸 (13g, 75.8mmol) 和脲 (27.3g, 454mmol, 6 当量) 的混合物在 200°C 搅拌 2 小时, 冷却至 120°C 。以小份形式加入水 (500mL)。将固体过滤, 用水和 EtOAc 洗涤, 然后在干燥箱, and dried in oven (100°C) 中干燥, 得到期望的化合物, 其为棕色固体, 将其通过 LC/MS 进行表征。LC-MS: m/z (M+1) = 197。

[0537] 步骤C: 2,4,8-三氯喹唑啉

[0538] 以小份形式将 8-氯喹唑啉-2,4-二醇 (步骤B, 15g, 75.8mmol) 加至 POCl_3 (70mL, 763mmol, 10 当量)。加入二甲基苯胺 (3.7g, 30.5mmol, 0.4 当量)。将反应混合物在 140°C 搅拌 16 小时。将混合物冷却至室温, 然后滴至冰-水 (500mL) 中。收集沉淀物并用冰-水洗涤。将固体溶于 DCM (500mL) 中, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶柱色谱 (石油醚:EtOAc = 7:1) 进行纯化, 得到标题化合物, 其为黄色固体, 通过 LC/MS 进行表征。LC-MS: m/z (M+1) = 233。

[0539] 步骤D: N' -(2,8-二氯喹唑啉-4-基)-3,3-二甲氧基丙酰肼

[0540] 将 2,4,8-三氯喹唑啉 (步骤C, 4.0g, 17.2mmol)、DIPEA (15mL, 86.1mmol) 和 3,3-二甲氧基丙酰肼 (步骤A, 3.1g, 20.7mmol) 在 1,4-二噁烷 (50mL) 中的混合物在 40°C 搅拌 2 小时, 然后浓缩。将残余物在 DCM (50mL) 与 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 之间进行分配。将有机层用水洗涤, 然后浓缩, 得到标题化合物, 其为黄色固体, 通过 LC/MS 进行表征。LC-MS: m/z (M+1) = 345。

[0541] 步骤E: N' -(8-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)喹唑啉-4-基)-3,3-二甲氧基丙酰肼

[0542] 将 N' -(2,8-二氯喹唑啉-4-基)-3,3-二甲氧基丙酰肼 (步骤D, 5.9g, 17.2mmol)、

DIPEA (6mL, 34.3mmol) 和 (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺 (3.1mL, 20.6mmol) 在1,4-二噁烷 (50mL) 中的混合物在80℃搅拌过夜。浓缩后,将残余物在DCM (100mL) 与NaHCO₃水溶液 (100mL) 之间进行分配。将有机层用水洗涤,然后浓缩,得到标题化合物,其为黄色固体,通过LC/MS进行表征。LC-MS:m/z (M+1) = 476。

[0543] 步骤F: 7-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2,2-二甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0544] 将N'-(8-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)喹唑啉-4-基)-3,3-二甲氧基丙酰肼(步骤E, 7.8g, 16.4mmol) 在BSA (30mL) 中的溶液在140℃搅拌过夜。然后将混合物通过旋转蒸发仪在70℃浓缩除去所有BSA。向残余物中加入甲醇 (50mL), 在冷的冰浴中搅拌一段时间。将所得混悬液过滤,在真空下过滤,得到标题化合物,其为黄色固体,通过质子NMR和LC/MS进行表征。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.49 (d, J=6Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.79 (t, J=8Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.54 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.25 (t, J=8Hz, 1H), 4.99 (t, J=12Hz, 1H), 4.70 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 3.18 (d, J=6Hz, 2H), LC-MS:m/z (M+1) = 458。

[0545] 步骤G: 2-(7-氯-5-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙醛

[0546] 将7-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2,2-二甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(步骤F, 2.5g, 5.5mmol) 和TsOH (470mg, 2.7mmol) 在丙酮/H₂O (20mL/2mL) 中的混合物在60℃在氩气下搅拌过夜。然后冷却至室温,在减压下在室温浓缩。将残余物在真空中干燥,得到标题化合物,其为粗产物,无需进一步纯化即可用于下一步骤中,LC-MS:m/z (M+1) = 412。

[0547] 步骤H: 7-氯-5-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2-(5-氟二氢异吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉

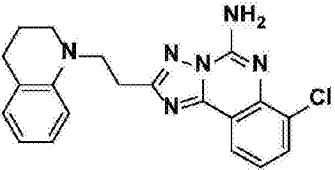
[0548] 向2-(7-氯-5-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙醛(步骤G, 250mg, 0.6mmol) 和5-氟二氢异吡啶 (167mg, 1.2mmol) 的THF (5mL) 混合物中加入四乙氧基钛 (0.1mL)。将反应混合物在20℃搅拌1小时。然后向反应混合物中加入氰基硼氢化钠 (192mg, 3.0mmol), 将其在20℃搅拌16小时。将混合物浓缩,得到标题化合物,其为白色固体,通过LC/MS进行表征。LCMS:m/z (M+1) = 530。

[0549] 步骤I: 7-氯-2-(2-(5-氟二氢异吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

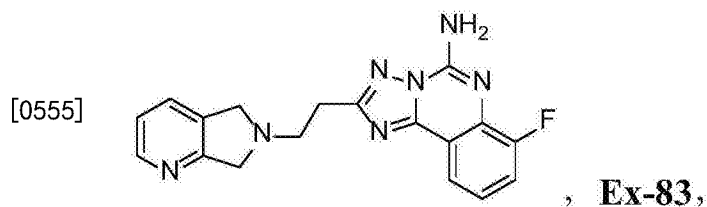
[0550] 将7-氯-5-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2-(5-氟二氢异吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉(步骤H, 320mg, 0.6mmol) 的三氟乙酸 (5mL) 溶液在50℃搅拌16小时。将溶液蒸发至干,然后通过使用MeOH/CH₂Cl₂ (1:10) 洗脱剂的硅胶色谱进行纯化,得到化合物Ex-80,其为白色固体,通过LC/MS 进行表征。LCMS:m/z (M+1) = 383。

[0551] 使用合适“左侧”试剂合成实施例6,以制备表X中所示化合物。这些化合物通过LC/MS进行表征,其数据也示于表X中。

[0552] 表X

化合物 编号	结构	LC-MS
[0553] Ex-82	 7-氯-2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹啉-5-胺	379 [M+1]

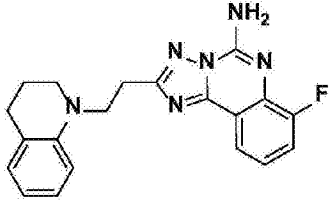
[0554] 使用方案6和实施例6的程序,在步骤B中用2-氨基-3-氟苯甲酸代替2-氨基-3-氯苯甲酸并在步骤H中用6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶代替5-氟二氢异吲哚,制备化合物Ex-83,2-[2-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙基]-7-氟[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹啉-5-胺:



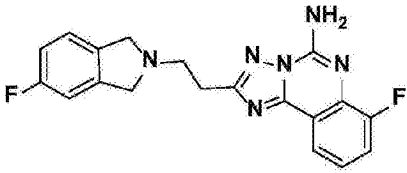
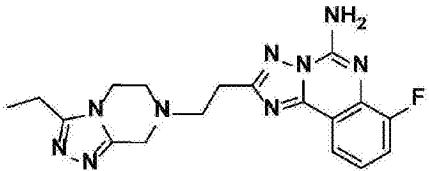
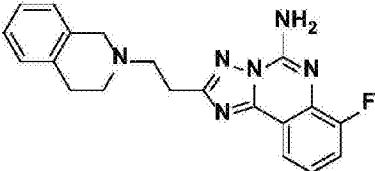
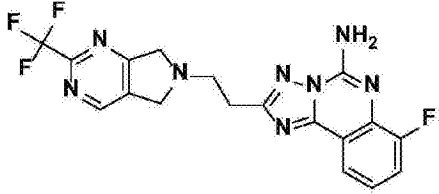
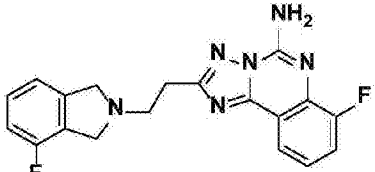
[0556] 化合物Ex-83通过LC/MS进行表征,LC/MS:m/z (M+1) = 350。

[0557] 使用该相同程序制备的其它化合物与特征性LC/MS数据一起示于表XI中。

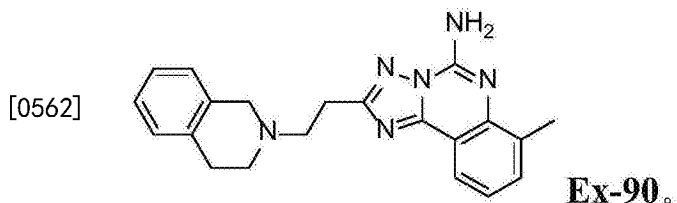
[0558] 表XI

化合物 编号	结构	LC-MS
[0559] Ex-84	 2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹啉-5-胺	363 [M+1]

[0560]

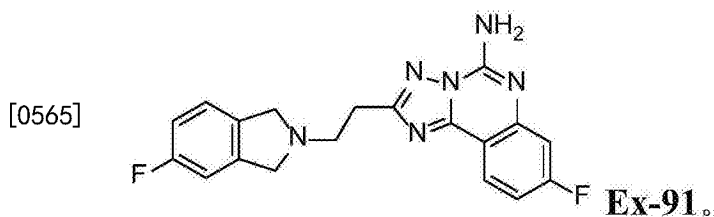
	-5-胺	
Ex-85	 7-氟-2-(2-(5-氟二氢异𪔐唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	367 [M+1]
Ex-86	 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	382 [M+1]
Ex-87	 2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	363 [M+1]
Ex-88	 7-氟-2-(2-(2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	419 [M+1]
Ex-89	 7-氟-2-(2-(4-氟二氢异𪔐唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	467 [M+1]

[0561] 使用实施例6, 方案6的程序, 仅在步骤B中用2-氨基-3-甲基苯甲酸 代替2-氨基-3-氯苯甲酸并且在步骤H中用1,2,3,4-四氢异喹啉代替5-氟二氢异𪔐唑, 制备化合物Ex-90, 2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺:



[0563] 化合物Ex-90通过LC/MS进行表征:LCMS:m/z (M+1) = 359。

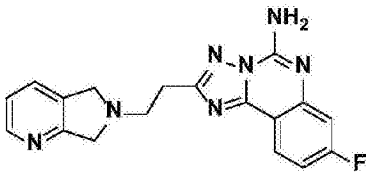
[0564] 使用实施例6,方案6的程序,仅在步骤B中用2-氨基-4-氟苯甲酸代替2-氨基-3-氯苯甲酸,制备化合物Ex-91,8-氟-2-[2-(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基][1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺:



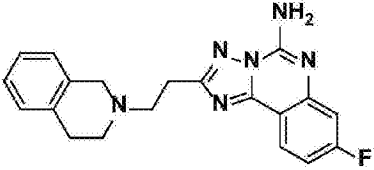
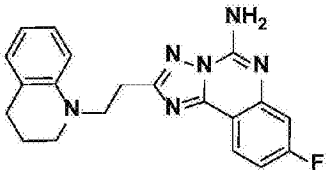
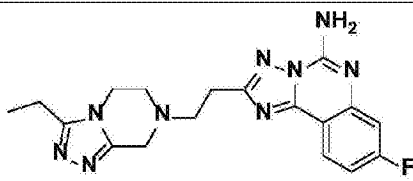
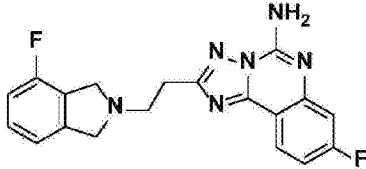
[0566] 化合物Ex-91通过LC/MS进行表征,LC/MS:m/z (M+1) = 367。

[0567] 使用具有适当试剂替代的该相同程序制备的其它化合物与特征性LC/MS数据一起示于下表XII中。

[0568] 表XII

化合物 编号	结构	LC-MS
[0569] Ex-92	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并 [1,5-c]喹唑啉-5-胺	350 [M+1]

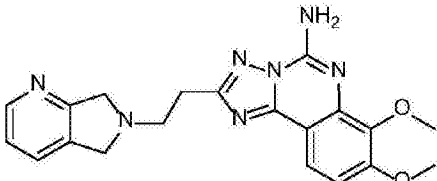
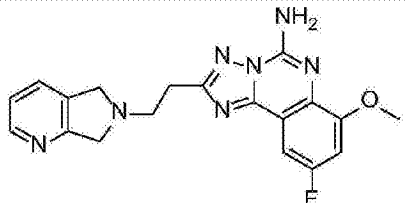
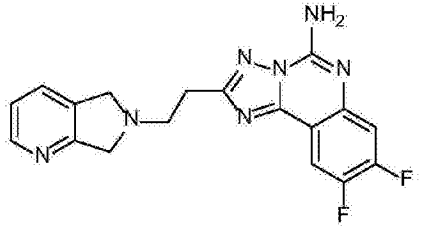
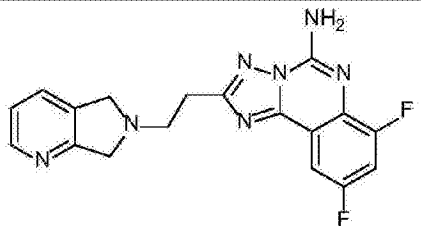
[0570]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-93	 2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	363 [M+1]
Ex-94	 2-(2-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	363 [M+1]
Ex-95	 2-(2-(3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	382 [M+1]
Ex-96	 8-氟-2-(2-(4-氟二氢异吲哚-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	367 [M+1]

[0571] 使用上述实施例6中和化合物Ex-83的制备中详述的程序,在其步骤B中用适当的氨基苯甲酸代替2-氨基-3-氯苯甲酸,制备与特征性LC/MS数据一起示于表XIII中的化合物Ex-97至Ex-100。

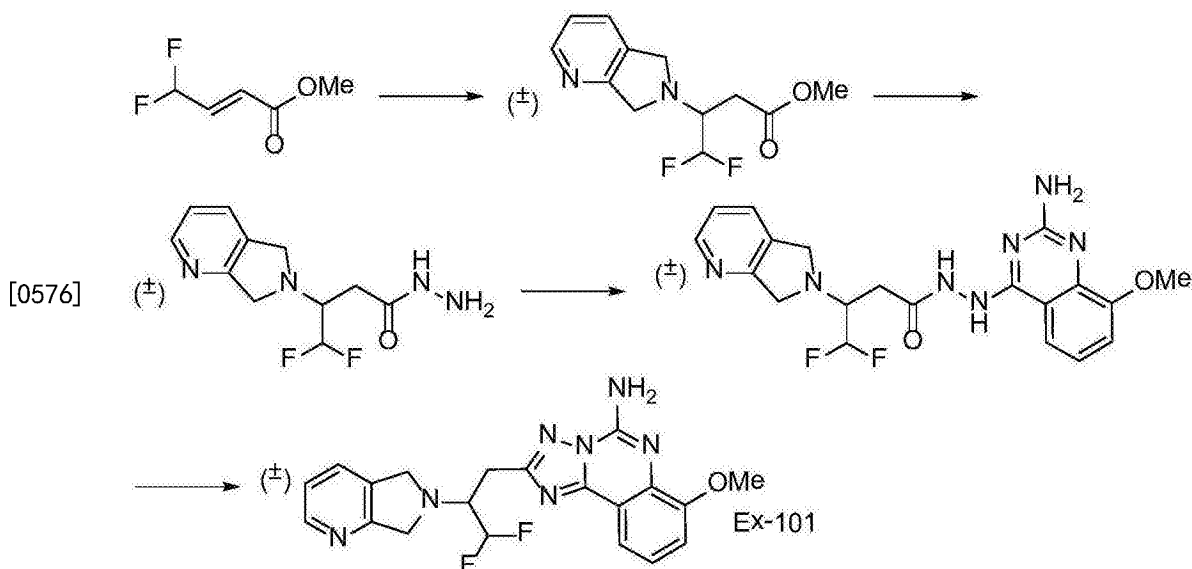
[0572] 表XIII

[0573]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-97	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7,8-二甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	392 [M+1]
Ex-98	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-9-氟-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	380 [M+1]
Ex-99	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-8,9-二氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	368 [M+1]
Ex-100	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙基)-7,9-二氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	368 [M+1]

[0574] 实施例7: 外消旋(±)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-101)的制备

[0575] 方案7



[0577] 步骤A: 4,4-二氟-3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁酸甲酯

[0578] 向(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸甲酯(600mg, 4.99mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中先后加入6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(1.1g, 7.49mmol)和DBU(0.373mL, 2.497mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h,然后在真空中浓缩,得到标题化合物。

[0579] 步骤B: (±)-4,4-二氟-3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁酰肼

[0580] 向4,4-二氟-3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁酸甲酯(步骤A, 1.35g, 4.99mmol)的乙醇(50mL)溶液中加入水合肼(2.423mL, 49.9mmol)。将反应混合物在密封管中在80℃搅拌4h,然后在真空中浓缩。将粗产物通过快速色谱(CH₂Cl₂:MeOH 10:1至CH₂Cl₂:MeOH 5:1)进行纯化,得到标题化合物,将其通过LC/MS进行表征。LC/MS=257 [M+1]。

[0581] 步骤C: (±)-N'-(2-氨基-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-4,4-二氟-3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁酰肼

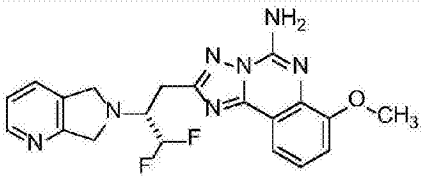
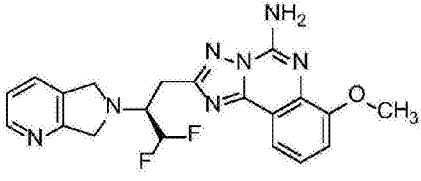
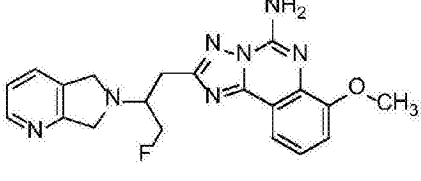
[0582] 向N-(8-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)喹唑啉-2-基)乙酰胺(600mg, 2.111mmol)的THF(50mL)混悬液中加入步骤B中制备的(±)-4,4-二氟-3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁酰肼(595mg, 2.322mmol)和DIPEA(0.441mL, 2.53mmol)。将反应混合物在60℃搅拌3小时,然后在真空中浓缩。向残余物的MeOH(50mL)和水(50mL)混悬液中加入碳酸钾(2.2g, 15.9mmol)。将混合物在密封管中在80℃搅拌直至所有起始物质耗尽。将反应混合物在真空中浓缩并用二氯甲烷和甲醇进行稀释。将所得沉淀物滤出,然后将滤液在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱(二氯甲烷:甲醇10:1)进行纯化,得到标题化合物,将其通过LC/MS进行表征。LC/MS=430 [M+1]。

[0583] 步骤D: (±)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

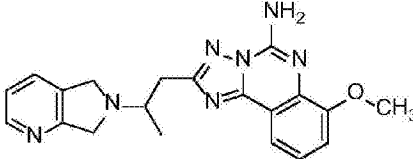
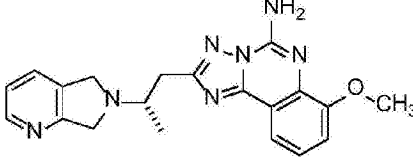
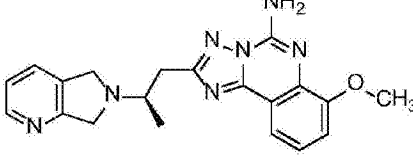
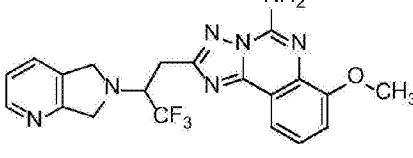
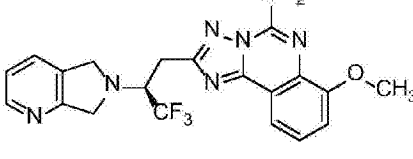
[0584] 向(±)-N'-(2-氨基-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-4,4-二氟-3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁酰肼(步骤C, 1.1g, 2.56mmol)中加入BSTA(6.35mL, 25.6mmol)。将混悬液在120℃搅拌2小时。将反应混合物在真空中伴随加热进行浓缩。将残余物通过(二氯甲烷:甲醇20:1)进行纯化,得到化合物Ex-101,将其使用LC/MS进行表征,LC/MS=412 [M+1]。

[0585] 使用实施例7和方案7的程序,制备成外消旋形式的表XIV所报道的化合物。通过手性HPLC分离对映异构形式。

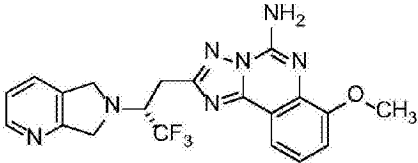
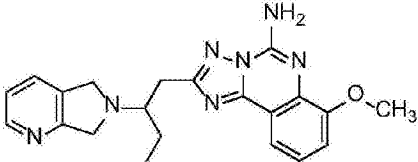
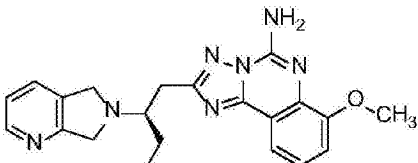
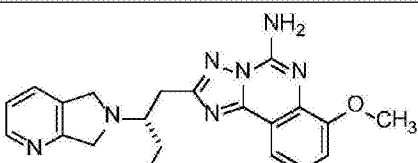
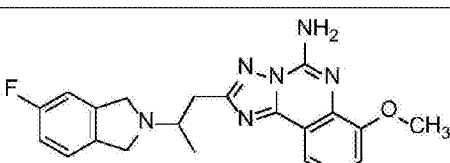
[0586] 表XIV

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-102	 (S)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	412 [M+1]
Ex-103	 (R)-2-(3,3-二氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	412 [M+1]
Ex-104	 2-(3-氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三	394 [M+1]

[0588]

	唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	
Ex-105	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	376 [M+1]
Ex-106	 (S)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	376 [M+1]
Ex-107	 (R)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	376 [M+1]
Ex-108	 7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	430 [M+1]
Ex-109	 (S)-7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	430 [M+1]

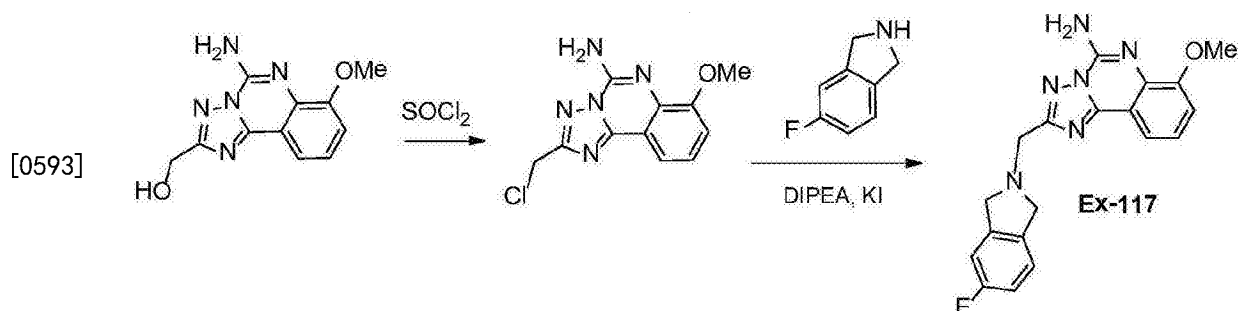
[0589]

Ex-110	 (R)-7-甲氧基-2-(3,3,3-三氟-2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	430 [M+1]
Ex-111	 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	390 [M+1]
Ex-112	 (R)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	390 [M+1]
Ex-113	 (S)-2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丁基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	390 [M+1]
Ex-114	 2-(2-(5-氟二氢异吲哚-2-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1]

[0590]	Ex-115 2-(2-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)戊基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并 [1,5-c]喹唑啉-5-胺 404 [M+1]
	Ex-116 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙 基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 394 [M+1]

[0591] 实施例8: 2-((5-氟二氢异吲哚-2-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-117) 的制备

[0592] 方案8



[0594] 步骤A: 2-(氯甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺的制备

[0595] 将(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲醇(4g, 15.4mmol, 按照实施例10制备)混悬在DCM(50mL)和SOCl₂(50mL)中。将混合物在室温搅拌1h, 在真空中浓缩, 完全除去SOCl₂。将残余物混悬在DCM/Hex(1:2)中, 冷却至0℃, 过滤并干燥, 得到标题化合物。LC/MS=264 [M+1]。

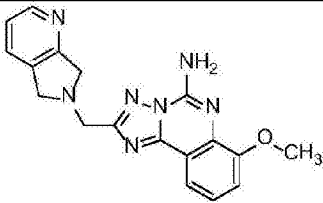
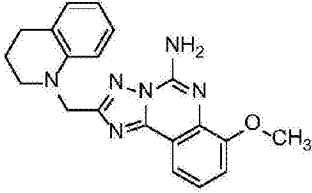
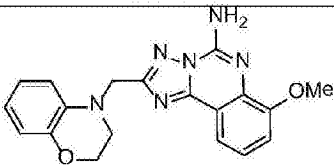
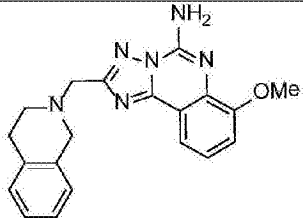
[0596] 步骤B: 2-((5-氟二氢异吲哚-2-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0597] “右侧”前体2-(氯甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(150mg, 0.54mmol)和“左侧”前体5-氟二氢异吲哚(92mg, 1.1mmol)置于装有DIPEA(105mg, 0.81mmol)和KI(269mg, 1.62mmol)在DMF(50mL)中的溶液的反应容器中, 将混合物在80℃搅拌18h。将混合物冷却至室温, 用DCM稀释, 用H₂O(3X)洗涤, 干燥并浓缩。用MeOH/DCM(1:30-1:20-1:10)进行色谱纯化, 得到化合物Ex-117, 将其使用LC/MS进行表征, LC/MS=365 [M+1]。

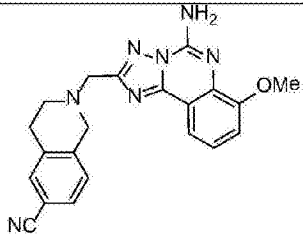
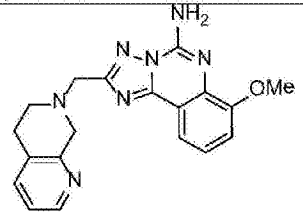
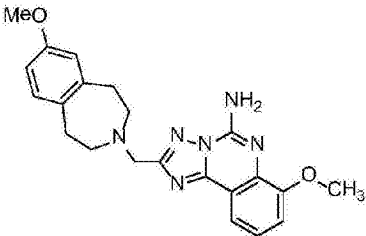
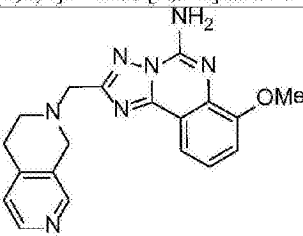
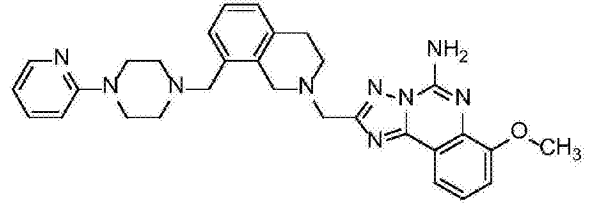
[0598] 用合适的“左侧”前体重复方案8的方法, 得到表XV的化合物。

[0599] 表XV

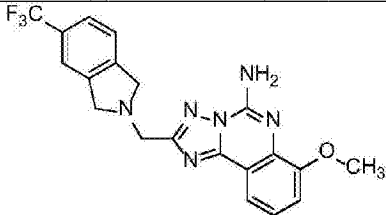
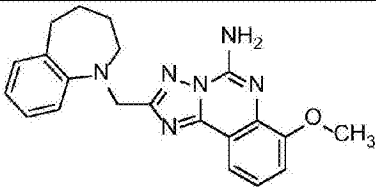
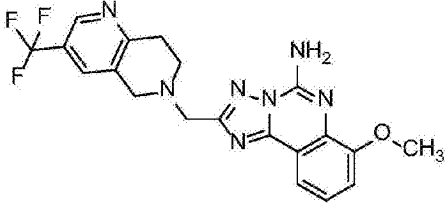
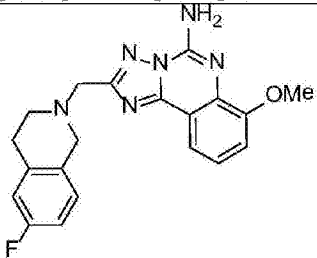
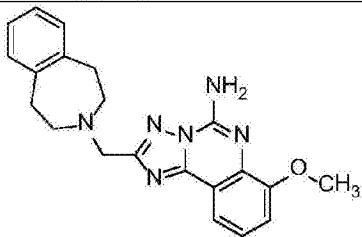
[0600]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-118	 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	348 [M+1].
Ex-119	 2-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	361 [M+1].
Ex-120	 2-((2H-苯并[b][1,4] 噁嗪-4(3H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	363 [M+1].
Ex-121	 2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	361 [M+1].

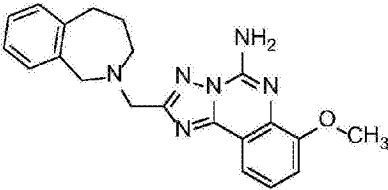
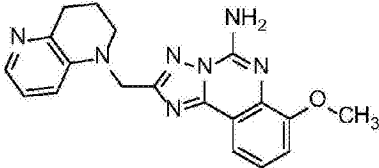
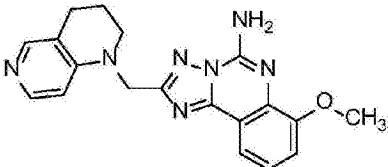
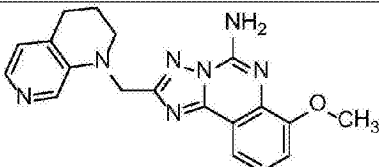
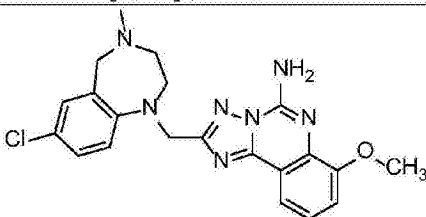
[0601]

Ex-122	 2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈	386 [M+1].
Ex-123	 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1].
Ex-124	 7-甲氧基-2-((7-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	405 [M+1].
Ex-125	 2-((3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1].
Ex-126	 7-甲氧基-2-((8-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉	537 [M+1].

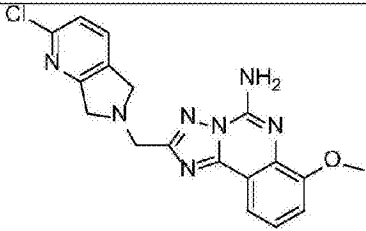
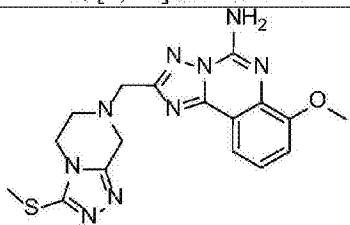
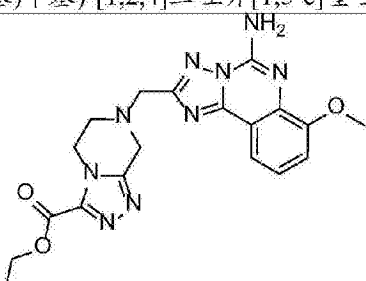
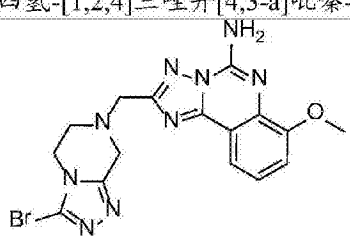
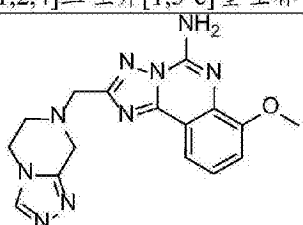
[0602]

	-2(1H-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	
Ex-127	 7-甲氧基-2-((5-(三氟甲基)二氢异吲哚-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	415 [M+1].
Ex-128	 7-甲氧基-2-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	375 [M+1].
Ex-129	 7-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-二氧杂萘-6(5H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	430 [M+1].
Ex-130	 2-((6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	379 [M+1].
Ex-131		375 [M+1].

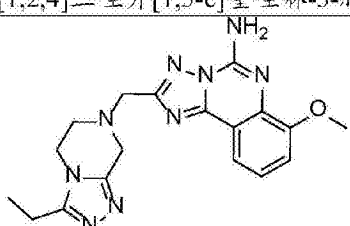
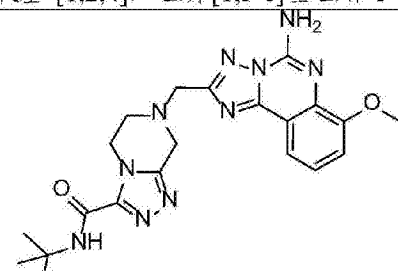
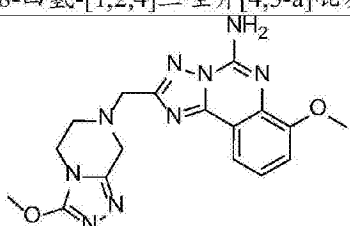
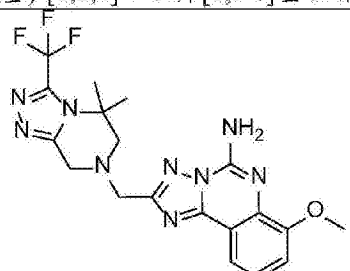
[0603]

	2-((4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	
Ex-132	 2-((4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂草-2(3H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	375 [M+1].
Ex-133	 2-((3,4-二氢-1,5-二氮杂萸-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1].
Ex-134	 2-((3,4-二氢-1,6-二氮杂萸-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1].
Ex-135	 2-((3,4-二氢-1,7-二氮杂萸-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1].
Ex-136	 2-((7-氯-4-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	425 [M+1].

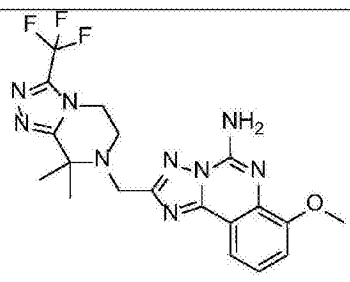
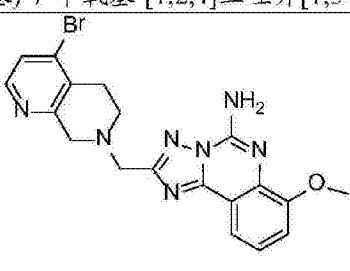
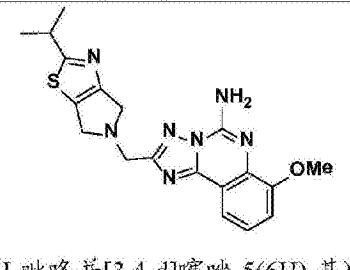
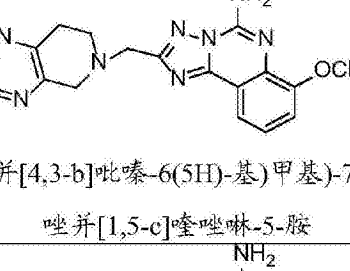
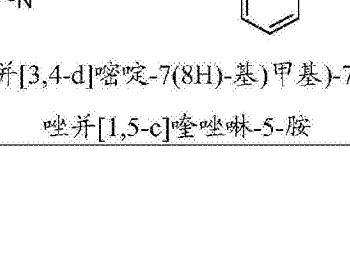
[0604]

Ex-137	 2-((2-氯-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	382 [M+1]
Ex-138	 7-甲氧基-2-((3-(甲基硫基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	398 [M+1].
Ex-139	 7-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-甲酸乙酯	424 [M+1].
Ex-140	 2-((3-溴-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	431 [M+1].
Ex-141		352 [M+1].

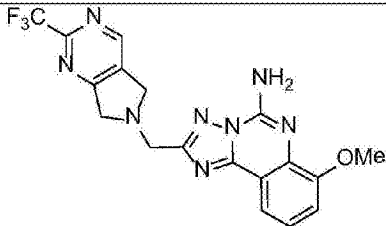
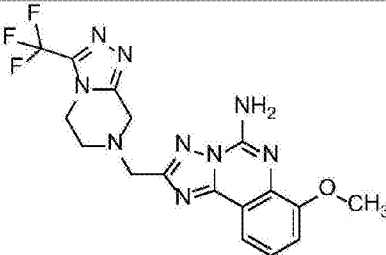
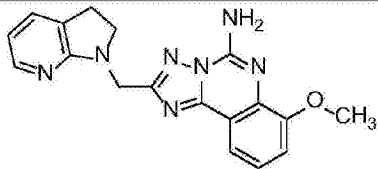
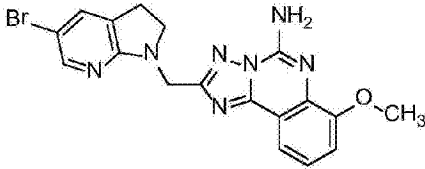
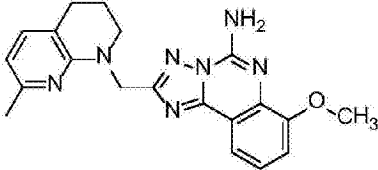
[0605]

	2-((5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	
Ex-142	 2-((3-乙基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	380 [M+1].
Ex-143	 7-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-N-叔丁基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酰胺	451 [M+1].
Ex-144	 7-甲氧基-2-((3-甲氧基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	382 [M+1].
Ex-145	 2-((5,5-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	448 [M+1].

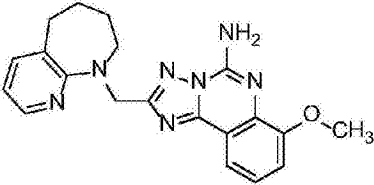
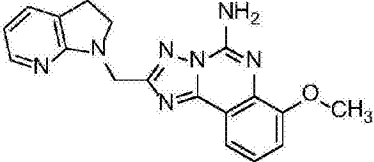
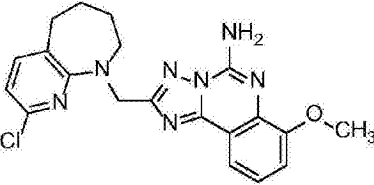
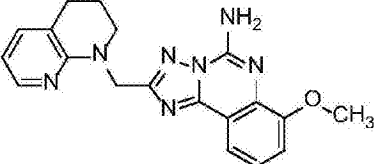
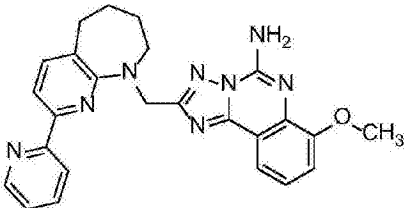
[0606]

Ex-146	 2-((8,8-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	448 [M+1].
Ex-148	 2-((4-溴-5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	441 [M+1]
Ex-149	 2-((2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	396 [M+1]
Ex-150	 2-(((7,8-二氢吡啶并[4,3-b]吡嗪-6(5H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	363 [M+1].
Ex-151	 2-(((5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	363 [M+1].

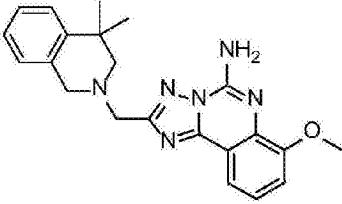
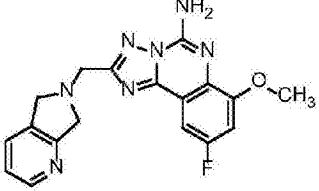
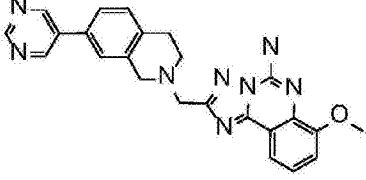
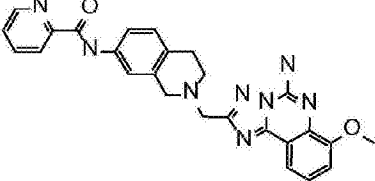
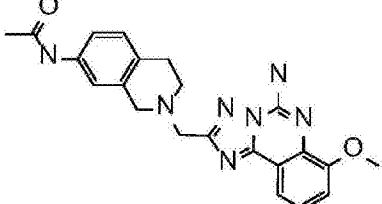
[0607]

Ex-152	 7-甲氧基-2-((2-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	417[M+1]
Ex-153	 7-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	420 [M+1]
Ex-154	 2-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	348 [M+1]
Ex-155	 2-((5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	428 [M+1]
Ex-156	 7-甲氧基-2-((7-甲基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	376 [M+1]

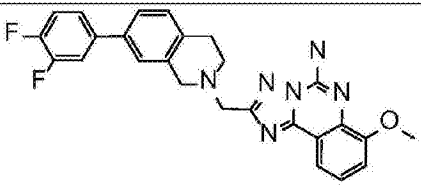
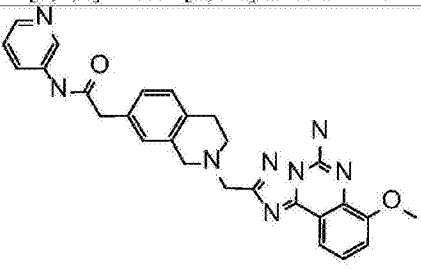
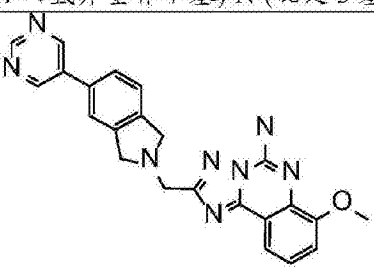
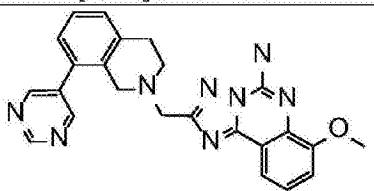
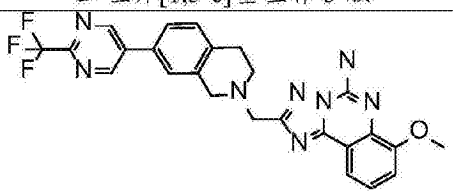
[0608]

Ex-157	 2-((7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂草-9(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	376 [M+1]
Ex-158	 2-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	348 [M+1]
Ex-160	 2-((2-氯-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂草-9(6H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	410 [M+1]
Ex-161	 2-((3,4-二氢-1,8-二氮杂萸-1(2H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1]
Ex-162	 7-甲氧基-2-((2-(吡啶-2-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂草-9(6H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	453 [M+1]

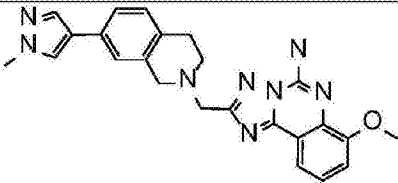
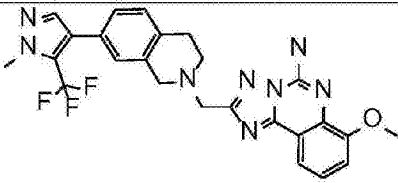
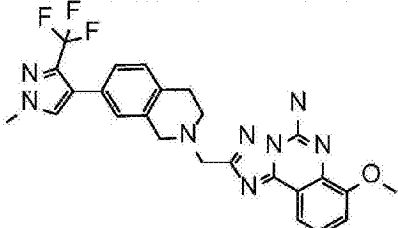
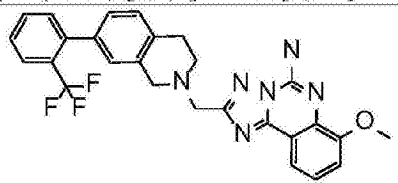
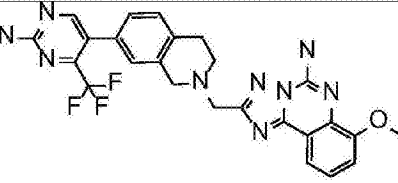
[0609]

Ex-163	 2-((4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	389 [M+1]
Ex-164	 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-9-氟-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	366 [M+1]
Ex-165	 7-甲氧基-2-((7-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	439 [M+1]
Ex-166	 N-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)吡啶-2-甲酰胺	481 [M+1]
Ex-167	 N-(2-((5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酰胺	418 [M+1]

[0610]

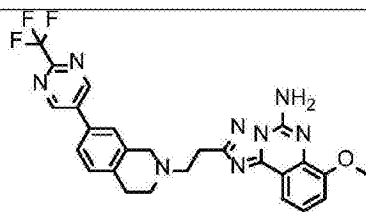
Ex-168	 2-((7-(3,4-二氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	473 [M+1]
Ex-173	 2-(2-((5-氨基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺基)-1,2,4-三唑并[1,5-c]噻唑啉-2-基)甲	495 [M+1]
Ex-175	 7-甲氧基-2-((5-(嘧啶-5-基)二氢异喹啉-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	425 [M+1]
Ex-177	 7-甲氧基-2-((8-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	439 [M+1]
Ex-179	 7-甲氧基-2-((7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	507 [M+1]

[0611]

Ex-180	 7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	441 [M+1]
Ex-182	 7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	509 [M+1]
Ex-184	 7-甲氧基-2-((7-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	509 [M+1]
Ex-185	 7-甲氧基-2-((7-(2-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	505 [M+1]
Ex-186	 2-((7-(2-氨基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺	522 [M+1]

[0612]

Ex-187



521

[M+1]

7-甲氧基-2-(2-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0613] 实施例9: 7-溴-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)基)甲基)-[1,2,4]-三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-194) 的制备

[0614] 方案9

[0615]



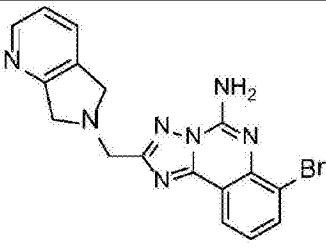
Ex-194

[0616] 将二异丙基乙基胺 (17mg; 0.13mmol) 加至 7-溴-2-(氯甲基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (20mg; 0.043mmol, 按照上文方案1, 使用 2-氨基-3-溴-苯甲酸代替 2-氨基-3-甲氧基苯甲酸制备) 和 5,6,7,8-四氢-[1,7]-二氮杂萘 (20mg; 0.095mmol) 在无水 DMF (1mL) 中的琥珀色溶液中, 将反应混合物在室温搅拌 20 小时。在经 MS 证实不存在三环氯化物 (tricyclic chloride) 后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释并用水、饱和 NH₄Cl 溶液和盐水洗涤。浓缩并通过制备型 TLC (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) 进行纯化, 用以分离化合物 Ex-194-DMB (化合物 Ex-194 的 DMB-保护的类似物), 其为白色固体, 将其使用 LC-MS 进行表征, LC-MS: 560 (M⁺); R_t = 2.52。

[0617] 将来自步骤-1 的 DMB 保护的产物溶于 CH₂Cl₂-TFA (各 0.5mL) 中, 搅拌并在 55°C 加热 4 小时。证实不存在起始物质 (SM) 并存在产物 (MH = 410/412) 后, 在旋转蒸发仪上除去 CH₂Cl₂ 和 TFA。加入甲苯 (2x5mL), 然后在真空中除去, 接着加入 7% NH₃/CH₃OH, 也在真空中将其除去。将所得残余物施加至制备板上并用 7% NH₃-甲醇-CH₂Cl₂ (5:95) 展开。分离出中等极性的 uv 活性带并将产物用相同的溶剂系统萃取。将萃取物在真空中浓缩, 得到化合物 Ex-194, 其为白色固体。

[0618] 用合适的“左侧”前体重复方案 9 的方法, 得到表 XVI 的化合物。

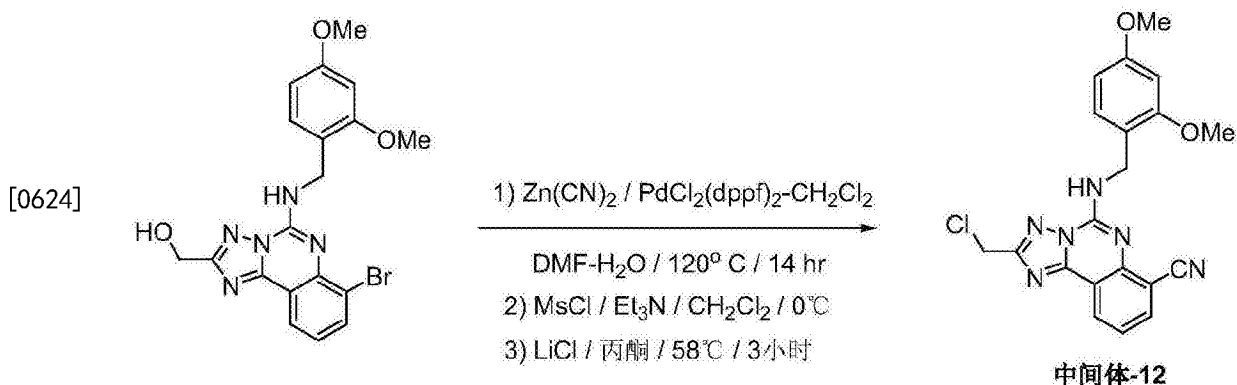
[0619] 表 XVI

化合物 编号	结构	M+1 (R _t)
[0620] Ex-195	 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	396 (1.81)

[0621] 实施例10:由(7-溴-5-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲醇制备在7-C处具有各种取代基的“右侧”前体并由其制备本发明化合物。

[0622] 按照方案10制备“右侧”前体2-氯甲基-5-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-7-氰基-[1,2,4]-三唑并-[1,5-c]喹唑啉(中间体-12):

[0623] 方案10



[0625] 步骤-1:将7-溴-5-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-羟基甲基-[1,2,4]-三唑并-[1,5-c]喹唑啉(200mg;0.45mmol,按照上文方案1和7,使用2-氨基-3-溴-苯甲酸起始物质代替2-氨基-3-甲氧基苯甲酸制备)、氰化锌(31.7mg;0.27mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶于DMF(1mL)和水(0.1mL)中。将所得澄清红色溶液用氮气进行脱气,在 120°C 搅拌并加热14小时。反应混合物的MS分析显示不存在起始溴代三环醇并存在产物腈($\text{MH}^+=391$)。将反应混合物用水淬灭,将有机物用EtOAc进行萃取。将有机萃取物进一步用水、盐水洗涤,以固体无水 Na_2SO_4 干燥。将粗产物通过制备型TLC(用EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:1)展开板)进行纯化。分离出7-氰基三环醇,其为米黄色固体。

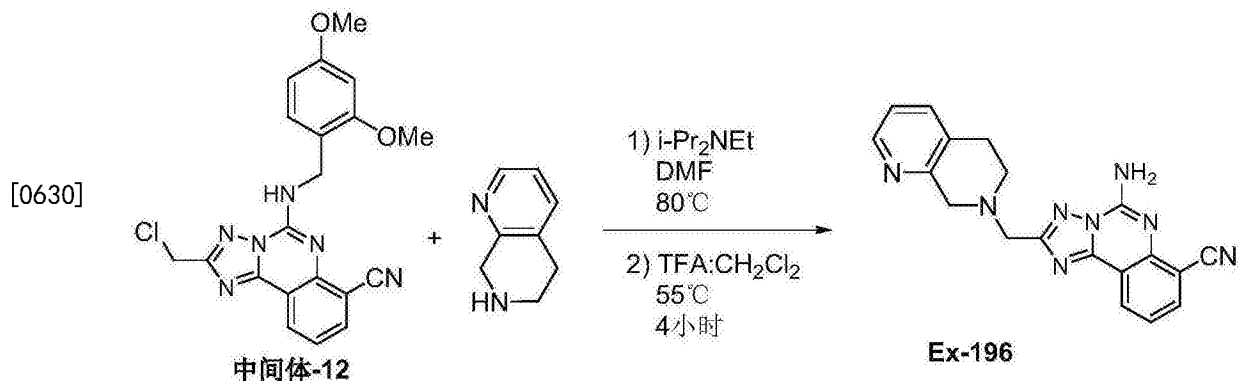
[0626] 步骤-2:将化合物(140mg;0.36mmol)在 CH_2Cl_2 (2mL)和 CDCl_3 (2mL)中的溶液在冰浴中冷却并相继用 Et_3N (40mg;55 μL ;0.395mmol)和 MsCl (49mg;0.43mmol)处理,注意不要使用稍微过量的 Et_3N ,以避免季铵盐形成。5分钟后移开冰浴,然后将反应混合物在室温搅拌45分钟,此时分析(TLC,MS)显示不存在醇。将反应混合物用EtOAc稀释并用水、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到粗制的甲磺酸酯。

[0627] 步骤-3:将粗制的甲磺酸酯重新溶于丙酮(3mL)中,用固体 LiCl (76mg;1.79mmol)处理并伴随加热在 58°C 搅拌3小时。确认三环氯化物($\text{MH}^+=408/410$)完全形成后,将反应混

合物冷却至室温并在室内真空下除去丙酮。将残余物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CHCl}_3$ (4:1) 中并用水、盐水洗涤,然后浓缩,得到140mg米黄色固体。将由此获得的粗产物通过制备型TLC (30% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 进行纯化,得到中间体-12,其为灰白色固体。

[0628] 上文制备的中间体-12用于按照方案10a制备本发明化合物:

[0629] 方案10a



[0631] 步骤-1:将先前制备的7-氰基三环氯化物12 (110mg;0.27mmol)、5,6,7,8-四氢-1,7-二氮杂萘 (85mg;0.37mmol) 和许尼希碱 (Hunig's base) (0.14mL;104mg;0.807mmol) 在无水DMF (1mL) 中的澄清琥珀色溶液在80°C搅拌并加热18小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc进行萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤。将合并的水层用 CH_2Cl_2 进行反萃。将两部分有机萃取物合并,以固体无水 Na_2SO_4 干燥,然后浓缩,得到140mg米黄色固体。将粗产物通过制备型TLC (5% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 进行纯化,分离出为化合物Ex-196的2,4-二甲氧基苄基保护形式主要荧光带,其为灰白色固体,MS=507 (MH^+)。

[0632] 步骤-2:将上文制备的Ex-196的DMB-保护形式的化合物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{TFA}$ (1mL each) 中并在57°C搅拌4小时。澄清的反应混合物已经变成深紫色并且MS显示DMB基团的完全脱保护,得到化合物Ex-196,5-氨基-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-甲腈。在旋转蒸发仪上除去溶剂并通过与甲苯形成共沸混合物除去残余的TFA,得到黄色粘性半固体。将该物质用7% NH_3 /甲醇进行处理,搅拌10分钟,然后浓缩,得到米黄色固体。将粗产物通过制备型TLC (CH_2Cl_2 与7% NH_3 /甲醇,96:4) 进行纯化,得到化合物Ex-196,其为灰白色固体 (77mg;87%)。LC-MS:357 (MH^+); R_t =2.02。

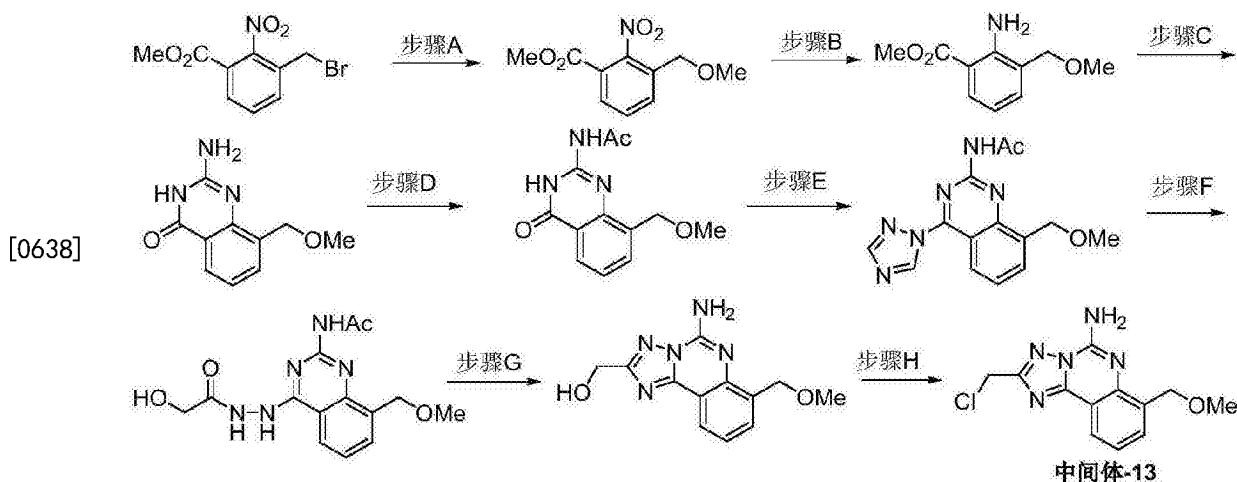
[0633] 使用相同的程序制备表XVII所示的化合物Ex-197。

[0634] 表XVII

化合物 编号	结构	M+1 (R_t)
[0635] Ex-197	2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-甲腈	343 (1.72)

[0636] 按照方案10制备“右侧”前体2-(氯甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(中间体-13):

[0637] 方案10c



[0639] 步骤A: 3-(甲氧基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯

[0640] 将3-(溴甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(2.00g, 7.30mmol)和 K_2CO_3 (1.01g, 7.30mmol)在100mL MeOH中的混合物在80℃加热2h。在真空下除去溶剂。向残余物中加入150mL EtOAc。将混合物用150mL水洗涤,然后将有机相以无水 Na_2SO_4 干燥。然后将其浓缩。将残余物通过用40%EtOAc/己烷洗脱的快速色谱进行纯化,得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.92(m, 1H), 7.76-7.78(m, 1H), 7.56-7.59(m, 1H), 4.49(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.39(s, 3H)。

[0641] 步骤B: 2-氨基-3-(甲氧基甲基)苯甲酸甲酯

[0642] 将3-(甲氧基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(850mg, 3.77mmol)、二异丙基乙基胺(0.125ml, 0.755mmol)和Pd/C(402mg, 0.377mmol)在20mL MeOH中的溶液在室温在 H_2 气球下搅拌50min。将其经由硅藻土进行过滤。在真空下除去溶剂。将残余物通过用20%EtOAc/己烷的柱进行纯化,得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.87(m, 1H), 7.18-7.20(m, 1H), 6.57-6.61(m, 1H), 6.00-6.55(brs, 2H), 4.49(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.32(s, 3H)。

[0643] 步骤C: 2-氨基-8-(甲氧基甲基)喹唑啉-4(3H)-酮

[0644] 向2-氨基-3-(甲氧基甲基)苯甲酸甲酯(388mg, 1.99mmol)在7mL乙醚的溶液中加入4N HCl/乙醚(1.49ml, 5.96mmol)。将其在室温搅拌5min,然后用10mL己烷进行处理。经由过滤收集所得固体,得到420mg其HCl盐形式,其为白色固体。将该物质(382mg, 1.649mmol)和氨脒(cyanamide)(416mg, 9.89mmol)的混合物在3mL乙醚中搅拌5min。在真空下除去乙醚。将残余物在85℃搅拌3h。将其冷却至室温并用5mL乙醚稀释。经由过滤收集固体并用水洗涤。将其在真空下干燥,得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.80-11.05(brs, 1H), 7.75-7.80(m, 1H), 7.53-7.55(m, 1H), 7.02-7.05(m, 1H), 6.28-6.42(brs, 2H), 4.62(s, 2H), 3.30(s, 3H)。

[0645] 步骤D: N-(8-(甲氧基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙酰胺

[0646] 将2-氨基-8-(甲氧基甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(680mg, 3.31mmol)在7mL Ac_2O 中的混合物在140℃加热30min。经由过滤收集固体。在真空下浓缩滤液。向残余物中加入5mL甲苯。将其再次在真空下浓缩,除去残余的 Ac_2O 。将固体残余物与来自过滤的固体合并,得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.18-8.20(m, 1H), 7.69-7.75(m, 1H), 7.36-7.40(m,

1H), 4.76 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[0647] 步骤E: N-(8-(甲氧基甲基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)喹唑啉-2-基)乙酰胺

[0648] 向N-(8-(甲氧基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙酰胺(320mg, 1.29mmol)和4H-1,2,4-三唑(894mg, 12.94mmol)在11mL乙腈中的混合物中先后加入二异丙基乙基胺(0.642mL, 3.88mmol)和磷酰氯(phosphoryl trichloride)(0.354mL, 3.88mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。经由过滤收集固体并用乙腈和EtOH洗涤, 得到掺杂有一些4H-1,2,4-三唑的粗制标题化合物。将该物质不经进一步纯化用于将来的反应中。MS=299 [M+1]。

[0649] 步骤F: N-(4-(2-(2-羟基乙酰基)肼基)-8-(甲氧基甲基)喹唑啉-2-基)乙酰胺

[0650] 向粗制的N-(8-(甲氧基甲基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)喹唑啉-2-基)乙酰胺(306mg, 1.026mmol)、2-羟基乙酰肼(110mg, 1.22mmol)在THF中的混合物中加入二异丙基乙基胺(0.203mL, 1.231mmol)。将反应混合物在60℃搅拌过夜。滤出固体。浓缩滤液。将残余物通过用10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱的硅胶色谱进行纯化, 得到标题化合物。LC/MS=320 [M+1]。

[0651] 步骤G: (5-氨基-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲醇

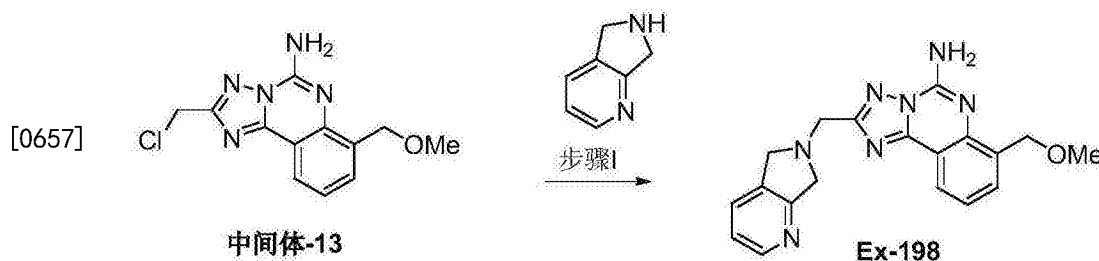
[0652] 向N-(4-(2-(2-羟基乙酰基)肼基)-8-(甲氧基甲基)喹唑啉-2-基)乙酰胺(115mg, 0.360mmol)在MeOH中的溶液中加入2N NaOH水溶液(0.6mL, 1.200mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将其通过2N HCl进行中和。在真空下除去溶剂。向残余物中加入N-(三甲基甲硅烷基)乙酰亚氨酸三甲基甲硅烷基酯(trimethylsilyl N-(trimethylsilyl)acetimidate)(1500mg, 7.37mmol)。将反应混合物在120℃加热1.5h。在真空下除去N-(三甲基甲硅烷基)乙酰亚氨酸三甲基甲硅烷基酯。向残余物中加入2mL MeOH和1滴12N HCl。将其浓缩并将残余物通过用10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱的硅胶色谱进行纯化, 得到标题化合物。LC/MS=360 [M+1]。

[0653] 步骤H: 2-(氯甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0654] 将(5-氨基-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲醇(40mg, 0.15mmol)在3mL亚硫酸氯中的溶液在室温搅拌40min。在真空下除去溶剂。将残余物通过用8%MeOH/CH₂Cl₂洗脱的硅胶色谱进行纯化, 得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.29-8.31 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 5.72-5.85 (brs, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

[0655] 按照方案10d, 将中间体-13用于制备化合物Ex-198:

[0656] 方案10d



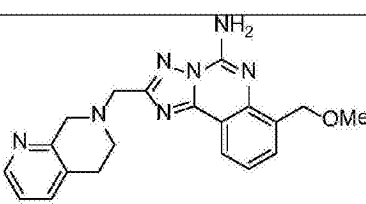
[0658] 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-198)的制备:

[0659] 向2-(氯甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(6mg, 0.022mmol)和6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(8.34mg, 0.043mmol)在DMF中的溶液中加入

入二异丙基乙基胺 (11.17mg, 0.086mmol)。将反应混合物在80℃搅拌过夜。将其通过Gilson HPLC (洗脱剂: H₂O:CH₃CN) 进行纯化, 得到粗产物, 将其通过用8% MeOH/CH₂Cl₂洗脱的制备型 TLC板进行进一步纯化, 得到标题化合物。HPLC-MS t_R = 1.76min (UV 254nm)。式C₁₉H₁₉N₇O的分子量计算值: 361.4; 实测值: MH⁺ (LCMS) 362.2。

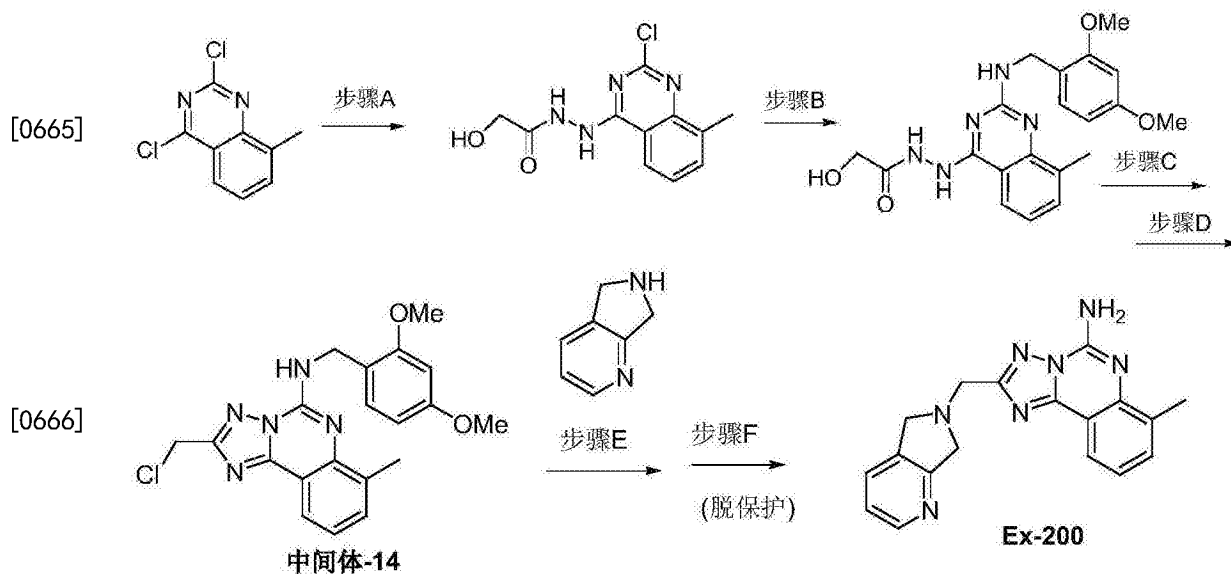
[0660] 将相同方法用于制备表XVIII中的下列化合物。

[0661] 表XVIII

化合物 编号	结构	ES-MS (M+1)	LC-Mass 保留时间
[0662] Ex-199	 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萸-7(8H)-基)甲基)-7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	376.2	0.81

[0663] 按照方案10e将化合物中间体-14用于化合物Ex-200的合成。

[0664] 方案10e



[0667] 步骤A: N'-((2-氯-8-甲基喹唑啉-4-基)-2-羟基乙酰肼

[0668] 向2,4-二氯-8-甲基喹唑啉 (640mg, 3.00mmol) 和2-羟基乙酰肼 (284mg, 3.15mmol) 的混合物中先后加入10mL THF和二异丙基乙基胺 (0.745mL, 4.51mmol)。然后将反应混合物在65℃加热3h。将其冷却至室温并用10mL CH₂Cl₂稀释。将所得混合物在室温搅拌30min。经由过滤收集固体, 然后用CH₂Cl₂洗涤, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.41 (brs, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 4.02 (d, 2H), 2.50 (s, 3H)。

[0669] 步骤B: N'-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-8-甲基喹唑啉-4-基)-2-羟基乙酰肼

[0670] 向N'-((2-氯-8-甲基喹唑啉-4-基)-2-羟基乙酰肼 (720mg, 2.70mmol) 在7mL DMSO 中的溶液中加入 (2,4-二甲氧基苄基) 胺 (655mg, 3.91mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.892mL,

5.40mmol)。将反应混合物在100℃搅拌45min。将其冷却至室温。向反应混合物中慢慢加入50mL水。经由过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.76 (brs, 1H), 9.18 (brs, 1H), 7.59–7.62 (m, 1H), 7.11–7.30 (m, 2H), 6.82–6.88 (m, 2H), 6.38–6.51 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 4.35 (brs, 2H), 3.65–3.88 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[0671] 步骤C: 5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲醇

[0672] 将N'-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-8-甲基喹唑啉-4-基)-2-羟基乙酰肼(1.05g, 2.64mmol)在10mLN-(三甲基甲硅烷基)乙酰亚氨酸三甲基甲硅烷基酯中的混合物在110℃加热1.5h。在真空下除去N-(三甲基甲硅烷基)乙酰亚氨酸三甲基甲硅烷基酯。向残余物中加入2mL MeOH和1滴12N HCl。将其浓缩并将残余物通过用10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱的快速色谱进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.23–8.27 (m, 1H), 7.95–8.02 (m, 1H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.20–7.25 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.39–6.41 (m, 1H), 5.54–5.62 (m, 1H), 4.57–4.71 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

[0673] 步骤D: 2-(氯甲基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0674] 向(5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)甲醇(900mg, 2.372mmol)在50mL CH₂Cl₂中的溶液中加入三乙胺(1.091mL, 7.83mmol)。将其冷却至0℃,然后加入甲磺酰氯(0.739mL, 9.49mmol)。将反应混合物在0℃搅拌40min。将其用50mL CH₂Cl₂稀释并用水洗涤。将有机相以Na₂SO₄干燥。然后将其过滤并浓缩。将残余物溶于50mL丙酮中。加入氯化锂(704mg, 16.60mmol)。将反应混合物在65℃搅拌2h。在真空下除去大部分溶剂。将剩余物溶于100mL CH₂Cl₂和50mL水中。飞离出有机物并通过用70%EtOAc/己烷洗脱的快速色谱进行纯化,得到标题化合物。LC/MS=398 [M+1]。

[0675] 步骤E: 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

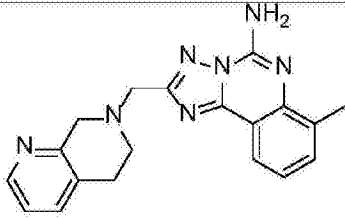
[0676] 向2-(氯甲基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(20mg, 0.050mmol)和6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(19.41mg, 0.101mmol)在1mL DMF中的溶液中加入二异丙基乙基胺(26.0mg, 0.201mmol)。将反应混合物在80℃搅拌过夜。将其通过Gilson HPLC(洗脱剂:H₂O:CH₃CN)进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.20–7.24 (m, 2H), 6.58–6.69 (brs, 1H), 6.40–6.47 (m, 2H), 4.94 (s, 4H), 4.72–4.78 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

[0677] 步骤F: 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-200)

[0678] 将2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(32mg, 0.066mmol)在1mL TFA中的溶液在45℃在密封管中搅拌5h。在真空下除去溶剂。向残余物中加入0.5mL MeOH。向混合物中加入15mL Et₂O/己烷(1:1)。经由过滤收集固体,得到粗产物。将其通过Gilson HPLC(洗脱剂:H₂O:CH₃CN)进行进一步纯化,得到标题化合物。HPLC-MS t_R =1.82min (UV _{254nm})。式C₁₈H₁₇N₇的分子量 计算值:331.2;实测值MH⁺ (LCMS) 332.2。

[0679] 按照方案10e,由中间体14和合适“左侧”前体制备表XIX中所示的化合物Ex-201。

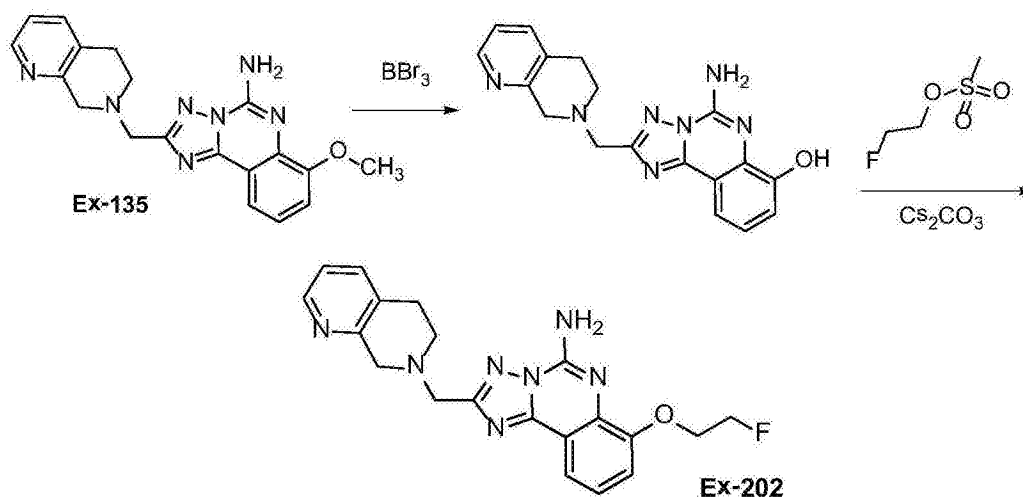
[0680] 表XIX

化合物 编号	结构	ES-MS (M+1)	LC-Mass 保留时间
[0681] Ex-201	 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	346.2	1.85

[0682] 实施例11: 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(2-氟乙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-202)

[0683] 由先前示例的化合物Ex-135 (见上文) 制备化合物Ex-202。

[0684] 方案11



[0685] 步骤A: 5-氨基-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-醇

[0687] 向化合物Ex-135 (2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺, 上文制备, 350mg, 0.968mmol) 在DCE (4ml) 中的混悬液中加入BBr₃ (4.84ml, 9.68mmol)。将反应混合物在密封管中在90℃搅拌18h。将混合物冷却下来并在真空中浓缩, 得到相应的7-醇。LC/MS=348 [M+1]。

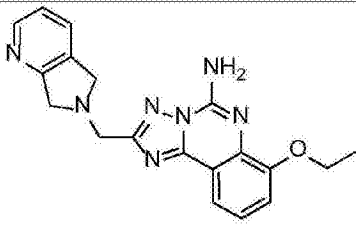
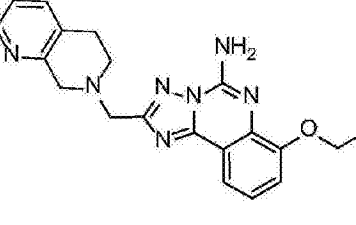
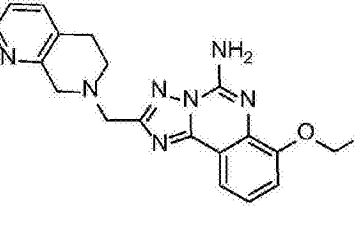
[0688] 步骤B: 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(2-氟乙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0689] 向5-氨基-2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-7-醇 (步骤A中制备的7-醇, 30mg, 0.086mmol) 在DMF (2ml) 中的溶液中加入Cs₂CO₃ (84mg, 0.259mmol) 和对甲苯磺酸2-氟乙基酯 (22.62mg, 0.104mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h, 用DCM稀释。将有机层用H₂O稀释, 以MgSO₄干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩。通过制备型TLC (DCM:MeOH (7N NH₃) 1:20) 进行纯化, 得到化合物。Ex-202 LC/MS=394 [M+1]。HPLC保

留时间1.53min。

[0690] 按照方案11由相应的7-甲氧基化合物制备其它本发明化合物且显示在表XX中。

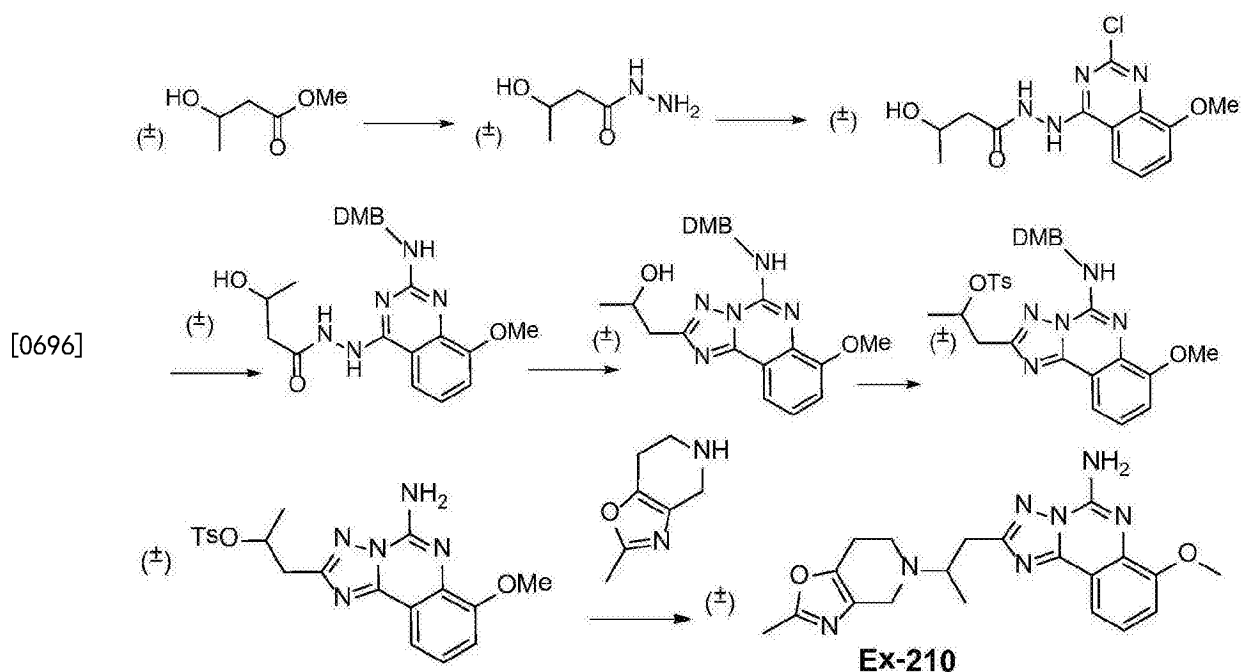
[0691] 表XX

化合物编号	结构	LC-MS	保留时间 (min)
Ex-203	 2-((5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)甲基)-7-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	362 [M+1].	1.58
Ex-204	 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	376 [M+1].	1.60
Ex-205	 2-((5,6-二氢-1,7-二氮杂萘-7(8H)-基)甲基)-7-(氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	380 [M+1].	1.58
	基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺		

[0693]

[0694] 实施例12: 具有烷基取代的连接基的本发明化合物的制备

[0695] 方案12



[0697] 步骤1: (±)-3-羟基丁酰肼

[0698] 在室温向 (±)-3-羟基丁酸甲酯 (13.21ml, 119mmol) 在甲醇 (74.1ml) 中的搅拌溶液中加入水合肼 (21.60ml, 356mmol)。将反应混合物加热 70℃ 并保持 16h, 然后冷却下来, 在 80℃ 水浴中蒸发 MeOH 和过量肼。将粗物质冷却下来至 -20℃, 加入 EtOH 并搅拌 5min。将白色固体过滤并用冷的 EtOH 洗涤, 然后在高真空下干燥 16h, 得到标题化合物, 将其通过 H NMR 进行表征。

[0699] 步骤2: (±)-N'-(2-氯-8-甲氧基喹啉-4-基)-3-羟基丁酰肼

[0700] 在室温向 2,4-二氯-8-甲氧基喹啉 (25g, 109mmol) 在 1,4-二噁烷 (404ml) 中的搅拌混悬液中加入 DIPEA (42.9ml, 246mmol) 和 (±)-3-羟基丁酰肼 (14.18g, 120mmol)。将反应混合物加热至 60℃ 并保持 16h。冷却后, 未经水性后处理和纯化将反应混合物用于下一步骤中。LC/MS=311 [M+1]。

[0701] 步骤3: (±)-N'-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-8-甲氧基喹啉-4-基)-3-羟基丁酰肼

[0702] 在室温向步骤B (33.9g, 109mmol) 的反应混合物容器中加入 DIPEA (32.4ml, 185mmol) 和 (2,4-二甲氧基苄基) 胺 (24.58ml, 164mmol)。将反应混合物加热至 100℃ 并保持 16h, 冷却至室温, 然后蒸发溶剂。未经水性后处理和任何进一步纯化将粗产物用于下一步骤中。LC/MS=442 [M+1]。

[0703] 步骤4: (±)-1-(5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹啉-2-基)丙-2-醇

[0704] 在室温向步骤C的反应混合物 (48.2g, 109mmol) 的压力管中加入 (E)-N-(三甲基甲硅烷基)乙酰亚氨酸三甲基甲硅烷基酯 (BSTA, 320ml, 1310mmol)。盖上压力管, 将其加热至 120℃ 并保持 16h。冷却后, 将反应混合物在真空中伴随加热浓缩。将残余物溶于 MeOH (500ml) 中并在 4℃ 加入 4N HCl/二噁烷 (40.9ml, 164mmol)。

[0705] 将反应混合物在室温搅拌 40min, 然后加入冷的饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1L)。生成白色沉淀物, 过滤, 用水洗涤。将湿的白色固体重新溶于 10% MeOH/DCM (2L) 中。将有机层以 MgSO₄

干燥,过滤,然后过滤,得到标题化合物,将其使用LC/MS和¹H NMR进行表征,LC/MS=424 [M+1]。

[0706] 步骤5:4-甲基苯磺酸(±)-1-(5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)丙-2-基酯

[0707] 在室温向(±)-1-(5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)丙-2-醇(47.7g,113mmol)在DCM(1126ml)中的搅拌混悬液中加入DMAP(20.64g,169mmol)、三乙胺(39.3ml,282mmol)。将反应混合物冷却下来至0℃,然后慢慢加入对甲苯磺酰氯(32.2g,169mmol)。将反应混合物在室温搅拌6h。将反应混合物用DCM稀释。将有机层用1N HCl(水溶液,2L)、水(1L)、饱和NaHCO₃(1L)和盐水溶液(1L)洗涤,以MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱(EtOAc:己烷5:1)进行纯化,得到标题化合物,将其使用LC/MS进行表征,LC/MS=578 [M+1]。

[0708] 步骤6:4-甲基苯磺酸(±)-1-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)丙-2-基酯

[0709] 在室温4-甲基苯磺酸(±)-1-(5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)丙-2-基酯(57g,99mmol)中加入TFA(658ml)。将反应混合物加热至55℃并保持4h,然后冷却下来至室温。蒸发TFA,然后加入饱和NaHCO₃。产生紫色沉淀物,用10%MeOH/DCM稀释。将非均质混合物搅拌4h,然后过滤不溶性紫色固体。将有机层以MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱(EtOAc:己烷1:1至10%MeOH/DCM)进行纯化,得到标题化合物,将其使用LC/MS进行表征,LC/MS=428 [M+1]。

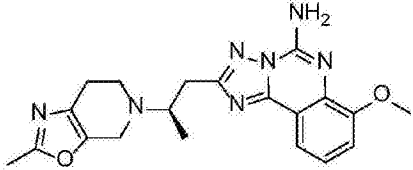
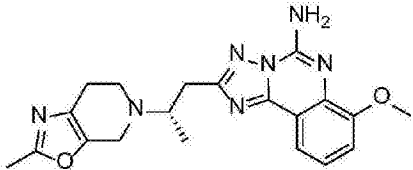
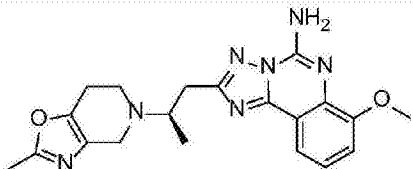
[0710] 步骤7:(±)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-210)

[0711] 在室温向4-甲基苯磺酸(±)-1-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)丙-2-基酯(200mg,0.468mmol)在1,4-二噁烷(3200μL)中加入DIPEA(163μL,0.936mmol)和2-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶(129mg,0.936mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16h。冷却后,蒸发溶剂并将粗产物通过快速色谱(EtOAc:己烷1:1至10%MeOH/DCM)进行纯化,得到化合物Ex-210,将其使用LC/MS和¹H NMR进行表征,LC/MS=394 [M+1]。

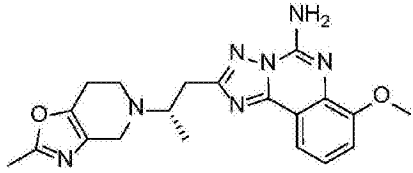
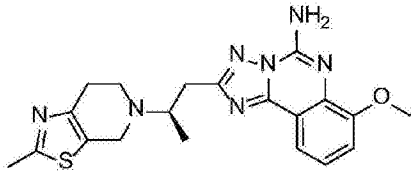
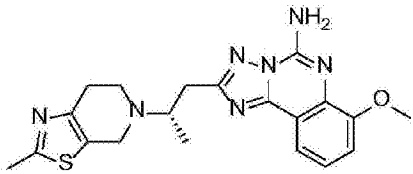
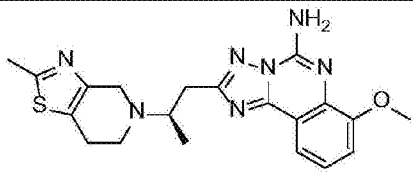
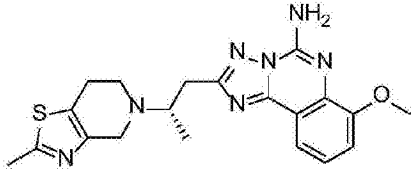
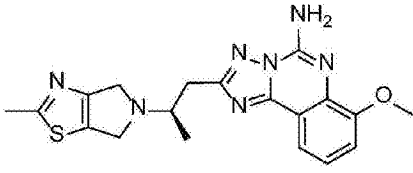
[0712] 使用实施例12中所述的方法制备表XXI中所示的化合物。通过经手性HPLC分离从外消旋体得到对映异构形式。

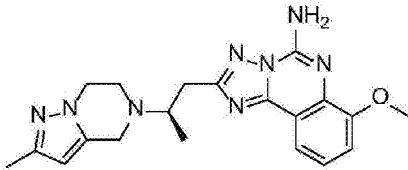
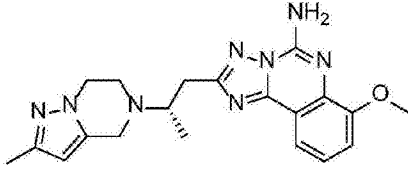
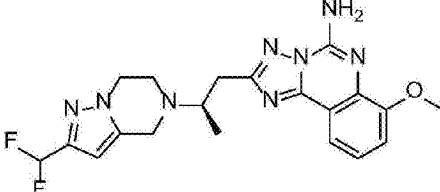
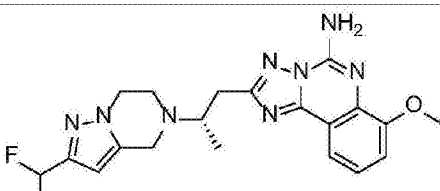
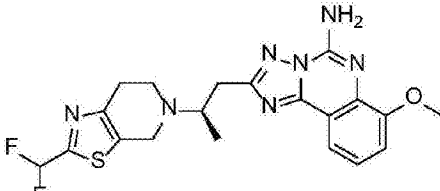
[0713] 表XXI

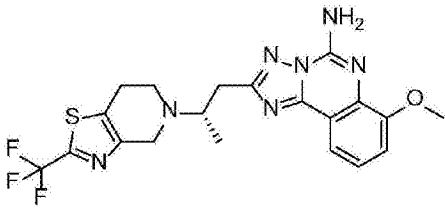
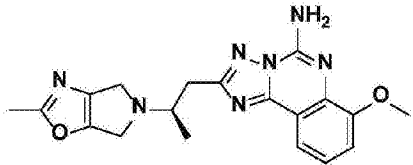
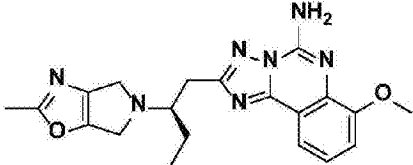
[0714]

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-211	 (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	394 [M+1]
Ex-212	 (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	394 [M+1]
Ex-214	 (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	394 [M+1]

[0715]

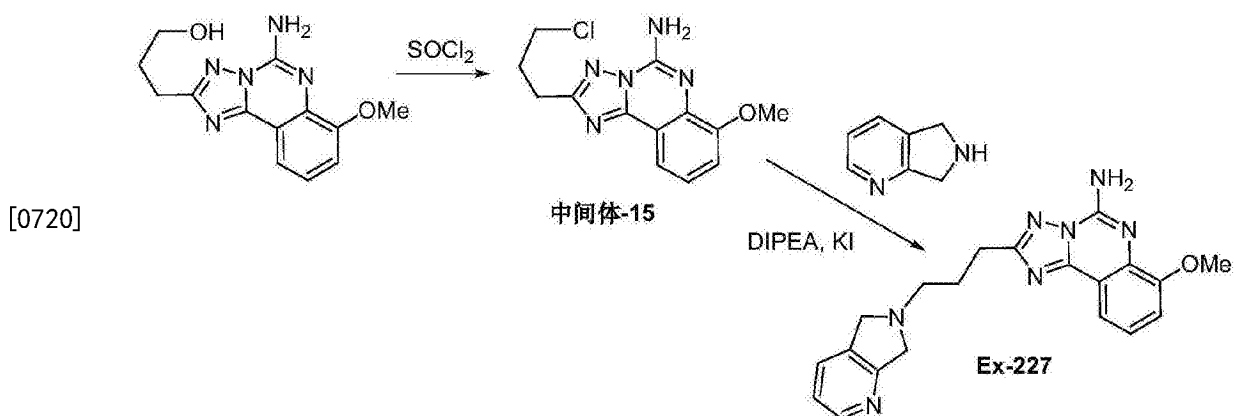
Ex-215	 (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	394 [M+1]
Ex-216	 (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	410 [M+1]
Ex-217	 (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	410 [M+1]
Ex-218	 (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	410 [M+1]
Ex-219	 (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	410 [M+1]
Ex-220	 (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢嘧啶并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	396 [M+1]

	(R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	
Ex-221	 (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1]
Ex-222	 (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1]
[0716] Ex-223	 (R)-2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	429 [M+1]
Ex-224	 (S)-2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	429 [M+1]
Ex-225	 (R)-2-(2-(2-(二氟甲基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	446 [M+1]

	基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	
Ex-226	 (S)-7-甲氧基-2-(2-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	464 [M+1]
[0717] Ex-247	 (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	380 [M+1]
Ex-248	 (R)-7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)丁基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	394 [M+1]

[0718] 实施例13: 2-(3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-227)的制备

[0719] 方案13



[0721] 步骤A: 2-(3-(5-氯丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(中间-15)的制备

[0722] 将3-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)丙-1-醇(240mg, 0.878mmol)混悬在SOCl₂(25ml)中。将混合物在室温搅拌1h,然后在真空中浓缩,完全除去SOCl₂,得到化合物中间-15,LC/MS=293[M+1]。

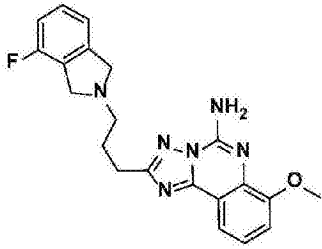
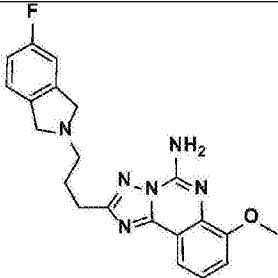
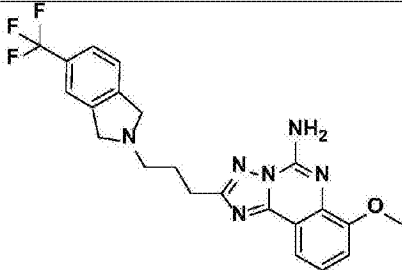
[0723] 步骤B: 2-(3-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑

并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-227)的制备

[0724] 将2-(3-氯丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(80mg, 0.286mmol)、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(75mg, 0.86mmol)和KI(142mg, 0.858mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃搅拌18h。将混合物冷却下来至室温,用DCM稀释,用H₂O(3X)洗涤,干燥并浓缩。用MeOH/DCM(1:30-1:20-1:10)进行色谱纯化,得到化合物Ex-227。LC/MS=379[M+1]。

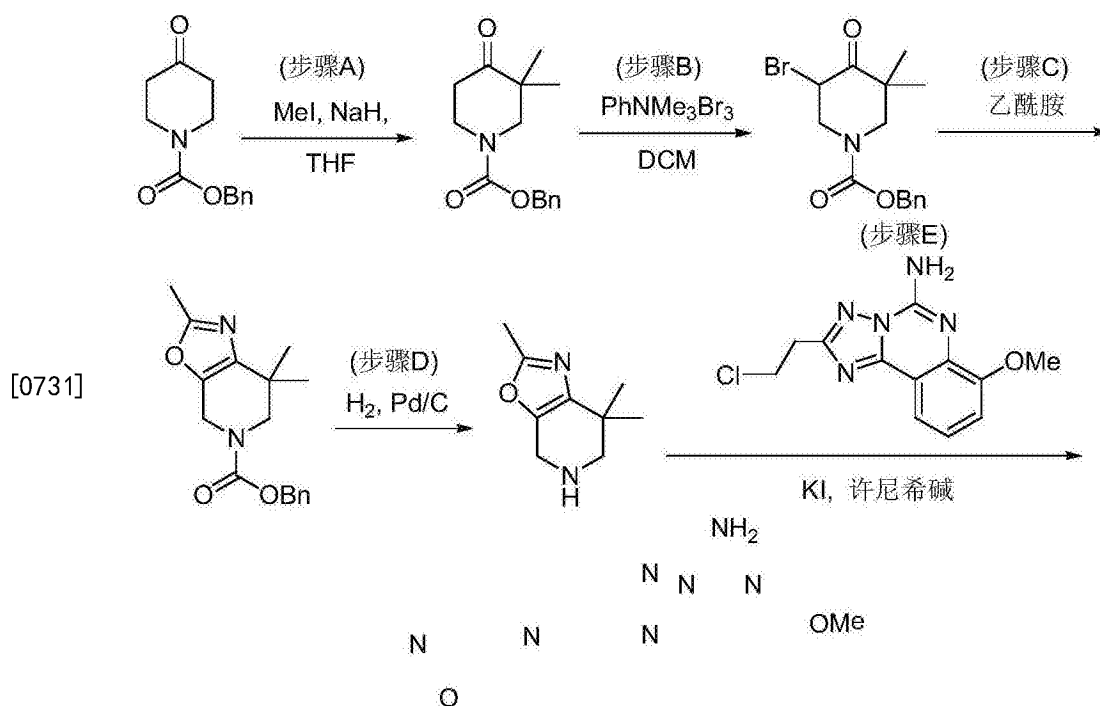
[0725] 使用中间体-15和合适的左侧中间体制备下表XXII所示的其它本发明化合物。

[0726] 表XXII

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-228	 2-(3-(4-氟二氢异吲哚-2-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1].
Ex-229	 2-(3-(5-氟二氢异吲哚-2-基)丙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	393 [M+1].
Ex-230	 7-甲氧基-2-(3-(5-(三氟甲基)二氢异吲哚-2-基)丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	443 [M+1].

[0729] 实施例14: 7-甲氧基-2-(2-(2,7,7-三甲基-6,7-二氢-噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺, TFA(Ex-235)的制备

[0730] 方案14



Ex-235

[0732] 步骤A: 3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯

[0733] 将4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (5g, 21mmol) 在THF (50ml) 中的溶液冷却至0℃。先后慢慢加入氢化钠 (1.1g, 43mmol) 和碘甲烷 (3.0ml, 47mmol)。将混合物在0℃搅拌2小时, 然后慢慢温热至室温并搅拌过夜。加入饱和NH₄Cl水溶液并将产物用EtOAc萃取。将萃取用盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。将由此获得的粗产物通过在100克规模硅胶柱上用梯度EtOAc/己烷洗脱的柱色谱进行纯化, 得到标题化合物, 其为无色油状物。

[0734] 步骤B: 5-溴-3,3-二甲基-4-氢代哌啶-1-甲酸苄酯

[0735] 将3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (0.7g, 2.7mmol) 在DCM (10ml) 中的溶液与苯基三甲基三溴化铵 (1.1g, 3.0mmol) 混合并在室温搅拌4小时。将混合物用DCM稀释, 用水洗涤并以无水硫酸钠干燥。将粗混合物浓缩, 加入乙醚, 然后滤出所得沉淀物。将溶液浓缩, 得到标题化合物, 然后未经进一步纯化用于下一步骤中。

[0736] 步骤C: 2,7,7-三甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酸苄酯

[0737] 将来自步骤B的5-溴-3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (0.85g, 2.5mmol) 与乙酰胺 (0.74g, 12.5mmol) 混合, 加热至120℃, 然后再搅拌1.5小时。冷却至室温后, 将混合物用DCM稀释, 用水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后将溶液浓缩。将浓缩物通过用梯度(1:2乙醚/DCM-己烷)洗脱的硅胶快速色谱进行纯化。用于收集的UV波长设定为210nm。获得标题化合物, 其为无色油状物。

[0738] 步骤D: 2,7,7-三甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[5,4-c]吡啶

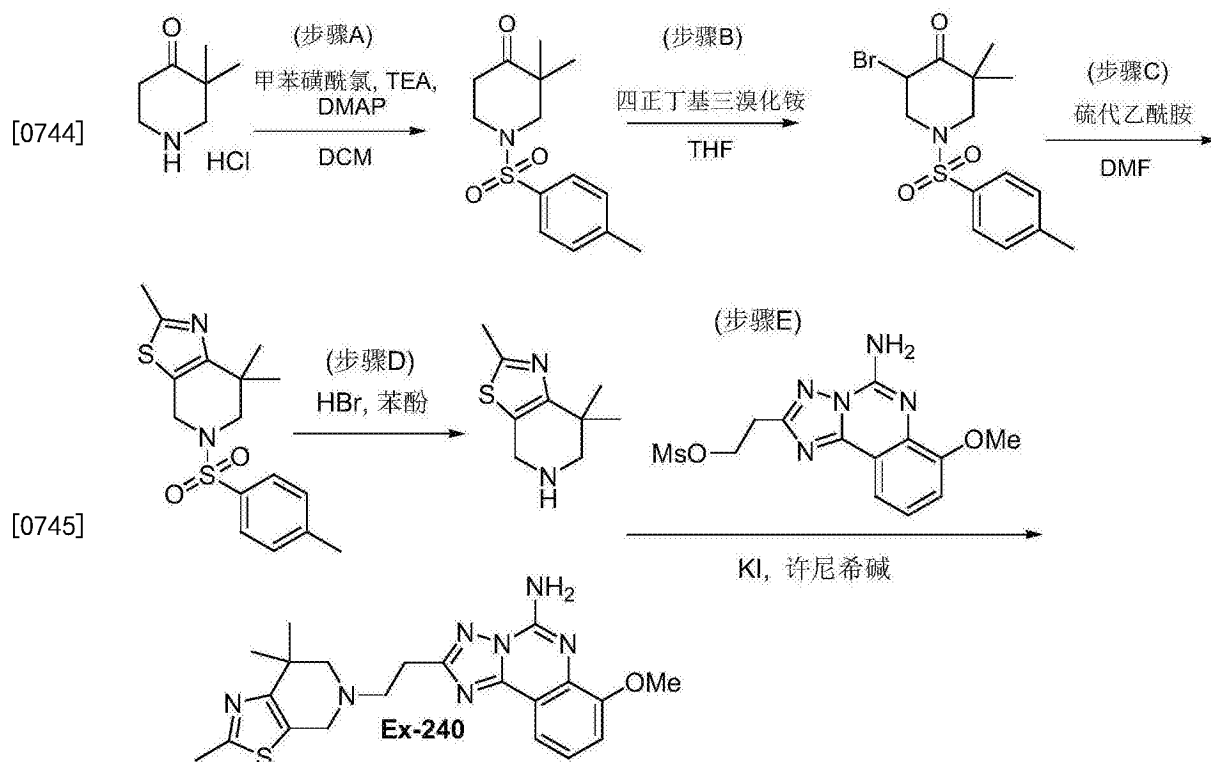
[0739] 将2,7,7-三甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酸苄酯 (0.17g, 0.57mmol) 在MeOH (8ml) 中的溶液与10%钯/碳 (0.050g) 混合并在氢气气球下搅拌2小时。过滤混合物, 然后浓缩溶液, 得到标题产物, 其为油状物。

[0740] 步骤E: 7-甲氧基-2-(2-(2,7,7-三甲基-6,7-二氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺, TFA

[0741] 2-(2-氯乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺(0.12g,0.43mmol)与2,7,7-三甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(0.072g,0.43mmol)、KI(0.22g,1.3mmol)和许尼希碱(0.075ml,0.43mmol)在DMF(1.5ml)中混合,然后加热至80℃并保持15小时。将混合物用DMF稀释,然后过滤。将溶液通过用乙腈/水+0.1%TFA洗脱的制备型反相HPLC(C-18)进行纯化,得到Ex-235,将其通过LC/MS进行表征。LC/MS=408[M+1]。

[0742] 方案14a说明了方案14所示制备的变化形式。

[0743] 方案14a



[0746] 步骤A:3,3-二甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮

[0747] 将3,3-二甲基哌啶-4-酮盐酸盐(4g,24.4mmol)在DCM(50ml)中的溶液在氮气气氛下搅拌并冷却至0℃。加入甲苯磺酰氯(4.7g,24.4mmol)、DMAP(3.0g,24.4mmol)和TEA(6.82ml,49mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后继续搅拌,温热至室温过夜。向反应混合物中加入水(100ml)。将产物萃取至CH₂Cl₂(3x50ml)中。将有机层用盐水(50ml)洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后浓缩,得到标题产物,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0748] 步骤B:5-溴-3,3-二甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮

[0749] 在室温在氮气气氛下,向3,3-二甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮(4.4g,16.0mmol)在THF(32ml)中的搅拌溶液中加入四丁基三溴化铵(8.3g,17.2mmol)并将混合物搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100ml)稀释,用1N HCl(47ml)、水(50ml)和盐水(50ml)洗涤,然后以无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗品在用己烷/乙酸乙酯(0-100%,30min)洗脱的硅胶(silica)上进行色谱纯化,得到标题产物,其为白色固体。

[0750] 步骤C:2,7,7-三甲基-5-甲苯磺酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

[0751] 在氮气气氛下,向5-溴-3,3-二甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮(2.5g,7.0mmol)在DMF(15ml)中的搅拌溶液中加入硫代乙酰胺(0.63g,8.3mmol)。将混合物在70℃搅拌2小时。

经反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(100ml)稀释,用水(50ml)、盐水(50ml)洗涤,然后以无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂,将粗品在用己烷/乙酸乙酯(0-100%,25分钟)洗脱的硅胶上进行色谱纯化,得到标题产物,其为白色固体。

[0752] 步骤D:2,7,7-三甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

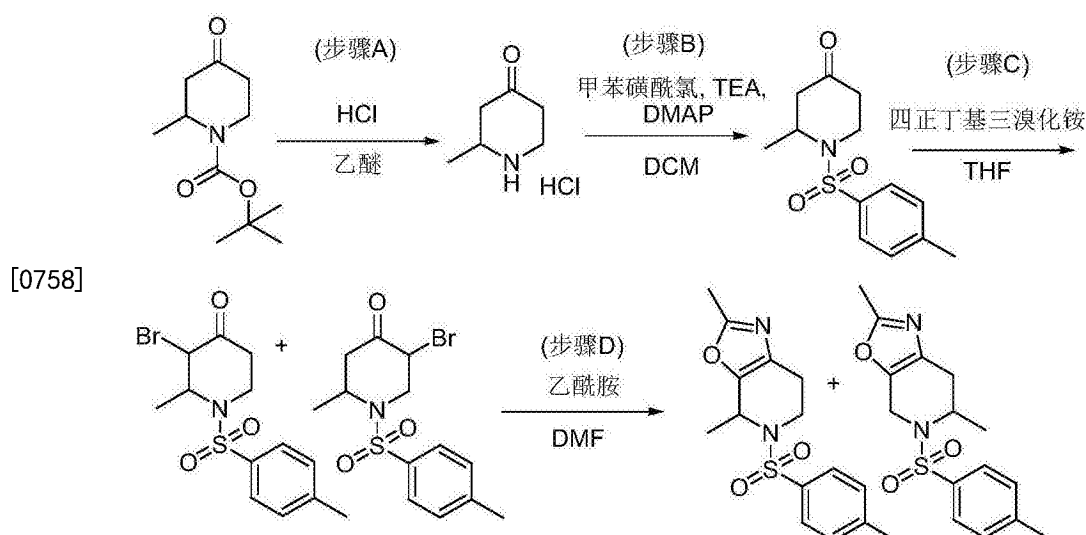
[0753] 向含2,7,7-三甲基-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(1.42g, 4.22mmol)的圆底烧瓶中加入HBr(25ml,244mmol)和苯酚(0.4g,4.22mmol)。将反应混合物在90℃搅1小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水(30ml)稀释并用乙醚(2x50ml)萃取。用氢氧化钠使水层变成碱性(pH=14),然后将产物萃取至CH₂Cl₂/MeOH(10%)(3x100ml)中。以无水硫酸钠干燥后,蒸发溶剂,得到标题产物,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0754] 步骤E:7-甲氧基-2-(2-(2,7,7-三甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-240)的制备

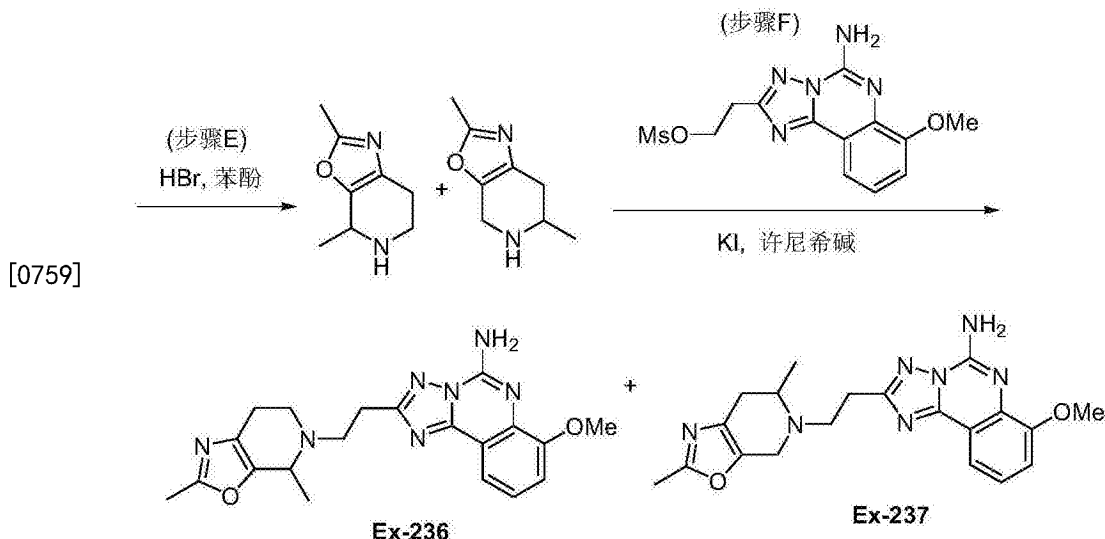
[0755] 向甲磺酸2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙酯(1.39g,4.1mmol)在二噁烷/水(4:1,20ml)中的搅拌溶液中加入2,7,7-三甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(0.50g,2.7mmol)、KI(0.46g,2.7mmol)和许尼希碱(0.50ml,2.7mmol)。将反应混合物在70℃搅拌15小时。将反应混合物装载到用水/乙腈+0.1%TFA(0-30%,30min)洗脱的100克C18-反相Biotage柱上。收集产物,然后蒸发乙腈。将水层用乙酸乙酯(3x30ml)萃取,然后将乙酸乙酯层用饱和NaHCO₃(50ml)、水(50ml)和盐水(50ml)洗涤。以MgSO₄干燥后,将混合物过滤,然后蒸发溶剂,得到Ex-240,其为白色固体,将其通过LC/MS进行表征。LC/MS=424[M+1]。

[0756] 实施例15:2-(2-(2,4-二甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-236)的制备和2-(2-(2,6-二甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-237)的制备

[0757] 方案15



[0758]



[0760] 步骤A:2-甲基哌啶-4-酮盐酸盐

[0761] 在0℃在氮气气氛下,向含2-甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,23mmol)的圆底烧瓶中加入盐酸/乙醚(24ml,47mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后慢慢搅拌至室温过夜。蒸发溶剂,得到白色固体,其为标题产物,将其在高真空下进一步干燥3小时,然后用于下一步骤中。

[0762] 步骤B: 2-甲基-1-甲苄磺酰基哌啶-4-酮

[0763] 在氮气气氛下,将2-甲基哌啶-4-酮盐酸盐(3.51g,23mmol)在DCM(50ml)中的溶液搅拌并冷却至0℃。加入甲苯磺酰氯(5g,26mmol)和TEA(11ml,77mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后继续搅拌,温热至室温过夜。将1N HCl(94ml)加至反应混合物中。将产物萃取至CH₂Cl₂(3x50ml)中。将有机层用盐水(50ml)洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后浓缩。将粗品在用己烷/乙酸乙酯(0-100%)洗脱的硅胶上进行色谱纯化,得到标题产物。

[0764] 步骤C:3-溴-2-甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮和5-溴-2-甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮

[0765] 在室温在氮气气氛下,向2-甲基-1-甲 苯磺酰基哌啶-4-酮(6.0g,23.0mmol)在THF(32ml)中的搅拌溶液中加入四丁基三溴化铵(10.0g,23.mmol)并将混合物搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100ml)稀释并用1N HCl(47ml)、水(50ml)和盐水(50ml)洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后浓缩。得到标题产物,其为立体异构体的混合物,未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0766] 步骤D:2,4-二甲基-5-甲苯磺酰基-4,5,6,7-四氢噁唑并[5,4-c]吡啶和2,6-二甲
基-5-甲苯磺酰基-4,5,6,7-四氢噁唑并[5,4-c]吡啶

[0767] 向含化合物3-溴-2-甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮和5-溴-2-甲基-1-甲苯磺酰基哌啶-4-酮(3.2g, 9.2mmol)的圆底烧瓶中加入乙酰胺(2.73g, 46.2mmol)并将混合物在120℃搅拌2小时。将反应混合物冷却室温并用乙酸乙酯(100ml)萃取,然后用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤。以无水硫酸钠干燥后,蒸发溶剂。将粗品在用己烷/乙酸乙酯(0-50%)洗脱的硅胶上进行色谱纯化,得到标题产物,其为白色固体。

[0768] 步骤E:2,4-二甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[5,4-c]吡啶和2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[5,4-c]吡啶

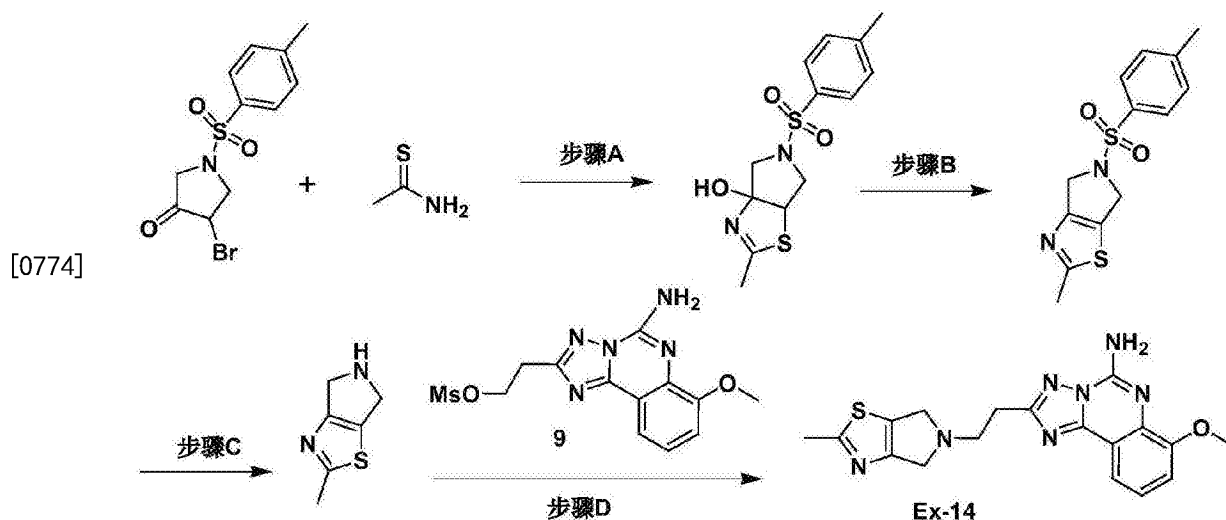
[0769] 向含化合物2,4-二甲基-5-甲苯磺酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶和2,6-二甲基-5-甲苯磺酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(0.60g, 2.0mmol)的圆底烧瓶中加入HBr(11.5ml, 102mmol)和苯酚(0.2g, 2.0mmol)。将反应混合物在90℃搅拌1小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水(30ml)稀释并用乙醚(2x50ml)萃取。用氢氧化钠使水层变成碱性(pH=14)并将产物萃取至CH₂Cl₂/MeOH(10%) (3x100ml)中。以无水硫酸钠干燥并过滤后,蒸发溶剂,得到标题产物,未经进一步纯化即将其用于下一步骤中。

[0770] 步骤F: 2-(2-(2,4-二甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺(Ex-236)的制备和2-(2-(2,6-二甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺(Ex-237)的制备

[0771] 向甲磺酸2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-2-基)乙酯(0.435g, 1.05mmol)在二噁烷/水(4:1, 15ml)中的搅拌溶液中加入2,4-二甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶和2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(0.16g, 1.05mmol)、KI(0.175g, 1.05mmol)和许尼希碱(0.2ml, 2.10mmol)的混合物。将反应混合物在70℃搅拌15小时。经反应混合物装置到用水/乙腈+0.1%TFA(0-30%, 30min)洗脱的100克C18-反相Biotage柱上,得到产物混合物。通过使用AD-H柱的手性HPLC将标题产物Ex-236和Ex-237的对映异构形式进行分离,将其通过LC/MS进行表征。LC/MS=394[M+1]。

[0772] 实施例16: 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺(Ex-14)的制备

[0773] 方案16



[0775] (步骤A) 2-甲基-5-甲苯磺酰基-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-3a-醇

[0776] 在室温向4-溴-1-甲苯磺酰基吡咯烷-3-酮(1g, 3.14mmol)在DMF(12.57ml)中的搅拌溶液中加入硫代乙酰胺(ethanethioamide)(0.236g, 3.14mmol)。将反应混合物加热至60℃并保持2小时。

[0777] 冷却下来至室温后,加入饱和NaHCO₃(水溶液)。将水层用EtOAc(250mL)萃取。将有机层用饱和NaHCO₃(水溶液)和盐水洗涤,以MgSO₄干燥,过滤,然后浓缩。未经进一步纯化将粗制的亮棕色(bright brown)固体用于下一步骤中。

[0778] (步骤B) 2-甲基-5-甲苯磺酰基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑

[0779] 在0℃,向2-甲基-5-甲苯磺酰基-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-3a-醇(982mg,3.14mmol)在CH₂Cl₂(13mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(4381μl,31.4mmol)并滴加Ms-Cl(490μl,6.29mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min,然后温热至室温。在室温搅拌1小时后,将反应混合物用DCM稀释并加入水。将有机层用水和盐水溶液洗涤,以MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱(24g,10%EtOAc/DCM)进行纯化,得到期望产物。

[0780] (步骤C) 2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑

[0781] 在室温,向2-甲基-5-甲苯磺酰基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑(835mg,2.84mmol)在HBr水溶液(48%)(17mL,148mmol)中的搅拌溶液中加入苯酚(267mg,2.84mmol)。将反应混合物在90℃回流1.2小时。冷却至室温后,加入16mL水并用Et₂O(40mL x2)萃取。将有机层以MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将水层通过固体NaOH进行碱化,然后用DCM萃取。将DCM层以MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到期望产物(油状物)。

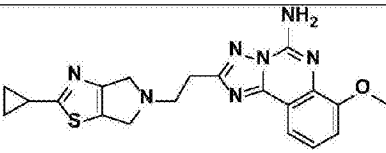
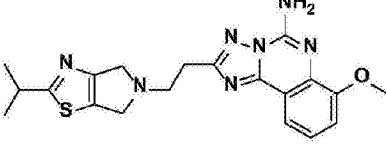
[0782] 未经进一步纯化将粗制的油状物用于下一步骤中。

[0783] (步骤D) 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0784] 向甲磺酸2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙酯(9)(500mg,1.48mmol)在二噁烷(9.5mL)和水(2.5mL)中的搅拌混悬液中加入2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑(393mg,2.223mmol)、KI(246mg,1.482mmol)和DIPEA(0.518mL,2.96mmol)。将反应混合物盖上并在70℃搅拌过夜。冷却下来至室温,向反应混合物中加入饱和NH₄Cl水溶液并用DCM萃取。将有机层以MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速硅胶柱色谱(10%MeOH/DCM)进行纯化,得到期望产物。

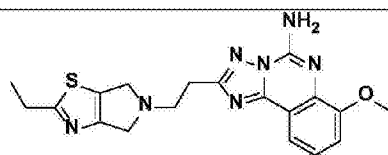
[0785] 使用方案16中所述方法,使用步骤A中的合适酰胺,制备下表XXIII所示的其它本发明化合物。

[0786] 表XXIII

化合物 编号	结构	LC-MS
Ex-241	 2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	408 [M+1]
Ex-242	 2-(2-(2-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	410 [M+1]

[0788]

Ex-243



2-(2-(2-乙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]

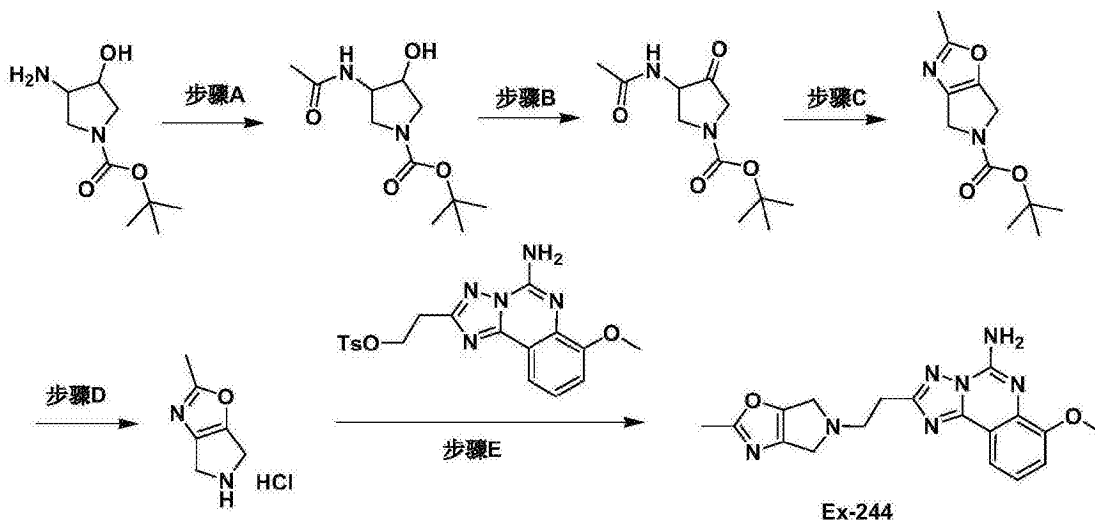
三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

396

[M+1]

[0789] 实施例17: 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺 (Ex-244) 的制备

[0790] 方案17



[0791]

Ex-244

[0792] (步骤A) 3-乙酰氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0793] 在-20℃向3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.6g, 27.7mmol)在DCM(277ml)中的搅拌溶液中滴加TEA(3.86ml, 27.7mmol)和乙酰氯(1.969ml, 27.7mmol)。将反应混合物在-20℃搅拌1.5小时。通过加入20mL MeOH将反应混合物淬灭。将反应混合物剧烈搅拌10min。加入饱和NaHCO₃(水溶液, 400mL), 用10%MeOH/DCM萃取(x3), 将有机层以MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到3-乙酰氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。未经进一步纯化将粗产物用于下一步骤中。

[0794] (步骤B) 3-乙酰氨基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0795] 在室温向3-乙酰氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g, 18.42mmol)在DCM(184ml)中的搅拌溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)(11.72g, 27.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用饱和硫代硫酸钠水溶液(x2)、NaHCO₃水溶液(x2)和盐水洗涤。将有机层以MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶快速柱色谱(100%DCM至50%EtOAc/DCM)进行纯化, 得到3-乙酰氨基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[0796] (步骤C) 2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-甲酸叔丁酯

[0797] 在室温向六氯乙烷(2.57ml, 22.70mmol)和三苯基膦(7.15g, 27.2mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(10.13ml, 72.6mmol)。滴加3-乙酰氨基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.2g, 9.08mmol)在DCM(80mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2天。加入饱和NaHCO₃水溶液。将反应混合物用DCM萃取。将有机层以MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶快速柱色谱(40g, 100%Hex至1/1EtOAc/Hex至100%EtOAc)进行纯化, 得到2-

甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-甲酸叔丁酯。

[0798] (步骤D) 2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑

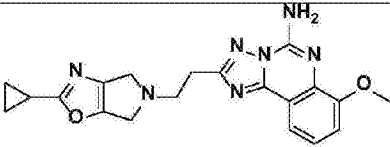
[0799] 在室温向装有2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-甲酸叔丁酯(675mg, 3.0mmol)的圆底烧瓶中加入4N HCl/二噁烷(13mL, 45mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂, 未经进一步纯化将粗产物用于下一步骤中。

[0800] (步骤E) 7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺

[0801] 在室温向4-甲基苯磺酸2-(5-氨基-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-2-基)乙酯(450mg, 1.1mmol)(可使用与方案1类似的合成方案1制备)在二噁烷(7mL)和水(0.8mL)中的搅拌混悬液中加入DIPEA(0.57mL, 3.8mmol)和2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑(262mg, 1.6mmol)。将反应混合物盖上并加热至75℃过夜。冷却下来至室温后, 将反应混合物用DCM稀释并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层以MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶快速柱色谱(40g, 10% MeOH/DCM)进行纯化, 得到7-甲氧基-2-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺(Ex-244), 将其通过LC-MS进行表征, LC-MS=366 [M+1]。

[0802] 使用与方案17中所述类似的方法制备下表XXIV中所示的其它本发明化合物。

[0803] 表XXIV

[0804]	化合物 编号	结构	LC-MS
[0805]	Ex-245	 2-(2-(2-环丙基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)乙基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]喹唑啉-5-胺	392 [M+1]

[0806] 本发明化合物的A2a活性

[0807] 在竞争结合测定中使用闪烁接近(Scintillation Proximity)技术确定本发明化合物对人类A2a受体的结合亲和力。因此, 将0.3μg来自表达人类A2a受体的HEK293细胞的膜与本发明化合物在3000nM至0.15nM浓度范围在还含0.5nM 5-氨基-7-[2-苯乙基]-2-(呋喃-2-基)-7H-吡唑并[4,3-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶的氚代形式(氚代化合物)和100μg麦胚凝集素包覆的硅酸钇SPA小珠的反应混合物中在室温伴随搅拌温育1小时。然后历时1小时使小珠沉降在孔的底部, 此后在TopCount酶标仪(microplate reader)中通过闪烁计数确定膜相关的放射性(radioactivity)。使用Cheng-Prusoff方程确定K_i值。

[0808] 用于A2a活性确定的材料和方法的概述:

[0809] 材料

[0810] 表达人类、大鼠、狗或猴腺苷2a受体的HEK293细胞(购自Perkin-Elmer#RBHA2AM400UA)。

[0811] 按照公开的方法通过MRL放射化学内部制备氚代化合物。

[0812] 麦胚凝集素包覆的硅酸钇SPA小珠 (GE Healthcare#RPNQ0023)。在测定缓冲液中稀释至25mg/ml。

[0813] 内部制备测定缓冲液:杜氏不含钙和镁的磷酸盐缓冲盐水 (Dulbecco's calcium and magnesium free phosphate buffered saline)+10mM MgCl₂

[0814] 来自牛小肠的腺苷脱氨酶,10mg/2ml (Roche#10 102 105 001)。

[0815] DMSO

[0816] A2a拮抗剂标准 (来自Tocris Bioscience的9-氯-1-(2-呋喃基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻唑啉-5-胺)

[0817] 化合物稀释

[0818] 在100%DMSO中由3mM化合物储备液进行8次1:3连续稀释

[0819] 转移50nl化合物至384孔OptiPlate (Perkin Elmer) 中。

[0820] 通常,测定中使用的化合物的终浓度范围为3000nM至0.152nM。

[0821] 放射性同位素

[0822] 在测定缓冲液中将氚代化合物的溶液稀释至1.25nM。其为2.5X溶液。测定中的终浓度为0.5nM。通过对两个5μl等分试样进行计数计算浓度。

[0823] 膜制备

[0824] 使用0.25ug膜/孔。在测定缓冲液中将膜稀释至9.7μg/ml。用20ug/ml腺苷脱氨酶 (ADA) 在室温处理15分钟,使内源性腺苷降解。

[0825] 膜-小珠混合物

[0826] 使用100μg/孔麦胚凝集素包覆的硅酸钇SPA小珠。

[0827] 在测定前将经ADA处理的膜与SPA小珠一起混合30min。

[0828] 测定组合装置 (Assay Assembly)

[0829] 向含化合物滴定 (titration) 的Perkin-Elmer Optiplat-384中加入20μl 2.5X氚代化合物的溶液和30μl膜-小珠混合物。伴随搅拌在室温温育1小时。

[0830] 包括全部结合 (测定缓冲液+1%DMSO) 和非特异性结合 (CGS15943, 1μM) 孔。

[0831] 计数

[0832] 历时1小时使小珠沉降。

[0833] 在TopCount中计数。

[0834] 计算

[0835] 使用曲线拟合程序 (即,Prism、Activity Base、Chemcart) 确定EC50。使用Cheng-Prusoff方程计算K_i值:

[0836] $K_i = EC_{50} / (1 + (\text{放射性配体浓度} / K_d))$ 。

[0837] 使用前述测定方法,使用本申请所述的各种本发明化合物得到下列结果。所测试的每个实施例化合物以下列格式进行报道:实施例编号:以nM为单位报道的A2a EC50。因此,例如,使用上述测定确定化合物Ex-1的EC50为4.0nM,并且相应地报道为“Ex-1:A2a=4.0”:

[0838] Ex-1:A2a=4.0; Ex-2:A2a=2.9; Ex-3:A2a=3.4; Ex-4:A2a=4.6; Ex-5:A2a=4.7; Ex-6:A2a=5.9; Ex-7:A2a=1.4; Ex-8:A2a=2.2; Ex-9:A2a=2.1; Ex-10:A2a=1.2; Ex-11:A2a=2.7; Ex-12:A2a=2.0; Ex-13:A2a=2.2; Ex-14:A2a=1.5; Ex-15:A2a=2.2; Ex-16:A2a=2.3; Ex-17:A2a=9.6; Ex-18:A2a=13.3; Ex-19:A2a=7.6; Ex-20:A2a=12.8;

Ex-21:A2a=31.2;Ex-22:A2a=6.7;Ex-23:A2a=4.4;Ex-23:A2a=6.6;Ex-24:A2a=11.1;Ex-25:A2a=0.9;Ex-26:A2a=0.5;Ex-27:A2a=1.6;Ex-28:A2a=2.2;Ex-29:A2a=1.7;Ex-30:A2a=1.1;Ex-31:A2a=1.3;Ex-32:A2a=1.4;Ex-33:A2a=4.2;Ex-34:A2a=1.7;Ex-35:A2a=2.3;Ex-36:A2a=6.7;Ex-37:A2a=6.4;Ex-38:A2a=2.0;Ex-39:A2a=1.8;Ex-40:A2a=1.1;Ex-41:A2a=2.6;Ex-42:A2a=1.4;Ex-43:A2a=8.4;Ex-44:A2a=4.2;Ex-45:A2a=4.3;Ex-46:A2a=18.0;Ex-48:A2a=4.6;Ex-49:A2a=5.4;Ex-50:A2a=1.5;Ex-51:A2a=2.9;Ex-52:A2a=8.8;Ex-53:A2a=2.4;Ex-54:A2a=4.0;Ex-55:A2a=1.8;Ex-56:A2a=3.4;Ex-57:A2a=1.7;Ex-58:A2a=0.9;Ex-59:A2a=9.6;Ex-60:A2a=2.3;Ex-61:A2a=2.5;Ex-62:A2a=6.2;Ex-63:A2a=5.8;Ex-64:A2a=6.9;Ex-65:A2a=13.6;Ex-66:A2a=16.6;Ex-68:A2a=7.0;Ex-69:A2a=5.2;Ex-70:A2a=6.8;Ex-71:A2a=2.9;Ex-72:A2a=5.0;Ex-73:A2a=3.0;Ex-74:A2a=4.3;Ex-76:A2a=3.7;Ex-77:A2a=36.2;Ex-78:A2a=13.8;Ex-79:A2a=22.3;Ex-80:A2a=12.0;Ex-82:A2a=24.7;Ex-83:A2a=15.9;Ex-84:A2a=6.3;Ex-85:A2a=22.2;Ex-86:A2a=6.7;Ex-87:A2a=19.1;Ex-88:A2a=42.3;Ex-89:A2a=47.7;Ex-90:A2a=27.9;Ex-91:A2a=26.1;Ex-92:A2a=73.7;Ex-93:A2a=37.5;Ex-94:A2a=27.3;Ex-95:A2a=16.5;Ex-96:A2a=56.2;Ex-97:A2a=238.4;Ex-98:A2a=19.0;Ex-99:A2a=111.7;Ex-100:A2a=31.2;Ex-102:A2a=55.2;Ex-103:A2a=8.3;Ex-104:A2a=10.1;Ex-104:A2a=14.3;Ex-106:A2a=19.5;Ex-107:A2a=6.9;Ex-108:A2a=17.9;Ex-109:A2a=12.2;Ex-110:A2a=39.9;Ex-111:A2a=11.9;Ex-112:A2a=4.9;Ex-113:A2a=22.8;Ex-114:A2a=4.3;Ex-115:A2a=21.6;Ex-117:A2a=5.9;Ex-118:A2a=5.4;Ex-119:A2a=2.1;Ex-120:A2a=1.5;Ex-121:A2a=0.8;Ex-122:A2a=6.0;Ex-123:A2a=5.6;Ex-125:A2a=27.3;Ex-126:A2a=31.6;Ex-127:A2a=8.5;Ex-128:A2a=2.0;Ex-129:A2a=40.8;Ex-130:A2a=20.5;Ex-131:A2a=16.0;Ex-132:A2a=7.9;Ex-133:A2a=27.8;Ex-134:A2a=6.7;Ex-135:A2a=11.8;Ex-136:A2a=191.4;Ex-137:A2a=16.1;Ex-138:A2a=145.6;Ex-139:A2a=109.5;Ex-140:A2a=103.8;Ex-141:A2a=149.4;Ex-142:A2a=350.5;Ex-143:A2a=74.4;Ex-144:A2a=149.0;Ex-145:A2a=47.8;Ex-146:A2a=29.9;Ex-148:A2a=7.2;Ex-149:A2a=17.5;Ex-150:A2a=27.6;Ex-151:A2a=48.2;Ex-152:A2a=27.8;Ex-153:A2a=283.6;Ex-154:A2a=2.3;Ex-155:A2a=2.2;Ex-156:A2a=6.0;Ex-157:A2a=1.6;Ex-158:A2a=11.0;Ex-160:A2a=1.5;Ex-161:A2a=2.1;Ex-162:A2a=2.7;Ex-163:A2a=2.7;Ex-164:A2a=8.6;Ex-165:A2a=4.4;Ex-166:A2a=4.5;Ex-167:A2a=7.6;Ex-168:A2a=4.3;Ex-172:A2a=6.1;Ex-173:A2a=9.1;Ex-175:A2a=4.6;Ex-177:A2a=17.0;Ex-179:A2a=6.1;Ex-180:A2a=1.9;Ex-182:A2a=2.8;Ex-184:A2a=2.9;Ex-185:A2a=11.2;Ex-186:A2a=3.9;Ex-187:A2a=2.9;Ex-194:A2a=8.8;Ex-195:A2a=16.6;Ex-196:A2a=274.0;Ex-197:A2a=611.5;Ex-198:A2a=207.3;Ex-199:A2a=199.4;Ex-200:A2a=35.5;Ex-201:A2a=21.7;Ex-202:A2a=147.4;Ex-203:A2a=88.3;Ex-204:A2a=40.7;Ex-205:A2a=10.9;Ex-211:A2a=3.0;Ex-212:A2a=6.1;Ex-214:A2a=2.9;Ex-215:A2a=5.7;Ex-216:A2a=3.0;Ex-221:A2a=3.9;Ex-227:A2a=7.7;Ex-228:A2a=7.8;Ex-229:A2a=14.8;Ex-230:A2a=5.7;Ex-235:A2a=2.8;Ex-236:A2a=1.4;Ex-237:A2a=3.5;Ex-241:A2a=7.3;Ex-242:A2a=0.1;Ex-243:A2a=1.3;Ex-244:A2a=0.3;Ex-245:A2a=1.0;Ex-246:A2a=5.4;Ex-247:A2a=0.2;Ex-248:A2a=1.0。