

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780017085.2

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 27 日

[11] 公开号 CN 101443331A

[22] 申请日 2007.4.30

[21] 申请号 200780017085.2

[30] 优先权

[32] 2006. 5. 11 [33] US [31] 60/799,966

[32] 2007. 3. 6 [33] US [31] 60/893,231

[86] 国际申请 PCT/IB2007/001142 2007.4.30

[87] 国际公布 WO2007/132308 英 2007.11.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.11.11

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 程恒淼 J·J·崔

J·E·霍夫曼 贾 磊

M·C·约翰逊 R·S·卡尼亚

P·T·Q·李 M·D·纳姆布

M·A·佩里施 沈 洪

M·B·特兰 - 杜比

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 袁志明

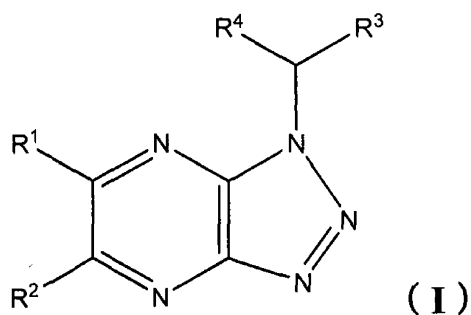
权利要求书 7 页 说明书 157 页

[54] 发明名称

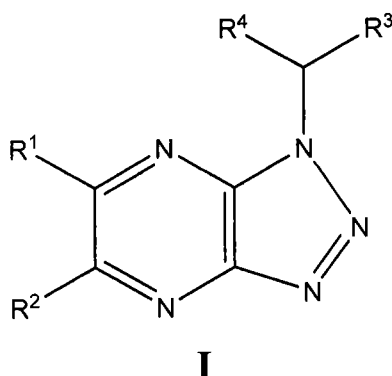
适用作抗癌药的三唑并吡嗪衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹、R²、R³和R⁴如本文中所定义。本发明亦涉及含有式I化合物的药物组合物及通过给予式(I)化合物来治疗哺乳动物过度增生性障碍的方法。



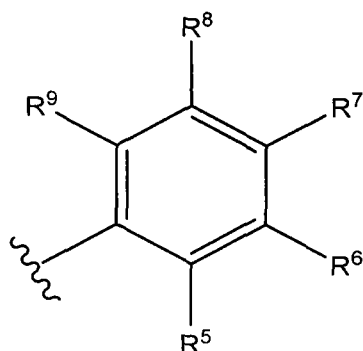
1. 式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式中:

R^1 和 R^2 独立地选自氢、Br、Cl、F、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ 环烷基})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、3-8 元杂脂环基、3-8 元杂脂环基-(3-8 元杂脂环基)、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、3-8 元杂脂环基、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代: Br、Cl、F、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n(3\text{-}8\text{ 元杂脂环基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(5\text{-}7\text{ 元杂芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ 芳基})$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基;

R^3 为下式的部分:



式中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢、Br、Cl、F、 $-(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-8 元杂脂环基、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基，其中 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-8 元杂脂环基、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代：Br、Cl、F、 $-(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂脂环基、5-7 元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基；

其限制条件为 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 组合形成环，该环选自饱和 C_4 - C_8 环烷基、不饱和 C_5 - C_8 环烷基、3-8 元杂脂环基、5-7 元杂芳基和 C_6 - C_{10} 芳基，其中该环任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代：Br、Cl、F、 $-(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂脂环基、5-7 元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基；

R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 、 $-(CH_2)_nOR^{12}$ 、 $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{12}$ 、 $-CHR^{12}(CH_2)_nOR^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_nCHR^{12}OR^{13}$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2)_nOR^{12}$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-(CH_2)_nC(CH_3)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_nCHOR^{12}(CH_2)_nOR^{13}$ 、 $-(CH_2)_n(NR^{12}R^{13})C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^{12}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}(CH_2)_n$ (5-7 元杂芳基)、 $-NR^{12}(CH_2)_n$ (3-8 元杂环基)、 $-(CH_2)_n$ (8-10 元杂二环基)、 $-(CH_2)_n$ (3-8 元杂脂环基)、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基、3-8 元杂脂环基和 C_2-C_6 炔基, 其中该 5-7 元杂芳基及 8-10 元杂二环基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代: $-(CH_2)_nOR^{12}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基、3-8 元杂脂环基和 C_2-C_6 炔基; 或者, 当 R^{10} 和 R^{11} 连接至同一原子时, R^{10} 和 R^{11} 任选组合形成 3-8 元杂脂环基环;

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)CH_3$ 、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基、5-7 元杂芳基和 C_2-C_6 炔基, 其中该 5-7 元杂芳基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代: C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基; 或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接至同一原子时, R^{12} 和 R^{13} 任选组合形成 3-8 元杂脂环基环;

R^4 选自由氢、 F 、 C_1-C_6 烷基及芳基组成的组; 且

各 n 独立地为 0、1、2、3 或 4。

2. 权利要求 1 的化合物, 式中 R^1 和 R^2 独立地选自氢、 Br 、 $-OR^{10}$ 、 $-O(CH_2)_nCH_3$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^{12}$ 、 $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$ 、 $-OCH_2(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 C_1-C_6 烷基、3-8 元杂脂环基、3-8 元杂脂环基-(3-8 元杂脂环基)、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 C_6-C_{10} 芳基和 C_2-C_6 烯基, 其中 C_1-C_6 烷基、3-8 元杂脂环基、3-8 元杂脂环基-(3-8 元杂脂环基)、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 C_6-C_{10} 芳基和 C_2-C_6 烯基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$ 、 $-(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$ 、 $-(CH_2)_n$ (3-8 元杂脂环基)、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、

$-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (5-7元杂芳基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (C_6 - C_{10} 芳基)、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基。

3. 权利要求1的化合物，式中 R^1 和 R^2 独立地选自 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基，其中 C_1 - C_6 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： Br 、 Cl 、 F 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (5-7元杂芳基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (C_6 - C_{10} 芳基)、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基。

4. 权利要求1的化合物，式中 R^1 选自 Br 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基，其中 C_1 - C_6 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： Br 、 Cl 、 F 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$ 、

$-(\text{CH}_2)_n$ (3-8 元杂脂环基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ (3-8 元杂脂环基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (5-7 元杂芳基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (C_6 - C_{10} 芳基)、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，式中 R^7 和 R^8 组合形成环，该环选自饱和 C_4 - C_8 环烷基、不饱和 C_5 - C_8 环烷基、3-8 元杂脂环基、5-7 元杂芳基和 C_6 - C_{10} 芳基，其中该环任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： Br 、 Cl 、 F 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂脂环基、5-7 元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，式中 R^9 为 H 。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，式中 R^2 为 H 。

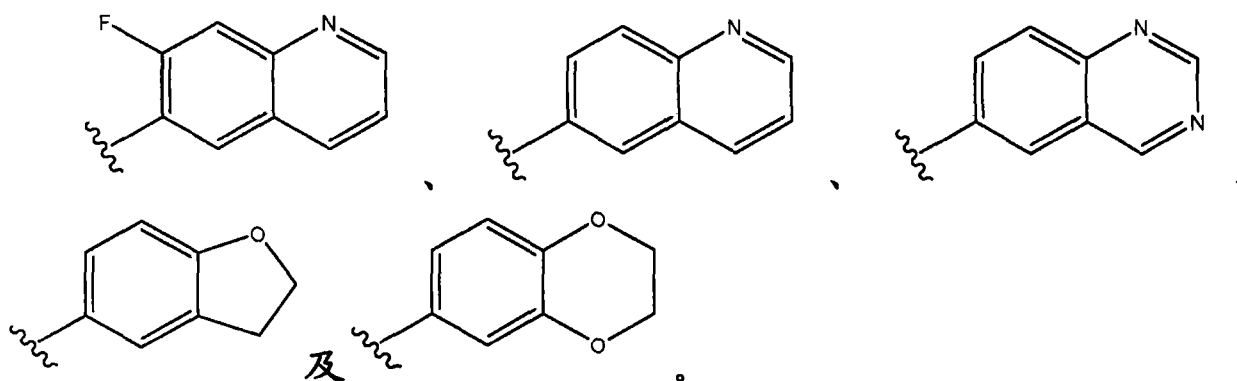
8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物，式中 R^4 为 H 。

9. 权利要求 1-7 中任一项的化合物，式中 R^4 为 C_1 - C_6 烷基。

10. 权利要求 1-7 中任一项的化合物，式中 R^4 为甲基。

11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物，式中 R^5 和 R^6 为 H 。

12. 权利要求 1-11 中任一项的化合物，式中 R^3 选自：



13. 权利要求1的化合物, 其中该化合物选自:

6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉;

N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;

N-(2-氨基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;

N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;

6-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉;

N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;

6-((6-(3-甲氧基苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉;

6-((6-(4-甲氧基苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉;

6-((6-(1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉;

(R)-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)吡咯烷-3-胺;

(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲醇;

(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)胺;

6-[6-(1-乙氧基-乙烯基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉;

2-[4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇;

6-[6-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉; 以及

6-[6-(2H-吡唑-3-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉; 或者

其药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-13 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的赋形剂。

15. 权利要求 1-13 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于制造用于治疗哺乳动物的 c-Met 相关障碍的药物。

16. 权利要求 1-13 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于制造用于治疗哺乳动物的癌症的药物。

17. 权利要求 16 的用途, 其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、肝癌、胃癌、头癌、颈癌、黑色素瘤、肾癌、白血病、骨髓瘤及肉瘤。

适用作抗癌药的三唑并吡嗪衍生物

本申请要求享有 2006 年 5 月 11 日提交的美国临时申请 No. 60/799,966 和 2007 年 3 月 6 日提交的美国临时申请 No. 60/893,231 的利益，由此通过参考将上述临时申请的全部内容并入本申请。

技术领域

本发明涉及新颖的三唑并吡嗪衍生物，其适用于治疗哺乳动物的过度增生性疾病，诸如癌症。本发明亦涉及使用该化合物治疗哺乳动物，尤其人类的过度增生性疾病的方法，以及含有该化合物的药物组合物。

背景技术

在多种人类癌症中显示肝细胞生长因子(HGF)受体(c-Met 或 HGFR)受体酪氨酸激酶(RTK)参与肿瘤生成、细胞活动性及侵入力增强的肿瘤进展以及转移(参见,例如, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T.及 Salgia, R. (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59)。c-Met (HGFR)可在包括小细胞肺癌(SCLC)在内的不同人类癌症中通过过度表达或突变被激活(Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281)。

c-Met 为由 Met 原癌基因编码且转导肝细胞生长因子(HGF)(其亦称为分散因子(SF))的生物效应的受体酪氨酸激酶。Jiang 等人, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999)。c-Met 及 HGF 表达于多种组织中，然而其表达通常主要分别局限于上皮起源的细胞及间质起源

的细胞。c-Met 及 HGF 是哺乳动物正常发育所必需的且已显示在细胞迁移、细胞增殖及存活、形态分化及三维管状结构的组织(例如,肾小管细胞、腺体形成等)中是重要的。除了其对上皮细胞的作用外,已报导 HGF/SF 为血管生成因子,且 c-Met 在内皮细胞中的传导信号会诱发血管生成所必需的多种细胞反应(增生、运动性、侵入)。

已显示 c-Met 受体表达于多种人类癌症中。亦已显示 c-Met 及其配体 HGF 以高水平共同表达于多种人类癌症(尤其肉瘤)中。然而,由于该受体及配体通常由不同细胞类型表达,因此 c-Met 信号传导最通常由肿瘤-基质(肿瘤-宿主)相互作用调控。此外,已观测到在一子集人类癌症中存在 c-Met 基因扩增、突变及重排。具有激活 c-Met 激酶的种系突变的家族易导致多种肾肿瘤以及其它组织中的肿瘤。大量研究表明 c-Met 和/或 HGF/SF 的表达与不同类型癌症(包括肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌、皮肤癌及骨癌)的疾病进展状况相关联。此外,已显示在多种主要人类癌症(包括肺癌、肝癌、胃癌及乳腺癌)中, c-Met 或 HGF 的过度表达与不良预后及疾病结果相关联。c-Met 亦与没有成功的治疗方案的癌症(诸如胰腺癌、神经胶质瘤及肝细胞癌)直接相关。

已发现一族新颖的化合物,其表现出 c-Met 调节能力且具有改善与异常 c-Met 活性相关的障碍的效果。从临床角度看, c-Met 为引人注目的靶标,原因在于: 1) c-Met 与大多数类型的癌症的生长及转移相关; 2)在第二位点处的生长似乎为转移的限速步骤; 以及 3)依据诊断时间, R 可能疾病已扩散。

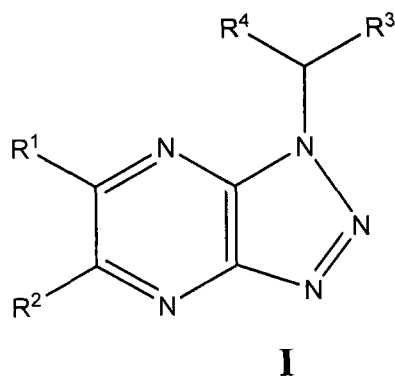
这些观测结果说明, c-Met 激酶抑制剂可成为由 c-Met 激发的原发性肿瘤的有效治疗,然而更重要地是,可防止已扩散的微小转移瘤生长成为危急生命的转移瘤。因此, c-Met 抑制剂的效用可扩展至预防性及辅佐性治疗背景。此外,可治疗某些被认为是由 c-Met 突变/遗传变化所激发且生长及存活依赖于 c-Met 的癌症(例如,乳突状肾细胞癌、某些胃癌及肺癌)。预期这些癌症对治疗敏感。此外,各种人类癌症为 c-Met 拮抗剂的主要靶向适应症。这些癌症包括主要癌症,诸

如乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌；以及胰腺癌、神经胶质瘤、肝癌、胃癌、头癌及颈癌、黑色素瘤、肾癌、白血病、骨髓瘤及肉瘤。c-Met 与诸如胰腺癌、神经胶质瘤及肝细胞癌等癌症直接相关。

因此，c-Met (HGFR)抑制剂及使用该抑制剂治疗异常细胞生长(诸如癌症)的方法代表在治疗这些癌症及可能其它癌症中的实质未满足的医疗需求。

发明内容

在一个实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物，或其药学上可接受的盐：

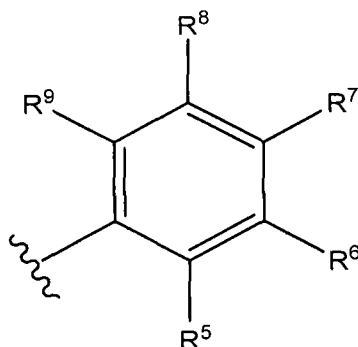


式中：

R^1 和 R^2 独立地选自氢、Br、Cl、F、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、3-8 元杂脂环基、3-8 元杂脂环基-(3-8 元杂脂环基)、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基，其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、3-8 元杂脂环基、8-10 元杂二环基、5-7 元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： Br 、 Cl 、 F 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、

$-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基(oxo)、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (5-7元杂芳基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (C_6 - C_{10} 芳基)、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基;

R^3 为下式的部分:



式中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢、Br、Cl、F、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-8元杂脂环基、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基, 其中 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-8元杂脂环基、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代: Br、Cl、F、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂脂环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基;

其限制条件为, R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 组合形成环, 该环选自饱和 C_4 - C_8 环烷基、不饱和 C_5 - C_8 环烷基、3-8元杂脂环基、5-7元杂芳基和 C_6 - C_{10} 芳基, 其中该环任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代: Br、Cl、F、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂脂环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基；

R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{CHR}^{12}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^{12}\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CHOR}^{12}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{NR}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_n$ (5-7元杂芳基)、 $-\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_n$ (3-8元杂环基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (8-10元杂二环基)、 $-(\text{CH}_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基，其中所述的5-7元杂芳基、3-8元杂环基及8-10元杂二环基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基、3-8元杂脂环基和 C_2 - C_6 炔基；或者，当 R^{10} 和 R^{11} 连接至同一原子时， R^{10} 和 R^{11} 任选组合形成3-8元杂脂环；

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 、 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基、5-7元杂芳基和 C_2 - C_6 炔基，其中该5-7元杂芳基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基；或者，当 R^{12} 和 R^{13} 连接至同一原子时， R^{12} 和 R^{13} 任选组合形成3-8元杂脂环；

R^4 选自由氢、 F 、 C_1 - C_6 烷基及芳基组成的组；且

各 n 独立地为0、1、2、3或4。

本发明涵盖以下各实施方案，单独或与本文中所述的其它任何实施方案组合，除非本发明描述中出现不一致。本领域的普通技术人员基于本公开内容易了解该不一致之处可能是什么。

在另一实施方案中， R^1 和 R^2 独立地选自氢、 Br 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C_1 - C_6

烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基，其中 C_1 - C_6 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： Br 、 Cl 、 F 、 $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$ 、 $-(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$ 、 $-(CH_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-(CH_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-(CH_2)_n$ (5-7元杂芳基)、 $-(CH_2)_n$ (C_6 - C_{10} 芳基)、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基。

在另一实施方案中， R^1 和 R^2 独立地选自 $-OR^{10}$ 、 $-O(CH_2)_nCH_3$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^{12}$ 、 $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$ 、 $-OCH_2(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基，其中 C_1 - C_6 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_2 - C_6 烯基任选被一个或多个选自由以下基团组成的组的部分取代： Br 、 Cl 、 F 、 $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$ 、 $-(CH_2)_nOR^{10}$ 、 $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$ 、 $-(CH_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-(CH_2)_n$ (3-8元杂脂环基)、 $-(CH_2)_n$ (5-7元杂芳基)、 $-(CH_2)_n$ (C_6 - C_{10} 芳基)、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基。

在另一实施方案中， R^1 选自 Br 、 $-OR^{10}$ 、 $-O(CH_2)_nCH_3$ 、

$-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基和
 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基，其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、3-8元杂脂环基、3-8元杂脂环基-(3-8元杂脂环基)、8-10元杂二环基、5-7元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基任选被一个或多个选自以下基团组成的组的部分取代：Br、Cl、F、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n(3\text{-}8\text{元杂脂环基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、
 $-(\text{CH}_2)_n(3\text{-}8\text{元杂脂环基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(5\text{-}7\text{元杂芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{芳基})$ 、
 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基。

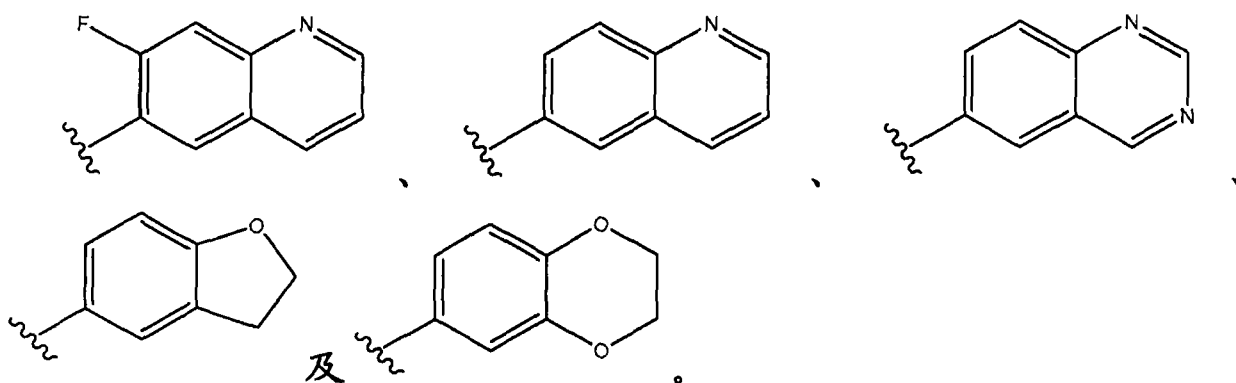
在另一实施方案中， R^1 为任选被一个或多个选自以下基团组成的组的部分取代的5-7元杂芳基：Br、Cl、F、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(3\text{-}8\text{元杂脂环基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、
 $-(\text{CH}_2)_n(3\text{-}8\text{元杂脂环基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(5\text{-}7\text{元杂芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{芳基})$ 、
 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基。

在另一实施方案中， R^7 与 R^8 组合形成环，该环选自饱和 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环烷基、不饱和 $\text{C}_5\text{-C}_8$ 环烷基、3-8元杂脂环基、5-7元杂芳基和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基，其中该环任选被一个或多个选自以下基团组成的组的部分取代：Br、Cl、F、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、

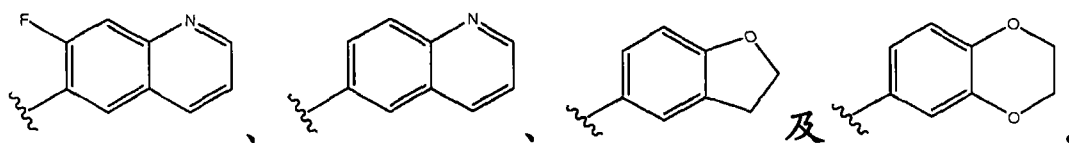
$-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 杂脂环基、5-7元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基。

在另一实施方案中， R^9 为 H。在另一实施方案中， R^1 和 R^2 中至少一个不为氢。在另一实施方案中， R^2 为 H。在另一实施方案中， R^4 为 H。在另一实施方案中， R^4 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在另一实施方案中， R^4 为甲基。在另一实施方案中， R^5 和 R^6 为 H。

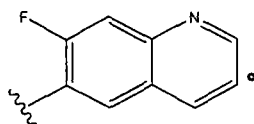
在另一实施方案中， R^3 选自：



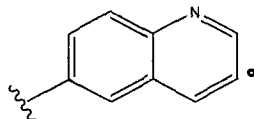
在另一实施方案中， R^3 选自：



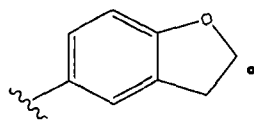
在另一实施方案中， R^3 为



在另一实施方案中， R^3 为



在另一实施方案中， R^3 为



在另一实施方案中，本发明涉及一种化合物，其选自：6-(((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉、

N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺、N-(2-氨基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺、N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺、6-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉、N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺、6-((6-(3-甲氧基苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉、6-((6-(4-甲氧基苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉、6-((6-(1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉、(R)-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)吡咯烷-3-胺、(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲醇、(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲胺、6-[6-(1-乙氧基-乙烯基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉、2-[4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基)]-乙醇、6-[6-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉和6-[6-(2H-吡唑-3-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉；或其药学上可接受的盐。

在另一实施方案中，本发明涉及一种化合物，其选自：[4-(3-喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸、6-[(S)-1-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基]-喹啉、6-[(R)-1-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基]-喹啉、6-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]-乙基}-喹啉、6-{(S)-1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]-乙基}-喹啉、6-{(R)-1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]-乙基}-喹啉、2-{4-[3-(1-喹啉-6-基-乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡唑-1-基}-乙醇、2-{4-[3-((S)-1-喹啉-6-基-乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡唑-1-基}-乙醇、2-{4-[3-((R)-1-喹啉-6-基-乙基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡唑-1-基}-乙醇、2-[4-(3-喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇及

6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹唑啉。

在另一实施方案中，本发明涉及一种化合物，其选自表 3、4 及 5 中所例示的任何 10 种化合物。

在另一实施方案中，本发明涉及表 3、4 及 5 中所例示的任一种化合物。

在另一实施方案中，本发明提供 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇游离碱的晶型。在特定的实施方案中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇游离碱的晶型是无水的。在另一实施方案中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇游离碱的晶型为水合物。

在另一方面，所述晶型为 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇游离碱的多晶型 1。在另一方面，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的晶型具有粉末 X 射线衍射图案，该图案包含 5.8 ± 0.1 的衍射角 (2 θ) 下的峰。在另一方面，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的晶型具有粉末 X 射线衍射图案，该图案包含 5.8 ± 0.1 及 15.5 ± 0.1 的衍射角 (2 θ) 下的峰。在另一方面，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的晶型具有粉末 X 射线衍射图案，该图案包含 5.8 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 及 16.2 ± 0.1 的衍射角 (2 θ) 下的峰。在另一方面，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的晶型具有粉末 X 射线衍射图案，该图案包含 5.8 ± 0.1 、 13.6 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 及 16.2 ± 0.1 的衍射角 (2 θ) 下的峰。在另一方面，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的晶型具有粉末 X 射线衍射图案，该图案包含 5.8 ± 0.1 、 11.6 ± 0.1 、 13.6 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 及 16.2 ± 0.1 的衍射角 (2 θ) 下的峰。在另一方面，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的晶型具有粉末 X 射线衍射

图案, 该图案包含 5.8 ± 0.1 、 11.6 ± 0.1 、 13.6 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 、 16.2 ± 0.1 及 23.4 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。在另一方面, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的晶型具有粉末 X 射线衍射图案, 该图案包含 5.8 ± 0.1 、 11.6 ± 0.1 、 13.6 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 、 16.2 ± 0.1 、 23.4 ± 0.1 及 27.6 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。

在另一实施方案中, 本发明提供 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型。在特定的实施方案中, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型是无水的。在另一实施方案中, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型为水合物。

在另一方面, 所述晶型为 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的多晶型 1。在另一方面, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型具有粉末 X 射线衍射图案, 该图案包含 18.3 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。在另一方面, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型具有粉末 X 射线衍射图案, 该图案包含 18.3 ± 0.1 及 19.3 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。在另一方面, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型具有粉末 X 射线衍射图案, 该图案包含 12.3 ± 0.1 、 18.3 ± 0.1 及 19.3 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。在另一方面, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型具有粉末 X 射线衍射图案, 该图案包含 12.3 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 18.3 ± 0.1 及 19.3 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。在另一方面, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型具有粉末 X 射线衍射图案, 该图案包含 12.3 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 18.3 ± 0.1 、 19.3 ± 0.1 及 23.1 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。在另一方面, 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型具有粉末

X射线衍射图案,该图案包含 12.3 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 18.3 ± 0.1 、 19.3 ± 0.1 、 23.1 ± 0.1 及 24.9 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。在另一方面,2-[4-(3-噻啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的晶型具有粉末X射线衍射图案,该图案包含 12.3 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 17.7 ± 0.1 、 18.3 ± 0.1 、 19.3 ± 0.1 、 23.1 ± 0.1 及 24.9 ± 0.1 的衍射角(2θ)下的峰。

在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

在另一方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途,用于制造用于治疗哺乳动物的 c-Met 相关障碍的药物。

在另一方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途,用于制造用于治疗哺乳动物的癌症的药物。

在另一方面,本发明涉及所述用途,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、肝癌、胃癌、头癌、颈癌、黑色素瘤、肾癌、白血病、骨髓瘤及肉瘤。

在另一方面,本发明涉及一种治疗患有 c-Met 相关障碍的哺乳动物的方法,该方法包含将治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐给予所述哺乳动物。

在另一方面,本发明涉及一种治疗患有癌症的哺乳动物的方法,该方法包含将治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐给予所述哺乳动物。

在另一方面,本发明涉及一种治疗癌症的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、肝癌、胃癌、头癌、颈癌、黑色素瘤、肾癌、白血病、骨髓瘤及肉瘤。在另一实施方案中,所述哺乳动物为人类。在另一实施方案中,所述哺乳动物为犬。

定义

“药学上可接受的盐”是指那些保留母体化合物的生物有效性及特性的盐。该盐包括:

酸加成盐，其是通过母体化合物的游离碱与无机酸或与有机酸的反应而获得的；所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、磷酸、硫酸及高氯酸等；所述有机酸诸如乙酸、草酸、(D)或(L)苹果酸、马来酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、苯磺酸(苯磺酸盐)、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、黏液酸、双羟萘酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸或丙二酸等；优选为盐酸或(L)-苹果酸；或者

当母体化合物中存在的酸质子被置换为金属离子或与有机碱配位时，形成盐，所述金属离子例如碱金属离子、碱土离子或铝离子；所述有机碱诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺、N-甲基葡萄糖胺及类似物。

“药学上可接受的赋形剂”或“赋形剂”是指添加至药物组合物中以进一步促进化合物给药的惰性物质。赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖及各类型淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂及类似药剂。

“药物组合物”是指一种或多种本文中所述的化合物或其生理学上可接受的盐与其它化学成分(诸如生理学上可接受的载体及赋形剂)的混合物。药物组合物的目的旨在促进化合物给予生物。

“生理学上可接受的载体”当用于本文中时是指对生物不产生明显刺激且不会消除所给予的化合物的生物活性及特性的载体或稀释剂。

术语“方法”是指用于完成指定任务的方式、手段、技术及程序，其包括但不限于化学、药学、生物、生物化学及医学的从业者已知的那些方式、手段、技术及程序，或易由该从业者从已知的方式、手段、技术及程序开发的那些方式、手段、技术及程序。

术语“调节”当用于本文中时是指改变 c-Met 的催化活性。具体而言，调节是指激活 c-Met 的催化活性，优选为激活或抑制 c-Met 的催化活性（取决于 c-Met 所暴露的化合物或盐的浓度），或更优选为抑制 c-Met 的催化活性。

术语“接触”当用于本文中时是指以一种方式将本发明的化合物与

c-Met 聚集在一起, 该方式使得该化合物可直接(亦即, 与 c-Met 本身相互作用)或间接(亦即, 与 c-Met 的催化活性所依赖的另一分子相互作用)影响 c-Met 的催化活性。该“接触”可在体外(亦即, 在试管、皮式培养皿或类似物中完成。在试管中, 接触可仅涉及化合物与 c-Met, 或其可涉及全细胞。亦可将细胞维持或生长于细胞培养皿中且在所述环境中与化合物接触。在本上下文中, 特定化合物影响 c-Met 相关障碍的能力(亦即, 下文定义的化合物的 IC_{50})可用更复杂的活生物活体内尝试使用化合物之前测定。对于在生物体外的细胞来说, 存在多种为本领域的技术人员所熟知的使 c-Met 与化合物接触的方法, 包括但不限于直接细胞微量注射及多种跨膜载体技术。

“活体外”是指在人造环境(诸如但不限于在试管或培养基中)所执行的程序。本领域的技术人员将了解, 例如, 分离的 c-Met 可在活体外环境中与调节剂接触。或者, 可使分离细胞在活体外环境中与调节剂接触。

“活体内”当用于本文中时是指在活生物体内执行的程序, 活生物诸如但不限于小鼠、大鼠、兔、有蹄类动物、牛、马、猪、犬、猫、灵长类动物或人类。

“c-Met 相关障碍”当用于本文中时是指以 c-Met 催化活性不适当(亦即, c-Met 催化活性不足或更通常为催化活性过度)为特征的病况。“c-Met 相关障碍”亦指一种病况, 其中产生 c-Met 的基因中可能存在突变, 进而产生具有经增强或减弱的 c-Met 催化活性的 c-Met。

不适当的催化活性可起因于: (1)在通常不表达 c-Met 的细胞中表达 c-Met; (2)c-Met 表达增强, 引起不需要的细胞增殖、分化和/或生长; 或(3)c-Met 表达减弱, 导致细胞增殖、分化和/或生长不需要的减少。c-Met 的过度活性是指编码 c-Met 的基因的扩增或产生可与与细胞增殖、分化和/或生长障碍相关的 c-Met 活性水平(亦即, 随着 c-Met 的活性水平增加, 细胞障碍的一种或多种症状的严重程度增加)。当然, 活性不足则情况相反, 其中随着 c-Met 活性水平降低, 细胞障碍的一种或多种症状的严重程度增加。

术语“治疗”当用于本文中时是指减缓或消除 c-Met 介导的细胞障碍和/或其伴随症状的方法。具体就癌症而言，该术语仅意指患有癌症的个体的预期寿命将得到延长，或意指该疾病的一种或多种症状将得到缓解。

术语“生物”是指包含至少一个细胞的任何活的实体。活生物可简单至如单个真核细胞或如复杂至哺乳动物。在优选的方面，生物为哺乳动物。在特别优选方面，哺乳动物为人。

术语“治疗有效量”当用于本文中时是指可将所治疗的障碍的一种或多种症状减轻至某种程度的所给予的化合物的量。就治疗癌症而言，治疗有效量是指具有如下效果的量：(1)减小肿瘤尺寸；(2)抑制(亦即，减缓至某种程度，优选为终止)肿瘤转移；(3)将肿瘤生长抑制至某种程度(亦即，减缓至某种程度，优选为终止)；(4)将与癌症相关的一种或多种症状减缓至某种程度(或优选为消除)。

“监测”意指观测或检测化合物与表达 c-Met 的细胞接触的效果。观测或检测结果可为细胞表达型的变化、c-Met 的催化活性的变化或 c-Met 与天然结合伴侣的相互作用的变化。观测或检测该结果的技术在本领域中是熟知的。举例而言，c-Met 的催化活性可通过测定靶分子的磷酸化的速率或磷酸化的量来观测。

“细胞表型”是指细胞或组织的外观，或细胞或组织的生物功能。细胞表型的实例为(不限于)细胞大小、细胞生长、细胞增殖、细胞分化、细胞存活、细胞凋亡及养分吸收及使用。该表型特征可由本领域中熟知的技术测量。

“天然结合伴侣”是指在细胞中结合 c-Met 的多肽。天然结合伴侣可在 c-Met 介导的信号转导过程中起着传播信号的作用。天然结合伴侣与 c-Met 的相互作用的变化本身可显现为 c-Met/天然结合伴侣复合物的浓度增加或减少，且因此显现为 c-Met 介导信号转导的能力的可观测的变化。

“给药”当用于本文中时是指为预防或治疗 c-Met 相关障碍而将本发明的化合物或盐或含有本发明的化合物或盐的药物组合物传递至生

物中。

术语“异常细胞生长”及“过度增生性障碍”在本申请案中可互换使用。

“异常细胞生长”当用于本文中时是指不受正常调控机制支配(例如,接触抑制的丧失)的细胞生长,包括正常细胞的异常生长及异常细胞的生长。此术语包括但不限于以下细胞的异常生长:(1)表达经激活的 Ras 致癌基因的良性与恶性肿瘤细胞(肿瘤);(2)良性与恶性肿瘤细胞,其中 Ras 蛋白质因另一基因中的致癌突变而被激活;(3)其它增生性疾病的良性与恶性细胞,其中存在异常 Ras 激活。该良性增生性疾病的实例为牛皮癣、良性前列腺肥大、人类乳头状瘤病毒(HPV)及再狭窄。“异常细胞生长”亦指且包括由法呢基蛋白质转移酶的活性所导致的良性与恶性细胞的异常生长。

“烷基”是指饱和脂族烃,包括直链或支链饱和脂族烃。优选地,烷基具有 1 至 20 个碳原子(每当本文中叙述数值范围(例如“1-20”)时,在烷基的状况下其意指此基团可含有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等,至多且包括 20 个碳原子)。更优选地,其为具有 1 至 10 个碳原子的中等尺寸烷基。最优选地,其为具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基。烷基可经取代或未经取代。若被取代,则各取代基优选为一或多个独立地选自以下基团的基团:卤素、-羟基、-COR'、-COOR'、-OCOR'、-CONRR'、-RNCOR'、-NRR'、-CN、-NO₂、-CF₃-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂OR'、-SO₂NRR'、硫羰基、-RNSO₂R'、全氟烷基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。R 和 R'可独立地为 H、烷基或芳基,其中烷基或芳基可进一步被以下基团取代:卤素、(CH₂)_nN(R'')₂、(CH₂)_nCO₂R''、(CH₂)_nOR''、(CH₂)_nOC(O)R''、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基羰基、杂脂环基环、芳基、烷氧基、-OCF₃、芳氧基、C(O)NH₂或杂芳基。R''可为 H、烷基或芳基。n 为 0-3。

“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的脂族烃,包括具有至少一个

碳-碳双键的直链、支链或环脂族烃基团。优选地，烯基具有 2 至 20 个碳原子(每当本文中叙述数值范围(例如“2-20”)时，在烯基的状况下其意指此基团可含有 2 个碳原子、3 个碳原子等，至多且包括 20 个碳原子)。更优选地，其为具有 2 至 10 个碳原子的中等尺寸烯基。最优选地，其为具有 2 至 6 个碳原子的低级烯基。烯基实例包括但不限于 1-丙烯基、1-丁烯基及 2-丁烯基等。烯基可经取代或未经取代。若被取代，则各取代基优选为一或多个独立地选自以下基团的基团：卤素、-羟基、-COR'、-COOR'、-OCOR'、-CONRR'、-RNCOR'、-NRR'、-CN、-NO₂、-CF₃、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂OR'、-SO₂NRR'、硫羰基、-RNSO₂R'、全氟烷基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。其中 R 和 R' 如本文中所定义。

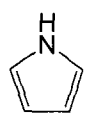
“炔基”是指具有至少一个碳-碳叁键的脂族烃，包括具有至少一个碳-碳叁键的直链、支链或环脂族烃基团。优选地，炔基具有 2 至 20 个碳原子(每当本文中叙述数值范围(例如“2-20”)时，在炔基的状况下其意指此基团可含有 2 个碳原子、3 个碳原子等，至多且包括 20 个碳原子)。更优选地，其为具有 2 至 10 个碳原子的中等尺寸炔基。最优选地，其为具有 2 至 6 个碳原子的低级炔基。炔基实例包括但不限于 1-丙炔基、1-丁炔基及 2-丁炔基等。炔基可经取代或未经取代。若取代，则各取代基优选为一或多个独立地选自以下基团的基团：卤素、-羟基、-COR'、-COOR'、-OCOR'、-CONRR'、-RNCOR'、-NRR'、-CN、-NO₂、-CF₃、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂OR'、-SO₂NRR'、硫羰基、-RNSO₂R'、全氟烷基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。其中 R 和 R' 如本文中所定义。

“环烷基”或“脂环基”是指全碳单环或稠环(亦即，共享相邻碳原子对的环)基团，其中一或多个环不具有完全共轭的 π 电子系统。优选地，

环烷基在环中具有 3-8 个碳原子。环烷基实例为(但不限于)环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、金刚烷、环己二烯、环庚烷及环庚三烯。环烷基可经取代或未经取代。若被取代,则各取代基优选为一或多个独立地选自以下基团的基团:卤素、-羟基、-COR'、-COOR'、-OCOR'、-CONRR'、-RNCOR'、-NRR'、-CN、-NO₂、-CF₃、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂OR'、-SO₂NRR'、硫羰基、-RNSO₂R'、全氟烷基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。其中 R 和 R'如本文中所定义。

“芳基”是指具有完全共轭的 π 电子系统的全碳单环或稠环多环(亦即,共享相邻碳原子对的环)基团。优选地,芳基在环中具有 6 到 12 个碳原子。芳基实例为(不限于)苯基、萘基及蒽基。芳基可经取代或未经取代。当被取代时,则各取代基优选为一或多个选自以下基团的基团:卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、-COR'、-COOR'、-OCOR'、-CONRR'、-RNCOR'、-NRR'、-CN、-NO₂、-CF₃、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂OR'、-SO₂NRR'、硫羰基、-RNSO₂R'、全氟烷基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。其中 R 和 R'如本文中所定义。

“杂芳基”当用于本文中时是指在环中具有一或多个选自由氮、氧及硫组成的组的原子的单环基团,然而本发明不涵盖含有极不稳定的杂原子排列(诸如 O-O、O-O-O 及其类似排列)的杂芳基。本领域的普通技术人员会识别不涵盖于本发明中的不稳定基团。此外,杂芳基具有完全共轭的 π 电子系统。优选地,杂芳基具有 5 至 7 个环原子。典型的单环杂芳基实例包括但不限于:



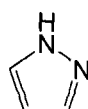
吡咯
(吡咯基)



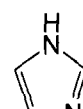
呋喃
(呋喃基)



噻吩
(噻吩基)



咪唑
(咪唑基)



1,2,4-三唑
(1,2,4-三唑基)



异噁唑
(异噁唑基)



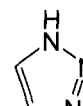
噁唑
(噁唑基)



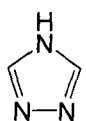
异噻唑
(异噻唑基)



噻唑
(噻唑基)



1,2,3-三唑
(1,2,3-三唑基)



1,3,4-三唑
(1,3,4-三唑基)



1-氧杂-2,3-二唑
(1-氧杂-2,3-二唑基)



1-氧杂-2,4-二唑
(1-氧杂-2,4-二唑基)



1-氧杂-2,5-二唑
(1-氧杂-2,5-二唑基)



1-氧杂-3,4-二唑
(1-氧杂-3,4-二唑基)



1-硫杂-2,3-二唑
(1-硫杂-2,3-二唑基)



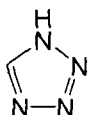
1-硫杂-2,4-二唑
(1-硫杂-2,4-二唑基)



1-硫杂-2,5-二唑
(1-硫杂-2,5-二唑基)



1-硫杂-3,4-二唑
(1-硫杂-3,4-二唑基)



四唑
(四唑基)



吡啶
(吡啶基)



喹啉
(喹啉基)



吲哚
(吲哚基)

当被取代时,则各取代基优选为一或多个选自以下基团的基团:
卤素、羟基、-COR'、-COOR'、-OCOR'、-CONRR'、-RNCOR'、-NRR'、
-CN、-NO₂、-CF₃、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂OR'、-SO₂NRR'、硫
羰基、-RNSO₂R'、全氟烷基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨
甲酰基、N-硫代氨甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级
炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。其中 R 和 R'如本文中所定
义。

“杂脂环”或“杂环”基团是指在环中具有一个或多个选自由氮、氧
及硫组成的组的原子的单环基团。该环可为饱和的且亦可具有一个或
多个双键(亦即,为部分不饱和的)。然而,该环可不具有完全共轭的 π

电子系统。优选地，杂脂环含有 3 至 8 个环原子。适当的饱和杂脂环基实例包括但不限于：



环氧乙烷
(环氧乙烷基)



环硫乙烷
(环硫乙烷基)



氮杂环丙烷
(氮杂环丙烷基)



氧杂环丁烷
(氧杂环丁烷基)



硫杂环丁烷
(硫杂环丁烷基)



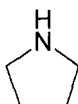
氮杂环丁烷
(氮杂环丁烷基)



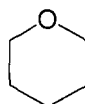
四氢呋喃
(四氢呋喃基)



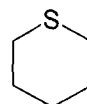
四氢噻吩
(四氢噻吩基)



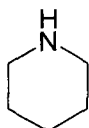
吡咯烷
(吡咯烷基)



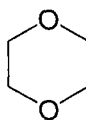
四氢吡喃
(四氢吡喃基)



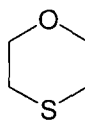
四氢噻喃
(四氢噻喃基)



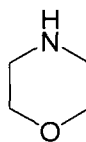
哌啶
(哌啶基)



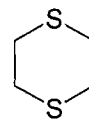
1,4-二噁烷
(1,4-二噁烷基)



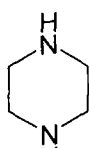
1,4-氧硫杂环己烷
(1,4-氧硫杂环己烷基)



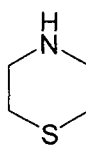
吗啉
(吗啉基)



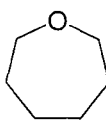
1,4-二硫杂环己烷
(1,4-二硫杂环己烷基)



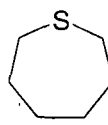
哌嗪
(哌嗪基)



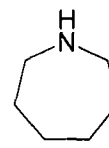
1,4-氮硫杂环己烷
(1,4-氮硫杂环己烷基)



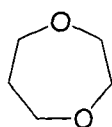
氧杂环庚烷
(氧杂环庚烷基)



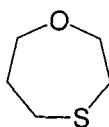
硫杂环庚烷
(硫杂环庚烷基)



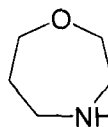
氮杂环庚烷
(氮杂环庚烷基)



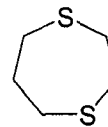
1,4-二氧杂环庚烷
(1,4-二氧杂环庚烷基)



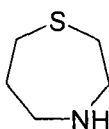
1,4-氧硫杂环庚烷
(1,4-氧硫杂环庚烷基)



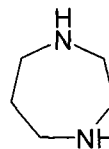
1,4-氧氮杂环庚烷
(1,4-氧氮杂环庚烷基)



1,4-二硫杂环庚烷
(1,4-二硫杂环庚烷基)

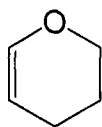


1,4-硫氮杂环庚烷
(1,4-硫氮杂环庚烷基)

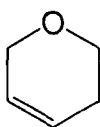


1,4-二氮杂环庚烷
(1,4-二氮杂环庚烷基)

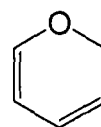
适当的部分不饱和杂脂环基实例包括但不限于：



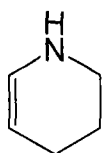
3,4-二氢-2H-吡喃
(3,4-二氢-2H-吡喃基)



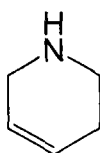
5,6-二氢-2H-吡喃
(5,6-二氢-2H-吡喃基)



2H-吡喃
(2H-吡喃基)



1,2,3,4-四氢吡啶
(1,2,3,4-四氢吡啶基)



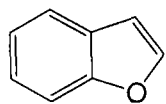
1,2,5,6-四氢吡啶
(1,2,5,6-四氢吡啶基)

自以上所列举的化合物衍生的上述基团可经 C 连接或经 N 连接(当该连接是可性时)。举例而言,由吡咯衍生的基团可为吡咯-1-基(经 N 连接)或吡咯-3-基(经 C-连接)。杂脂环可经取代或未经取代。杂脂环可含有一个或多个氧代基。当被取代时,则取代基优选为一个或多个选自以下基团的基团:卤素、羟基、-COR'、-COOR'、OCOR'、-CONRR'、-RNCOR'、-NRR'、-CN、-NO₂、-CZ₃、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂OR'、-SO₂NRR'、硫羰基、-RNSO₂R'、全氟烷基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。其中 R 和 R'如本文中所定义。

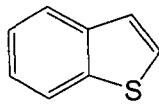
“3-8 元杂脂环基-(3-8 元杂脂环基)”基团是指具有两个 3-8 元杂脂环基的基团,该两个 3-8 元杂脂环基通过各杂脂环基中的单个环原子彼此共价键结。3-8 元杂脂环基环可为如上文所定义的任何杂脂环基环。此外,杂脂环基环如上文所定义可经取代或未经取代。

“杂二环基”是指在环中具有一个或多个选自由氮、氧及硫组成的组的原子且另外具有完全共轭 π 电子系统(亦即,芳族杂二环基)或一个或多个不产生完全共轭 π 电子系统的双键的稠环(亦即,共享相邻原子对的环)基,然而本发明不涵盖含有极不稳定的杂原子排列(诸如 O-O、O-O-O 及其类似排列)的杂二环基。本领域的普通技术人员会识

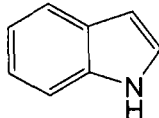
别不涵盖于本发明中的不稳定基团。优选地，杂二环基含有 8 至 10 个环原子。杂二环基环可经取代或未经取代。杂二环基环可含有一个或多个氧代基。适当的稠环芳族杂二环基实例包括但不限于：



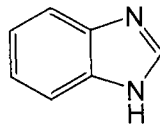
苯并呋喃
(苯并呋喃基)



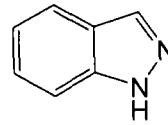
苯并噻吩
(苯并噻吩基)



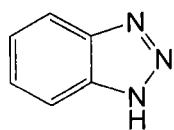
吲哚
(吲哚基)



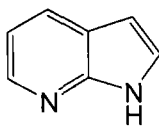
苯并咪唑
(苯并咪唑基)



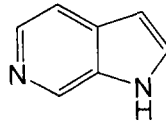
吲唑
(吲唑基)



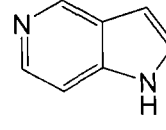
苯并三唑
(苯并三唑基)



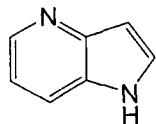
吡咯并[2,3-b]吡啶
(吡咯并[2,3-b]吡啶基)



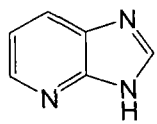
吡咯并[2,3-c]吡啶
(吡咯并[2,3-c]吡啶基)



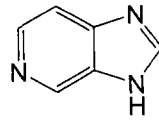
吡咯并[3,2-c]吡啶
(吡咯并[3,2-c]吡啶基)



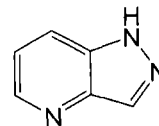
吡咯并[3,2-b]吡啶
(吡咯并[3,2-b]吡啶基)



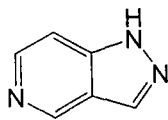
咪唑并[4,5-b]吡啶
(咪唑并[4,5-b]吡啶基)



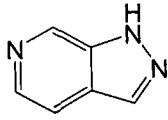
咪唑并[4,5-c]吡啶
(咪唑并[4,5-c]吡啶基)



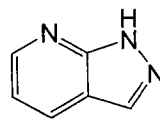
吡唑并[4,3-d]吡啶
(吡唑并[4,3-d]吡啶基)



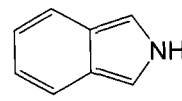
吡唑并[4,3-c]吡啶
(吡唑并[4,3-c]吡啶基)



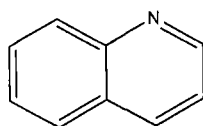
吡唑并[3,4-c]吡啶
(吡唑并[3,4-c]吡啶基)



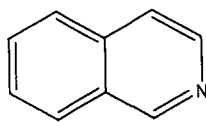
吡唑并[3,4-b]吡啶
(吡唑并[3,4-b]吡啶基)



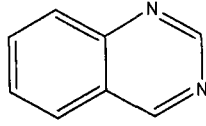
异吲哚
(异吲哚基)



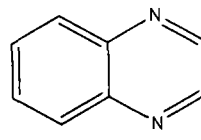
喹啉
(喹啉基)



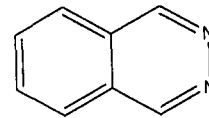
异喹啉
(异喹啉基)



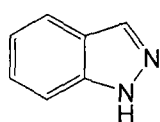
喹唑啉
(喹唑啉基)



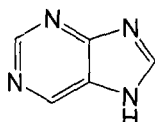
喹喔啉
(喹喔啉基)



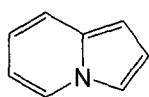
酞嗪
(酞嗪基)



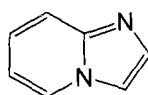
吲唑
(吲唑基)



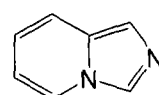
嘌呤
(嘌呤基)



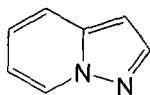
吲哚
(吲哚基)



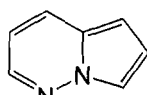
咪唑并[1,2-a]吡啶
(咪唑并[1,2-a]吡啶基)



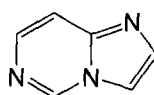
咪唑并[1,5-a]吡啶
(咪唑并[1,5-a]吡啶基)



吡唑并[1,5-a]吡啶
(吡唑并[1,5-a]吡啶基)

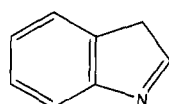


吡咯并[1,2-b]吡嗪
(吡咯并[1,2-b]吡嗪基)

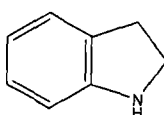


咪唑并[1,2-c]嘧啶
(咪唑并[1,2-c]嘧啶基)

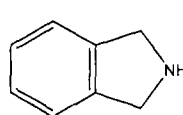
适当的稠环杂二环基实例包括但不限于:



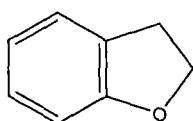
3H-吲哚
(3H-吲哚基)



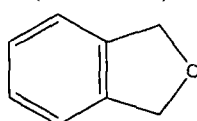
二氢吲哚
(二氢吲哚基)



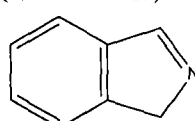
异二氢吲哚
(异二氢吲哚基)



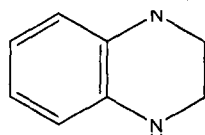
2,3-二氢苯并呋喃
(2,3-二氢苯并呋喃基)



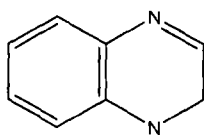
1,3-二氢异苯并呋喃
(1,3-二氢异苯并呋喃基)



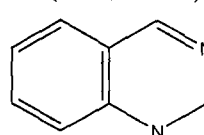
1H-异吲哚
(1H-异吲哚基)



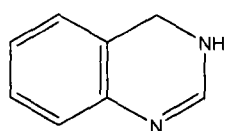
1,2,3,4-四氢喹啉
(1,2,3,4-四氢喹啉基)



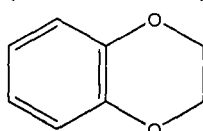
1,2-二氢喹啉
(1,2-二氢喹啉基)



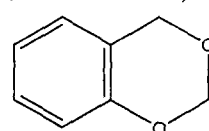
1,2-二氢喹啉
(1,2-二氢喹啉基)



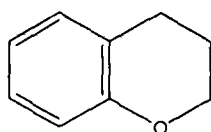
3,4-二氢喹啉
(3,4-二氢喹啉基)



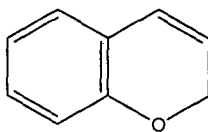
2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英
(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基)



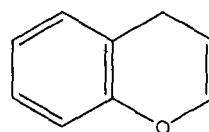
4H-苯并[d][1,3]二噁英
(4H-苯并[d][1,3]二噁英基)



3,4-二氢-2H-色烯
(3,4-二氢-2H-色烯基)



2H-色烯
(2H-色烯基)



4H-色烯
(4H-色烯基)

当被取代时, 则取代基优选为一个或多个选自以下基团的基团:

卤素、羟基、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{RNCOR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CZ}_3$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 、硫羰基、 $-\text{RNSO}_2\text{R}'$ 、全氟烷基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、硅烷基、铵、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、杂脂环基、杂芳基及芳基。其中 R 和 R' 如本文中所定义。

当用于本文中时，在不同原子上具有两个或两个以上 R 基团的取代基(诸如 $-(\text{CH}_2)_n(\text{NR}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 或 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$)上的 R 基团可相同或不同。具体而言，在例示性取代基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 中，该两个 R^{10} 基团彼此间可相同或不同；同样，该两个 R^{10} 基团相对于 R^{11} 基团可相同或不同。举例而言，在 $-(\text{CH}_2)_n(\text{NR}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 中，该两个 R^{12} 基团彼此间可相同或不同，且该两个 R^{13} 基团彼此间可相同或不同。同样，该两个 R^{12} 基团相对于该两个 R^{13} 基团可相同或不同。此外，若单个原子经一个以上基团取代，则彼原子上的该基团可相同或不同。因此，在 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 中，同一氮上的 R^{10} 与 R^{11} 可彼此相同或不同。

“氧代基”是指羰基部分，因此被氧代基取代的烷基是指酮基。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

“烷氧基”是指 $-\text{O}$ 烷基与 $-\text{O}$ 环烷基，烷基及环烷基如本文中所定义。

“烷氧羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 。

“氨基羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 。

“芳氧羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 芳基。

“芳氧基”是指 $-\text{O}$ 芳基与 $-\text{O}$ 杂芳基，芳基及杂芳基如本文中所定义。

“芳基烷基”是指-烷基芳基，其中烷基与芳基如本文中所定义。

“芳基磺酰基”是指 $-\text{SO}_2$ 芳基。

“烷基磺酰基”是指 $-\text{SO}_2$ 烷基。

“杂芳氧基”是指杂芳基-O 基团，杂芳基如本文中所定义。

“杂脂环基氧基”是指杂脂环基-O 基团，杂脂环基如本文中所定义。

“羰基”是指-C(=O)R。

“醛”基是指其中 R 为氢的羰基。

“硫羰基”是指-C(=S)-R 基团。

“三卤甲烷羰基”是指 $Z_3CC(O)$ 基团，其中 Z 为卤素。

“C-羧基”是指-C(O)OR 基团。

“O-羧基”是指 $RC(O)O$ 基团。

“羧酸”基团是指其中 R 为氢的 C-羧基。

“卤基”或“卤素”基团是指氟、氯、溴或碘。

“三卤甲基”是指-CZ₃ 基团。

“三卤甲烷磺酰基”是指 $Z_3CS(O)_2$ 基团。

“三卤甲烷磺酰氨基”是指 $Z_3CS(O)_2NR$ -基团。

“亚磺酰基”是指-S(O)R 基团。

“磺酰基”是指-S(O)₂R 基团。

“S-磺酰氨基”是指-S(O)₂NR-基团。

“N-磺酰氨基”是指-NR-S(O)₂R 基团。

“O-氨甲酰基”是指-OC(O)NRR'基团。

“N-氨甲酰基”是指 ROC(O)NR-基团。

“O-硫代氨甲酰基”是指-OC(S)NRR'基团。

“N-硫代氨甲酰基”是指 ROC(S)NR'基团。

“氨基”是指-NH₂ 或-NRR'基团。

“C-酰氨基”是指-C(O)NRR'基团。

“N-酰氨基”是指 R'C(O)NR 基团。

“硝基”是指-NO₂ 基团。

“氰基”是指-CN 基团。

“硅烷基”是指-Si(R)₃ 基团。

“磷酰基”是指-P(=O)(OR)₂ 基团。

“氨基烷基”是指-烷基 NRR'基团。

“烷基氨基烷基”是指-烷基-NR-烷基。

“二烷基氨基烷基”是指-烷基 N-(烷基)₂基团。

“全氟烷基”是指其中所有氢原子已经氟原子置换的烷基。

具有相同分子式、但性质或其原子键合的顺序不同或其原子在空间中排列不同的化合物称为“异构体”。其原子在空间中排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此非镜像的立体异构体称为“非对映异构体”且彼此非重迭镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时，例如，其与四个不同基团键合时，可能存在一对对映异构体。对映异构体特征在于其不对称中心的绝对构型且通过 Cahn 及 Prelog 的 R-顺序规则及 S-顺序规则描述，或通过其中分子绕偏振光平面旋转的方式描述且指定为右旋性的或左旋性的(亦即，分别为 (+)-异构体或 (-)-异构体)。手性化合物可以个别对映异构体形式存在或以其混合物形式存在。含有等比例的对映异构体的混合物称“外消旋混合物”。本文中所述的化学式可呈现互变异构现象及结构异构现象。本发明涵盖具有调节 c-Met 活性的能力的任何互变异构形式或结构异构形式及其混合物且不限于任一种互变异构形式或结构异构形式。本发明涵盖具有调节 c-Met 活性的能力的任何互变异构形式或结构异构形式及其混合物且不限于任一种互变异构形式或结构异构形式。

本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心；该化合物因此可以个别(R)-立体异构体或(S)-立体异构体形式制备或以其混合物形式制备。除非另有说明，否则本说明书及权利要求中的特定化合物的描述或名称意欲包括个别对映异构体与其外消旋混合物或其它混合物。用于测定立体化学构型及分离立体异构体的方法在本领域中是熟知的(参见"Advanced Organic Chemistry"的第4章中的论述，第4版，J. March, John Wiley 及 Sons, New York, 1992)。因此，本发明亦涵盖具有调节 c-Met 活性的能力的任何立体异构形式、其相应对映异构体(d-异构体及 l-异构体或(+)-异构体及(-)-异构体)及其非对映异构体及其混合物且不限于任一种立体异构形式。

式(I)化合物可呈现互变异构现象及结构异构现象。举例而言,本文中所述的化合物可采用关于双键的E构型或Z构型或其可为E与Z的混合物。本发明涵盖具有调节c-Met活性的能力的任何互变异构形式或结构异构形式及其混合物且不限于任一种互变异构形式或结构异构形式。

显然,式(I)化合物在生物(诸如人类)体内将由酶代谢而产生可调节c-Met活性的代谢物。该代谢物属于本发明的范围。

性质上为酸性的那些式I化合物能够与药理学上可接受的阳离子形成碱式盐。该盐实例包括碱金属盐或碱土金属盐,且尤其为钠盐及钾盐。

本发明的化合物具有不对称中心且因此以不同的对映异构形式及非对映异构形式存在。本发明涉及本发明的化合物的所有旋光异构体及立体异构体及其混合物的用途及所有药物组合物及使用其或含有其的治疗方法。式I化合物亦可以互变异构体形式存在。本发明涉及所有该互变异构体及其混合物的用途。

本发明亦涵盖含有式I化合物的前药的药物组合物及通过给予式I化合物的前药治疗增生性障碍或异常细胞生长的方法。具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的式I化合物可转化成前药。前药包括氨基酸残基或两个或两个以上(例如,两、三或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键与式I化合物的游离氨基、羟基或羧基共价连接的化合物。氨基酸残基包括但不限于20种通常由三个字母符号命名的天然存在氨基酸且亦包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸及甲硫氨酸。亦涵盖其它类型的前药。举例而言,游离羧基可衍生为酰胺或烷基酯。使用包括但不限于半丁二酸酯基、磷酸酯基、二甲氨基乙酸酯基及磷酸氧基甲氧基羰基的基团可将游离羟基衍生化,如 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115 中所述。亦包括羟基及氨基的氨基甲酸酯前药,同样包括羟基的碳酸酯前药、磺酸酯及硫酸酯前药。亦包括羟基衍生

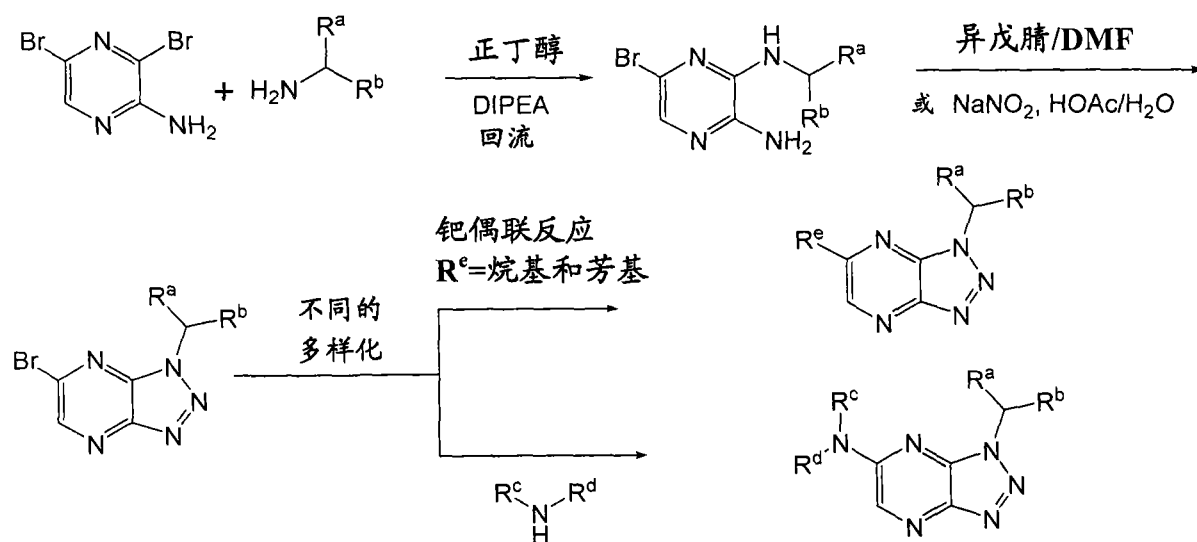
为(酰氧基)甲基醚及(酰氧基)乙基醚,其中酰基可为任选经包括但不限于醚、胺及羧酸官能基的基团取代的烷基酯,或其中酰基为如上所述的氨基酸酯。此类型前药描述于 *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10 中。游离胺亦可衍生为酰胺、磺酰胺或磷酰胺。该所有前药部分可并有包括但不限于醚、胺及羧酸官能基的基团。

本发明的详细描述

本文中所提供的化合物为例示性的且不应视作限制本发明的范围。

本发明化合物的一般合成路线显示于方案 1 中。本领域的技术人员将了解此一般方案可经修改且仍可制备本发明的化合物。方案 1 中所示的基团 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 包括但不限于与本发明有关的本文所述的那些取代基。制备本发明化合物的其它例示性方法描述于下文非限制性实施例中。

方案 1



一方面,本发明涉及药物组合物,其包含一种或多种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

已获得 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇游离碱的独特物理形态。游离碱多晶型 1 的粉末 X 射

线衍射(PXRD)图案的列表数据显示于下文表 1 中。参见下文方法 42。

表 1: 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇游离碱的形式 1 的 PXRD 数据列表。

2θ (°)	D 值	峰强度(计数)	峰强度(%)
5.8	15.1648	2244	100
11.6	7.6345	641	28.5
13.6	6.4963	1153	51.4
15.5	5.7308	2058	91.7
16.2	5.4736	1600	71.3
23.4	3.7947	527	23.5
27.6	3.235	519	23.1

已获得 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲磺酸盐的独特物理形态。甲磺酸盐多晶型 1 的粉末 X 射线衍射(PXRD)图案的列表数据显示于下文表 2 中。参见下文方法 42。

表 2: 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇的甲磺酸盐的多晶型 1 的 PXRD 数据列表。

2θ (°)	D 值	峰强度(计数)	峰强度(%)
12.3	7.1688	579	60.1
14.8	5.9761	577	59.9
17.7	4.9997	498	51.6
18.3	4.8401	964	100
19.3	4.5913	715	74.1
23.1	3.851	570	59.1
24.9	3.5698	503	52.2

本发明的又一方面为，本文中所述的化合物或其盐可与治疗上述

疾病及障碍的其它化学治疗剂组合。举例而言，本发明的化合物或盐可与单独烷化剂(诸如氟尿嘧啶(5-FU))组合或可与进一步组合有甲酰四氢叶酸(leukovorin)的烷化剂组合；或其它烷化剂组合，诸如但不限于：其它嘧啶类似物，诸如 UFT、卡培他滨、吉西他滨及阿糖胞苷；磺酸烷酯类，例如，白消安(用于治疗慢性粒细胞白血病)、英丙舒凡及哌泊舒凡；吡丙啶类，例如，苯佐替派、卡波醌、美妥替哌及乌瑞替派；亚乙基亚胺类(ethyleneimines)及甲密胺(methylmelamines)类，例如，六甲密胺、曲他胺、三乙烯磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三乙烯硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)及三羟甲密胺；以及氮芥类，例如，苯丁酸氮芥(用于治疗慢性淋巴细胞性白血病、原发性巨球蛋白血症及非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma))、环磷酰胺(用于治疗霍奇金氏病、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、威姆氏(Wilm)肿瘤及横纹肌肉瘤)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺、劳温利嗪(novembrichin)、泼尼莫司汀(prednimustine)及尿嘧啶氮芥(uracil mustard)(用于治疗原发性血小板增多、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏病及卵巢癌)；以及三嗪类，例如，达卡巴嗪(dacarbazine)(用于治疗软组织肉瘤)。

同样，预期本发明的化合物或盐与其它抗代谢物化学治疗剂组合可具有有益的效果，所述其它抗代谢物化学治疗剂诸如但不限于：叶酸类似物，例如，甲氨蝶呤(用于治疗急性淋巴细胞性白血病、绒毛膜癌、蕈状肉芽肿(mycosis fungoides)乳腺癌、头及颈癌以及骨原性肉瘤)及蝶罗呤；以及嘌呤类似物，诸如巯嘌呤及硫鸟嘌呤，其用于治疗急性粒细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病及慢性粒细胞性白血病。

还预期本发明的化合物或盐与基于天然产物的化学治疗剂组合可证实有效性，该基于天然产物的化学治疗剂诸如但不限于：长春花生物碱类，例如，长春碱(vinblastin)(用于治疗乳腺癌及睾丸癌)、长春新碱(vincristine)及长春地辛(vindesine)；表鬼白毒素(epipodophylotoxins)类，例如，依托泊苷(etoposide)与替尼泊苷

(teniposide)(两者均可用于治疗睾丸癌及卡波济氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)); 抗生素化学治疗剂类, 例如, 柔红霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、丝裂霉素(mitomycin)(用于治疗胃癌、子宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌及胰腺癌)、放线菌素(dactinomycin)、替莫唑胺(temozolomide)、普卡霉素(plicamycin)、博莱霉素(bleomycin)(用于治疗皮肤癌、食道癌及泌尿生殖道癌); 以及酶性化学治疗剂, 诸如 L-天冬酰胺酶。

除以上所述外, 预期本发明的化合物或盐与以下物质组合使用可具有有益效果: 铂配位络合物(顺铂, 等); 经取代的脲类, 诸如羟基脲; 甲基胍衍生物, 例如, 丙卡巴胍(procarbazine); 肾上腺皮质抑制剂, 例如, 米托坦、氨鲁米特; 以及激素及激素拮抗剂, 诸如肾上腺皮质类固醇(例如, 泼尼松)、孕酮类(例如, 己酸羟孕酮); 雌激素类(例如, 己烯雌酚); 抗雌激素类, 诸如他莫昔芬; 雄激素类, 例如, 丙酸睾酮; 以及芳香酶抑制剂(诸如阿那曲唑)。

最后, 预期本发明化合物的组合与米托蒽醌或紫杉醇组合用于治疗实体肿瘤癌或白血病(诸如但不限于急性髓性(非淋巴细胞性)白血病)特别有效。

以上方法可与选自由以下药剂组成的组的化学治疗剂组合执行: 有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、细胞周期抑制剂、酶类、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、抗血管生成剂(诸如 MMP-2、MMP-9 及 COX-2 抑制剂)及抗雄激素。

有效 COX-II 抑制剂的实例包括 Vioxx.TM、CELEBREX.TM (alecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、paracoxib、罗非考昔(rofecoxib)及 Cox 189。有效的基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于 WO 96/33172 (1996 年 10 月 24 日公布)、WO 96/27583 (1996 年 3 月 7 日公布)、欧洲专利申请第 97304971.1 号(1997 年 7 月 8 日申请)、欧洲专利申请第 99308617.2 号(1999 年 10 月 29 日申请)、WO 98/07697 (1998 年 2 月 26 日公布)、WO 98/03516 (1998 年 1 月 29 日公布)、WO 98/34918 (1998 年 8 月 13 日公布)、WO 98/34915 (1998 年 8 月 13 日公布)、WO 98/33768

(1998年8月6日公布)、WO 98/30566 (1998年7月16日公布)、欧洲专利公开 606,046 (1994年7月13日公布)、欧洲专利公开 931,788 (1999年7月28日公布)、WO 90/05719 (1990年5月31日公布)、WO 99/52910 (1999年10月21日公布)、WO 99/52889 (1999年10月21日公布)、WO 99/29667 (1999年6月17日公布)、PCT 国际申请第 PCT/IB98/01113 号(1998年7月21日申请)、欧洲专利申请第 99302232.1 号(1999年3月25日申请)、英国专利申请第 9912961.1 号(1999年6月3日申请)、美国临时申请第 60/148,464 号(1999年8月12日申请)、美国专利第 5,863,949 号(1999年1月26日发布)、美国专利第 5,861,510 号(1999年1月19日发布)及欧洲专利公开 780,386 (1997年6月25日公布), 上述所有文献以引用方式全文并入本申请中。

优选的 MMP-2 及 MMP-9 抑制剂为具有很小或无抑制 MMP-1 的活性的那些抑制剂。更优选的抑制剂为相对于其它基质金属蛋白酶(亦即, MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13)选择性地抑制 MMP-2 和/或 MMP-9 的那些抑制剂。适用于本发明中的 MMP 抑制剂的某些具体实例为 AG-3340、RO 32-3555、RS 13-0830 及下文列举的化合物:

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基氨甲酰基-环戊基)-氨基]丙酸; 3-外-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸羟基酰胺; (2R,3R)1-[4-(2-氟-4-氟-苄氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺; 4-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]四氢吡喃-4-甲酸羟基酰胺; 3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基-氨甲酰基环丁基)-氨基]-丙酸; 4-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]四氢吡喃-4-甲酸羟基酰胺; (R)3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基-氨基]-四氢吡喃-3-甲酸羟基酰胺; (2R,3R)1-[4-(4-氟-2-甲基苄氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺; 3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基氨甲酰基-1-甲基乙基)-氨基]-丙酸; 3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(4-羟基氨甲酰基)-四氢吡喃-4-基]-氨基]-丙酸; 3-外-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸羟基-酰胺; 3-内-3-[4-(4-氟-苯

氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸羟基酰胺; 以及(R)3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢-呋喃-3-甲酸羟基酰胺; 以及上述化合物的药学上可接受的盐及溶剂合物。

包括其它 COX-II 抑制剂及其它 MMP 抑制剂在内的其它抗血管生成剂亦可用于本发明。

式(I)化合物亦可与信号转导抑制剂一起使用, 其中信号转导抑制剂诸如可抑制 EGFR(表皮生长因子受体)反应的药剂, 诸如 EGFR 抗体、EGF 抗体及为 EGFR 抑制剂的分子; VEGF (血管内皮生长因子)抑制剂; 以及 erbB2 受体抑制剂, 诸如结合 erbB2 受体的有机分子或抗体, 例如, HERCEPTINTM (Genentech, Inc., South San Francisco, Calif., USA)。EGFR 抑制剂描述于例如 WO 95/19970(1995 年 7 月 27 日公布)、WO 98/14451 (1998 年 4 月 9 日公布)、WO 98/02434 (1998 年 1 月 22 日公布)及美国专利第 5,747,498 号(1998 年 5 月 5 日发布)中, 且这类物质可如本文中所述用于本发明。

EGFR 抑制剂包括但不限于单克隆抗体 C225 及抗-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated, New York, N.Y., USA)、化合物 ZD-1839 (AstraZeneca)、BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim)、MDX-447 (Medarex Inc., Annandale, N.J., USA)及 OLX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., USA)、VRCTC-310 (Ventech Research)及 EGF 融合毒素(Seragen Inc., Hopkinton, Mass.)。

这些 EGFR 抑制剂及其它 EGFR 抑制剂可用于本发明。

VEGF 抑制剂亦可与式(I)化合物组合。VEGF 抑制剂描述于例如 WO 99/24440 (1999 年 5 月 20 日公布)、PCT 国际申请 PCT/IB99/00797 (1999 年 5 月 3 日申请)、WO 95/21613 (1995 年 8 月 17 日公布)、WO 99/61422 (1999 年 12 月 2 日公布)、美国专利第 5,834,504 号(1998 年 11 月 10 日发布)、WO 01/60814、WO 98/50356 (1998 年 11 月 12 日发布)、美国专利第 5,883,113 号(1999 年 3 月 16 日发布)、美国专利第 5,886,020 号(1999 年 3 月 23 日发布)、美国专利第 5,792,783 号(1998 年 8 月 11 日发布)、WO 99/10349 (1999 年 3 月 4 日公布)、WO 97/32856

(1997年9月12日公布)、WO 97/22596 (1997年6月26日公布)、WO 98/54093 (1998年12月3日公布)、WO 98/02438 (1998年1月22日公布)、WO 99/16755 (1999年4月8日公布)及WO 98/02437 (1998年1月22日公布),所有该文献以引用方式全文并入本文中。适用于本发明的某些具体 VEGF 抑制剂的其它实例为 IM862 (Cytran Inc., Kirkland, Wash., USA); 抗-VEGF 单克隆抗体 (Genentech, Inc., South San Francisco, Calif.); 以及合成性核糖酶 angiozyme, 购自 Ribozyme (Boulder, Colo.)及 Chiron(Emeryville, Calif.)。这些 VEGF 抑制剂及其它 VEGF 抑制剂可如本文中所述用于本发明。

此外,诸如 GW-282974 (Glaxo Wellcome pic)的 ErbB2 受体抑制剂以及单克隆抗体 AR-209(Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, Tex., USA)及 2B-1(Chiron)可与式(I)化合物组合,例如,以下专利文献中所指明的那些物质组合: WO 98/02434 (1998年1月22日公布)、WO 99/35146 (1999年7月15日公布)、WO 99/35132 (1999年7月15日公布)、WO 98/02437 (1998年1月22日公布)、WO 97/13760 (1997年4月17日公布)、WO 95/19970 (1995年7月27日公布)、美国专利第 5,587,458 号(1996年12月24日发布)及美国专利第 5,877,305 号(1999年3月2日发布),上述专利文献皆以引用方式全文并入本文中。适用于本发明的 ErbB2 受体抑制剂亦描述于美国临时申请第 60/117,341 号(1999年1月27日)及美国临时申请第 60/117,346 号(1999年1月27日)中,该两个申请均以引用方式全文并入本文中。上述 PCT 申请、美国专利及美国临时申请中所述的 erbB2 受体抑制剂化合物及物质以及其它抑制 erbB2 受体的化合物及物质可与本发明的式(I)化合物一起使用。

式(I)化合物亦可与其它适用于治疗癌症的药剂一起使用,该药剂包括但不限于:能够增强抗癌免疫反应的药剂,诸如 CTLA4 (细胞毒性淋巴细胞抗原 4)抗体及其它能够阻滞 CTLA4 的药剂;以及抗增生性药剂,诸如其它法呢基蛋白质转移酶抑制剂,例如,美国专利第 6,258,824 B1 号的“发明背景”部分中所引用参考文献中所述的法呢基

蛋白质转移酶抑制剂。可用于本发明的特定 CTLA4 抗体包括美国临时申请第 60/113,647 号(1998 年 12 月 23 日申请)中所述的那些抗体,该申请以引用方式全文并入本文中,然而其它 CTLA4 抗体可用于本发明。

以上方法亦可与放射治疗组合执行,其中与放射治疗组合的式(I)化合物的量为治疗以上疾病的有效量。当与本发明优选实施方案的化合物组合给予时,所给予的放射治疗的水平可减少至次功效(sub-efficacy)剂量。

给予放射治疗的技术在本领域中是已知的,且这些技术可用于本文中所述的组合治疗中。在此组合治疗中给予本发明的化合物可如本文中所述加以确定。

本发明的另一方面涉及式(I)化合物在制备药物中的用途,该药物适用于治疗由异常 Met 激酶活性所介导的疾病。

适应症

为了实施本发明,不需要确切了解本发明的化合物,尤其本发明的化合物在活体内所产生的化合物抑制 c-Met 的机制。然而,尽管在此不受任何特定机制或理论束缚,但据信,所述化合物在 c-Met 的催化区与氨基酸相互作用。因此本文中所述的化合物可用于 c-Met 的体外测定以及通过与 c-Met 的相互作用呈现体内治疗效果。

另一方面,本发明涉及通过将治疗有效剂量的本发明化合物或其盐给予生物来治疗或预防 c-Met 相关障碍的方法。

本发明的又一方面为,为预防或治疗 c-Met 相关障碍起见,将含有本发明化合物或其盐的药物组合物给予生物。

因此本发明涉及通过影响 c-Met 的酶促活性、从而干预 c-Met 所转导的信号来调节 PK 信号转导的化合物。更具体而言,本发明涉及以调节 c-Met 介导的信号转导途径作为一种治疗方法来治疗本文中所述的多种癌症的化合物。

调节 c-Met 的催化活性的化合物的鉴别方法为本发明的另一方面。此方法包括使表达 c-Met 的细胞与本发明化合物(或其盐)接触且

对细胞监测该化合物对其的任何作用。或者，该方法可包括使 c-Met 蛋白质本身(亦即，不在细胞中)与本发明的优选实施方案的化合物接触且对该蛋白质监测该化合物对其的任何作用。所述作用可凭肉眼或通过使用设备来观测。所述作用例如可为细胞表型的变化或不变。所监测的细胞表型的变化或不变可为(不限于)例如细胞中 c-Met 的催化活性的变化或不变，或者 c-Met 与天然结合伴侣的相互作用的变化或不变。

药物组合物及用途

本发明的化合物或其生理学上可接受的盐本身可给予人类患者或可以上述物质与适当载体或赋形剂混合的药物组合物形式给药。药物配制及给予技术可见于 "Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co., Easton, Pa.最新版。

给药途径

适当的给药途径可包括但不限于：经口、口内、经直肠、透粘膜或经肠给药或肌肉内、表皮、肠胃外、皮下、透皮、髓内、鞘内、直接心室内、静脉内、玻璃体内、腹膜内、鼻内、肌肉内、硬膜内、呼吸道内、经鼻吸入或眼内注射。优选的给药途径为经口及肠胃外。

或者，可以以局部方式而非全身性方式，例如，通过将所述化合物直接注入实体瘤中，通常在贮库式制剂或持续释放型制剂中给予所述化合物。

此外，可以在靶向药物传递系统(例如，于包被有肿瘤特异性抗体的脂质体中)中给予所述药物。脂质体可靶向肿瘤且被肿瘤选择性吸收。

组合物/配制

本发明的药物组合物可通过本领域中熟知的方法，例如，通过常规的混合、溶解、造粒、糖衣丸制备、粉碎、乳化、囊封、捕集、冻干方法或喷雾干燥来制造。

用于本发明的方法中的药物组合物不仅可通过任何药剂方法所制备，而且所有方法均包括使活性成分与形成一种或多种必需成分的载

体结合的步骤。具体而言,可使用一种或多种生理学上可接受的载体、以常规方式配制用于本发明的药物组合物,所述载体包含有助于将活性化合物加工成药学上可使用的制剂的赋形剂及助剂。适当的配制视所选给药途径而定。

剂型包括片剂、锭剂、分散体、悬浮液、溶液、胶囊剂、贴片、糖浆、酏剂、凝胶剂、粉剂、糊剂、糖锭剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、药膏、洗剂、圆盘剂、栓剂、经鼻或经口喷雾剂、气雾剂及类似剂型。

对于注射,可将本发明的化合物配制于水溶液中,优选配制于生理性兼容缓冲液中(该缓冲液具有或不具有低浓度的界面活性剂或共溶剂)或生理盐水缓冲液中。对于透粘膜给药,可在制剂中使用适于透过屏障的穿透剂。该穿透剂通常在本领域中是已知的。

对于经口给药,可通过将活性化合物与本领域中熟知的药学上可接受的载体组合来配制所述化合物。该载体使得本发明化合物能够被配制成片剂、丸剂、糖锭剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、凝胶剂、糖浆、浆液、悬浮液及类似剂型,以便患者经口摄取。经口使用的药物制剂可如下制备:使用固体赋形剂,若需要则添加其它适当助剂后,任选研磨所得混合物及加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖衣丸核心。适用的赋形剂尤其为填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇、纤维素制备物(诸如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉及马铃薯淀粉)及其它物质,诸如明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。若需要,则可添加崩解剂,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸。亦可使用诸如褐藻酸钠等盐。

为糖衣丸核心提供适当包衣。为此,可使用任选含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液及适当有机溶剂或溶剂混合物的经浓缩的糖溶液。可将染料或颜料添加至片剂或糖衣丸包衣中以便鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

可经口使用的药物组合物包括由明胶制成的推合式胶囊以及由明

胶与增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的密封软胶囊。推合式胶囊可含有与填料(诸如乳糖)、粘合剂(诸如淀粉)和/或润滑剂(诸如滑石粉或硬脂酸镁)及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解于或悬浮于适当液体中,诸如脂肪油、液体石蜡、液体聚乙二醇、十六醇聚氧乙烯醚(cremophor)、甘油单辛酸酯(capmul)、中链或长链单酸甘油酯、二酸甘油酯或三酸甘油酯。亦可将稳定剂添加在这些制剂中。

对于通过吸入给药,用于本发明的化合物可方便地利用加压的包装或喷雾器及适当推进剂(例如,但不限于二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或二氧化碳)以气雾剂喷雾形式来传递。在经加压的气雾剂的情况下,单位剂量可通过提供阀来控制以传递经计量的量。可将用于吸入器或吹入器的(例如)明胶胶囊及药筒配制成含有化合物与适当粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

所述化合物亦可配制成适于肠胃外给药,例如,一次性快速(bolus)注射或连续输注。用于注射的制剂通过添加防腐剂可以单位剂型提供,例如,以安瓿或以多剂量容器提供。该组合物可采取诸如油性或水性介质中的悬浮液、溶液或乳液形式,且可含有制剂物质,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

适于肠胃外给药的药物组合物包括活性化合物的水溶性形式(诸如(不限于)活性化合物的盐)的水溶液。此外,可制备活性化合物于亲脂性介质中的悬浮液。适当亲脂性介质包括脂肪油,诸如芝麻油、合成的脂肪酸酯(诸如油酸乙酯及三酸甘油酯)或诸如脂质体等物质。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液的黏度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。视情况,悬浮液亦可含有适当的稳定剂和/或增加化合物的溶解性以可制备高浓度溶液的物质。

或者,活性成分可为粉末形式以便在使用前与适当介质(例如,无菌无热原水)构成。

亦可使用例如常规的栓剂基质(诸如可可脂或其它甘油酯)将所述化合物配制成直肠用组合物(诸如栓剂或滞留灌肠剂)。

除上述制剂外，所述化合物亦可配制成贮库式制剂。该长效制剂可通过植入(例如，皮下或肌内)或通过肌内注射来给予。对于此给药途径，可将本发明的化合物与适当的聚合物或疏水性物质(例如，于具有药理学上可接受的油的乳液中)一起、与离子交换树脂一起配制或配制成微溶性衍生物(诸如但不限于微溶性盐)。

适于本发明的疏水性化合物的药物载体的非限制实例为包含苯甲醇、非极性表面活性剂、水可混溶有机聚合物及水相的共溶剂系统，诸如 VPD 共溶剂系统。VPD 为 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非极性表面活性剂聚山梨酯 80 及 65% w/v 聚乙二醇 300 于无水乙醇中补足体积的溶液。VPD 共溶剂系统(VPD:D5W)由经 5% 右旋糖水溶液 1:1 所稀释的 VPD 组成。此共溶剂系统可充分溶解疏水性化合物，且全身性给药后其本身产生低毒性。当然，该共溶剂系统的比例可显著修改而无损于其溶解性及毒性特征。此外，共溶剂成分本身可修改，例如，可使用其它低毒性非极性表面活性剂替代聚山梨酯 80；可改变聚乙二醇的部分大小；可将聚乙二醇置换成其它生物兼容性聚合物(例如，聚乙烯吡咯烷酮)，以及可用其它糖或多糖取代右旋糖。

或者，可使用适于疏水性药物化合物的其它传递系统。脂质体及乳液为用于疏水性药物的传递介质或载体的熟知实例。此外，亦可使用某些有机溶剂，诸如二甲基亚砷，但通常以更大毒性为代价。

此外，所述化合物可使用持续释放系统(诸如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半透性基质)传递。各种持续释放物质已形成且为本领域的技术人员所熟知。持续释放胶囊视其化学性质而定可释放化合物历时数周直至超过 100 天。视治疗试剂的化学性质及生物稳定性而定，可使用适于蛋白质稳定的其它策略。

本文中的药物组合物亦可包含适当固体或凝胶相载体或赋形剂。该载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶及聚合物(诸如聚乙二醇)。

本发明的多种 PK 调节性化合物可以生理学上可接受的盐形式提供，其中所主张的化合物可形成带负电荷或带正电荷的物质。化合物

形成带正电荷部分的盐的实例包括但不限于季铵(本文中其它处所定义); 盐, 诸如盐酸盐、硫酸盐、碳酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、乙酸盐及甲磺酸盐(CH_3SO_3), 其中季铵基团中的氮原子为本发明的所选化合物中的已与适当酸反应的氮。本发明化合物形成带负电荷的物质的盐包括但不限于由化合物中的羧酸基与适当碱(例如, 氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钾(KOH)、氢氧化钙($\text{Ca}(\text{OH})_2$)等)反应所形成的钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。

给药

适用于本发明的药物组合物包括其中所含活性成分的量足以达到预定目的(亦即, 调节 PK 活性或治疗或预防 PK 相关障碍)的组合物。

更具体而言, 治疗有效量意指有效预防、减缓或改善疾病障碍状或延长所治疗的受试者的存活期的化合物的量。

测定治疗上有有效的量在本领域技术人员的能力范围内, 尤其根据本文中所提供的详细公开内容。

对于用于本发明方法中的任何化合物, 治疗有效量或治疗有效剂量最初可根据细胞培养测定法估算。接着, 可配制用于动物模型的剂量以便获得循环浓度范围, 其包括如在细胞培养中所测定的 IC_{50} (亦即, 测试化合物达到 c-Met 活性最大抑制的二分之一的浓度)。接着可利用该信息更准确确定适用于人类的剂量。

本文所述的化合物的毒性及治疗功效可于细胞培养或实验动物中、通过标准药物程序测定, 例如, 通过测定本发明化合物的 IC_{50} 与 LD_{50} (两者在本文中的其它处均有论述)。可利用获自这些细胞培养测定法及动物研究的数据配制适用于人类的剂量范围。此剂量可视所用剂型及所利用的给药途径而变。适当的配方、给药途径及剂量可由个别医师考量患者病况后加以选择。(参见, 例如, Fingl 等人, 1975, 于“The Pharmacological Basis of Therapeutics”第 1 章第 1 页)。

给药量及间隔时间可经个体化调整以提供足以维持激酶调节效应的活性物质的血浆水平。这些血浆水平称为最低有效浓度(MEC)。各种化合物的 MEC 大小不等, 但可根据体外数据估算, 例如, 可利用

本文中所述的测定法确定达到激酶的 50-90%抑制所必需的浓度。达到 MEC 所必需的剂量视个体特征及给药途径而定。可利用 HPLC 测定法或生物测定法测定血浆浓度。

给药间隔时间亦可利用 MEC 值确定。应使用可使血浆水平维持比 MEC 高 10%-90%倍、优选 30%倍至 90%倍之间且最优选 50%倍至 90%倍之间的方案给予化合物。目前，式 I 化合物的治疗有效量的范围可为约每天 10 mg/m² 至 1000 mg/m²，更优选为每天 25 mg/m² 至 500 mg/m²。

在局部给药或选择性吸收的情况下，药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关，且可利用本领域中已知的其它程序确定正确的给药量及间隔时间。

当然，给予的组合物的量视所治疗的受试者、病痛的严重程度、给药方式、处方医师的判断等而定。

包装

若需要，所述组合物可提供于药包或分配装置(诸如获 FDA 批准的药剂盒)中，该药包或分配装置可含有一个或多个含有活性成分的单位剂型。药包例如可包含金属箔或塑料箔，诸如泡眼包装。药包或分配装置可随附给药说明书。药包或分配器亦可以管理药品制造、使用或销售的政府机构所规定的形式随附与容器相连的须知单，此须知单应反映用于人类或兽医学给药的组合物形式已获该机构批准。该须知单例如可为获美国食品与药物管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 批准的处方药物标签或获批准的药品说明书。包含配制于相容药物载体中的本发明化合物的组合物亦可制备、置于适当容器中且标明治疗所适应的病状。标签上所显示的适用病状包括治疗肿瘤、抑制血管生成、治疗纤维化、糖尿病等。

具体实施方式

可根据下述一般方法 1-39 制备本发明的化合物。本领域的技术人员应了解本发明不受以下以便方法限制。可对确切的溶剂、条件及试

剂及量作出修改而无不利效果。将本发明的具体实施方案总结于下文表 1 及表 2 中。实施例 174 及 175 以及实施例 176 及 177 为单一对映异构体。然而, 未测定确切的立体化学构型。

粉末 X 射线衍射法(PXRD): 根据以下方案收集图 1 中所示的 PXRD 数据。将样品(2 mg)置于显微镜载玻片上。接着将该样品置于装配有 GADDS 检测器的 Discover D8 (Bruker AXS Instruments)中。该系统使用维持在 40 kV 及 40 mA 的铜 X 射线源以提供 1.5406 埃(angstrom)的 $\text{Cu}\alpha_1$ 发射。利用双帧获取, 以 60.1 秒/帧收集 4 至 $40^\circ 2\theta$ 的数据。衍射峰通常以 ± 0.1 度(2θ)的误差测量。

缩略语:

DCM: 二氯甲烷(亦称氯化亚甲基)

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

HPLC: 高效液相色谱法(亦称高压液相色谱法)

AcOH: 乙酸

HATU: 2-(7-氯杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基尿
鎓(uronium)六氟磷酸盐

DME: 二甲醚

EtOAc: 乙酸乙酯

n-BuOH: 正丁醇

ACN: 乙腈

MeOH: 甲醇

DMSO: 二甲亚砜

TEA: 三乙胺

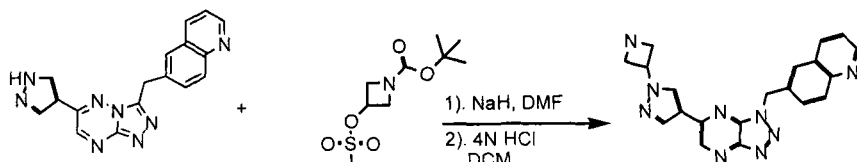
NMP: N-甲基-2-吡咯烷酮

THF: 四氢呋喃

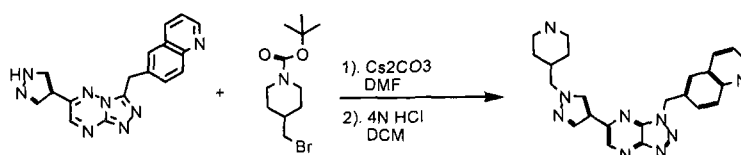
DMAC: 二甲基乙酰胺

CDMT: 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪

TFA: 三氟乙酸

DIPEA: 二异丙基乙胺**方法 1:**

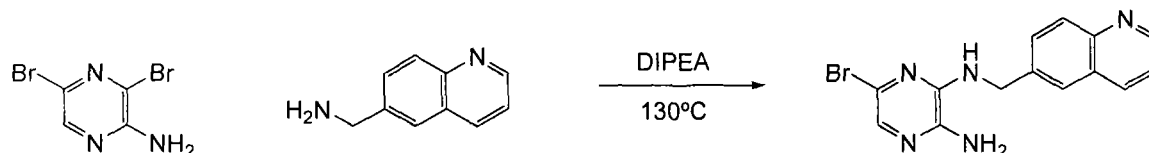
将 NaH (95%, 0.007 g, 0.26 mmol) 在氮气氛下添加至 6-((6-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b][1,2,4]三嗪-3-基)甲基)喹啉(0.05 g, 0.15 mmol) 于 DMF (2 ml) 中的经搅拌的溶液中, 将溶液搅拌 30 分钟, 接着添加 3-(甲基磺酰基氧基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.047 g, 0.18 mmol), 将混合物搅拌 24 小时, 通过制备型 HPLC 纯化, 冻干后得到一种固体, 将此固体溶于 DCM (2 ml) 中, 在室温下添加 4 N HCl (2 ml), 搅拌 6 小时, 除去溶剂, 将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到固体 6-((6-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(25 mg), 收率 34%。

方法 2:

将 6-((6-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b][1,2,4]三嗪-3-基)甲基)喹啉(0.05 g, 0.15 mmol) 及 4-(溴甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.052 g, 0.18 mmol) 于 DMF (2 ml) 中搅拌, 添加 Cs₂CO₃ (0.101 g, 0.3 mmol), 将混合物在室温下搅拌 24 小时, LCMS 检查反应完成, 除去溶剂, 将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 冻干后得到一种固体, 将此固体溶于 DCM (2 ml) 中, 在室温下添加 4 N HCl (1 ml), 搅拌 6 小时, 除去溶剂, 将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到固体 6-((6-(1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(45

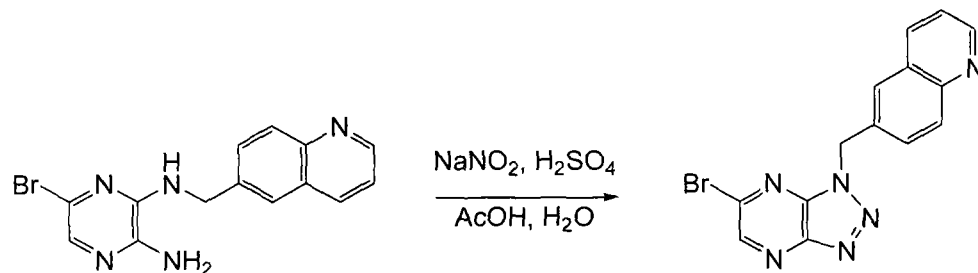
mg), 收率 56.2%。

方法 3:



6-溴- N^2 -(喹啉-6-基甲基)吡嗪-2,3-二胺: 喹啉-6-基甲胺(13 g, 82 mmol)、3,5-二溴吡嗪-2-胺(21 g, 82 mmol)与二-异丙基乙基胺(16 mL, 89 mmol)的混合物加热至 130°C 历时五小时。将反应物用二氯甲烷:乙醇(9:1)稀释且将所得悬浮液过滤。将沉淀物依序用水及醚洗涤且风干以形成 6-溴- N^2 -(喹啉-6-基甲基)吡嗪-2,3-二胺(13 g, 49%)。

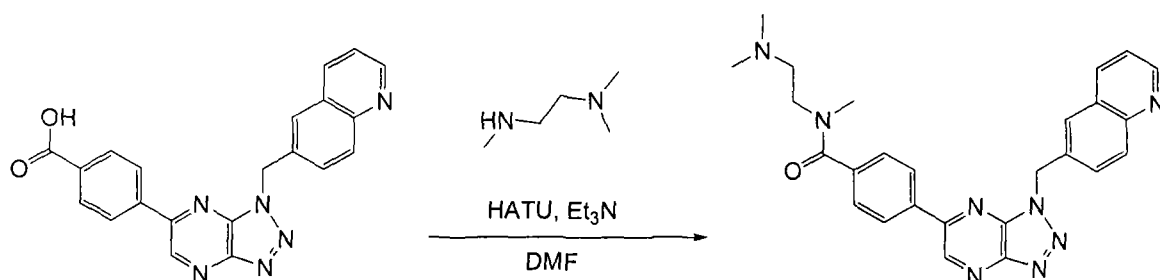
方法 4:



6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉: 经 15 分钟将 H_2O (12 mL)中的 NaNO_2 (4.0 g, 58 mmol)逐滴添加至 6-溴- N^2 -(喹啉-6-基甲基)吡嗪-2,3-二胺(16 g, 48 mmol)、 AcOH (97 mL)与 H_2O (97 mL)的 6°C 混合物。1.5 小时后, 逐滴添加浓硫酸与水(6 mL)的 1:1 混合物。1.5 小时后, 添加 H_2O (2 mL)中的 NaNO_2 (0.5 g, 7 mmol)及浓硫酸与水(5 mL)的 1:1 混合物。将反应物温至室温过夜。将反应物再冷却于冰浴中且在 1.5 小时期间内, 添加浓硫酸与水(30 mL)的 1:1 混合物及 H_2O (5 mL)中的 NaNO_2 (1.5 g, 22 mmol)。逐滴添加 3.75 M NaOH 水溶液(210 mL)且将所得悬浮液过滤。将沉淀物依序用水及醚洗涤, 接着悬浮于二氯甲烷:乙醇(1:1)中且过滤。将滤液依序用 1 M Na_2CO_3 水溶液及盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且通过旋转蒸发法浓缩以

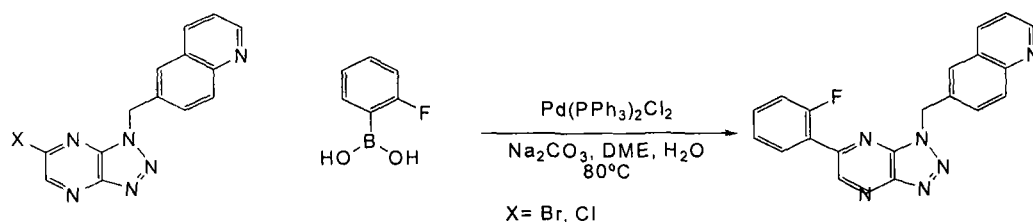
得到 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(9.6 g, 58%)。

方法 5:



N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺: 将 HATU(82 mg, 0.22 mmol)添加至 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酸(75 mg, 0.20 mmol)、N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(22 mg, 0.22 mmol)与三乙胺(0.060 mL, 0.43 mmol)于 DMF(2.0 mL)中的混合物。搅拌 18 小时后,将反应物分配于二氯甲烷:乙醇(9:1)与水之间。将有机层分离,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤且通过旋转蒸发法浓缩以形成 108 mg 粗物质。将此物质通过制备型 HPLC 纯化以得到 N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺(54 mg, 收率 48%)。

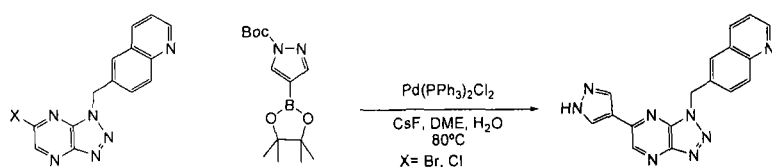
方法 6:



6-((2-氟苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基喹啉: 通过在氩气中鼓泡 10 分钟来将 DME(3.0 mL)与 1 M Na₂CO₃ 水溶液(0.88

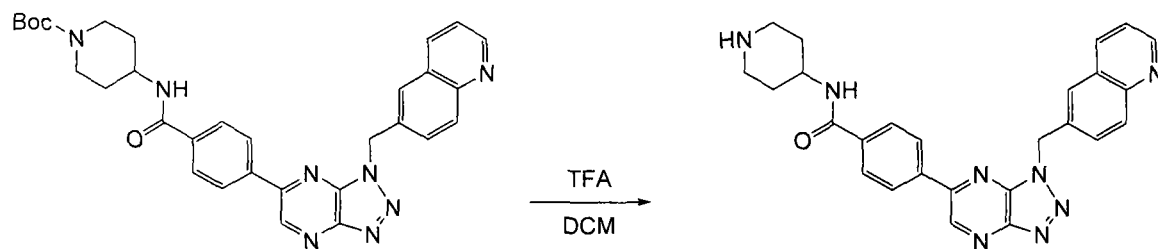
mL)的混合物除气。将混合物通过注射器转移至含有 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(100 mg, 0.29 mmol), 2-氟苯基硼酸(45 mg, 0.32 mmol)及 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6.2 mg, 0.01 mmol)的小瓶中。将小瓶盖紧且加热至 80℃ 历时 3.5 小时。将粗反应混合物用二氯甲烷稀释, 接着用水洗涤。将二氯甲烷经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且通过旋转蒸发法来浓缩。使用乙酸乙酯及二氯甲烷进行梯度洗脱、通过柱色谱法纯化残余物, 以形成 6-((6-(2-氟苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(77 mg, 74%)。

方法 7:



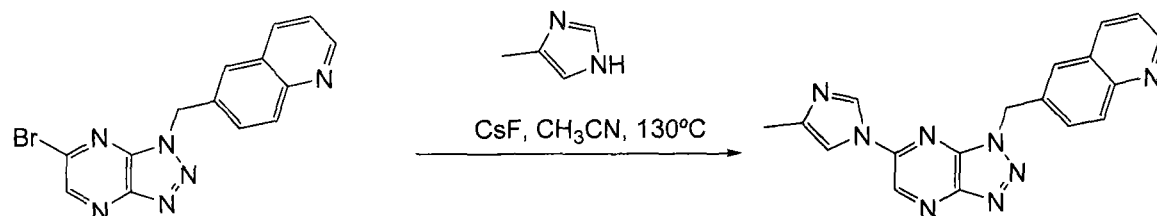
6-((6-(1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉: 通过在氩气中鼓泡 10 分钟来将 DME(3.0 mL)与 1 M CsF 水溶液(0.88 mL)的混合物除气。将混合物通过注射器转移至含有 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(100 mg, 0.29 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(95 mg, 0.32 mmol)及 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6.1 mg, 0.01 mmol)的小瓶中。将小瓶盖上且加热至 80℃ 历时 16 小时。将水(5 mL)添加至粗反应混合物中且将所得悬浮液过滤。将沉淀物用水洗涤且风干。使用甲醇及二氯甲烷进行梯度洗脱、通过柱色谱法纯化沉淀物, 以形成 6-((6-(1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(60 mg, 62%)。

方法 8:



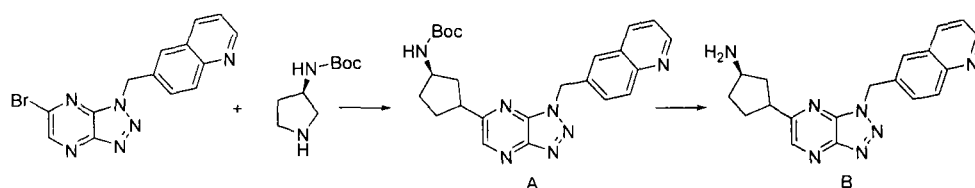
N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺: 将三氟乙酸(0.33 mL, 4.2 mmol)添加至 4-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(72 mg, 0.13 mmol)于 DCM(1.0 mL)中的溶液中。96 小时后, 将反应物通过旋转蒸发法浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到 N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺(7 mg, 收率 25%)。

方法 9:



6-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉: 将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(50 mg, 0.15 mmol)、4-甲基-1H-咪唑(36 mg, 0.44 mmol)与 CsF(25 mg, 0.16 mmol)于乙腈(1.45 mL)中的混合物在微波中加热至 160°C 历时 20 分钟。将反应物用水(5 mL)稀释且将所得悬浮液过滤。将沉淀物用水洗涤且接着使用甲醇及二氯甲烷进行梯度洗脱、通过柱色谱法纯化, 以形成 6-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(28 mg, 收率 56%)。

方法 10:



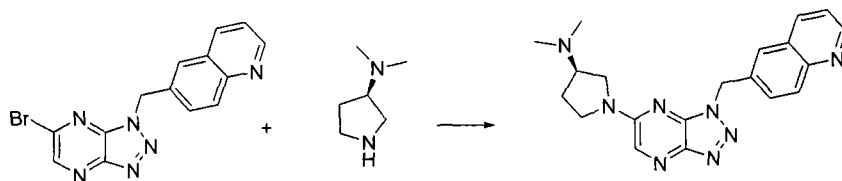
步骤 1:

将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(200 mg, 0.5862 mmol)、碳酸钾(243 mg, 1.76 mmol)及(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(218 mg, 1.17 mmol)于 2-丙醇(6 mL)中的混合物在微波中、在 80℃加热 20 分钟。将混合物冷却且通过过滤收集固体,接着使用氯仿/乙酸乙酯(25-75%)洗脱、通过急骤色谱法纯化,以形成所要产物 A(239 mg, 91%)。

步骤 2:

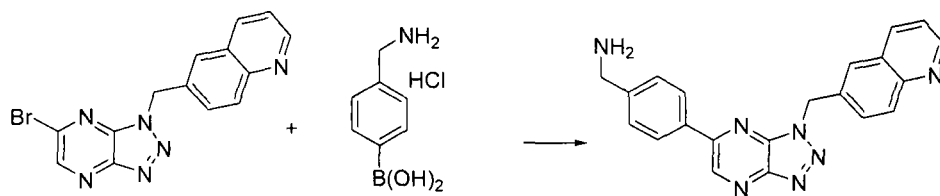
将盐酸(4 N 于二噁烷中, 560 μ L, 2.24 mmol)添加至(1R)-3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯 A(100 mg, 0.224 mmol)于二氯甲烷(2.2 mL)中的溶液中。在室温下搅拌 6 小时后,将反应用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠(约 5 mL)猝灭。将有机层分离且浓缩以形成所要产物 B(65 mg, 84%)。

方法 11:



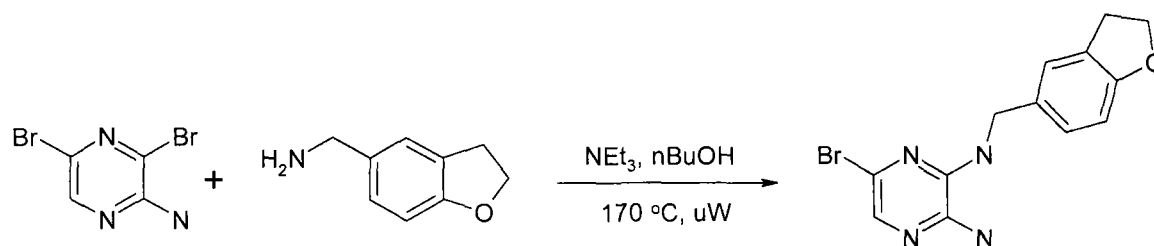
将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(50 mg, 0.15 mmol)、碳酸钾(81 mg, 0.59 mmol)及(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(50 mg, 0.44 mmol)于 2-丙醇(1.5 mL)中的混合物在微波中、在 60℃加热 10 分钟。将混合物过滤且将滤液浓缩。将残余物用氯仿/甲醇中的 7 N 氨(0.1-3.5%)洗脱、通过急骤色谱法纯化,继之用氯仿/甲醇(1-7%)洗脱、通过第二柱色谱法纯化,以形成所要产物(21 mg, 36%)。

方法 12:



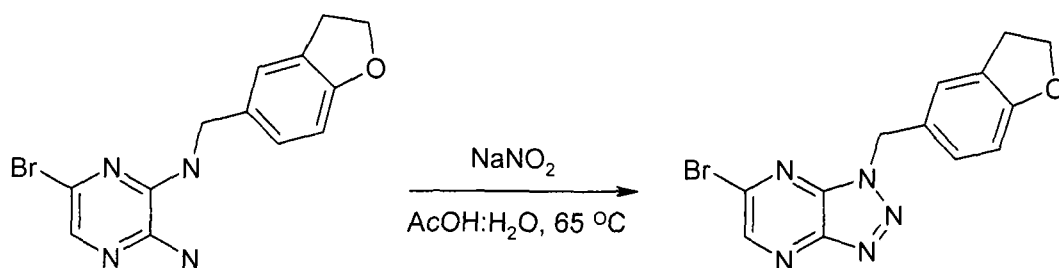
交替使用真空与氮气将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(50 mg, 0.15 mmol)、(4-氨基甲基苯基)硼酸盐(30 mg, 0.16 mmol)、1 M 碳酸钠(601 μ L)于二甲氧基甲烷(1.5 mL)中的溶液除气(3 次), 接着添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 且将混合物加热至 80 $^\circ\text{C}$ 历时 1.5 小时。将反应物冷却至室温且添加水并搅拌。滤出固体, 接着溶于含有约 5 滴 TFA 的二氯甲烷(20 mL)中。将溶液浓缩, 且用氯仿/甲醇中的 7 N 氨(0.5-7%)洗脱、通过急骤色谱法纯化残余物, 以形成所要产物(26 mg, 48%)。

方法 13:



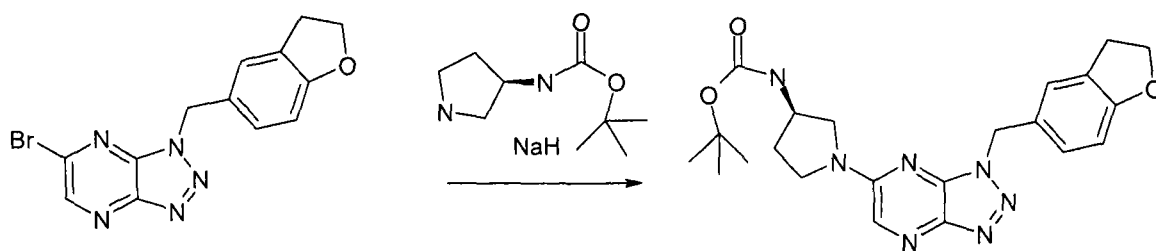
将 3,5-二溴-吡嗪-2-基胺(2.0g, 7.9 mmol)、C-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-甲胺盐酸盐(2.36 g, 12.7 mmol)、三乙胺(2.22 mL, 15.8 mmol)及 n-BuOH(6 mL)添加至微波容器中。将反应悬浮液在 170 $^\circ\text{C}$ 照射 3 小时。真空移除 nBuOH。将 EtOAc(20 mL)添加至粗混合物中且用水(20 mL)洗涤。再萃取水层(3 $\times$ 20 mL)。将有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩且通过 EtOAc:己烷(1:1)、通过硅胶色谱法纯化, 以得到 6-溴-N²-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-吡嗪-2,3-二胺(2.11 克, 84%收率)。

方法 14:



将 NaNO_2 (2.12 g, 31.2 mmol) 于水 (5 mL) 中的溶液添加至 6-溴- N^2 -(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-吡嗪-2,3-二胺 (1.0 g, 3.12 mmol) 于 $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ (8 mL:8 mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时且接着在 65°C 加热 16 小时。除去溶剂且接着添加 EtOAc (20 mL) 及水 (20 mL)。用 EtOAc (3×20 mL) 萃取水层。将合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥，浓缩且通过 EtOAc :己烷、通过硅胶色谱法纯化，以产生 6-溴-1-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪 (543 mg, 52% 收率)。

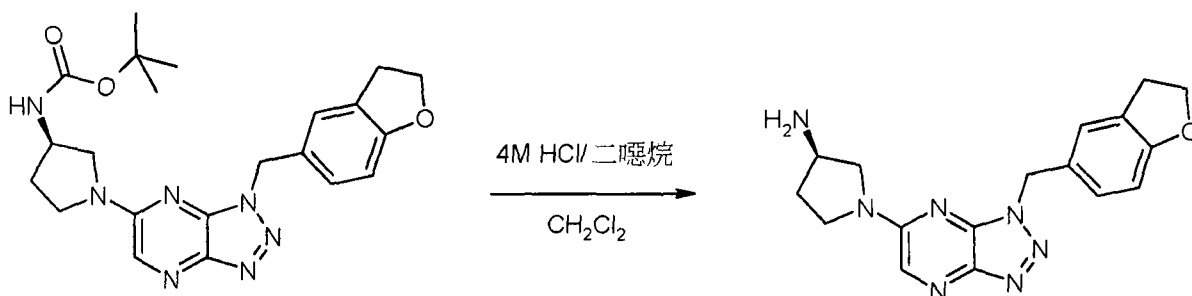
方法 15:



将 NaH (7 mg, 0.18 mmol, 油中的 60%) 添加至 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯 (37 mg, 0.165 mmol) 于无水 DMF (2 mL) 中的溶液中。将溶液在 23°C 搅拌 15 分钟。添加 6-溴-1-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪 (50 mg, 0.15 mmol) 且将反应溶液在 100°C 微波辐射 30 分钟。添加水 (10 mL) 且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取水层。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥，且浓缩，以产生 {(R)-1-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡咯烷

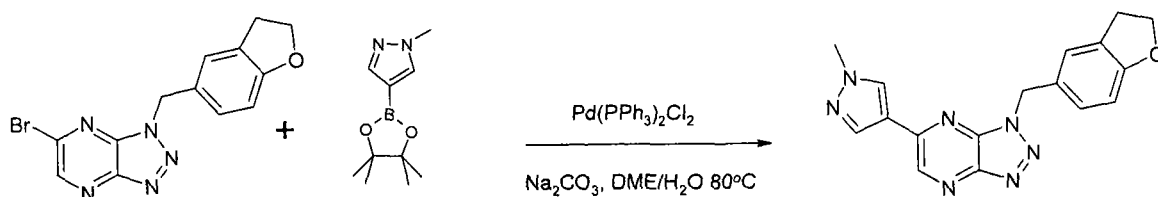
-3-基}-氨基甲酸叔丁酯(67 mg, 99%收率)。

方法 16:



将 4 M HCl/二噁烷(2 mL)逐滴添加至{(R)-1-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯(67 mg, 0.15 mmol)于 CH_2Cl_2 (10 mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌 2 小时。将有机层倾析,且将粗固体用具有 0.1% 乙酸的乙腈-水洗脱、通过反相制备型 HPLC 纯化,以产生 61 mg 为乙酸盐的(R)-1-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡咯烷-3-基胺(99%收率)。

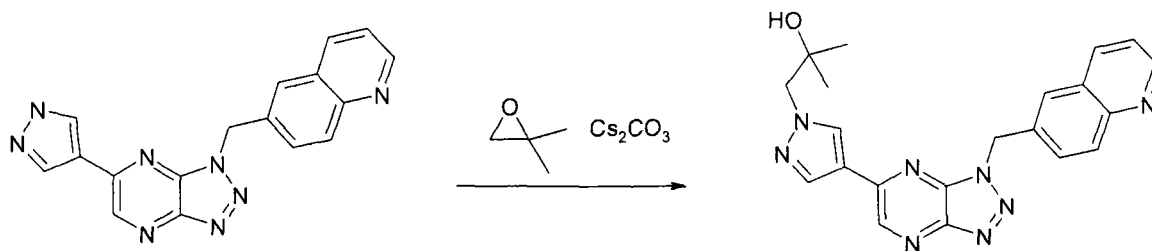
方法 17:



将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0.008 mmol)添加至 6-溴-1-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪(50 mg, 0.15 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(34 mg, 0.165 mmol)及碳酸钠(48 mg, 0.45 mmol)于 DME/水(4 mL/1 mL)中的溶液中,该溶液已经 N_2 除气。将反应溶液再用 N_2 除气且在 80°C 搅拌 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩,且用具有 0.1% 乙酸

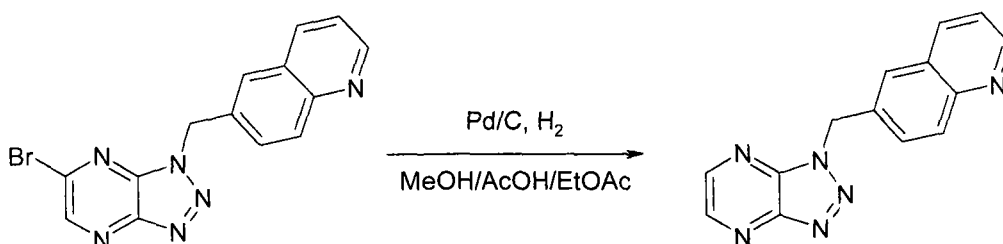
的乙腈-水洗脱、通过反相制备型 HPLC 纯化, 以得到 1-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪(12 mg, 24%收率)。

方法 18:



将 2,2-二甲基-环氧乙烷添加至 6-[6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉(50 mg, 0.15 mmol)及 Cs_2CO_3 (50 mg, 0.15 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将反应物在 80℃ 搅拌 16 小时。接着将反应物用具有 0.1% 乙酸的乙腈-水洗脱、通过反相制备型 HPLC 纯化, 以产生 2-甲基-1-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-丙-2-醇(13 mg, 22%收率)。

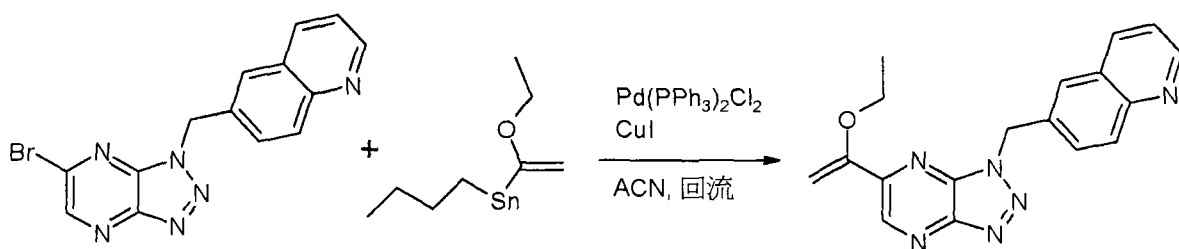
方法 19:



将 6-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹啉(200 mg, 0.586 mmol)于 MeOH(10 mL):AcOH(1 mL):EtOAc(1 mL)中的溶液用氮气除气 3 次。将 Pd/C(20 mg)添加至此溶液中。通过注射器添加含有氢气的气球且将反应物在室温下搅拌 18 小时。反应不完全, 且再添

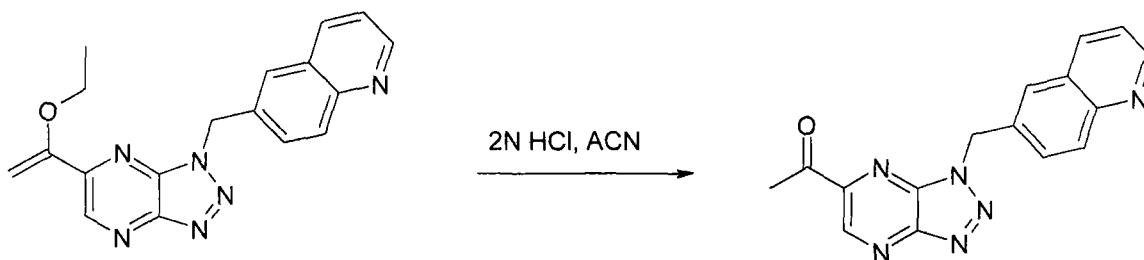
加 Pd/C (20 mg), 且在室温下搅拌 18 小时。当 LCMS 显示 1:1 的比率(产物:原料)时, 中止反应。将反应物经硅藻土过滤且用 EtOAc(50 mL)洗涤。将滤液浓缩且通过 EtOAc:己烷、通过 Biotage 硅胶柱色谱法加以纯化, 以得到 30 mg 产物 6-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基-喹啉(20%收率)。

方法 20:



将 Pd(PPh₃)₂Cl₂(205 mg, 0.293 mmol)、CuI(167 mg, 0.879 mmol)及丁基-(1-乙氧基-乙烯基)-锡烷(5.9 mL, 17.59 mmol)添加至 6-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹啉(2 g, 5.86 mmol)于 ACN(47 mL)中的溶液(用氮气除气 3 次)中。将反应物回流 4 小时直至 LC-MS 显示完全产物为止。将反应物经硅藻土垫过滤且用乙醚(100 mL)洗涤。将溶液用水(1×50 mL)洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥且浓缩。将粗产物通过 EtOAc:己烷、通过硅胶柱色谱法加以纯化, 以得到 1.05 g 产物 6-[6-(1-乙氧基-乙烯基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉(55%收率)。

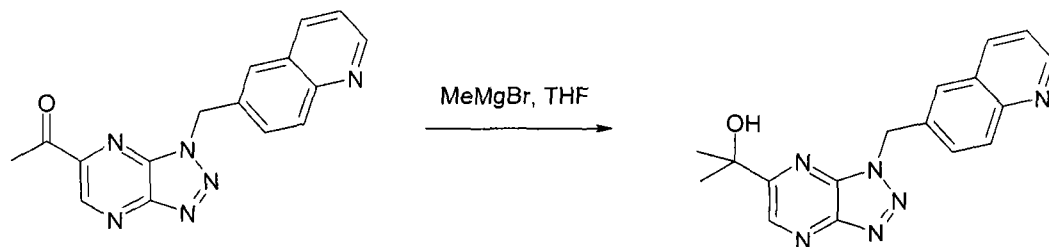
方法 21:



将 2 N HCl 逐滴添加至 6-[6-(1-乙氧基-乙烯基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉(1.0 g, 3.00 mmol)于 ACN(50 mL)中的溶

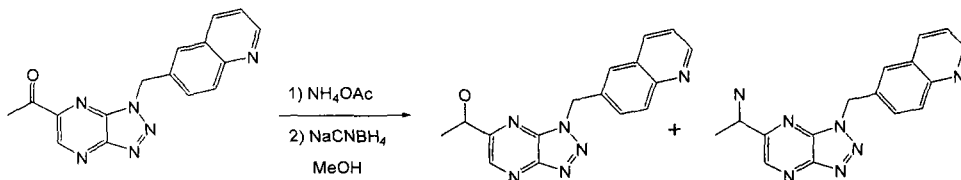
液中。将反应物回流 1 小时且接着用 NaHCO_3 中和。将溶液用 EtOAc ($3 \times 100 \text{ mL}$) 萃取以得到产物 1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙酮(950 mg, 99%收率)。

方法 22:



将 MeMgBr (0.260 mL, 0.362 mmol, 1.4 M 于甲苯/ THF 中) 在 0°C 添加至 1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙酮 (100 mg, 0.33 mmol) 于 THF 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌 16 小时。LC-MS 显示 1:1 比率(酮:醇), 因此可添加另一当量的 MeMgBr 且将反应物再搅拌 16 小时。将粗反应物浓缩且用具有 0.1% 乙酸的 $\text{ACN-H}_2\text{O}$ 洗脱、通过反相 C-18 制备型 HPLC 纯化, 以得到 2-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-丙-2-醇 (4 mg, 4% 收率)。

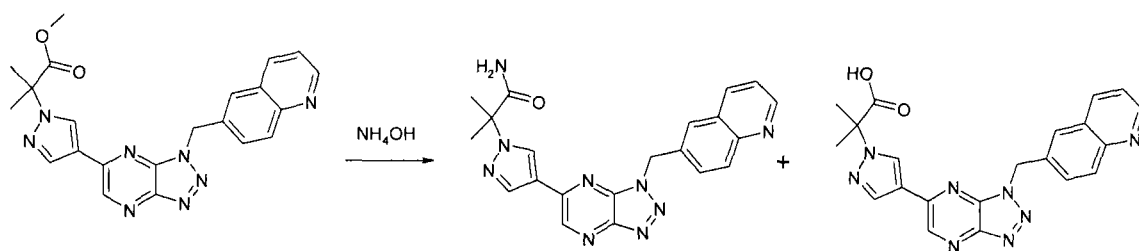
方法 23:



将乙酸铵 (76 mg, 0.987 mmol) 添加至 1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙酮 (150 mg, 0.493 mmol) 于 MeOH (5 mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌 2 小时。添加氰基硼氢化钠 (62 mg, 0.987 mmol) 且将反应物加热至 70°C 历时 16 小时。

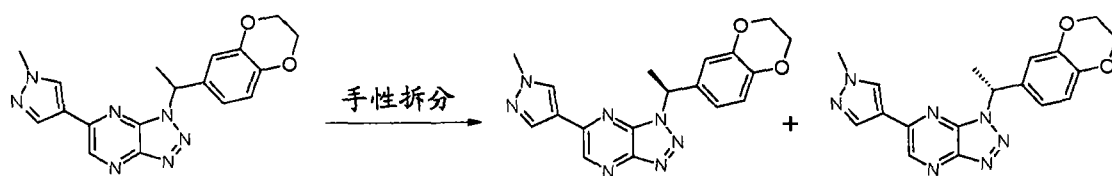
LC-MS 显示醇与胺的约 1:1 比率。将反应物浓缩且用具有 0.1% 乙酸的 ACN-H₂O 洗脱、通过反相 C-18 制备型 HPLC 纯化, 以得到 1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3 三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙醇(70 mg)及 1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙胺(20 mg)。

方法 24:



将 2-甲基-2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡啶-1-基]-丙酸甲酯(50 mg, 0.116 mmol)于氢氧化铵(2 mL)中的悬浮液在 100℃、在微波中照射 30 分钟以得到伯酰胺及羧酸(1:1 比率)。将反应物浓缩且通过 Dioxnax HPLC 纯化以得到 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡啶-1-基]-异丁酰胺(20 mg)及 2-甲基-2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡啶-1-基]-丙酸(25 mg)。

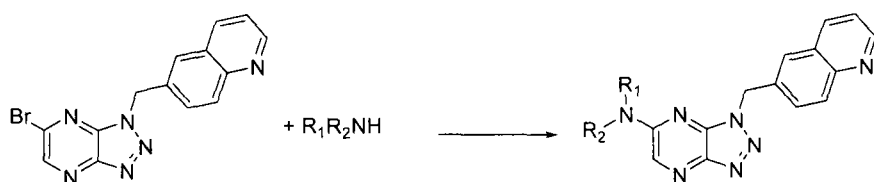
方法 25:



将外消旋的 1-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪用 50% MeOH 以 2.5 μ L/min 的流速洗脱、通过手性柱(Chiralpak IA 4.6 x 250 mm 5 μ 柱)纯化, 以得到在二氯甲烷(5.6 mg/mL)中具有 0.146° 旋光度的

1-[(S)-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪及在二氯甲烷(9.32 mg/mL)中具有 0.26° 旋光度的 1-[(R)-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪。

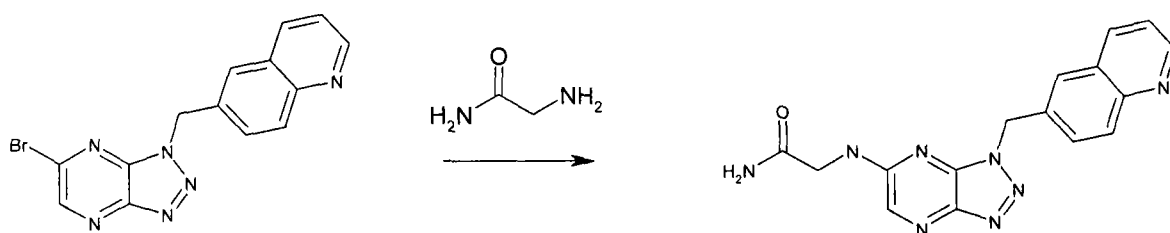
方法 26:



在手套箱中，将以下物质添加至 2.0 mL Personal Chemistry Microwave 反应管中：一个三角形搅棒，适当异质卤化物（heterohalide）于 NMP 中的溶液(320 μ L, 80 μ mol, 1.0 当量, 0.25 M)，于 NMP 中的适当胺(640 μ L, 160 μ mol, 2.0 当量, 0.25 M)及 TEA 于 NMP 中的溶液(240 μ L, 120 μ mol, 1.5 当量, 0.5 M)。将微波管用隔膜帽密封，且在手套箱外部，将仲胺的反应混合物于 Personal Chemistry 微波合成器中、在 80 $^\circ$ C 加热 15 分钟且将伯胺的反应混合物于 Personal Chemistry 微波合成器中、在 80 $^\circ$ C 加热 45 分钟。将反应混合物移入 10 $\times$ 75 mm 试管中。将微波管用 DMF(0.5 mL)洗涤且将 DMF 洗液与最初所转移的物质组合。除去溶剂且将残余物于 DMSO 中重构。

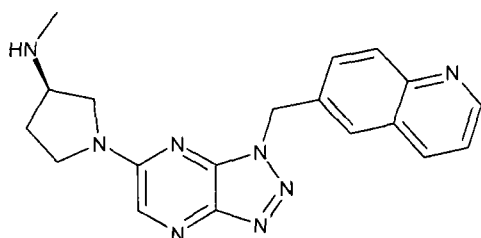
方法 27:

合成 N-2-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]甘氨酸酰胺

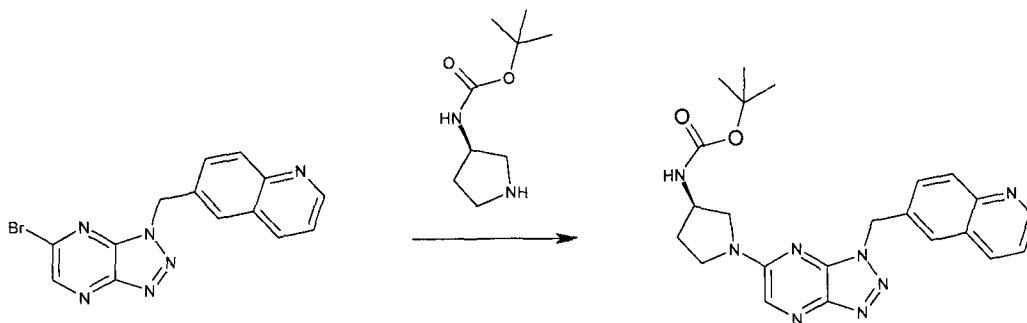


将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(100, 0.293)、三乙胺(123 μ L, 0.879 mmol)、氨基乙酰胺盐酸盐(49 mg, 0.44 mmol)于 2-丙醇(3.0 mL)中的混合物在微波中、在 100℃加热 10 分钟, 接着在 120℃加热 10 分钟。将反应混合物用二氯甲烷稀释且过滤。使用 Horizon 纯化系统, 将沉淀物用氯仿/甲醇中的 7 N 氨(0.1-10%)洗脱、通过 12M 柱急骤色谱法加以纯化, 以形成标题化合物(20 mg, 20%)。

合成(3R)-N-甲基-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-胺。



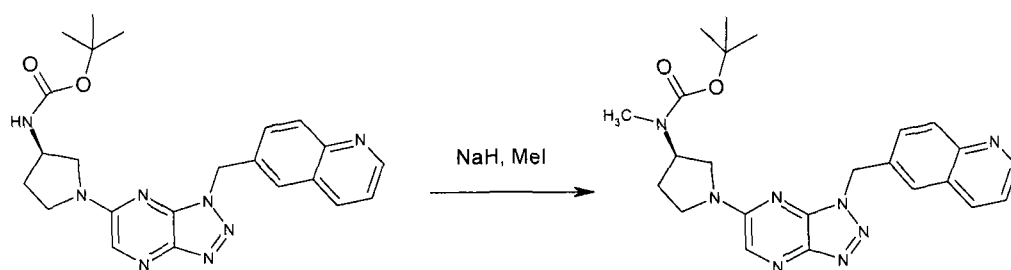
步骤 1:



将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(200 mg, 0.586 mmol)、碳酸钾(243 mg, 1.76 mmol)及(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(218 mg, 1.17 mmol)于 2-丙醇(6.0 mL)中的混合物在微波中、在 80℃加热 20 分钟。将混合物冷却, 且通过过滤收集固体, 接着用氯仿/乙酸乙酯(25-75%)洗脱、使用 Horizon 纯化系统通过急骤色谱法纯化, 以形成(R)-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(239 mg, 91%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 1.88-1.99 (m, 1 H) 2.10-2.22 (m, 1 H) 3.44 (dd, $J=11.49, 4.42$ Hz, 1 H) 3.61-3.73 (m, 3 H) 4.12-4.23 (m, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 7.27 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.76 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.33-8.38 (m, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H).

步骤 2:

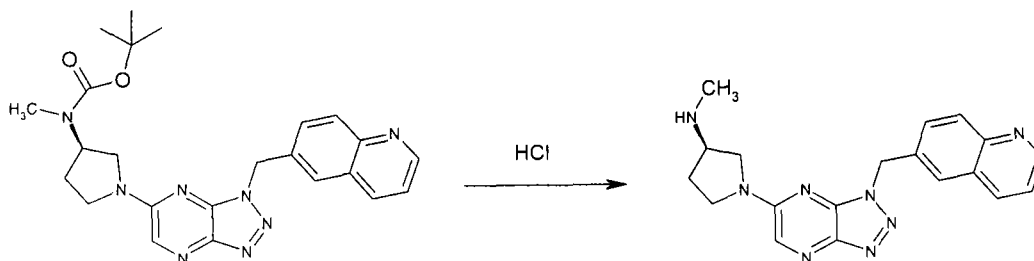


将氢化钠(于矿物油中的 60%分散体, 15 mg, 0.37 mmol)添加至(R)-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(111 mg, 0.249 mmol)于四氢呋喃(2.0 mL)中的冷溶液(0℃)中。在 0℃ 30 分钟后, 经 15 分钟逐滴添加甲基碘(23 μL , 0.37 mmol)于四氢呋喃(0.5 mL)中的溶液。当冰浴融化时, 将反应混合物温至室温, 搅拌过夜, 接着通过添加水(1.0 mL)猝灭。真空移除四氢呋喃且将剩余水溶液用乙酸乙酯(100 mL)稀释。将有机溶液用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤且浓缩。将粗产物用氯仿/丙酮(2-20%)洗脱、使用 Horizon 纯化系统通过 25S 柱急骤色谱法加以纯化, 以形成甲基{(3R)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(104 mg, 91%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 2.14-2.23 (m, 1 H) 2.23-2.32 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.49 (m, 1 H) 3.54-3.64 (m, 1 H) 3.80-3.90 (m, 2 H) 4.95 (brm, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 7.44 (dd, $J=8.08, 4.29$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.13 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.92 (dd, $J=4.17,$

1.39 Hz, 1 H)。

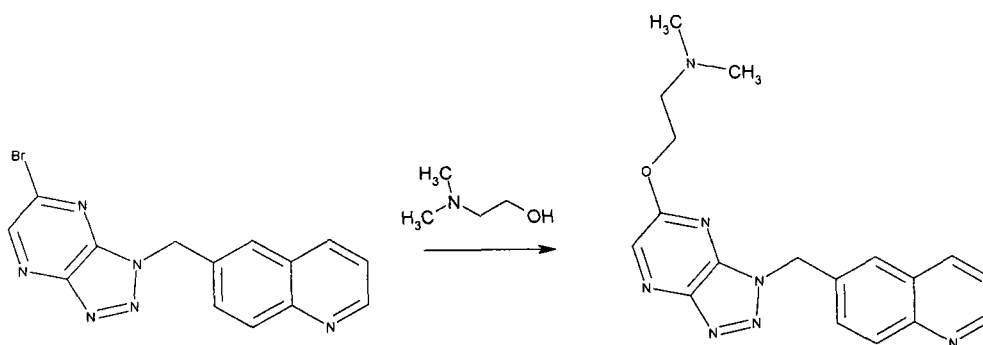
步骤 3:



将盐酸(4 N 于二噁烷中, 1.10 mL, 4.39 mmol)添加至甲基{(3R)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(101 mg, 0.219 mmol)于二氯甲烷(2.2 mL)中的冷溶液(0℃)中。当冰浴融化时, 将反应混合物温至室温, 搅拌 3 小时, 接着用二氯甲烷(20 mL)稀释。将有机溶液用饱和碳酸氢钠(5 mL)洗涤且分离。将水溶液用二氯甲烷(3×20 mL)萃取且将有机物组合且浓缩。将粗产物用氯仿/甲醇中的 7 N 氨(0.1-3.5%)洗脱、使用 Horizon 纯化系统通过 12M 柱急骤色谱法加以纯化, 以形成为游离碱的标题化合物, 将其转化为二盐酸盐(56 mg, 63%)。

方法 28:

合成 N,N-二甲基-2-[[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氧基]乙胺。

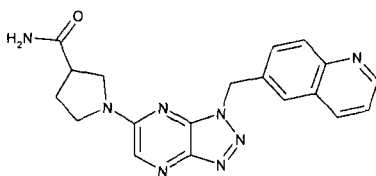


将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(100, 0.293)、三乙胺(123 μ L, 0.879 mmol)、N,N-二甲基乙醇胺(959 μ L, 0.586

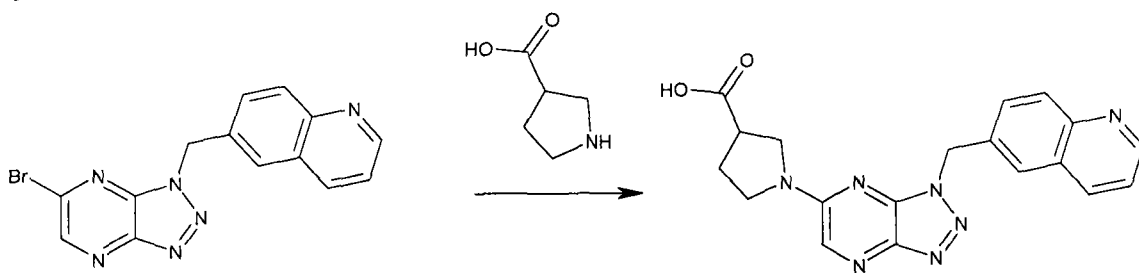
mmol)于正丁醇(3.0 mL)中的混合物在微波中、在 120℃加热 20 分钟,接着浓缩。使用 Horizon 纯化系统,将粗产物用氯仿/甲醇中的 7 N 氨(0.1-5%)洗脱、通过 25S 柱急骤色谱法加以纯化,以形成标题化合物(75 mg, 74%)。

方法 29:

合成 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-甲酰胺



步骤 1:

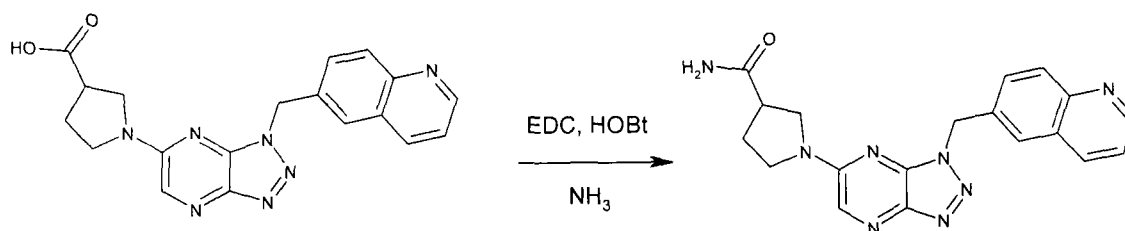


将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(350 mg, 1.03 mmol)、碳酸钾(436 mg, 3.16 mmol)及 3-吡咯烷甲酸(236 mg, 2.05 mmol)于正丁醇(10.0 mL)中的混合物在微波中、在 120℃加热 60 分钟。将反应混合物冷却至室温,过滤,用乙酸乙酯冲洗,且将滤液浓缩。将粗产物用含有 0.1%乙酸/甲醇(0.5-7%)的氯仿洗脱、使用 Horizon 纯化系统通过 25S 柱急骤色谱法加以纯化,以形成 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-甲酸(152 mg, 39%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.72-2.81 (m, 1 H) 2.81-2.91 (m, 1 H) 3.77-3.87 (m, 1 H) 4.12-4.31 (m, 2 H) 4.32-4.44 (m, 2 H) 6.51 (s, 2 H) 8.12 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 8.35 (dd, $J=8.84, 2.02$

Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.59 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 8.95 (dd, $J=8.34, 1.01$ Hz, 1 H) 9.48 (dd, $J=4.17, 1.64$ Hz, 1 H) 12.97 (s, 1 H)。

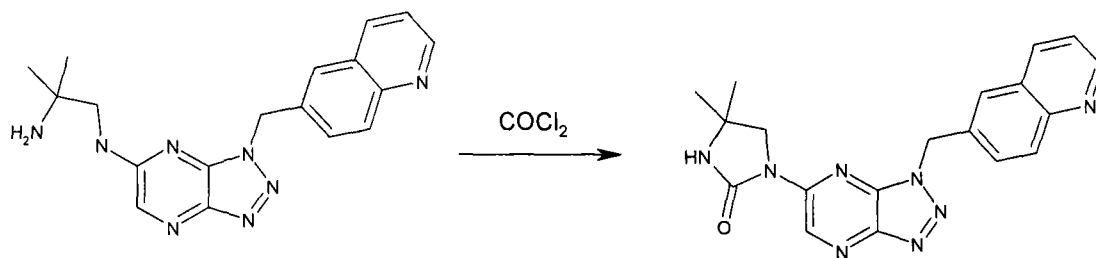
步骤 2:



相继将 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(132 mg, 0.690 mmol)、N-甲基吗啉(159 μ L, 1.31 mmol)添加至 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-甲酸(143 mg, 0.328 mmol)及 1-羟基苯并三唑水合物(93 mg, 0.69 mmol)于 DMF(4.0 mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 4 小时, 接着添加氨(7 N 于甲醇中, 234 μ L, 1.64 mmol)且将反应物搅拌过夜。再向反应物中添加 1-羟基苯并三唑水合物、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐及 N-甲基吗啉, 且将溶液在室温下搅拌 1 小时, 接着添加氨(0.5 N 于二噁烷中)。6 小时后, 将溶液用甲基叔丁基醚(100 mL)稀释且将有机溶液用饱和碳酸氢钠(2 $\times$ 20 mL)及盐水(20 mL)洗涤。将经组合的水层组合且冻干。将所得固体于 1:1 甲醇:氯仿中制成浆液, 过滤且浓缩滤液。使用 Horizon 纯化系统, 将粗产物用氯仿/7 N 甲醇氨(0.1-6%)洗脱、通过 40S 柱急骤色谱法加以纯化, 以形成为外消旋混合物的标题化合物(86 mg, 70%)。将混合物通过 SCF 色谱法加以分离以形成 100% ee 的绝对映异构体(峰 1: 37%; 峰 2: 42%)。

方法 30:

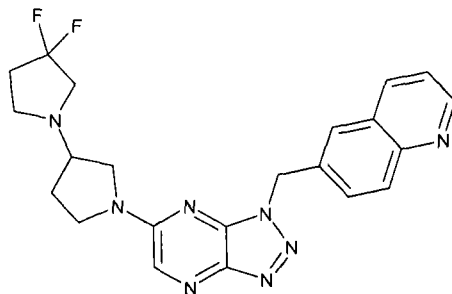
合成 4,4-二甲基-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]咪唑烷-2-酮。



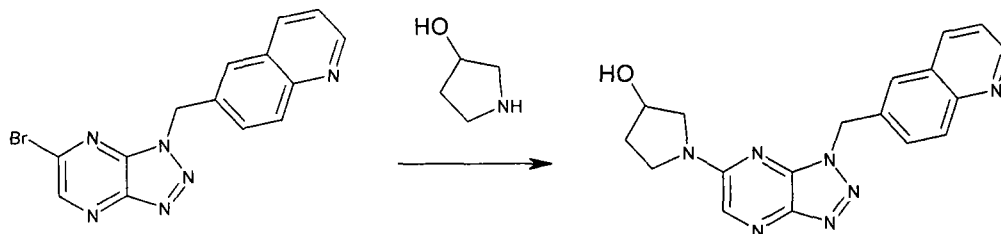
将碳酰氯(20%于甲苯中, 110 μL , 0.21 mmol)添加至 2-甲基-N-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]丙烷-1,2-二胺(80 mg, 0.19 mmol)于 THF(2.0 mL)及二甲基乙酰胺(1.0 mL)中的冷(0°C)溶液中。1 小时后, 将反应混合物浓缩, 且使用 Horizon 纯化系统, 将粗产物用氯仿/乙酸乙酯(35-95%)洗脱、通过 25S 柱急骤色谱法加以纯化, 以形成标题化合物(37 mg, 52%)。

方法 31:

合成 6-{{6-(3,3-二氟-1,3'-联吡咯烷-1'-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基}喹啉。



步骤 1:

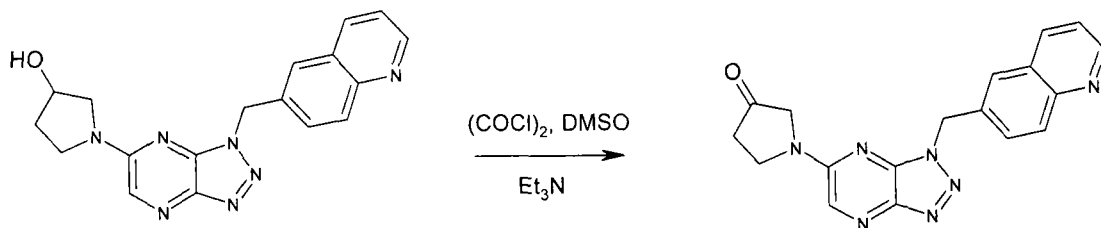


将 6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(5.00 g, 14.7 mmol)、吡咯烷-3-醇(2.55 g, 29.3 mmol)及三乙胺(4.09 mL, 29.3 mmol)于 2-丙醇(32 mL)中的混合物于两个小瓶中、在微波中、在 70°C 加热 30 分钟。将反应混合物组合且浓缩。使用 Horizon 纯化系统, 将

粗产物用氯仿/甲醇(0.1-8%)洗脱、分三批(2×40M 柱及 1×40S 柱)通过急骤色谱法加以纯化。将所得固体溶于含有 0.1% 甲醇的氯仿(810 mL)中且用水及 1:1 水:盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤且浓缩以形成 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇(5.08 g, 99%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm 1.93-1.99 (m, 1 H) 2.02-2.07 (m, 1 H) 3.49-3.57 (m, 1 H) 3.61-3.73 (m, 3 H) 4.39-4.50 (m, 1 H) 5.04-5.15 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.53 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.76 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.17, 1.64$ Hz, 1 H)。

步骤 2:

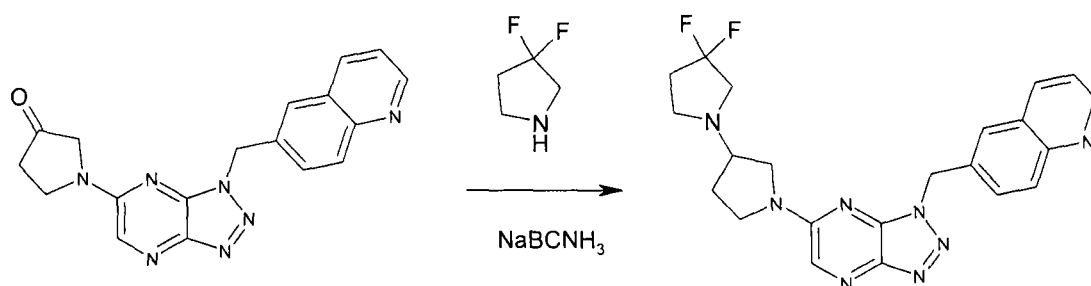


将二甲基亚砜(2.45 mL, 34.5 mmol)逐滴添加至草酰氯(1.5 mL, 17 mmol)于二氯甲烷(15 mL)中的冷(-78℃)溶液中,保持 $T < -70^\circ\text{C}$ 。30 分钟后,添加 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇(1.00g, 2.88 mmol)于二氯甲烷(35 mL)中的悬浮液,保持 $T < -70^\circ\text{C}$ 。1 小时 15 分钟后,缓慢添加三乙胺(3.61 mL, 25.9 mmol),移除干冰浴,且将反应物搅拌 2 小时。将反应用水(50 mL)猝灭,用二氯甲烷(150 mL)稀释且分离。将水层用二氯甲烷(2×50 mL)萃取且将有机物组合且浓缩。使用 Horizon 纯化系统,将粗产物用氯仿/甲醇(0.5-8%)洗脱、通过 40M 柱急骤色谱法加以纯化,以形成 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-酮(401 mg, 40%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.75 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 4.00 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 4.07 (s, 2 H) 5.95 (s, 2 H) 7.53 (dd, $J=8.21, 4.17$

Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.01 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.17, 1.64$ Hz, 1 H)。

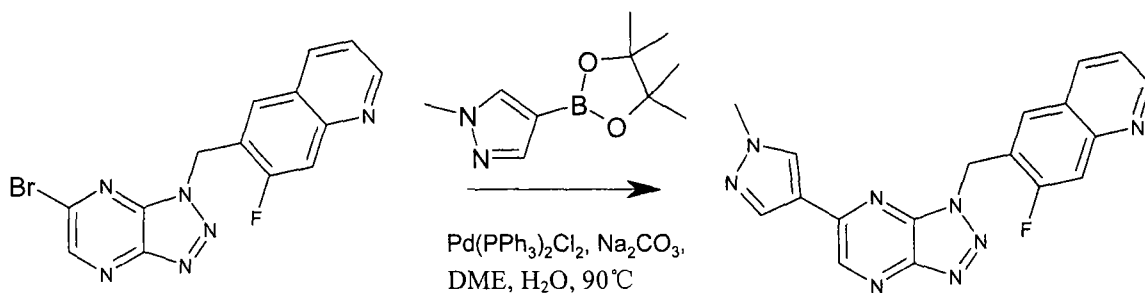
步骤 3:



将 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-酮(50 mg, 0.15 mmol)及 3,3-二氟吡咯烷(42 mg, 0.29 mmol)于四氢呋喃/甲醇/二甲基乙酰胺(各为 1.0 mL)中的悬浮液加热至 80℃ 历时 2 小时, 接着添加 NaBCNH₃(18 mg, 0.29 mmol)。2 小时后, 将溶液冷却至室温且浓缩。使用 Horizon 纯化系统, 将粗产物用氯仿/丙酮(5-50%)洗脱、通过 25S 柱急骤色谱法加以纯化, 继之用氯仿/乙酸乙酯(25-100%)洗脱、通过 12M 筒第二柱色谱法加以纯化, 以形成标题化合物(25 mg, 40%)。

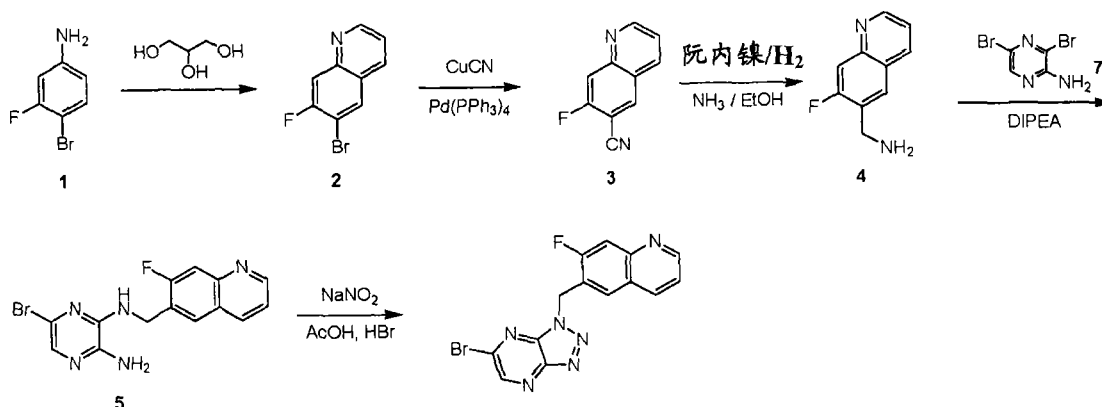
方法 32:

合成 7-氟-6-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基}-喹啉。

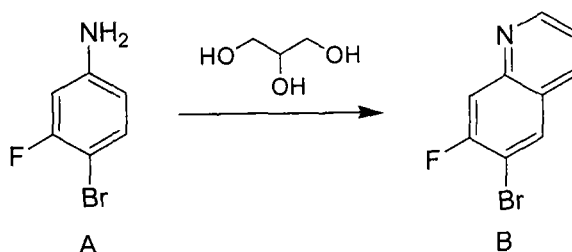


交替使用真空与氮气将 6-[(6-氯[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-7-氟喹啉(200 mg, 0.557 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼)-1H-吡唑(139 mg, 0.668 mmol)及碳酸钠(177 mg, 1.67 mmol)于二甲氧基乙烷(4.8 mL)及水(1.2 mL)中的混合物除气(5次)。添加双(三苯基膦)-氯化钯(II)(20 mg, 0.028 mmol)且再将混合物除气(3次)。将所得混合物回流 3 小时, 冷却至室温且过滤。将沉淀物于 1:1 甲醇/氯仿中制成浆液, 过滤且浓缩滤液。将残余物溶于具有三氟乙酸的甲醇/氯仿中, 且使用 Horizon 纯化系统, 用氯仿/甲醇中的 7 N 氨(0.1-10%)洗脱、通过 25M 柱急骤色谱法加以纯化。将所得固体溶于甲醇/氯仿中且通过硅藻土过滤以形成标题化合物(161 mg, 80%)。

合成 6-[(6-氯[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-7-氟喹啉:



步骤 1:

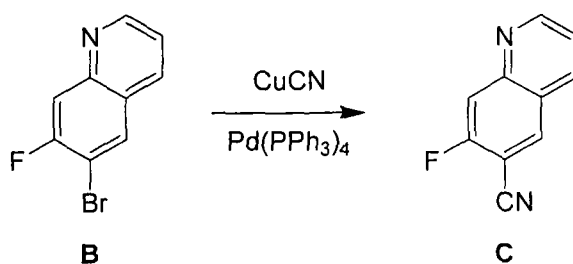


将化合物 A(90 g, 0.60 mol)、甘油(1800 g, 1.9 mol)、硫酸亚铁(27 g, 0.0954 mol)、硝基苯(99 mL, 0.95 mol)及浓硫酸(261 mL, 4.77 mol)的混合物在 130℃加热 14 小时。将反应混合物冷却至室温且通过 28%

NH_3 溶液碱化为约 pH 8。将所得混合物用 CH_2Cl_2 (1000 mL $\times$ 3) 萃取。将经组合的有机相蒸发且将残余物在真空中干燥以形成粗化合物 B，通过柱色谱法(硅胶，EtOAc/石油醚=1:10)纯化以产生黄色固体状的化合物 B(56 g, 51.9%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.929 (dd, 1H), 8.072 (m, 2H), 7.813 (d, 1H), 7.397 (dd, 1H)。

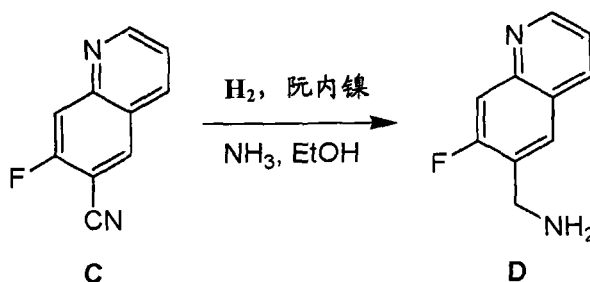
步骤 2:



将化合物 B(25 g, 0.11 mol)及 CuCN(12 g, 0.14 mol)于 DMF(400 mL)中的悬浮液通过 N_2 来除气，接着添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (6.5 g, 0.0056 mol)。将反应混合物加热至 120°C 历时 12 小时。将混合物冷却至室温且将 DMF 在真空中蒸发。将残余物倾注入水(100 mL)中且用 CH_2Cl_2 (1000 mL $\times$ 2)萃取。将经组合的有机相蒸发且将残余物在真空中干燥以形成粗化合物 C，通过柱色谱法(硅胶，EtOAc/石油醚=1:15)纯化以产生黄色固体状的化合物 C(9 g, 47.6%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH): δ 9.014 (dd, 1H), 8.664 (d, 1H), 8.495 (d, 1H), 7.981 (d, 1H), 7.626 (dd, 1H)。

步骤 3:

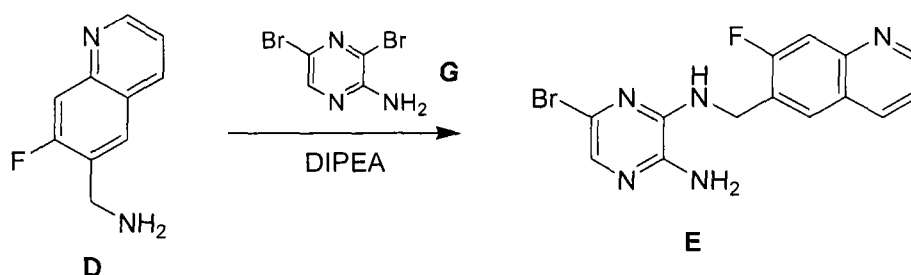


将化合物 C(18 g, 0.105 mol)及阮内镍(40 g)于饱和 NH_3 -EtOH(2 L)

中的混合物在室温下、在 1 atm 的 H_2 下搅拌 16 小时。将反应混合物过滤且将滤液在真空中浓缩以形成黄色固体状的粗化合物 D(17 g, 92.4%), 其可用于下一步骤而无需纯化。

^1H NMR (400 MHz, MeOH): δ 8.726 (s, 1H), 8.373 (d, 1H), 7.867 (d, 1H), 7.506 (d, 1H), 7.386 (dd, 1H), 3.966 (s, 2H)。

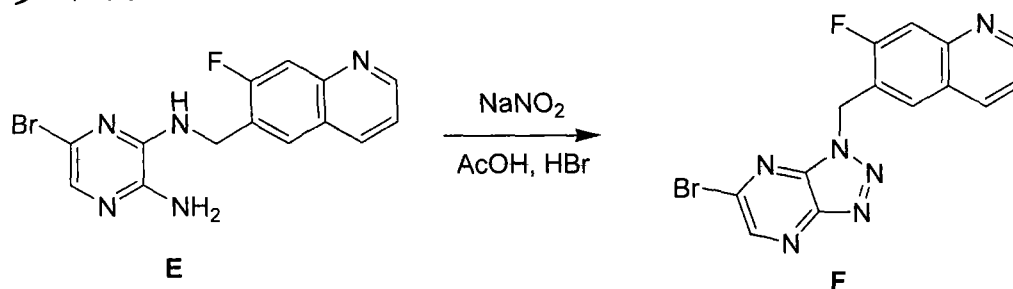
步骤 4:



将化合物 D(17 g, 0.0966 mol)、化合物 G(129 g, 0.116 mol)及 DIPEA(18.6 mL, 0.106 mol)于 DMF(320 mL)中的混合物在 130℃加热 14 小时。接着将反应混合物冷却至室温且将 DMF 在真空中蒸发。将残余物倾注入冰-水中且用 EtOAc 萃取(200 mL×3)。将经组合的有机相用盐水(200 mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且在真空中浓缩以得到粗化合物 E, 将其通过柱色谱法(硅胶, EtOAc/石油醚=1:5)纯化以产生黄色固体状的化合物 E(10 g, 29.8%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH): δ 9.091 (dd, 1H), 8.920 (d, 1H), 8.339 (d, 1H), 7.908 (dd, 1H), 7.221 (s, 1H), 4.916 (d, 2H)。

步骤 5:

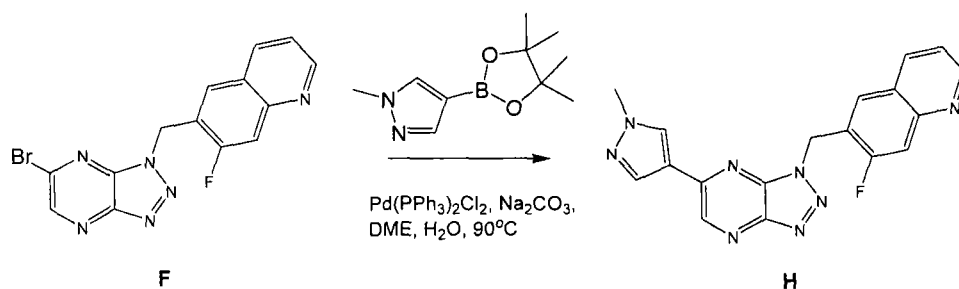


将 $NaNO_2$ (3 g, 0.0433 mol)于水(5 mL)中的溶液在 0℃逐滴添加至化合物 E(10 g, 0.0288 mol)于 AcOH(200 mL)及水(200 mL)中的悬浮

液中。添加后,将所得混合物在 0℃搅拌 4 小时。接着将混合物在真空中浓缩且将 HBr(12 mL)添加至混合物中。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物通过添加水(300 mL)猝灭且用 CH₂Cl₂(200 mL×3)萃取。将经组合的有机层用饱和 Na₂CO₃ 水溶液(200 mL)及盐水(200 mL)洗涤,经无水 Na₂SO₄ 干燥且在真空中浓缩以形成粗化合物 F。将粗化合物 F 通过柱色谱法(硅胶, EtOAc/石油醚=1:5)预先纯化,且将产物用 MeOH(20 mL)洗涤且干燥以产生黄色固体状的 F(3.1 g, 30.0%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.901 (dd, 1H), 8.761 (s, 1H), 8.101 (d, 1H), 7.776 (s, 1H), 7.752 (d, 1H), 7.393 (dd, 1H), 6.107 (s, 2H)。

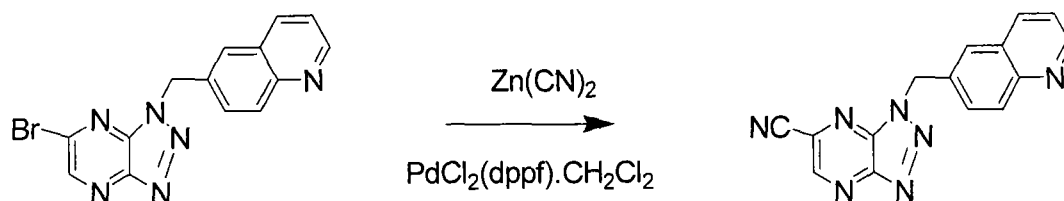
步骤 6:



交替使用真空与氮气将 6-[(6-氯[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-7-氟喹啉(6)(200 mg, 0.557 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼)-1H-吡唑(139 mg, 0.668 mmol)及碳酸钠(177 mg, 1.67 mmol)于二甲氧基乙烷(4.8 mL)及水(1.2 mL)中的混合物除气(5 次)。添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(20 mg, 0.028 mmol)且再将混合物除气(3 次)。将所得混合物回流 3 小时,冷却至室温且过滤。将沉淀物于 1:1 甲醇/氯仿中制成浆液,过滤且浓缩滤液。将残余物溶于具有三氟乙酸的甲醇/氯仿中,且使用 Horizon 纯化系统,用氯仿/甲醇中的 7 N 氨(0.1-10%)洗脱、通过 25M 柱急骤色谱法加以纯化。将所得固体溶于甲醇/氯仿中且通过硅藻土过滤以形成标题化合物(7)(161 mg, 80%)。

方法 33:

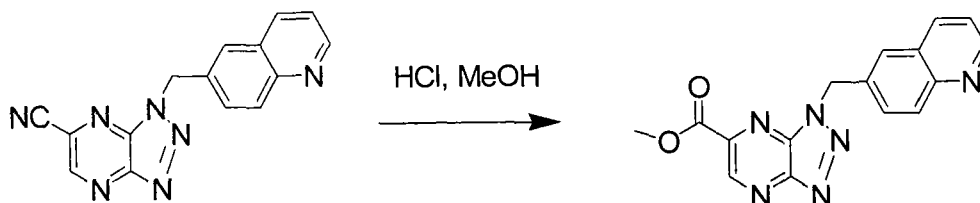
合成 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-腈



将氰化锌(413 mg, 3.52 mmol)添加至 6-[(6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基]喹啉(1.0 g, 2.93 mmol)于 DMAC(70 ml)中的悬浮液中。将反应混合物除气, 接着在室温下相继添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (240 mg, 0.29 mmol)、三乙胺(0.828 ml)。再将反应混合物除气。在 85℃加热后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤且用 5.0 ml 的 CH_2Cl_2 洗涤。将溶剂在减压下浓缩。将所得残余物用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的 1-3% 7N NH_3 洗脱、通过急骤柱色谱法加以纯化, 以得到所要产物(740 mg, 88%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.28 (s, 2 H) 7.55 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=8.72, 2.15$ Hz, 1 H) 7.99-8.04 (m, 2 H) 8.33-8.37 (m, 1 H) 8.91 (dd, $J=4.04, 1.77$ Hz, 1 H) 9.41 (s, 1 H) APCI ($M_z + 1$) 288.2。

方法 34:

合成 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸甲酯

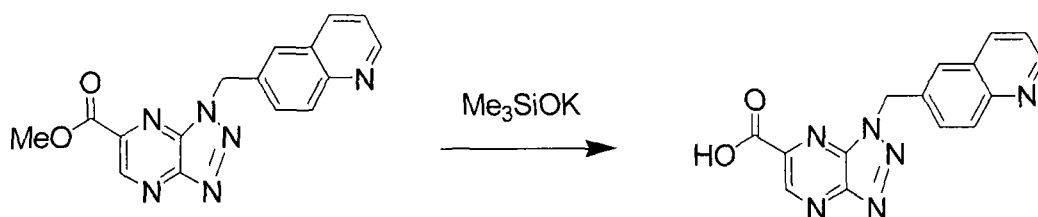


在室温下用 $\text{HCl}(\text{g})$ 使 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-腈(280 mg, 0.975 mmol)于 MeOH (17 ml)、 H_2O (1.0 ml)、 DMSO (0.1 ml)中的悬浮液饱和。回流 2.5 小时后, 中止反应混合物且在减压下除去溶剂以得到灰白色固体, 接着于 CH_2Cl_2 (100 ml)中稀释且用饱和 NaHCO_3 (7 ml $\times$ 3)洗涤。将水层用 CH_2Cl_2 (4 $\times$ 30 ml)萃取。将

有机层组合且用 K_2CO_3 干燥，过滤且浓缩。将所得残余物用 $MeOH:CH_2Cl_2$ 中的 0-3% 7N NH_3 洗脱、通过急骤柱色谱法加以纯化以得到所要产物(200 mg, 64%)。

方法 35:

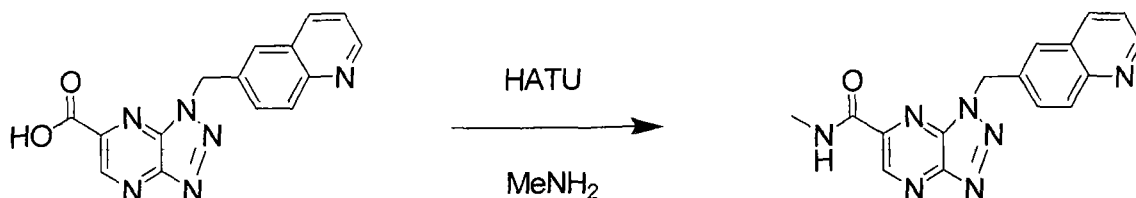
合成 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸



将三甲基硅烷酸钾(80.1 mg, 0.62 mmol)添加至 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸甲酯(200 mg, 0.624 mmol)于 THF(40 ml)中的悬浮液中，该悬浮液已经冰浴冷却至 $5^{\circ}C$ 。在 $5^{\circ}C$ 搅拌 20 分钟后，将反应混合物浓缩。将所得残余物溶于 7ml 的 DMAC 中且用 5-75% 0.1% TFA H_2O 及 0.1%TFA ACN 洗脱、通过反相柱纯化以形成所要产物(100mg, 66%)。

方法 36:

合成 N-甲基-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺

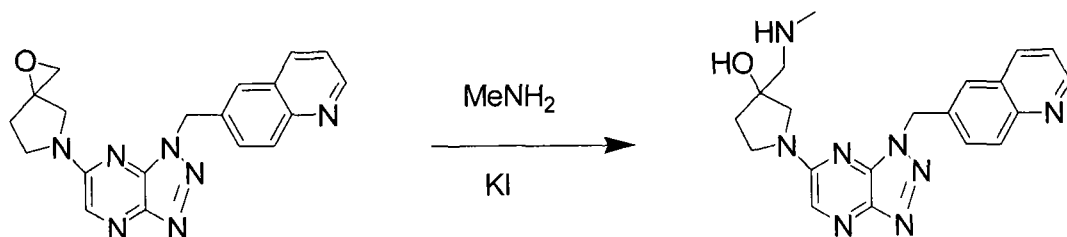


将 CDMT(40.4 mg, 0.23 mmol)在室温下添加至 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸(47 mg, 0.154 mmol)于 DMAC(2 ml)及 N-甲基吗啉(0.202 ml, 1.84 mmol)中的溶液中。在室

温搅拌 45 分钟后, 将甲胺于 THF 中的 2M 溶液(0.153 ml, 0.31 mmol)添加至反应混合物中。在室温下搅拌 16 后, 将 HATU (58 mg, 0.15 mmol)添加至反应混合物中。在室温下搅拌 30 分钟后, 向反应混合物中添加另外 0.2 ml 的甲胺于 THF 中的 2 M 溶液。在室温下搅拌 1.2 小时后, 使反应混合物终止反应, 且用 5-75% ACN 中的 0.1% TFA:H₂O 中的 0.1% TFA 洗脱、通过反相柱色谱法加以纯化以得到所要产物(10 mg, 20%)。

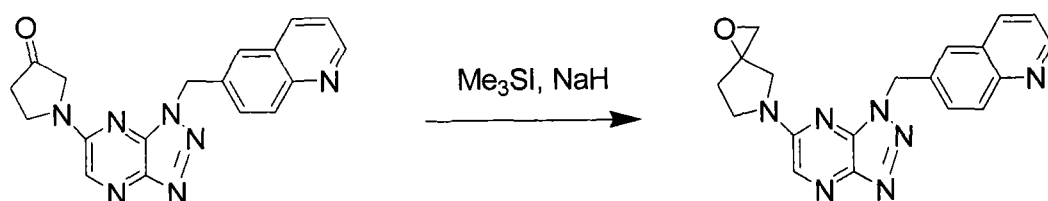
方法 37:

合成 3-[(甲氨基)甲基]-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇



将甲胺(24.7 mg, 0.80 mmol)及碘化钾(300.4 mg, 1.81 mmol)在室温下添加至 6-[[6-(1-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基}喹啉(130mg, 0.36 mmol)于 2:1 MeOH:DMSO(3 ml)中的溶液中。在 80℃加热 3.5 小时后, 将反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩。将所得残余物用 MeOH:CH₂Cl₂ 中的 0-5% 7N NH₃ 洗脱、通过急骤柱色谱法加以纯化以得到所要产物(35 mg, 25%)。

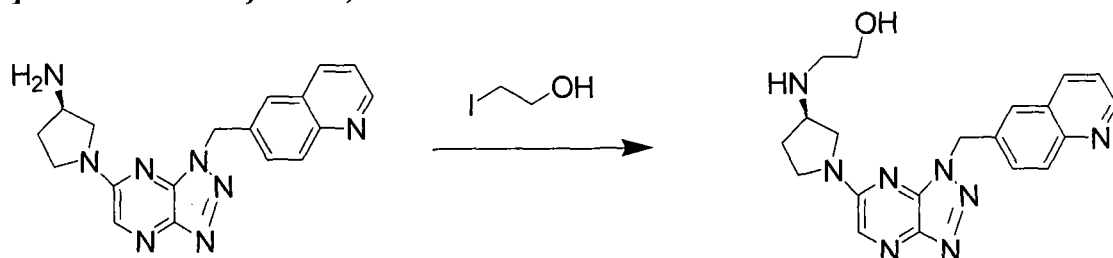
制备 6-[[6-(1-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基}喹啉:



将 95% NaH(69 mg, 2.69 mmol)及无水 DMSO(5.0 ml)添加至装有一温度计及冷凝器的经火焰干燥的 3N 圆底烧瓶中。在室温下搅拌 2 分钟且在 70℃ 搅拌 45 分钟后, 将反应混合物冷却至 3℃ 且添加碘化三甲基铈(504.1 mg, 2.47 mmol)于 DMSO(3.6 ml)中的溶液。在 3℃ 搅拌 30 分钟后, 将 1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-酮(200mg, 0.58 mmol)于 1:1 THF:DMSO(16 ml)中的悬浮液逐滴添加至反应混合物中。在 0℃ 搅拌 3 小时后, 将反应混合物倾注入冰冷水(15 ml)中且用 CH₂Cl₂(4×60 ml)萃取。将有机层用盐水洗涤且用 MgSO₄ 干燥且在减压下浓缩。将所得残余物用 10% MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱、通过急骤柱色谱法加以纯化以得到所要产物(130 mg 63%)。

方法 38:

合成 2-({(3R)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}氨基)乙醇

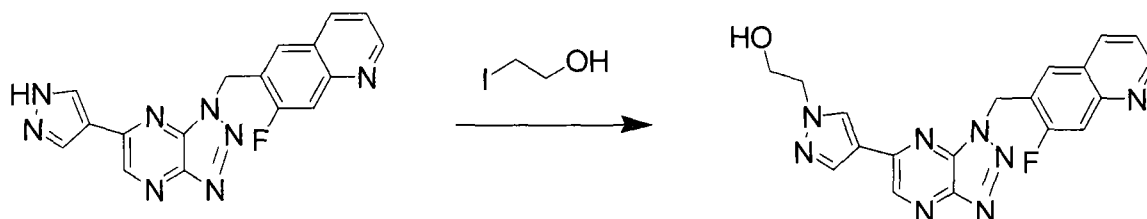


将 95% NaH(25.4 mg, 1.01 mmol)添加至{(3R)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(300 mg, 0.672 mmol)于无水 DMF(2.0 ml)中的溶液中。在室温下搅拌 10 分钟后, 将碘乙醇(288.9 mg, 1.68 mmol)添加至反应混合物中。在 70℃ 搅拌 16 小时后, 将碘乙醇(288.9 mg, 1.68 mmol)添加至反应混合物中。在 90℃ 搅拌 7 小时、在 105℃ 搅拌 32 小时后, 将反应混合物用水猝灭且过滤。将洗脱剂用 2:1 EtOAc:甲苯(2×30 ml)萃取。将有机层用 K₂CO₃ 干燥, 过滤且浓缩。将所得残余物溶于 CH₂Cl₂(10ml)中且添加 TFA(0.5 ml)及 MeOH(吸移管 1 滴)。在室温下搅拌 16 小时后, 将反应混合物浓缩。将所得残余物通过用 0.1% TFA CAN:水所洗脱的反

相柱加以纯化以得到所要产物(1.6 mg)。

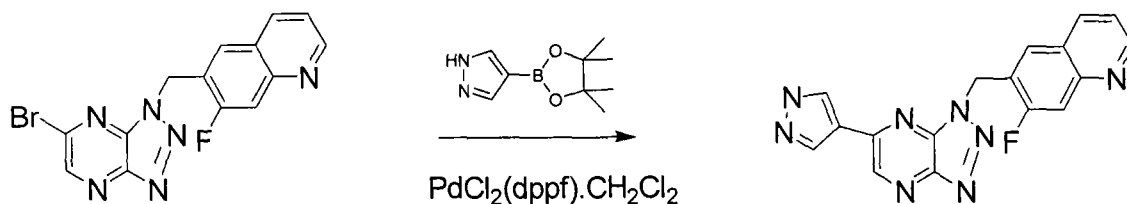
方法 39:

合成 2-(4-{1-[(7-氟喹啉-6-基)甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}-1H-吡唑-1-基)乙醇



将 7-氟-6-{[6-(1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基}喹啉(95 mg, 0.274 mmol)、2-碘乙醇(378 mg, 2.198 mmol)、 K_2CO_3 (75.8 mg, 0.548 mmol)、DMAC(95 ml)组合且在微波中、在 120℃ 加热 4 小时。将反应混合物浓缩且将所得残余物通过用 0-5% MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱的急骤柱色谱法加以纯化以得到固体状的所要产物(33.9 mg, 31%)。

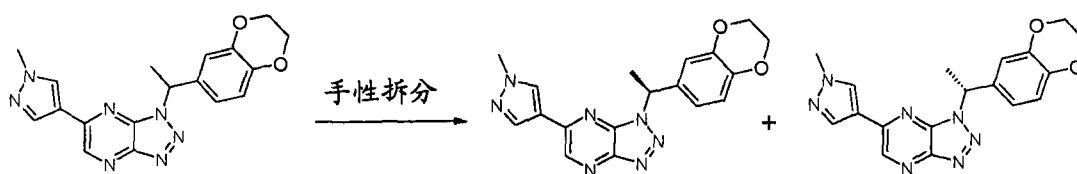
制备 7-氟-6-{[6-(1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基}喹啉



将 CsF(317 mg, 2.09 mmol)及水(1.05 ml)在室温下添加至 6-[(6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基]-7-氟喹啉(250 mg, 0.696 mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯(225 mg, 0.766 mmol)于二甲氧基乙烷(8.0 ml)中的悬浮液中。除气数次后,将 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)与 CH₂Cl₂(25.5 mg, 0.04 mmol)的 1:1 复合物添加至悬浮液中且再将反应混合物除气。在

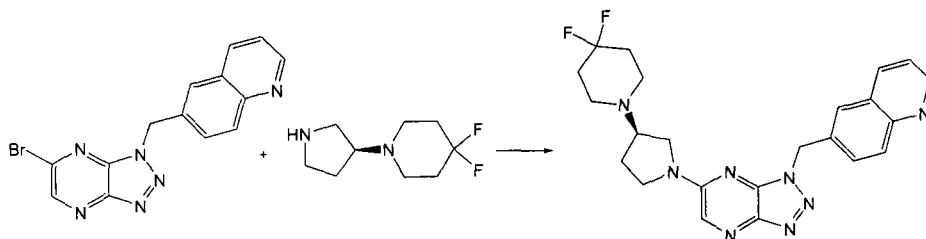
85℃搅拌 16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用水(10 ml)稀释且过滤。将水层用 CH_2Cl_2 (2×50 ml)EtOAc(1×10 ml)萃取。将经组合的有机层用 K_2CO_3 干燥, 过滤且与起初所过滤的固体组合, 且在减压下浓缩。将所得残余物用 0-7% CH_2Cl_2 :MeOH 洗脱、通过急骤柱色谱法加以纯化以得到所要产物(220 mg 91%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.18 (s, 2 H) 7.53 (dd, $J=8.21, 4.17$ Hz, 2 H) 7.84 (d, $J=11.37$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.41-8.46 (m, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 8.92 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)。

方法 40



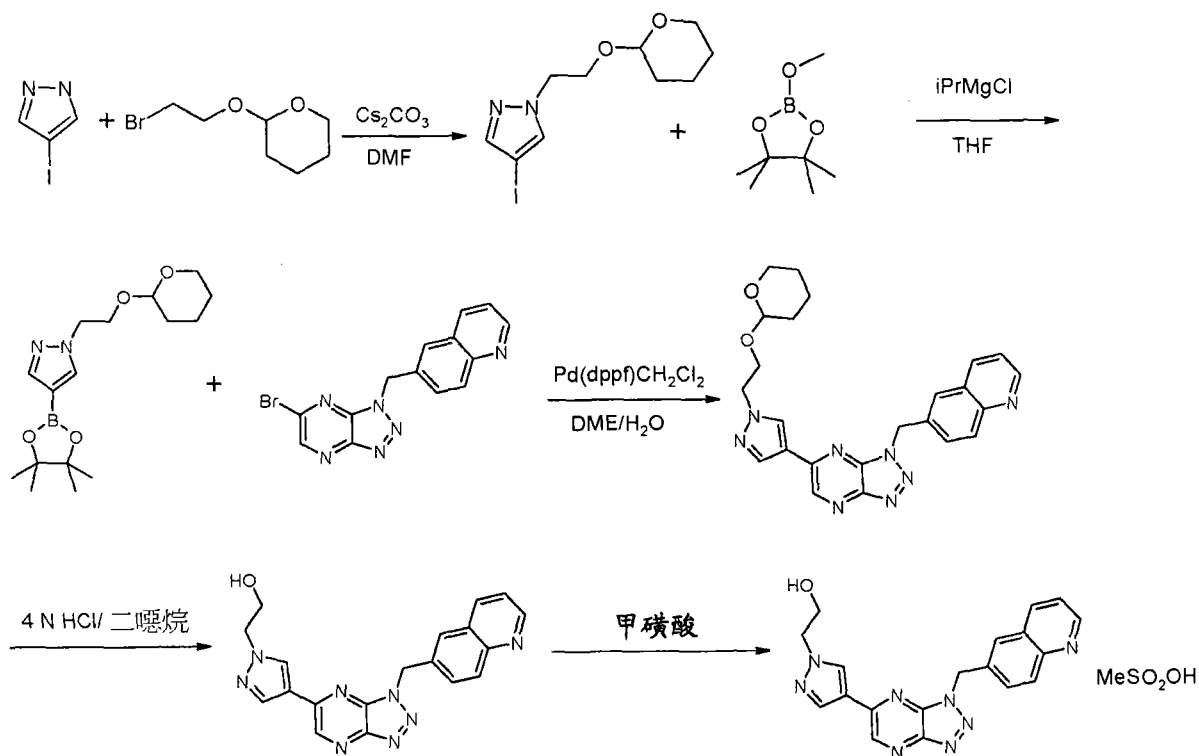
将外消旋的 1-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪用 50% MeOH 以 2.5 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的流速洗脱、通过手性柱(Chiralpak IA 4.6 x250 mm 5 μ 柱)纯化, 以得到在二氯甲烷(5.6 mg/mL)中具有 0.146° 旋光度的 1-[(S)-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪及在二氯甲烷(9.32 mg/mL)中具有 0.26° 旋光度的 1-[(R)-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪。

方法 41

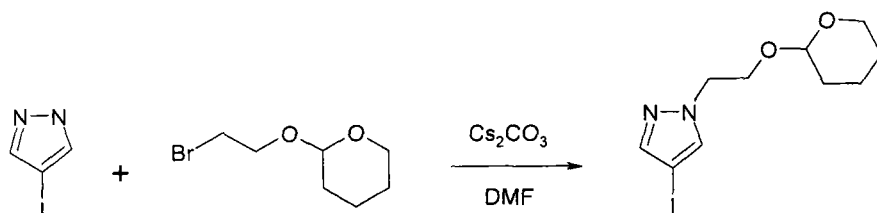


将 4,4-二氟-1-[(3S)-吡咯烷-3-基]哌啶(61.2 mg, 0.32 mmol)及 K_2CO_3 (202.5 mg, 1.46 mmol)添加至 6-[(6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基]喹啉(100 mg, 0.29 mmol)于无水 DMF(2.0 ml)中的溶液中。在 100℃搅拌 16 小时后, 将反应混合物过滤且将所得残余物用水中的乙腈及三氟乙酸洗脱、使用反相柱加以纯化。制得固体状的标题化合物(80.4 mg)。

方法 42

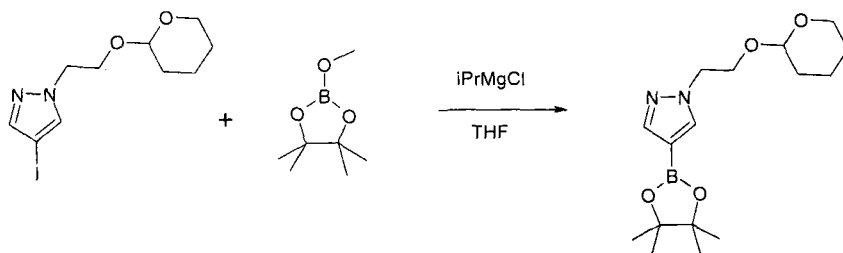


步骤 1:



将 4-碘吡唑(10.22g, 52.70 mmol)、 Cs_2CO_3 (20.6 g, 63.2 mmol)及无水 DMF(100 mL)添加入圆底烧瓶。将悬浮液在 23℃ 搅拌 5 分钟。添加 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H 吡喃(9.95 mL, 63.2 mmol)且将反应物在 70℃ 搅拌 16 小时。冷却后, 将 EtOAc(100 mL)及水(100 mL)添加至反应物中。收集有机层, 且将水层用 EtOAc(3×100 mL)萃取。将经组合的有机层用水(3×100 mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥且浓缩以形成暗褐色油。将粗产物用乙酸乙酯及己烷洗脱、经硅胶柱加以纯化以产生黄色油状的 4-碘-1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑(14.78 g, 87% 收率)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 4.47-4.56 (m, 1 H) 4.25-4.35 (m, 2 H) 3.81-3.96 (m, 1 H) 3.66-3.75 (m, 1 H) 3.45-3.57 (m, $J=2.83$ Hz, 1 H) 3.32-3.40 (m, 1 H) 1.34-1.71 (m, 6H)。

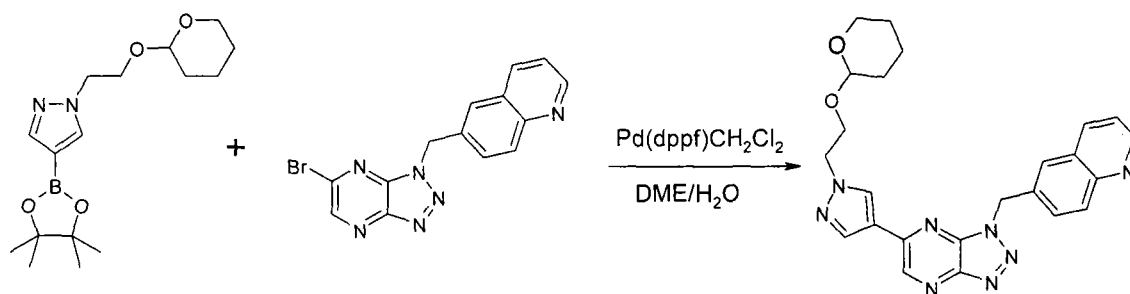
步骤 2:



将 $i\text{PrMgCl}$ (2 M 于 THF 中, 3.10 mL, 6.21 mmol)在 0℃、在氮气氛下逐滴添加至 4-碘-1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑(1.0 g, 3.1 mmol)于无水 THF(8 mL)中的溶液中。将反应物在 0℃、在氮气氛下搅拌 1 小时。将 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼 (0.736 g, 4.66 mmol)在 0℃ 添加至溶液中且将所得黄色溶液在环境温度下、在氮气氛下搅拌 1 小时。将反应用 NH_4Cl 饱和水溶液(10 mL)猝灭。添加 EtOAc(50 mL)及 NH_4Cl 饱和水溶液(10 mL)。将有机层分离, 且将水层用 EtOAc(3×50 mL)萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩以得到黄色油状的粗产物。将此油用 EtOAc 及己烷洗脱、经硅胶柱纯化, 以产生透明油状的 1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(800 mg, 80% 收率)。 ^1H NMR (300

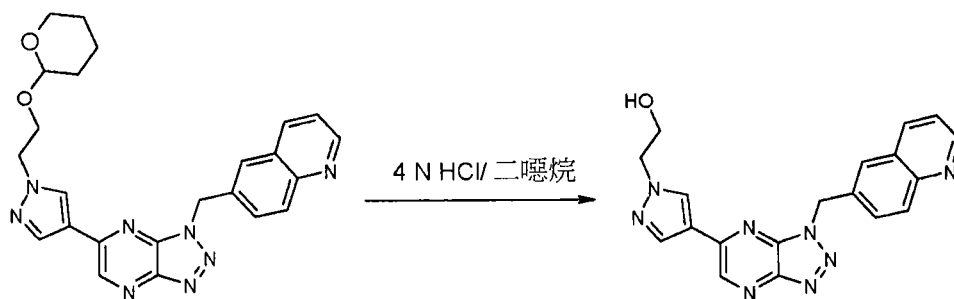
MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1 H) 4.48-4.54 (m, 1 H) 4.26-4.33 (m, 2 H) 3.86-3.90 (m, 1 H) 3.66-3.76 (m, 1 H) 3.45-3.57 (m, 1 H) 3.33-3.39 (m, 1 H) 1.33 - 1.70 (m, 6 H) 1.24 (s, 12 H)。

步骤 3:



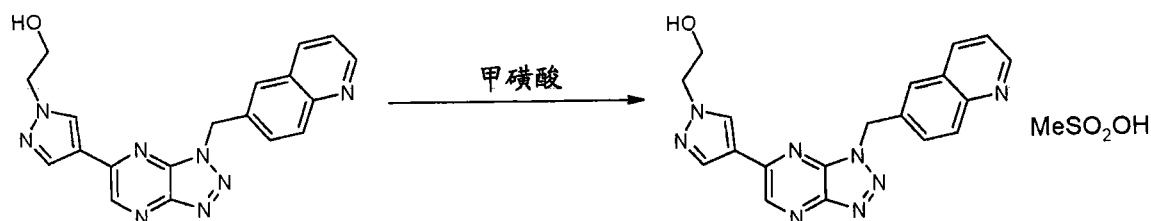
将 H_2O (4 mL) 中的 1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (800 mg, 2.48 mmol) 及 Cs_2CO_3 (2.42 g, 7.43 mmol) 添加至 6-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹啉 (845 mg, 2.48 mmol) 于 DME (16 mL) 中的溶液中。将反应混合物除气且冲入氮气三次。添加钯催化剂 $Pd(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (101 mg, 0.124 mmol)，且将反应混合物除气并冲入氮气三次，且在 $80^\circ C$ 、在氮气氛下搅拌 16 小时。接着将反应混合物通过硅藻土垫过滤，且用 EtOAc (50 mL) 及水 (25 mL) 洗涤。将滤液用 EtOAc (3×50 mL) 萃取。将有机物通过 Na_2SO_4 干燥，过滤且在真空中浓缩。将粗产物通过 Biotage 硅胶柱色谱法 (40+S, 0-50% EtOAc/己烷: 5CV (柱体积), 50-100% EtOAc/己烷: 10 CV, 100% EtOAc: 10 CV) 加以纯化，以产生固体状的 6-(6-{1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑-4-基}-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹啉 (910 mg, 81% 收率)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1 H) 8.82-8.95 (m, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.28-8.45 (m, 2H) 7.92-8.08 (m, 2 H) 7.77-7.90 (m, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.29, 4.14$ Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.49 -4.62 (m, 2H) 4.30- 4.47 (m, 2 H) 3.91-4.00 (m, 1 H) 3.67-3.87 (m, $J=5.46$ Hz, 1 H) 3.47-3.60 (m, 1H) 3.35-3.42 (m, 1H) 1.48-1.66 (m, 2 H) 1.32-1.45 (m, 3 H)。

步骤 4:



将无水 HCl 二噁烷溶液逐滴(4N, 1.07 mL, 4.27 mmol)添加至 6-(6-{1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑-4-基}-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹啉(780 mg, 1.71 mmol)于 CH_2Cl_2 (20 mL)中的溶液中。有白色固体沉淀析出。将反应混合物搅拌 1 小时,且 LCMS 显示反应完成。将反应混合物浓缩,且将残余物溶于蒸馏水(15 mL)中。用 Na_2CO_3 将溶液 pH 值调整至 7。将灰白色固体粉碎,过滤,用水洗涤,且在高真空干燥 1 小时。使固体自 EtOH(50 mL)中再结晶以产生具有 222℃的熔点、白色结晶固体状的 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇(400, 63%收率)。
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (s, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.14, 1.70$ Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.37 (dd, $J=8.38, 1.04$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.98-8.04 (m, 2 H) 7.82 (dd, $J=8.67, 2.07$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.29, 4.14$ Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.96 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H) 4.24 (t, $J=5.46$ Hz, 2 H) 3.78 (q, $J=5.46$ Hz, 2 H)。

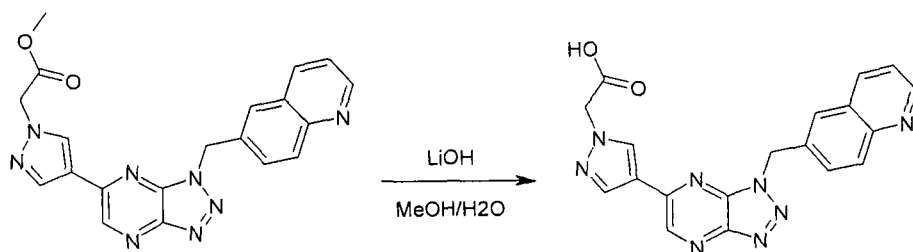
步骤 5:



将 EtOH(180 mL)添加至含有 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三

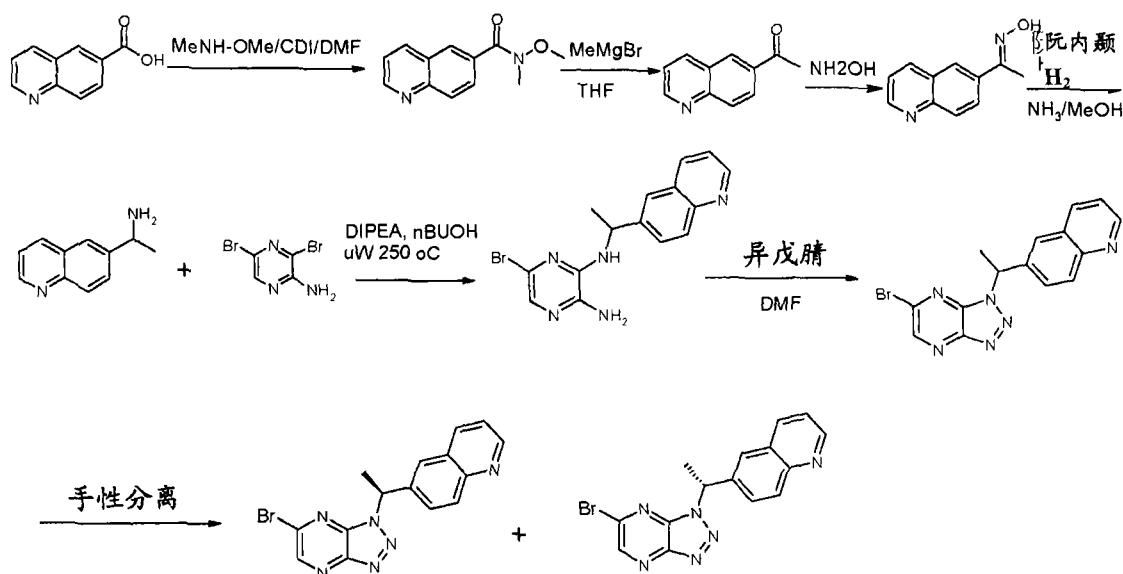
唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇(3.76 mmol, 1.469 g)的 Erlenmyer 烧瓶(500 mL)中。加热溶液直至其开始沸腾(并非所有固体都溶解),且添加刚制备的甲烷磺酸的乙醇溶液(1.28 M, 3.09 mL, 3.95 mmol)。添加酸后,得到透明溶液。接着将溶液加热至沸腾,且在搅拌下自然冷却至环境温度过夜。冷却约 5 分钟后,开始形成小晶体。在环境温度下搅拌过夜后,将结晶固体过滤,用少量乙醇洗涤且在高真空下干燥 3 小时。获得白色结晶固体(1.623 g, 92%收率);熔点: 202-203°C。元素分析: 计算值: C-51.28%, H 4.30%, N 23.92%; 实验值: C-51.27%, H-4.32 %, N 24.04%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1 H) 9.12 (d, *J*=4.71 Hz, 1 H) 8.79 (d, *J*=8.48 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.10-8.22 (m, 2 H) 7.98-8.09 (m, 1 H) 7.83(dd, *J*=8.48, 4.71 Hz, 1 H) 6.22 (s, 2 H) 4.24 (t, *J*=5.27 Hz, 2 H) 3.79 (t, *J*=5.37 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H)。

方法 43

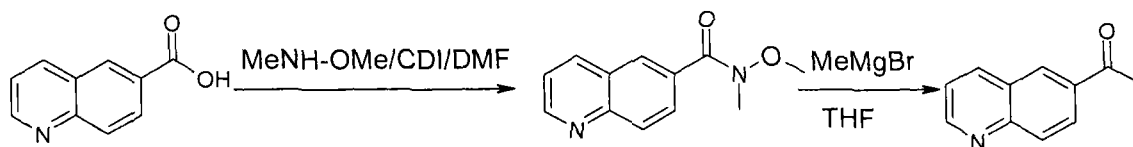


将刚制备的 LiOH(72 mg, 3.02 mmol)于水(1 mL)中的溶液添加至 [4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸甲酯(242 mg, 0.60 mmol)于 MeOH(4 mL)中的溶液中。将反应物在环境温度下搅拌 16 小时。接着用 1 N HCl 将白色悬浮液的 pH 值中和至 7, 且有白色固体沉淀析出。将固体过滤,用水洗涤,且在高真空下干燥 16 小时,以形成[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸(131 mg, 56%收率)。

方法 44



步骤 1:

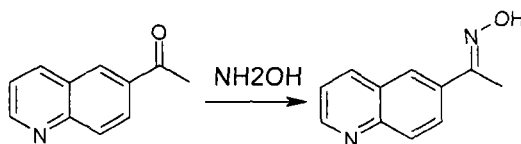


将羧基二咪唑(10.3 g, 62.5 mmol)在氮气氛下添加至喹啉-6-甲酸(10 g, 57.75 mmol)于 DMF(200 mL)中的溶液中。将反应物搅拌 1 小时。将 N,O-二甲基羟基胺(5.6 g, 57.75 mmol)添加至溶液中且将反应物在环境温度下搅拌 16 小时。将反应物用 EtOAc(150 mL)及水(150 mL)稀释。将有机层分离, 且将水层用 EtOAc(5×100 mL)萃取。将有机物组合且用水(3 x 100 mL)、盐水(2×100 mL)洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且浓缩, 以得到喹啉-6-甲酸甲氧基-甲基-酰胺(11.97 g, 97% 收率)。

将 MeMgBr(1.5 M 于 THF 中, 55 mL, 83 mmol)在 0℃、在氮气氛下添加至喹啉-6-甲酸甲氧基-甲基-酰胺(11.97 g, 55.35 mmol)于无水 THF(200 mL)中的溶液中。经 16 个小时将反应物温至环境温度。添加饱和 NH₄Cl(20 mL)以猝灭反应。接着将反应溶液用 EtOAc(3×50 mL)

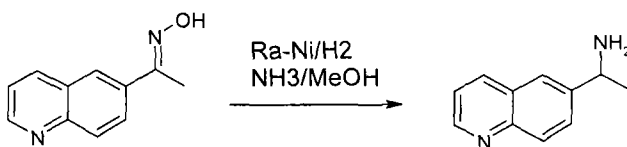
萃取。将经组合的有机物通过 Na_2SO_4 干燥，过滤且浓缩以得到 1-喹啉-6-基-乙酮(9.2 g, 97%收率)。

步骤 2:



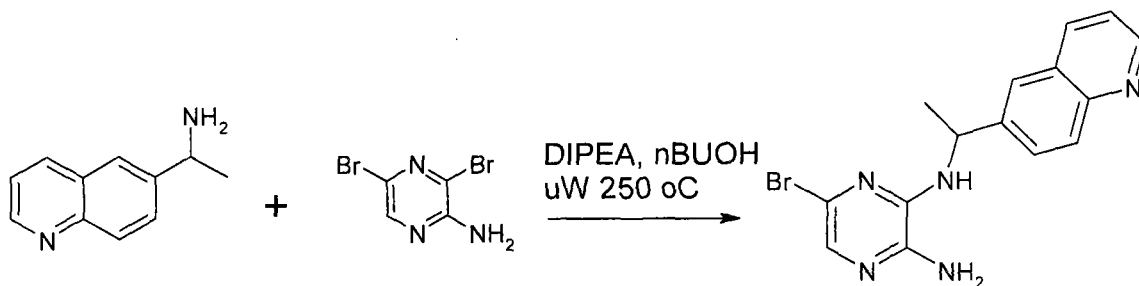
将 NaOH (2.4 g, 59.7 mmol)于 EtOH (25 mL)中的悬浮液添加至盐酸羟胺于 EtOH (150 mL)中的悬浮液中。将反应混合物在环境温度下搅拌 15 分钟。将所沉淀的氯化钠(sodium hydrochloride)滤出。添加 1-喹啉-6-基-乙酮(9.3 g, 54.25 mmol)于 EtOH (150 mL)中的溶液。将反应溶液在环境温度下搅拌 16 小时。将 EtOH 在真空中移除以得到 1-喹啉-6-基-乙酮肟(10.1 g, >99%收率)。

步骤 3:



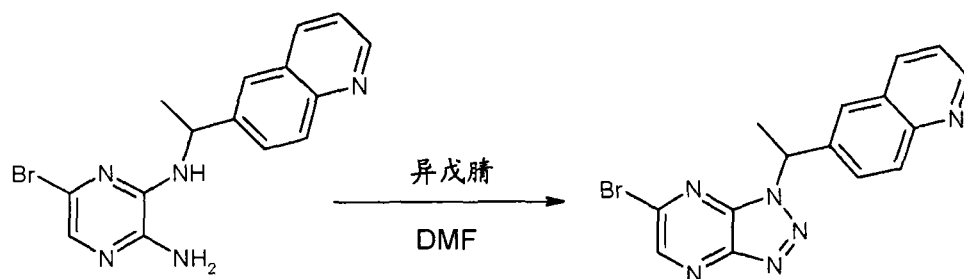
将 NH_3 的甲醇溶液(7N, 12 mL, 80 mmol)添加至 1-喹啉-6-基-乙酮肟(4.54 g, 24.4 mmol)于 EtOH (50 mL)中的溶液中。添加约 2 g 的阮内镍浆液(用 EtOH 洗涤 3 次)，继之添加充氢气的气球。将反应物在环境温度下、在充氢气的气球下搅拌 16 小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且将母液浓缩以得到定量的 1-喹啉-6-基-乙胺(4.1 g)。

步骤 4:



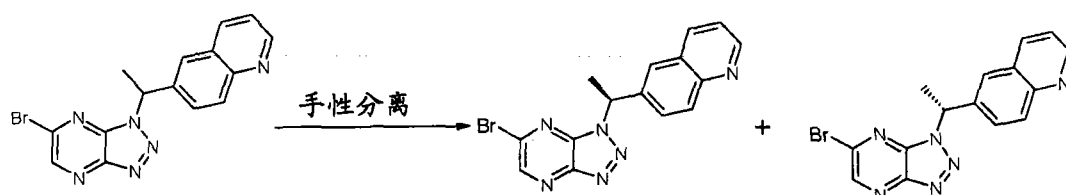
将 DIPEA(10.5 mL, 60 mmol)添加至 2-氨基-二溴吡 (5.1 g, 20 mmol)及 1-喹啉-6-基-乙胺(3.43 g, 20 mmol)于 n-BuOH(5 mL)中的溶液中。将反应物在 225℃、在微波中照射 1 小时。将反应混合物浓缩且通过柱色谱法 Biotage 40+M 0-50% EtOAc:己烷(7 个柱体积)、50-100%(10 个柱体积)及具有 10% 甲醇的 EtOAc 加以纯化, 以得到 5-溴-N*3*-(1-喹啉-6-基-乙基)-吡嗪-2,3-二胺(2.1 g, 66%)。

步骤 5:



将异戊腓(0.98 mL, 1.2 mmol)在 0℃添加至 5-溴-N*3*-(1-喹啉-6-基-乙基)-吡嗪-2,3-二胺于无水 DMF(25 mL)中的溶液中。将反应物在 0℃搅拌 5 分钟, 接着移除冰浴且在环境温度下搅拌 5 分钟。接着将反应物在 70℃加热 1 小时, 冷却且用 Na₂SO₃ 饱和水溶液(10 mL)猝灭。添加水(50 mL)及 EtOAc(50 mL)。将有机层分离, 且将水层用 EtOAc(4×100 mL)萃取。将经组合的有机物用 NaHCO₃(50 mL)及水(3×50 mL)洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且浓缩以得到 6-[1-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基]-喹啉(1.56 g, 72%收率)。

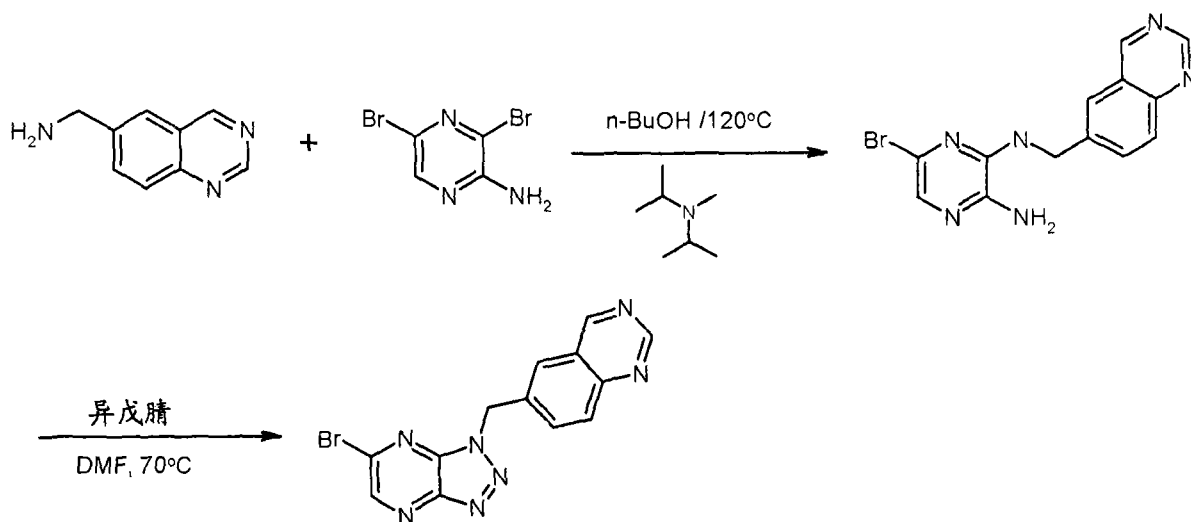
步骤 6:



使用 MeOH 及液体 CO₂ 作为洗脱系统、通过手性 SFC 柱纯化外消旋的 6-[1-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基]-喹啉, 以产生

具有 $+204.94^\circ$ 的 $[\alpha]_D$ 的 6-[(R)-1-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基]-喹啉及具有 -212.73° 的 $[\alpha]_D$ 的 6-[(S)-1-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基]-喹啉。

方法 45



步骤 1:

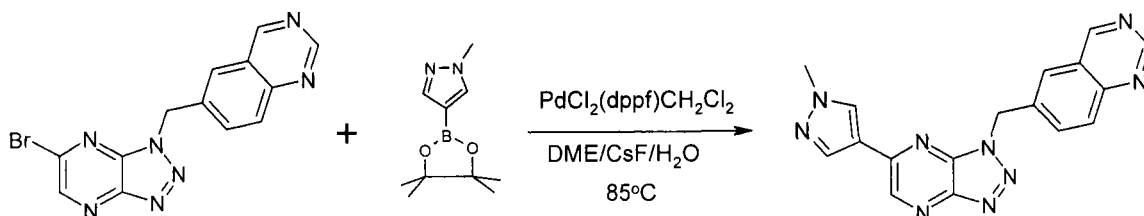
将二异丙基乙胺(7.0 mL, 40 mmol)在室温下添加至 C-喹啉-6-基-甲胺(1.2 g, 7.916 mmol)及 2.06 克 3,5-二溴-吡嗪-2-基胺(2.06 g, 7.916 mmol)于 n-BuOH(18 mL)中的溶液中。将反应混合物在氮气氛下加热直至 120°C 历时两天。将反应物冷却, 将 n-BuOH 通过旋转蒸发器直接蒸发, 继之通过硅胶柱纯化, 以得到 5-溴-N*3*-喹啉-6-基甲基-吡嗪-2,3-二胺(1.02 g, 收率 42%)。

步骤 2:

将异戊腈(0.5 mL, 1.2 当量)在 0°C 逐滴添加至 5-溴-N*3*-喹啉-6-基甲基-吡嗪-2,3-二胺(1.02 g)于无水 DMF(12 mL)中的溶液中。移除冰浴, 且将混合物在室温下搅拌 5 分钟, 接着在 70°C 搅拌 3 小时。将反应物冷却至环境温度且通过 3 ml 饱和 Na₂SO₃ 猝灭。有沉淀物形成, 且将其过滤。将母液用乙酸乙酯(2×200ml)萃取两次, 且将合并的萃取物通过饱和 NaHCO₃(2×100ml)洗涤两次, 通过 Na₂SO₄ 干燥且浓缩以得到粗产物, 将其溶于 MeOH(10ml)中, 且有沉淀物形成。过滤固体以得到 6-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹啉(0.112 g, 收

率 13%)。

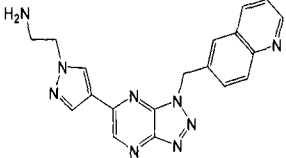
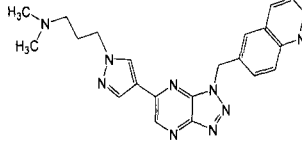
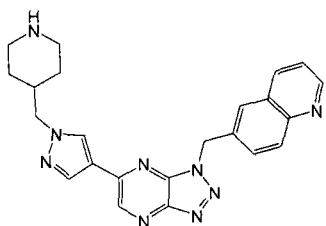
方法 46

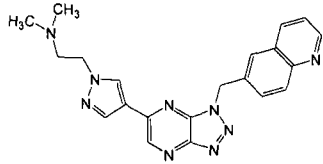
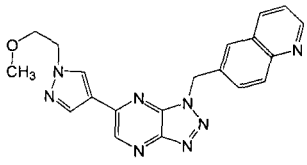
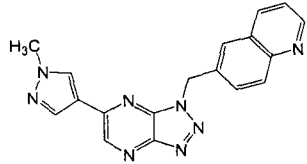


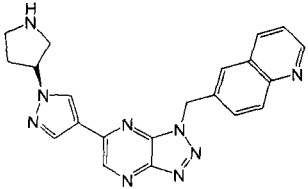
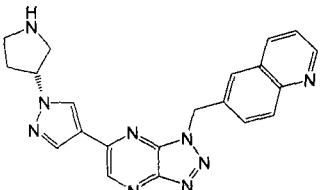
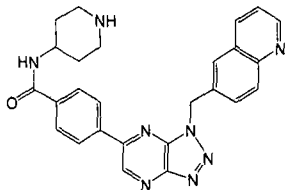
将刚制备的 Cs_2CO_3 (306.9 mg, 0.96 mmol) 于水 (0.45 mL) 中的溶液及催化剂 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13 mg, 0.15 mmol) 添加至 6-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹唑啉 (100 mg, 0.32 mmol) 及 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (130 mg, 0.6 mmol) 于 5 mL DME 中的溶液中。将混合物除气且冲入氮气三次，接着在 85°C 加热过夜。将溶剂直接蒸发，且将粗产物悬浮于 CH_2Cl_2 (5 mL) 中且过滤。浓缩母液且添加 MeOH (2 mL)。将悬浮液过滤，且接着将固体通过乙醚 (2×10 mL) 洗涤以得到产物 (37 mg, 收率 37%)。

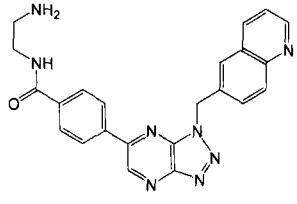
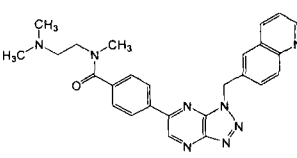
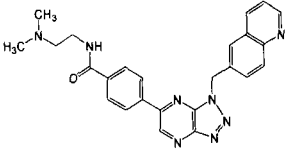
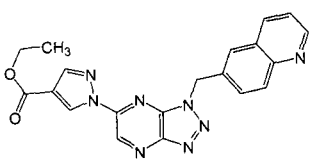
表 3

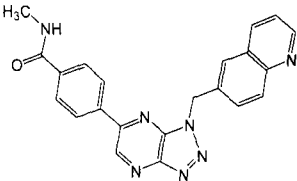
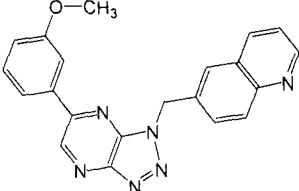
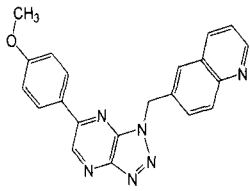
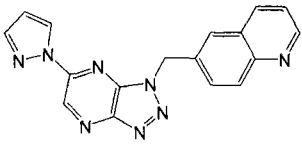
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
1		6-((6-(1-((6-(1,2,3-三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)-喹唑啉-1-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并三唑-1-基)甲基)-1H-苯并三唑	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.93 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.42 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.85 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 5.47-5.57 (m, 1 H), 4.35-4.47 (m, 4 H). LC-MS 383.	1

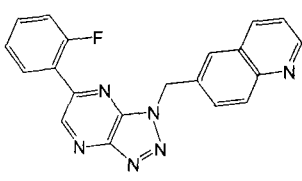
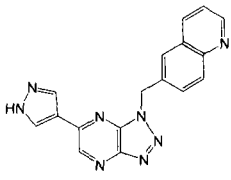
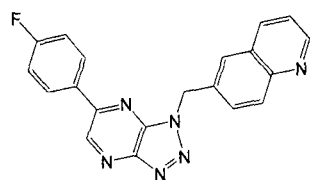
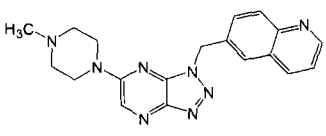
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
2		2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.92 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.40 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.91 (s, 2 H), 7.84 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 4.45 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 3.29-3.38 (m, 3 H). LC-MS 371.	1
3		N,N-二甲基-3-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.94 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.44 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.06 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.85 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 4.30 (t, J=6.69 Hz, 2 H), 3.07 (dt, J=10.55, 5.21 Hz, 2 H), 2.77 (d, J=4.55 Hz, 6 H), 2.16-2.25 (m, 2 H). LC-MS 413.	1
4		6-((6-(1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.99 (dd, J=4.29, 1.52 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.53 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.24 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.90 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=8.34, 4.55 Hz, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 4.17 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 3.26 (d, J=12.38 Hz, 2 H), 2.80-2.91 (m, 2 H), 2.17 (s, 1 H), 1.68 (d, J=13.39 Hz, 2 H), 1.32-1.43 (m, 2 H). LC-MS 426.	2

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
5		N,N-二甲 基 -2-(4-(3-(噻唑-6-基 甲 基)-3H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -5-基)-1H- 吡唑-1- 基)-乙胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.93 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.43 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=8.21, 4.17 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 4.64 (t, J=6.19 Hz, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.83 (s, 6 H). LC-MS 399.	2
6		6-((6-(1-(2- 甲氧基乙 基)-1H-吡 唑-4- 基)-1H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲 基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.92-8.97 (m, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.02-8.07 (m, 2 H), 7.88 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 4.36 (t, J=5.18 Hz, 2 H), 3.73 (t, J=5.18 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H). LC-MS 386.	2
7		6-(((6-(1-甲 基-1H-吡 唑-4- 基)-1H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲 基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 8.98 (dd, J=4.29, 1.52 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.52 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.04-8.10 (m, 2 H), 7.91 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H). LC-MS 342.	2

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
8		6-((6-(1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 9.17 (s, 2 H), 8.93-8.97 (m, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 8.06 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.86 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, J=6.19, 4.17, 2.02 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 5.27-5.35 (m, 1 H), 3.69 (dt, J=12.69, 6.41 Hz, 1 H), 3.58-3.64 (m, 1 H), 3.38-3.49 (m, 2 H), 2.43-2.48 (m, 1 H), 2.32-2.39 (m, 1 H), 2.30 (s, 1 H). LC-MS 397.	2
9		6-((6-(1-((S)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 9.16 (s, 2 H), 8.94 (dd, J=4.29, 1.52 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.42-8.47 (m, 2 H), 8.06 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.27-5.34 (m, J=7.17, 7.17, 3.92, 3.73 Hz, 1 H), 3.64-3.73 (m, J=12.73, 6.69, 6.46, 6.46 Hz, 1 H), 3.57-3.64 (m, 1 H), 3.38-3.49 (m, 2 H), 2.46 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 2.43 (s, 1 H), 2.29-2.38 (m, 1 H). LC-MS 397.	2
10		N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.81-1.93 (m, 2 H) 2.23 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 3.14 (td, J=12.82, 2.91 Hz, 2 H) 3.42-3.52 (m, 2 H) 4.16-4.25 (m, J=11.05, 11.05, 3.92, 3.79 Hz, 1 H) 6.31 (s, 2 H) 7.58 (dd, J=8.46, 4.42 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 8.02-8.09 (m, 3 H) 8.12 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.35-8.43 (m, 3 H) 8.88 (dd, J=4.42, 1.64 Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H). LC-MS 465.	5 & 8

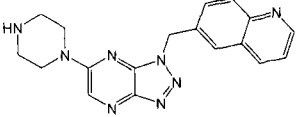
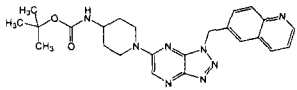
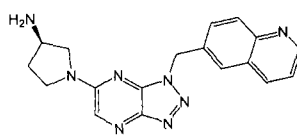
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
11		N-(2-氨基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.17 (t, $J=5.94$ Hz, 2 H) 3.69 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H) 6.30 (s, 2 H) 7.57 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.96 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 8.04-8.13 (m, 4 H) 8.39 (ddd, $J=6.69, 2.27, 2.15$ Hz, 3 H) 8.87 (dd, $J=4.42, 1.64$ Hz, 1 H) 9.43 (s, 1 H). LC-MS 425.	5 & 8
12		N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.08 (s, 6 H) 3.13 (s, 3 H) 3.52 (t, $J=6.19$ Hz, 2 H) 3.98 (t, $J=5.94$ Hz, 2 H) 6.34 (s, 2 H) 7.70-7.78 (m, 3 H) 8.06-8.11 (m, 1 H) 8.11-8.16 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 8.66 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.99 (dd, $J=4.80, 1.52$ Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H). LC-MS 467.	5
13		N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.03 (s, 6 H) 3.44 (t, $J=5.94$ Hz, 2 H) 3.82 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H) 6.34 (s, 2 H) 7.76 (dd, $J=8.34, 4.55$ Hz, 1 H) 8.06-8.11 (m, 3 H) 8.12-8.17 (m, 1 H) 8.23 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 8.68 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 9.00 (dd, $J=4.67, 1.64$ Hz, 1 H) 9.45 (s, 1 H). LC-MS 453.	5
14		1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 4.33 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 6.25 (s, 2 H) 7.55 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.35-8.39 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.91 (dd, $J=4.17, 1.64$ Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H). LC-MS 401.	9

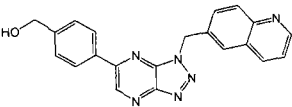
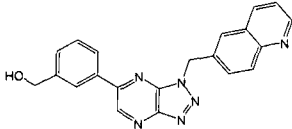
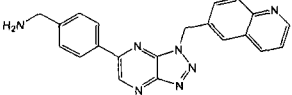
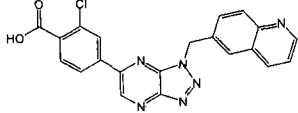
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
19		N-甲基 -4-(3-(喹啉 -6-基甲 基)-3H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -5-基)苯甲 酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.82 (d, <i>J</i> =4.29 Hz, 3 H) 6.34 (s, 2 H) 7.85 (dd, <i>J</i> =8.21, 4.67 Hz, 1 H) 8.02-8.13 (m, 3 H) 8.19-8.30 (m, 2 H) 8.40 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 2 H) 8.66 (d, <i>J</i> =4.29 Hz, 1 H) 8.81 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 9.13 (d, <i>J</i> =4.55 Hz, 1 H) 9.59 (s, 1 H). LC-MS 396.	6
20		6-((6-(3-甲 氧基苯 基)-1H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲 基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.86 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 3 H) 6.33 (s, 2 H) 7.17 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 7.48-7.55 (m, 1 H) 7.79-7.90 (m, 3 H) 8.07 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 8.18-8.25 (m, 2 H) 8.79 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 9.12 (d, <i>J</i> =4.80 Hz, 1 H) 9.54 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H). LC-MS 369.	6
21		6-((6-(4-甲 氧基苯 基)-1H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲 基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.86 (s, 3 H) 6.29 (s, 2 H) 7.13-7.17 (m, 2 H) 7.82 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.55 Hz, 1 H) 8.05 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.90 Hz, 1 H) 8.16-8.23 (m, 2 H) 8.27-8.32 (m, 2 H) 8.77 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 9.11 (dd, <i>J</i> =4.67, 1.39 Hz, 1 H) 9.48 (s, 1 H). LC-MS 369.	6
22		6-((6-(1H- 吡唑-1- 基)-1H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲 基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.12 (s, 2 H) 6.67-6.72 (m, 1 H) 7.47 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.80 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.94-8.01 (m, 3 H) 8.30 (s, 1 H) 8.74 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.83 (dd, <i>J</i> =4.29, 1.77 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H). LC-MS 329.	9

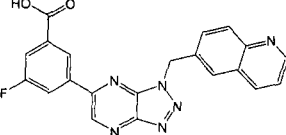
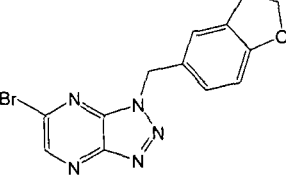
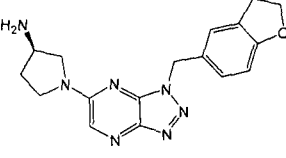
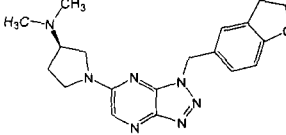
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
23		6-((6-(2-氟苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.26 (s, 2 H) 7.44-7.56 (m, 3 H) 7.59-7.70 (m, 1 H) 7.85 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.98-8.06 (m, 3 H) 8.34-8.40 (m, 1 H) 8.90 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H) 9.25 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H). LC-MS 357.	6
24		6-((6-(1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.16 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.84 (dd, <i>J</i> =8.97, 1.64 Hz, 1 H) 8.00-8.07 (m, 2 H) 8.38 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.90 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 13.47 (s, 1 H). LC-MS 329.	7
25		6-((6-(4-氟苯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 6.15 (s, 2 H) 7.24-7.30 (m, 3 H) 7.43 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.86 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 8.10-8.17 (m, 3 H) 8.92 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H) 9.18 (s, 1 H). LC-MS 357.	6
26		6-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 2.54-2.65 (m, 4 H) 3.79-3.89 (m, 4 H) 5.88 (s, 2 H) 7.41 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.77 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.80-7.85 (m, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 8.10-8.13 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.88-8.98 (m, 1 H). LC-MS 361.	11

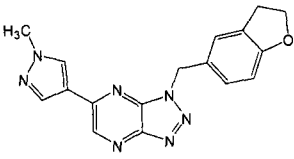
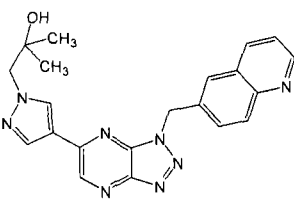
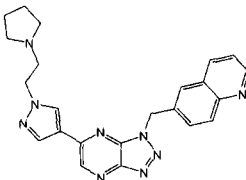
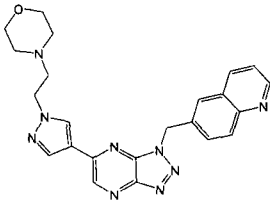
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
27		N,N-二甲基-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.50-1.62 (m, 2 H) 2.01 (d, J=11.87 Hz, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.49-2.60 (m, 1 H) 3.04-3.14 (m, 2 H) 4.49-4.60 (m, J=13.39 Hz, 2 H) 5.87 (s, 2 H) 7.41 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.08 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.91 (dd, J=4.04, 1.52 Hz, 1 H). LC-MS 389.	11
28		1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)哌啶-4-醇	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.61-1.71 (m, J=12.69, 8.56, 8.56, 3.79 Hz, 2 H) 1.97-2.05 (m, J=9.54, 6.44, 3.54, 3.38, 3.38 Hz, 2 H) 2.23 (s, 1 H) 3.49-3.57 (m, 2 H) 4.03-4.10 (m, J=7.86, 7.86, 3.85, 3.66 Hz, 1 H) 4.16 (ddd, J=13.33, 6.63, 4.04 Hz, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.45 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.15 (dd, J=12.76, 8.46 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.92 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H). LC-MS 362.	11
29		(S)-N,N-二甲基-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)吡咯烷-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.95-2.07 (m, 1 H) 2.26-2.32 (m, 1 H) 2.35 (s, 6 H) 2.85-2.95 (m, 1 H) 3.41 (dd, J=10.36, 8.59 Hz, 1 H) 3.58 (td, J=10.48, 7.07 Hz, 1 H) 3.81-3.92 (m, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.41 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.78-7.84 (m, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.05-8.13 (m, 2 H) 8.90 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H). LC-MS 375.	11

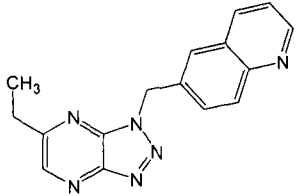
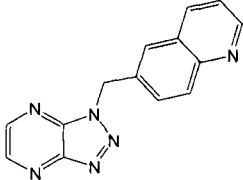
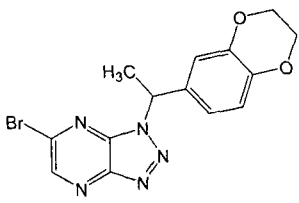
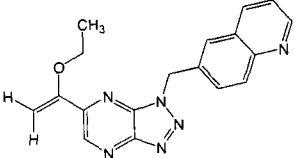
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
30		(R)-N,N-二甲基-1-(3-(喹啉-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-3-胺	^1H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.94-2.06 (m, 1 H) 2.25-2.33 (m, 1 H) 2.35 (s, 6 H) 2.85-2.95 (m, 1 H) 3.40 (dd, $J=10.48, 8.46$ Hz, 1 H) 3.58 (td, $J=10.42, 7.20$ Hz, 1 H) 3.81-3.91 (m, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.40 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.78-7.84 (m, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.09 (dd, $J=17.56, 8.46$ Hz, 2H) 8.90 (dd, $J=4.29, 1.52$ Hz, 1 H). LC-MS 375.	11
31		(R)-1-(3-(喹啉-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌啶-3-胺二盐酸化物	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.71-1.82 (m, 2 H) 1.88-1.98 (m, 1 H) 2.12-2.21 (m, 1 H) 3.41-3.47 (m, 1 H) 3.51-3.62 (m, 2 H) 4.15 (td, $J=8.97, 4.29$ Hz, 1 H) 4.48 (dd, $J=13.52, 3.66$ Hz, 1 H) 6.08 (s, 2 H) 8.09 (dd, $J=8.34, 5.56$ Hz, 1 H) 8.21-8.27 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.17-9.22 (m, 2 H). LC-MS 361.	10
32		(S)-1-(3-(喹啉-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌啶-3-胺二盐酸化物	^1H NMR 盐酸盐(400 MHz, MeOD) δ ppm 0.15-0.25 (m, 2 H) 0.33-0.41 (m, 1 H) 0.57-0.65 (m, 1 H) 1.84-1.91 (m, 1 H) 1.94-2.06 (m, 2 H) 2.54-2.62 (m, 1 H) 2.92 (dd, $J=13.39, 3.54$ Hz, 1 H) 4.52 (s, 2 H) 6.51 (dd, $J=8.46, 5.43$ Hz, 1 H) 6.64-6.70 (m, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.59-7.64 (m, 2 H). LC-MS 361.	10

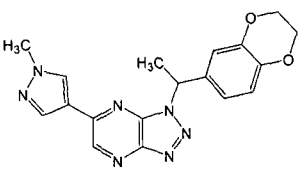
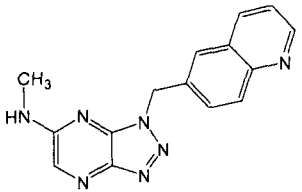
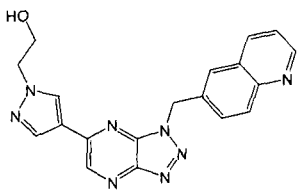
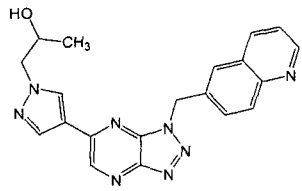
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
33		6-((6-(哌嗪-1-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2.90-2.95 (m, 4 H) 3.76-3.81 (m, 4 H) 5.93 (s, 2 H) 7.52 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.80 (dd, $J=8.84, 2.02$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.33 (dd, $J=8.34, 0.76$ Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.82 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H). LC-MS 347.	10
34		1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.40 (m, 2 H) 1.39 (s, 9H) 1.78-1.87 (m, 2 H) 3.12-3.22 (m, 2 H) 3.53-3.63 (m, 1 H) 4.44 (d, $J=13.64$ Hz, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 6.88 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.76 (dd, $J=8.84, 2.02$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H). LC-MS 461.	10
35		(R)-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)吡咯烷-3-胺	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.85-1.96 (m, 1 H) 2.19-2.30 (m, 1 H) 3.37-3.44 (m, 1 H) 3.63-3.72 (m, 2 H) 3.74-3.83 (m, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 7.52 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.98 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 8.81 (dd, $J=4.42, 1.64$ Hz, 1 H). LC-MS 347.	10

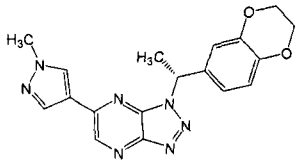
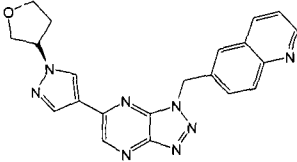
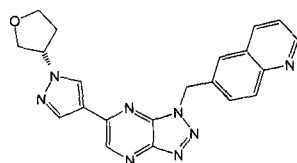
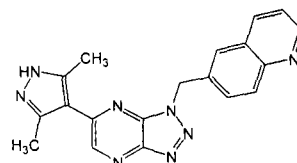
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
36		(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲醇	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.60 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H) 5.37 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 7.54 (dt, $J=8.34, 2.02$ Hz, 3 H) 7.86 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 8.01-8.05 (m, 2 H) 8.28 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.38 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H) 9.50 (s, 1 H). LC-MS 369.	12
37		(3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲醇	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.62 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H) 5.38 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 7.52-7.59 (m, 3 H) 7.85 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 8.01-8.06 (m, 2 H) 8.17 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.17, 1.64$ Hz, 1 H) 9.49 (s, 1 H). LC-MS 369.	12
38		(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲胺	(400 MHz, MeOD) δ ppm 3.88 (s, 2 H) 6.23 (s, 2 H) 7.51-7.55 (m, 3 H) 7.91 (dd, $J=8.84, 2.02$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.19-8.23 (m, 2 H) 8.34-8.38 (m, 1 H) 8.83 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H) 9.32 (s, 1 H). LC-MS 368.	12
39		2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酸	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.26 (s, 2 H) 7.43 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.54 (dd, $J=8.21, 4.17$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=8.84, 2.02$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.13 (dd, $J=7.96, 1.64$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.37 (dd, $J=8.34, 1.01$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.17, 1.64$ Hz, 1 H) 9.50 (s, 1 H). LC-MS 417.	12

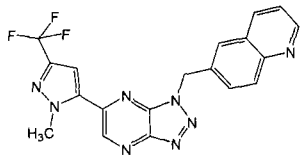
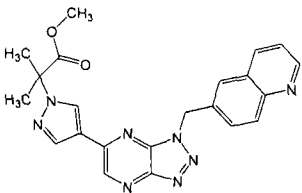
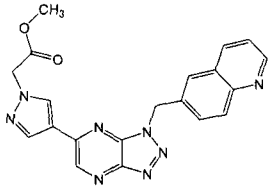
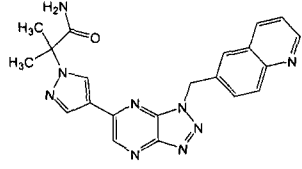
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
40		3-氟 -5-(3-(2,3-二 氢-1H-苯并 三唑-5-基)- 6-基甲 基)-3H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -5-基)苯甲 酸	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.28 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.86 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.02 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.04-8.07 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.25-8.28 (m, 1 H) 8.38 (dd, <i>J</i> =8.21, 0.88 Hz, 1 H) 8.90 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H) 9.60 (s, 1 H) 13.55 (s, 1 H). LC-MS 401.	12
41		6-溴 -1-(2,3-二 氢-苯并三 唑-5-基)- 1H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.97 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.77 Hz, 1 H) 6.73 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 4.48 (t, <i>J</i> =8.72 Hz, 2 H) 3.11 (t, <i>J</i> =8.72 Hz, 2 H). LC-MS 332, 334.	14
42		(R)-1-[3-(2, 3-二氢-苯 并三唑-5- 基)-3H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -5-基]-吡 咯烷-3-基 胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 5.56 (s, 2 H) 4.47 (t, <i>J</i> =8.72 Hz, 3 H) 3.59-3.76 (m, 2 H) 3.26-3.41 (m, 2 H) 3.11 (t, <i>J</i> =8.72 Hz, 2 H) 2.04-2.15 (m, 1 H) 1.84-1.91 (m, 1 H) 1.77-1.82 (m, 1 H). LC-MS 338.	16
43		{(R)-1-[3-(2,3-二氢- 苯并三唑 -5-基)-3H-[1, 2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -5-基]-吡 咯烷-3- 基}-二甲基 -胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.20 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 5.56 (s, 2 H) 4.47 (t, <i>J</i> =8.72 Hz, 2 H) 3.83-3.96 (m, 1 H) 3.75-3.84 (m, 1 H) 3.43-3.58 (m, 2 H) 3.11 (t, <i>J</i> =8.72 Hz, 2 H) 2.75-2.92 (m, 1 H) 2.21 (s, 6 H) 1.79-1.88 (m, 1 H). LC-MS 366.	15

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
44		1-(2,3-二氢-5-基甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.18-7.26 (m, 1 H) 6.72 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 5.80 (s, 2 H) 4.47 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.11 (t, J=8.72 Hz, 2 H). LC-MS 334.	17
45		2-甲基-1-[4-(3-喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡唑-1-基]-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 8.88 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.35-8.37 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.21, 4.17 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.80 (s, 1 H) 4.11 (s, 2 H) 1.10 (s, 6 H). LC-MS 401.	18
46		6-{6-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.20 (s, 1 H) 8.88 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.34-8.38 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.97-8.04 (m, 2 H) 7.82 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 6.14 (s, 2 H) 4.29 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 2.85 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 1.59-1.65 (m, 4 H). LC-MS 426.	18
47		6-{6-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.83 (dd, J=4.04, 1.77 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.28-8.33 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 7.92-7.98 (m, 2 H) 7.77 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 6.09 (s, 2 H) 4.26 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 3.44-3.49 (m, 4 H) 2.69 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 2.33-2.38 (m, 4 H). LC-MS 442.	18

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
52		6-(6-乙基-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.34 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.77 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 6.16 (s, 2 H) 3.05 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 1.31 (t, J=7.58 Hz, 3 H). LC-MS 291.	17
53		6-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.82-9.00 (m, 3 H) 8.34 (dd, J=8.56, 1.01 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.81 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.69, 2.14 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.31, 4.28 Hz, 1 H) 6.22 (s, 2 H). LC-MS 263.	17
54		6-溴-1-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.97 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.85-6.90 (m, 1 H) 6.79-6.84 (m, 1 H) 6.21-6.29 (m, J=7.07 Hz, 1 H) 2.00-2.05 (m, 3 H). LC-MS 362, 364.	14
55		6-[6-(1-乙氧基-乙烯基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.92-8.07 (m, 2 H) 7.81 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 6.20 (s, 2 H) 5.54 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 4.03 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 1.41 (t, J=6.95 Hz, 3 H). LC-MS 333.	20

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
56		1-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 7.00 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=8.46, 2.15 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.23 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 4.18 (s, 4 H) 3.94 (s, 3 H) 2.07 (d, J=7.33 Hz, 3 H). LC-MS 364.	17
57		甲基-(3-喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.88 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.97-8.03 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.74 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 5.84-5.91 (m, 2 H) 2.88 (dd, J=4.80 Hz, 3 H). LC-MS 292.	15
58		2-[4-(3-喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.06-9.30 (m, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.33-8.40 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.94-8.09 (m, 2 H) 7.82 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 5.01 (s, 1 H) 4.24 (t, J=5.31 Hz, 2 H) 3.78 (t, J=5.31 Hz, 2 H). LC-MS 373.	18
59		1-[4-(3-喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 8.90 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.38 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.93-8.08 (m, 2 H) 7.83 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 6.16 (s, 2 H) 4.88-5.17 (m, 1 H) 3.93-4.24 (m, 3 H) 1.08 (d, J=6.06 Hz, 3 H). LC-MS 387.	18

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
60		1-[(S)-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 7.00 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=8.46, 2.15 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.23 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 4.18 (s, 4 H) 3.94 (s, 3 H) 2.07 (d, J=7.33 Hz, 3 H). LC-MS 364.	25
61		6-{6-[(R)-1-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基}-喹啉	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 8.88 (dd, J=4.14, 1.70 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.97-8.05 (m, 2 H) 7.81 (dd, J=8.85, 2.07 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.19, 4.24 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 5.08-5.19 (m, 1 H) 3.91-4.12 (m, 3 H) 3.79-3.88 (m, J=5.46 Hz, 1 H) 2.29-2.43 (m, 1 H). LC-MS 399.	18
62		6-{6-[(S)-1-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基}-喹啉	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.25 (s, 1 H) 8.90 (dd, J=4.14, 1.70 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.37 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 7.98-8.07 (m, 2 H) 7.83 (dd, J=8.67, 2.07 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.29, 4.14 Hz, 1 H) 6.16 (s, 2 H) 5.09-5.20 (m, J=7.91 Hz, 1 H) 3.94-4.07 (m, 3 H) 3.80-3.91 (m, 1 H) 2.26-2.44 (m, 2 H). LC-MS 399.	18
63		6-[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.94 (dd, J=4.42, 1.64 Hz, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 8.43-8.49 (m, 1 H) 8.01-8.09 (m, 2 H) 7.84 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 6.18 (s, 2 H) 2.38 (s, 6 H). LC-MS 357.	17

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
64		6-[6-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基]-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 8.82-8.97 (m, 1 H) 8.31-8.44 (m, 1 H) 8.10 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.79-7.89 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=8.21, 4.17 Hz, 1 H) 6.28 (s, 2 H) 4.22 (s, 3 H). LC-MS 411.	20
65		2-甲基-2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡啶-1-基]-丙酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.29 (s, 1 H) 8.82-8.98 (m, 2 H) 8.38 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.99-8.06 (m, 2 H) 7.83 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 2 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 2 H) 6.17 (s, 2 H) 3.64 (s, 3 H) 1.85 (s, 6 H). LC-MS 429.	17
66		[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡啶-1-基]-乙酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.33-8.41 (m, 2 H) 8.02 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.83 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 6.16 (s, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 3.70 (s, 3 H). LC-MS 401.	17
67		2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡啶-1-基]-异丁酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.29 (s, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 8.35-8.42 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.98-8.05 (m, 2 H) 7.83 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.17 (s, 2 H) 1.78 (s, 6 H). LC-MS 414.	24

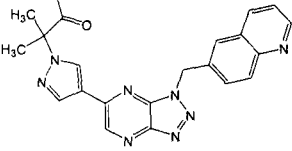
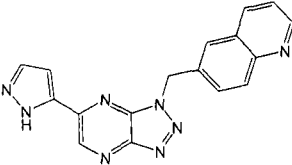
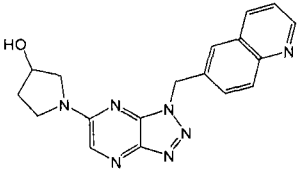
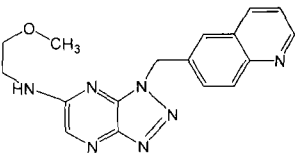
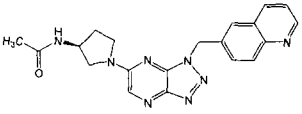
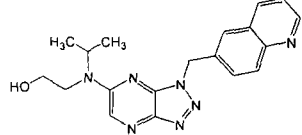
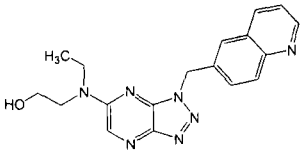
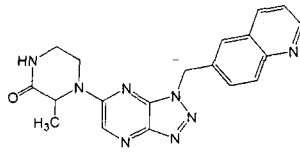
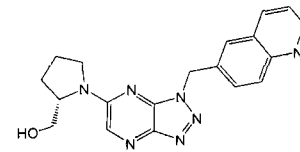
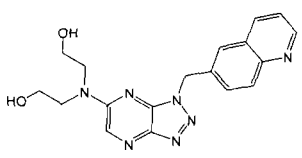
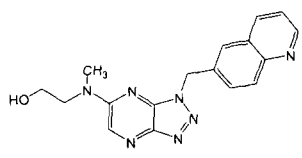
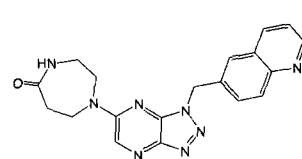
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
68		2-甲基 -2-[4-(3-喹 啉-6-基甲 基 -3H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b]吡嗪 -5-基)-吡 唑-1-基]- 丙酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.25 (s, 1 H) 8.88 (dd, J=4.04, 1.77 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.37 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 7.98-8.05 (m, 2 H) 7.82 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 1.70 (s, 6 H). LC-MS 415.	24
69		6-[6-(2H- 吡唑-3- 基)-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基甲 基]-喹啉	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.53 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 8.90 (dd, J=3.96, 1.70 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.93-8.11 (m, 2 H) 7.85 (dd, J=8.67, 1.88 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.29, 4.14 Hz, 1 H) 6.98-7.11 (m, 1 H) 6.21 (s, 2 H). LC-MS 329.	17

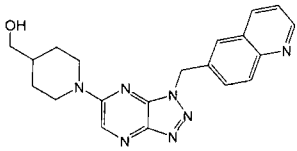
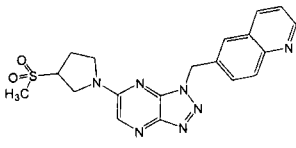
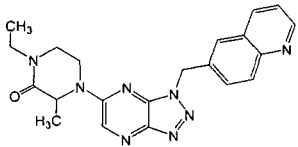
表 4

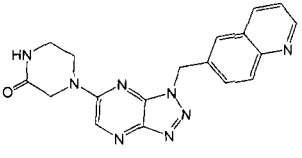
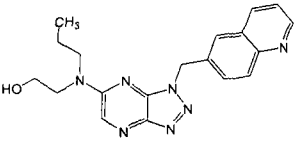
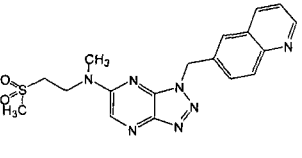
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
70		1-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]吡咯 烷-3-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.63-3.72 (m, 4 H) 4.40-4.49 (m, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.52, 4.12 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.52, 1.92 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.36 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.85-8.93 (m, 1 H) (两个 脂族质子因水峰而未拆 分). LC-MS 348.	26

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
71		N-(2-甲氧基乙基)-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.21 (s, 3 H) 3.45-3.54 (m, 4 H) 5.88 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.29 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H). LC-MS 335.	26
72		N-((3S)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.79-1.84 (m, 3 H) 3.64-3.74 (m, 2 H) 3.76-3.84 (m, 2 H) 4.35-4.44 (m, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.40 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.20, 2.20 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 8.36 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.87-8.93 (m, 1 H) (两个脂族质子因溶剂峰而未拆分). LC-MS-389.	26
73		2-{[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}乙醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.32 Hz, 6 H) 3.54-3.66 (m, 4 H) 3.87-3.96 (m, 1 H) 5.84-5.96 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.26 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.50, 1.80 Hz, 1 H) 7.98-8.03 (m, 2 H) 8.35 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.40-8.43 (m, 1 H) 8.87-8.91 (m, 1 H). LC-MS 364.	26

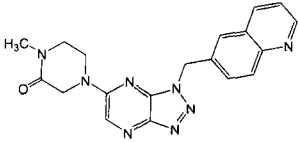
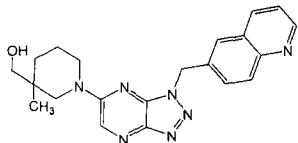
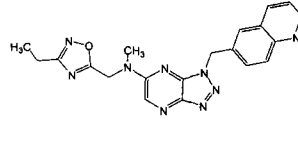
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
74		2-{[乙基 [1-(喹啉-6- 基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]氨基} 乙醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 3.62-3.71 (m, 4 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.37 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.10, 1.95 Hz, 1 H) 7.98-8.01 (m, 1 H) 8.01-8.03 (m, 1 H) 8.33-8.36 (m, 1 H) 8.37 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 8.89 (d, J=3.57 Hz, 1 H) (两个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 350。	26
75		3-甲基 -4-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]哌嗪 -2-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 3.52 (br. s., 2 H) 5.95 (s, J=5.22 Hz, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.12 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.40, 2.00 Hz, 1 H) 7.95-8.03 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.48-8.54 (m, 1 H) 8.89 (d, J=4.12 Hz, 1 H) (三个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 375。	26
76		{(2S)-1-[1-(喹啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]吡咯 烷-2-基}甲 醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.97 (br. s., 2 H) 2.03 (br. s., 2 H) 3.65 (s, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 3.85 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.10, 2.20 Hz, 1 H) 7.96-8.03 (m, 2 H) 8.23-8.31 (m, 1 H) 8.37 (d, J=7.14 Hz, 1 H) 8.86-8.94 (m, 1 H) (三个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 362。	26

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
77		2,2'-{[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]亚氨基}二乙醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.64 (t, J=4.67 Hz, 4 H) 3.75 (t, J=5.20 Hz, 4 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.12 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.24, 1.37 Hz, 1 H) 7.99-8.04 (m, 2 H) 8.37 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.40-8.43 (m, 1 H) 8.87-8.92 (m, 1 H). LC-MS 366.	26
78		2-{[甲基[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基]乙醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.23 (br. s., 3 H) 3.64 (t, J=5.22 Hz, 2 H) 3.75 (t, J=5.22, 0.01 Hz, 2 H) 5.90 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.26 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.84-8.95 (m, 1 H). LC-MS 336.	26
79		1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]-14,2-二氮杂环庚烷-5-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.65-2.74 (m, 2 H) 3.83-4.06 (m, 2 H) 5.93 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 3.85 Hz, 1 H) 7.61 (br. s., 1 H) 7.80 (dd, J=8.40, 2.00 Hz, 1 H) 7.98-8.03 (m, 2 H) 8.32-8.41 (m, 1 H) 8.53-8.56 (m, 1 H) 8.85-8.93 (m, 1 H) (四个脂族质子因水峰而未拆分). LC-MS 375.	26

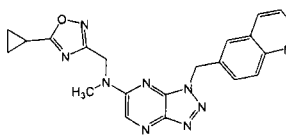
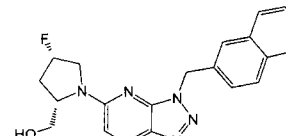
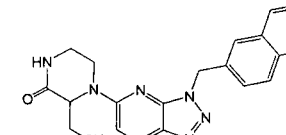
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
80		{1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]哌啶-4-基}甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.12-1.21 (m, 2 H) 1.71-1.80 (m, 3 H) 5.91 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.00, 1.92 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.52-8.57 (m, 1 H) 8.90 (d, J=4.40 Hz, 1 H) (六个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 376。	26
81		6-({6-[3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基)喹啉	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.10 (s, 3 H) 3.68-3.76 (m, 1 H) 3.79-3.87 (m, 1 H) 3.92-4.09 (m, 2 H) 4.11-4.22 (m, 1 H) 5.94 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.10, 4.26 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.38, 1.79 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.24-8.31 (m, 1 H) 8.36 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.89 (d, J=4.12 Hz, 1 H) (两个脂族质子因溶剂峰而未拆分)。LC-MS 410。	26
82		1-乙基-3-甲基-4-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]哌嗪-2-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.06 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.38 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.12 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.96-8.05 (m, 2 H) 8.35 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.47-8.54 (m, 1 H) 8.86-8.92 (m, 1 H) (七个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 403。	26

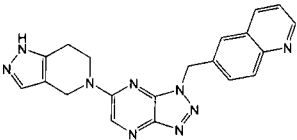
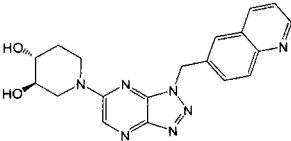
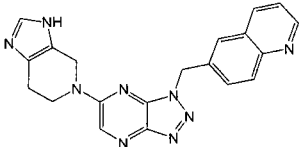
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
83		4-[1-(喹啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]哌嗪 -2-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.88-3.99 (m, J=1.10 Hz, 2 H) 4.21-4.32 (m, 2 H) 5.95 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.40 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.02 (d, J=9.61 Hz, 1 H) 8.16-8.23 (m, 1 H) 8.36 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.47-8.57 (m, 1 H) 8.86-8.94 (m, 1 H) (两个 脂族质子因水峰而未拆 分)。LC-MS 361。	26
84		2-{丙基 [1-(喹啉-6- 基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]氨基} 乙醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.52-1.63 (m, 2 H) 3.57 (t, J=9.89 Hz, 2 H) 3.60-3.65 (m, 2 H) 3.69 (t, J=4.94 Hz, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.38, 3.98 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=6.87 Hz, 1 H) 7.97-8.03 (m, 2 H) 8.32-8.40 (m, 2 H) 8.89 (d, J=4.12 Hz, 1 H)。 LC-MS 364。	26
85		N-甲基 -N-[2-(甲基 磺酰基)乙 基]-1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.01 (s, 3 H) 3.49-3.51 (m, 2 H) 4.07 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 5.82-6.06 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.12 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.98-8.04 (m, 2 H) 8.37 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.39-8.42 (m, 1 H) 8.90 (d, J=5.77 Hz, 1 H) (三个 脂族质子因水及溶剂峰而 未拆分)。LC-MS 398。	26

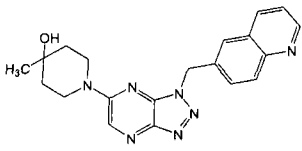
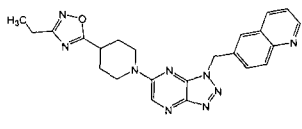
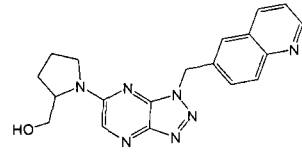
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
86		1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]哌啶-4-腈	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.75-1.83 (m, 2 H) 1.95-2.02 (m, 2 H) 3.58-3.62 (m, 4 H) 5.92-5.94 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.12 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.20, 2.00 Hz, 1 H) 7.94-7.99 (m, 1 H) 8.02 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.51-8.61 (m, 1 H) 8.83-8.95 (m, 1 H) (一个脂族质子因溶剂峰而未拆分)。LC-MS 371。	26
87		N-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-N-甲基-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 2.85 (q, J=7.42 Hz, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 5.90 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.10 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.20, 1.65 Hz, 1 H) 7.92-7.98 (m, 2 H) 8.33 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.49-8.54 (m, 1 H) 8.90 (d, J=4.00 Hz, 1 H) (三个脂族质子因水及溶剂峰而未拆分)。LC-MS 402。	26
88		1,3-二甲基-4-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]哌啶-2-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 2.89-2.91 (m, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.12 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.94-8.05 (m, 2 H) 8.35 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.48-8.59 (m, 1 H) 8.89 (br. s., 1 H) (五个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 389。	26

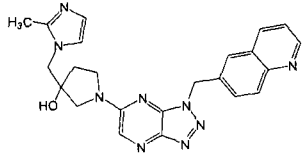
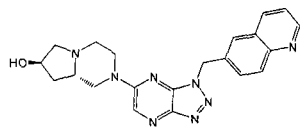
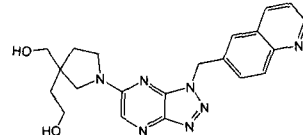
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
89		1-甲基 -4-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]哌嗪 -2-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.92 (s, 3 H) 3.46-3.54 (m, 2 H) 4.03 (t, J=5.22 Hz, 2 H) 4.28-4.37 (m, 2 H) 5.96 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.40 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.20, 1.92 Hz, 1 H) 7.96-7.99 (m, 1 H) 8.02 (d, J=9.06 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.53-8.56 (m, 1 H) 8.85-8.95 (m, 1 H). LC-MS 375.	26
90		{3-甲基 -1-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]哌啶 -3-基}甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.73-0.91 (m, 3 H) 1.22-1.40 (m, 1 H) 1.55-1.66 (m, 3 H) 3.12-3.23 (m, 2 H) 3.59-3.69 (m, 2 H) 3.78-3.88 (m, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.38, 3.98 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.10, 2.33 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.47-8.55 (m, 1 H) 8.84-8.94 (m, 1 H). LC-MS 390.	26
91		N-[(3-乙基 -1,2,4-噁二 唑-5-基)甲 基]-N-甲基 -1-(喹啉-6- 基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.10 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 5.87 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.52, 4.40 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.94 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 8.49-8.60 (m, 1 H) 8.84-8.94 (m, 1 H) (五 个脂肪族质子因水峰而未拆 分)。LC-MS 402.	26

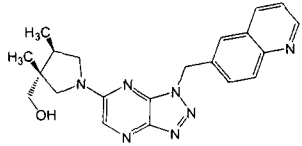
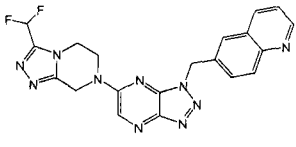
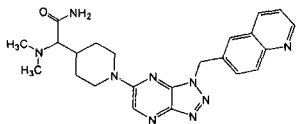
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
92		6-[(6-{4-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]哌啶-1-基}-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基]喹啉	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 (s, 2 H) 1.47-1.58 (m, 1 H) 1.67-1.81 (m, 4 H) 4.16 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 6.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.51-8.58 (m, 1 H) 8.85-8.92 (m, 1 H) (四个脂族质子因水或溶剂峰而未拆分)。LC-MS 440。	26
93		N-甲基 -N-[(3-吡啶 -2-基异噁唑 -5-基)甲 基]-1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 5.18 (s, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 6.90-6.96 (m, 1 H) 7.41 (dd, J=8.24, 3.30 Hz, 1 H) 7.47-7.53 (m, 1 H) 7.74 (dd, J=8.40, 1.60 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=9.06 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 8.23 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.59-8.65 (m, 1 H) 8.78-8.85 (m, 1 H) (三个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 450。	26
94		{4-甲基 -1-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]哌啶 -4-基}甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.73-0.91 (m, 3 H) 1.22-1.40 (m, 1 H) 1.55-1.66 (m, 3 H) 3.12-3.23 (m, 2 H) 3.59-3.69 (m, 2 H) 3.78-3.88 (m, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.38, 3.98 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.10, 2.33 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.47-8.55 (m, 1 H) 8.84-8.94 (m, 1 H) (四个脂族质子因水峰而未拆分)。LC-MS 390。	26

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
95		N-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-N-甲基-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.97-1.04 (m, 2 H) 1.15-1.22 (m, J=7.97, 2.75 Hz, 2 H) 5.02 (s, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.40 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.89-8.00 (m, 2 H) 8.32 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.43-8.59 (m, 1 H) 8.79-8.99 (m, 1 H) (四个脂肪族质子因溶剂及水峰而未拆分)。LC-MS 414。	26
96		{(2S,4S)-4-氟-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-2-基}甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.08-2.42 (m, 2 H) 3.79-3.86 (m, 2 H) 3.89-3.96 (m, 1 H) 4.04-4.14 (m, 1 H) 4.37-4.48 (m, 1 H) 5.02-5.10 (m, 1 H) 5.92 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.40 Hz, 1 H) 7.75-7.83 (m, 1 H) 7.96-8.07 (m, 2 H) 8.32-8.43 (m, J=8.24 Hz, 2 H) 8.83-8.95 (m, 1 H). LC-MS 380。	26
97		3-乙基-4-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-2-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.78-2.03 (m, 2 H) 3.52-3.66 (m, 4 H) 4.24-4.46 (m, 1 H) 5.94 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.40 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.20, 2.20 Hz, 1 H) 7.95-8.02 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.34 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.49-8.56 (m, 1 H) 8.86-8.92 (m, 1 H). LC-MS 389。	26

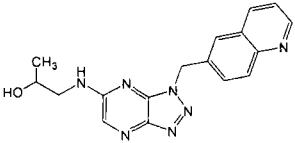
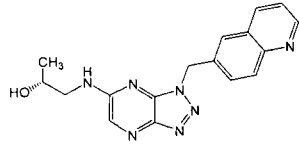
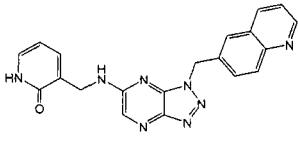
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
98		6-{{6-(1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基}喹啉	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.77-2.83 (m, 2 H) 4.07-4.13 (m, 2 H) 4.77-4.82 (m, 2 H) 5.94 (s, 2 H) 7.47-7.50 (m, 1 H) 7.54 (dd, J=8.20, 4.12 Hz, 1 H) 7.75-7.82 (m, 1 H) 7.96-8.04 (m, 2 H) 8.37 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 8.59-8.67 (m, 1 H) 8.85-8.93 (m, 1 H). LC-MS 384.	26
99		(3R,4R)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]哌啶-3,4-二醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34-1.47 (m, 1 H) 1.87-2.00 (m, 1 H) 3.59-3.66 (m, 2 H) 3.90-3.99 (m, 2 H) 4.05-4.14 (m, 2 H) 5.90 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.40 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.20, 1.65 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.50-8.57 (m, 1 H) 8.84-8.94 (m, 1 H). LC-MS 378.	26
100		6-{{6-(3,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基}喹啉	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74-2.88 (m, 2 H) 4.06-4.20 (m, 2 H) 4.73-4.91 (m, 2 H) 5.95 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 3.85 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.20, 1.92 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.99-8.09 (m, 2 H) 8.36 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.63-8.70 (m, 1 H) 8.85-8.93 (m, 1 H). LC-MS 384.	26

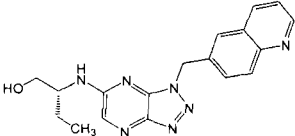
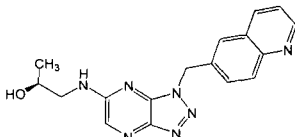
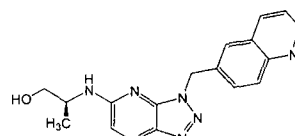
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
101		4-甲基 -1-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]哌啶 -4-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14 (s, 3 H) 1.42-1.61 (m, 4 H) 4.01-4.22 (m, 4 H) 5.90 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.38, 4.26 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.52-8.57 (m, 1 H) 8.86-8.91 (m, 1 H). LC-MS 376.	26
102		6-({6-[4-(3- 乙基-1,2,4- 噁二唑-5- 基)哌啶-1- 基]-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基}甲基) 喹啉	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.21 (t, 3 H) 1.69-1.83 (m, 2 H) 2.09-2.17 (m, 2 H) 2.40-2.44 (m, 1 H) 2.65-2.73 (m, 4 H) 4.43-4.58 (m, 2 H) 5.93 (s, 2 H) 7.52 (dd, J=8.52, 4.40 Hz, 1 H) 7.73-7.85 (m, 1H) 7.95-8.09 (m, 2 H) 8.29-8.40 (m, 1 H) 8.55-8.67 (m, 1 H) 8.89 (d, J=4.40 Hz, 1 H). LC-MS 442.	26
103		{1-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]吡咯 烷-2-基}甲 醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.91-2.01 (m, 2 H) 2.01 -2.11 (m, 2 H) 3.61-3.72 (m, 3 H) 4.23-4.37 (m, 2 H) 4.74-5.04 (m, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 7.46-7.62 (m, 1 H) 7.79 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.94-8.09 (m, 2H) 8.27 (s, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 8.89 (s, 1 H). LC-MS 362.	26

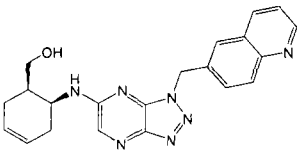
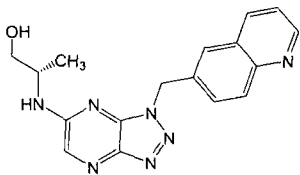
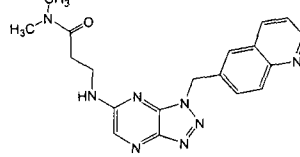
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
104		3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.91-2.01 (m, 1 H) 2.12-2.25 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 3.65-3.93 (m, J=82.13 Hz, 4 H) 4.32-4.47 (m, 2 H) 5.57-5.68 (m, 1 H) 5.92 (s, 2 H) 7.50-7.66 (m, 3 H) 7.70-7.80 (m, 1 H) 7.89-7.96 (m, 1 H) 7.98-8.06 (m, 1 H) 8.20-8.28 (m, 1 H) 8.31-8.40 (m, 1 H) 8.90 (s, 1 H). LC-MS 442.	26
105		(7R,8aS)-2-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]八氢吡咯并[12-a]吡嗪-7-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.82-2.04 (m, 2 H) 2.44 (s, 2 H) 2.66-2.70 (m, 2 H) 3.14-3.20 (m, 2 H) 3.61-3.72 (m, 2 H) 4.38-4.48 (m, 2 H) 5.92-5.95 (m, 1 H) 5.95 (s, 2 H) 7.55 (dd, J=8.52, 3.85 Hz, 1H) 7.73-7.83 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.33-8.41 (m, J=1.37 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.90 (d, J=3.85 Hz, 1 H). LC-MS 403.	26
106		2-{3-(羟甲基)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}乙醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.61-1.73 (m, 2 H) 1.76-1.87 (m, 1 H) 1.92-2.08 (m, 1 H) 2.44 (m, 2 H) 2.65-2.70 (m, 2 H) 3.15-3.22 (m, 2 H) 3.62-3.74 (m, 4 H) 4.46-4.60 (m, 1 H) 4.78-4.99 (m, 1 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.71-7.80 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.97-8.06 (m, J=8.52 Hz, 1 H) 8.14-8.21 (m, 1 H) 8.29-8.40 (m, 1 H) 8.89 (s, 1 H). LC-MS 406.	26

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
107		{(3R,4R)-3,4-二甲基-1-[1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.88 (s, 3 H) 0.95 (d, J=6.59 Hz, 4 H) 3.08-3.24 (m, 2 H) 3.62-3.70 (m, 2 H) 3.80-3.95 (m, 2 H) 4.80-4.93 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.48-7.58 (m, 1 H) 7.72-7.81 (m, 1 H) 7.88-7.96 (m, 1 H) 7.97-8.05 (m, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.27-8.40 (m, 1 H) 8.83-8.97 (m, 1 H). LC-MS 390.	26
108		6-({6-[3-(二氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基)喹啉	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4.31 (s, 5 H) 5.24 (s, 2 H) 6.00 (s, 2 H) 7.51-7.56 (m, 1 H) 7.78-7.83 (m, 1 H) 7.99-8.04 (m, 2 H) 8.35-8.39 (m, 1 H) 8.70-8.77 (m, 1 H) 8.89 (d, J=4.12 Hz, 1 H). LC-MS 435.	26
109		2-(二甲氨基)-2-{1-[1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]哌啶-4-基}乙酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.24-1.37 (m, 2 H) 1.68-1.77 (m, 1 H) 1.86-2.00 (m, 1 H) 2.27-2.36 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 2.71-2.83 (m, 1 H) 3.01-3.13 (m, 2 H) 3.18 (s, 2 H) 4.55-4.68 (m, 2 H) 5.86-5.96 (m, 2 H) 7.51-7.57 (m, J=4.67 Hz, 1 H) 7.74-7.79 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.99-8.04 (m, 1H) 8.33-8.38 (m, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.88-8.92 (m, 1 H). LC-MS 446.	26

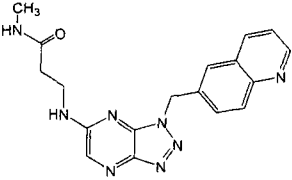
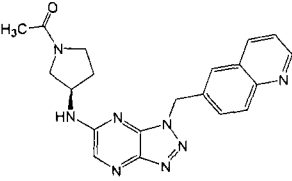
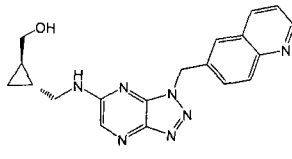
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
110		2-({(3R,4S)-4-(羟甲基)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]乙烷-3-基}乙醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.46-1.55 (m, J=7.42 Hz, 1 H) 1.63-1.74 (m, 1 H) 2.38-2.45 (m, 2H) 3.61-3.65 (m, 4 H) 3.67-3.79 (m, 4 H) 4.58-4.70 (m, 1 H) 5.87-5.92 (m, 3 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.39 Hz, 1 H) 7.75-7.80 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.16-8.21 (m, 1 H) 8.33-8.38 (m, 1 H) 8.89 (d, J=4.12 Hz, 1 H). LC-MS 406.	26
111		N-(2-({[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}乙基)乙酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.72-1.87 (m, 3 H) 2.40-2.45 (m, 2 H) 3.15-3.24 (m, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.96-8.08 (m, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.36 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.89 (d, J=4.12 Hz, 1 H). LC-MS 363.	26
112		2-({[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}丁-1-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.85 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.44-1.54 (m, 1 H) 1.61-1.73 (m, 1 H) 3.17-3.24 (m, 1 H) 3.63-3.64 (m, 2 H) 3.89-3.97 (m, 1 H) 5.79-5.91 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.52, 4.12 Hz, 1 H) 7.75-7.80 (m, 1 H) 7.88-7.94 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.08-8.12 (m, 1 H) 8.33-8.37 (m, 1 H) 8.87-8.92 (m, 1 H). LC-MS 350.	26

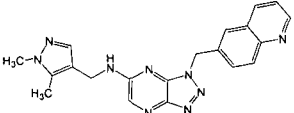
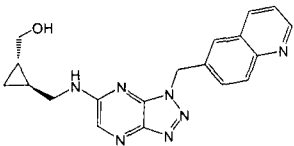
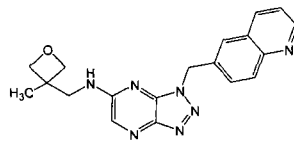
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
113		1-([1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基)丙-2-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.08 (d, J=5.77 Hz, 3 H) 2.41-2.44 (m, 2 H) 3.17-3.24 (m, 1 H) 3.79-3.90 (m, 1 H) 5.87 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.40 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.10-8.17 (m, 2 H) 8.35 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.90 (d, J=3.85 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26
114		{(2R)-1-([1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基)丙-2-醇}	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.08 (d, J=6.04 Hz, 3 H) 3.17-3.23 (m, 2 H) 3.79-3.91 (m, 1 H) 4.60-5.03 (m, 1 H) 5.80-5.92 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=6.04 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.10-8.17 (m, 2 H) 8.32-8.39 (m, 1 H) 8.90 (d, J=4.12 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26
115		3-([1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基)吡啶-2(1H)-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4.31-4.42 (m, J=5.49 Hz, 2 H) 5.85-5.89 (m, 2 H) 7.21-7.29 (m, 1 H) 7.31-7.38 (m, 1 H) 7.43-7.63 (m, J=8.52, 4.40 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=6.87 Hz, 1 H) 7.90-7.99 (m, 2 H) 8.11-8.19 (m, 1 H) 8.30-8.37 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.87-8.92 (m, 1 H) 11.65 (s, 1 H). LC-MS 385.	26

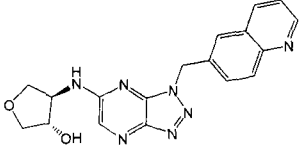
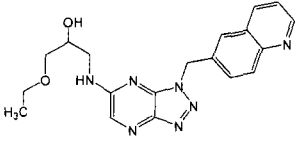
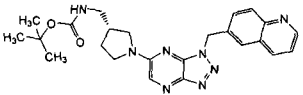
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
116		(2R)-2-{[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}丁-1-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.85 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.44-1.54 (m, 1 H) 1.61-1.73 (m, 1 H) 3.17-3.24 (m, 1 H) 3.63-3.64 (m, 2 H) 3.89-3.97 (m, 1 H) 5.79-5.91 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.52, 4.12 Hz, 1 H) 7.75-7.80 (m, 1 H) 7.88-7.94 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.08-8.12 (m, 1 H) 8.33-8.37 (m, 1 H) 8.87-8.92 (m, 1 H). LC-MS 350.	26
117		{(2S)-1-{[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}丙-2-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.08 (d, J=6.04 Hz, 3 H) 3.17-3.23 (m, 2 H) 3.79-3.91 (m, 1 H) 4.60-5.03 (m, 1 H) 5.80-5.92 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=6.04 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.10-8.17 (m, 2 H) 8.32-8.39 (m, 1 H) 8.90 (d, J=4.12 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26
118		{(2S)-2-{[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}丙-1-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.17 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 3.16-3.23 (m, 1 H) 3.61-3.67 (m, 2 H) 4.01-4.12 (m, 1 H) 5.79-5.91 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.75-7.79 (m, 1 H) 7.93-8.03 (m, 3 H) 8.05-8.08 (m, 1 H) 8.33-8.38 (m, 1 H) 8.88-8.91 (m, J=1.65 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
119		[(1S,6R)-6- {[1-(喹啉-6- 基)甲基] -1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]氨基} 环己-3-烯-1- 基]甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.03-2.18 (m, 3 H) 2.24-2.33 (m, 1 H) 2.41-2.44 (m, 2 H) 3.16 -3.24 (m, 2 H) 4.39-4.47 (m, 1 H) 5.56-5.63 (m, 1 H) 5.68-5.76 (m, 1 H) 5.84-5.92 (m, J=7.42 Hz, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.26 Hz, 1 H) 7.75-7.83 (m, 2 H) 7.96-8.03 (m, 2 H) 8.17-8.21 (m, 1 H) 8.32-8.38 (m, 1H) 8.90 (d, J=4.40 Hz, 1 H). LC-MS 388.	26
120		(2R)-2- {[1-(喹啉-6-基)甲 基]-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]氨基} 丙-1-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.17 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 3.16-3.23 (m, 1 H) 3.61-3.67 (m, 2 H) 4.01-4.12 (m, 1 H) 5.79-5.91 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.75-7.79 (m, 1 H) 7.93-8.03 (m, 3H) 8.05-8.08 (m, 1 H) 8.33-8.38 (m, 1 H) 8.88-8.91 (m, J=1.65 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26
121		N,N-二甲基 -N-3-[1-(喹 啉-6-基)甲 基]-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]-β-丙 胺酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.79-2.80 (m, 8 H) 3.55-3.60 (m, J=6.04 Hz, 2 H) 5.90 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.26 Hz, 1 H) 7.74-7.77 (m, J=8.52 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.97-8.03 (m, J=8.52 Hz, 1 H) 8.05-8.10 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.36 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H). LC-MS 377.	26

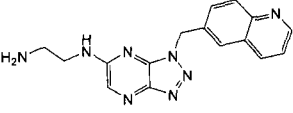
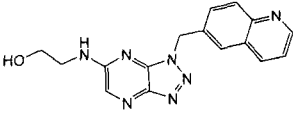
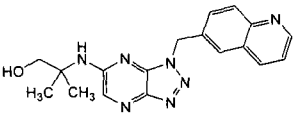
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
122		N-(吡唑并 [15-a]嘧啶 -3-基甲 基)-1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.74 (s, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 6.99-7.05 (m, 1 H) 7.53 (dd, J=8.38, 3.98 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.65, 2.06 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.96-8.02 (m, J=8.79 Hz, 1 H) 8.08-8.11 (m, 1 H) 8.25-8.26 (m, 1 H) 8.33 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 8.57-8.58 (m, 2 H) 8.89 (s, 1 H) 9.00-9.08 (m, 1 H). LC-MS 409.	26
123		1-(喹啉-6-基 甲基)-N-(四 氢呋喃-3- 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81-1.90 (m, 1 H) 2.20-2.27 (m, 1 H) 3.56-3.58 (m, 1 H) 3.71-3.77 (m, 1 H) 3.81-3.92 (m, 3 H) 5.90 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.52, 4.12 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.99-8.03 (m, J=8.52 Hz, 1 H) 8.04-8.09 (m, 1 H) 8.31-8.41 (m, J=8.52 Hz, 2 H) 8.89 (s, 1 H). LC-MS 348.	26
124		N-[(5-环丙 基-1H-吡唑 -3-基)甲 基]-1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.48-0.63 (m, J=4.40 Hz, 2 H) 0.75-0.90 (m, 2 H) 1.70-1.81 (m, 1 H) 4.48 (s, 2 H) 5.82 (s, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.38, 4.26 Hz, 1 H) 7.73-7.79 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.98-8.03 (m, 1 H) 8.09-8.13 (m, 1 H) 8.34 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.85-8.92 (m, 1 H). LC-MS 398.	26

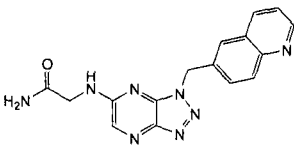
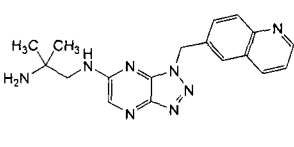
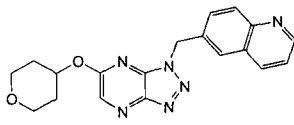
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
125		N-甲基 -N-3-[1-(咪 啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]]吡嗪 -6-基]-β-丙 胺酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.43 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 3.58 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H) 7.72-7.82 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 7.99-8.04 (m, J=8.52 Hz, 1 H) 8.05-8.08 (m, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.37 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H). LC-MS 363.	26
126		N-[(3R)-1- 乙酰基吡咯 烷-3- 基]-1-(咪 啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81-1.82 (m, 1 H) 1.97-1.99 (m, 1 H) 3.68-3.79 (m, 2 H) 4.41-4.49 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.26 Hz, 1 H) 7.75-7.82 (m, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.32-8.44 (m, 2 H) 8.85-8.92 (m, 1 H) (五个 脂族质子因水及溶剂峰而 未拆分). LC-MS 389.	26
127		[(1R,2R)-2- ({1-(咪 啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基}氨基 甲基)环丙 基]甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.29-0.50 (m, 2 H) 0.86-1.03 (m, 2 H) 3.15-3.24 (m, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 3.98 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H) (两个脂 族质子因水及溶剂峰而未 拆分). LC-MS 362.	26

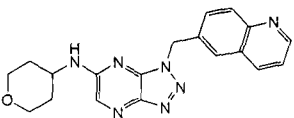
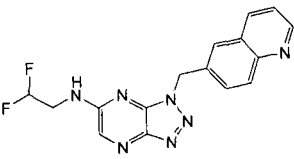
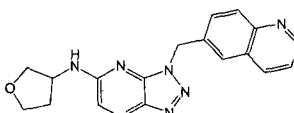
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
128		N-[(1,5-二甲 基-1H-吡唑 -4-基)甲 基]-1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 7.54 (dd, J=8.24, 4.67 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.99-8.03 (m, J=8.24 Hz, 1 H) 8.04-8.07 (m, 1 H) 8.29-8.40 (m, 2 H) 8.89-8.90 (m, 1 H). LC-MS 386.	26
129		[(1S,2S)-2-({1-(喹啉-6- 基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基}氨基} 甲基)环丙 基]甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.24-0.50 (m, 2 H) 0.86-1.02 (m, 2 H) 3.16-3.24 (m, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.10, 4.26 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.20, 1.80 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.97-8.04 (m, J=8.79 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.16-8.23 (m, 1 H) 8.36 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.86-8.89 (m, 1 H) (两个 脂族质子因水峰而未拆 分)。LC-MS 362.	26
130		N-[(3-甲基 环氧丙-3- 基)甲 基]-1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, 3 H) 3.61 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 4.15 (d, J=5.49 Hz, 2 H) 4.41 (d, J=5.49 Hz, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=7.97, 4.12 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.97-8.04 (m, J=8.52 Hz, 1 H) 8.08-8.15 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.34 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.87-8.90 (m, 1 H). LC-MS 362.	26

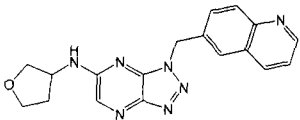
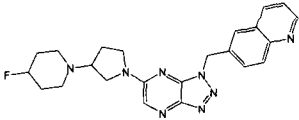
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
131		(3S,4R)-4-([1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}四氢呋喃-3-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.60 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 3.93 (dd, J=9.34, 4.67 Hz, 1 H) 4.07 (dd, J=9.34, 4.94 Hz, 1 H) 4.23-4.24 (m, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.38, 3.98 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.96-8.04 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.29-8.39 (m, 2 H) 8.86-8.93 (m, 1 H). LC-MS 364.	26
132		1-乙氧基-3-([1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}丙-2-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.05 (t, J=6.87 Hz, 3 H) 3.81-3.92 (m, 2 H) 5.87 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.52, 4.12 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=6.87 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.11-8.18 (m, 2 H) 8.35 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.86-8.89 (m, 1 H) (五个脂族质子因水及溶剂峰而未拆分). LC-MS 380.	26
133		((3R)-1-([1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.79-1.91 (m, 1 H) 2.13-2.23 (m, 1 H) 2.50-2.61 (m, 1 H) 3.11-3.22 (m, 2 H) 3.39 (dd, J=11.12, 6.82 Hz, 1 H) 3.58-3.67 (m, 1 H) 3.73-3.81 (m, 2 H) 5.93 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.46, 4.42 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.84, 1.77 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.84 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H).	27

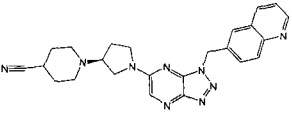
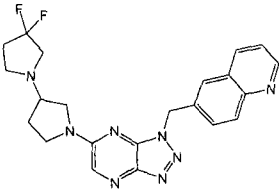
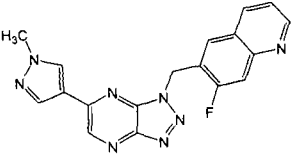
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
134		(3R)-N-甲基-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.33-2.43 (m, 1 H) 2.54-2.65 (m, 1 H) 2.83 (s, 3 H) 3.78-3.88 (m, 1 H) 3.90-4.01 (m, 2 H) 4.02-4.11 (m, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 8.13 (dd, $J=7.96$, 5.43 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.22-9.27 (m, 2 H)。	27
135		N-甲基-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]哌啶-4-胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.60-1.71 (m, 2 H) 2.25 (d, $J=10.86$ Hz, 2 H) 2.74 (s, 3 H) 3.12-3.22 (m, 2 H) 3.38-3.49 (m, 1 H) 4.79 (d, $J=13.89$ Hz, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 8.13 (dd, $J=8.34$, 5.56 Hz, 1 H) 8.23-8.31 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 9.20-9.27 (m, 2 H)。	27
136		1-[(3R)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基]甲胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.87-1.97 (m, 1 H) 2.31-2.41 (m, 1 H) 2.67-2.78 (m, 1 H) 3.08-3.19 (m, 2 H) 3.44 (dd, $J=11.24$, 7.71 Hz, 1 H) 3.65-3.73 (m, 1 H) 3.89 (ddd, $J=11.31$, 8.02, 3.66 Hz, 1 H) 3.98 (dd, $J=10.74$, 7.71 Hz, 1 H) 6.06 (s, 2 H) 8.07 (dd, $J=8.34$, 5.31 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 9.15 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 9.20 (dd, $J=5.31$, 1.52 Hz, 1 H)。	27

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
137		N-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]乙烷-1,2-二胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.27 (t, <i>J</i> =5.94 Hz, 3 H) 3.81 (t, <i>J</i> =5.81 Hz, 2 H) 6.11 (s, 2 H) 8.11-8.15 (m, 2 H) 8.24-8.27 (m, 1 H) 8.27-8.31 (m, 1 H) 8.37 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 1 H) 9.24 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 2 H).	27
138		2-([1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}乙醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.44 (q, <i>J</i> =5.73 Hz, 2 H) 3.58 (q, <i>J</i> =5.64 Hz, 2 H) 4.82 (t, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 5.87 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.26 (t, <i>J</i> =4.93 Hz, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.04, 1.77 Hz, 1 H).	27
139		2-甲基-2-([1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}丙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.30 (s, 6 H) 3.58 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 2 H) 4.74 (t, <i>J</i> =6.06 Hz, 1 H) 5.87 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =8.97, 1.89 Hz, 1 H) 7.98-8.01 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.34 (dd, <i>J</i> =8.21, 1.14 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H).	27

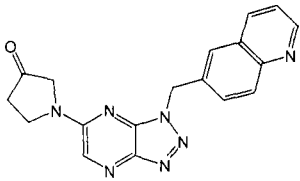
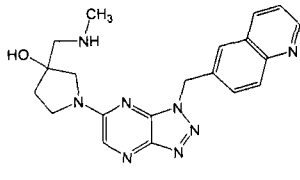
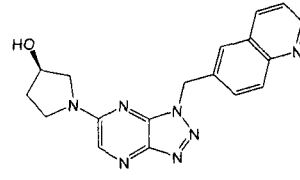
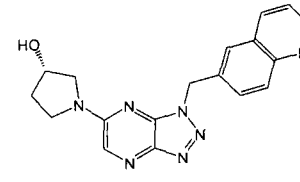
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
140		N-2-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]甘氨酸酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.99 (d, <i>J</i> =5.81 Hz, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.80 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.95 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1 H) 8.02 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.37 (dd, <i>J</i> =8.59, 1.01 Hz, 1 H) 8.42 (t, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.04, 1.77 Hz, 1 H).	27
141		2-甲基-N-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]丙烷-1,2-二胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.41 (s, 6 H) 3.72 (s, 2 H) 6.14 (s, 2 H) 8.07 (dd, <i>J</i> =8.34, 5.31 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.16-8.21 (m, 1 H) 8.22-8.27 (m, 1 H) 8.29 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 1 H) 9.15 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 9.20 (dd, <i>J</i> =5.31, 1.52 Hz, 1 H).	27
142		6-([6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基)喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.58-1.68 (m, <i>J</i> =13.23, 9.22, 9.00, 4.17 Hz, 2 H) 1.92-1.99 (m, 2 H) 3.44 (ddd, <i>J</i> =11.75, 9.47, 2.78 Hz, 2 H) 3.79 (ddd, <i>J</i> =11.75, 4.42, 4.29 Hz, 2 H) 5.19 (ddd, <i>J</i> =13.14, 8.72, 3.92 Hz, 1 H) 6.06 (s, 2 H) 7.55 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.72, 2.15 Hz, 1 H) 7.99-8.02 (m, 2 H) 8.36 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.14 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.90 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H).	28

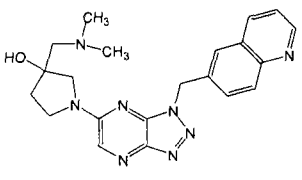
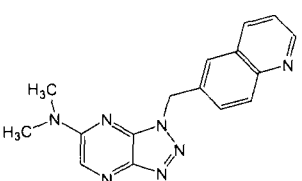
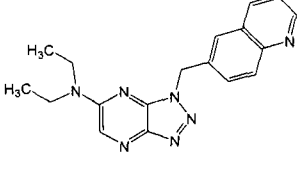
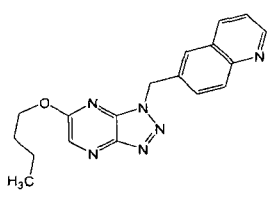
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
143		1-(喹啉-6-基甲基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.36-1.46 (m, 2 H) 1.79-1.86 (m, 2 H) 3.35-3.41 (m, 2 H) 3.77-3.84 (m, 2 H) 3.86-3.96 (m, 1 H) 5.88 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.21, 4.17 Hz, 1 H) 7.72 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.95 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H) 8.34 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.01 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H)。	27
144		N-(2,2-二氟乙基)-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.78-3.89 (m, <i>J</i> =15.66, 15.66, 5.05, 4.29 Hz, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 6.20 (tt, <i>J</i> =55.93, 3.79, 3.60 Hz, 1 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.21, 4.17 Hz, 1 H) 7.77 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.55 (t, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 8.89 (d, <i>J</i> =4.04 Hz, 1 H)。	27
145		1-(喹啉-6-基甲基)-N-(四氢吡喃-3-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.80-1.91 (m, 1 H) 2.18-2.28 (m, 1 H) 3.57 (dd, <i>J</i> =9.09, 3.28 Hz, 1 H) 3.73 (td, <i>J</i> =8.15, 5.68 Hz, 1 H) 3.80-3.92 (m, 2 H) 4.37-4.47 (m, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.64 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.44 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.39 Hz, 1 H)。	27

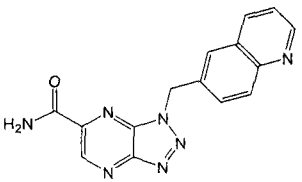
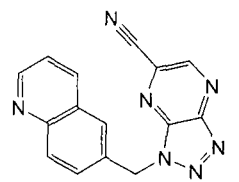
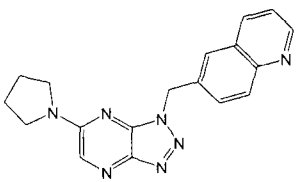
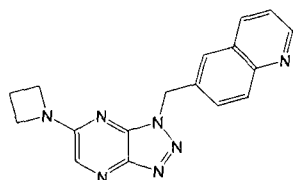
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
146		1-(喹啉-6-基甲基)-N-(4-氢呋喃-3-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.80-1.91 (m, 1 H) 2.18-2.28 (m, 1 H) 3.57 (dd, <i>J</i> =9.09, 3.28 Hz, 1 H) 3.73 (td, <i>J</i> =8.15, 5.68 Hz, 1 H) 3.80-3.92 (m, 2 H) 4.37-4.47 (m, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.64 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.44 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.39 Hz, 1 H)。	27
147		6-({6-[3-(4-氟吡啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基)喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67-1.78 (m, 2 H) 1.80-1.92 (m, 3 H) 2.18-2.29 (m, 1 H) 2.33-2.45 (m, 2 H) 2.52-2.74 (m, 3 H) 2.92-3.04 (m, 1 H) 3.44-3.55 (m, 1 H) 3.75-3.85 (m, 1 H) 3.85-3.97 (m, 1 H) 4.56-4.83 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.64 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.04, 1.52 Hz, 1 H)。	27

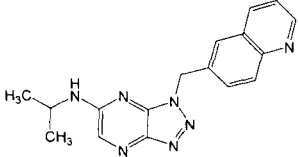
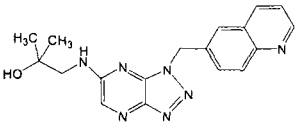
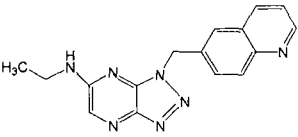
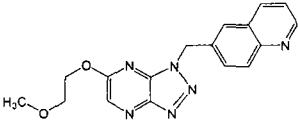
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
148		1-((3R)-1-([1-(喹啉-6-基)甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基)哌啶-4-腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67-1.77 (m, 2 H) 1.80-1.92 (m, 3 H) 2.18-2.27 (m, 1 H) 2.31-2.43 (m, 2 H) 2.56-2.62 (m, 1 H) 2.63-2.73 (m, 2 H) 2.83-2.94 (m, 1 H) 2.94-3.06 (m, 1 H) 3.43-3.54 (m, 1 H) 3.74-3.84 (m, 1 H) 3.84-3.96 (m, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H)	27
149		6-([6-(3,3-二氟-1,3'-联吡咯烷-1'-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基)喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.90-2.01 (m, 1 H) 2.14-2.18 (m, 1 H) 2.19-2.29 (m, 2 H) 2.78 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 2.96-3.07 (m, 3 H) 3.46 (dd, <i>J</i> =10.11, 6.57 Hz, 1 H) 3.50-3.61 (m, 1 H) 3.70-3.81 (m, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.73-7.79 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.34-8.39 (m, 1 H) 8.86-8.92 (m, 1 H).	31
150		7-氟-6-([6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基)喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 6.17 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.84 (d, <i>J</i> =11.37 Hz, 1 H) 8.13 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.44 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.92 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.39 Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H).	32

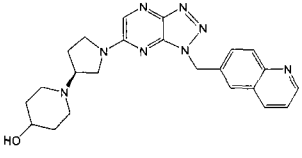
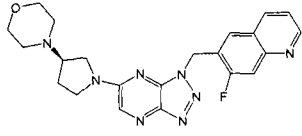
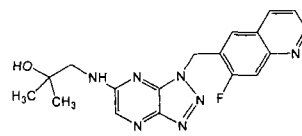
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
151		1-((3R)-1-(1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.07-2.19 (m, 3 H) 2.30-2.42 (m, 1 H) 2.66-2.78 (m, 1 H) 3.40-3.51 (m, 3 H) 3.65-3.77 (m, 3 H) 3.78-3.88 (m, 1 H) 4.01-4.12 (m, 1 H) 4.12-4.23 (m, 1 H) 4.27 (dd, J=11.24, 7.45 Hz, 1 H) 6.04 (s, 2 H) 7.81 (dd, J=8.34, 4.80 Hz, 1 H) 8.00-8.07 (m, 1 H) 8.10-8.16 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 8.74 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 9.03 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H).	27
152		1-[(7-氟喹啉-6-基)甲基]-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.76-1.85 (m, 1 H) 2.11-2.21 (m, 1 H) 3.52 (dd, J=9.09, 3.28 Hz, 1 H) 3.70 (td, J=8.21, 5.56 Hz, 1 H) 3.77-3.86 (m, 2 H) 4.29-4.38 (m, 1 H) 5.93 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.09 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 8.90-8.99 (m, 1 H).	27
153		6-((6-[(3R)-3-吗啉-4-基吡咯烷-1-基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.45-2.56 (m, 1 H) 2.64-2.73 (m, 1 H) 3.33-3.42 (m, 2 H) 3.59-3.67 (m, 2 H) 3.68-3.75 (m, 1 H) 3.95-4.15 (m, 7 H) 4.26 (dd, J=11.24, 7.45 Hz, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 8.13 (dd, J=8.34, 5.56 Hz, 1 H) 8.24-8.34 (m, 3 H) 8.39 (s, 1 H) 9.23-9.31 (m, 2 H).	27

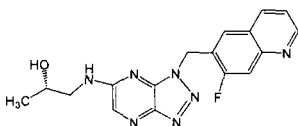
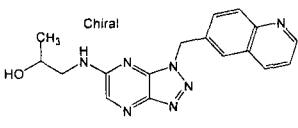
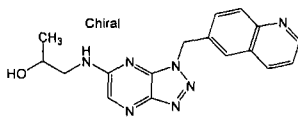
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
154		1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.75 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 4.00 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 4.10 (ddd, J=10.86, 5.81, 5.56 Hz, 2 H) 5.95 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.94-8.03 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.35-8.40 (m, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H).	31
155		3-[(甲氨基)甲基]-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.23 (s, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 3.32-3.41 (m, 2 H) 3.69-3.78 (m, 1 H) 3.83-3.94 (m, 3 H) 6.08 (s, 2 H) 8.13 (dd, J=8.46, 5.43 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.25-8.31 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.21-9.29 (m, 2 H).	37
156		(3R)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.96-2.04 (m, 1 H) 3.59-3.71 (m, 3 H) 4.44 (bs, 1 H) 5.14 (bs, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.35 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.88 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H).	27
157		(3S)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.96-2.07 (m, 2 H) 3.60-3.72 (m, 3 H) 4.44 (bs, 1 H) 5.10 (bs, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.33-8.40 (m, 1 H) 8.89 (dd, J=4.04, 1.77 Hz, 1 H).	27

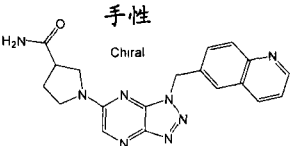
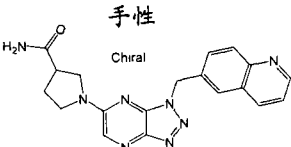
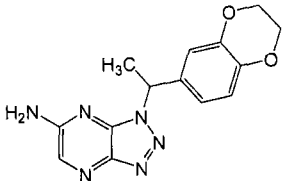
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
158		3-[(二甲基基)-1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.13 (s, 2 H) 2.56 (s, 6 H) 2.86 (s, 2 H) 3.61 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 3.74-3.86 (m, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.55 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.72, 1.64 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.34 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.81-8.87 (m, 1 H).	37
159		N,N-二甲基-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.28 (s, 6 H) 6.02 (s, 2 H) 7.87 (dd, J=8.34, 5.05 Hz, 1 H) 8.04-8.12 (m, 1 H) 8.12-8.23 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.84 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 9.06 (dd, J=5.05, 1.52 Hz, 1 H).	27
160		N,N-二乙基-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.22 (t, J=6.95 Hz, 6 H) 3.69 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 6.00 (s, 2 H) 7.85 (dd, J=8.34, 5.05 Hz, 1 H) 8.03-8.08 (m, 1 H) 8.11-8.16 (m, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.81 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 9.01-9.09 (m, 1 H).	27
161		6-[(6-丁氧基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基]喹啉	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.95 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.48 (dq, J=15.00, 7.46 Hz, 2 H) 1.75-1.83 (m, 2 H) 4.46 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 6.13 (s, 2 H) 7.92 (dd, J=8.59, 5.05 Hz, 1 H) 8.08-8.13 (m, 1 H) 8.17-8.24 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.91 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 9.11 (d, J=4.29 Hz, 1 H).	28

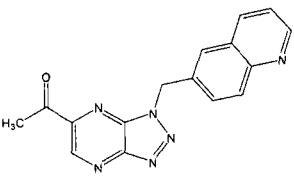
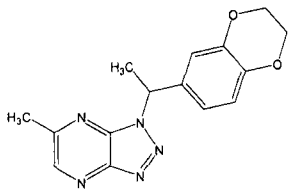
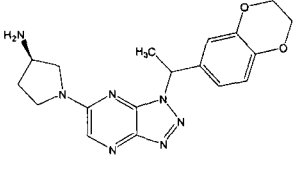
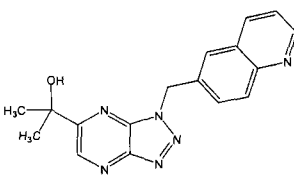
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
162		1-(喹啉-6-基 甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.03 (s, 2 H) 7.83 (dd, J=8.59, 4.80 Hz, 1 H) 8.05 (dd, J=8.97, 1.89 Hz, 1 H) 8.11-8.18 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.77 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 9.03 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H).	36
163		1-(喹啉-6-基 甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6.28 (s, 2 H) 7.55 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=8.72, 2.15 Hz, 1 H) 7.99-8.04 (m, 2 H) 8.33-8.37 (m, 1 H) 8.91 (dd, J=4.04, 1.77 Hz, 1 H) 9.41 (s, 1 H).	33
164		6-[(6-吡咯烷 -1-基 -1H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲基] 喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.90-2.00 (m, 4 H) 3.52-3.60 (m, 4 H) 5.90 (s, 2 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.34-8.38 (m, 1 H) 8.89 (dd, J=4.04, 1.77 Hz, 1 H).	27
165		6-[(6-吡咯 -1-基 -1H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲基] 喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.37-2.46 (m, J=7.58, 7.58, 7.58 Hz, 2 H) 4.22 (t, J=7.45 Hz, 4 H) 5.90 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.21, 4.17 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.99-8.02 (m, 2 H) 8.34-8.38 (m, 1 H) 8.89 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H).	27

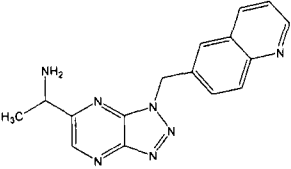
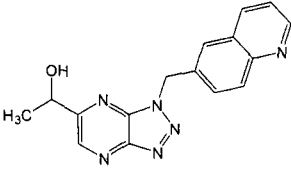
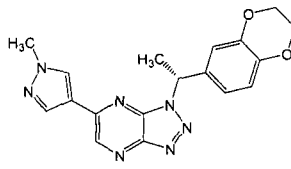
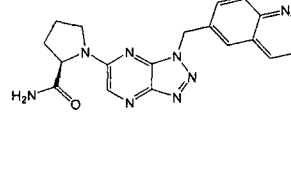
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
166		N-异丙基 -1-([1,2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基)甲 基-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 (d, J=6.32 Hz, 6 H) 4.00-4.10 (m, J=6.57, 6.57, 6.57, 6.57 Hz, 1 H) 5.87 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.97-8.02 (m, 2 H) 8.08 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.32-8.36 (m, 1 H) 8.88 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H).	27
167		2-甲基 -1-([1,2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基)甲 基-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基}氨基 丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.08 (s, 6 H) 3.34-3.36 (m, 2 H) 4.62 (s, 1 H) 5.87 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.99 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.08 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.34 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.04, 1.77 Hz, 1 H).	27
168		N-乙基 -1-([1,2,3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基)甲 基-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 3.38 (td, J=7.20, 5.31 Hz, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.98-8.05 (m, 2 H) 8.20 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 8.32-8.38 (m, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H).	27
169		6-([6-(2-甲 氧基乙氧 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基]甲基) 喹啉	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.35 (s, 3 H) 3.70-3.80 (m, 2 H) 4.62 (dd, J=5.43, 3.92 Hz, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 7.57 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.98-8.06 (m, 2 H) 8.31-8.40 (m, 2 H) 8.87 (dd, J=4.29, 1.52 Hz, 1 H).	28

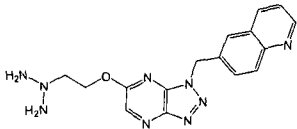
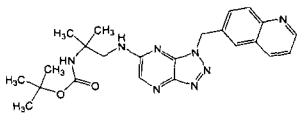
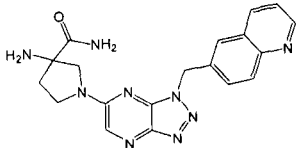
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
170		1-((3R)-1-[1-(喹啉-6-基)甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]吡咯 烷-3-基}吡 啶-4-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33-1.44 (m, 2 H) 1.69-1.77 (m, 3 H) 2.08-2.17 (m, 3 H) 2.66-2.76 (m, 1 H) 2.80 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 2.86-2.96 (m, 1 H) 3.40 -3.48 (m, 3 H) 3.49-3.60 (m, 1 H) 3.80 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.92-7.97 (m, 1 H) 8.00 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.18-8.27 (m, 1 H) 8.35 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.29, 1.52 Hz, 1 H).	27
171		7-氟 -6-((3R)- 3-吡啶-4-基 吡咯烷-1- 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基}甲基) 喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.77-1.88 (m, 1 H) 2.15-2.26 (m, 1 H) 2.35-2.47 (m, 3 H) 2.85-2.96 (m, 1 H) 3.40-3.52 (m, 2 H) 3.53-3.63 (m, 5 H) 3.70-3.91 (m, 2 H) 5.93 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.77-7.87 (m, 1 H) 8.08 (dd, J=3.16, 1.64 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.41 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.90-8.98 (m, 1 H).	27
172		1-((1-(7-氟 喹啉-6-基) 甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基}氨 基)-2-甲基 丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (s, 6 H) 3.27 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 5.96 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.46, 4.17 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.39 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.92 (d, J=4.04 Hz, 1 H).	27

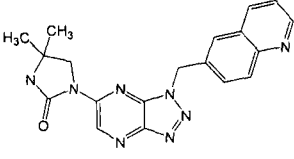
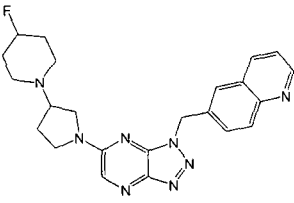
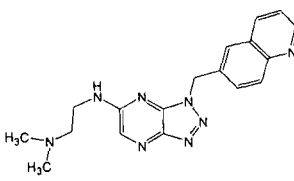
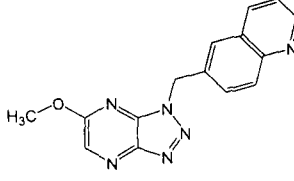
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
173		(2S)-1-({1-[(7-氟喹啉-6-基)甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}氨基)丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 3.13-3.23 (m, 2 H) 3.26-3.31 (m, 1 H) 3.73-3.83 (m, 1 H) 4.79 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 5.95 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.09-8.16 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.40 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.90-8.96 (m, 1 H).	27
174		1-({1-[(喹啉-6-基)甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}氨基)丙-2-醇	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 3.23 (ddd, J=13.14, 6.44, 6.19 Hz, 1 H) 3.36-3.41 (m, 1 H) 3.78-3.87 (m, J=5.79, 5.79, 5.70, 5.70, 5.56, 5.56 Hz, 1 H) 4.82 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 5.87 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.72, 1.64 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.17-8.24 (m, 1 H) 8.35 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.04, 1.52 Hz, 1 H).	27
175		1-({1-[(喹啉-6-基)甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基}氨基)丙-2-醇	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 3.23 (ddd, J=13.14, 6.44, 6.19 Hz, 1 H) 3.36-3.41 (m, 1 H) 3.78-3.87 (m, J=5.79, 5.79, 5.70, 5.70, 5.56, 5.56 Hz, 1 H) 4.82 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 5.87 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.72, 1.64 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.17-8.24 (m, 1 H) 8.35 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.04, 1.52 Hz, 1 H).	27

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
176		1-[1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-甲酰胺	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.05-2.16 (m, 1 H) 2.17-2.28 (m, 1 H) 3.04-3.15 (m, 1 H) 3.53-3.62 (m, 1 H) 3.62-3.70 (m, 1 H) 3.70-3.75 (m, 1 H) 3.75-3.85 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 7.50-7.59 (m, 2 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.39 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 8.86-8.93 (m, 1 H).	29
177		1-[1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-甲酰胺	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.05-2.16 (m, 1 H) 2.17-2.28 (m, 1 H) 3.04-3.15 (m, 1 H) 3.53-3.62 (m, 1 H) 3.62-3.70 (m, 1 H) 3.70-3.75 (m, 1 H) 3.75-3.85 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 7.50-7.59 (m, 2 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.39 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 8.86-8.93 (m, 1 H).	29
178		3-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 6.71-6.84 (m, 4 H) 5.88 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 4.09-4.25 (m, 4 H) 1.92 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H).	15

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
179		1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.31 (s, 1 H) 8.91 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.01-8.11 (m, 2 H) 7.87 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 6.29 (s, 2 H) 2.74 (s, 3 H).	21
180		1-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.74 (s, 1 H) 6.91 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.76-6.88 (m, 2 H) 6.25 (q, J=6.82 Hz, 1 H) 4.18 (s, 4 H) 2.72 (s, 3 H) 2.03 (d, J=7.07 Hz, 3 H).	17
181		(R)-1-{3-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基}-吡咯烷-3-基胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.39 (s, 2 H) 8.15-8.28 (m, 1 H) 6.86-6.98 (m, 2 H) 6.73-6.86 (m, 1 H) 6.00 (dd, J=7.07, 3.03 Hz, 1 H) 4.13-4.27 (m, 4 H) 3.93-4.08 (m, 1 H) 3.66-3.90 (m, 4 H) 2.35 (s, 1 H) 2.20 (s, 1 H) 1.99 (d, J=7.07 Hz, 3 H).	16
182		2-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.92-8.09 (m, 2 H) 7.76-7.85 (m, 1 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 6.17 (s, 2 H) 5.79 (s, 1 H) 1.55 (s, 6 H).	22

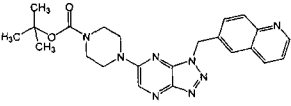
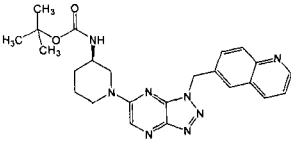
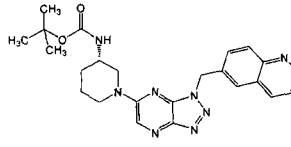
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
183		1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.89 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=8.34, 1.01 Hz, 1 H) 7.94-8.10 (m, 2 H) 7.79 (dd, J=8.72, 2.15 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.21, 4.17 Hz, 1 H) 6.17 (s, 2 H) 4.30 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 1.90 (s, 3 H) 1.36-1.50 (m, J=6.44, 6.44 Hz, 3 H).	23
184		1-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-乙醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.90 (dd, J=4.04, 1.77 Hz, 1 H) 8.28-8.43 (m, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 6.19 (s, 2 H) 5.91 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 4.86-5.13 (m, 1 H) 1.43-1.55 (m, 3 H).	23
185		1-[(R)-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.29 (s, 1H) 7.00 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=8.46, 2.15 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.23 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 4.18 (s, 4 H) 3.94 (s, 3 H) 2.07 (d, J=7.33 Hz, 3 H).	40
186		1-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]-D-脯氨酸酰胺	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2.12-2.23 (m, 3 H) 2.35-2.46 (m, 1 H) 3.72 (dt, J=9.66, 7.55 Hz, 1 H) 3.89-3.96 (m, 1 H) 4.64 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 5.86-5.97 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 8.00-8.04 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.42 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.84 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H).	27

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
187		N,N-二甲基-2-{[1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氧基}乙胺	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.13 (s, 6 H) 2.61 (t, $J=5.67$ Hz, 2 H) 4.50 (t, $J=5.67$ Hz, 2 H) 6.06 (s, 2 H) 7.54 (dd, $J=8.31, 4.03$ Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=8.69, 2.14$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.81$ Hz, 1 H) 8.36 (dd, $J=8.31, 1.01$ Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.15, 1.64$ Hz, 1 H)。	28
188		(1,1-二甲基-2-{[1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]氨基}乙基)氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.16 (s, 6 H) 1.34 (s, 9 H) 3.59 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 5.87 (s, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.59, 1.52$ Hz, 1 H) 7.95-8.01 (m, 2 H) 8.04 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.35 (dd, $J=8.34, 1.01$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H)。	27
189		3-氨基-1-[1-(喹啉-6-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-甲酰胺	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2.03-2.13 (m, 1 H) 2.49-2.61 (m, 1 H) 3.68 (d, $J=11.87$ Hz, 1 H) 3.83-3.94 (m, 2 H) 3.99 (d, $J=11.62$ Hz, 1 H) 5.95 (s, 2 H) 7.54 (dd, $J=8.34, 4.55$ Hz, 1 H) 7.84 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.84 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H)。	27

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
190		4,4-二甲基 -1-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]咪唑 烷-2-酮	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 3.79 (s, 2 H) 6.04 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.79 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.97 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 8.00-8.04 (m, 2 H) 8.37 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.01 Hz, 1 H) 8.90 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H) 9.72 (s, 1 H)。	30
191		6-({6-[3-(4- 氟苯)-1- 基]-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基}甲基) 喹啉	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67-1.78 (m, 2 H) 1.80-1.92 (m, 3 H) 2.17-2.29 (m, 1 H) 2.35-2.46 (m, 2 H) 2.53-2.71 (m, 3 H) 2.93-3.03 (m, 1 H) 3.44-3.54 (m, 1 H) 3.76-3.85 (m, 1 H) 3.85-3.97 (m, 1 H) 4.54-4.83 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H)。	27
192		N,N-二甲基 -N'-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]乙烷 -1,2-二胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.10 (s, 6 H) 2.39 (t, <i>J</i> =6.44 Hz, 2 H) 3.42 (q, <i>J</i> =6.23 Hz, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.73 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 8.07-8.16 (m, 2 H) 8.35 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H)。	27
193		6-[(6-甲氧基 -1H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基)甲基] 喹啉	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.08 (s, 3 H) 6.36 (s, 2 H) 7.95 (dd, <i>J</i> =8.46, 5.18 Hz, 1 H) 8.14-8.22 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.94 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 9.13 (d, <i>J</i> =4.04 Hz, 1 H) 9.40 (s, 1 H)。	28

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
194		1-(喹啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6.24 (s, 2 H) 7.61 (dd, J=8.34, 4.55 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.95 (dd, J=4.42, 1.64 Hz, 1 H) 9.34 (s, 1 H).	35
195		N-甲基 -1-(喹啉-6- 基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.92 (d, J=4.80 Hz, 3 H) 6.28 (s, 2 H) 7.69 (dd, J=8.34, 4.55 Hz, 1 H) 7.98 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 8.08-8.13 (m, 2 H) 8.55 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 9.02 (dd, J=4.42, 1.64 Hz, 1 H) 9.13 (q, J=4.46 Hz, 1 H) 9.41 (s, 1 H).	36
196		1-(喹啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-甲酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.95 (s, 3 H) 6.25 (s, 2 H) 7.49 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 4 H) 7.75 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.98 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.86 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H).	34
197		2-(4-{1-[(7- 氟喹啉-6- 基)甲 基]-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基}-1H- 吡唑-1-基) 乙醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.78 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 4.24 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 6.18 (s, 2 H) 7.54 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.44 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.93 (dd, J=4.29, 1.52 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H).	39

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
198		N-((3S)-1-([1-(喹啉-6-基)-1H-1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.81 (s, 3 H) 1.87-1.98 (m, 1 H) 2.13-2.24 (m, 1 H) 3.41-3.50 (m, 2 H) 3.60-3.78 (m, 2 H) 4.39 (bs, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 7.52 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.76 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.04, 1.77$ Hz, 1 H).	27
199		6-((3S)-1-([1-(喹啉-6-基)-1H-1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]甲基)甲氧基)四氢吡喃-2-基}甲基	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (d, $J=6.04$ Hz, 3 H) 3.73-3.77 (m, 5 H) 5.92-5.93 (m, 2 H) 7.49-7.58 (m, 1 H) 7.73-7.82 (m, 1 H) 7.94-8.04 (m, 2 H) 8.30-8.39 (m, 1 H) 8.46-8.53 (m, 1 H) 8.84-8.93 (m, 1 H) (两个脂族质子因水峰而未拆分)。	27
200		(R)-1-((3-((1-喹啉-6-基)甲基)-3H-1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 1.88-1.99 (m, 1 H) 2.10-2.22 (m, 1 H) 3.44 (dd, $J=11.49, 4.42$ Hz, 1 H) 3.61-3.73 (m, 3 H) 4.12-4.23 (m, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 7.27 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H) 7.76 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.33-8.38 (m, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H).	26

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
201		4-(3-(喹啉-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 3.41-3.49 (m, 4 H) 3.75-3.82 (m, 4 H) 5.93 (s, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.96 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1 H) 8.01 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 8.37 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.89 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H).	26
202		(R)-1-(3-(喹啉-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 1.54-1.65 (m, 2 H) 1.79-1.89 (m, 1 H) 1.94-2.03 (m, 1 H) 3.24-3.27 (m, 1 H) 3.35-3.45 (m, 1 H) 3.50-3.61 (m, 1 H) 4.10-4.18 (m, 1 H) 4.37 (dd, <i>J</i> =13.52, 3.41 Hz, 1 H) 5.93 (s, 2 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.87 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.98-8.03 (m, 2 H) 8.37 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.83 (dd, <i>J</i> =4.29, 1.77 Hz, 1 H).	26
203		(S)-1-(3-(喹啉-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> ₂) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 1.58-1.69 (m, 2 H) 1.76-1.86 (m, 1 H) 1.95-2.04 (m, 1 H) 3.30-3.40 (m, 1 H) 3.46-3.57 (m, 1 H) 3.63-3.73 (m, 1 H) 3.92-4.01 (m, 1 H) 4.23 (dd, <i>J</i> =13.14, 3.28 Hz, 1 H) 5.86 (s, 2 H) 7.40 (dd, <i>J</i> =8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.87 (dd, <i>J</i> =4.17, 1.64 Hz, 1 H).	26

实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
204		2-(甲基 {(3R)-1-[1-(喹啉-6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]吡咯 烷-3-基}氨 基)乙醇 TFA 盐	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.43 (td, J=8.21, 5.05 Hz, 1 H) 2.64-2.74 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.34-3.46 (m, 3 H) 3.70-3.79 (m, 1 H) 3.86-3.97 (m, 3 H) 4.00-4.08 (m, 1 H) 4.20-4.32 (m, 2 H) 6.07 (s, 2 H) 7.90 (dd, J=8.34, 5.05 Hz, 1 H) 8.07-8.11 (m, 1 H) 8.18 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.86 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 9.09 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H).	41
205		1-[1-(喹啉 -6-基甲 基)-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -6-基]吡咯 烷-3-醇 TFA 盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.96-2.04 (m, 2 H) 3.61-3.72 (m, 3 H) 4.39-4.49 (m, 1 H) 5.05-5.17 (m, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.36 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.29, 1.77 Hz, 1 H).	41
206		6-({6-[(3R)- 3-吗啉-4-基 吡咯烷-1- 基]-1H-[1,2, 3]三唑并 [4,5-b]吡嗪 -1-基}甲基) 喹啉 TFA 盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.76-1.88 (m, 1 H) 2.16-2.27 (m, 1 H) 2.36-2.46 (m, 3 H) 2.86-2.97 (m, 1 H) 3.40 -3.41 (m, 3 H) 3.55-3.66 (m, 4 H) 3.79-3.94 (m, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.36 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H).	41

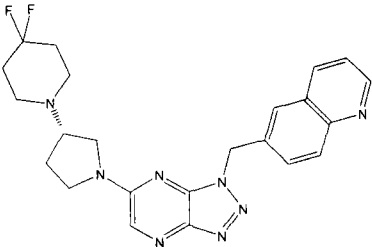
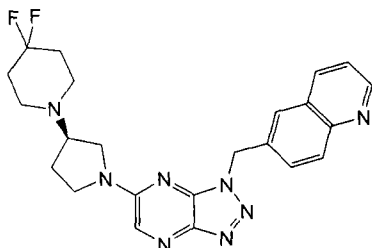
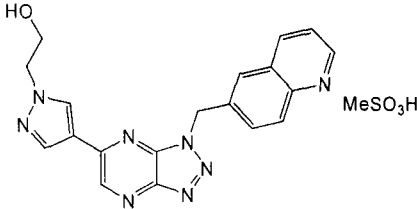
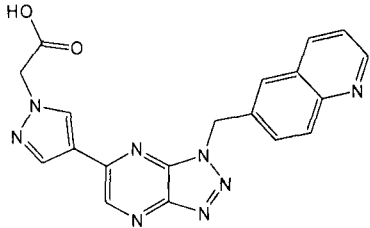
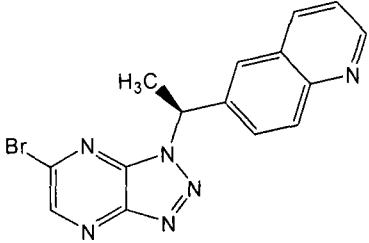
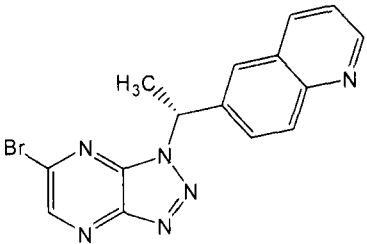
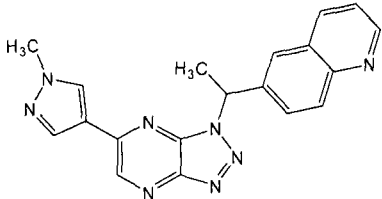
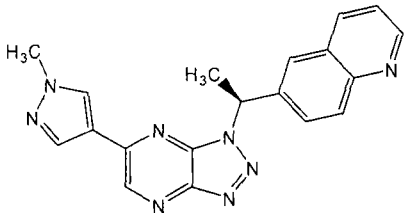
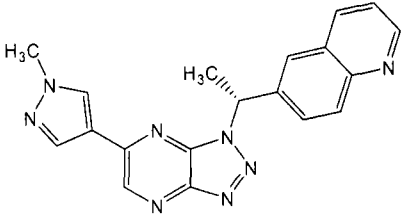
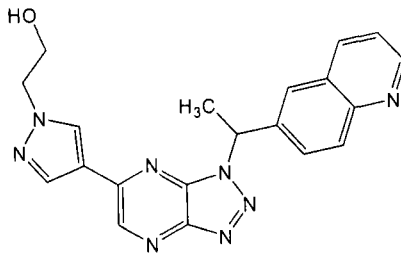
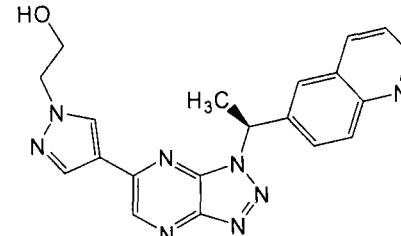
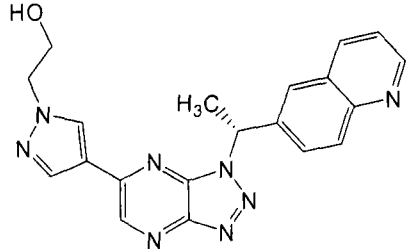
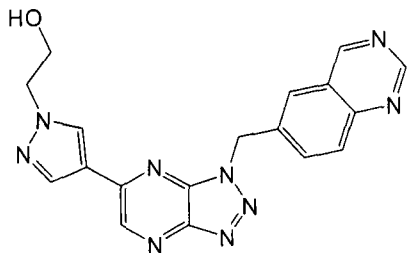
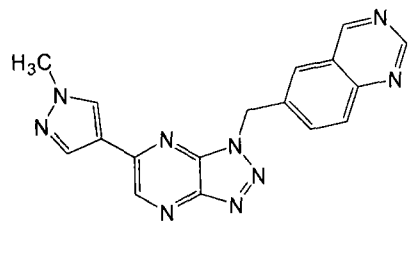
实施例	结构	名称	NMR/LC-MS	方法
207		6-({6-[(3S)-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基)喹啉 TFA 盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.86-2.02 (m, 5 H) 2.18-2.28 (m, 1 H) 2.54-2.65 (m, 4 H) 3.04-3.16 (m, 1 H) 3.33-3.38 (m, 1 H) 3.45-3.57 (m, 1 H) 3.75-3.85 (m, 1 H) 3.85-3.97 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.34, 4.29 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.33-8.38 (m, 1 H) 8.89 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H).	41
208		6-({6-[(3R)-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基}甲基)喹啉 TFA 盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.89-1.97 (m, 5 H) 2.18-2.25 (m, 1 H) 2.52-2.64 (m, 4 H) 3.03-3.14 (m, 1 H) 3.45-3.55 (m, 2 H) 3.70-3.82 (m, 1 H) 3.86-3.94 (m, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 7.52 (dd, J=8.34, 4.04 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.88 (dd, J=4.29, 1.52 Hz, 1 H).	41

表 5

实施例	结构	名称	NMR	方法
209		2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲磺酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.06-9.30 (m, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.17, 1.64$ Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.33-8.40 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.94-8.09 (m, 2 H) 7.82 (dd, $J=8.59, 2.02$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.34, 4.04$ Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 5.01 (s, 1 H) 4.24 (t, $J=5.31$ Hz, 2 H) 3.78 (t, $J=5.31$ Hz, 2 H).	42
210		[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.21 (s, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.14, 1.70$ Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.38 (dd, $J=8.19, 1.60$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.98- 8.08 (m, 2 H) 7.83 (dd, $J=8.67, 1.88$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.29, 4.33$ Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.59 (s, 2 H).	43
211		N,N-二甲基-3-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.94 (dd, $J=4.29, 1.77$ Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.44 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.06 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.85 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J=8.34, 4.29$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 4.30 (t, $J=6.69$ Hz, 2 H), 3.07 (dt, $J=10.55, 5.21$ Hz, 2 H), 2.77 (d, $J=4.55$ Hz, 6 H), 2.16-2.25 (m, 2 H). LC-MS 413.	44

实施例	结构	名称	NMR	方法
212		6-[(S)-1-(6-溴-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基]-喹啉	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.99 (s, 1 H) 8.90 (dd, J=4.14, 1.70 Hz, 1 H) 8.28-8.46 (m, 1 H) 7.94- 8.08 (m, 2 H) 7.82 (dd, J=8.85, 2.07 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.29, 4.14 Hz, 1 H) 6.50-6.66 (m, J=7.16 Hz, 1 H) 2.19 (d, J=6.97 Hz, 3 H).	44
213		6-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]-乙基}-喹啉	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 8.89 (dd, J=4.14, 1.51 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.35-8.43 (m, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 7.96-8.11 (m, 2 H) 7.81-7.94 (m, J=1.88 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.29, 4.14 Hz, 1 H) 6.46-6.65 (m, J=7.35 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 2.25 (d, J=7.16 Hz, 3 H).	42
214		6-{(S)-1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]-乙基}-喹啉	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (s, 1 H) 8.87-8.96 (m, 1 H) 8.57-8.72 (m, 1 H) 8.36-8.47 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.98-8.14 (m, J=19.97 Hz, 2 H) 7.81-7.97 (m, 1 H) 7.48-7.60 (m, J=8.29 Hz, 1 H) 6.50-6.69 (m, J=7.54 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 2.27 (d, J=6.97 Hz, 3 H).	42

实施例	结构	名称	NMR	方法
215		6-((R)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-乙基)-喹啉	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (s, 1 H) 8.87-8.96 (m, 1 H) 8.57-8.72 (m, 1 H) 8.36-8.47 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.98-8.14 (m, J=19.97 Hz, 2 H) 7.81-7.97 (m, 1 H) 7.48-7.60 (m, J=8.29 Hz, 1 H) 6.50-6.69 (m, J=7.54 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 2.27 (d, J=6.97 Hz, 3 H).	42
216		2-(4-(3-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基)-乙基)-喹啉-6-基)-乙醇	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (s, 1 H) 8.82-8.92 (m, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.34-8.45 (m, 1 H) 8.22-8.33 (m, 1 H) 8.05-8.11 (m, 1 H) 7.96-8.04 (m, 1 H) 7.82-7.93 (m, 1 H) 7.44-7.59 (m, 1 H) 6.47-6.64 (m, 1 H) 4.88-5.05 (m, 1 H) 4.17-4.28 (m, 2 H) 3.71-3.86 (m, 1 H) 2.24 (d, J=7.16 Hz, 3 H).	42
217		2-(4-(3-((S)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基)-乙基)-喹啉-6-基)-乙醇	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (s, 1 H) 8.89 (dd, J=4.14, 1.70 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.35-8.46 (m, 1 H) 8.27-8.33 (m, 1 H) 7.97-8.11 (m, 2 H) 7.84-7.94 (m, 1 H) 7.53 (dd, J=8.19, 4.24 Hz, 1 H) 6.49-6.66 (m, 1 H) 4.98 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.24 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.72-3.84 (m, 2 H) 2.24 (d, J=7.16 Hz, 3 H).	42

实施例	结构	名称	NMR	方法
218		2-{4-[3-((R)-1-喹啉-6-基-乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-吡唑-1-基}-乙醇	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.20 (s, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.14, 1.70$ Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.35-8.46(m, 1 H) 8.27-8.33 (m, 1 H) 7.97-8.11 (m, 2 H) 7.84-7.94 (m, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.19, 4.24$ Hz, 1 H) 6.49-6.66 (m, 1 H) 4.98 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H) 4.24 (t, $J=5.27$ Hz, 2 H) 3.72-3.84 (m, 2 H) 2.24 (d, $J=7.16$ Hz, 3 H)。	42
219		2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.95 (t, $J=5.31$ Hz, 2 H) 4.33 (t, $J=5.31$ Hz, 2 H) 6.23 (s, 2 H) 8.05 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.14-8.22 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)。	42
220		6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基]甲基-喹啉	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 4.09 (q, $J=5.14$ Hz, 1 H) 6.19 (s, 2 H) 8.00-8.06 (m, 1 H) 8.08-8.15 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H)。	46

生物测定法

概述

可将体外测定法用于测定本发明的不同化合物对一种或多种 PK 的活性和效应的水平。可使用本领域中熟知的技术，依照相同品系设计针对任何 PK 的类似测定法。参见，例如，Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 1991 年 11 月 4 日；292: 69-72。

一般程序如下：将化合物及激酶测定试剂导入测试孔中。通过添

加激酶使测定法开始。酶抑制剂降低所测量的酶活性。

稍后，使用连续偶合分光光度测定法测定本发明的不同化合物对 Met-2 底物肽上 HGFR 的酪氨酸激酶活性的活性和效应的水平。在连续偶合分光光度测定法中，通过测量在 340 nm 处的吸光度的降低，分析 NADH 的消耗速率，来测定激酶时间依赖性地产生的 ADP。当 PK 产生 ADP 时，将其通过与磷酸烯醇丙酮酸及丙酮酸激酶反应而再转化为 ATP。在此反应中亦产生丙酮酸。随后将丙酮酸通过与乳酸脱氢酶反应而转化为乳酸，同时使 NADH 转化为 NAD。NADH 在 340 nm 具有可测量的吸光度，而 NAD 则没有。

以下提供目前优选的对特定 PK 进行连续偶合分光光度实验的方案。然而，为了测定化合物对其它 RTK 以及 CTK 及 STK 的活性而对此方案进行的修改完全属于本领域的技术人员知识范围内。

HGFR 连续偶合分光光度测定法

此测定法用于分析 Met-2 底物肽(由 HGFR 的活化环所衍生的肽)上 HGFR 的酪氨酸激酶活性。Ki 值(μM)形式的测定结果总结于表 6 中。

材料及试剂：

1. 获自 Upstate 的 HGFR 酶(Met, 活性)，产品目录号# 14-526
2. Met-2 肽 (HGFR 活化环) Ac-ARMDYDKEYYSVHMK(MW=1960)。溶解于 200 mM HEPES 中，pH 7.5，10 mM 储备液
3. 1 M PEP(丙酮酸磷酸烯醇)于 200 mM HEPES 中，pH 7.5
4. 100 mM NADH (B-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，还原形式)于 200 mM HEPES 中，pH 7.5
5. 4 M MgCl_2 (氯化镁)于二次蒸馏水(ddH₂O)中
6. 1 M DTT (二硫苏糖醇)于 200 mM HEPES 中，pH 7.5
7. 15 单位/毫升 LDH(乳酸脱氢酶)
8. 15 单位/毫升 PK(丙酮酸激酶)
9. 5 M NaCl，溶于二次蒸馏水中

10. 吐温-20 (蛋白质等级)10%溶液

11. 1 M HEPES 缓冲液: (N-[2-羟乙基]哌嗪-N-[2-乙烷磺酸])钠盐。溶于二次蒸馏水中, pH 值调整至 7.5, 使体积为 1 L。在 0.1 μm 过滤。

12. HPLC 等级水; Burdick 及 Jackson # 365-4, 1 $\times$ 4 升(或等效物)

13. 100% DMSO (SIGMA)

14. Costar # 3880-黑色透明平底半面积板用于测定 K_i 及 %抑制

15. Costar # 3359-96 孔聚丙烯板, 圆底用于连续稀释

16. Costar # 3635-UV 板透明平底板用于 %抑制

17. Beckman DU-650 w/微型细胞架

18. Beckman 4-位微型细胞比色杯

程序:

制备酶的稀释缓冲液(DB)(制备 30 mL)

1. DB 最终浓度为 2 mM DTT、25 mM NaCl_2 、5 mM MgCl_2 、0.01%吐温-20 及 50 mM HEPES 缓冲液, pH 7.5。

2. 通过将 1.5 mL 1 M HEPES 添加至 28.1 mL 的二次蒸馏水中配制 50 mM HEPES。添加其余试剂。在 50 mL 锥形小瓶中添加 60 μL 的 1 M DTT、150 μL 5 M NaCl_2 、150 μL 1 M MgCl_2 及 30 μL 的 10% 吐温-20 以得到 30 mL 的总体积。

3. 涡旋 5-10 秒。

4. 以 1 毫升/管等分 DB 且将试管标记为 "DB HGFR"。

5. 注意: 此可提前制备且储存。

6. 在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻微离心管中的未使用的等分试样。

制备化合物

1. 对于化合物稀释板, 将 4 μL 的 10 mM 储备液添加至平板的第 1 行中且用 100% DMSO 使体积为 100 μL 。

2. 建立 Precision 2000 稀释法。最终浓度为 200 μM 化合物于 50% DMSO 中, 100 mM HEPES (1:2 连续稀释)。

制备偶合酶缓冲液:**1. 测定中的最终浓度:**

试剂(储备浓度)	测定中的最终浓度
a. PEP (1 M)	1 mM
b. NADH (100 mM)	300 μ M
c. $MgCl_2$ (4 M)	20 mM
d. DTT (1 M)	2 mM
e. ATP (500 mM)	300 μ M
f. HEPES 200 mM (pH 7.5)	100 mM
g. 丙酮酸激酶(PK)	15 单位/mL
h. 乳酸脱氢酶(LDH)	15 单位/mL
i. Met-2 肽(10 mM)	0.500 mM
j. HGFR	50 nM

2. 对于 10 mL 反应缓冲液, 将 10 μ L 的 1 M PEP、33 μ L 的 100 mM NADH、50 μ L 4 M $MgCl_2$ 、20 μ L 的 1 M DTT、6 μ L 的 500 mM ATP 及 500 μ L 的 10 mM Met-2 肽添加至 100 mM HEPES 缓冲液(pH 7.5)中且涡旋/混合。

3. 将偶合酶、LDH 及 PK 添加至反应混合物中。通过轻缓倒置加以混合。

运行样品**1. 分光光度计设置:**

- | | | |
|------|---------------------|-----------------|
| i. | 吸光度波长(λ): | 340 纳米 |
| ii. | 孵育时间: | 10 分钟 |
| iii. | 运行时间: | 10 分钟 |
| iv. | 温度: | 37 $^{\circ}$ C |

2. 将 85 μ L 的 CE 反应混合物添加入测定板的各孔中。

3. 将 5 μ L 经稀释的化合物添加至测定板的孔中。

4. 将 5 μ L 的 50% DMSO 作为阴性对照物添加至测定板的最后一行中。

5. 用多通道移液器或定转振荡器混合。
6. 在 37℃ 预孵育 10 分钟。
7. 将 10 μ L 的 500 nM HGFR 添加至测定板的各孔中;以 100 μ L 的最终总体积计, 最终 HGFR 浓度为 50 nM。
8. 在 $\lambda=340$ nm 及 37℃ 下测量活性历时 10 分钟。

表 6

实施例	Ki	实施例	Ki	实施例	Ki	实施例	Ki
1	0.008	56	0.037	111	0.027	166	0.004
2	0.011	57	0.011	112	0.029	167	0.013
3	0.064	58	0.005	113	0.008	168	0.004
4	0.069	59	0.011	114	0.04	169	0.026
5	0.02	60	0.03	115	0.012	170	0.021
6	0.011	61	0.01	116	0.01	171	0.01
7	0.002	62	0.013	117	0.011	172	0.004
8	0.006	63	0.022	118	0.041	173	0.004
9	0.009	64	0.004	119	0.030	174	0.007
10	0.004	65	0.047	120	0.041	175	0.008
11	0.004	66	0.018	121	0.022	176	0.023
12	0.038	67	0.041	122	0.025	177	0.029
13	0.003	68	0.027	123	0.008	178	0.333
14	0.04	69	0.003	124	0.035	179	0.148
15	0.016	70	0.021	125	0.015	180	0.412
16	0.003	71	0.023	126	0.016	181	0.177
17	0.046	72	0.031	127	0.040	182	0.857
18	0.005	73	0.037	128	0.028	183	0.837
19	0.003	74	0.033	129	0.013	184	0.231
20	0.003	75	0.023	130	0.007	185	0.098
21	0.004	76	0.065	131	0.054	186	0.564

22	0.012	77	0.019	132	0.008	187	0.106
23	0.006	78	0.037	133	0.051	188	0.103
24	0.001	79	0.011	134	0.007	189	0.187
25	0.005	80	0.021	135	0.035	190	0.647
26	0.019	81	0.043	136	0.03	191	0.142
27	0.045	82	0.015	137	0.027	192	0.140
28	0.015	83	0.034	138	0.009	193	0.108
29	0.024	84	0.026	139	0.021	194	0.811
30	0.008	85	0.012	140	0.047	195	0.117
31	0.059	86	0.021	141	0.006	196	0.174
32	0.069	87	0.054	142	0.049	197	0.004
33	0.01	88	0.05	143	0.009	198	0.031
34	0.033	89	0.041	144	0.003	199	0.138
35	0.004	90	0.039	145	0.005	200	0.162
36	0.002	91	0.025	146	0.007	201	0.182
37	0.004	92	0.016	147	0.034	202	0.620
38	0.003	93	0.029	148	0.030	203	0.570
39	0.021	94	0.036	149	0.015	204	0.037
40	0.012	95	0.02	150	0.001	205	0.022
41	0.036	96	0.017	151	0.02	206	0.022
42	0.08	97	0.02	152	0.001	207	0.023
43	0.045	98	0.013	153	0.015	208	0.156
44	0.046	99	0.021	154	0.039	209	0.005
45	0.019	100	0.037	155	0.043	210	0.006
46	0.043	101	0.023	156	0.032	211	0.006
47	0.046	102	0.024	157	0.018	212	0.042
48	0.062	103	0.039	158	0.031	213	0.003
49	0.033	104	0.049	159	0.013	214	0.001
50	0.024	105	0.029	160	0.013	215	0.027

51	0.015	106	0.009	161	0.014	216	0.004
52	0.088	107	0.047	162	0.017	217	0.003
53	0.068	108	0.026	163	0.025	218	0.035
54	0.042	109	0.022	164	0.014	219	0.061
55	0.005	110	0.023	165	0.026	220	0.044