



(21) 申请号 201880050893.7

(22) 申请日 2018.06.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111065626 A

(43) 申请公布日 2020.04.24

(30) 优先权数据
62/514,999 2017.06.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.04

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/035954 2018.06.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/226622 EN 2018.12.13

(73) 专利权人 PTC医疗公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M·G·沃尔 L·阿梅佐 S·巴布
S·J·巴拉萨 A·巴塔查里亚
G·M·卡普 A·R·马佐蒂
J·纳拉辛汉 J·帕特尔
A·图尔波夫 Z·许

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

专利代理师 景鹏

(51) Int.Cl.

C07D 239/74 (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 239/95 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2016131776 A1, 2016.08.25

CN 101360738 A, 2009.02.04

W0 2012019106 A2, 2012.02.09

US 2017151225 A1, 2017.06.01

W0 2006131835 A2, 2006.12.14

CN 104768960 A, 2015.07.08

CN 101426772 A, 2009.05.06

W0 2004043458 A1, 2004.05.27

W0 2007056580 A2, 2007.05.18

W0 2016071283 A1, 2016.05.12

Glenn Noronha等.Discovery of 7-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylbenzo[1,2,4]triazin-3-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]amine-a potent, orally active Src kinase inhibitor with antitumor activity in preclinical assays.《Bioorg. Med. Chem. Lett.》.2007,第17卷(第3期),第602-608页.

审查员 占跃晨

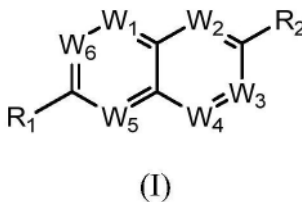
权利要求书11页 说明书160页

(54) 发明名称

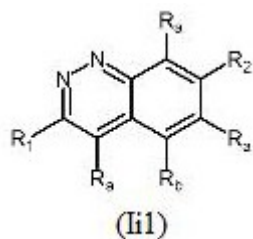
用于治疗亨廷顿氏舞蹈病的化合物

(57) 摘要

本公开涉及化合物及其形式和药物组合物,以及利用此类化合物及其形式或组合物来治疗或改善亨廷顿病的方法。本公开具体涉及式(I)的经取代的双环杂芳基化合物及其形式和药物组合物,以及利用此类化合物或其形式或组合物来治疗或改善亨廷顿病的方法。



1. 一种化合物, 包括式 (Ii1) 的化合物,



或其形式, 其中:

R_1 为杂环基,

其中杂环基选自氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂卓基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aR,7aR)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aS,7aS)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(7R,8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、(8aS)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、氮杂螺[3.3]庚基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基或6,9-二氮杂螺[4.5]癸基;

其中杂环基的每一实例任选地被一个、两个或三个 R_3 取代基取代;

R_2 为杂芳基, 杂芳基选自噻吩基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、1H-吡咯基、2H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并噁唑基、9H-嘌呤基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、吡咯并[1,2-b]吡嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、2H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]吡嗪

基、咪唑并[1,2-*a*]吡嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-*b*]吡啶基、[1,3]噁唑并[4,5-*c*]吡啶基、[1,3]噻唑并[4,5-*c*]吡啶基、[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶基或喹喔啉基；

其中杂芳基的每一实例被一个、两个或三个R₆取代基取代；

在每一实例中，R_a独立地选自氢或C₁₋₈烷基；

在每一实例中，R_b独立地选自氢或卤素；

在每一实例中，R₃独立地选自氰基、卤素、羟基、C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-C₁₋₈羰基、C₁₋₈烷氧基、卤素-C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-羰基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、氨基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基、氨基-C₁₋₈烷基-氨基、C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、[(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基]₂-氨基、(C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、[(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基](C₁₋₈烷基)氨基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、C₁₋₈烷基-羰基-氨基、C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基、羟基-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基、(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基或(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基；

在每一实例下，R₆独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、氰基-C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、卤素-C₁₋₈烷氧基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷氧基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基)氨基或C₁₋₈烷基-硫基；和

其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组：所述化合物的盐、外消旋体、立体异构体和互变异构体形式。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物的形式为选自以下项的化合物盐：盐酸盐、氢溴酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、二盐酸盐、二氢溴酸盐、二三氟乙酸盐、二甲酸盐、三盐酸盐、三氢溴酸盐、三三氟乙酸盐或三甲酸盐。

3. 一种化合物，选自由以下项组成的组：

- 7- (2,7-二甲基-2*H*-吡唑-5-基) -5-氟-3- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉、
- 7- (2,7-二甲基-2*H*-吡唑-5-基) -5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
- 2- {4- [7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -5-氟噌啉-3-基] 哌啶-1-基} 乙醇、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -3- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (1-丙基哌啶-4-基) 噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -5-氟-3- [1- (丙-2-基) 哌啶-4-基] 噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (1-甲基哌啶-4-基) 噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (哌啶-1-基) 噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -3- [(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌啶-1-基] -5-氟噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -5-氟-3- [1- (2-氟乙基) 哌啶-4-基] 噌啉、
- 7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) -3- (哌啶-4-基) 噌啉、

7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)噌啉、
1-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺、
7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉、
1-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N-二甲基哌啶-4-胺、
(3R)-1-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺、
7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉、
5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈、
5-氟-7-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-7-(2-甲基-2H-呋唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-7-(7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-7-(6-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
3-[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉、
5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉、
7-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噌啉、
7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基-2H-呋唑-7-甲腈、
7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-7-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
{6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}甲醇、
6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈、
5-氟-7-(4-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉、
3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉、
7-(8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
{6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}甲醇、
6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈、
7-(8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉、
7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、

- 7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉、
2-{4-[7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}乙-1-醇、
7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[(2S,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基]噌啉、
7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2R,6R)-1-乙基-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉、
7-(2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
2-{4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基乙-1-胺、
5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(哌啶-4-基)噌啉、
3-(氮杂环庚烷-4-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉、
3-[(2S,6S)-2,6-二乙基哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉、
3-[(2S,6S)-2,6-二乙基-1-甲基哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉、
7-(2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉、
7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7-(4,6-二甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7-(4,6-二甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉、
2-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺、
3-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺、
5-氟-7-{2-甲基-8-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-7-{2-甲基-8-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉、
5-氟-7-{8-[3-(1H-咪唑-1-基)丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉、
7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(吡咯烷-3-基)噌啉、
7-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噌啉、
3-{1-[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙基]哌啶-4-基}-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉、

7- (5,7-二甲基呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
7- (4,6-二甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-3- (1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7- (2,7-二甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
7- (4,6-二甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
7- {8- [3- (1H-苯并咪唑-1-基) 丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
5-氟-3- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7- (哌啶-4-基) 噌啉、
7- (2,7-二甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-3- (1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
7- (1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-3- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 噌啉、
7- (1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-3- (7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 噌啉、
2- {(2S,6S)-4- [7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-2,6-二甲基哌啶-1-基} 乙-1-醇、
3- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-7- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉、
3- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉、
3- {4- [7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基丙-1-胺、
3- {1- [2- (1H-苯并咪唑-1-基) 乙基]哌啶-4-基}-7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3- {1- [3- (1H-吡唑-1-基) 丙基]哌啶-4-基} 噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3- [(2R,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基] 噌啉、
7- (2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
5-氟-7- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
7- (2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3- (1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
3- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3- [(2R,6S)-1-乙基-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉、
3- [(1R,3r,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3- [(2R,6S)-1- (2-氟乙基)-2,6-二甲基哌啶-4-基] 噌啉、
5-氟-3- (7-氟-2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-7- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉、
7- (7-乙基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
3- (1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7- (7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 噌啉、
7- (7-乙基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3- (1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉、
5- [5-氟-7- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈、
6- [5-氟-3- (1-甲基哌啶-4-基) 噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈、

3- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -5-氟-7- (哌啶-4-基) 噌啉、
6- {5-氟-3- [1- (2-羟乙基) 哌啶-4-基] 噌啉-7-基} -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈、
6- {5-氟-3- [1- (2-氟乙基) 哌啶-4-基] 噌啉-7-基} -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈、
{6- [5-氟-3- (1-甲基哌啶-4-基) 噌啉-7-基] -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基} 甲醇、
2- (4- {5-氟-7- [8- (羟甲基) -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基] 噌啉-3-基} 哌啶-1-基) 乙-1-醇、
(6- {5-氟-3- [1- (2-氟乙基) 哌啶-4-基] 噌啉-7-基} -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基) 甲醇、
3- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -7- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟噌啉、
3- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-7- (哌啶-4-基) 噌啉、
3- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -7- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟噌啉、
{6- [5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉-7-基] -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基} 乙腈、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (1-甲基氮杂环庚烷-4-基) 噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -3- (1-乙基氮杂环庚烷-4-基) -5-氟噌啉、
2- {4- [7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌啉-3-基] 氮杂环庚烷-1-基} 乙-1-醇、
7- (5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基) -5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
5-氟-7- [8- (1H-咪唑-1-基) -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基] -3- (哌啶-4-基) 噌啉、
5-氟-7- (2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -3- (哌啶-4-基) 噌啉、
7- (4,6-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基) -5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉、
7- (4,6-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基) -3- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟噌啉、
3- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -5-氟-7- (2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-4-基) 噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- [1- (2-氟乙基) 氮杂环庚烷-4-基] 噌啉、
3- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟-7- (2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 噌啉、
(3S,4S) -4- [3- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -5-氟噌啉-7-基] 哌啶-3,4-二醇、
5-氟-7- (2-甲基-8-丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -3- (哌啶-4-基) 噌啉、
{6- [3- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟噌啉-7-基] -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基} 乙腈、
2- {6- [3- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟噌啉-7-基] -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基} 乙-1-醇、
2- {6- [5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉-7-基] -2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基} 乙-1-醇、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基) 噌啉、
5-氟-7- (2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -3- (哌啶-4-基) 噌啉、
5-氟-7- [2-甲基-8- (丙-2-基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基] -3- (哌啶-4-基) 噌啉、

3- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟-7- (2-甲基-8-丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 噌啉、
2- {4- [7- (4,6-二甲基[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基) -5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}
乙-1-醇、

7- (4,6-二甲基[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基) -5-氟-3- (1-甲基哌啶-4-基) 噌啉、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- [(1S,4S) -5-甲基-2,5-二氮杂双
环[2.2.1]庚-2-基] 噌啉、

7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (哌啶-3-基) 噌啉、
3- (2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基) -7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌
啉、

3- (2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基) -7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌
啉、

3- (2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基) -7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌
啉、

3- (2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基) -7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌
啉、

3- (2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基) -7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌
啉、

3- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟-7- [2-甲基-8- (丙-2-基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基] 噌
啉、

(1R,5S,6S) -3- [7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌啉-3-基] -N,N-二
甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺、

1- [7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟噌啉-3-基] -N,N,4-三甲基哌啶-
4-胺、

7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉、
5- (5-氟-3- ((2S,4R,6R) -1,2,6-三甲基哌啶-4-基) 噌啉-7-基) -2,7-二甲基噁唑并
[5,4-b]吡啶、

7- (2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) -5-氟-3- ((2S,4R,6R) -1,2,6-三甲基
哌啶-4-基) 噌啉、和

7- (4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基) -5-氟-3- ((2S,4R,6R) -1,2,6-三甲基哌啶-
4-基) 噌啉；

其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组：所述化合物盐、外消旋体、立体异构体
和互变异构体形式。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其中所述化合物的形式为选自由以下项组成的组中
的化合物盐或其形式：

7- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -5-氟-3- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 噌啉盐酸盐、
7- (2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基) -5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉盐酸盐、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (哌啶-4-基) 噌啉二盐酸盐、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -5-氟-3- (哌啶-1-基) 噌啉二盐酸盐、
7- (2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) -3- [(3R,5S) -3,5-二甲基哌啶-1-基] -5-氟

噌啉二盐酸盐、

7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉二盐酸盐、

7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉盐酸盐、

5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈二盐酸盐、

5-氟-7-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

5-氟-7-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

5-氟-7-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

5-氟-7-(6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

3-[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二盐酸盐、

5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉二盐酸盐、

7-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噌啉二盐酸盐、

7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

5-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈盐酸盐、

5-氟-7-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

7-(8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉甲酸盐、

5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐、

7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉甲酸盐、

7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉二盐酸盐、

7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

2-{4-[7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}乙-1-醇二盐酸盐、

2-{4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基乙-1-胺三盐酸盐、

5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐、

5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐、

7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉甲酸盐、

2-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺三盐酸盐、

3-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺三盐酸盐、

5-氟-7-{2-甲基-8-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

5-氟-7-{2-甲基-8-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉三盐酸盐、

5-氟-7-{8-[3-(1H-咪唑-1-基)丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉三盐酸盐、

3-{1-[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙基]哌啶-4-基}-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉三盐酸盐、

7-(5,7-二甲基呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

7-{8-[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉三盐酸盐、

5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

7-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噌啉盐酸盐、

3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐、

3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐、

5-氟-7-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐、

3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐、

5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐、

3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)噌啉甲酸盐、

5-[5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈盐酸盐、

6-[5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈三盐酸盐、

3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

6-{5-氟-3-[1-(2-羟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈三盐酸盐、

6-{5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈三盐酸盐、

2-(4-{5-氟-7-[8-(羟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]噌啉-3-基}哌啶-1-基)乙-1-醇三盐酸盐、

(6-{5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲醇三盐酸盐、

3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐、

7-(5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

5-氟-7-[8-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐、

5-氟-7-(2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐、

7-(4,6-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐、

{6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙腈甲酸盐、

5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐、

7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-3-基)噌啉二盐酸盐、

3-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉三盐酸盐、

3-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉三盐酸盐、

3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二三氟乙酸盐、

3-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二三氟乙酸盐、

3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二三氟乙酸盐,和

7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉二盐酸盐;

其中所述化合物盐的形式选自由以下项组成的组:所述化合物的外消旋体、立体异构体以及互变异构体形式。

5.一种用于治疗或改善有需要的受试者的亨廷顿氏舞蹈病的药物组合物,所述药物组合物包括有效量的权利要求1-4中任一项所述的化合物或其形式。

6.根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述化合物或其形式的有效量在0.001mg/kg/天至500mg/kg/天的范围内。

7.权利要求1-4中任一项所述的化合物或其形式在制造治疗或改善有需要的受试者的亨廷顿氏舞蹈病的药物中的用途。

8.根据权利要求7所述的用途,其中所述药物中的所述化合物或其形式的有效量在0.001mg/kg/天至500mg/kg/天的范围内。

9.权利要求1-4中任一项所述的化合物或其形式在制备治疗或改善有需要的受试者的亨廷顿氏舞蹈病的药物组合物中的用途,所述药物组合物包括有效量的所述化合物或其形式,以及药学上可接受的一种或多种赋形剂。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述药物组合物中的所述化合物或其形式的有效量在0.001mg/kg/天至500mg/kg/天的范围内。

用于治疗亨廷顿氏舞蹈病的化合物

技术领域

[0001] 本公开的一个方面涉及化合物、形式及其药物组合物,使以及用所述化合物、形式或其组合物来治疗或改善亨廷顿氏舞蹈病的方法。特别地,本公开的另一个方面涉及经取代的双环杂芳基化合物、形式及其药物组合物,以及使用所述化合物、形式或其组合物来治疗或改善亨廷顿氏舞蹈病的方法。

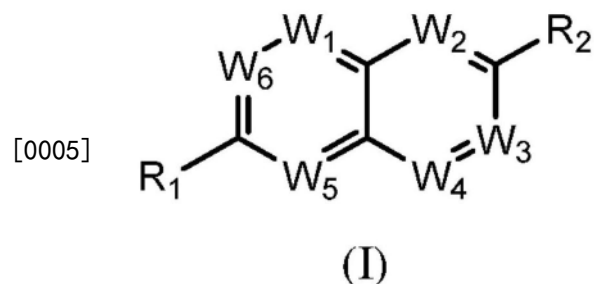
背景技术

[0002] 亨廷顿氏舞蹈病(HD)为一种脑的进行性常染色体显性神经退行性紊乱,具有以无意识运动、认知损害和心智衰退为特征的症状。通常在症状开始之后13年至15年,出现典型地由肺炎或冠状动脉疾病引起的死亡。每10万西欧血统人群中有一人至七人患HD。在北美,预计有3万人患HD,同时另外有20万人存在从受感染父母遗传该疾病的风险。该疾病是由“突变”亨廷顿(Htt)基因中连续的三核苷酸CAG重复扩张引起的,其导致产生具有扩张的聚谷氨酰胺(polyQ)片段(还已知为“CAG重复”序列)的HTT(Htt蛋白)。目前没有靶向该疾病潜在病因的小分子疗法,对可用于治疗或改善HD的药物需求仍未得到满足。因此,仍然需要鉴定和提供用于治疗或改善HD的小分子化合物。

[0003] 本文所提及的所有其它文件以引用方式并入本申请中,如同本文已充分阐述的那样。

发明内容

[0004] 本公开的一个方面包括化合物,所述化合物包括式(I)的化合物:



[0006] 或其形式,其中R₁、R₂、W₁、W₂、W₃、W₄、W₅和W₆如本文所定义。

[0007] 本公开的一个方面包括一种治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0008] 本公开的一个方面包括一种使用式(I)的化合物或其形式或组合物来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式或组合物。

[0009] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

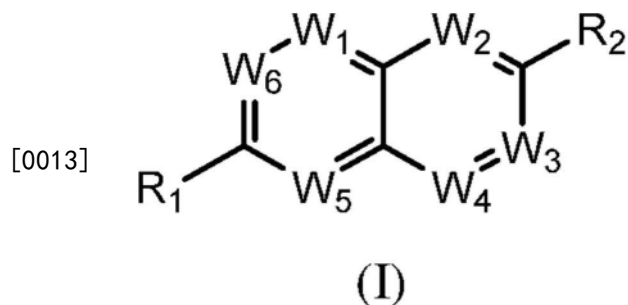
[0010] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在制造用于治疗或改善有需要的

受试者的HD的药物中的用途,该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的药物。

[0011] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在组合产品中的用途,该组合产品具有治疗或改善有需要的受试者的HD的一种或多种治疗剂,该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式,与有效量的一种或多种试剂的组合。

具体实施方式

[0012] 本公开的一个方面涉及化合物,所述化合物包括式(I)的化合物:



[0014] 或其形式,其中:

[0015] W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 和 W_6 独立地为C- R_a 、C- R_b 或N,

[0016] 其中,当 W_1 、 W_5 和 W_6 中的一种、两种或三种为N时, W_2 、 W_3 和 W_4 为C- R_a 或C- R_b ,并且

[0017] 其中,当 W_2 、 W_3 和 W_4 中的一种、两种或三种为N时, W_1 、 W_5 和 W_6 为C- R_a 或C- R_b ; R_1 为芳基、杂环基、杂环基-氨基、(杂环基)(C_{1-8} 烷基)氨基或杂芳基,其中杂环基的每一实例任选地被一个、两个或三个 R_3 取代基取代,并且任选地被一个额外的 R_4 取代基取代,或,

[0018] 其中,替代地,杂环基的每一实例任选地被一个、两个、三个或四个 R_3 取代基取代;

[0019] R_2 为芳基、杂芳基、杂芳基-氨基或(杂芳基)(C_{1-8} 烷基)氨基,

[0020] 其中芳基和杂芳基的每一实例任选地被一个、两个或三个 R_6 取代基取代,并且任选地被一个额外的 R_7 取代基取代;

[0021] 在每一实例中, R_a 独立地选自氢、卤素或 C_{1-8} 烷基;

[0022] 在每一实例中, R_b 独立地选自氢、卤素或 C_{1-8} 烷基;

[0023] 在每一实例中, R_3 独立地选自氰基、卤素、羟基、 C_{1-8} 烷基、卤素- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-羰基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素- C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基、氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基、氨基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基、氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、[(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基]₂-氨基、(C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基、[(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基](C_{1-8} 烷基)氨基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基、 C_{1-8} 烷基-羰基-氨基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基、羟基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷基-氨基、(羟基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基或(羟基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基;

[0024] R_4 为 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烷基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-14} 环烷基-氨基、芳基- C_{1-8} 烷基、芳基- C_{1-8} 烷氧基-羰基、芳基-磺酰氧基- C_{1-8} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-8} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-8}

烷基;其中 C_{3-14} 环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的每一实例任选地被一个、两个或三个 R_5 取代基取代;

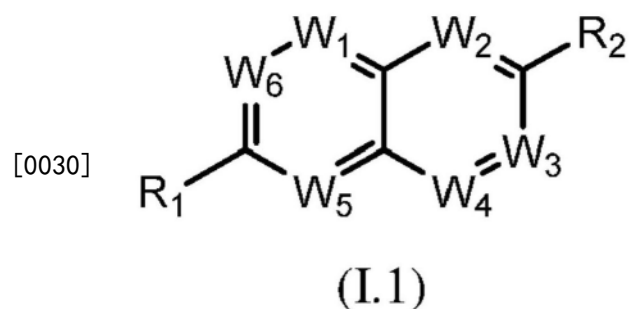
[0025] 在每一实例中, R_5 独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-8} 烷基、卤素- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素- C_{1-8} 烷氧基、氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基或 C_{1-8} 烷基-硫基;

[0026] 在每一实例中, R_6 独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、氰基- C_{1-8} 烷基、卤素- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素- C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷氧基、氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基)氨基或 C_{1-8} 烷基-硫基;和

[0027] R_7 为 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烷基-氧基、芳基、杂环基、杂芳基或杂芳基- C_{1-8} 烷氧基;其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组:它的前药、盐、水合物、溶剂化物、包合物、同位素体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、多形体和互变异构体形式。

[0028] 本公开的多个方面

[0029] 本公开的另一个方面包括式(I)的化合物,该式(I)的化合物包括式(I.1)的化合物:



[0031] 或其形式,其中:

[0032] W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 和 W_6 独立地为C- R_a 、C- R_b 或N,

[0033] 其中,当 W_1 、 W_5 和 W_6 中的一种、两种或三种为N时, W_2 、 W_3 和 W_4 为C- R_a 或C- R_b ,并且

[0034] 其中,当 W_2 、 W_3 和 W_4 中的一种、两种或三种为N时, W_1 、 W_5 和 W_6 为C- R_a 或C- R_b ;

[0035] R_1 为 C_{1-8} 烷基、烷基、 C_{1-8} 烷基氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基烷基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基、氨基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基- C_{1-8} 烷基、氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、(氨基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(氨基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、[(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基](C_{1-8} 烷基)氨基、氨基- C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基- C_{1-8} 烷氧基、氨基- C_{2-8} 烯基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{2-8} 烯基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{2-8} 烯基、氨基- C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{2-8} 炔基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{2-8} 炔基、卤素- C_{1-8} 烷基-氨基、(卤素- C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(卤素- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基、羟基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷基-氨基、(羟基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(羟基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基、羟基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基、(羟基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基、(羟基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基- C_{1-8}

烷基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷氧基、(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷氧基、(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷氧基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、(羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、(羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基-氨基、[(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基](C₁₋₈烷基)氨基、[(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基](C₁₋₈烷基)氨基、C₃₋₁₄环烷基、芳基、芳基-C₁₋₈烷基-氨基、(芳基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(芳基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、芳基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、(芳基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基、(芳基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₈烷基、杂环基-C₁₋₈烷氧基、杂环基-氨基、(杂环基)(C₁₋₈烷基)氨基、杂环基-氨基-C₁₋₈烷基、杂环基-C₁₋₈烷基-烷基、(杂环基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(杂环基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、杂环基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、(杂环基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基、(杂环基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基、杂环基-氧基、杂环基-羰基、杂环基-羰基-氧基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₈烷基、杂芳基-C₁₋₈烷氧基、杂芳基-氨基、杂芳基-C₁₋₈烷基-氨基、(杂芳基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(杂芳基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、杂芳基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、(杂芳基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基、或(杂芳基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基，

[0036] 其中C₃₋₁₄环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的每一实例任选地被一个、两个或三个R₃取代基取代，并且任选地被一个额外的R₄取代基取代，或

[0037] 其中，替代地，C₃₋₁₄环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的每一实例任选地被一个、两个、三个或四个R₃取代基取代；

[0038] R₂为芳基、杂芳基、杂芳基-氨基或(杂环基)(C₁₋₈烷基)氨基，

[0039] 其中，芳基和杂芳基的每一实例任选地被一个、两个或三个R₆取代基取代，并且任选地被一个额外的R₇取代基取代；

[0040] 在每一实例中，R_a独立地选自氢或C₁₋₈烷基；

[0041] 在每一实例中，R_b独立地选自氢或卤素；

[0042] 在每一实例中，R₃独立地选自氰基、卤素、羟基、C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-羰基、C₁₋₈烷氧基、卤素-C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-羰基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、氨基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基、氨基-C₁₋₈烷基-氨基、C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-C₁₋₈氨基、[(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基]₂-氨基、(C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、[(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基](C₁₋₈烷基)氨基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)₂-氨基、(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基、C₁₋₈烷基-羰基-氨基、C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基、羟基-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基、(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基或(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基；

[0043] R₄为C₃₋₁₄环烷基、C₃₋₁₄环烷基-C₁₋₈烷基、C₃₋₁₄环烷基-氨基、芳基-C₁₋₈烷基、芳基-C₁₋₈烷氧基-羰基、芳基-磺酰氧基-C₁₋₈烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₈烷基、杂芳基或杂芳基C₁₋₈烷基；其中C₃₋₁₄环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的每一实例任选地被一个、两个或三个R₅取代基取代；

[0044] 在每一实例中，R₅独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、卤素-C₁₋₈烷氧基、羟基-C₁₋₈烷基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、(C₁₋₈烷

基)₂-氨基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-硫基或杂芳基-C₁₋₈烷基;

[0045] 在每一实例中, R₆独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、氰基-C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、卤素-C₁₋₈烷氧基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷氧基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基)氨基或C₁₋₈烷基-硫基;和,

[0046] R₇为C₃₋₁₄环烷基、C₃₋₁₄环烷基-氧基、芳基、杂环基、杂芳基或杂芳基-C₁₋₈烷氧基。

[0047] 一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₁为N。

[0048] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₁为N, W₄为C-R_b, 并且W₂、W₃、W₅和W₆为C-R_a。

[0049] 一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₂为N。

[0050] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₂为N, W₄为C-R_b, 并且W₁、W₃、W₅和W₆为C-R_a。

[0051] 一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₃为N。

[0052] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₃为N, W₄为C-R_b, 并且W₁、W₂、W₅和W₆为C-R_a。

[0053] 一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₄为N。

[0054] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₄为N, 并且W₁、W₂、W₃、W₅和W₆独立地为C-R_a。

[0055] 一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₅为N。

[0056] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₅为N, W₄为C-R_b, 并且W₁、W₂、W₃和W₆为C-R_a。

[0057] 一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₆为N。

[0058] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₆为N, W₄为C-R_b, 并且W₁、W₂、W₃和W₅为C-R_a。

[0059] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为芳基、杂环基、杂环基-氨基、(杂环基)(C₁₋₈烷基)氨基或杂芳基。

[0060] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为芳基或杂芳基。

[0061] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为芳基。

[0062] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为杂芳基。

[0063] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为杂环基、杂环基-氨基或(杂环基)(C₁₋₈烷基)氨基。

[0064] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为杂环基。

[0065] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为杂环基-氨基。

[0066] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₁为(杂环基)(C₁₋₈烷基)氨基。

[0067] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R_a为氢或C₁₋₈烷基。

[0068] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R_b为氢或卤素。

[0069] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₄为杂环基-C₁₋₈烷基或杂芳基-C₁₋₈烷基。

[0070] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₅为羟基-C₁₋₈烷基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基或杂芳基-C₁₋₈烷基。

[0071] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₆为卤素、羟基、氰基、C₁₋₈烷基、氰基-C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷氧基或C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基。

[0072] 另一个方面包括式(I)的化合物, 其中R₇为C₃₋₁₄环烷基、杂环基或杂芳基-C₁₋₈烷氧基。

[0073] 一个方面包括式(I)的化合物, 其中W₁和W₅为N。

- [0074] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_1 和 W_5 为N, W_4 为C- R_b ,并且 W_2 、 W_3 和 W_6 为C- R_a 。
- [0075] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_1 和 W_6 为N。
- [0076] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_1 和 W_6 为N, W_4 为C- R_b ,并且 W_2 、 W_3 和 W_5 为C- R_a 。
- [0077] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_2 和 W_3 为N。
- [0078] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_2 和 W_3 为N, W_4 为C- R_b ,并且 W_1 、 W_5 和 W_6 为C- R_a 。
- [0079] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_2 和 W_4 为N。
- [0080] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_2 和 W_4 为N,并且 W_1 、 W_3 、 W_5 和 W_6 独立地为C- R_a 。
- [0081] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_3 和 W_4 为N。
- [0082] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_3 和 W_4 为N,并且 W_1 、 W_2 、 W_5 和 W_6 独立地为C- R_a 。
- [0083] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_5 和 W_6 为N。
- [0084] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_5 和 W_6 为N, W_4 为C- R_b ,并且 W_1 、 W_2 和 W_3 为C- R_a 。
- [0085] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_5 和 W_6 为N, W_2 为C- R_b ,并且 W_1 、 W_3 和 W_4 为C- R_a 。
- [0086] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_5 和 W_6 为N, W_3 为C- R_b ,并且 W_1 、 W_2 和 W_4 为C- R_a 。
- [0087] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_1 、 W_5 和 W_6 为N。
- [0088] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_1 、 W_5 和 W_6 为N, W_4 为C- R_b ,并且 W_2 和 W_3 为C- R_a 。
- [0089] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_2 、 W_3 和 W_4 为N。
- [0090] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 W_2 、 W_3 和 W_4 为N,并且 W_1 、 W_5 和 W_6 独立地为C- R_a 。
- [0091] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为杂环基,该杂环基选自氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂卓基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aR,7aR)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aS,7aS)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(7R,8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢-1H-环丁[1.2-c:1,4-c']二吡咯-(3H)-基、(8aS)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、氮杂螺[3.3]庚基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸基,或6,9-二氮杂螺[4.5]癸基;其中杂环基的每一实例任选地被 R_3 和 R_4 取代基取代。

[0092] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为杂环基,该杂环基选自氮杂环丁-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、氮杂环庚烷-4-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5(1H)-基、(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aR,7aR)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aS,7aS)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、(7R,8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、六氢-1H-环丁[1.2-c:1,4-c']二吡咯-2(3H)-基、(8aS)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、(8aR)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、(1R,5S)-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、(1R,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚-4-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-6-基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基、氮杂螺[3.3]庚-2-基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基、4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基、1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基,或6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基;其中杂环基的每一实例任选地被 R_3 和 R_4 取代基取代。

[0093] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为杂环基,该杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基。

[0094] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为杂环基,该杂环基选自吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、氮杂环庚烷-4-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基和2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基。

[0095] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为经取代的杂环基,该经取代的杂环基选自N,N-二甲基吡咯烷-3-胺、N,N-二甲基哌啶-4-胺、N,N-4-三甲基哌啶-4-胺、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-(丙-2-基)哌啶-4-基、2-羟乙基哌啶-4-基、2-氟乙基哌啶-4-基、2,2-二氟乙基哌啶-4-基、N,N-二甲基-2-(哌啶-1-基)乙-1-胺、N,N-二甲基-2-(哌啶-

1-基)丙-1-胺、(2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基、(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基、(2S,6S)-2,6-二乙基哌啶-4-基、(2S,6S)-(2,6-二乙基-1-甲基)哌啶-4-基、(2S,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基、(2R,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基、(2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基、(2R,6R)-1-乙基-2,6-二甲基哌啶-4-基、(2R,6S)-[1-(2-氟乙基)-2,6-二甲基]哌啶-4-基、(乙基-1-醇)哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基-乙-1-醇、[3-(1H-吡唑-1-基)丙基]哌啶-4-基、[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙基]哌啶-4-基、[2-(1H-苯并咪唑-1-基)乙基]哌啶-4-基、1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基、2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、(3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基、1-甲基氮杂环庚烷-4-基、1-乙基氮杂环庚烷-4-基、(2-氟乙基)氮杂环庚烷-4-基、氮杂环庚烷-1-基-乙-1-醇、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、(3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基、(3aS,6aS)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、(3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基、(3aR,6aS)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(3aR,6aS)-5-(2-羟乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(3aR,6aS)-5-(丙-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(3aR,6aS)-5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(4aR,7aR)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aR,7aR)-1-乙基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aR,7aR)-1-(2-羟乙基)八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aS,7aS)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aS,7aS)-1-(2-羟乙基)八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(7R,8aS)-7-羟基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、(8aS)-8a-甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、(8aR)-8a-甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、(1R,5S,6s)-6-(二甲氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺、(1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、(3-外)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、(1R,5S)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基、5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基,或(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基。

[0096] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中R₁为经取代的杂环基,该经取代的杂环基选自N,N-二甲基吡咯烷-3-胺、N,N-二甲基哌啶-4-胺、N,N-4-三甲基哌啶-4-胺、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-(丙-2-基)哌啶-4-基、2-羟乙基哌啶-4-基、2-氟乙基哌啶-4-基、2,2-二氟乙基哌啶-4-基、N,N-二甲基-2-(哌啶-1-基)乙-1-胺、N,N-二甲基-2-(哌啶-1-基)丙-1-胺、(2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基、(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基、(2S,6S)-2,6-二乙基哌啶-4-基、(2S,6S)-2,6-二乙基-1-甲基哌啶-4-基、(2S,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基、(2R,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基、(2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基、(2R,6R)-1-乙基-2,6-二甲基哌啶-4-基、(2R,6S)-1-(2-氟乙基)-2,6-二甲基哌啶-4-基、哌啶-1-基-乙-1-醇、2,6-二甲基哌啶-1-基-乙-1-醇、[3-(1H-吡唑-1-基)丙基]哌啶-4-基、[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙基]哌啶-4-基、[2-(1H-苯并咪唑-1-基)乙基]哌啶-4-基、1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基、2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、(3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基、1-甲基氮杂环庚烷-4-基、1-乙基氮杂环庚烷-4-基、2-氟乙基氮杂环庚烷-4-基、氮杂环庚烷-1-基-乙-1-醇、N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺、5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基,或(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基。

[0097] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为杂环基-氨基,其中杂环基选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基或(1R,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬基;和,其中杂环基的每一实例任选地被 R_3 和 R_4 取代基取代。

[0098] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为杂环基-氨基,该杂环基-氨基选自氮杂环丁烷-3-基-氨基、吡咯烷-3-基-氨基、哌啶-4-基-氨基、9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基-氨基、(1R,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基-氨基、9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基-氨基、(3-外)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基-氨基,或(1R,5S)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基-氨基;其中,杂环基的每一实例任选地被 R_3 和 R_4 取代基取代。

[0099] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为(杂环基)(C_{1-8} 烷基)氨基,其中杂环基选自吡咯烷基或哌啶基;并且其中,杂环基的每一实例任选地被 R_3 和 R_4 取代基取代。

[0100] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为(杂环基)(C_{1-8} 烷基)氨基,其中杂环基为哌啶基。

[0101] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_1 为(杂环基)(C_{1-8} 烷基)氨基,该(杂环基)(C_{1-8} 烷基)氨基选自(吡咯烷-3-基)(甲基)氨基或(哌啶-4-基)(甲基)氨基;其中,杂环基的每一实例任选地被 R_3 和 R_4 取代基取代。

[0102] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 选自氰基、卤素、羟基、氧代、 C_{1-8} 烷基、卤素- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-羰基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素- C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基、氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基、氨基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基、氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8})₂-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基、 C_{1-8} 烷基-羰基-氨基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基、羟基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷基-氨基、(羟基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基,或(羟基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基。

[0103] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 选自氰基、卤素、羟基、氧代、 C_{1-8} 烷基、卤素- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基、氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基、氨基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基、羟基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷基-氨基、(羟基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基,或(羟基- C_{1-8} 烷基)(C_{1-8} 烷基)氨基。

[0104] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为 C_{1-8} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基。

[0105] 另一个方面包括式(I)的化合物, R_3 为 C_{1-8} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基。

[0106] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为卤素- C_{1-8} 烷基,该卤素- C_{1-8} 烷基选自三卤素-甲基、二卤素-甲基、卤素-甲基、三卤素-乙基、二卤素-乙基、卤素-乙基、三卤素-丙基、二卤素-丙基或卤素-丙基;其中卤素选自氟、氯、溴或碘。

[0107] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为卤素- C_{1-8} 烷基,该卤素- C_{1-8} 烷基选自三卤素-甲基、二卤素-甲基、卤素-甲基、三卤素-乙基、二卤素-乙基、三卤素-丙基或二卤素-丙基;其中卤素选自氟、氯、溴或碘。

[0108] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为羟基- C_{1-8} 烷基,选自羟基-甲基、羟基-

乙基、羟基-丙基、二羟基-丙基、羟基-丁基或二羟基-丁基。

[0109] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为羟基- C_{1-8} 烷基,选自羟基-甲基、羟基-乙基、二羟基-丙基、羟基-丁基或二羟基-丁基。

[0110] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为 C_{1-8} 烷氧基,选自甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

[0111] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为卤素- C_{1-8} 烷氧基,该卤素- C_{1-8} 烷氧基选自三卤素-甲氧基、二卤素-甲氧基、卤素-甲氧基、三卤素-乙氧基、二卤素-乙氧基、卤素-乙氧基、三卤素-丙氧基、二卤素-丙氧基或卤素-丙氧基;其中卤素选自氟、氯、溴或碘。

[0112] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_3 为 C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基,选自甲氧基-羰基-氨基、乙氧基-羰基-氨基、丙氧基-羰基-氨基、异丙氧基-羰基-氨基、叔丁氧基-羰基-氨基。

[0113] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_4 为 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烷基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-14} 环烷基-氨基、芳基- C_{1-8} 烷基、芳基- C_{1-8} 烷氧基-羰基、芳基-磺酰氧基- C_{1-8} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-8} 烷基或杂芳基;其中 C_{3-14} 环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的每一实例任选地被一个、两个或三个 R_5 取代基取代。

[0114] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中在每一实例中, R_5 独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-8} 烷基、卤素- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素- C_{1-8} 烷氧基、羟基- C_{1-8} 烷基、氨基、 C_{1-8} 烷基-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基-硫基或杂芳基- C_{1-8} 烷基。

[0115] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为芳基、杂芳基、杂芳基-氨基、(杂芳基)(C_{1-8} 烷基)氨基或(杂环基)(C_{1-8} 烷基)氨基。

[0116] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为芳基、杂芳基、杂芳基-氨基或(杂芳基)(C_{1-8} 烷基)氨基。

[0117] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为芳基。

[0118] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为杂芳基。

[0119] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为杂芳基-氨基。

[0120] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为(杂芳基)(C_{1-8} 烷基)氨基。

[0121] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为(杂环基)(C_{1-8} 烷基)氨基。

[0122] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为杂芳基,该杂芳基选自噻吩基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、1H-吡咯基、2H-吡咯基、1H-吡唑基、2H-吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并噁唑基、9H-嘌呤基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、吡咯并[1,2-b]吡嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、2H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-b]吡嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶基、[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶基、[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基或喹喔啉基;其中杂芳基的每一实例任

选地被 R_6 和 R_7 取代基取代。

[0123] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_2 为杂芳基,该杂芳基选自噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-4-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、2H-吡啶-5-基、吡嗪-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-6-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、9H-嘌呤-8-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-7-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基、[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基、[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基或喹啉-2-基;其中杂芳基的每一实例任选地被 R_6 和 R_7 取代基取代。

[0124] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_6 选自卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-8} 烷基、卤素- C_{1-8} 烷基、羟基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素- C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷氧基、杂芳基- C_{1-8} 烷氧基、芳基-氧基、(C_{1-8} 烷基)₂-氨基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基、 C_{1-8} 烷基-硫基、 C_{3-14} 环烷基;其中卤素和卤代选自氟、氯、溴或碘。

[0125] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_6 为 C_{1-8} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基。

[0126] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_6 为 C_{1-8} 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基。

[0127] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_6 为卤素- C_{1-8} 烷基,该卤素- C_{1-8} 烷基选自三卤素-甲基、二卤素-甲基、卤素-甲基、三卤素-乙基、二卤素-乙基、卤素-乙基、三卤素-丙基、二卤素-丙基或卤素-丙基;其中卤素选自氟、氯、溴或碘。

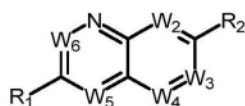
[0128] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_7 为 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烷基-氧基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0129] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_a 为氢或 C_{1-8} 烷基。

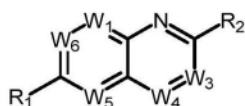
[0130] 一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 为氢或 C_{1-8} 烷基。

[0131] 另一个方面包括式(I)的化合物,其中 R_b 为卤素。

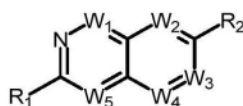
[0132] 式(I)的化合物的一个方面包括选自以下式的化合物:式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)、式(Il)、式(Im)或式(In):



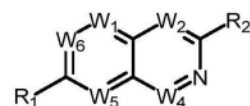
(Ia),



(Ib),

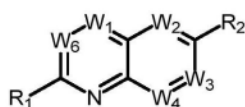


(Ic),

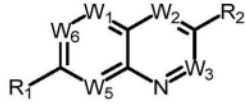


(Id),

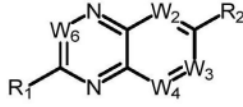
[0133]



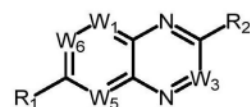
(Ie),



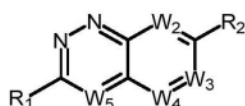
(If),



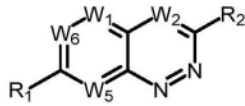
(Ig),



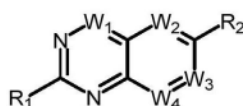
(Ih),



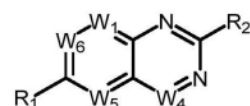
(Ii),



(Ij),

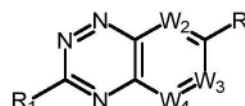


(Ik),

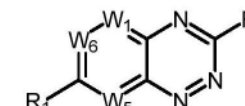


(Il),

[0134]



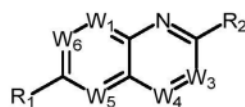
(Im) 和



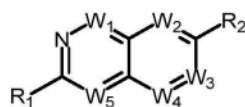
(In),

[0135] 或其形式。

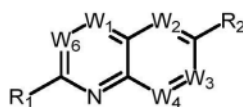
[0136] 式(I)的化合物的另一个方面包括选自以下式的化合物:式(Ib)、式(Ic)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)、式(Im)或式(In):



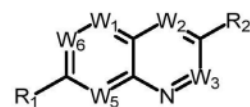
(Ib),



(Ic),

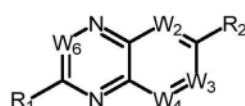


(Ie),

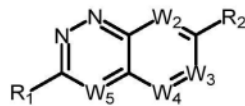


(If),

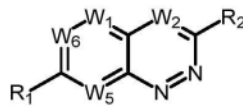
[0137]



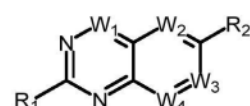
(Ig),



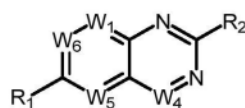
(Ii),



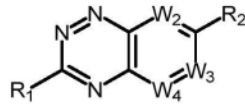
(Ij),



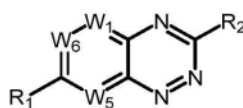
(Ik),



(Il),



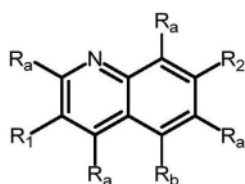
(Im) 和



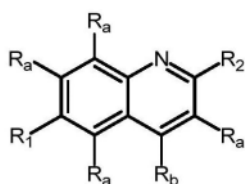
(In),

[0138] 或其形式。

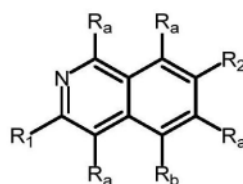
[0139] 式(I)的化合物的另一个方面包括分别选自以下式的化合物:式(Ia1)、式(Ib1)、式(Ic1)、式(Id1)、式(Ie1)、式(If1)、式(Ig1)、式(Ih1)、式(Ii1)、式(Ij1)、式(Ik1)、式(Il1)、式(Im1)或式(In1):



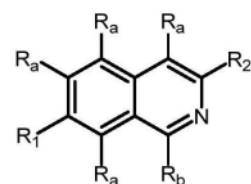
(Ia1),



(Ib1),

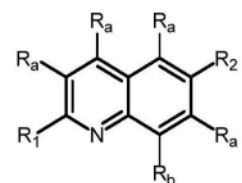


(Ic1),

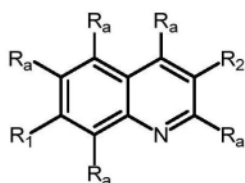


(Id1),

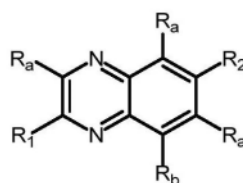
[0140]



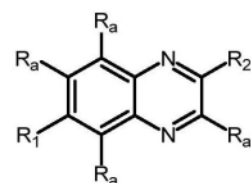
(Ie1),



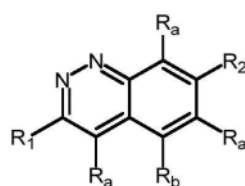
(If1),



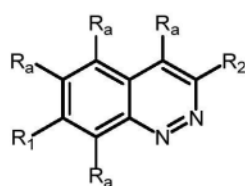
(Ig1)



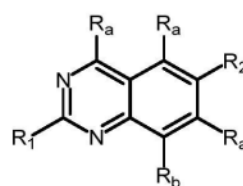
(Ih1)



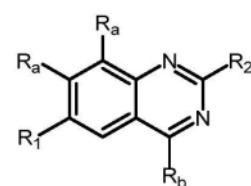
(Ii)



(Ij1),

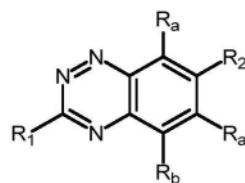


(Ik1),

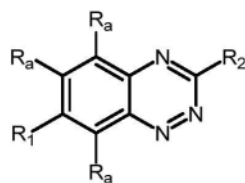


(Il1),

[0141]



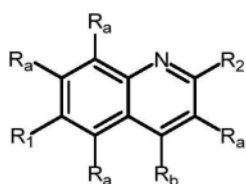
(Im1) 和



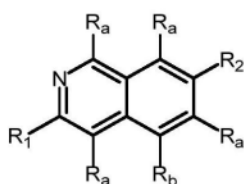
(In1),

[0142] 或其形式。

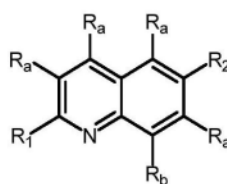
[0143] 式(I)的化合物的另一个方面包括分别选自以下式的化合物:式(Ib1)、式(Ic1)、式(Ie1)、式(If1)、式(Ig1)、式(Ii1)、式(Ij1)、式(Ik1)、式(Il1)、式(Im1)或式(In1):



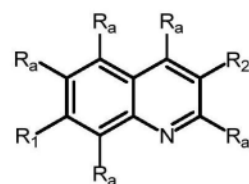
(Ib1),



(Ic1),

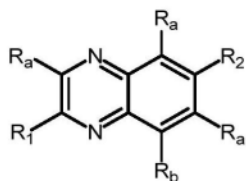


(Ie1),

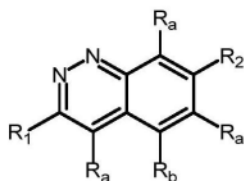


(If1),

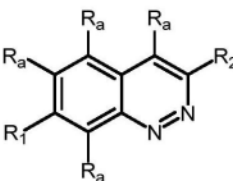
[0144]



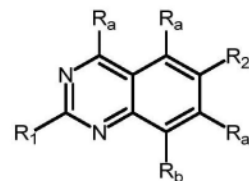
(Ig1)



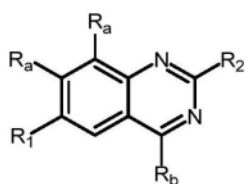
(Ii1),



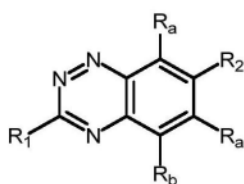
(Ij1),



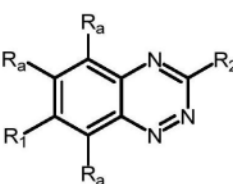
(Ik1),



(Il1)



(Im1) 或

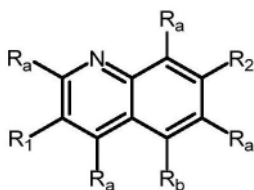


(In1),

[0145] 或其形式。

[0146] 式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ia1)的化合物:

[0147]

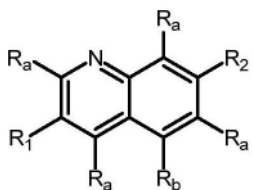


(Ia1)

[0148] 或其形式。

[0149] 式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ib1)的化合物:

[0150]

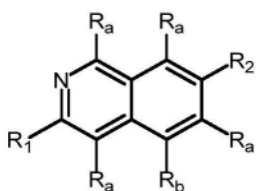


(Ib1)

[0151] 或其形式。

[0152] 式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ic1)的化合物:

[0153]



(Ic1)

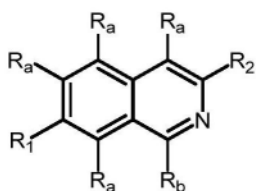
[0154]

或其形式。

[0155]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Id1)的化合物:

[0156]



(Id1)

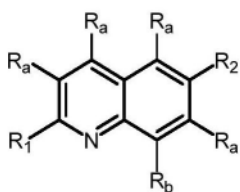
[0157]

或其形式。

[0158]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ie1)的化合物:

[0159]



(Ie1)

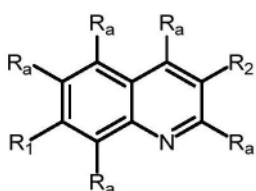
[0160]

或其形式。

[0161]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(If1)的化合物:

[0162]



(If1)

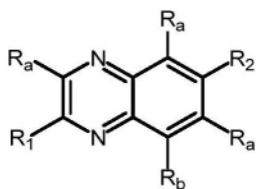
[0163]

或其形式。

[0164]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ig1)的化合物:

[0165]



(Ig1)

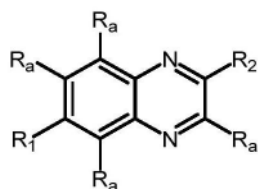
[0166]

或其形式。

[0167]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ih1)的化合物:

[0168]



(Ih1)

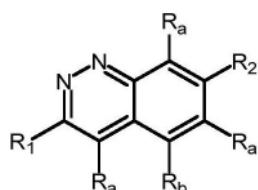
[0169]

或其形式。

[0170]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ii1)的化合物:

[0171]



(Ii1)

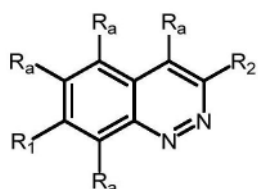
[0172]

或其形式。

[0173]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ij1)的化合物:

[0174]



(Ij1)

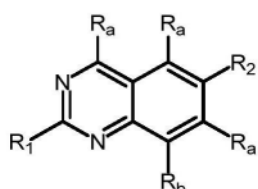
[0175]

或其形式。

[0176]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Ik1)的化合物:

[0177]



(Ik1)

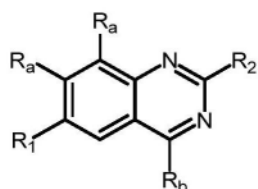
[0178]

或其形式。

[0179]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(II1)的化合物:

[0180]



(II1)

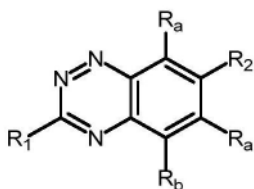
[0181]

或其形式。

[0182]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(Im1)的化合物:

[0183]



(Im1)

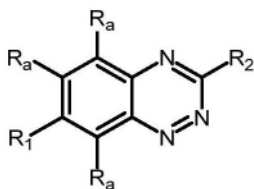
[0184]

或其形式。

[0185]

式(I)的化合物的另一个方面包括式(In1)的化合物:

[0186]



(In1)

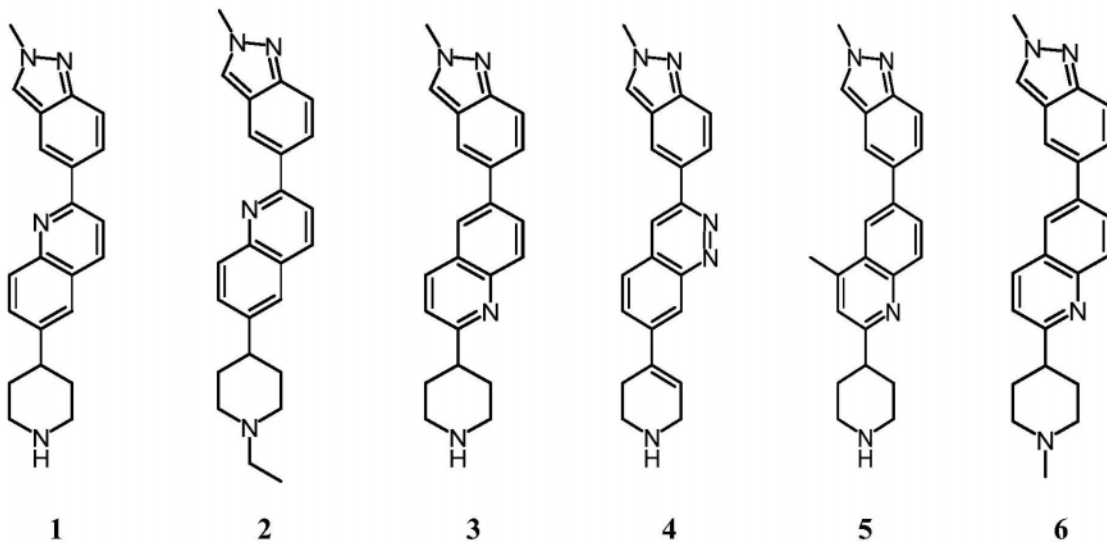
[0187]

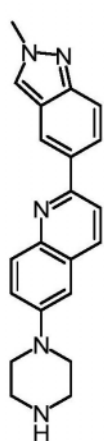
或其形式。

[0188]

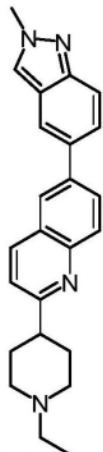
式(I)的化合物或其形式的一个方面包括选自由以下项组成的组中的化合物:

[0189]

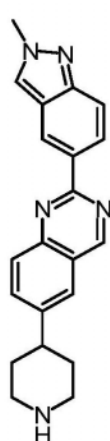




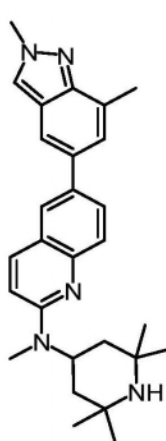
7



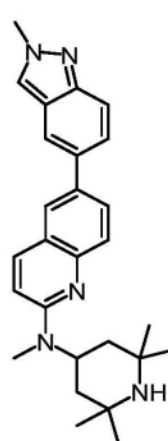
9



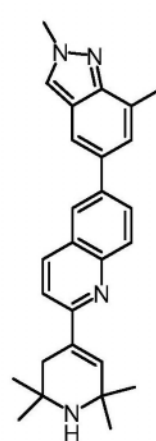
10



11

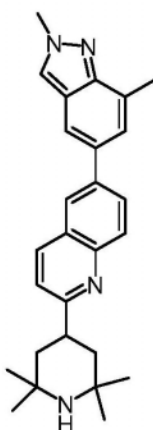


12

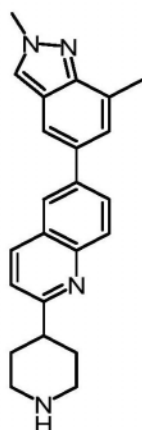


13

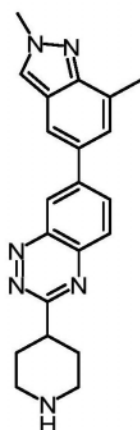
[0190]



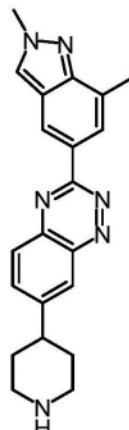
14



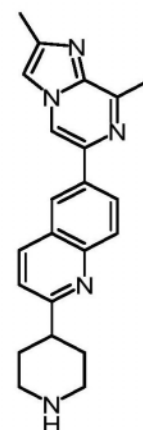
15



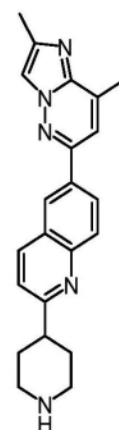
16



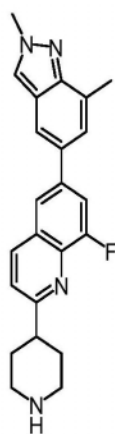
17



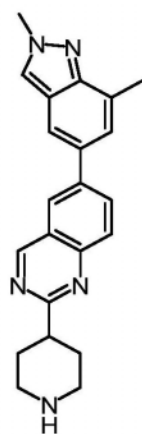
18



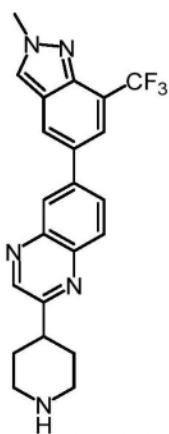
19



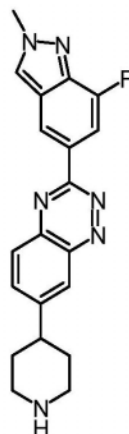
20



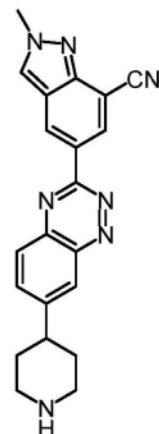
23



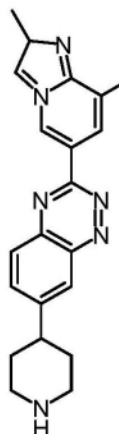
24



25

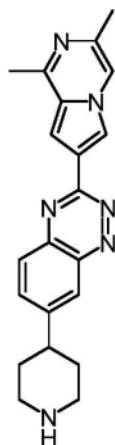


26

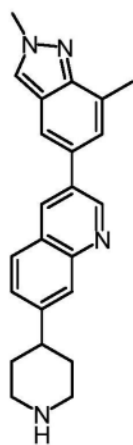


27

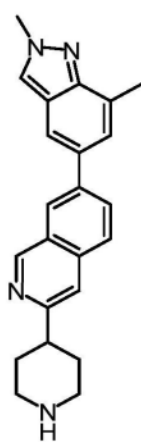
[0191]



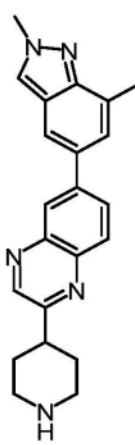
28



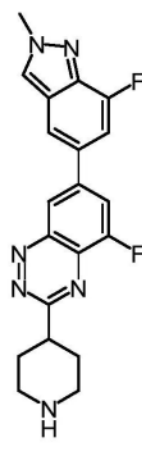
29



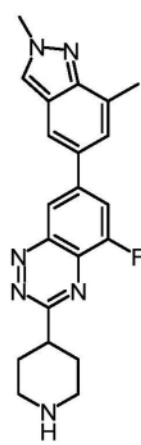
30



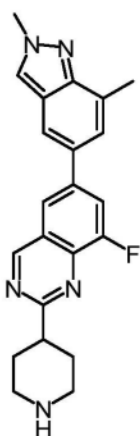
31



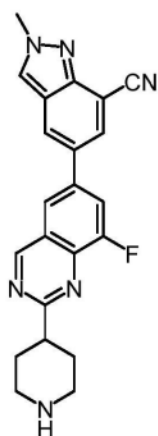
32



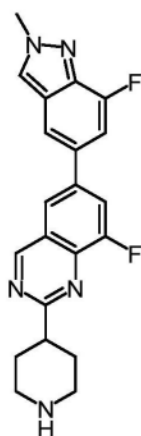
33



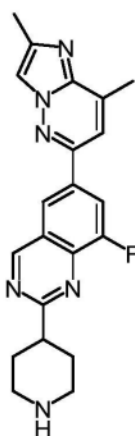
34



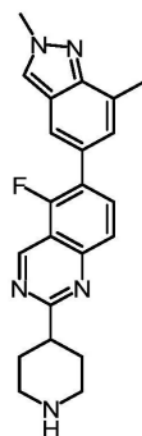
35



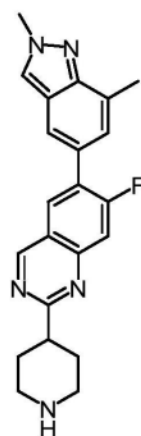
36



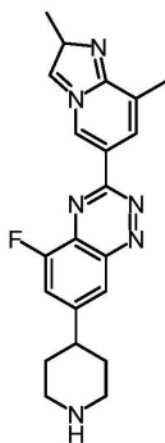
37



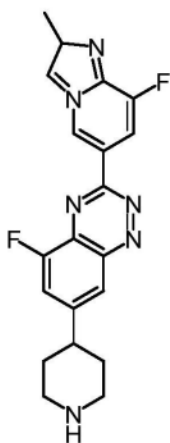
38



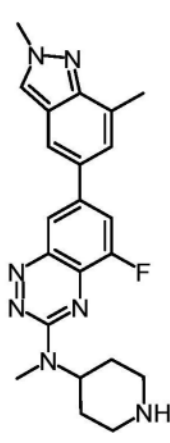
39



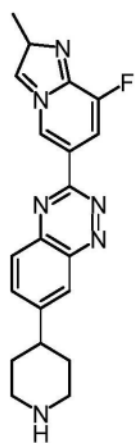
40



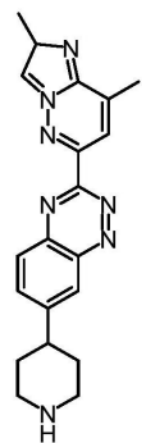
41



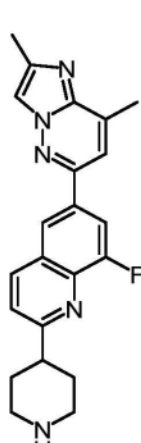
42



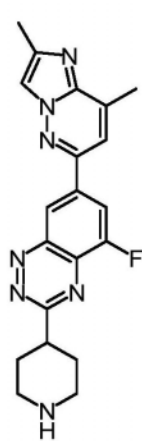
43



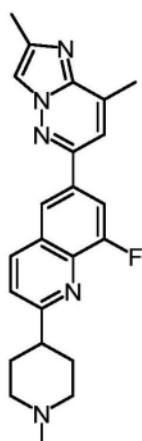
44



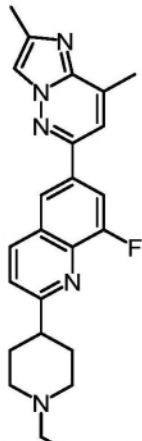
45



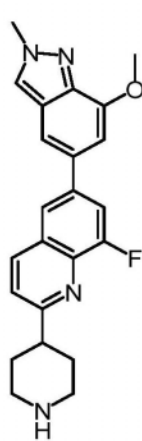
46



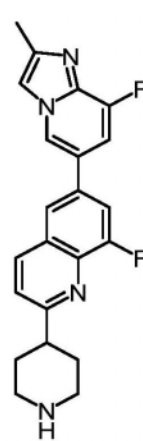
47



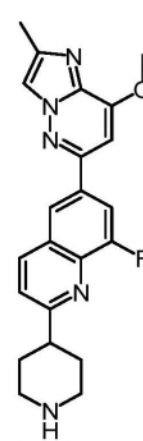
48



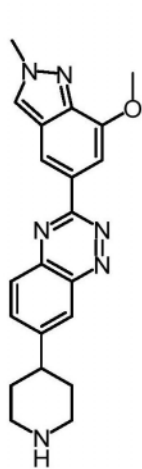
49



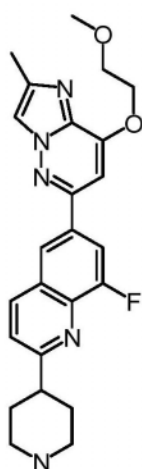
50



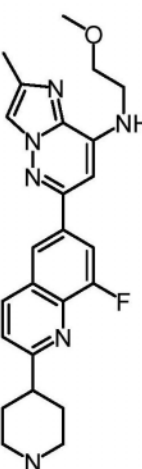
51



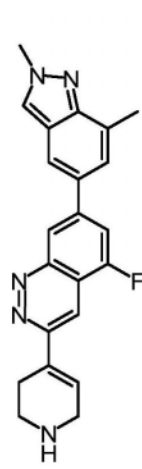
52



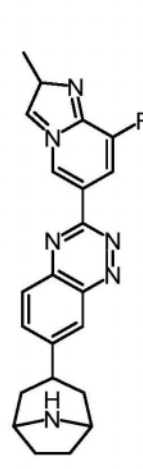
53



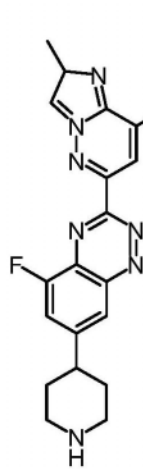
54



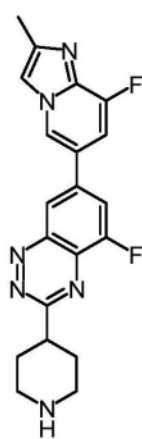
55



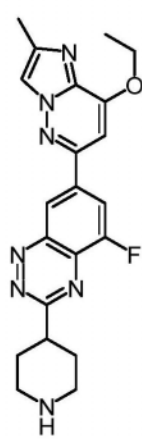
56



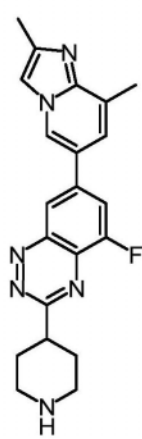
57



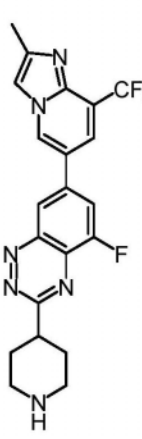
58



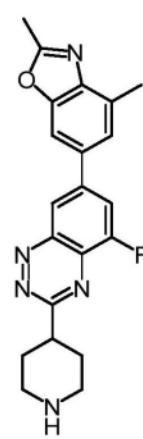
59



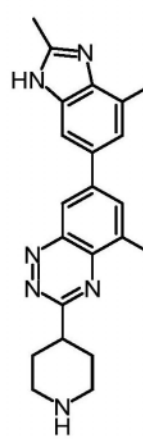
60



61

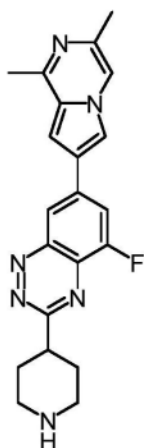


62

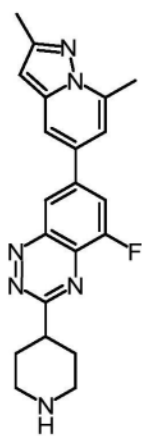


63

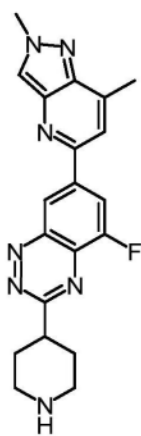
[0192]



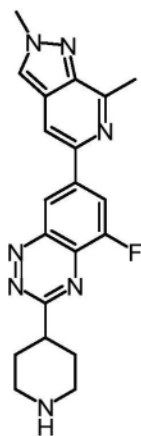
64



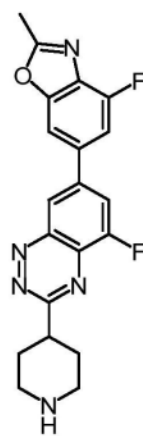
65



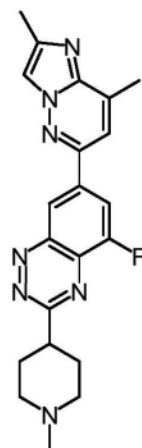
66



67

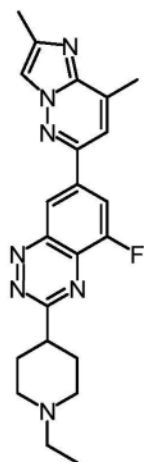


68

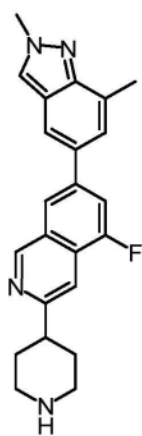


69

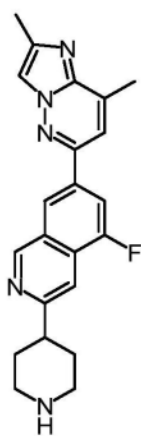
[0193]



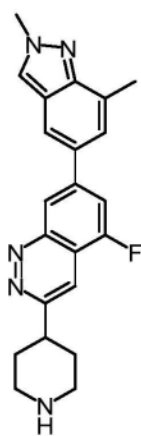
70



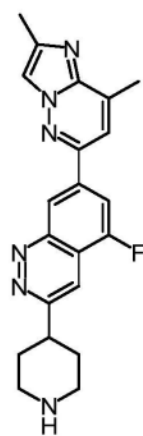
71



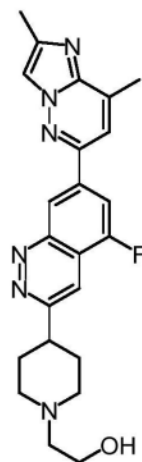
72



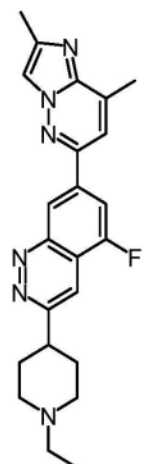
73



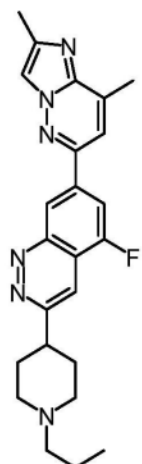
74



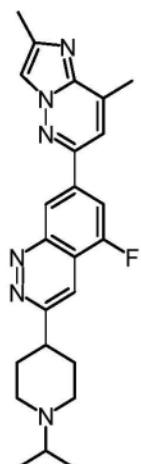
75



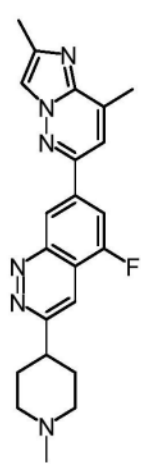
76



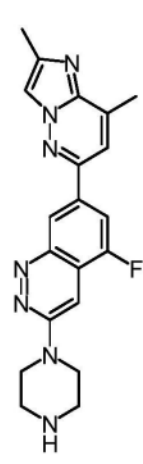
77



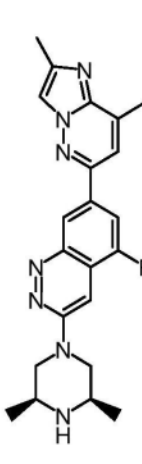
78



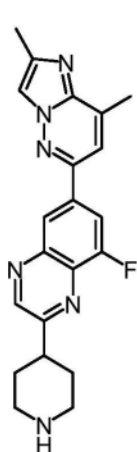
79



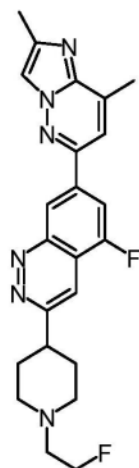
80



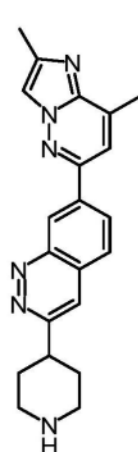
81



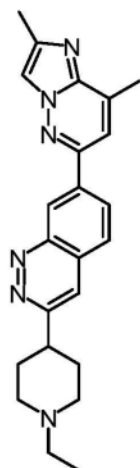
82



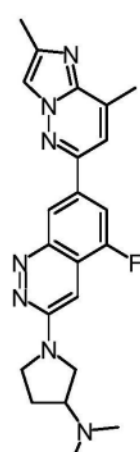
83



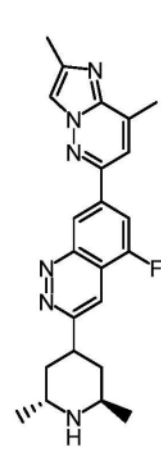
84



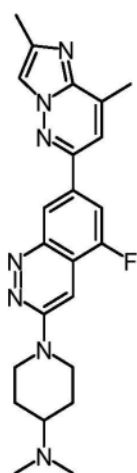
85



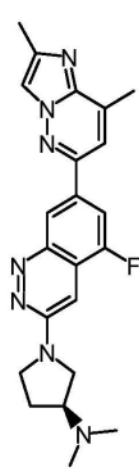
86



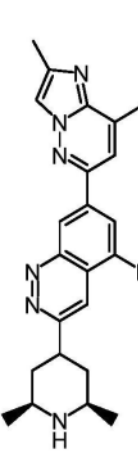
87



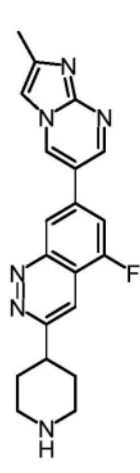
88



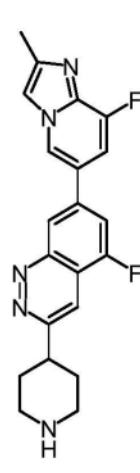
89



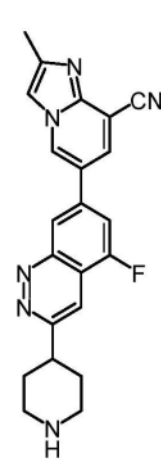
90



91

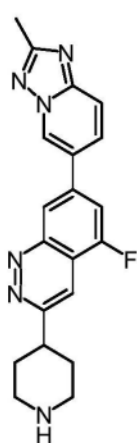


92

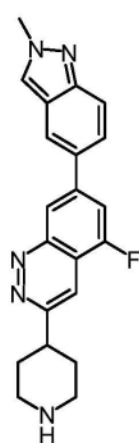


93

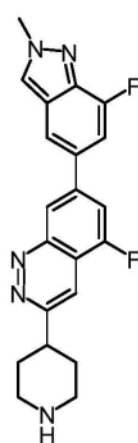
[0194]



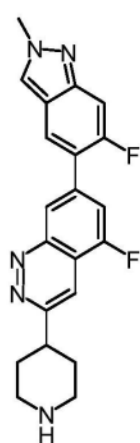
94



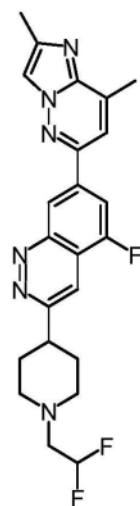
95



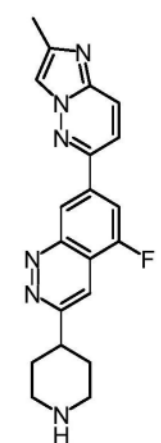
96



97

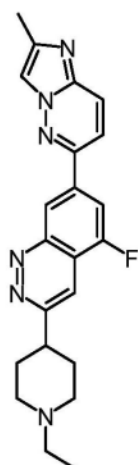


98

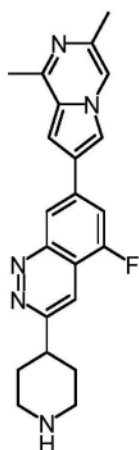


99

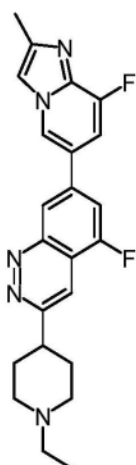
[0195]



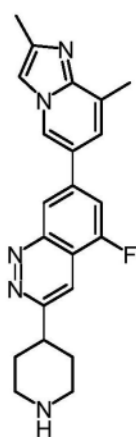
100



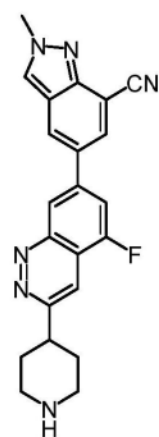
101



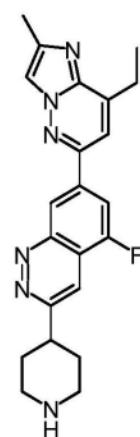
102



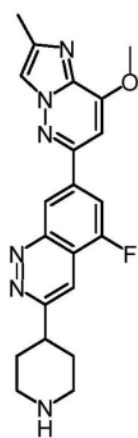
103



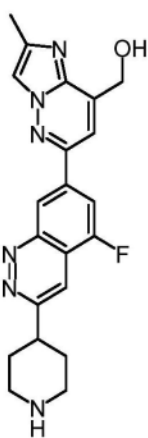
104



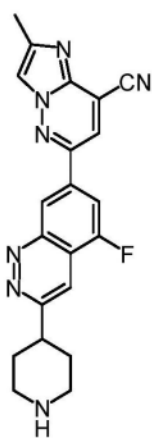
105



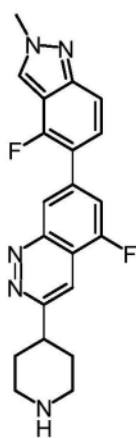
106



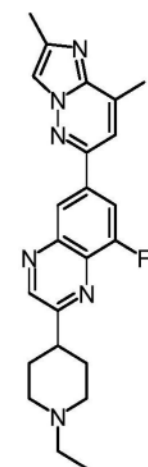
107



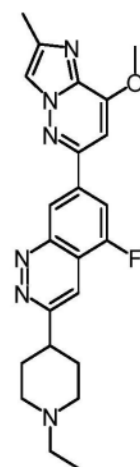
108



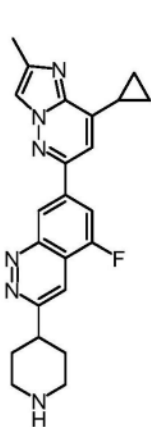
109



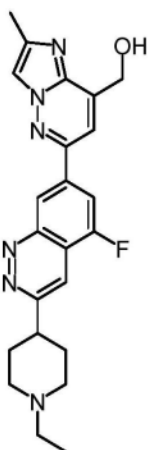
110



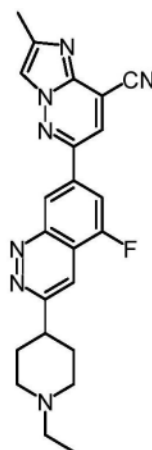
111



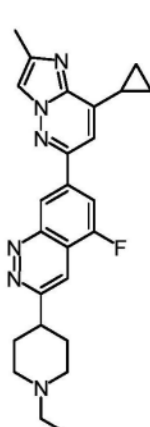
112



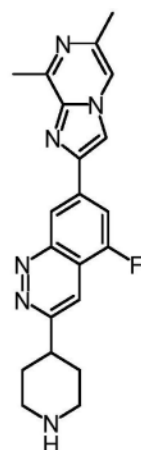
113



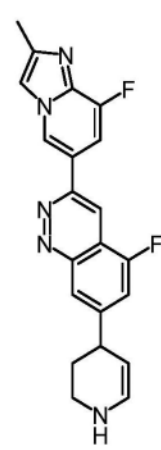
114



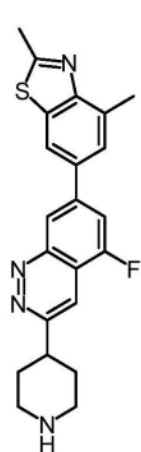
115



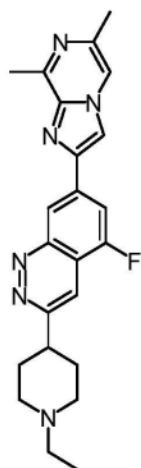
116



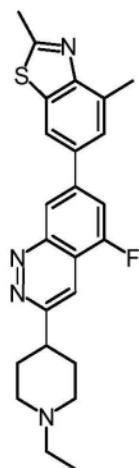
117



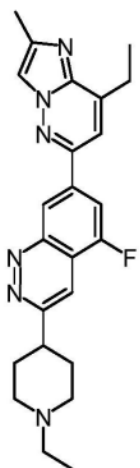
118



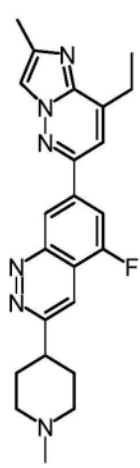
119



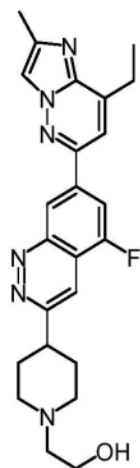
120



121

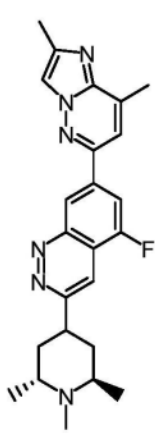


122

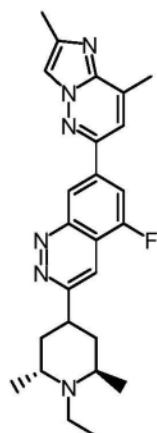


123

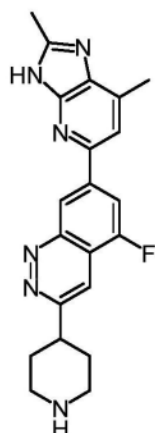
[0196]



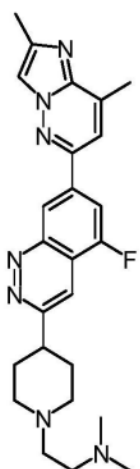
124



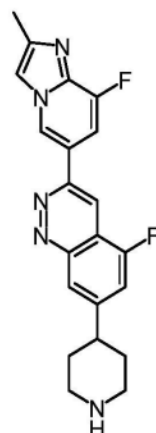
125



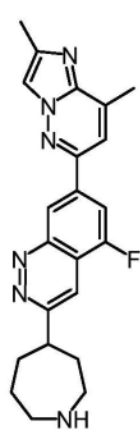
126



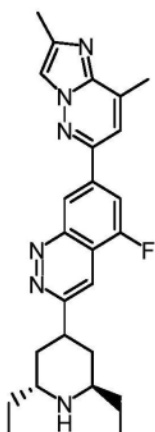
127



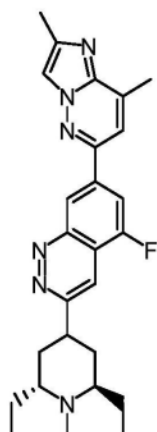
128



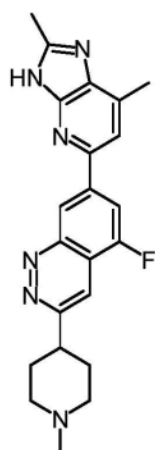
129



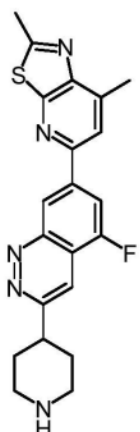
130



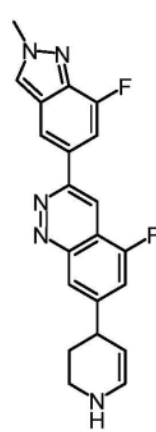
131



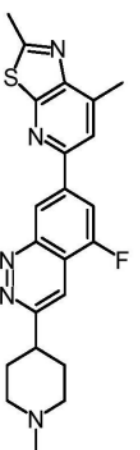
132



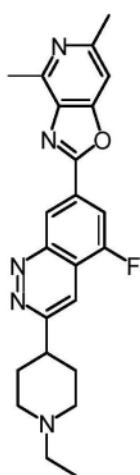
133



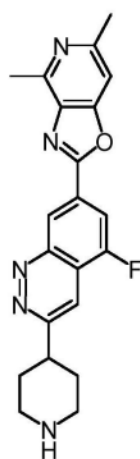
134



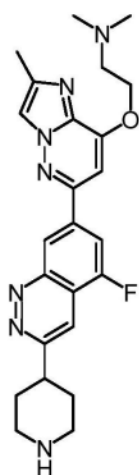
135



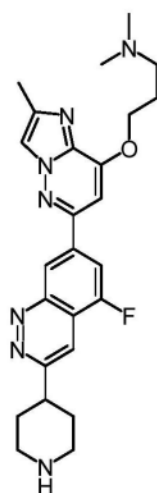
136



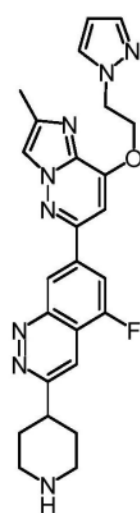
137



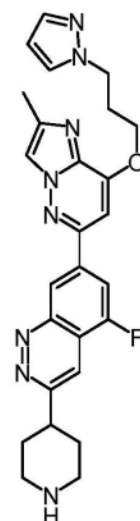
138



139

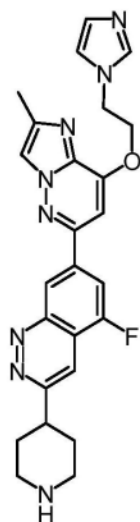


140

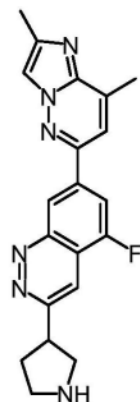


141

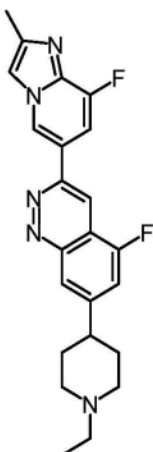
[0197]



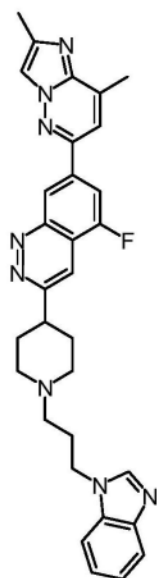
142



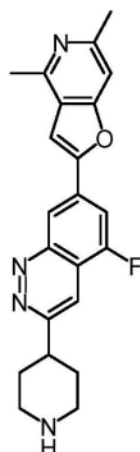
143



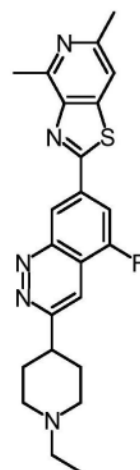
144



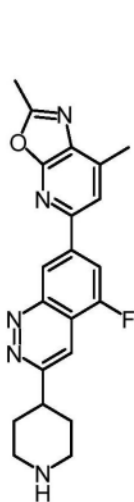
145



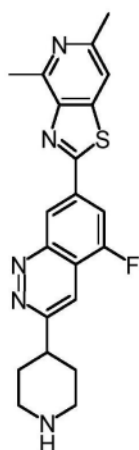
146



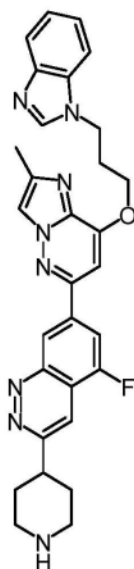
147



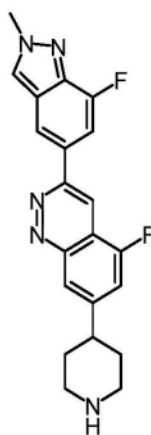
148



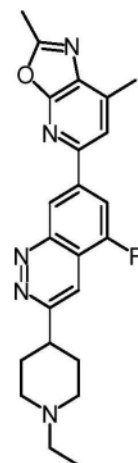
149



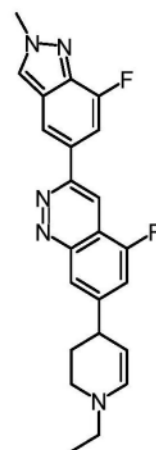
150



151

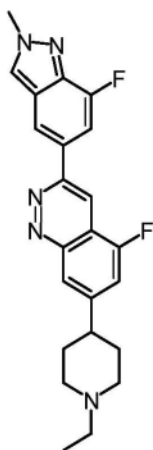


152

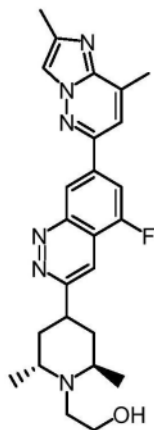


153

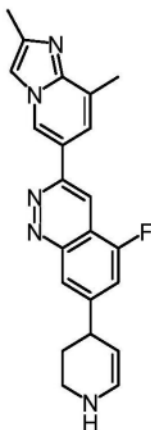
[0198]



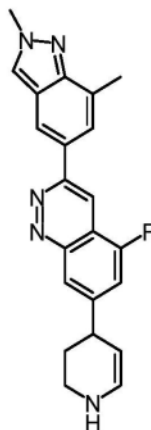
154



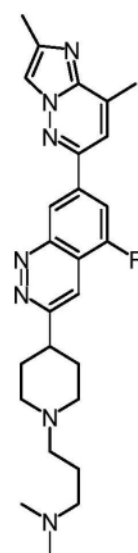
155



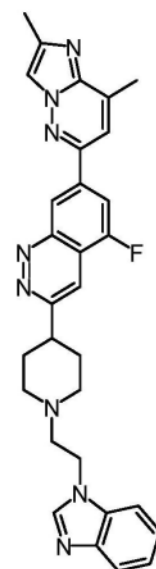
156



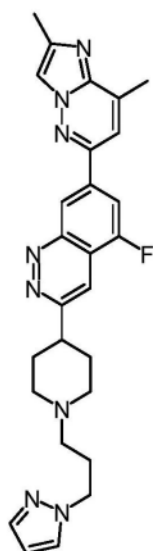
157



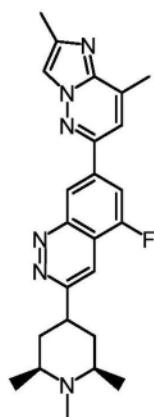
158



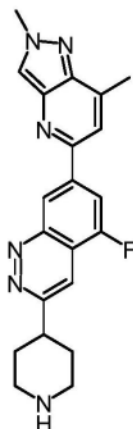
159



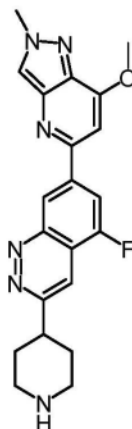
160



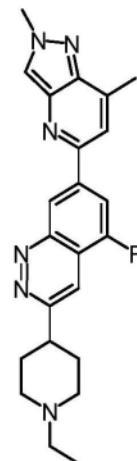
161



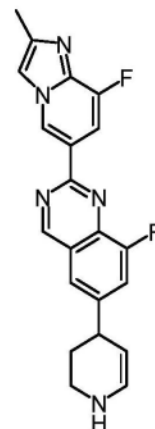
162



163

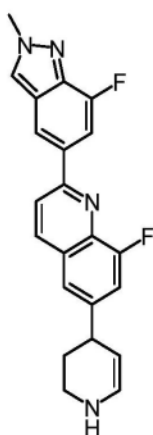


164

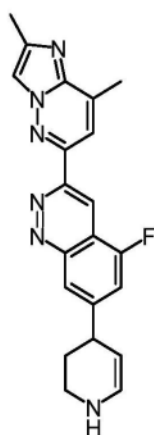


165

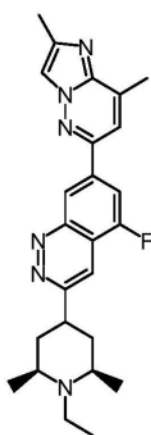
[0199]



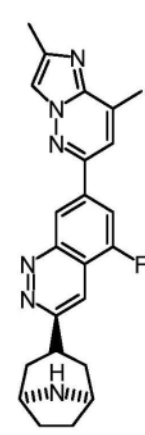
166



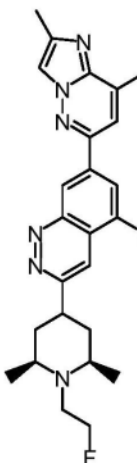
167



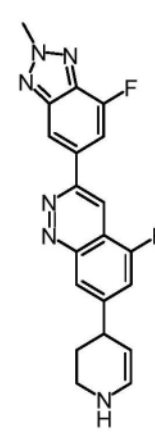
168



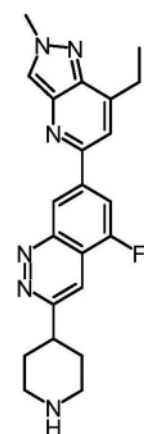
169



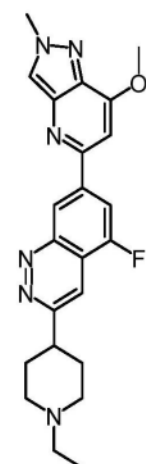
170



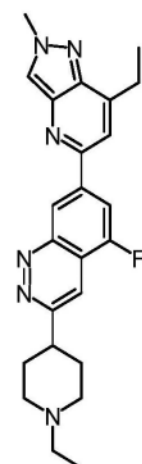
171



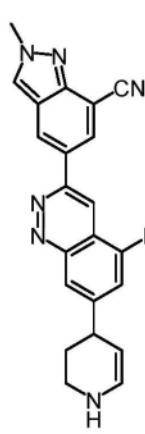
172



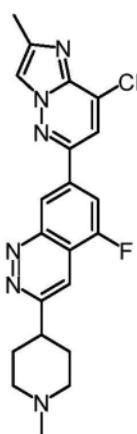
173



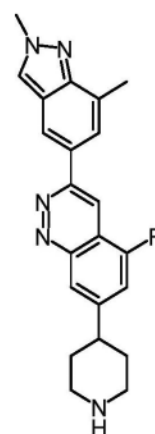
174



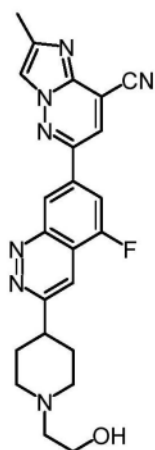
175



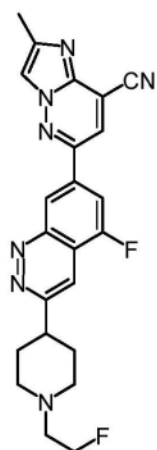
176



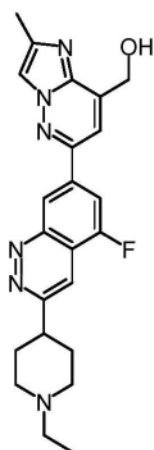
177



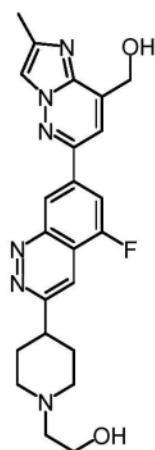
178



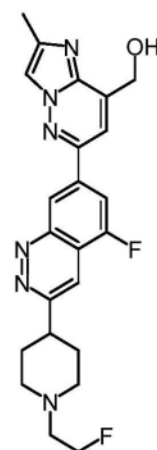
179



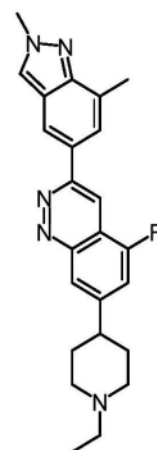
180



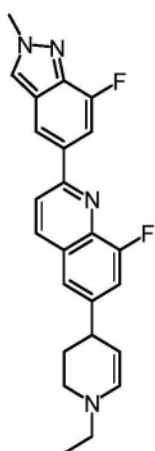
181



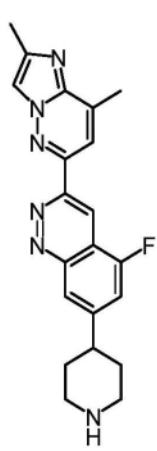
182



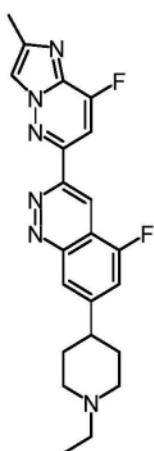
183



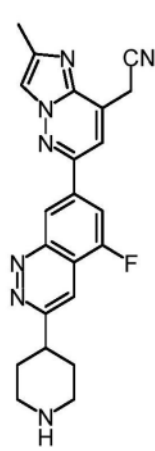
184



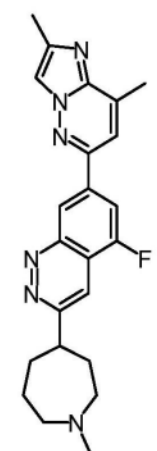
185



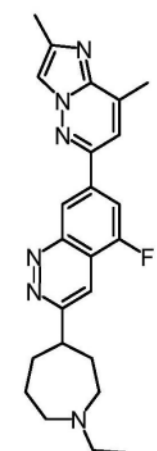
186



187

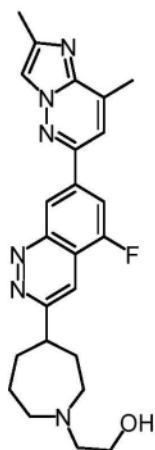


188

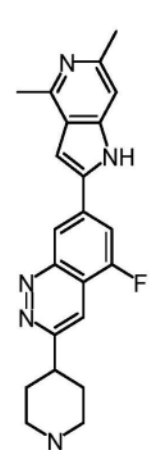


189

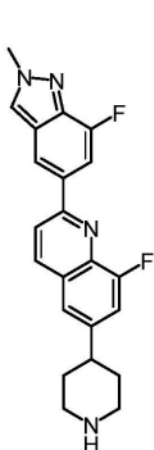
[0200]



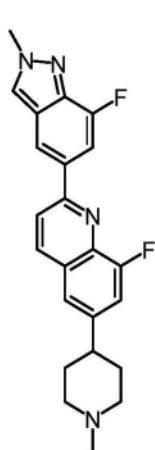
190



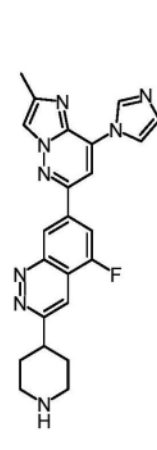
191



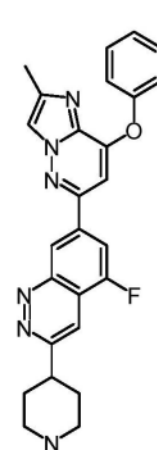
192



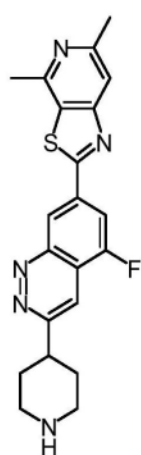
193



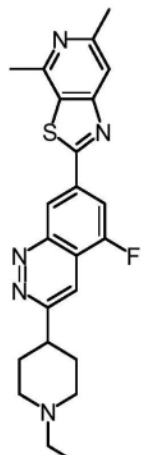
194



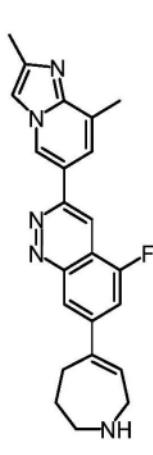
195



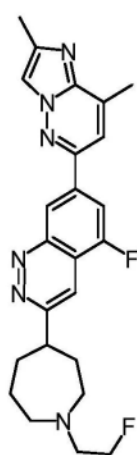
196



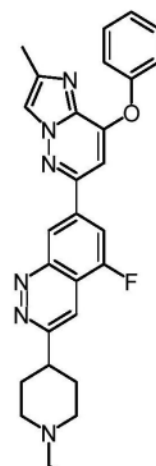
197



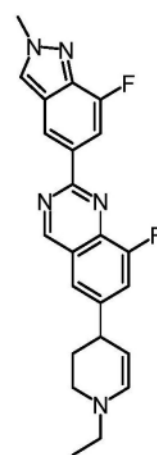
198



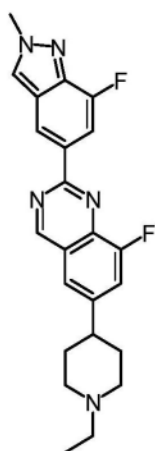
199



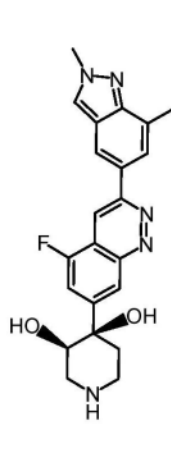
200



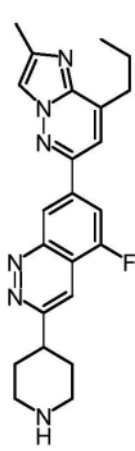
201



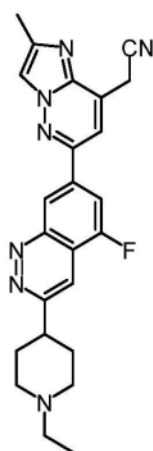
202



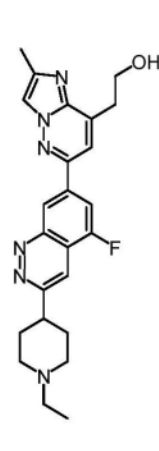
203



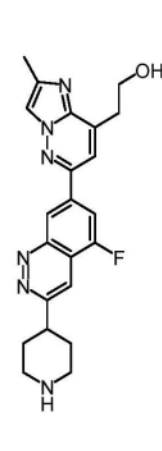
204



205

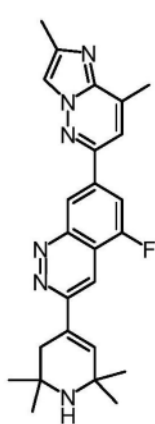


206

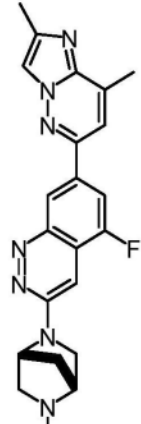


207

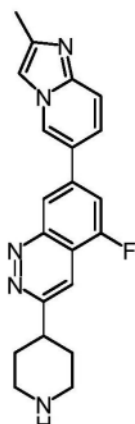
[0201]



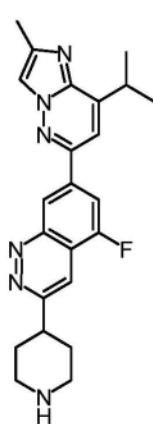
208



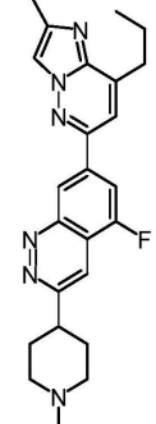
209



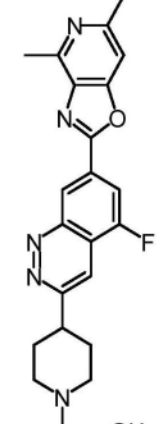
210



211

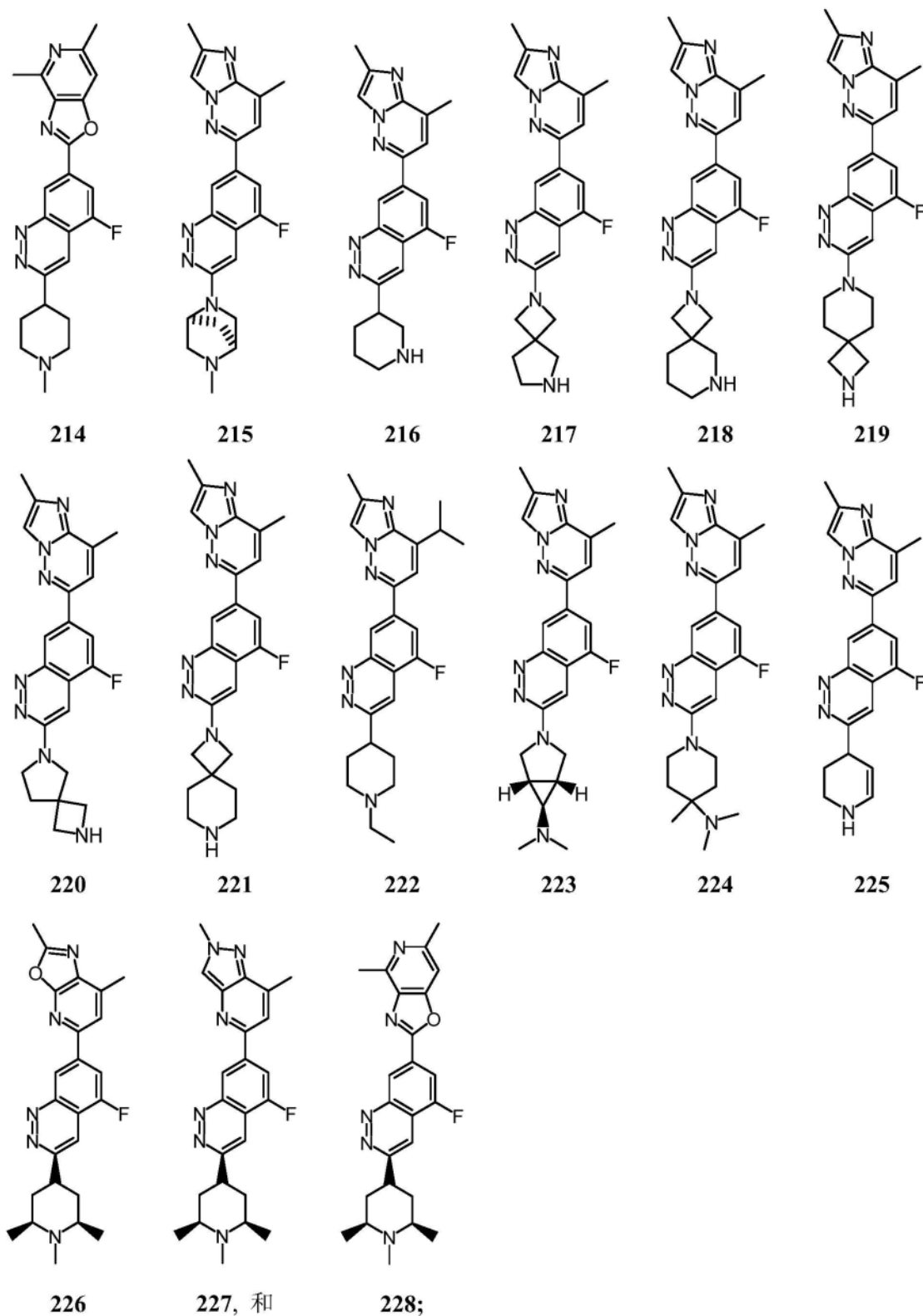


212



213

[0202]



[0203] 其中,所述化合物的形式选自由以下项组成的组:它的盐、前药、水合物、溶剂化物、包合物、同位素体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、多形体和互变异构体形式。

[0204] 式(I)的化合物或其形式的一个方面(其中化合物编号(#¹)指示分离的盐形式)包括选自由以下项组成的组的化合物:

Cpd	名称
1 ¹	2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)喹啉
2 ¹	6-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉
3 ¹	6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹诺酮
4 ¹	3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉
5 ¹	4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
6 ¹	6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉
7	2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌嗪-1-基)喹啉
9 ¹	2-(1-乙基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉
10 ¹	2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)喹啉
11	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-2-胺
12	N-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-2-胺
13	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉
14	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉
15	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
16	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
17	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
18	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
19	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
20	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉
23	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
[0205] 24 ¹	6-[2-二甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-2-(哌啶-4-基)喹啉
25 ¹	3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
26	2-甲基-5-[7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪-3-基]-2H-吡唑-7-甲腈
27	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
28	3-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
29	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)喹啉
30	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)异喹啉
31 ¹	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
32	5-氟-7-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
33	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
34 ¹	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉
35 ¹	5-[8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈
36 ¹	8-氟-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
37 ¹	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉
38 ¹	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉
39 ¹	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-7-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉
40	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
41	5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
42	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪-3-胺
43	3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
44	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪

Cpd	名称
45 ¹	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉
46	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
47 ¹	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉
48 ¹	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(1-乙基哌啶-4-基)-8-氟喹啉
49 ¹	8-氟-6-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
50 ¹	8-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
51 ¹	8-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉
52	3-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
53 ¹	8-氟-6-[8-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2-(哌啶-4-基)喹啉
54 ¹	6-[8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉-6-基]-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺
55 ¹	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
56 ¹	7-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1,2,4-苯并三嗪
57 ¹	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
58 ¹	5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
59 ¹	7-(8-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
60 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
61 ¹	5-氟-7-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
[0206]	
62 ¹	7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
63 ¹	7-(2,4-二甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
64 ¹	7-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
65 ¹	7-(2,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
66 ¹	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
67 ¹	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
68	5-氟-7-(4-氟-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
69 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪
70	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-1,2,4-苯并三嗪
71 ¹	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)异喹啉
72 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)异喹啉
73 ¹	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
74 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
75	2-{4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}乙醇
76	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
77	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-丙基哌啶-4-基)噌啉
78	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]噌啉
79	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉

Cpd	名称
80 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-1-基)噌啉
81 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基]-5-氟噌啉
82	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹喔啉
83 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉
84 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
85	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)噌啉
86	1-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺
87 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉
88	1-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N-二甲基哌啶-4-胺
89	(3R)-1-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺
90	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉
91 ¹	5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
92 ¹	5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
93 ¹	6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈
94 ¹	5-氟-7-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
[0207] 95 ¹	5-氟-7-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
96 ¹	5-氟-7-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
97 ¹	5-氟-7-(6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
98 ¹	3-[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
99 ¹	5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
100 ¹	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉
101 ¹	7-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
102 ¹	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噌啉
103 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
104 ¹	5-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈
105	7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
106	5-氟-7-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
107	{6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基} 甲醇
108	6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈
109 ¹	5-氟-7-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
110	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(1-乙基哌啶-4-基)-8-氟喹喔啉
111	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉
112	7-(8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
113	{6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基} 甲醇
114	6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈
115 ¹	7-(8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
116	7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉

Cpd	名称
117 ¹	5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
118	7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
119	7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
120 ¹	7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
121 ¹	7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
122 ¹	7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉
123 ¹	2-{4-[7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}乙-1-醇
124	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[(2S,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基]噌啉
125	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2R,6R)-1-乙基-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉
126	7-(2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
127 ¹	2-{4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基乙-1-胺
128 ¹	5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(哌啶-4-基)噌啉
129	3-(氮杂环庚烷-4-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
130	3-[(2S,6S)-2,6-二乙基哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
131	3-[(2S,6S)-2,6-二乙基-1-甲基哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
[0208] 132	7-(2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
133 ¹	7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
134 ¹	5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
135 ¹	7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
136	7-(4,6-二甲基[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
137	7-(4,6-二甲基[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
138 ¹	2-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺
139 ¹	3-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺
140 ¹	5-氟-7-{2-甲基-8-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉
141 ¹	5-氟-7-{2-甲基-8-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉
142 ¹	5-氟-7-{8-[3-(1H-咪唑-1-基)丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉
143	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(吡咯烷-3-基)噌啉
144	7-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噌啉
145 ¹	3-{1-[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙基]哌啶-4-基}-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
146 ¹	7-(5,7-二甲基呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
147	7-(4,6-二甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
148	7-(2,7-二甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉

Cpd	名称
149	7-(4,6-二甲基[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
150 ¹	7-{8-[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
151 ¹	5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)噌啉
152	7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
153 ¹	7-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噌啉
154	7-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噌啉
155	2-{(2S,6S)-4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-2,6-二甲基哌啶-1-基}乙-1-醇
156 ¹	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
157 ¹	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
158	3-{4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基丙-1-胺
159	3-{1-[2-(1H-苯并咪唑-1-基)乙基]哌啶-4-基}-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
160	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-{1-[3-(1H-吡唑-1-基)丙基]哌啶-4-基}噌啉
161	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[(2R,6S)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基]噌啉
162	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
163 ¹	5-氟-7-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
[0209] 164	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
165 ¹	8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉
166 ¹	8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉
167 ¹	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
168	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2R,6S)-1-乙基-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉
169	3-[(1R,3r,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
170	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[(2R,6S)-1-(2-氟乙基)-2,6-二甲基哌啶-4-基]噌啉
171 ¹	5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
172	7-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
173 ¹	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)噌啉
174	7-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
175 ¹	5-[5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈
176 ¹	6-[5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈
177 ¹	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)噌啉
178 ¹	6-{5-氟-3-[1-(2-羟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈
179 ¹	6-{5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈

Cpd	名称
180	{6-[5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}甲醇
181 ¹	2-(4-{5-氟-7-[8-(羟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]噌啉-3-基}哌啶-1-基)乙-1-醇
182 ¹	(6-{5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲醇
183	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
184 ¹	6-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉
185 ¹	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)噌啉
186	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
187	{6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}甲腈
188	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基氮杂环庚烷-4-基)噌啉
189	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基氮杂环庚烷-4-基)-5-氟噌啉
190	2-{4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]氮杂环庚烷-1-基}乙-1-醇
191 ¹	7-(5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
192 ¹	8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)喹啉
193 ¹	6-(1-乙基哌啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉
194 ¹	5-氟-7-[8-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-3-(哌啶-4-基)噌啉
195 ¹	5-氟-7-(2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
196 ¹	7-(4,6-二甲基[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉
197	7-(4,6-二甲基[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉
[0210] 198	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-4-基)噌啉
199	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[1-(2-氟乙基)氮杂环庚烷-4-基]噌啉
200	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉
201 ¹	6-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉
202 ¹	6-(1-乙基哌啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉
203	(3S,4S)-4-[3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟噌啉-7-基]哌啶-3,4-二醇
204	5-氟-7-(2-甲基-8-丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
205 ¹	{6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙腈
206	2-{6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙-1-醇
207	2-{6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙-1-醇
208	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
209	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)噌啉
210 ¹	5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉
211	5-氟-7-[2-甲基-8-(丙-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-3-(哌啶-4-基)噌啉
212	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(2-甲基-8-丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉
213	2-{4-[7-(4,6-二甲基[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}乙-1-醇
214	7-(4,6-二甲基[1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉

Cpd	名称
215	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]噌啉
216 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-3-基)噌啉
217 ¹	3-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
218 ¹	3-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
219 ¹	3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
220 ¹	3-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
221 ¹	3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉
[0211]	222 3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-[2-甲基-8-(丙-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]噌啉
223	(1R,5S,6s)-3-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺
224	1-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]-N,N,4-三甲基哌啶-4-胺
225 ¹	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉
226	5-(5-氟-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶
227	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-[(2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基]噌啉, 和
228	7-(4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)噌啉;

[0212] 其中化合物的形式选自由以下项组成的组: 它的盐、前药、水合物、溶剂化物、包合物、同位素体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、多形体和互变异构体形式。

[0213] 式(I)的化合物或其形式的另一个方面为选自由以下项组成的组的化合物盐:

Cpd	名称
1	2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
2	6-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉盐酸盐
3	6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
4	3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐
5	4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
6	6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
[0214]	9 2-(1-乙基哌啶-4-基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉盐酸盐
10	2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
24	6-[2-二甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
25	3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪二盐酸盐
31	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
34	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉二盐酸盐
35	5-[8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉-6-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲脒二盐酸盐
36	8-氟-6-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉二盐酸盐

Cpd	名称
37	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉二盐酸盐
38	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉二盐酸盐
39	6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-7-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉二盐酸盐
45	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
47	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
48	6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(1-乙基哌啶-4-基)-8-氟喹啉盐酸盐
49	8-氟-6-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
50	8-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
51	8-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
53	8-氟-6-[8-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
54	6-[8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉-6-基]-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺盐酸盐
55	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐
56	7-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
57	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
58	5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
59	7-(8-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
60	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
61	5-氟-7-[2-甲基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
[0215]	62 7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
63	7-(2,4-二甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
64	7-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
65	7-(2,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪盐酸盐
66	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪二盐酸盐
67	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪二盐酸盐
69	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,4-苯并三嗪二盐酸盐
71	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)异喹啉盐酸盐
72	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)异喹啉盐酸盐
73	7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
74	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
80	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-1-基)噌啉二盐酸盐
81	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-氟噌啉二盐酸盐
83	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉二盐酸盐
84	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
87	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-[(2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基]-5-氟噌啉盐酸盐
91	5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]噻啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
92	5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
93	6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈二盐酸盐
94	5-氟-7-(2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐

Cpd	名称
95	5-氟-7-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
96	5-氟-7-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
97	5-氟-7-(6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
98	3-[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二盐酸盐
99	5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
100	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)噌啉二盐酸盐
101	7-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
102	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噌啉二盐酸盐
103	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
104	5-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈盐酸盐
109	5-氟-7-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
115	7-(8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉甲酸盐
117	5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐
120	7-(2,4-二甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉甲酸盐
121	7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉二盐酸盐
122	7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
123	2-{4-[7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}乙-1-醇二盐酸盐
127	2-{4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉-3-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基乙-1-胺三盐酸盐
[0216] 128	5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
133	7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐
134	5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐
135	7-(2,7-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉甲酸盐
138	2-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺三盐酸盐
139	3-({6-[5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺三盐酸盐
140	5-氟-7-{2-甲基-8-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
141	5-氟-7-{2-甲基-8-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉三盐酸盐
142	5-氟-7-{8-[3-(1H-咪唑-1-基)丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-3-(哌啶-4-基)噌啉三盐酸盐
145	3-{1-[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙基]哌啶-4-基}-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉三盐酸盐
146	7-(5,7-二甲基呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
150	7-{8-[3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙氧基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉三盐酸盐
151	5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
153	7-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噌啉盐酸盐
156	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐
157	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐

Cpd	名称
163	5-氟-7-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐
165	8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉盐酸盐
166	8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉盐酸盐
167	3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐
171	5-氟-3-(7-氟-2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐
173	3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-7-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)噌啉甲酸盐
175	5-[5-氟-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉-3-基]-2-甲基-2H-吡唑-7-甲腈盐酸盐
176	6-[5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈三盐酸盐
177	3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
178	6-{5-氟-3-[1-(2-羟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈三盐酸盐
179	6-{5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈三盐酸盐
181	2-(4-{5-氟-7-[8-(羟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]噌啉-3-基}哌啶-1-基)乙-1-醇三盐酸盐
182	(6-{5-氟-3-[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]噌啉-7-基}-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲醇三盐酸盐
184	6-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉盐酸盐
[0217]	185 3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐
	191 7-(5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
	192 8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐
	193 6-(1-乙基哌啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉盐酸盐
	194 5-氟-7-[8-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐
	195 5-氟-7-(2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐
	196 7-(4,6-二甲基[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉甲酸盐
	201 6-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉盐酸盐
	202 6-(1-乙基哌啶-4-基)-8-氟-2-(7-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉盐酸盐
	205 {6-[3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟噌啉-7-基]-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}乙腈甲酸盐
210	5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐
216	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-3-基)噌啉二盐酸盐
217	3-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉三盐酸盐
218	3-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉三盐酸盐
219	3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二氟乙酸盐
220	3-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二氟乙酸盐
221	3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二氟乙酸盐, 和
225	7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉二盐酸盐

[0218] 其中化合物盐的形式选自由以下项组成的组: 它的前药、水合物、溶剂化物、包合物、同位素体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、多形体和互变异构体形式。

[0219] 本公开的一个方面包括一种用于预防、治疗或改善有需要的受试者的HD的方法, 该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0220] 本公开的一个方面包括一种用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法, 该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0221] 本公开的另一个方面包括一种用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法, 该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物盐或其形式。

[0222] 本公开的一个方面包括一种使用式 (I) 的化合物或其形式或组合物, 来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法, 该方法包括向受试者施用有效量的式 (I) 的化合物或其形式或组合物。

[0223] 本公开的另一个方面包括一种使用式 (I) 的化合物盐或其形式或组合物, 来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法, 该方法包括向受试者施用有效量的式 (I) 的化合物盐或其形式。

[0224] 本公开的一个方面包括式 (I) 的化合物或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途, 该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式 (I) 的化合物或其形式。

[0225] 本公开的另一个方面包括式 (I) 的化合物盐或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途, 该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式 (I) 的化合物盐或其形式。

[0226] 本公开的一个方面包括式 (I) 的化合物或其形式在制造用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中用途, 该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的药物。

[0227] 本公开的另一个方面包括式 (I) 的化合物盐或其形式在制造用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途, 该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的药物。

[0228] 本公开的一个方面包括式 (I) 的化合物或其形式, 在与一种或多种治疗剂的组合产品中用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途, 该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式 (I) 的化合物或其形式与有效量的一种或多种试剂的组合。

[0229] 本公开的另一个方面包括式 (I) 的化合物盐或其形式, 在与一种或多种治疗剂的组合产品中用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途, 该治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式 (I) 的化合物盐或其形式与有效量的一种或多种试剂的组合。

[0230] 化学定义

[0231] 除非另行明确定义, 否则上文和整个本公开所用的化学术语应被本领域技术人员理解具有以下所示的含义。

[0232] 如本文所用, 术语“C₁₋₈烷基”一般是指在直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基, 包括但不限于甲基、乙基、正丙基 (还称为丙基或丙烷基)、异丙基、正丁基 (还称为丁基或丁烷基)、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基 (还称为戊基或戊烷基)、正己基 (还称为己基或己烷基)、正庚基 (还称为庚基或庚烷基)、正辛基, 等等。在某些方面, C₁₋₈烷基包括但不限于C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基等。在可用化合价允许的情况下, C₁₋₈烷基基团任选地被如本文所描述的取代基种类取代。

[0233] 如本文所用, 术语“C₂₋₈烯基”一般是指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子和其中一个或多个碳-碳双键的部分不饱和烃基, 包括但不限于乙烯基 (还称为乙烯)、烯丙基、丙烯基等。在某些方面, C₂₋₈烯基包括但不限于C₂₋₆烯基、C₂₋₄烯基等。在可用化合价允许的情况下, C₂₋₈烯基基团任选地被如本文所描述的取代基种类取代。

[0234] 如本文所用, 术语“C₂₋₈炔基”一般是指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子和

其中一个或多个碳-碳三键的部分不饱和烃基,包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。在某些方面, C_{2-8} 炔基包括但不限于 C_{2-6} 炔基、 C_{2-4} 炔基等。在可用化合价允许的情况下, C_{2-8} 炔基基团任选地被如本文所描述的取代基种类取代。

[0235] 如本文所用,术语“ C_{1-8} 烷氧基”一般是指在直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基,具有式 $-O-C_{1-8}$ 烷基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。在某些方面, C_{1-8} 烷氧基包括但不限于 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-4} 烷氧基等。在可用化合价允许的情况下, C_{1-8} 烷氧基基团任选地被如本文所描述的取代基种类取代。

[0236] 如本文所用,术语“ C_{3-14} 环烷基”一般是指饱和或部分不饱和的单环、双环或多环烃基,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、1H-茛满基、茛基、四氢萘基等。在某些方面, C_{3-14} 环烷基包括但不限于 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基等。在可用化合价允许的情况下, C_{3-14} 环烷基基团任选地被如本文所描述的取代基种类取代。

[0237] 如本文所用,术语“芳基”一般是指单环、双环或多环芳族碳原子环结构基团,包括但不限于苯基、萘基、蒽基、茱基、萹基、菲基等。在可用化合价允许的情况下,芳基基团任选地被如本文所描述的取代基种类取代。

[0238] 如本文所用,术语“杂芳基”一般是指单环、双环或多环芳族碳原子环结构基,其中在结构稳定性允许的情况下,一个或多个碳原子环成员已被一个或多个杂原子(诸如O、S或N原子)取代,包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、1,3-噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吲哚基、吲唑基、吲嗪基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,3-二嗪基、1,2-二嗪基、1,2-二唑基、1,4-二氮杂萘基、吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、6H-噻吩并[2,3-b]吡咯基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基等等。在可用化合价允许的情况下,杂芳基基团任选地在碳或氮原子环成员上被如本文所描述的取代基种类取代。

[0239] 在某些方面,对杂芳基基团的命名可能有差异,诸如在非限制性实例中,其中呋喃基(furanyl)还可称为呋喃(furyl),噻吩基(thienyl)还可称为苯硫基(thiophenyl),吡啶基(pyridinyl)还可称为氮苯基(pyridyl),苯并噻吩基(benzothienyl)还可称为苯并苯硫基(benzothiophenyl),和1,3-苯并噻唑基(1,3-benzoxazolyl)还可称为1,3-苯并噻唑(1,3-benzoxazolyl)。

[0240] 在某些其它方面,杂芳基基团的术语还可包括其它位置异构体,诸如在非限制性实例中,其中,术语吡咯基还可包括2H-吡咯基、3H-吡咯基等,术语吡唑基还可包括1H-吡唑基等,术语咪唑基还可包括1H-咪唑基等,术语三唑基还可包括1H-1,2,3-三唑基等,术语噁

二唑基还可包括1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基等,术语四唑基还可包括1H-四唑基、2H-四唑基等,术语吡啶基还可包括1H-吡啶基等,术语吡唑基还可包括1H-吡唑基、2H-吡唑基等,术语苯并咪唑基还可包括1H-苯并咪唑基等,术语嘌呤基还可包括9H-嘌呤基等。

[0241] 如本文所用,术语“杂环基”一般是指饱和或部分饱和的单环、双环或多环碳原子环结构基团,其中在结构稳定性允许的情况下,一个或多个碳原子环成员已被杂原子(诸如O、S或N原子)取代,包括但不限于环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、氮杂环丁烷基(azetidiny1)、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、三唑啉基、三唑烷基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、四唑啉基、四唑烷基、吡喃基、二氢-2H-吡喃基、硫代吡喃基、1,3-二噁烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aR,7aR)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aS,7aS)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(7R,8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬基、氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基等。在可用化合价允许的情况下,杂环基基团任选地在碳或氮原子环成员上被如本文所描述的取代基种类取代。

[0242] 在某些方面,杂环基基团的命名可能有差异,诸如在非限制性实例中,其中1,3-苯并间二氧杂环戊烯基还可称为苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基,并且2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基还可称为2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基。

[0243] 如本文所用,术语“杂芳基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-杂芳基。

[0244] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基。

[0245] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基。

[0246] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基)₂。

[0247] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基。

[0248] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基)₂。

[0249] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基)。

[0250] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基。

[0251] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基)₂。

[0252] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基)。

[0253] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷氧基-羰基”是指下式的基团:-C(=O)-O-C₁₋₈烷基。

[0254] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷氧基-羰基-C₂₋₈烯基”是指下式的基团:-C₂₋₈烯基-C(=O)-O-C₁₋₈烷基。

[0255] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基”是指下式的基团:-NH-C(=O)-O-C₁₋₈烷基。

[0256] 如本文所用,术语“杂芳基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-杂芳基。

[0257] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基。

[0258] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基)₂。

[0259] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-氨基-C₂₋₈烯基”是指下式的基团:-C₂₋₈烯基-NH-C₁₋₈烷基。

[0260] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₂₋₈烯基”是指下式的基团:-C₂₋₈烯基-N(C₁₋₈烷基)₂。

[0261] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基。

[0262] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂。

[0263] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基。

[0264] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂。

[0265] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基。

[0266] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂。

[0267] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基)₂。

[0268] 如本文所用,术语“[(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基]₂-氨基”是指下式的基团:-N[(C₁₋₈

烷基-N(C₁₋₈烷基)₂]₂。

[0269] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基)。

[0270] 如本文所用,术语“[(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基](C₁₋₈烷基)氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基)[C₁₋₈烷基-NH-(C₁₋₈烷基)₂]。

[0271] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-氨基-C₂₋₈炔基”是指下式的基团:-C₂₋₈炔基-NH-C₁₋₈烷基。

[0272] 如本文所用,术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₂₋₈炔基”是指下式的基团:-C₂₋₈炔基-N(C₁₋₈烷基)₂。

[0273] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-羰基”是指下式的基团:-C(=O)-C₁₋₈烷基。

[0274] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-羰基-氨基”是指下式的基团:-NH-C(=O)-C₁₋₈烷基。

[0275] 如本文所用,术语“C₁₋₈烷基-硫基”是指下式的基团:-S-C₁₋₈烷基。

[0276] 如本文所用,术语“氨基-C₂₋₈烯基”是指下式的基团:-C₂₋₈烯基-NH₂。

[0277] 如本文所用,术语“氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-NH₂。

[0278] 如本文所用,术语“氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-NH₂。

[0279] 如本文所用,术语“氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-NH₂。

[0280] 如本文所用,术语“(氨基-C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基-NH₂)₂。

[0281] 如本文所用,术语“(氨基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-NH₂)。

[0282] 如本文所用,术语“氨基-C₂₋₈炔基”是指下式的基团:-C₂₋₈炔基-NH₂。

[0283] 如本文所用,术语“芳基-C₁₋₈烷氧基-羰基”是指下式的基团:-C(=O)-O-C₁₋₈烷基-芳基。

[0284] 如本文所用,术语“芳基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-芳基。

[0285] 如本文所用,术语“芳基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-芳基。

[0286] 如本文所用,术语“(芳基-C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基-芳基)₂。

[0287] 如本文所用,术语“(芳基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-芳基)。

[0288] 如本文所用,术语“芳基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-芳基。

[0289] 如本文所用,术语“(芳基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基-芳基)₂。

[0290] 如本文所用,术语“(芳基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-芳基)。

[0291] 如本文所用,术语“芳基-氨基”是指下式的基团:-NH-芳基。

[0292] 如本文所用,术语“芳基-氨基-羰基”是指下式的基团:-C(=O)-NH-芳基。

[0293] 如本文所用,术语“芳基-磺酰氧基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-O-SO₂-芳基。

[0294] 如本文所用,术语“苯甲酰氧基-羰基”是指下式的基团:-C(=O)-O-CH₂-苯基。

[0295] 如本文所用,术语“C₃₋₁₄环烷基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-C₃₋₁₄环烷基。

- [0296] 如本文所用,术语“ C_{3-14} 环烷基-氨基”是指下式的基团: $-NH-C_{3-14}$ 环烷基。
- [0297] 如本文所用,术语“ C_{3-14} 环烷基-氧基”是指下式的基团: $-O-C_{3-14}$ 环烷基。
- [0298] 如本文所用,术语“芳基-氧基”是指下式的基团: $-O$ -芳基。
- [0299] 如本文所用,术语“卤代/卤”或“卤素”一般是指卤素原子基团,包括氟、氯、溴和碘。
- [0300] 如本文所用,术语“卤素- C_{1-8} 烷基氧基”是指下式的基团: $-O-C_{1-8}$ 烷基-卤素,其中在可用化合价允许的情况下, C_{1-8} 烷基部分或完全地被一个或多个卤素原子取代。
- [0301] 如本文所用,术语“卤素- C_{1-8} 烷基”是指式为 $-C_{1-8}$ 烷基-卤素的基团,其中在可用化合价允许的情况下, C_{1-8} 烷基部分或完全地被一个或多个卤素原子取代。
- [0302] 如本文所用,术语“卤素- C_{1-8} 烷基-氨基”是指下式的基团: $-NH-C_{1-8}$ 烷基-卤素。
- [0303] 如本文所用,术语“(卤素- C_{1-8} 烷基) (C_{1-8} 烷基) 氨基”是指下式的基团: $-N(C_{1-8}$ 烷基) (C_{1-8} 烷基-卤素)。
- [0304] 如本文所用,术语“(卤素- C_{1-8} 烷基)₂-氨基”是指下式的基团: $-N(C_{1-8}$ 烷基-卤素)₂。
- [0305] 如本文所用,术语“杂芳基- C_{1-8} 烷基氧基”是指下式的基团: $-O-C_{1-8}$ 烷基-杂芳基。
- [0306] 如本文所用,术语“杂芳基- C_{1-8} 烷基”是指下式的基团: $-C_{1-8}$ 烷基-杂芳基。
- [0307] 如本文所用,术语“杂芳基- C_{1-8} 烷基-氨基”是指下式的基团: $-NH-C_{1-8}$ 烷基-杂芳基。
- [0308] 如本文所用,术语“(杂芳基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基”是指下式的基团: $-N(C_{1-8}$ 烷基-杂芳基)₂。
- [0309] 如本文所用,术语“(杂芳基- C_{1-8} 烷基) (C_{1-8} 烷基) 氨基”是指下式的基团: $-N(C_{1-8}$ 烷基) (C_{1-8} 烷基-杂芳基)。
- [0310] 如本文所用,术语“杂芳基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基”是指下式的基团: $-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基-杂芳基。
- [0311] 如本文所用,术语“(杂芳基- C_{1-8} 烷基)₂氨基- C_{1-8} 烷基”是指下式的基团: $-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8}$ 烷基-杂芳基)₂。
- [0312] 如本文所用,术语“(杂芳基- C_{1-8} 烷基) (C_{1-8} 烷基) 氨基- C_{1-8} 烷基”是指下式的基团: $-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8}$ 烷基) (C_{1-8} 烷基-杂芳基)。
- [0313] 如本文所用,术语“杂芳基-氨基”是指下式的基团: $-NH$ -杂芳基。
- [0314] 如本文所用,术语“杂环基- C_{1-8} 烷基氧基”是指下式的基团: $-O-C_{1-8}$ 烷基-杂环基。
- [0315] 如本文所用,术语“杂环基- C_{1-8} 烷基”是指下式的基团: $-C_{1-8}$ 烷基-杂环基。
- [0316] 如本文所用,术语“杂环基- C_{1-8} 烷基-氨基”是指下式的基团: $-NH-C_{1-8}$ 烷基-杂环基。
- [0317] 如本文所用,术语“(杂环基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基”是指下式的基团: $-N(C_{1-8}$ 烷基-杂环基)₂。
- [0318] 如本文所用,术语“(杂环基- C_{1-8} 烷基) (C_{1-8} 烷基) 氨基”是指下式的基团: $-N(C_{1-8}$ 烷基) (C_{1-8} 烷基-杂环基)。
- [0319] 如本文所用,术语“杂环基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基”是指下式的基团: $-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基-杂环基。
- [0320] 如本文所用,术语“(杂环基- C_{1-8} 烷基)₂-氨基- C_{1-8} 烷基”是指下式的基团: $-C_{1-8}$ 烷基

基-N(C₁₋₈烷基-杂环基)₂。

[0321] 如本文所用,术语“(杂环基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-杂环基)。

[0322] 如本文所用,术语“杂环基-氨基”是指下式的基团:-NH-杂环基。

[0323] 如本文所用,术语“(杂环基)(C₁₋₈烷基)-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基)(杂环基)。

[0324] 如本文所用,术语“杂环基-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-NH-杂环基。

[0325] 如本文所用,术语“杂环基-羰基”是指下式的基团:-C(0)-杂环基。

[0326] 如本文所用,术语“杂环基-羰基-氧基”是指下式的基团:-O-C(0)-杂环基。

[0327] 如本文所用,术语“杂环基-氧基”是指下式的基团:-O-杂环基。

[0328] 如本文所用,术语“羟基”是指下式的基团:-OH。

[0329] 如本文所用,术语“羟基-C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基-OH。

[0330] 如本文所用,术语“羟基-C₁₋₈烷基”是指式为-C₁₋₈烷基-OH的基团,其中在可用化合价允许的情况下,C₁₋₈烷基部分或完全地被一个或多个羟基基团取代。

[0331] 如本文所用,术语“羟基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-OH。

[0332] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基-OH)₂。

[0333] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-OH)。

[0334] 如本文所用,术语“羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-OH。

[0335] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基-OH)₂。

[0336] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷基”是指下式的基团:-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-OH)。

[0337] 如本文所用,术语“羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-OH。

[0338] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基-OH)₂。

[0339] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基-C₁₋₈烷氧基”是指下式的基团:-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基-OH)。

[0340] 如本文所用,术语“羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-OH。

[0341] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指下式的基团:-N(C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-OH)₂。

[0342] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基-OH)₂。

[0343] 如本文所用,术语“(羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基)(C₁₋₈烷基)氨基”是指下式的基

团： $-N(C_{1-8}\text{烷基})(C_{1-8}\text{烷基}-NH-C_{1-8}\text{烷基}-OH)$ 。

[0344] 如本文所用，术语“ $[(\text{羟基}-C_{1-8}\text{烷基})_2\text{-氨基}-C_{1-8}\text{烷基}](C_{1-8}\text{烷基})\text{氨基}$ ”是指下式的基团： $-N(C_{1-8}\text{烷基})[C_{1-8}\text{烷基}-N(C_{1-8}\text{烷基}-OH)_2]$ 。

[0345] 如本文所用，术语“ $(\text{羟基}-C_{1-8}\text{烷基})(C_{1-8}\text{烷基})\text{氨基}-C_{1-8}\text{烷基}-\text{氨基}$ ”是指下式的基团： $-NH-C_{1-8}\text{烷基}-N(C_{1-8}\text{烷基}, C_{1-8}\text{烷基}-OH)$ 。

[0346] 如本文所用，术语“ $[(\text{羟基}-C_{1-8}\text{烷基})(C_{1-8}\text{烷基})\text{氨基}-C_{1-8}\text{烷基}](C_{1-8}\text{烷基})\text{氨基}$ ”是指下式的基团： $-N(C_{1-8}\text{烷基})[C_{1-8}\text{烷基}-N(C_{1-8}\text{烷基})(C_{1-8}\text{烷基}-OH)]$ 。

[0347] 如本文所用，术语“取代基”意指核心分子的原子上位置变量，其中核心分子在指定原子位置处被取代，替代该指定原子上一个或多个氢，前提条件是未超出该指定原子的正常价位，并且取代得到稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅在该组合得到稳定化合物时是被容许的。本领域技术人员应注意，具有似乎不满足如本文所述或所示价位的任何碳以及杂原子，被认为具有足够数量的氢原子以满足所述或所示的价位。在某些实例中，在本文中，可描述、示出或列出，在取代基团内作为附接点的具有双键（例如，“氧”或“=O”）的一个或多个取代基，其中结构可仅示出单键，作为与式(I)的核心结构的附接点。本领域技术人员将理解，尽管仅示出单键，但是双键也要用于那些取代基。

[0348] 如本文所用，参考本文所提供的化学术语的定义，术语“等(等)”意指，可由本领域技术人员预期的化学结构中的变型，包括但不限于异构体（包括链、支链或位置结构异构体）、环系水合（包括饱和或部分不饱和的单环、双环或多环环结构），和在得到稳定化合物的可用价位允许情况下的所有其它变型。

[0349] 关于本公开的目的，当式(I)的化合物或其形式的一个或多个取代基变量涵盖并入式(I)化合物中的官能团时，在所公开的化合物内的任何位置上出现的各官能团可进行独立地选择，并且适当时，可独立地和/或任选地被取代。

[0350] 如本文所用，术语“独立地选择”或“各自选择”是指取代基列表中的官能变量可在式(I)的结构上出现一次以上，每次出现时，取代模式与在任何其它出现时的模式无关。另外，在本文所描述的化合物的任何结构式或结构上使用上位取代基变量，应理解为包括将上位取代基替换成特定种类内的种类取代基，例如，芳基可以被替换成苯基或萘基等，所得化合物应涵盖在本文所述的化合物的范围内。

[0351] 如本文所用，当在表述如“…… C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烷基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环基和杂环基- C_{1-4} 烷基”之前使用时，术语“……的每一实例”或“在每一实例中，当存在时”，旨在指代各自单独存在或作为取代基存在的 C_{3-14} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基环系。

[0352] 如本文所用，术语“任选地被取代”意指具有特定取代基变量、基团、自由基或部分的任选取代。

[0353] 化合物的形式

[0354] 如本文所用，术语“形式”指具有选自以下项组成的组中的形式的式(I)的化合物：它的游离酸、游离碱、前药、盐、水合物、溶剂化物、包合物、同位素体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、多形体和互变异构体形式。

[0355] 在本文所描述的某些方面，式(I)的化合物的形式为游离酸、游离碱或其盐。

[0356] 在本文所描述的某些方面，式(I)的化合物的形式为其盐。

[0357] 在本文所描述的某些方面,式(I)的化合物的形式为其同位素体。

[0358] 在本文所描述的某些方面,式(I)的化合物的形式为其立体异构体、外消旋体、对映异构体或非对映异构体。

[0359] 在本文所描述的某些方面,式(I)的化合物的形式为其互变异构体。

[0360] 在本文所描述的某些方面,式(I)的化合物的形式为其药学上可接受的形式。

[0361] 在本文所描述的某些方面,将式(I)的化合物或其形式经分离来使用。

[0362] 如本文所用,术语“分离”意指按照本文所描述或技术人员所周知(例如,色谱法、重结晶等)的一种或多种分离或纯化工艺,自合成工艺(或从反应混合物)或天然来源或其组合进行分离和/或纯化之后,显示足够纯度的式(I)化合物或其形式的物理状态,通过本文所描述或技术人员所周知的标准分析技术来表征。

[0363] 如本文所用,术语“保护”意指,式(I)的化合物或其形式中的官能团为一形式,该形式经修饰,以阻止受保护的位点在化合物进行反应时发生不期望的副反应。合适的保护基团将由本领域技术人员以及通过参考标准教科书来识别,诸如,例如T.W.Greene等人的《有机合成中的保护基团“Protective Groups in organic Synthesis”》(1991年), (1991), 纽约威利(Wiley)出版社。此类官能基团包括羟基、酚基、氨基和羧酸。用于羟基或酚基的合适的保护基团包括三烷基硅烷基或二芳基烷基硅烷基(例如,叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基或三甲基硅烷基)、四氢吡喃、苄基、经取代的苄基、甲基、甲氧基甲醇等。用于氨基、脒基和胍基的合适的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。用于羧酸的合适的保护基团包括烷基、芳基、芳基烷基酯。在某些实例中,保护基团还可为聚合物树脂,诸如王氏树脂或2-氯三苯甲基氯树脂。保护基团可根据标准技术进行添加或移除,这些标准技术是本领域技术人员所周知的和如本文所描述的。本领域技术人员还应理解,尽管本文所描述的化合物的此类受保护衍生物可自身不具有药理活性,但是它们可施用于受试者,然后在身体中进行代谢以形成本文所描述的药理活性的化合物。因此,此类衍生物可描述为“前药”。本文所描述的化合物的所有前药均涵盖在本文所描述的用途的范围内。

[0364] 如本文所用,术语“前药”意指瞬时化合物形式(例如,药物前体),该瞬时化合物形式在体内经转化,得到式(I)的活性化合物或其形式。该转化可通过各种机制(例如,通过代谢和/或非代谢化学过程)发生,诸如,例如通过血液、肝脏和/或其它器官和组织中的水解和/或代谢发生。前药用途的讨论见于T.Higuchi和W.Stella的“作为新型递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,《美国化学协议研讨会文集(A.C.S Symposium Series)》第14卷和《药物设计的生物可逆性载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,Edward B.Roche编辑,美国药物学会,培格曼出版社(Pergamon Press), 1987年。

[0365] 在一个实施例中,当式(I)的化合物或其形式包含羧酸官能团时,前药可包含酯,该酯通过将酸基团的氢原子替换成诸如烷基等官能团来形成。在另一个实施例中,当式(I)的化合物或其形式包含羟基官能团时,前药形式可通过将羟基的氢原子替换成另一官能团诸如烷基、烷基羰基或磷酸酯等来制备。在另一个实施例中,当式(I)的化合物或其形式包含胺官能团时,前药形式可通过将一个或多个胺氢原子替换成另一官能团诸如烷基或经取代的羰基来制备。在适当情况下,式(I)的化合物或其形式的药学上可接受的前药包括被下述基团的一种或多种取代的那些化合物:羧酸酯、磺酸酯、氨基酸酯、磷酸酯、单磷酸酯、二

磷酸酯或三磷酸酯,或烷基取代基。如本文所描述,本领域技术人员应理解,此类取代基的一种或多种可用于提供作为前药的式(I)的化合物或其形式。

[0366] 本文所描述的一种或多种化合物可以具有药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)的非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,并且本文的描述旨在涵盖溶剂化形式和非溶剂化形式。

[0367] 如本文所用,术语“溶剂化物”意指本文所描述的化合物与一种或多种溶剂分子的物理联合。这种物理联合涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键合。在某些实例中,例如,当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时,将能够对溶剂化物进行分离。如本文所用,“溶剂化物”涵盖溶液相溶剂化物和可分离离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0368] 如本文所用,术语“水合物”意指其中溶剂分子为水的溶剂化物。

[0369] 式(I)的化合物可形成盐,这些盐旨在涵盖于本公开的范围内。除非另有说明,否则本文提及式(I)的化合物或其形式时,应理解为包括其盐的形式。如本文所用,术语“盐”代表与无机酸和/或有机酸形成的酸性盐,以及与无机碱和/或有机碱所形成的碱性盐。此外,当式(I)的化合物或其形式包含碱性部分(诸如但不限于胺部分)和酸性部分(诸如但不限于羧酸)两者时,可形成两性离子(“内盐”),其涵盖于如本文所用的术语“盐”内。

[0370] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”意指本文所描述的化合物的那些盐,该盐对于在哺乳动物中的使用是安全和有效的(即,无毒、生理上可接受的),并且具有生物活性,但其它盐也是可用的。式(I)的化合物的盐可例如通过使式(I)的化合物或其形式与一定量(诸如当量)的酸或碱,在介质(诸如盐在其中析出的一种介质)或水性介质中进行反应,随后冷冻干燥而形成。

[0371] 药学上可接受的盐包括在本文所描述的化合物中存在的酸性或碱性基团的一种或多种盐。酸加成盐的特定方面包括但不限于乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、氯化物、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、碘化物、异烟酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、丙酸盐、蔗糖酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(还已知为对甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐等。酸加成盐的某些特定方面包括氯化物和二氯化物。

[0372] 此外,在例如P.Stahl等人的(Camille G编辑)《药物盐性质、选择和使用手册(Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use)》(2002) Zurich: Wiley-VCH; S.Berge等人的《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Sciences)》(1977) 66 (1) 1-19; P.Gould的《国际药理学杂志(International J. of Pharmaceutics)》(1986) 33, 201-217; Anderson等人的,《医学化学的实践(The Practice of Medicinal Chemistry)》(1996), 学术出版社(Academic Press), 纽约; 和《橙皮书(The Orange Book)》(华盛顿特区在其网站上的食品&药品管理)中,讨论了一般认为适于由碱性药物化合物形成药学可用盐的酸。这些公开内容以引用方式并入本文。

[0373] 合适的碱性盐包括但不限于铝盐、铵盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

[0374] 所有此类酸性盐和碱性盐旨在涵盖于如本文所描述的药学上可接受的盐的范围内。此外,出于本公开的目的,所有此类酸性盐和碱性盐视为相当于对应化合物的游离形

式。

[0375] 式(I)的化合物或其形式还可以互变异构形式存在。所有此类互变异构形式预期并旨在涵盖于如本文所描述的式(I)的化合物或其形式的范围内。

[0376] 式(I)的化合物或其形式可包含非对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。本公开旨在包括式(I)化合物的所有立体异构形式及其混合物,包括外消旋混合物。

[0377] 本文所描述的化合物可包括一个或多个手性中心,这样可作为外消旋混合物(R/S)存在或可作为基本上纯的对映异构体和非对映异构体存在。化合物还可作为基本上纯的(R)或(S)对映异构体存在(当存在一个手性中心时)。在一个特定方面,本文所描述的化合物为(S)异构体,并且可作为对映异构纯的组合物存在,基本上仅包含(S)异构体。在另一个特定方面,本文所描述的化合物为(R)异构体,并且可作为对映异构纯的组合物存在,基本上仅包含(R)异构体。本领域技术人员应理解,当存在一个以上的手性中心时,本文所描述的化合物还可作为(R,R)、(R,S)、(S,R)或(S,S)异构体存在,如通过IUPAC命名法(IUPAC Nomenclature Recommendations)所定义的。

[0378] 如本文所用,术语“基本上纯的”是指化合物基本上由大于或等于90%的量、大于或等于92%的量、大于或等于95%的量、大于或等于98%的量、大于或等于99%的量的单一异构体组成,或者基本上由等于100%的量的单一异构体组成。

[0379] 在本公开的一个方面,式(I)的化合物或其形式为,以大于或等于90%的量、大于或等于92%的量、大于或等于95%的量、大于或等于98%的量、大于或等于99%的量或等于100%的量存在的基本上纯的(S)对映异构体形式。

[0380] 在本公开的一个方面,式(I)的化合物或其形式为,以大于或等于90%的量、大于或等于92%的量、大于或等于95%的量、大于或等于98%的量、大于或等于99%的量或等于100%的量存在的基本上纯的(R)对映异构体形式。

[0381] 如本文所用,“外消旋体”为同分异构形式的任何混合物,其是非“对映异构纯的”,包括诸如但不限于,以约50/50、约60/40、约70/30或约80/20比率的混合物。

[0382] 此外,本公开包括所有几何和位置异构体。例如,如果式(I)的化合物或其形式并入双键或稠环,那么顺式形式和反式形式两者,以及混合物涵盖于本公开的范围内。通过本领域技术人员所周知的方法,诸如,例如通过色谱法和/或分步结晶,非对映异构体混合物可基于其物理化学差异,而被分离成其独立的非对映异构体。对映异构体可通过使用手性HPLC柱或本领域技术人员已知的其它色谱法进行分离。对映异构体还可通过以下方法进行分离:通过与光学适当的活性化合物(例如手性助剂,诸如手性醇或莫氏酸氯化物(Mosher acid chloride))反应,将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体混合物,并且将各非对映异构体转化(例如,水解)为对应的纯的对映异构体。另外,式(I)的一些化合物可为阻转异构体(例如,经取代的联芳基),并且视为本公开的一部分。

[0383] 本公开的化合物(包括化合物的盐、溶剂化物、酯和前药,以及前药的盐、溶剂化物和酯)的所有立体异构体(例如,几何异构体、光学异构体等),诸如可由于各取代基上的非对称碳而存在的那些,包括对映异构体形式(其甚至可在缺乏非对称碳的情况下存在)、旋转变构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式,被认为在本公开的范围内,位置异构体(诸如,例如4-吡啶基和3-吡啶基)也是如此。如上文所述,本文所描述的化合物的各种立体异构体可例如基本上不含其它异构体,或可存在于外消旋混合物中。

[0384] 术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前药”等的使用旨在等同地适用于瞬时化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或同位素体的盐、溶剂化物、酯和前药。

[0385] 术语“同位素体”是指本文所描述的同位素富集的化合物,该同位素富集的化合物等同于本文所述的那些,但事实上,一个或多个原子被替换成具有与自然界中通常所见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子。可并入本文所描述的化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{35}Cl 和 ^{36}Cl ,这些同位素各自也在本公开的范围內。

[0386] 本文所描述的某些同位素富集的化合物(例如,经 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或基底组织的分布测定中。氚(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素由于其制备的简便性和可检测性而是特别优选的。另外,经较重同位素,诸如氘(即, ^2H)取代可得到因较高代谢稳定性(例如,体内半衰期延长或剂量需求减小)而产生的某些治疗优点,因此在一些情况下可为优选的。

[0387] 另外,式(I)化合物和式(I)化合物的盐、溶剂化物、水合物、酯和前药的多形晶体和无定形式旨在涵盖于本公开中。

[0388] 化合物用途

[0389] 根据本公开的预期范围,本公开的多个方面包括如下化合物:该化合物已被确认,已证实可用于选择性地预防、治疗或改善HD,并且已提供用于预防、治疗或改善HD。

[0390] 本公开的一个方面包括一种用于预防、治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0391] 本公开的一个方面包括一种用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0392] 本公开的一个方面包括一种用于预防有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0393] 本公开的一个方面包括一种用于治疗有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0394] 本公开的一个方面包括一种用于改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0395] 本公开的另一个方面包括一种用于治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物盐或其形式。

[0396] 本公开的一个方面包括一种利用式(I)的化合物或其形式或组合物,来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式或组合物。

[0397] 本公开的另一个方面包括一种利用式(I)的化合物盐或其形式或组合物,来治疗或改善有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物盐或其形式。

[0398] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其中治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0399] 本公开的另一个方面包括式(I)的化合物盐或其形式用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其中治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物盐或其形式。

[0400] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在制造用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途,其中治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的药物。

[0401] 本公开的另一个方面包括式(I)的化合物盐或其形式在制造用于治疗或改善有需要的受试者的HD的药物中的用途,其中治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的药物。

[0402] 本公开的一个方面包括具有针对HD的活性的式(I)的化合物或其形式在体外或体内的用途。

[0403] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在组合疗法中的用途,以提供加成或协同活性,从而能够开发用于治疗或改善HD的组合产品。

[0404] 本公开的另一个方面包括组合疗法,该组合疗法包括本文所描述的化合物与一种或多种已知药物或一种或多种已知疗法的组合,该组合疗法可用于治疗HD,而不论HD是否响应于该已知药物。

[0405] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在与一种或多种治疗剂的组合产品中,用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其中治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式与有效量的一种或多种试剂的组合。

[0406] 本公开的另一个方面包括式(I)的化合物盐或其形式在与一种或多种治疗剂的组合产品中,用于治疗或改善有需要的受试者的HD的用途,其中治疗或改善有需要的受试者的HD包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物盐或其形式与有效量的一种或多种试剂的组合。

[0407] 在本文所提供的用途或方法的一个方面,可以在向受试者或患者施用额外的试剂,或使细胞与额外的试剂接触之前、同时或之后,将与一种或多种额外的试剂组合使用的式(I)的化合物或其形式施用至受试者,或与受试者或患者细胞接触。式(I)的化合物或其形式,和额外的试剂,可以单一组合物或以不同的组合物施用至受试者或与细胞接触。在一个具体方面,式(I)的化合物或其形式,与基因疗法组合使用以抑制HTT表达(使用例如病毒递送载体),或施用另一种小分子HTT抑制剂。在另一个具体方面,式(I)的化合物或其形式与细胞替代组合使用,其中细胞替代使用分化的非突变HTT干细胞。在另一个具体方面,式(I)的化合物或其形式与细胞替代组合使用,其中细胞替代使用分化的HTT干细胞。

[0408] 在一个方面,本文提供了式(I)的化合物或其形式,与护理疗法(包括姑息护理)的支持标准组合的用途。

[0409] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,该试剂盒包括式(I)的化合物或其形式,和施用有效量的式(I)的化合物或其形式的说明书。

[0410] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,该试剂盒包括式(I)的化合物或其形式和说明书,该说明书用于:施用有效量的式(I)的化合物或其形式;和任选地向受试者施用有效量的式(I)的化

合物或其形式与有效量的一种或多种治疗剂的组合产品。

[0411] 本公开的一个方面包括式(I)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,该试剂盒包括式(I)的化合物或其形式和说明书,该说明书用于:施用有效量的式(I)的化合物或其形式;任选地向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式与有效量的一种或多种治疗剂的组合产品;和,任选地,在具有护理支持疗法标准的组合疗法中,向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式与有效量的一种或多种治疗剂的组合产品,其中护理支持疗法标准为姑息护理。

[0412] 在一个方面,关于此类方面的每一方面,受试者均为治疗初期。在另一个方面,关于此类方面的每一方面,受试者不是治疗初期。

[0413] 如本文所用,术语“预防”是指使受试者免于出现疾病、障碍或病症,该受试者可易感染该疾病、障碍和/或病症,但是尚未诊断为患有该疾病、障碍和/或病症。

[0414] 如本文所用,术语“治疗”是指在已表现出疾病、障碍和/或病症症状的受试者中,抑制该疾病、障碍或病症的进展,即,阻止已影响受试者的疾病、障碍和/或病症的发展。

[0415] 如本文所用,术语“改善”是指在已表现出疾病、障碍和/或病症症状的受试者中,缓解该疾病、障碍或病症的症状,即,使得已影响受试者的疾病、障碍和/或病症消退。

[0416] 如本文所用,术语“受试者”是指动物或任何具有知觉和自主运动能力的生命体,并且需要氧气和有机食物。非限制性实例包括人、灵长类、马、猪、牛、小鼠、大鼠、犬和猫物种的成员。在某些方面,受试者为哺乳动物或温血脊椎动物。在其它方面,受试者为人。如本文所用,术语“患者”可与“受试者”和“人”互换地使用。

[0417] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”意指实现目标血浆浓度的式(I)的化合物或其形式、组合物或药物的量,其有效治疗或改善如本文所描述的HD,从而在有需要的受试者中产生期望的治疗、改善、抑制或预防效果。在一个方面,有效量可为治疗受试者或患者,更具体地为人,的HD所需的量。

[0418] 在另一个方面,关于式(I)的化合物或其形式所观察的浓度-生物效果关系指示,目标血浆浓度在大约0.001 μ g/mL至大约50 μ g/mL、大约0.01 μ g/mL至大约20 μ g/mL、大约0.05 μ g/mL至大约10 μ g/mL或大约0.1 μ g/mL至大约5 μ g/mL的范围内。为实现这样的血浆浓度,本文所描述的化合物可以诸如(例如)但不限于1.0ng至10000mg不同的剂量来施用。

[0419] 在一个方面,可基于受试者或患者的特定因素,来施用为实现有效目标血浆浓度所施用的剂量,其中在体重基础上所施用的剂量可在以下范围内:约0.001mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约

1500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约0.5mg/kg/天。

[0420] 给定受试者的有效量可根据与受试者相关的因素通过常规实验来确定,该常规实验在本领域的临床医生或熟练从业者的技术和判断范围内。可对剂量和施用进行调整,以提供足够水平的活性剂或以保持期望的效果。可纳入考虑的因素包括遗传筛选、疾病状态的严重度、疾病进展的状态、受试者的总体健康、种族、年龄、体重、性别、饮食、施用的每日时间和频率、药物组合、反应敏感性、其它疗法的经历,和对疗法的耐受性/响应性。

[0421] 实现有效目标血浆浓度所施用的剂量可以是每日口服一次(大约24小时周期一次;即,“q.d.”)、两次(大约12小时周期一次;即,“b.i.d.”或“q,12h”)、三次(大约8小时周期一次;即,“t.i.d.”或“q.8h”)或四次(大约6小时周期一次;即,“q.d.s.”、“q.i.d.”或“q.6h”)口服。

[0422] 在某些方面,对于体重在约40kg至约200kg范围内的患者或受试者,实现有效目标血浆浓度所施用的剂量还可以单次、分开或连续的剂量来施用(该剂量对于高于或低于该范围的患者或受试者,特别是40kg以下的儿童可以进行调整)。典型的成年人受试者预期具有在约70kg范围内的平均体重。取决于特定配制物的半衰期和清除率,长效药物组合物可每2天、每3天或每4天施用一次,每周施用一次或每两周施用一次。

[0423] 本文所描述的化合物和组合物可经由本领域已知的任何药物递送途径施用至受试者。非限制性实例包括口腔、眼、直肠、颊侧、局部、鼻、舌下、经皮、皮下、肌肉、静脉内(团注(bolus)和输注)、脑内和肺部施途径。

[0424] 在另一个方面,所施用的剂量可基于本文所描述的剂型进行调整,该剂型经配制用于以约0.02、0.025、0.03、0.05、0.06、0.075、0.08、0.09、0.10、0.20、0.25、0.30、0.50、0.60、0.75、0.80、0.90、1.0、1.10、1.20、1.25、1.50、1.75、2.0、3.0、5.0、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、400、500、1000、1500、2000、2500、3000或4000mg/天的量递送。

[0425] 对于任何化合物,有效量可在细胞培养测定中或在相关动物模型,诸如小鼠、豚鼠、黑猩猩、狨猴或绢毛猴(tamarin)动物模型中,进行初始估计。相关动物模型还可用于确定给药的适当的浓度范围和途径。然后,这些信息可用于确定对人给药的可用剂量和途径。治疗效率和毒性可通过细胞培养或实验动物的标准药物程序来确定,例如ED₅₀(在50%群体

中治疗有效的剂量)和 LD_{50} (对50%群体致死的剂量)。治疗效果和毒性效果之间的剂量比为治疗指数,可表达为比率 LD_{50}/ED_{50} 。在某些方面,有效量能实现高的治疗指数。在其他特定方面,用量在循环浓度的范围内,其中循环浓度包括微毒或无毒的 ED_{50} 。用量可随所采用的剂型、患者的敏感性和给药途径的不同,而在该范围内变化。

[0426] 在一个方面,本文提供了用于调节HTT(亨廷顿蛋白)的量的方法,该方法包括使人类细胞与式(I)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供了用于调节HTT的量的方法,该方法包括使人类细胞与式(I)的化合物或其形式接触,该式(I)的化合物或其形式调节HTT的表达。人类细胞可在体外或体内,例如在非人动物中或在人体内,与式(I)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,人类细胞来自人或人体内。在另一个具体方面,人类细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一个具体方面,人类细胞来自患有HD的人或在人体内,该HD由Htt基因中的CAG重复引起,其导致HTT表达和/或功能的丢失。在另一个方面,人类细胞来自患有HD的人。在另一个方面,人类细胞处于患有HD的人体内。在一个方面,该化合物为式(I)的化合物的形式。

[0427] 在一个具体方面,本文提供了一种对由Htt基因转录的突变HTT的抑制的增强方法,该方法包括使人类细胞与式(I)的化合物或其形式接触。人类细胞可在体外或体内,例如在非人动物中或在人体内,与式(I)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,人类细胞来自人或人体内。在另一个具体方面,人类细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一个具体方面,人类细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,该HD由Htt基因中的CAG重复引起,其导致野生型“正常”HTT表达和/或功能的丢失。在另一个方面,人类细胞来自患有HD的人。在另一个方面,人类细胞在患有HD的人体内。在一个方面,该化合物为式(I)的化合物的形式。

[0428] 在另一个方面,本文提供了一种对由Htt基因转录的突变HTT的抑制的调节方法,该方法包括向HD的非人动物模型施用式(I)的化合物或其形式。在一个具体方面,本文提供了一种对由Htt基因转录的突变HTT的抑制的调节方法,该方法包括向HD的非人动物模型施用式(I)的化合物或其形式。在一个具体方面,该化合物为式(I)的化合物的形式。

[0429] 在另一个方面,本文提供了一种用于降低突变HTT的量的方法,该方法包括使人类细胞与式(I)的化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供了一种用于降低突变HTT的量的方法,该方法包括使人类细胞与式(I)的化合物接触,该式(I)的化合物抑制突变HTT(亨廷顿mRNA)自Htt基因的转录。在另一个具体方面,本文提供了一种用于降低HTT的量的方法,该方法包括使人类细胞与式(I)的化合物接触,该式(I)的化合物抑制从Htt基因转录的突变HTT的表达。人类细胞可在体外或体内,例如在非人动物中或在人体内,接触式(I)的化合物或其形式。在一个具体方面,所述人类细胞来自人或人体内。在另一个具体方面,所述人类细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一个具体方面,人类细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,其中HD由Htt基因中的CAG重复引起,其导致HTT表达和/或功能的丢失。在另一个方面,所述人类细胞来自患有HD的人。在另一个方面,所述人类细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物为式(I)的化合物的形式。

[0430] 在某些方面,使用式(I)的化合物或其形式(单独或与额外的试剂组合)治疗或改善HD具有治疗效果和/或有益效果。在一个具体方面,使用式(I)的化合物或其形式(单独或与额外的试剂组合)治疗HD得到下述效果中的一种、两种或更多种:(i)减小或改善HD的严

重度; (ii) 延迟HD的发病; (iii) 抑制HD的进展; (iv) 减少受试者的住院治疗; (v) 缩短受试者的住院治疗时长; (vi) 增加受试者的存活率; (vii) 提高受试者的生活质量; (viii) 减少与HD相关联的症状数量; (ix) 减小或改善与HD相关联的症状的严重度; (x) 减小与HD相关联的症状的持续时间; (xi) 预防与HD相关联的症状的复发; (xii) 抑制HD症状的发展或发病; 和/或 (xiii) 抑制与HD相关联的症状的进展。

[0431] 代谢物

[0432] 本公开范围内所包括的另一个方面为本文所描述的化合物在体内代谢产物的用途。这样的产物可例如源自所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等, 主要是由于酶解过程。因此, 本公开包括通过一过程产生的化合物的用途, 该过程包括使本文所描述的化合物, 与哺乳动物组织或哺乳动物接触足以得到其代谢产物的时间段。

[0433] 这样的产物通常通过以下步骤来识别: 制备本文所描述的化合物的放射性标记的同位素体 (例如, ^{14}C 或 ^3H); 向哺乳动物, 诸如大鼠、小鼠、豚鼠、狗、猴或人, 施用可检测剂量 (例如, 大于约 0.5mg/kg) 的放射性标记的化合物; 保持足以发生代谢的时间 (通常约 30 秒至约 30 小时); 和, 识别来自尿、胆汁、血液或其它生物样本的代谢转化产物。转化产物为易于分离的, 因为它们借助于是同位素富集而为“放射性标记的” (其它通过使用抗体进行分离, 该抗体能够结合幸存于代谢物中的表位)。代谢物结构以常规方式, 例如通过 MS 或 NMR 分析来确定。一般来讲, 对代谢物的分析可以与本领域技术人员周知的常规药品代谢研究相同的方式来进行。即使它们自身不具有生物活性, 转化产物 (只要它们在体内不以其它方式发现) 也可用于治疗量的本文所描述的化合物的诊断测定。

[0434] 药物组合物

[0435] 根据本公开的预期范围, 本公开的多个方面包括如下化合物, 该化合物已被识别, 已被证实可用于选择性预防、治疗或改善 HD, 并且已被提供用作预防、治疗或改善 HD 的一种或多种药物组合物。

[0436] 本公开的一个方面包括式 (I) 的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的 HD 的药物组合物中的用途, 其中治疗或改善有需要的受试者的 HD 包括向受试者施用有效量的式 (I) 的化合物或其形式与一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0437] 本公开的一个方面包括式 (I) 的化合物或其形式的药物组合物在制备用于治疗或改善有需要的受试者的 HD 的试剂盒中的用途, 该试剂盒包括式 (I) 的化合物或其形式的药物组合物和施用该药物组合物的说明书。

[0438] 如本文所用, 术语“组合物”意指包含规定量的规定成分的产品, 以及直接或间接源自规定量的规定成分的组合的任何产品。

[0439] 药物组合物可经配制, 以实现约 pH 3 至约 pH 11 范围内生理相容的 pH 值。在某些方面, 药物组合物经配制, 以实现约 pH 3 至约 pH 7 的 pH 值。在其它方面, 药物组合物经配制, 以实现约 pH 5 至约 pH 8 的 pH 值。

[0440] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指用于药物试剂, 诸如本文所描述的化合物施用的赋形剂。该术语是指可在无不当毒性的情况下进行施用的任何药物赋形剂。药学上可接受的赋形剂可部分地通过所施用的特定组合物以及通过特定施用模式和/或剂型来确定。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括载体、溶剂、稳定剂、佐剂、稀释剂等。相应地, 存在用于本文所描述的瞬时化合物的很多种合适的药物组合物配制物 (参见例如, 雷明顿

药物科学)。

[0441] 合适的赋形剂可为载体分子,包括大、代谢缓慢的大分子,诸如蛋白质、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物和非活性抗体。其它示例性赋形剂包括抗氧化剂,诸如抗坏血酸;螯合剂,诸如EDTA;碳水化合物,诸如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素,也被称为HPMC)、硬脂酸;液体,诸如油、水、生理盐水、甘油和乙醇;润湿剂或乳化剂;pH缓冲物质;等等。脂质体也涵盖在药学上可接受的赋形剂的定义内。

[0442] 本文所描述的药物组合物可以配制成适用于本文所描述的预期用途的任何形式。口服给药的合适的配制物包括固体、液体溶液、乳液和悬浮液,而肺部给药的合适的可吸入配制物包括液体和粉末。替代的配制物包括糖浆剂、霜剂、膏剂、片剂和冻干固体,该冻干固体可在施用之前用生理相容的溶剂进行重构。

[0443] 当预期用于口服使用时,可制备例如片剂、含片、锭剂、水性或油性悬浮液、非水性溶液、可分散性粉末或颗粒(包括微粉化颗粒或纳米颗粒)、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂或酏剂。预期用于口服使用的组合物可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备,并且这样的组合物可包含一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和保鲜剂以提供适口制剂。

[0444] 适于与片剂结合使用的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂,诸如纤维素、碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、玉米淀粉或海藻酸;结合剂,诸如聚维酮、淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可未经包被,或可通过包括微胶囊化的已知技术进行包被以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供较长时间段的持续作用。例如,时间延迟材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯可单独使用或与蜡一起使用。

[0445] 口服使用的配制物还可存在为硬明胶胶囊或软明胶胶囊,在硬明胶胶囊中,活性成分与惰性固体稀释剂,例如纤维素、乳糖、磷酸钙或高岭土混合;在软明胶胶囊中,活性成分与非水性或油性介质,诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇、花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0446] 在其它方面,本文所描述的药物组合物可配制为悬浮液,该悬浮液包含式(I)的化合物或其形式,与一种或多种适于制造悬浮液的药学上可接受的赋形剂。在其它方面,通过添加一种或多种赋形剂,可将本文所描述的药物组合物配制为适于制备悬浮液的可分散性粉末和颗粒。

[0447] 适于与悬浮液结合使用的赋形剂包括悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七乙烯氧乙醇)、氧化乙烯与来源于脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯);和增稠剂,诸如卡波姆(carbomer)、蜂蜡、硬石蜡或十六醇。悬浮液还可包含一种或多种防腐剂,诸如乙酸、甲基和/或正丙基对羟基苯甲酸酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;和一种或多种甜味剂,诸如蔗糖或糖精。

[0448] 本文所描述的药物组合物还可为水包油乳液的形式。油相可为植物油,诸如橄榄油或花生油;矿物油,诸如液体石蜡;或这些油的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的胶,

诸如阿拉伯胶和黄耆胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂、来源于脂肪酸的酯或偏酯;己糖醇酸酐,诸如脱水山梨醇单油酸酯;和这些偏酯与氧化乙烯的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳液还可包含甜味剂和调味剂。糖浆剂和酞剂可使用甜味剂,诸如甘油、山梨醇或蔗糖进行配制。这样的配制物还可包含缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0449] 另外,本文所描述的药物组合物可为无菌可注射制剂的形式,诸如无菌可注射水性乳液或油质悬浮液。这样的乳液或悬浮液可利用上述那些合适的分散剂或润湿剂,和悬浮剂根据已知技术来配制。无菌可注射制剂还可为在无毒肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如1,2-丙二醇中的溶液。无菌可注射制剂还可制备为冻干粉末。可采用的可接受的载体和溶剂等水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌非挥发性油可用作溶剂或悬浮介质。为此,可采用任何温和的非挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,脂肪酸,诸如油酸,可同样用于制备可注射制剂。

[0450] 本文所描述的化合物可基本上不溶于水,并且微溶于大多数药学上可接受的质子溶剂和植物油,但一般可溶于中链脂肪酸(例如,辛酸和癸酸)或甘油三酯,并且可溶于中链脂肪酸的丙二醇酯。因此,本公开设想了如下化合物,该化合物已通过取代或添加化学或生物化学部分,例如通过酯化、糖化、聚乙二醇化等进行了改性,使得该化合物更适用于递送(例如,增加溶解度、生物活性、适口性,减少不良反应,等)。

[0451] 在某些方面,本文所描述的化合物经配制,用于以适于低溶解度化合物的脂基组合物进行口服给药。脂基配制物一般可增强此类化合物的口服生物利用度。因此,本文所描述的药物组合物可包含有效量的式(I)的化合物或其形式,以及至少一种药学上可接受的赋形剂和药学上可接受的表面活性剂,其中赋形剂选自中链脂肪酸或其丙二醇酯(例如,食用脂肪酸,诸如辛酸和癸酸的丙二醇酯),其中表面活性剂诸如聚山梨酯20或80(还分别称为Tween® 20或Tween® 80)或聚氧乙烯40氢化蓖麻油。

[0452] 在其它方面,低溶解度化合物的生物利用度可利用粒度优化技术来增强,包括使用本领域技术人员已知技术制备纳米颗粒或纳米悬浮液。在这样的制剂中存在的化合物形式包括无定形式、部分无定形式、部分结晶形式或结晶形式。

[0453] 在替代方面,药物组合物可进一步包含一种或多种水性溶解增强剂,诸如环糊精。环糊精的非限制性实例包括 α -、 β -和 γ -环糊精的羟丙基、羟乙基、葡糖基、麦芽糖基和麦芽糖三基衍生物,和羟丙基- β -环糊精(HPBC)。在某些方面,药物组合物进一步包含约0.1%至约20%、约1%至15%或约2.5%至约10%的范围内的HPBC。所用溶解增强剂的量可取决于组合物中化合物的量。

[0454] 化合物的制备

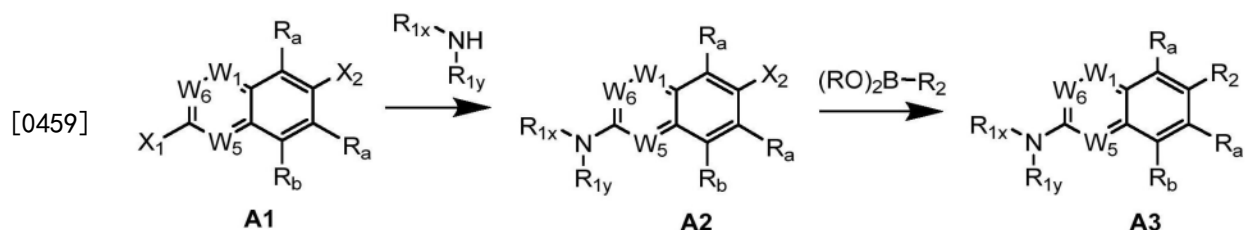
[0455] 一般合成方法

[0456] 如本文所公开,本文所描述的用于制备式(I)的化合物或其形式的一般方法可经由标准周知的合成方法获得。许多起始材料为可在市场上购买得到,或当不可获得时,可使用本领域技术人员已知的技术,使用下文所描述的途径来制备。本文所提供的合成方案包括多个反应步骤,每个反应步骤旨在自身独立的,并且可与或不与任何先前或在后的步骤一起执行。换句话讲,孤立地考虑本文所提供的合成方案各反应步骤。

[0457] 方案A:

[0458] 式(I)的化合物可如以下方案A所述的来制备,在式(I)中, R_1 和 R_2 为单环或双环杂

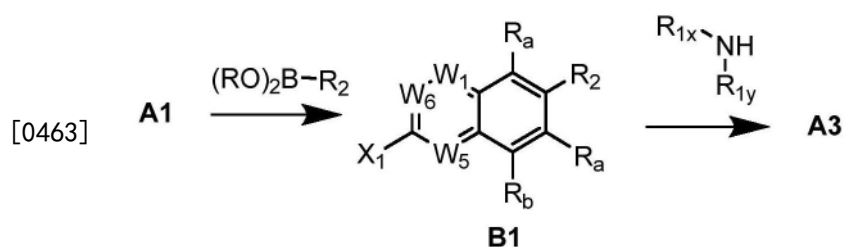
环基或杂芳基环系)。



[0460] 在合适的溶剂(诸如DMF等)中,在合适的碱(诸如 K_2CO_3 等)的存在下,通过与伯胺或仲胺进行亲核取代,使化合物A1(其中 X_1 和 X_2 独立地为溴、氯等)转化为化合物A2。或者,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在合适的催化剂(诸如RuPhos Pd G2等)和碱(诸如叔丁醇钠等)的存在下,经由与伯胺或仲胺(即, R_1 取代基碱)进行交叉偶联,使化合物A1转化为化合物A2。在合适溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf) Cl_2 等)和碱(诸如水性 K_2CO_3 等)的存在下,通过与芳基-或杂芳基-硼酸(或频哪醇硼酸酯)(即,经 R_2 取代的硼酸或酯)进行铃木(Suzuki)偶联,使化合物A2转化为化合物A3。

[0461] 方案B:

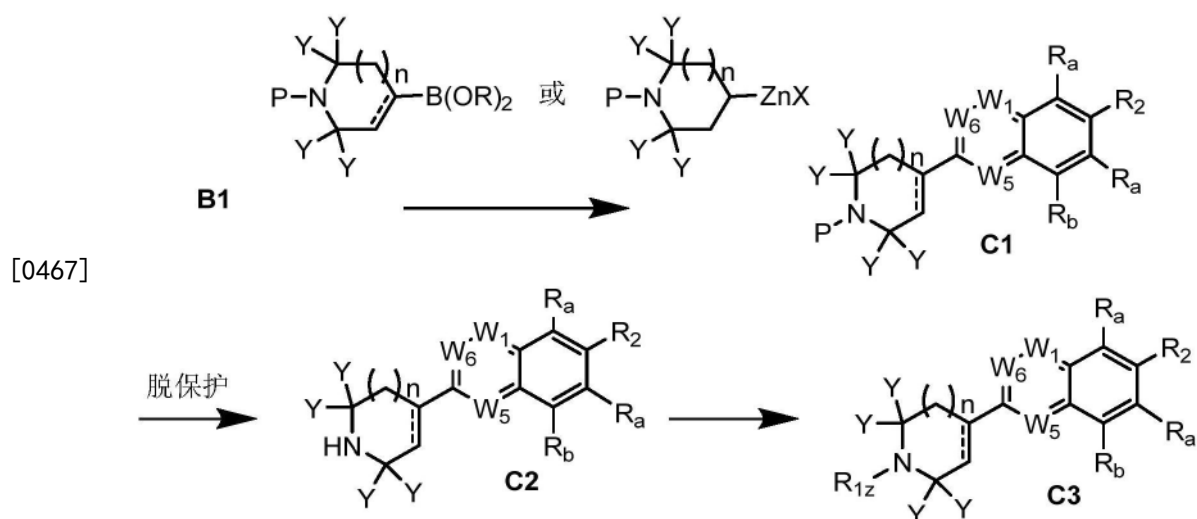
[0462] 式(I)的化合物可如以下方案B所述的来制备,在式(I)中, R_1 和 R_2 为单环或双环杂环基或杂芳基环系。



[0464] 遵循方案A所描述的条件,但交换步骤1和步骤2的次序,可使化合物B1转化为化合物A3。

[0465] 方案C:

[0466] 式(I)的化合物可如以下方案C所述的来制备,在式(I)中, R_1 和 R_2 为单环或双环杂环基或杂芳基环系。

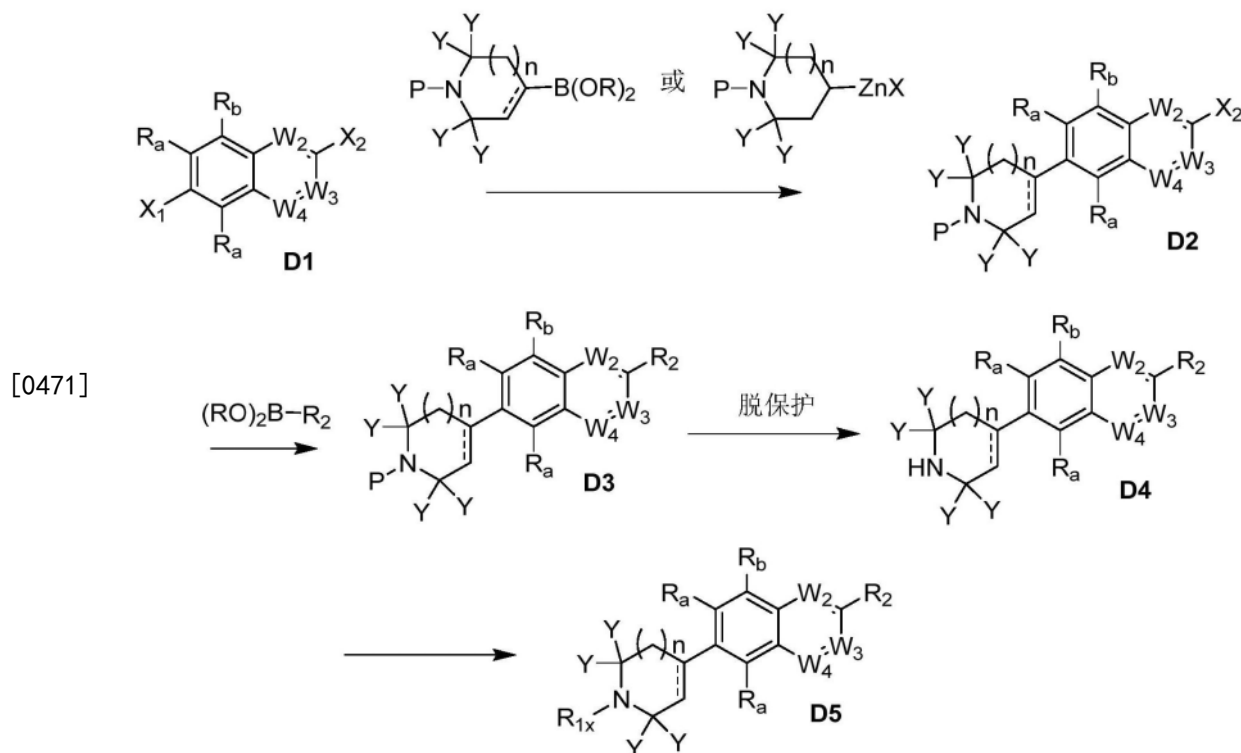


[0468] 在合适的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf) Cl_2 等)和碱(诸如

水性 K_2CO_3 等)的存在下,通过与任选经取代和经适当保护的含氨基的环烷基/环烯基硼酸频那醇酯(其中Y为氢或任选经取代的烷基基团,P为保护基团,诸如Boc等)(即,经 R_1 取代的硼酸酯)进行Suzuki偶联,使化合物B1(其中 X_1 为溴、氯等)转化为化合物C1。或者,在合适的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf) Cl_2 等)的存在下,通过与任选经取代和经适当保护的含氨基的环烷基锌卤化物(即,经 R_1 取代的锌卤化物)进行Negishi偶联,使化合物B1转化为化合物C1。在使用适用于保护基团的脱保护剂(诸如用于Boc保护基团的二噁烷中的HCl)进行处理时,化合物C1转化为化合物C2。在合适的溶剂(诸如1,2-二氯乙烷等)中,通过与合适的醛和还原剂(诸如 $NaBH(OAc)_3$ 等)进行还原胺化,使化合物C2转化为化合物C3。或者,在适当的碱(诸如 K_2CO_3 等)的存在下,通过与卤代烷(诸如2-碘丙烷等)进行烷基化,使化合物C2转化为化合物C3。在含有碱性氨基基团的环中存在不饱和现象的情况下,化合物可在 H_2 气氛下,在合适的溶剂(诸如甲醇等)中,在催化剂(诸如10%Pd/C等)的存在下,转化为完全饱和的类似物。

[0469] 方案D:

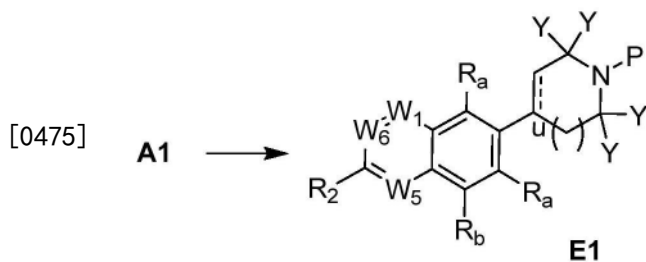
[0470] 式(I)的化合物可如以下方案D所述的来制备,在式(I)中, R_1 和 R_2 为单环或双环杂环基或杂芳基环系。



[0472] 遵循方案C所描述的一般条件,化合物D1可转化为化合物D5。

[0473] 方案E:

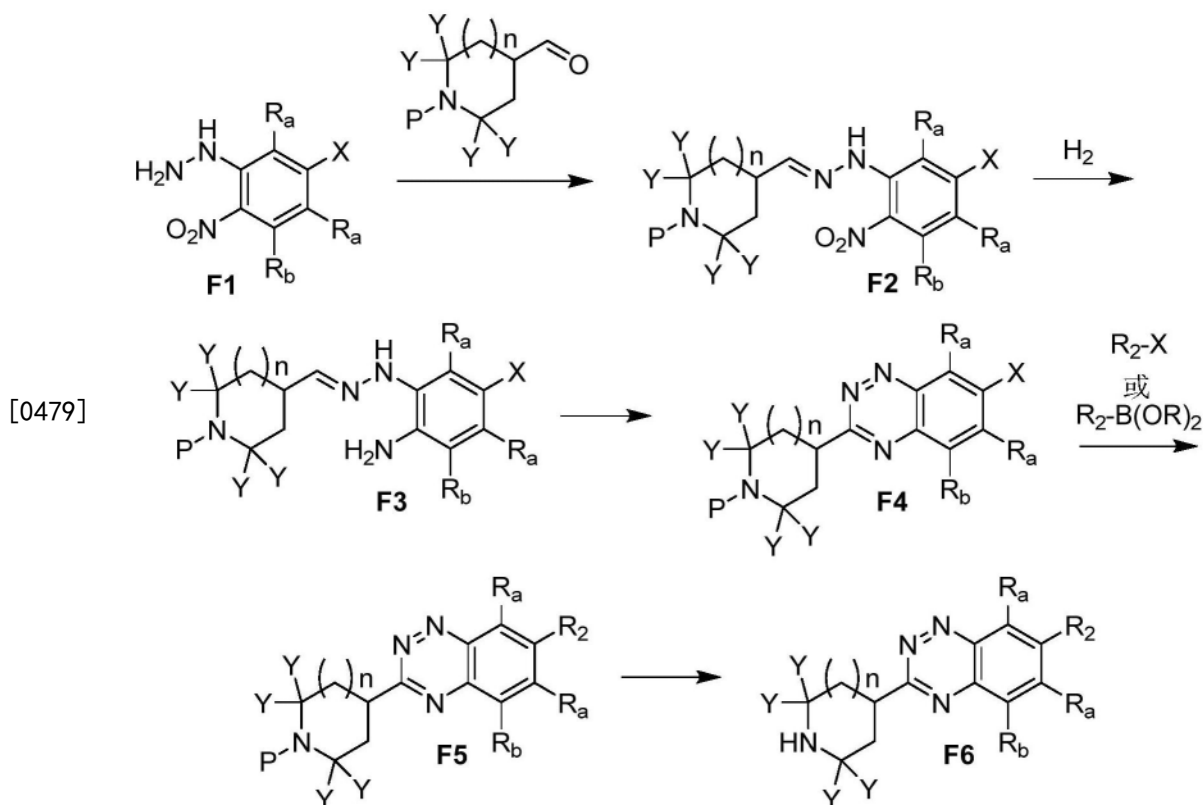
[0474] 式(I)的化合物可如以下方案E所述的来制备,在式(I)中, R_1 和 R_2 为单环或双环杂环基或杂芳基环系。



[0476] 遵循方案A和/或方案C所描述的一般条件,化合物A1可转化为化合物E1。

[0477] 方案F:

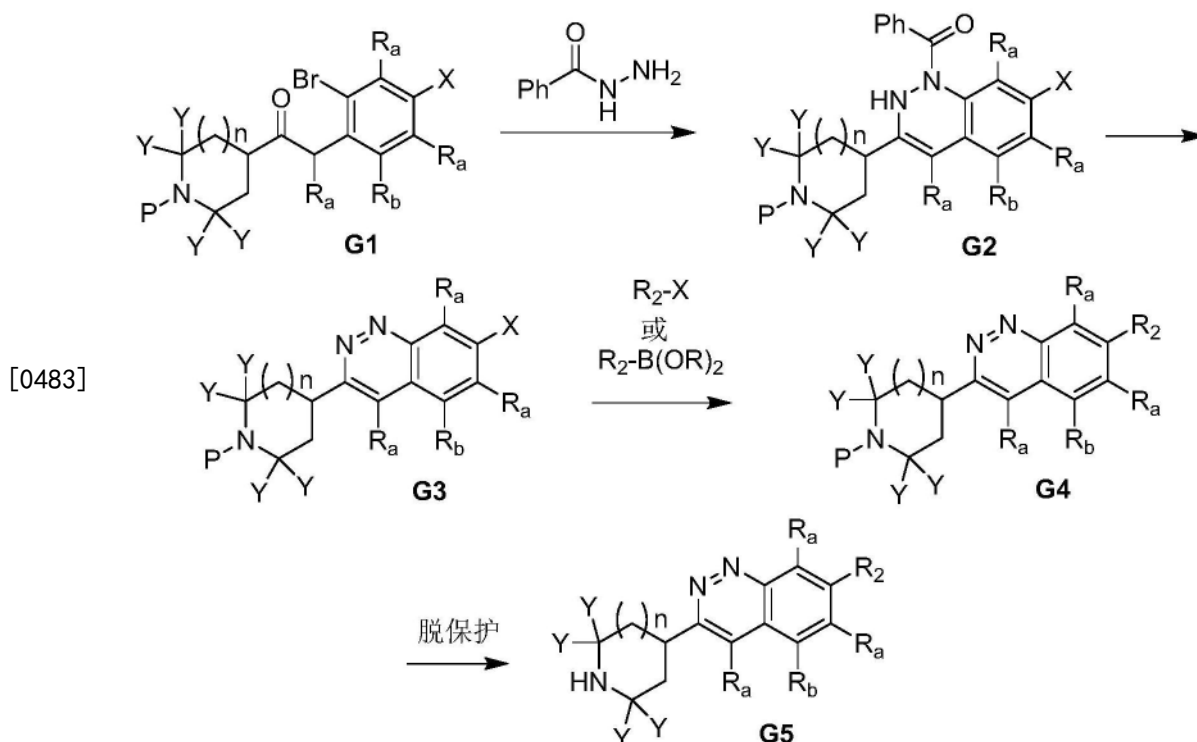
[0478] 式(I)的化合物可如以下方案F所述的来制备,在式(I)中,R₁和R₂为单环或双环杂环基或杂芳基环系。



[0480] 在合适的溶剂(诸如EtOH等)中,通过与任选经取代的N-Boc-哌啶-4-醛(其中Y为氢或任选经取代的烷基基团,并且P为保护基团,诸如Boc等)缩合,使化合物F1(其中X为溴、氯等)转化为化合物F2。在适当的溶剂(诸如EtOH等)中,在催化剂(诸如PtO₂等)的存在下,通过用H₂还原硝基基团,使化合物F2转化为化合物F3。在适当的溶剂(诸如CH₃CN等)中,通过与适当的氧化剂(诸如DDQ等)进行环化/氧化反应,使化合物F3转化为化合物F4。在合适的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl₂等)和碱(诸如水性K₂CO₃等)的存在下,通过与芳基或杂芳基硼酸(或硼酸频那醇酯)(即,经R₂取代的硼酸或酯)进行Suzuki偶联,使化合物F4转化为化合物F5。或者,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl₂等)的存在下,通过用频那醇合二硼和碱(诸如KOAc等)进行处理,然后添加芳基或杂芳基卤化物(即,经R₂取代的卤化物),使化合物F4转化为化合物F5。使用适于移除保护基团(诸如对于Boc保护基团,二噁烷中的TFA或HCl)的条件进行处理之后,使化合物F5转化为化合物F6。对碱性氨基基团的额外改性可根据方案C所描述的方法来实现。

[0481] 方案G:

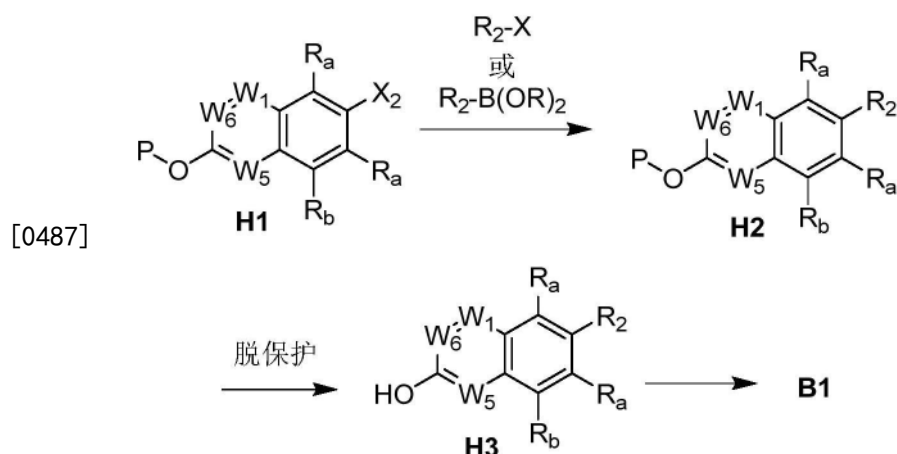
[0482] 式(I)的化合物可如以下方案G所述的来制备,在式(I)中, R_1 和 R_2 为单环或双环杂环基或杂芳基环系。



[0484] 在适当的溶剂(诸如DMF等)中,在催化剂(诸如CuI等)、配体(诸如1,10-邻菲咯啉等)和碱(诸如NaOt-Bu等)的存在下,通过缩合/环化序列,使化合物G1(其中X为溴、氯等;Y为氢或任选经取代的烷基;和,P为适当的保护基团)转化为化合物G2。在氧的存在下,通过使用强酸(浓HCl等)进行处理,使化合物G2转化为化合物G3。在合适的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl₂等)和碱(诸如水性K₂CO₃等)的存在下,通过与芳基-或杂芳基-硼酸(或硼酸频那醇酯)(即,经R₂取代的硼酸或酯)进行Suzuki偶联,使化合物G3转化为化合物G4。或者,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl₂等)的存在下,通过用频那醇二硼和碱(诸如K₂CO₃等)进行处理,然后添加芳基-或杂芳基-卤化物(即,经R₂取代的卤化物),使化合物G3转化为化合物G4。使用适于移除保护基团(诸如对于Boc保护基团,二噁烷中的TFA或HCl)的条件进行处理之后,使化合物G4转化为化合物G5。对碱性氨基基团的额外改性可根据方案C所描述的方法来实现。

[0485] 方案H:

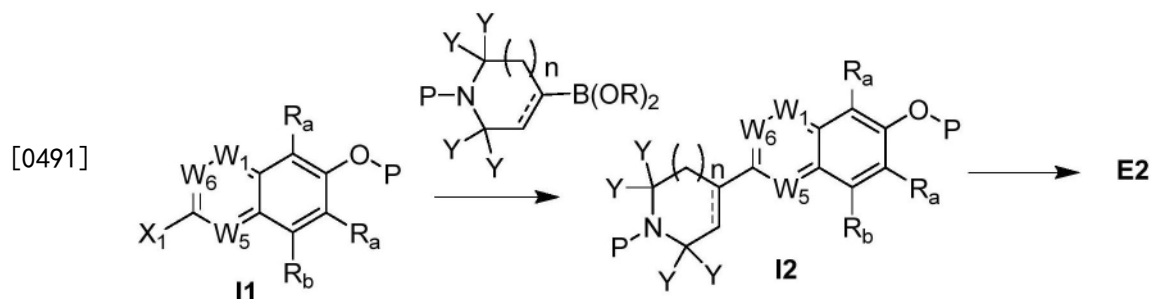
[0486] 式(I)的化合物可如以下方案H所述的来制备,在式(I)中, R_1 和 R_2 为单环或双环杂环基或杂芳基环系。



[0488] 在合适的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl₂等)和碱(诸如水性K₂CO₃等)的存在下,通过与芳基-或杂芳基-硼酸或酯(即,经R₂取代的硼酸或酯)进行Suzuki偶联,使化合物H1(其中X₂为溴、氯等;和,P为保护基团,诸如叔丁基等)转化为化合物H2。在用酸(诸如二噁烷中的TFA或HCl等)处理之后,使化合物H2转化为化合物H3。在适当的溶剂(诸如THF或DMF等)中,在碱(诸如K₂CO₃或NaH等)的存在下,通过用活性三氟甲磺酸酯(诸如Tf₂O或Tf₂NPh等)处理,使化合物H3转化为化合物B1(其中X₁为三氟甲磺酸酯等)。或者,通过用脱水卤化剂(诸如POCl₃等)处理,可使化合物H3转化为化合物B1(其中X₁为Cl等)。对于碱性氨基基团的额外改性可根据方案C所描述的方法来实现。

[0489] 方案I:

[0490] 式(I)的化合物可如以下方案I所述的来制备,在式(I)中,R₁和R₂为单环或双环杂环基或杂芳基环系。



[0492] 在合适的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl₂等)和碱(诸如水性K₂CO₃等)的存在下,通过与任选经取代和经适当保护的、含氨基的环烷基/环烯基硼酸频那醇酯(其中Y为氢或任选经取代的烷基基团,P为保护基团,诸如Boc等)(即,经R₁取代的硼酸酯)进行Suzuki偶联,使化合物I1(其中X₁为溴、氯等;和,P为保护基团,诸如甲基等)转化为化合物I2。在适当的溶剂(诸如THF或DMF等)中,在碱(诸如K₂CO₃或NaH等)的存在下,通过用活性三氟甲磺酸酯(诸如Tf₂O或Tf₂NPh等)处理,使化合物I2转化为化合物E2(其中X₂为三氟甲磺酸酯等)。对于碱性氨基基团的额外改性可根据方案C所描述的方法来实现。

[0493] 具体合成实施例

[0494] 为了更详细地进行描述并帮助理解,提供以下非限制性实施例,以更全面地示出本文所描述的化合物的范围,但并不构成对其范围的具体限制。本文所述的、可为现在已知或将稍后呈现的化合物的这些变体,被认为落入如本文所描述和下文所要求保护的化合物的范围内,其中化合物的这些变体将在本领域技术人员的认知范围内。这些实施例示出了

某些化合物的制备。本领域技术人员应理解,在这些实施例中描述的技术代表,如本领域的技术人员所描述的,在合成实践中作用良好,因此构成其实践的优选模式的技术。然而,应当理解,本领域技术人员根据本公开应理解,可对所公开的具体方法做出许多改变,并且这些改变仍可获得相同或类似结果,且不脱离本公开的精神和范围。

[0495] 除了以下实施例具体示出的化合物,除非有相反说明,否则表示说明书和权利要求书中所用的成分、反应条件、实验数据等的量的所有数值应理解为由术语“约”修饰。因此,所有此类数值均表示近似值,可随要通过反应获得的期望性质或由于可变实验条件的不同而发生变化。因此,在实验重复性的预期范围内,在所得数据的语境中,术语“约”是指所提供的数据的范围,可根据距平均值的标准偏差发生变化。另外,关于所提供的实验结果,所得数据可向上或向下舍入以一致地显示数据,且不丢失有效数字。至少,并且不试图将等同原则的应用限制于权利要求书的范围,每个数值参数应根据有效数字的数量和本领域技术人员所用的舍入技术来构成。

[0496] 尽管阐述本公开广泛范围的数值范围和参数为近似值,但应尽可能精确地记录下文阐述的实施例中所阐述的数值。然而,任何数值固有地包含特定误差,这些误差源自其各自测试测量所出现的标准偏差。

[0497] 化合物实施例

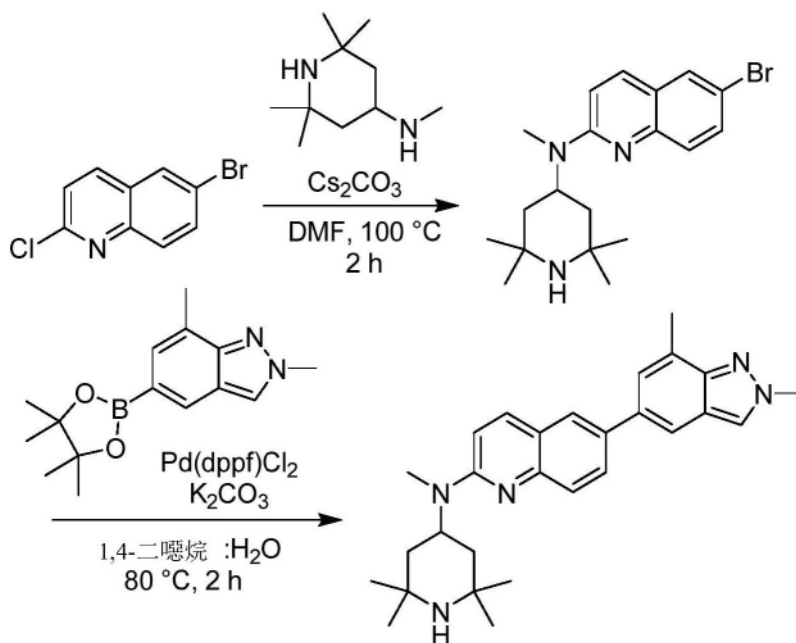
[0498] 如上文所用并且在整个本公开中,除非另有说明,否则下述缩写应理解成具有以下意义:

	缩写	含义
	Δ	加热(化学)或缺失(生物)
	AcOH 或 HOAc	乙酸
	Ac ₂ O	乙酸酐
	Ag ₂ SO ₄	硫酸银
	Ar	氩
	CAN 或 CH ₃ CN	乙腈
	atm	气氛
	B ₂ pin ₂	联(频那醇合)二硼
	Boc	叔丁氧基-羰基
	Boc ₂ O	二叔丁基二碳酸酯
	Br ₂	溴
	nBuLi	正丁基锂
	iBuNO	异丁基亚硝酸盐
	BuOH	正丁醇
	Bu ₃ SnCl	三丁基锡氯化物或三丁基氯化锡
	°C	摄氏度
	Celite [®] 或 Celite	硅藻土
	CO ₂ Cl ₂	草酰氯
	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
	CuI	碘化铜(I)
	d/h/hr/hrs/min/s	天(d)/小时(h、hr 或 hrs)/分钟(min)/秒(s)
[0499]	DCM 或 CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
	DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌
	DIEA 或 DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
	DMA	二甲基乙酰胺
	DMAP	4-(二甲氨基)吡啶或 N,N-二甲基吡啶-4-胺
	DMF	二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	EtOAc	乙酸乙酯
	EtOH	乙醇
	Et ₂ O	二乙醚
	Fe(acac) ₃	乙酰丙酮铁(III)
	H ₂	氢
	HCl	盐酸
	HI	氢碘酸
	H ₂ SO ₄	硫酸
	K ₂ CO ₃	碳酸钾
	KOAc	乙酸钾
	KOtBu	叔丁醇钾
	KOH	氢氧化钾
	K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O	二水合锇酸钾(VI)
	LAH 或 LiAlH ₄	氢化铝锂
	劳森 (Lawesson) 试剂	2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷丁环-2,4-二硫化物

	缩写	含义
	LC/MS, LCMS 或	液相色谱质谱
	LC-MS	
	LiOH	氢氧化锂
	MeOH	甲醇
	MeSO ₃ H	甲磺酸
	MgSO ₄	硫酸镁
	MnO ₂	二氧化锰
	MS	质谱
	MsCl	甲磺酰氯
	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
	NEt ₃	三乙胺
	NH ₄ Cl	氯化铵
	NH ₄ OAc	乙酸铵
	NaBH ₄	硼氢化钠
	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
	NaH	氢化钠
	NaHCO ₃	碳酸氢钠
	NaHMDS	双(三甲基硅烷基)氨基钠或六甲基二硅氮钠
	NaH	氢化钠
	NaOH	氢氧化钠
	NaOMe	甲醇钠
[0500]	NaNO ₂	亚硝酸钠
	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
	N ₂	氮
	NH ₄ Cl	氯化铵
	NMO	4-甲基吗啉 N-氧化物
	NMP	甲基吡咯烷酮
	NMR	核磁共振
	NOBF ₄	四氟硼酸亚硝酸盐或亚硝基四氟丁烷
	Pb(OAc) ₄	乙酸铅(IV)或四乙酸铅
	Pd	钯
	Pd/C	碳载钯
	Pd(dppf)Cl ₂ 或	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)，与二氯甲烷络合
	Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	
	PHBu ₃ BF ₄ 或	三叔丁基膦四氟硼酸盐
	<i>t</i> Bu ₃ PHBF ₄	
	PhCH ₃	甲苯
	PhI	碘苯
	PhI(OTFA) ₂	[双(三氟乙酰氧)碘]苯
	PhMe	甲苯
	Ph-N(Tf) ₂ 或 PhN(Tf) ₂	N-苯基三氟甲磺酰亚胺，还称为 N-苯基-双(三氟甲烷磺酰亚胺)
	POBr ₃	磷酰溴化物或溴氧化磷(V)
	P ₂ O ₅	五氧化二磷或磷(V)氧化物
	POCl ₃	磷酰氯化物或氯氧化磷(V)

	缩写	含义
	PhMe	甲苯
	Psi	磅/平方英寸的压力
	Pt ₂ O	氧化铂(IV)
	Rt 或 rt	室温
	SEMCl	2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯
	SnCl ₂	氯化锡(II)或氯化亚锡
	SOCl ₂	亚硫酸酐
	S-Phos, SPhos 或 Sphos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯
	SPhos Pd G2	氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)
[0501]	TBAF	四丁基氟化铵
	TBSCl	叔丁基二甲基硅基氯化物
	TEA, Et ₃ N 或 NEt ₃	三乙胺
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	TIPS	三异丙基硅烷
	TLC	薄层色谱法
	TMEDA	四甲基乙二胺
	TMS	三甲基硅基
	TMSCCH	三甲基硅基乙炔
	t-Bu	叔丁基
	Zn(CN) ₂	氰化锌
	ZnMe ₂	二甲基锌
[0502]	实施例1	
[0503]	化合物11的制备	

[0504]



[0505] 步骤A:将6-溴-2-氯-喹啉(121mg,0.5mmol)在DMF(2mL)中与N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺(170mg,0.95mmol)和Cs₂CO₃(325mg,1.0mmol)组合,将混合物在100℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~5%的MeOH洗脱,以得到6-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-2-胺(480mg,65%)。MS m/z 375.9,377.9[M+H]⁺。

[0506] 步骤B: 将6-溴-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-2-胺(40mg, 0.11mmol)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-2H-吡唑(51mg, 0.15mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(8mg, 0.01mmol), 与水性1M K_2CO_3 (0.5mL, 0.5mmol) 和1,4-二噁烷(1mL) 组合。将混合物在80℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的0~10%的MeOH(2N NH_3) 洗脱, 以得到灰白色固体的6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉-2-胺(40mg, 85%)。

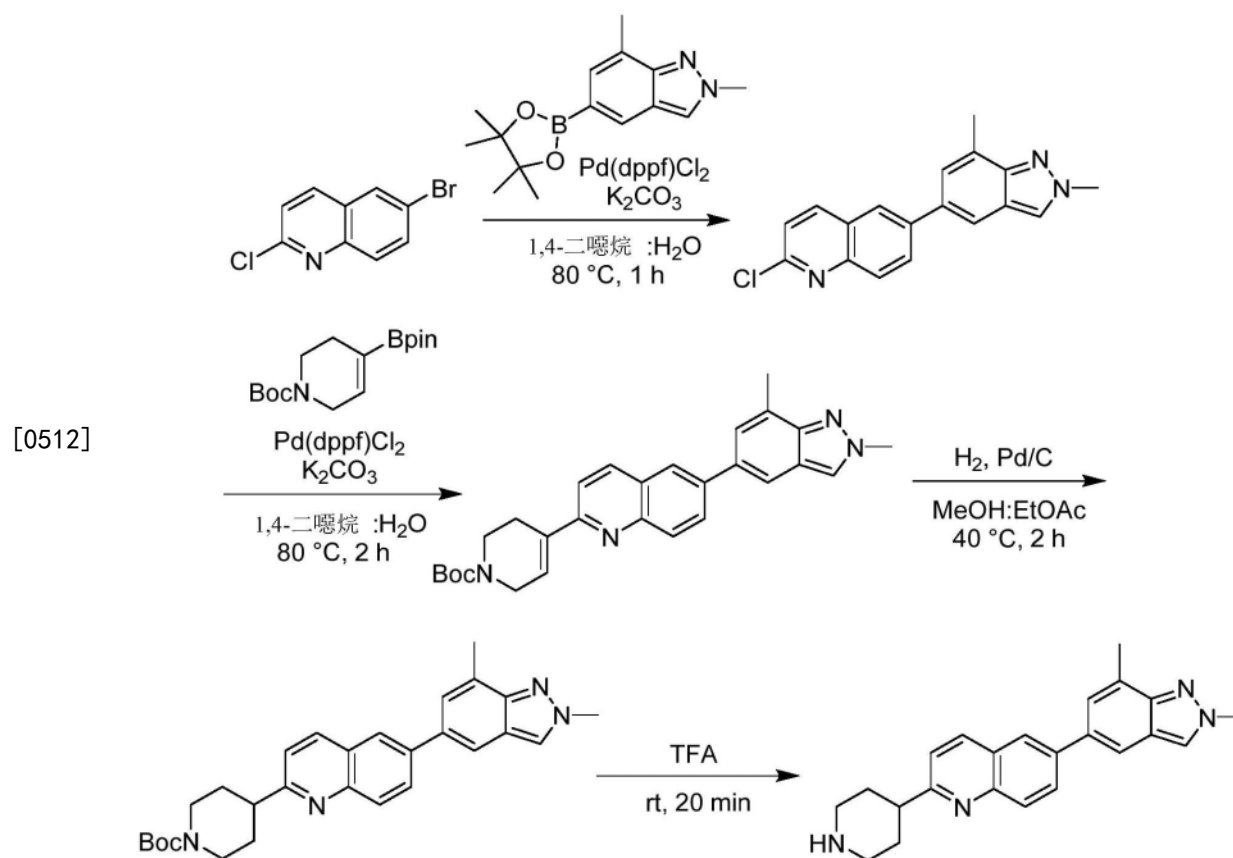
[0507] MS m/z 442.1 $[M+H]^+$; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.89 (dd, $J=9.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.69-1.01 (m, 16H)。

[0508] 利用上文对于实施例1所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换步骤B中的适当硼酸、合适试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
[0509] 12	MS m/z 428.5 $[M+H]^+$; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8.39 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 7.91 (dd, $J=9.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.69-1.01 (m, 16 H).

[0510] 实施例2

[0511] 化合物15的制备



[0513] 步骤A: 将6-溴-2-氯-喹啉(242mg, 1.0mmol)与1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯

化钡(II)二氯甲烷络合物(45mg, 0.05mmol)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-2H-吡唑(350mg, 1.0mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和水性1M K_2CO_3 (2.5mL, 2.5mmol)组合。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的10%~100%的EtOAc洗脱,以得到2-氯-6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(150mg, 49%)。MS m/z 308.0, 310.0 $[M+H]^+$ 。

[0514] 步骤B:将2-氯-6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(135mg, 0.30mmol)与N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯(193mg, 0.61mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(40mg, 0.05mmol)、1,4-二噁烷(2.5mL)和水性1M K_2CO_3 (1.2mL, 1.2mmol)组合。将混合物在90℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用EtOAc中的0~10%的MeOH洗脱,以得到叔丁基4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-2-喹啉基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(135mg, 61%)。MS m/z 455.1 $[M+H]^+$ 。

[0515] 步骤C:将叔丁基4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-2-喹啉基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(35mg, 0.08mmol)与MeOH(3mL)中的10%的Pd/C(10mg)组合。将混合物在 H_2 (1atm)条件下搅拌18h。将混合物经Celite®过滤。将滤液浓缩,以得到叔丁基4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(35mg, 99%)。MS m/z 457.2 $[M+H]^+$ 。

[0516] 步骤D:将得自步骤C的叔丁基4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(35mg, 0.077mmol)与TFA(1mL)组合。溶液静置20min,然后用 N_2 流移除挥发物。将残余物在EtOAc和水性1M水性 K_2CO_3 之间进行分配。收集有机层并浓缩,以得到6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉(25mg, 91%)。

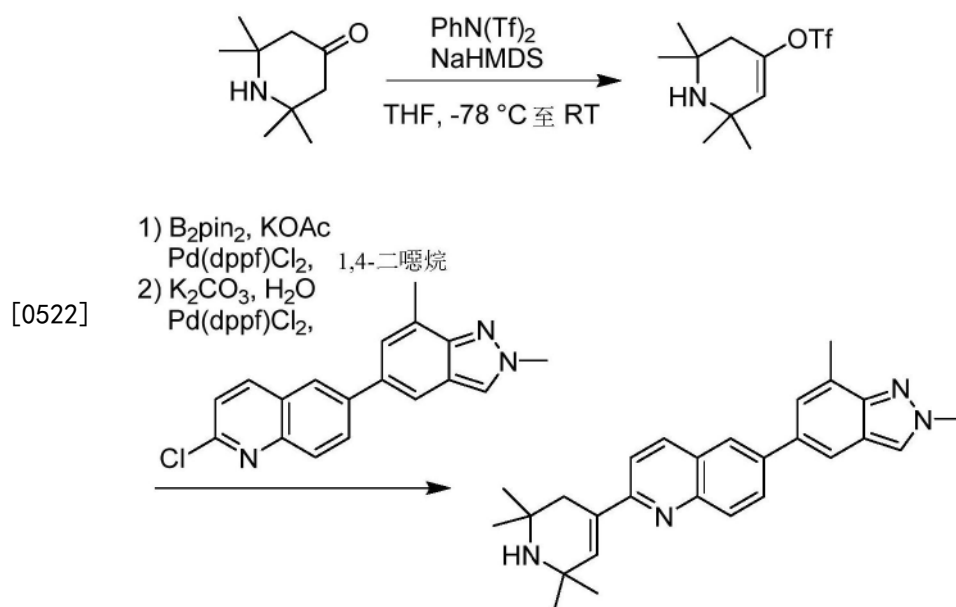
[0517] MS m/z 357.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 未观察到NH质子。

[0518] 利用上文对于实施例2所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换适当的起始材料、合适试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

	Cpd	数据
[0519]	3	MS m/z 343.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.29 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.47 - 8.52 (m, 2H), 8.33 - 8.40 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 4H).

[0520] 实施例3

[0521] 化合物13的制备



[0523] 步骤A: 将2,2,6,6-四甲基哌啶-4-酮(3.1g, 20mmol)溶解于THF(100mL)中, 并冷却至-78℃。将NaHMDS(21mL, 21mmol, THF中1.0M)添加至溶液中。将混合物在-78℃搅拌15min。将固体的N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(7.8g, 22mmol)添加至混合物中。允许混合物升温至室温, 然后用水性饱和NaHCO₃进行淬灭。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。有机层用水性2M KOH洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(6.0g, 100%)。

[0524] ¹H NMR (丙酮-d₆) δ: 10.28 (br s, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.85 (br s, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)。

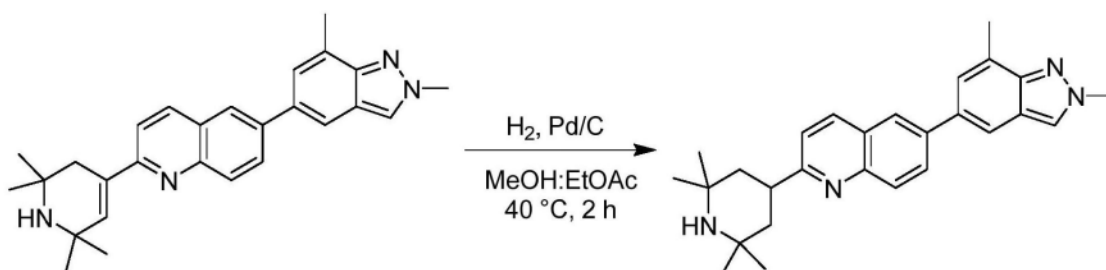
[0525] 步骤B: 将(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)三氟甲磺酸酯(100mg, 0.35mmol)与联(频那醇合)二硼(125mg, 0.50mmol)、乙酸钾(100mg, 1.0mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷的络合物(12mg, 0.015mmol)和1,4-二噁烷(2.4mL)组合。将混合物在90℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温。向混合物添加水性1M K₂CO₃(1mL, 1mmol)、2-氯-6-(2,7-二甲基呋唑-5-基)喹啉(100mg, 0.30mmol, 根据实施例2的步骤A制备)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(12mg, 0.015mmol)。将混合物在80℃下搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH(2N NH₃)洗脱, 以得到6-(2,7-二甲基-2H-呋唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉(90mg, 46%)。

[0526] MS m/z 411.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J=1.6Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)。

[0527] 实施例4

[0528] 化合物14的制备

[0529]



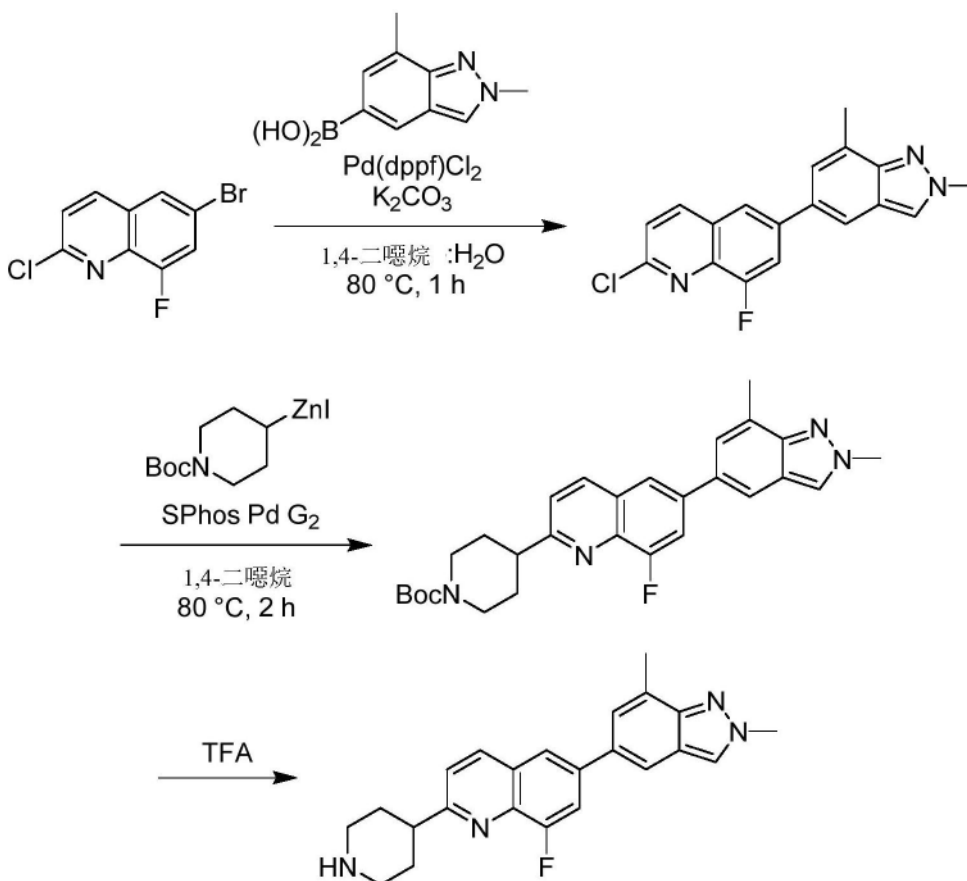
[0530] 将6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)喹啉 (20mg, 0.05mmol) 与MeOH(2mL) 中的10%的Pd/C (10mg) 组合。将混合物在室温, 在H₂ (1atm) 下, 搅拌6h。然后, 混合物经Celite过滤。将滤液浓缩, 以得到6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)喹啉 (20mg, 99%)。

[0531] MS m/z 413.5 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=2.2Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 未观察到NH质子。

[0532] 实施例5

[0533] 化合物20的制备

[0534]



[0535] 步骤A: 将6-溴-2-氯-8-氟-喹啉 (52mg, 0.2mmol) 与1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (8mg, 0.01mmol)、2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡唑 (54mg, 0.2mmol)、1,4-二噁烷 (1mL) 和水性1M K₂CO₃ (0.5mL, 0.5mmol) 组合。将混合物在80 °C下搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层

用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的10%~100%的EtOAc洗脱,以得到2-氯-6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-8-氟喹啉(25mg, 38%)。MS *m/z* 326.2, 328.2[M+H]⁺。

[0536] 步骤B:在氩气下,将锌粉末(5g, 76mmol)悬浮于N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中。在10min内,逐滴添加1,2-二溴乙烷(520μL, 6.02mmol)和三甲基氯硅烷(730μL, 5.74mmol)的混合物。在添加过程中,内部温度上升至50℃。允许反应混合物冷却至室温。在20min内,逐滴添加叔丁基4-碘哌啶-1-羧酸酯(16.5g, 53.0mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(26mL)中的溶液。反应混合物通过Schlenk过滤器中的Celite进行过滤,以得到大致50mL的~1M(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)-碘-锌溶液。将2-氯-6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-8-氟喹啉(25mg, 0.077mmol)与1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基碘化锌溶液(0.25mL, 0.25mmol)、氯代(2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(4mg, 0.005mmol)和1,4-二噁烷(1mL)组合。将混合物在80℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用EtOAc中的0~10%的MeOH洗脱,以得到叔丁基4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-8-氟-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(30mg, 82%)。MS *m/z* 475.4[M+H]⁺。

[0537] 步骤C:将叔丁基4-[6-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-8-氟-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(30mg, 0.06mmol)与TFA(1mL)组合。在10min之后,移除挥发物。将混合物在CH₂Cl₂和水性1M K₂CO₃之间进行分配。将有机层加载至硅胶上,用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH(2N NH₃)洗脱,以得到6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉(20mg, 85%)。

[0538] MS *m/z* 375.3[M+H]⁺; ¹H NMR (丙酮-d₆) δ: 8.22 (dd, *J*=8.7, 1.7Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.2Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, *J*=12.5, 2.0Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.67-1.81 (m, 4H), 未观察到NH质子。

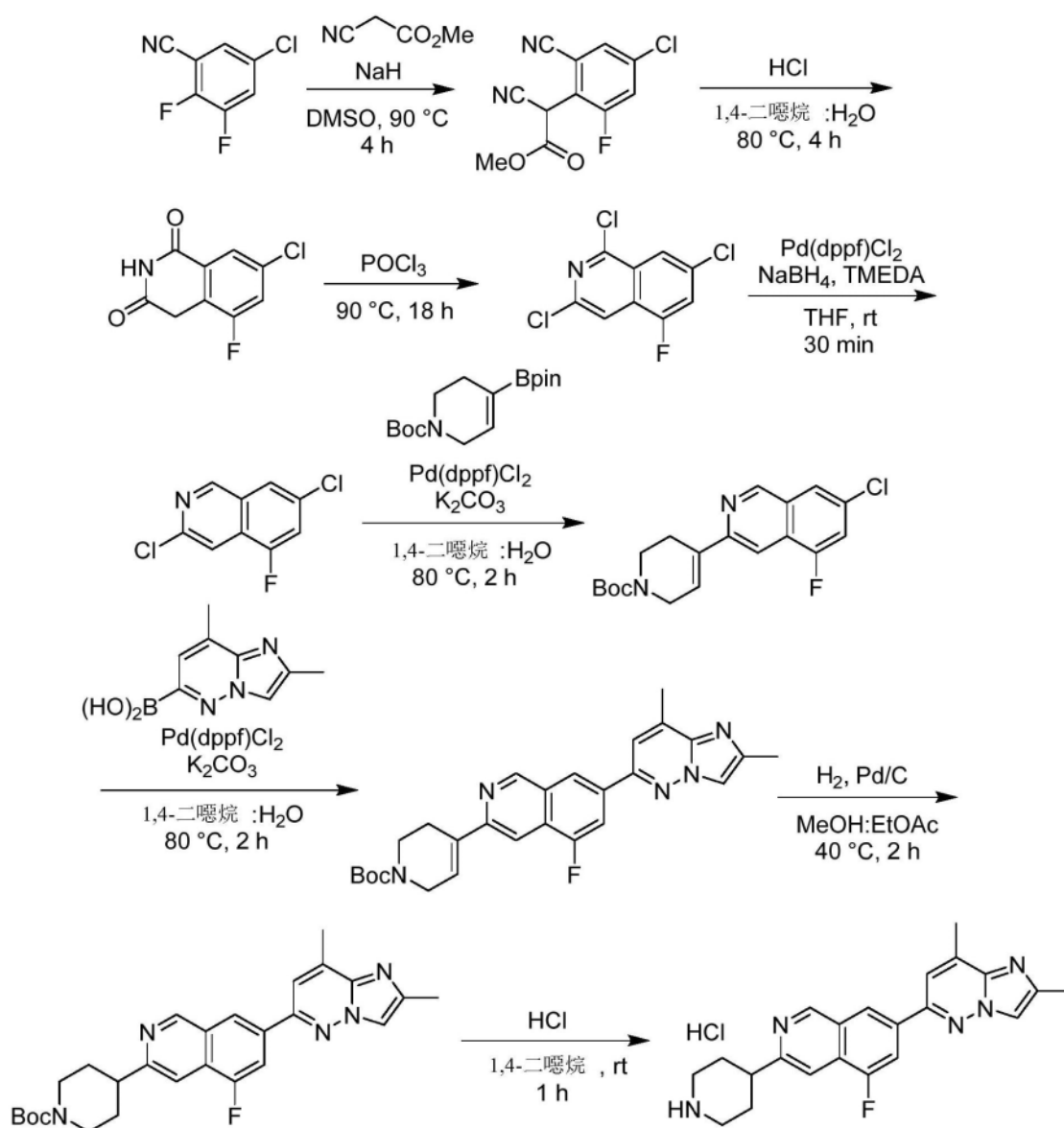
[0539] 利用上文对于实施例5所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤A中所示的起始材料、合适试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

	Cpd	起始材料 and 数据
[0540]	23	起始材料: 6-溴-2-氯异喹啉 MS <i>m/z</i> 358.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.29 - 3.35 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.90 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.84 (m, 2H), 未观察到NH质子。
	30	起始材料: 7-溴-3-氯异喹啉 MS <i>m/z</i> 357.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.32 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.97 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.09 - 3.15 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.87 - 1.93 (m, 2H), 1.69 - 1.78 (m, 2H), 未观察到NH质子。

[0541] 实施例6

[0542] 化合物72的制备

[0543]



[0544] 步骤A:在0℃下,将氰乙酸甲酯(5.71g,57.6mmol)添加至DMSO(30mL)和NaH(60质量%)在矿物油(2.3g,57.6mmol)中的混合物。将混合物在0℃下搅拌15min。将DMSO(5mL)中的5-氯-2,3-二氟-苯甲腈(5.0g,28.8mmol)添加至混合物。将混合物在室温下搅拌30min,然后加热至90℃,保持4h。将混合物冷却至室温,并且用H₂O(200mL)、盐水(100mL)和EtOAc(200mL)稀释。形成析出物,并通过真空过滤进行收集。固体用H₂O洗涤,干燥,以得到黄褐色粉末的2-(4-氯-2-氰基-6-氟-苯基)-2-氰基-乙酸甲酯(6g,82%)。MS m/z 251.1,253.1 [M-H]⁻。

[0545] 步骤B:将2-(4-氯-2-氰基-6-氟-苯基)-2-氰基-乙酸甲酯(5.5g,22mmol)与水性浓HCl(40mL)和1,4-二噁烷(20mL)组合。将混合物在80℃下加热4h。将混合物冷却至室温,并过滤。固体用H₂O和CH₃CN洗涤,然后干燥,以得到呈灰白色固体的7-氯-5-氟-4H-异喹啉-1,3-二酮(3.0g,65%)。MS m/z 214.1,216.1 [M+H]⁺。

[0546] 步骤C:将7-氯-5-氟-4H-异喹啉-1,3-二酮(3.0g,14.0mmol)与POCl₃(20mL,212mmol)组合。将混合物在110℃下加热2h,然后在90℃下过夜。将混合物冷却至室温,然后在剧烈搅拌下倾倒至冰上。固体材料通过真空过滤进行收集,干燥,并且在硅胶上色谱分

离,用CH₂Cl₂洗脱,以得到呈白色粉末的1,3,7-三氯-5-氟-异喹啉(1.3g,37%)。MS m/z 250.2,252.2,254.2[M+H]⁺。

[0547] 步骤D:将1,3,7-三氯-5-氟-异喹啉(1.3g,5.2mmol)与[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)和二氯甲烷的络合物(210mg,0.26mmol)、TMEDA(0.77mL,5.2mmol)和THF(20mL)组合。向混合物中,添加硼氢化钠(378mg,10mmol)。将混合物在室温下搅拌30min,然后在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~10%的EtOAc洗脱,以得到呈白色固体的3,7-二氯-5-氟-异喹啉(870mg,78%)。

[0548] MS m/z 216.2,218.2,220.2[M+H]⁺; ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:9.26(m,1H),8.16(m,1H),8.00(s,1H),7.72(dd,J=9.8,1.9Hz,1H)。

[0549] 步骤E:将3,7-二氯-5-氟-异喹啉(432mg,2.0mmol)与N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯(610mg,2.4mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(50mg,0.06mmol)、1,4-二噁烷(6mL)和水性1M K₂CO₃(4mL,4mmol)组合。将混合物在80℃下搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~30%的EtOAc洗脱,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(7-氯-5-氟-3-异喹啉基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(370mg,51%)。MS m/z 362.2,364.2[M+H]⁺。

[0550] 步骤F:将6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(62mg,0.28mmol,根据实施例11的过程制备)与KOAc(83mg,0.85mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(23mg,0.03mmol)、联(频那醇合)二硼(91mg,0.36mmol)和1,4-二噁烷(1.5mL)组合。将混合物在100℃,在N₂条件下搅拌2h。向混合物添加1M K₂CO₃(aq)(0.75mL,0.75mmol),随后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(11mg,0.014mmol)和叔丁基4-(7-氯-5-氟-3-异喹啉基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(100mg,0.28mmol)。将混合物在80℃,在N₂条件下搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的10%~100%的EtOAc洗脱,然后用EtOAc中的5%的MeOH洗脱,以得到呈白色固体的叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-异喹啉基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(90mg,69%)。MS m/z 474.5[M+H]⁺。

[0551] 步骤G:将叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-异喹啉基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(90mg,0.19mmol)与MeOH(3mL)中的10%的Pd/C(20mg)组合。将混合物在40℃,在H₂(1atm)下搅拌2h。混合物通过注射器过滤器进行过滤。将滤液浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的40%~100%的EtOAc洗脱,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-异喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(52mg,57%)。MS m/z 476.3[M+H]⁺。

[0552] 步骤H:将叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-异喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(52mg,0.11mmol)与1,4-二噁烷中的4N HCl(2mL,8mmol)组合。搅拌混合物,并在室温下进行超声处理。1h之后,移除挥发物。将残余物悬浮于CH₃CN中,经超声处理并过滤。将固体干燥,以得到呈黄色固体的7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(4-哌啶基)异喹啉盐酸盐(36mg,46%)。

[0553] MS m/z 376.5[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:9.58(s,1H),9.14-9.22(br,1H),8.96-

9.05 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48-8.53 (m, 2H), 8.34 (dd, $J=11.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.07-2.17 (m, 4H) .。

[0554] 利用上文对于实施例6所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换步骤F中的适当的硼酸、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

[0555]	Cpd	数据
	71	MS m/z 375.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.58 (s, 1H), 9.12 - 9.20 (br, 1H), 8.89 - 8.98 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.43 - 8.48 (m, 2H), 8.34 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.39 - 3.46 (m, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.05 - 2.20 (m, 4H)。

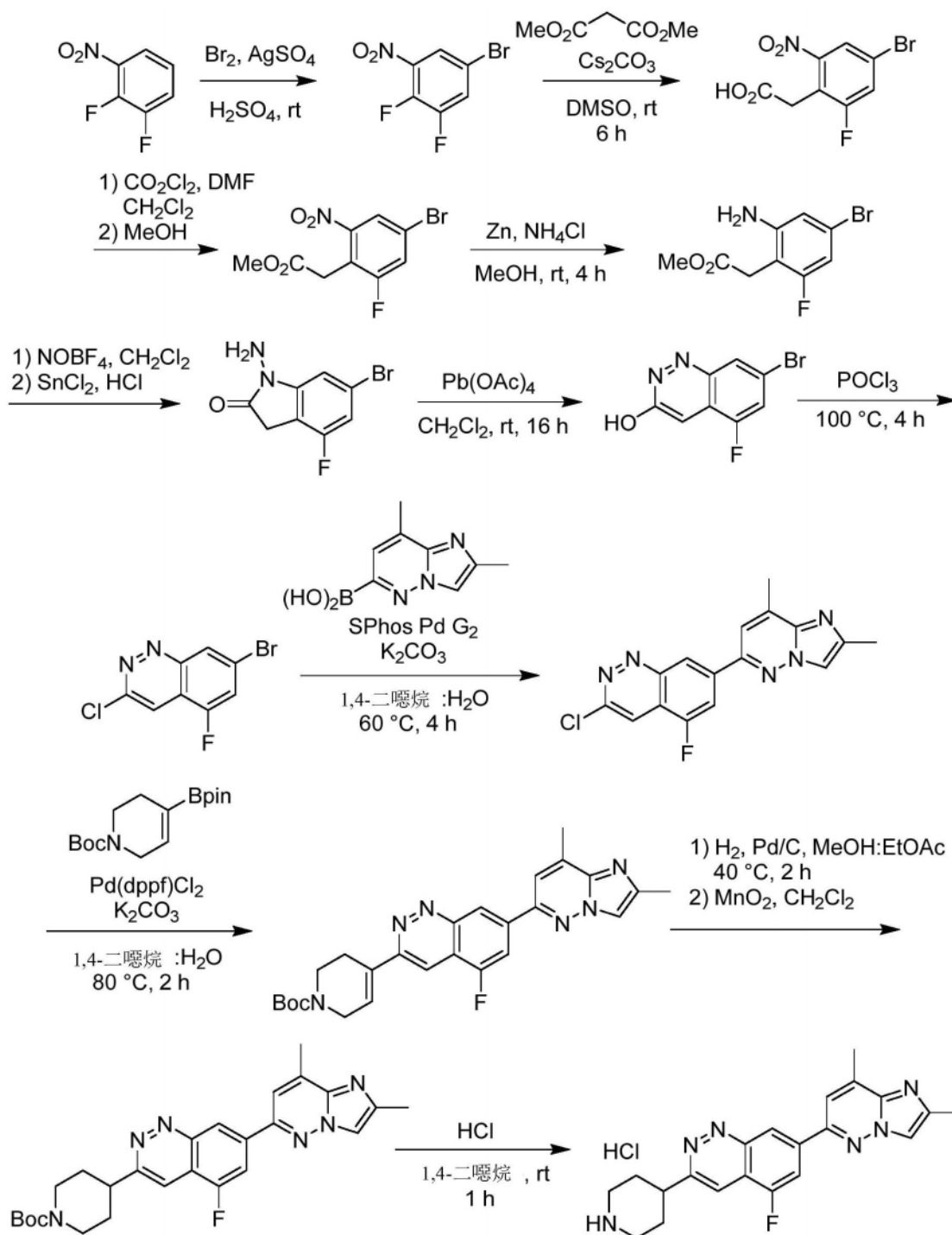
[0556] 利用上文对于实施例6步骤E至步骤H所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换步骤E中的适当的起始材料、步骤F中的适当的硼酸、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

[0557]	Cpd	起始材料 and 数据
	1	起始材料: 6-溴-2-氯异喹啉 MS m/z 343.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.75-8.80 (br, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 - 8.50 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 2H), 8.07 - 8.10 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.42 - 3.48 (m, 2H), 3.05 - 3.14 (m, 3H), 2.07-2.12 (m, 2H), 1.87 - 1.95 (m, 2H)。
	10	起始材料: 6-溴-2-氯异喹啉 MS m/z 344.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.67 (s, 1H), 9.03-9.12 (br, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 - 8.47 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 7.71 - 7.74 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.40 - 3.44 (m, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 3H), 1.98- 2.09 (m, 4H)。

[0558] 实施例7

[0559] 化合物74的制备

[0560]



[0561] 步骤A: 将1,2-二氟-3-硝基-苯 (23g, 145mmol) 与 H_2SO_4 (150mL) 中的 Ag_2SO_4 (45.2g, 145mmol) 组合。将混合物在室温下搅拌5min。向混合物中添加 Br_2 (11.2mL, 217mmol)。将混合物在室温下搅拌16h, 然后倾倒入冰水 (800mL) 中。混合物用 Et_2O ($3 \times 500\text{mL}$) 进行萃取。将组合的有机物干燥、过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的10% ~ 30% 的 CH_2Cl_2 洗脱, 以得到呈白色晶状固体的5-溴-1,2-二氟-3-硝基-苯 (18.8g, 55%)。

[0562] ^1H NMR (丙酮- d_6) δ : 8.20 (ddd, $J=5.8, 2.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (ddd, $J=9.2, 6.5, 2.2\text{Hz}$, 1H)。

[0563] 步骤B: 将5-溴-1,2-二氟-3-硝基-苯 (15g, 63mmol)、丙二酸二甲酯 (12.5g,

95mmol)、 Cs_2CO_3 (41.1g, 126mmol) 和DMF (63mL) 在室温下搅拌6h。将反应混合物在水性1M HCl和EtOAc之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残余物与AcOH (30mL) 和浓HCl (30mL) 组合, 并在110℃下加热16h。将混合物用 H_2O 稀释以形成沉淀物。固体通过真空过滤进行收集, 用 H_2O 洗涤, 用1:1己烷/醚洗涤, 干燥, 以得到呈白色固体的2-(4-溴-2-氟-6-硝基-苯基) 乙酸 (14.5g, 83%)。

[0564] ^1H NMR (丙酮- d_6) δ : 11.28 (br s, 1H), 8.16 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=9.0$, 1.5Hz, 1H), 4.06 (s, 2H)。

[0565] 步骤C: 将2-(4-溴-2-氟-6-硝基-苯基) 乙酸 (14.5g, 52mmol) 悬浮于 CH_2Cl_2 (250mL) 中。将草酰氯 (7mL, 79mmol) 添加至混合物中, 随后添加DMF (0.1mL, 1mmol)。将混合物在室温下搅拌1h, 然后在0℃下逐滴添加至MeOH。在真空条件下移除挥发物, 以得到呈灰白色固体的2-(4-溴-2-氟-6-硝基-苯基) 乙酸甲酯 (15g, 98%)。

[0566] ^1H NMR (丙酮- d_6) δ : 8.16 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=9.0$, 1.5Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0567] 步骤D: 将2-(4-溴-2-氟-6-硝基-苯基) 乙酸甲酯 (15g, 51mmol) 悬浮于0℃的MeOH (200mL) 和 NH_4Cl (55g, 1.03mol) 的混合物中。添加一份的锌粉末 (16.8g, 257mmol)。将混合物在室温下搅拌4h, 然后通过Celite过滤。将滤液浓缩, 然后在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈白色固体的2-(2-氨基-4-溴-6-氟-苯基) 乙酸甲酯 (12.6g, 94%)。MS m/z 262.0, 264.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0568] 步骤E: 将2-(2-氨基-4-溴-6-氟-苯基) 乙酸甲酯 (12.6g, 48mmol) 悬浮于0℃的 CH_2Cl_2 (150mL) 中。将一份的四氟硼酸亚硝酸盐 (8.4g, 72mmol) 添加至混合物。将混合物在0℃下搅拌1h。在0℃, 将混合物直接地添加至剧烈搅拌的 SnCl_2 二水合物 (43.8g, 194mmol) 在浓HCl (200mL) 中的混合物。在搅拌的同时, 使混合物缓慢升温至室温。24h之后, 过滤混合物。固体用 H_2O 和醚洗涤, 然后干燥, 以得到呈白色固体的1-氨基-6-溴-4-氟-吡啶-2-酮 (9.0g, 76%)。MS m/z 244.9, 246.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0569] 步骤F: 将1-氨基-6-溴-4-氟-吡啶-2-酮 (9.0g, 37mmol) 悬浮于0℃的 CH_2Cl_2 (500mL) 中。将一份的 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (22.8g, 51.4mmol) 添加至混合物。将混合物在室温下搅拌16h。将MeOH (50mL) 添加至混合物, 混合物通过硅胶垫进行洗脱。将滤液浓缩并且在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的0~100%的EtOAc洗脱, 以得到呈黄色粉末的7-溴-5-氟-噌啉-3-醇 (3.5g, 39%)。MS m/z 241.1, 243.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0570] 步骤G: 将7-溴-5-氟-噌啉-3-醇 (3.5g, 14.0mmol) 悬浮于 POCl_3 (28mL, 300mmol) 中。将混合物在密封管中在100℃搅拌4h。将混合物冷却至室温, 并且在冰上淬灭。冰水用 CH_2Cl_2 (2X) 进行萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的0~10%的EtOAc洗脱, 以得到呈灰白色粉末的7-溴-3-氯-5-氟噌啉 (2.6g, 69%)。MS m/z 261.1, 263.1, 265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0571] 步骤H: 将7-溴-3-氯-5-氟噌啉 (785mg, 3.00mmol) 与(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 硼酸 (3.6mmol, 根据实施例11的过程制备)、氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基) 钯(II) (108mg, 0.15mmol)、1,4-二噁烷和水性1M K_2CO_3 (10mL, 10mmol) 组合。将混合物在50℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配, 然后通过Celite过滤。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷

中的40%~100%的EtOAc洗脱,然后用EtOAc中的5%的MeOH洗脱,以得到呈棕黄色固体的3-氯-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噌啉(605mg,62%)。MS m/z 328.2, 330.2[M+H]⁺。

[0572] 步骤I:将3-氯-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噌啉(400mg, 1.2mmol)与1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(50mg, 0.06mmol)、N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯(462mg, 1.47mmol)、1,4-二噁烷(6mL)和水性1M K₂CO₃(3mL, 3.0mmol)组合。将混合物在80℃下搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的40%~100%的EtOAc洗脱,然后用EtOAc中的5%的MeOH洗脱,以得到呈棕黄色固体的叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噌啉-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(430mg, 74%)。MS m/z 475.5[M+H]⁺。

[0573] 步骤J:将叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噌啉-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(430mg, 0.91mmol)与MeOH:EtOAc(1:1)(25mL)中的10%的Pd/C(500mg)组合。将混合物在40℃,在H₂(1atm)下搅拌3h。混合物通过注射器过滤器进行过滤,并且将滤液浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂(2mL)中。将MnO₂(20当量)添加至溶液。将混合物在室温下搅拌30min,然后通过Celite过滤。将滤液浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的40%~100%的EtOAc洗脱,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯(200mg, 46%)。MS m/z 477.5[M+H]⁺。

[0574] 步骤K:将叔丁基4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯(200mg, 0.42mmol)与1,4-二噁烷中的4N HCl(1mL, 4mmol)组合。将混合物在室温下搅拌1h。用N₂气流移除挥发物。将残余物悬浮于CH₃CN中,经声波处理并过滤。将固体干燥,以得到呈灰白色固体的7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(4-哌啶基)噌啉盐酸盐(190mg, 定量)。

[0575] MS m/z 377.3[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 9.13(s, 1H), 8.84(br, 1H), 8.58(br, 1H), 8.32-8.41(m, 3H), 8.20(s, 1H), 3.55-3.62(m, 1H), 3.47-3.53(m, 2H), 3.11-3.20(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.16-2.30(m, 4H)。

[0576] 利用上文对于实施例7所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤H或步骤I中的适当的硼酸或硼酸等同物、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
73	MS m/z 376.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ :9.02 - 9.10 (br, 1H), 8.75 - 8.84 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 11.4, 1.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.43 - 3.50 (m, 2H), 3.08 - 3.18 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.18 - 2.28(m, 4H)。
84	MS m/z 359.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.26 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 3H), 2.45 - 2.55 (m, 2H - 与残余的溶剂峰重叠), 2.88 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.30 - 2.50 (m, 4H)。未观察到 NH 质子。
[0577] 87	MS m/z 405.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40-8.45 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.91 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.79 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.38 - 2.50 (m, 2H), 2.24 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 14 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6 Hz, 3H)。未观察到 NH 和 HCl 质子。
90	MS m/z 405.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :8.88 (s, 1H), 8.28 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.48 (tt, J = 10, 3 Hz, 1H), 2.98 - 3.04 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.13 (d, J = 15 Hz, 2H), 1.55 (q, J = 12 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H)。未观察到 NH 质子。
129	MS m/z 391.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :8.96 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 11 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.60 - 3.71 (m, 2H), 3.37 - 3.52 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.42 - 2.55 (m, 5H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 2.05 - 2.30 (m, 3H), 未观察到 NH 质子。
130	MS m/z 433.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :8.91 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 11, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.16 - 3.20 (m, 1H), 2.95 - 3.02 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.07 - 2.16 (m, 2H), 1.89 (pentet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.46 - 1.60 (m, 3H), 1.00 - 1.08 (m, 6H)。未观察到 NH 质子。
143	MS m/z 363.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.24 (septet, J = 7.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 2.70 - 2.78 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.45 - 2.52 (m, 1H), 未观察到 NH 质子。
[0578] 169	MS m/z 403.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.12 (d, J = 15 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60 - 2.70 (m, 5H), 1.96 (m, 2H), 1.80 - 1.84 (m, 2H)。
210	MS m/z 362.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.76 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.83 - 8.86 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.64 (m, 2H), 3.23 - 3.31 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.28 - 2.35 (m, 2H), 2.07 - 2.18 (m, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
216	MS m/z 377.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d) δ :9.15 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.44 (br d, J = 10.8 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 3.83 - 3.45 (m, 5 H), 2.86 (s, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 2.33 - 2.42 (m, 1 H) 2.02 - 2.19 (m, 3 H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。

[0579] 用于步骤H或步骤I的硼酸或硼酸等同物根据下述过程来制备:

[0580] 实施例7-1外消旋-(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯和外消旋-(2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯

[0581] 步骤A:将3-氧代戊二酸(20.5g,140mmol)和乙醛(15.7mL,279mmol)悬浮于 H_2O (50mL)中。将混合物在室温下用强搅拌棒搅拌10min。然后将混合物在冰浴中冷却。逐滴添加苄胺(15.3mL,140mmol)。混合物变粘稠。搅拌在室温下持续5天。添加水性6N HCl。将混合物在室温下搅拌1h。然后用水性 K_2CO_3 将混合物变为碱性,并且用 CH_2Cl_2 洗涤3次。有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在真空条件下浓缩。通过硅胶色谱法(己烷中的10%~20%的EtOAc)的

纯化,得到6.6g (17%总得率)的外消旋-(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-酮和(2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-酮的混合物。这两种组分易于彼此互相转化。

[0582] 步骤B:将大致2:3比率的外消旋-(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-酮和(2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基哌啶-4-酮(4.45g,18.4mmol)在-78℃下溶解于THF(12.8mL)中。逐滴添加NaHMDS(THF中2M,13.1mL,26.2mmol)。将混合物在-78℃下搅拌3h。将一份N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(9.25g,25.9mmol)添加至混合物。在15h内,将混合物缓慢地升温至室温。在真空下,从混合物中移除THF。产物混合物用CH₂Cl₂进行稀释,并且通过硅胶柱塞进行过滤以移除固体杂质。将滤液在真空下浓缩。将残余物溶解于EtOAc中。将该溶液用稀释水性NaOH(大约800mL)洗涤,然后用盐水洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。残余物通过硅胶色谱法(己烷中的50%~100%的CH₂Cl₂)进行纯化,从而得到作为较高Rf组分的反式异构体外消旋-(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(1.5g,23%)。¹H NMR(丙酮-d₄) δ:7.37-7.40(m,2H),7.30-7.35(m,2H),7.22-7.27(m,1H),5.87(s,1H),3.76(d,J=14.5Hz,1H),3.58(d,J=14.5Hz,1H),3.30-3.42(m,2H),2.41-2.50(m,1H),2.24-2.30(m,1H),1.20-1.25(m,6H)。收集作为较低Rf组分的顺式异构体外消旋-(2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(2.1g,33%)。

[0583] ¹H NMR(丙酮-d₄) δ:7.37-7.40(m,2H),7.30-7.35(m,2H),7.20-7.25(m,1H),5.85(s,1H),3.87(d,J=16Hz,1H),3.82(d,J=16Hz,1H),3.50-3.57(m,1H),3.16-3.22(m,1H),2.49-2.57(m,1H),2.24-2.30(m,1H),1.22(d,J=7Hz,3H),1.17(d,J=6.5Hz,3H)。

[0584] 实施例7-2(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

[0585] 将乙酸钾在180℃,在Ar下干燥30min,然后冷却至室温。向固体添加外消旋-(2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(1.5g,4.3mmol,根据实施例36所制备)、Pd(dppf)Cl₂(146mg,0.175mmol)、dppf(110mg,0.19mmol)、联(频那醇合)二硼(1.2g,4.7mmol)和1,4-二噁烷(14.5mL)。将混合物在80℃下加热15h。然后将反应混合物在EtOAc中稀释,并通过Celite进行过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物溶解于EtOAc中,并用800mL的稀释水性NaHCO₃和盐水洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物溶解于醚中,并通过Celite进行过滤,以移除棕色不溶杂质。将滤液浓缩,以得到呈粗制黑油的(2S,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(1.43g,80%纯度,81%得率)。

[0586] ¹H NMR(丙酮-d₄) δ:7.40-7.45(m,2H),7.25-7.32(m,2H),7.16-7.21(m,1H),6.31(s,1H),3.80(m,2H),3.20-3.28(m,1H),2.73-2.79(m,1H),2.12-2.19(m,1H),1.90-1.98(m,1H),1.35(s,12H),1.22(d,J=5.5Hz,3H),1.00(d,J=6.5Hz,3H)。

[0587] 实施例7-3(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶由外消旋-(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯,根据实施例7-2来制备。

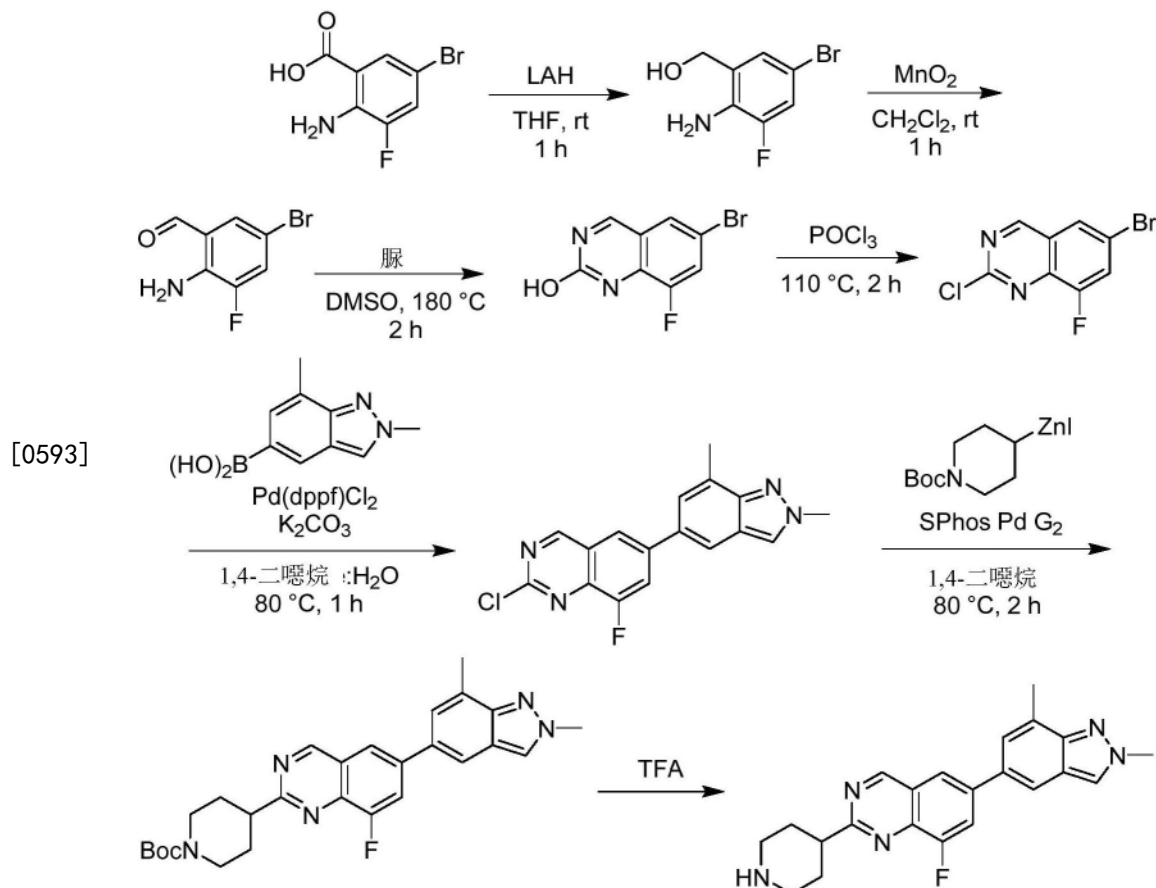
[0588] ¹H NMR(丙酮-d₄) δ:7.40-7.45(m,2H),7.25-7.32(m,2H),7.16-7.21(m,1H),6.38(s,1H),3.62(m,2H),3.12-3.21(br s,1H),3.00-3.08(m,1H),2.12-2.21(m,1H),1.90-1.98(m,1H),1.27(s,12H),1.22(m,6H)。

[0589] 实施例7-4 (2R,6R) -1-苄基-2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶通过替换实施例7-1的步骤A中的适当乙醛来制备。

[0590] ^1H NMR (丙酮- d_4) δ : 7.40-7.45 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.12-3.21 (br s, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (m, 6H)。

[0591] 实施例8

[0592] 化合物34的制备



[0594] 步骤A: 将2-氨基-5-溴-3-氟-苯甲酸 (1.0g, 4.27mmol) 溶解于THF (20mL) 中。在0℃, 向溶液添加LAH (8.5mL, 8.5mmol, THF中1.0M)。将混合物升温至室温。在1h之后, 将混合物用0℃的水性2N NaOH进行淬灭。在剧烈搅拌30min之后, 将混合物经Celite过滤。将滤饼用THF和MeOH洗涤。将组合的滤液浓缩, 以得到 (2-氨基-5-溴-3-氟-苯基) 甲醇 (900mg, 96%)。MS m/z 220.2, 222.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0595] 步骤B: 将 (2-氨基-5-溴-3-氟-苯基) 甲醇 (900mg, 4.09mmol) 与 CH_2Cl_2 (20mL) 中的 MnO_2 (6.9g, 79mmol) 组合。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物经Celite过滤。将滤液浓缩, 以得到2-氨基-5-溴-3-氟-苯甲醛 (650mg, 73%)。MS m/z 218.1, 220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0596] 步骤C: 将2-氨基-5-溴-3-氟-苯甲醛 (650mg, 3.0mmol) 与脲 (3.6g, 60mmol) 和DMSO (3mL) 组合。将混合物在180℃搅拌2h。将混合物冷却至室温, 此后添加 H_2O (10mL)。收集析出物, 用 H_2O 洗涤并干燥, 以得到6-溴-8-氟-喹唑啉-2-醇 (615mg, 85%)。MS m/z 243.1, 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0597] 步骤D: 将6-溴-8-氟-喹唑啉-2-醇 (615mg, 2.53mmol) 与 POCl_3 (5mL, 53mmol) 组合。

将混合物在110℃搅拌2h。将混合物冷却至室温并倾倒入冰上。在剧烈搅拌15min之后,收集固体,干燥,在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~20%的EtOAc洗脱,以得到6-溴-2-氯-8-氟喹唑啉(345mg,52%)。MS *m/z* 261.1,263.1,265.1[M+H]⁺。

[0598] 步骤E至步骤G:遵循与实施例5所述过程(步骤A至步骤C)类似的过程,将6-溴-2-氯-8-氟喹唑啉转化为6-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹唑啉盐酸盐。

[0599] MS *m/z* 376.3[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ:9.70(s,1H),8.86-8.93(br,1H),8.54-8.63(br,1H),8.46(s,1H),8.34(d,*J*=1.9Hz,1H),8.32(dd,*J*=12.10,1.9Hz,1H),8.07(s,1H),7.57(s,1H),4.22(s,3H),3.36-3.44(m,3H),3.08-3.16(m,2H),2.61(s,3H),2.22-2.28(m,2H),2.08-2.15(m,2H)。

[0600] 利用上文对于实施例8所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤E中的适当的硼酸、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

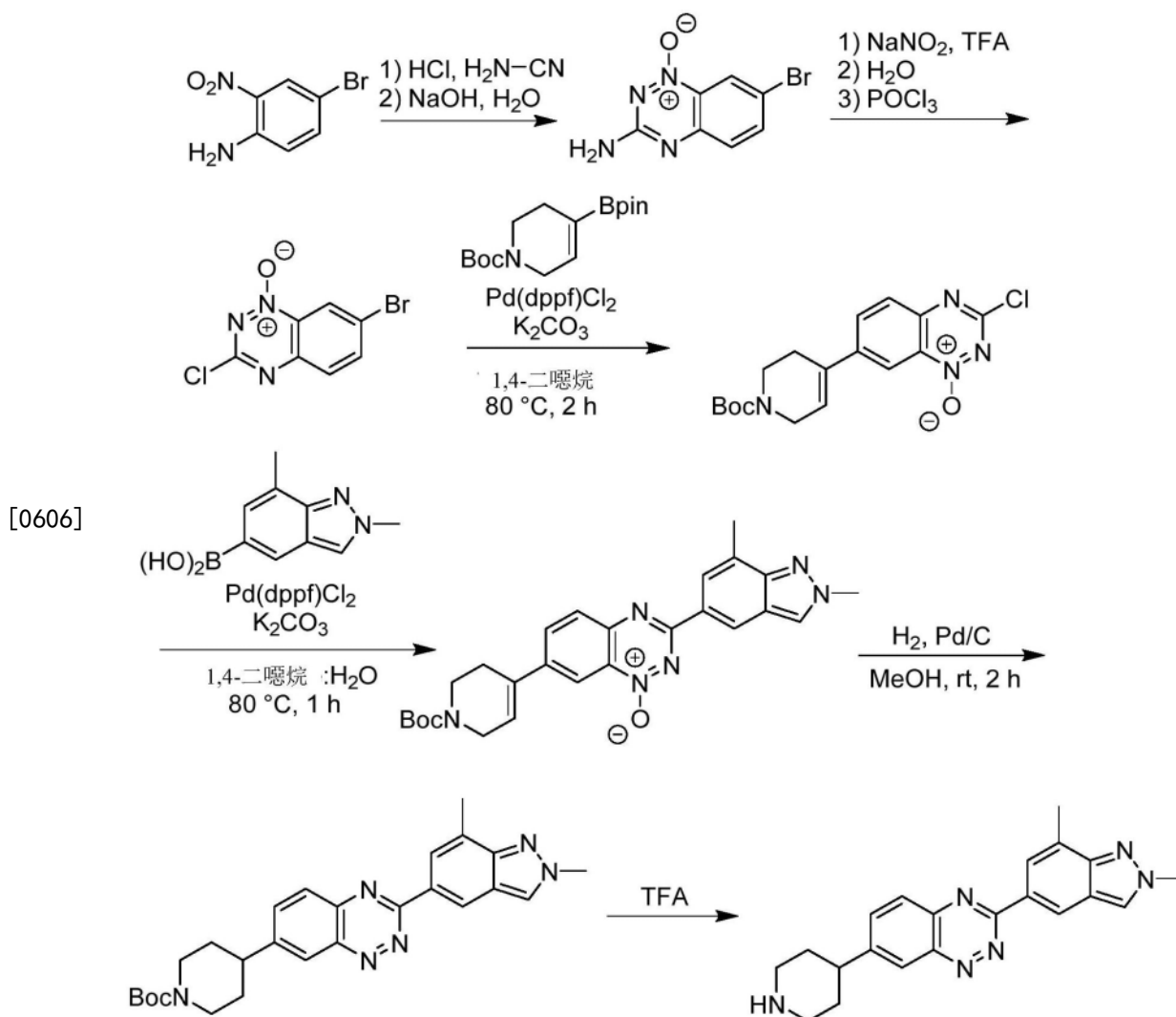
Cpd	数据
[0601]	35 MS <i>m/z</i> 387.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:9.69 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.79 - 8.85 (br, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.49 - 8.55 (br, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 3H), 3.07 - 3.17 (m, 2H), 2.22 - 2.28 (m, 2H), 2.07 - 2.16 (m, 2H)。
	36 MS <i>m/z</i> 380.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:9.69 (s, 1H), 8.73 - 8.79 (br, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.43 - 8.52 (br, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 12.3, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 12.2, 1.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 3H), 3.08 - 3.18 (m, 2H), 2.22 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 2.14 (m, 2H)。
	37 MS <i>m/z</i> 377.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:9.83 (s, 1H), 8.85 - 8.91 (br, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.59 - 8.64 (br, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 12.3, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.39 - 3.47 (m, 3H), 3.08 - 3.18 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.23 - 2.30 (m, 2H), 2.07 - 2.15 (m, 2H)。

[0602] 利用上文对于实施例8所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换所示起始材料、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	起始材料 and 数据
[0603]	38 起始材料: 6-氨基-3-溴-2-氟苯甲酸 MS <i>m/z</i> 376.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ:8.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.58 - 7.61 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.63 - 3.70 (m, 3H), 3.21 - 3.29 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 - 2.40 (m, 4H), 未观察到 NH 质子。
	39 起始材料: 2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸 MS <i>m/z</i> 376.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:8.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.63 - 3.70 (m, 3H), 3.24 - 3.31 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 - 2.45 (m, 4H), 未观察到 NH 质子。

[0604] 实施例9

[0605] 化合物17的制备



[0607] 步骤A: 将4-溴-2-硝基苯胺 (3.7g, 17mmol)、氰胺 (5.72g, 135mmol) 和Et₂O (3mL) 在75mL的管子中组合。将混合物在100℃搅拌30min。将混合物冷却至50℃。向混合物中缓慢地添加水性浓HCl (7.2mL)。将所得混合物在110℃搅拌1h。将反应混合物再次冷却至50℃, 然后添加水性7.5M NaOH (16mL)。将混合物再次加热至110℃, 保持1h。在冷却至室温之后, 将20mL的H₂O添加至混合物。收集固体材料, 用H₂O洗涤并干燥, 以得到7-溴-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-胺 (3.2g, 79%)。MS m/z 240.8, 242.8[M+H]⁺。

[0608] 步骤B: 在室温, 向7-溴-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-胺 (3.2g, 13mmol) 和TFA (25mL) 的溶液中, 小份地添加NaNO₂ (2.76g, 40.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min。向混合物中添加H₂O (75mL), 以形成白色析出物。收集固体, 用H₂O洗涤, 并干燥。将固体与POCl₃ (30mL, 318.6mmol) 组合。将混合物在110℃搅拌2h。在冷却至室温之后, 将混合物在剧烈搅拌下倾倒入冰上。在搅拌10min之后, 添加CH₂Cl₂ (400mL)。收集有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用CH₂Cl₂中的0~10%的EtOAc洗脱, 以得到7-溴-3-氯-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓 (2.37g, 54%)。MS m/z 259.9, 261.9, 264.0[M+H]⁺。

[0609] 步骤C: 将7-溴-3-氯-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓 (520mg, 2.0mmol) 与N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯 (773mg, 2.45mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (80mg, 0.10mmol)、1,4-二噁烷 (10mL) 和水性1M K₂CO₃ (5mL,

5.0mmol) 组合。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的10%~100%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(3-氯-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(540mg,75%)。MS m/z 307.1,309.1[M+H-tBu]⁺(分子电离为M+H-tBu)。

[0610] 步骤D:将叔丁基4-(3-氯-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(72mg,0.20mmol)与2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶(80mg,0.30mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(8mg,0.01mmol)、1,4-二噁烷(1mL)和水性1M K₂CO₃(0.5mL,0.5mmol)组合。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用EtOAc中的5%的MeOH洗脱,以得到叔丁基4-[3-(2,7-二甲基吡啶-5-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(72mg,77%)。MS m/z 473.4[M+H]⁺。

[0611] 步骤E:将叔丁基4-[3-(2,7-二甲基吡啶-5-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(60mg,0.13mmol)与10%的Pd/C(10mg)和MeOH(3mL)组合。将混合物在30℃,在H₂(1atm)下搅拌2h。混合物通过0.2μm注射器过滤器进行过滤,以得到叔丁基4-[3-(2,7-二甲基吡啶-5-基)-1,2,4-苯并三嗪-7-基]吡啶-1-羧酸酯(58mg,99%)。MS m/z 459.4[M+H]⁺。

[0612] 步骤F:将叔丁基4-[3-(2,7-二甲基吡啶-5-基)-1,2,4-苯并三嗪-7-基]吡啶-1-羧酸酯(58mg,0.13mmol)溶解于TFA(1mL)中。在20min之后,将挥发物从混合物移除。将残余物在EtOAc和1M K₂CO₃之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH(2N NH₃)洗脱,以得到3-(2,7-二甲基-2H-吡啶-5-基)-7-(吡啶-4-基)苯并[e][1,2,4]三嗪(20mg,44%)。

[0613] MS m/z 359.3[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:9.01(s,1H),8.59(s,1H),8.31(s,1H),8.26(s,1H),8.06-8.12(m,2H),4.24(s,3H),3.11-3.19(m,2H),2.94-3.01(m,1H),2.68-2.76(m,2H),2.64(s,3H),1.88-1.94(m,2H),1.66-1.76(m,2H),未观察到NH质子。

[0614] 利用上文对于实施例9所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤B和/或步骤C中的适当的硼酸、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

[0615]

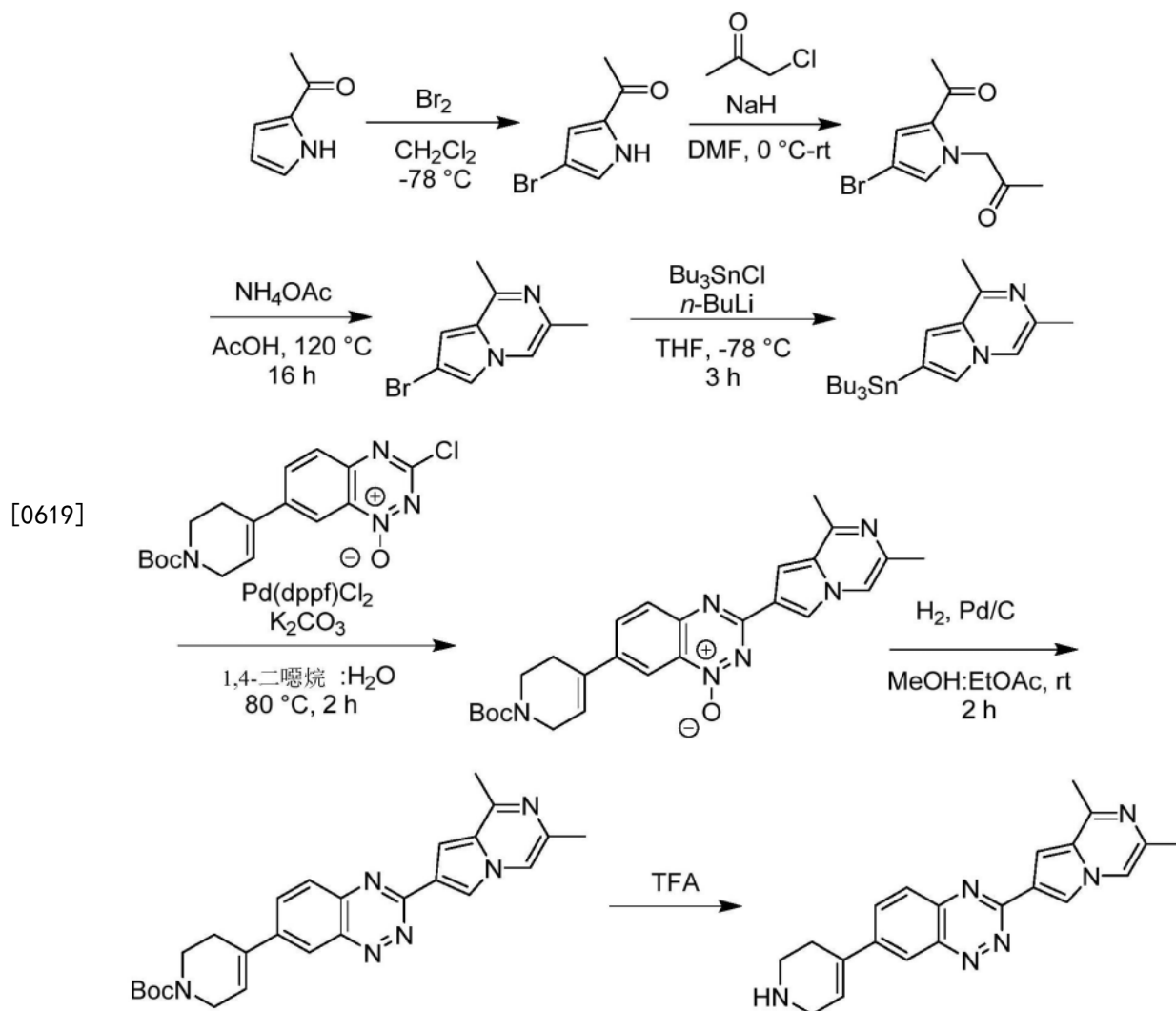
Cpd	数据
25	MS m/z 363.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 13.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.10 - 8.14 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 2.97 - 3.05 (m, 1H), 2.71 - 2.79 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
26	MS m/z 370.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 - 8.17 (m, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.35 - 3.42 (m, 2H), 3.11 - 3.20 (m, 1H), 2.97 - 3.05 (m, 2H), 2.11 - 2.19 (m, 2H), 1.89 - 1.99 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
27	MS m/z 359.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 2H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.94 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 2.09 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。

[0616]

Cpd	数据
43	MS m/z 363.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 - 8.17 (m, 3H), 8.04 (dd, $J = 12.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.09 - 3.15 (m, 2H), 2.94 - 3.01 (m, 1H), 2.66 - 2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.87 - 1.93 (m, 2H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
52	MS m/z 375.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.10 - 3.17 (m, 2H), 2.93 - 2.99 (m, 1H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 1.87 - 1.93 (m, 2H), 1.65 - 1.75 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
56	MS m/z 389.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 10.01 (s, 1H), 8.88 - 8.92 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 2.58 - 2.74 (m, 5H), 2.20 - 2.33 (m, 4H), 2.08 - 2.13 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。

[0617] 实施例10

[0618] 化合物28的制备



[0620] 步骤A: 将1-(1H-吡咯-2-基)乙酮(1.09g, 10.0mmol)溶解于50mL的 CH_2Cl_2 中, 并冷却至 -78°C 。向该溶液中, 逐滴添加 Br_2 (620 μL , 12.1mmol) 在12mL CH_2Cl_2 中的溶液。将反应混合物倾倒入冰上。有机层用水性1M NaOH 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到1-(4-溴-1H-吡咯-2-基)乙酮(1.42g, 76%)。

[0621] ^1H NMR (丙酮- d_6) δ : 11.08 (br s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)。

[0622] 步骤B: 将1-(4-溴-1H-吡咯-2-基)乙酮(1.36g, 7.2mmol)溶解于DMF (15mL) 中, 并冷却至 0°C 。向该溶液中, 添加 NaH (矿物油中的60质量%) (316mg, 7.9mmol)。将混合物升温至室温, 保持30min。逐滴添加氯丙酮(0.6mL, 7mmol)。将混合物在室温搅拌16h。将混合物在 H_2O 和 EtOAc 之间进行分配。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的30%的 EtOAc 洗脱, 以得到呈白色固体的1-(2-乙酰-4-溴-吡咯-1-基)丙-2-酮(1.2mg, 68%)。

[0623] ^1H NMR (丙酮- d_6) δ : 7.13 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[0624] 步骤C: 将1-(2-乙酰-4-溴-吡咯-1-基)丙-2-酮(1.15g, 4.7mmol)、乙酸(40mL)和乙酸铵(7.2g, 93mmol)在 120°C 加热16h。在减压条件下, 移除挥发物。将残余物在水性1M NaOH 和 EtOAc 之间进行分配。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶上进行色

谱分离,用CH₂Cl₂中的10%~50%的EtOAc洗脱,以得到7-溴-1,3-二甲基-吡咯并[1,2-a]吡嗪(975mg,92%)。

[0625] ¹H NMR (丙酮-d₆) δ:7.86 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[0626] 步骤D:将7-溴-1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪(2.0g,8.9mmol)溶解于THF(90mL)中。将溶液冷却至-78℃,此后添加正丁基锂(6.7mL,13.3mmol,环己烷中的2M溶液)。将混合物在-78℃搅拌30min。向混合物中,添加三丁氯锡烷。允许混合物缓慢地升温至0℃。过量的试剂用饱和和水性NH₄Cl进行淬灭。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱,以得到三丁基-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)锡烷(1.3g,30%)。

[0627] ¹H NMR (氯仿-d) δ:7.53 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 6H), 1.30-1.38 (m, 6H), 1.04-1.08 (m, 6H), 0.88-0.94 (m, 9H)。

[0628] 步骤E:将叔丁基4-(3-氯-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(72mg,0.20mmol,根据实施例9步骤C的过程制备)与三丁基-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)锡烷(140mg,0.32mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(12mg,0.015mmol)、1,4-二噁烷(1.5mL)和水性1M K₂CO₃(0.75mL,0.75mmol)组合。将混合物在80℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的50%~100%的EtOAc洗脱,然后用含5%MeOH的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-[3-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(50mg,53%)。MS m/z 473.5[M+H]⁺。

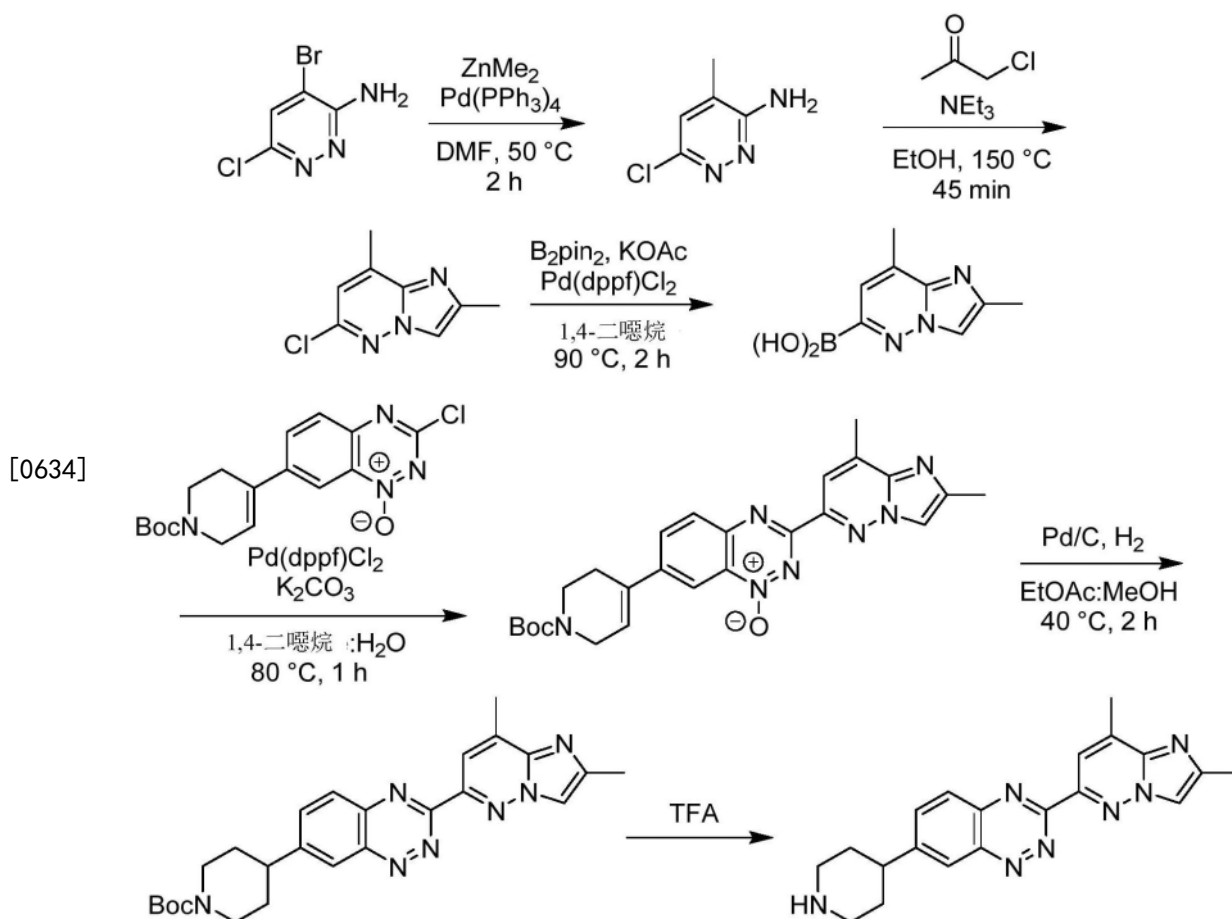
[0629] 步骤F:将叔丁基4-[3-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(30mg,0.06mmol)与EtOAc:MeOH(1:1,2mL)中的10%Pd/C(10mg)组合。将混合物在40℃,在H₂(1atm)下搅拌2h。混合物通过2μm注射器过滤器进行过滤。将滤液浓缩,以得到叔丁基4-(3-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)苯并[e][1,2,4]三嗪-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(25mg,86%)。MS m/z 457.5[M+H]⁺。

[0630] 步骤G:将叔丁基4-[3-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-1,2,4-苯并三嗪-7-基]吡啶-1-羧酸酯(25mg,0.05mmol)溶解于TFA(1mL)中。在15min之后,移除挥发物。将残余物在CH₂Cl₂和水性1M K₂CO₃之间进行分配。将有机层加载于硅胶上,用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH(2NNH₃)洗脱,以得到3-(1,3-二甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯并[e][1,2,4]三嗪(8mg,43%)。

[0631] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ:8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 未观察到NH质子。

[0632] 实施例11

[0633] 化合物44的制备



[0635] 步骤A: 将4-溴-6-氯-哒嗪-3-胺 (5.2g, 25mmol) 与四(三苯基膦) 钯 (0) (700mg, 0.61mmol) 和DMF (50mL) 组合。在室温下, 向混合物中添加己烷中的二甲基锌 (50mL, 50mmol, 1.0M)。将混合物在 50°C 加热2小时, 然后在 70°C 加热1小时。将混合物冷却至 0°C , 并且过量的试剂通过添加 H_2O 进行淬灭。将混合物经Celite过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的0~10%的MeOH洗脱。MS m/z 144.2, 146.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0636] 步骤B: 在100mL的高压烧瓶中, 将6-氯-4-甲基-哒嗪-3-胺 (3.5g, 24mmol) 与乙醇 (40mL)、三乙胺 (8.7mL, 62mmol) 和氯丙酮 (4mL, 49mmol) 组合。将烧瓶密封, 并且在防爆屏蔽后面, 在 150°C 加热45min。将混合物浓缩, 并在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的30%~80%的EtOAc洗脱, 以得到6-氯-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪 (2.2g, 49%)。MS m/z 182.3, 184.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0637] 步骤C: 将6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (54mg, 0.30mmol) 与1,4-二噁烷 (1mL) 中的乙酸钾 (87mg, 0.89mmol)、1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁-二氯化钯(II) 二氯甲烷络合物 (12mg, 0.015mmol) 和联(频那醇合) 二硼 (94mg, 0.37mmol) 混合。将混合物在 95°C , 在 N_2 条件下搅拌2h, 以得到(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 硼酸。MS m/z 192.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。粗制混合物直接用于下一步骤。

[0638] 步骤D: 向步骤C的粗制混合物中, 添加水性1M K_2CO_3 (0.75mL, 0.75mmol)、叔丁基4-(3-氯-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯 (72mg, 0.20mmol, 根据实施例9步骤C的过程制备)、1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁-二氯化钯(II) 二氯甲烷的络合物 (8mg, 0.01mmol)。将混合物在 80°C , 搅拌1小时。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分

配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用 CH_2Cl_2 中的0~80%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-[3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎗-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(69mg,73%)。MS m/z 474.4[M+H]⁺。

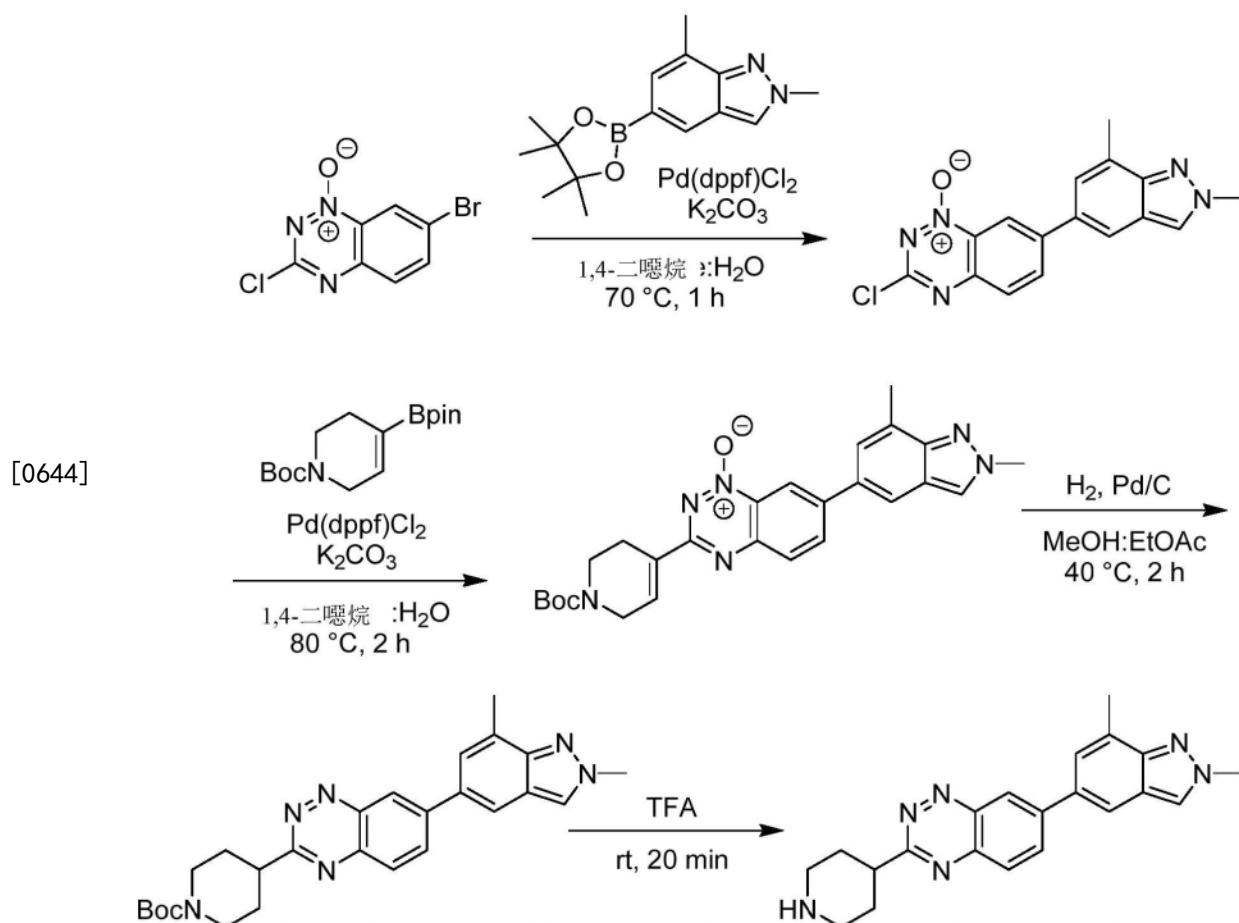
[0639] 步骤E:将叔丁基4-[3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎗-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(69mg,0.15mmol)与MeOH(2mL)中的10% Pd/C(20mg)组合。将混合物在40℃,在 H_2 (1atm)下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液浓缩,并在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的20~100%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-[3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎗-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(69mg,97%)。MS m/z 460.4[M+H]⁺。

[0640] 步骤F:将叔丁基4-[3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎗-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(69mg,0.15mmol)悬浮于1,4-二噁烷(1mL,4mmol)中的4N HCl中。在30min之后,将挥发物移除。将残余物在 CH_2Cl_2 和水性1M K_2CO_3 之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用 CH_2Cl_2 中的0~10% MeOH(2N NH_3)洗脱,以得到3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-(哌啶-4-基)苯并[e][1,2,4]三嗪。

[0641] MS m/z 360.4[M+H]⁺; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ :8.47(s,1H),8.32(s,1H),8.18-8.25(m,2H),8.10(s,1H),3.35-3.40(m,2H),3.15-3.22(m,1H),2.96-3.04(m,2H),2.78(s,3H),2.56(s,3H),2.12-2.18(m,2H),1.89-1.99(m,2H),未观察到NH质子。

[0642] 实施例12

[0643] 化合物16的制备



[0645] 步骤A: 将7-溴-3-氯-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓 (260mg, 1.0mmol, 由实施例9步骤B制备) 与2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-2H-吡唑 (360mg, 1.06mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (45mg, 0.05mmol)、1,4-二噁烷 (5mL) 和水性1M K_2CO_3 (2.5mL) 组合。将混合物在 70°C 搅拌1h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的10%~90% EtOAc洗脱, 以得到3-氯-7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[e][1,2,4]三嗪-1-氧化物 (200mg, 54%)。MS m/z 326.0, 328.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0646] 步骤B: 将3-氯-7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)苯并[e][1,2,4]三嗪-1-氧化物 (200mg, 0.54mmol) 与N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯 (250mg, 0.80mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (40mg, 0.05mmol)、1,4-二噁烷 (3mL) 和水性1M K_2CO_3 (1.5mL, 1.5mmol) 组合。将混合物在 80°C 搅拌2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的10%~100%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基4-[7-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯 (200mg, 78%)。MS m/z 473.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0647] 步骤C: 将叔丁基4-[7-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯 (200mg, 0.085mmol) 与MeOH (5mL) 中的10% Pd/C (40mg) 组合。将混合物在 40°C , 在 H_2 (1atm) 下搅拌2h。混合物通过 $2\mu\text{m}$ 注射器过滤器进行过滤。将滤液浓缩, 并在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的10~100%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基4-

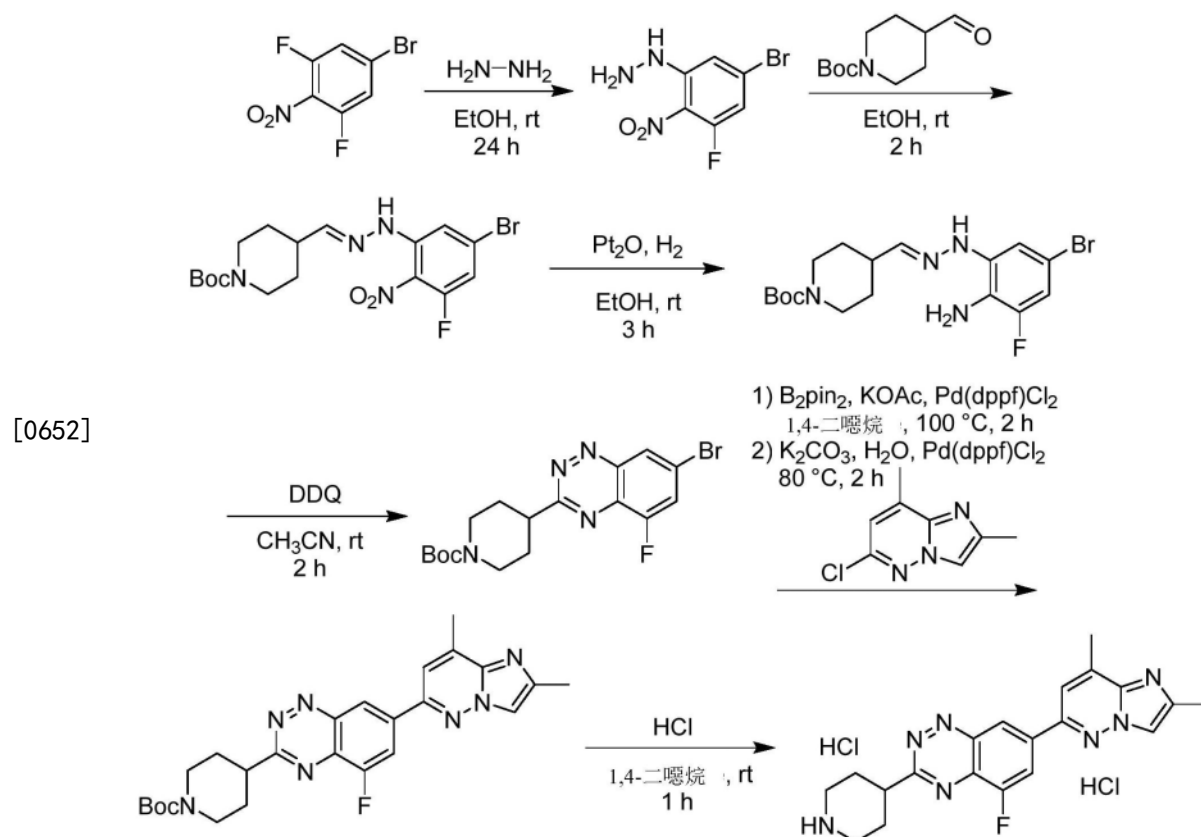
[7-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,2,4-苯并三嗪-3-基]哌啶-1-羧酸酯(100mg, 50%)。MS m/z 459.1 $[M+H]^+$ 。

[0648] 步骤D: 将叔丁基4-[7-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-1,2,4-苯并三嗪-3-基]哌啶-1-羧酸酯(50mg, 0.11mmol) 溶解于TFA(1mL) 中。在20min之后, 将挥发物从反应混合物移除。将残余物在 CH_2Cl_2 和水性1M K_2CO_3 之间进行分配。将有机层直接加载至硅胶上, 用 CH_2Cl_2 中的0~10%的MeOH(2N NH_3) 洗脱, 以得到7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基) 苯并[e][1,2,4]三嗪(30mg, 77%)。

[0649] MS m/z 359.1 $[M+H]^+$; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8.77 (d, $J=2.5Hz$, 1H), 8.56 (dd, $J=9.0, 1.9Hz$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 未观察到NH质子。

[0650] 实施例13

[0651] 化合物46的制备



[0653] 步骤A: 将5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(9.52g, 40.0mmol) 溶解于EtOH(50mL) 中。向溶液, 添加一水合肼(16.6mL, 160mmol)。将溶液在室温搅拌24h。将混合物在减压下浓缩。将残余物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~30%的EtOAc洗脱, 以得到(5-溴-3-氟-2-硝基苯基) 肼(8.5g, 85%)。MS m/z 250.2, 252.2 $[M+H]^+$ 。

[0654] 步骤B: 将(5-溴-3-氟-2-硝基苯基) 肼(1.25g, 5.0mmol) 和叔丁基4-甲酰基哌啶-1-羧酸酯(3.2g, 15mmol) 在EtOH(25mL) 中组合。将混合物在室温搅拌2h。将混合物在减压下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的0~20%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基

(E)-4-((2-(5-溴-3-氟-2-硝苯基)亚肼基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(2.2g, 99%)。MS m/z 443.1, 445.4[M-H]⁻。

[0655] 步骤C: 将叔丁基(E)-4-((2-(5-溴-3-氟-2-硝苯基)亚肼基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(2.2g, 4.9mmol)悬浮于具有PtO₂(100mg, 0.4402mmol)的EtOH(50mL)中。将混合物在室温, 在H₂(1atm, 球囊)下搅拌3h。将反应混合物经Celite过滤。将滤液在减压条件下进行浓缩, 以得到叔丁基(E)-4-((2-(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)亚肼基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(2.03g, 98%)。MS m/z 413.3, 415.3[M-H]⁻。

[0656] 步骤D: 将叔丁基4-(7-溴-5-氟-1,2,3,4-四氢-1,2,4-苯并三嗪-3-基)哌啶-1-羧酸酯(2.03g, 4.9mmol)溶解于CH₃CN(40mL, 765mmol)中。向混合物中, 添加2,3-二氯-5,6-二氰-1,4-苯醌(3.41g, 15.0mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将混合物在减压条件下浓缩。将残余物悬浮于CH₂Cl₂中并过滤。将滤液浓缩, 并在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~30%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基4-(7-溴-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪-3-基)哌啶-1-羧酸酯(805mg, 39%)。MS m/z 411.2, 413.2[M+H]⁺。

[0657] 步骤E: 将叔丁基4-(7-溴-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪-3-基)哌啶-1-羧酸酯(500mg, 1.22mmol)与KOAc(358mg, 3.65mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(100mg, 0.12mmol)、联(频那醇合)二硼(386mg, 1.52mmol)和1,4-二噁烷(3mL)组合。将混合物在100℃搅拌2h。在将混合物冷却至室温之后, 添加水性1M K₂CO₃(1.5mL, 1.5mmol)、6-氯-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(270mg, 1.22mmol, 根据实施例11的过程制备)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(100mg, 0.12mmol)。将混合物在80℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的20%~80%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基4-(7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪-3-基)哌啶-1-羧酸酯(550mg, 94%)。MS m/z 478.6[M+H]⁺。

[0658] 步骤F: 将叔丁基4-(7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪-3-基)哌啶-1-羧酸酯(67mg, 0.14mmol)悬浮于1,4-二噁烷(2mL, 8mmol)中的4N HCl中。将混合物剧烈搅拌1h。收集固体, 用CH₃CN洗涤并干燥, 以得到7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)苯并[e][1,2,4]三嗪盐酸盐(46mg, 73%)。

[0659] MS m/z 378.3[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ: 9.24(s, 1H), 8.68(d, J=10.6Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.44(s, 1H), 3.91(m, 1H), 3.59-3.67(m, 2H), 3.34-3.42(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.53-2.61(m, 2H), 2.32-2.43(m, 2H), 未观察到NH质子。

[0660] 利用上文对于实施例13所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换步骤E中的适当的芳基卤化物、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

[0661]

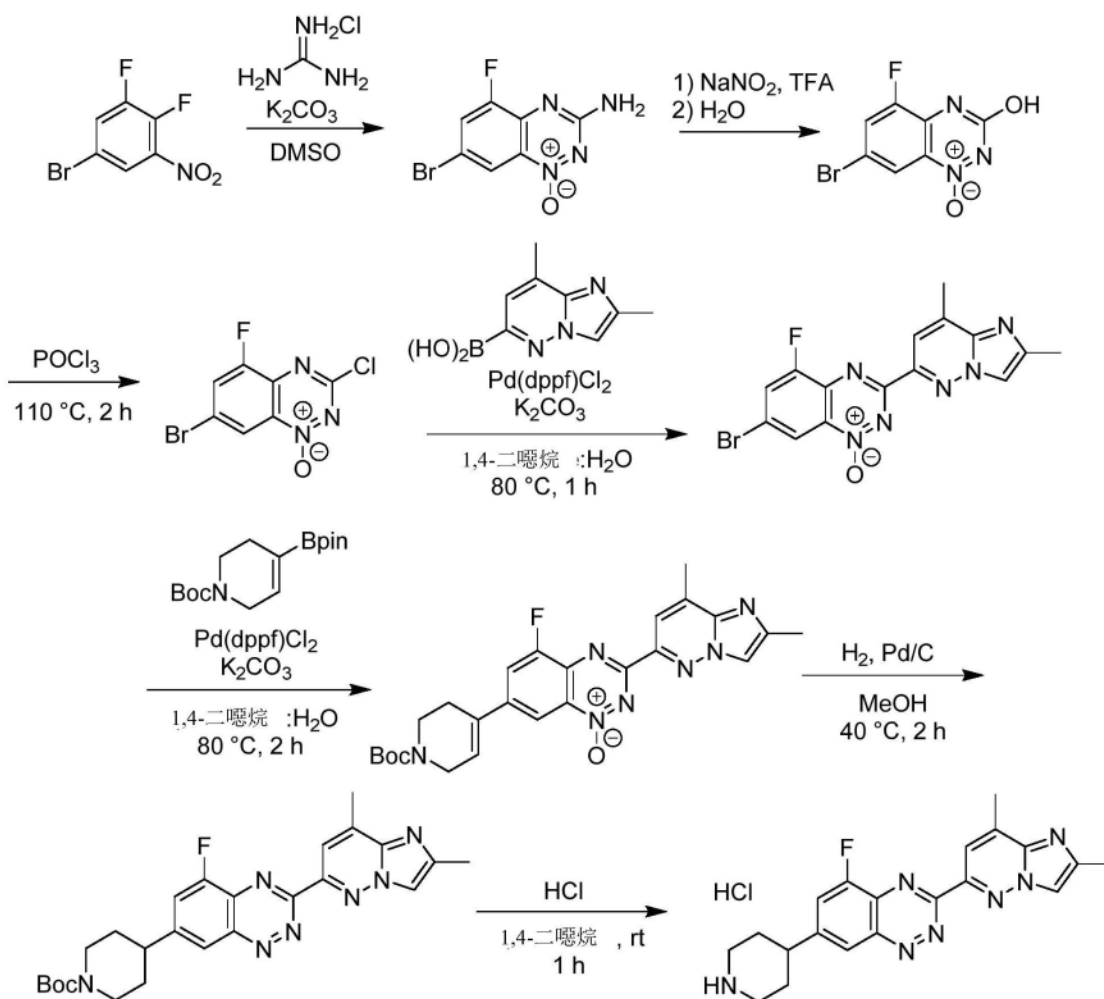
Cpd	数据
32	MS m/z 381.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.67 - 8.69 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 11.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 12.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.83 - 3.90 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
33	MS m/z 377.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.47 - 8.52 (m, 2H), 8.20 - 8.23 (m, 1H), 7.69 - 7.71 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.44 - 3.51 (m, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 2H), 2.69 - 2.77 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.03 - 2.08 (m, 2H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
58	MS m/z 381.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.42 (s, 1H), 9.02 - 9.09 (br, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 - 8.82 (br, 1H), 8.58 (dd, $J = 13.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.30 - 8.37 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.77 - 3.84 (m, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 3.14 - 3.24 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 - 2.39 (m, 2H), 2.17 - 2.27 (m, 2H).
59	MS m/z 408.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.35 (s, 1H), 8.94 - 9.01 (br, 1H), 8.65 - 8.75 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.64 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.43 - 3.50 (m, 2H), 3.15 - 3.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 2.18 - 2.27 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
60	MS m/z 377.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.23 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.54 - 2.60 (m, 2H), 2.34 - 2.43 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。

[0662]

Cpd	数据
61	MS m/z 431.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.61 (s, 1H), 9.02 (br, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (br, 1H), 8.63 (dd, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 2H), 3.15 - 3.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.39 (m, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 2H).
62	MS m/z 378.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.84 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 11.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.16 - 3.23 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
63	MS m/z 377.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 14.98 (br, 1H), 9.05 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.60 (dd, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.16 - 3.23 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H).
64	MS m/z 377.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.89 - 8.92 (m, 1H), 8.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 10.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.37 - 8.42 (m, 2H), 3.85 - 3.91 (m, 1H), 3.61 - 3.67 (m, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.53 - 2.60 (m, 5H), 2.33 - 2.44 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
65	MS m/z 377.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.95 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 - 8.66 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.16 - 3.23 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H).
66	MS m/z 378.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.17 (s, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.82 (dd, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.75 - 3.83 (m, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H).
67	MS m/z 378.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.17 (s, 1H), 8.79 - 8.86 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (br, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H).
68	MS m/z 382.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 13.0$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 13.0$, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.26 - 3.30 (m, 2H), 2.87 - 2.96 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。

[0663] 实施例14

[0664] 化合物57的制备



[0666] 步骤A: 将5-溴-1,2-二氟-3-硝基苯 (11.7g, 49mmol, 根据实施例7步骤A的过程制备) 与盐酸胍 (23.5g, 246mmol)、 K_2CO_3 (34g, 246mmol) 和DMSO (75mL) 组合。将混合物在120℃下剧烈搅拌30min。将混合物冷却至室温。向混合物中, 添加水性7.5N NaOH (100mL)。将混合物在60℃, 搅拌30min。向混合物中, 添加AcOH (75mL) 和 H_2O (400mL)。将混合物过滤。将所收集的固体干燥, 以得到7-溴-5-氟-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-胺 (9.6g, 76%)。MS m/z 259.1, 261.1 $[M+H]^+$ 。

[0667] 步骤B: 将7-溴-5-氟-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-胺 (9.6g, 37mmol) 溶解于TFA (66mL) 中。在0℃, 向混合物中小份地添加 $NaNO_2$ (13.1g, 190mmol)。将混合物在室温搅拌20min, 然后冷却至0℃。将冰水缓慢地添加至混合物 (20mL)。固体形成并收集, 用 H_2O 洗涤, 并干燥。将固体悬浮于 CH_3CN 中, 通过过滤进行收集, 并干燥, 以得到7-溴-5-氟-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-醇 (5.3g, 55%)。MS m/z 260.1, 262.1 $[M+H]^+$ 。

[0668] 步骤C: 将7-溴-5-氟-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓-3-醇 (2.9g, 11mmol) 与 $POCl_3$ (30mL, 320mmol) 组合。将混合物在110℃搅拌2h。将混合物冷却至室温, 然后添加至冰。将混合物在 CH_2Cl_2 和 H_2O 之间进行分配。收集有机层, 并加载至硅胶, 用 CH_2Cl_2 中的0~10%的EtOAc洗脱, 以得到7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)苯并[e][1,2,4]三嗪-3-胺 (490mg, 16%)。MS m/z 277.9, 279.9, 281.9 $[M+H]^+$ 。

[0669] 步骤D: 将7-溴-3-氯-5-氟-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓 (78mg, 0.28mmol) 与(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)硼酸 (53mg, 0.28mmol, 根据实施例11的过程制备)、1,

1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(11mg, 0.014mmol)、1,4-二噁烷(1.5mL)和水性1M K_2CO_3 (0.75mL)组合。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用 CH_2Cl_2 中的0~100%的EtOAc洗脱,以得到7-溴-3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-1-(λ^1 -氧烷基)-1 λ^4 -苯并[e][1,2,4]三嗪(69mg, 63%)。MS m/z 389.0, 391.0[M+H]⁺。

[0670] 步骤E:将7-溴-3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-1-(λ^1 -氧烷基)-1 λ^4 -苯并[e][1,2,4]三嗪(20mg, 0.051mmol)与N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯(19mg, 0.062mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(4mg, 0.005mmol)、1,4-二噁烷(1mL)和水性1M K_2CO_3 (0.5mL)组合。将混合物在80℃加热2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用 CH_2Cl_2 中的10~100%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-1-(λ^1 -氧烷基)-1 λ^4 -苯并[e][1,2,4]三嗪-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸(20mg, 19%)。MS m/z 492.3[M+H]⁺。

[0671] 步骤F:将叔丁基4-(3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-1-(λ^1 -氧烷基)-1 λ^4 -苯并[e][1,2,4]三嗪-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(20mg, 0.04mmol)与MeOH(2mL)中的10%的Pd/C(5mg)组合。将混合物在40℃,在 H_2 (1atm)下搅拌2h。将混合物经Celite过滤。将滤液浓缩,并在反相C18柱上进行色谱分离,用 H_2O 中的40~100%的 CH_3CN 洗脱,以得到叔丁基4-(3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-1-(λ^1 -氧烷基)-1 λ^4 -苯并[e][1,2,4]三嗪-7-基)哌啶-1-羧酸酯(17mg, 87%)。MS m/z 478.5[M+H]⁺。

[0672] 步骤G:将叔丁基4-(3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-1-(λ^1 -氧烷基)-1 λ^4 -苯并[e][1,2,4]三嗪-7-基)哌啶-1-羧酸酯(17mg, 0.036mmol)悬浮于1,4-二噁烷中的4N HCl(1mL, 4mmol HCl)中。在30min之后,从混合物移除挥发物。将残余物悬浮于 CH_3CN 中。收集固体并干燥,以得到3-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)苯并[e][1,2,4]三嗪盐酸盐(8mg, 54%)。

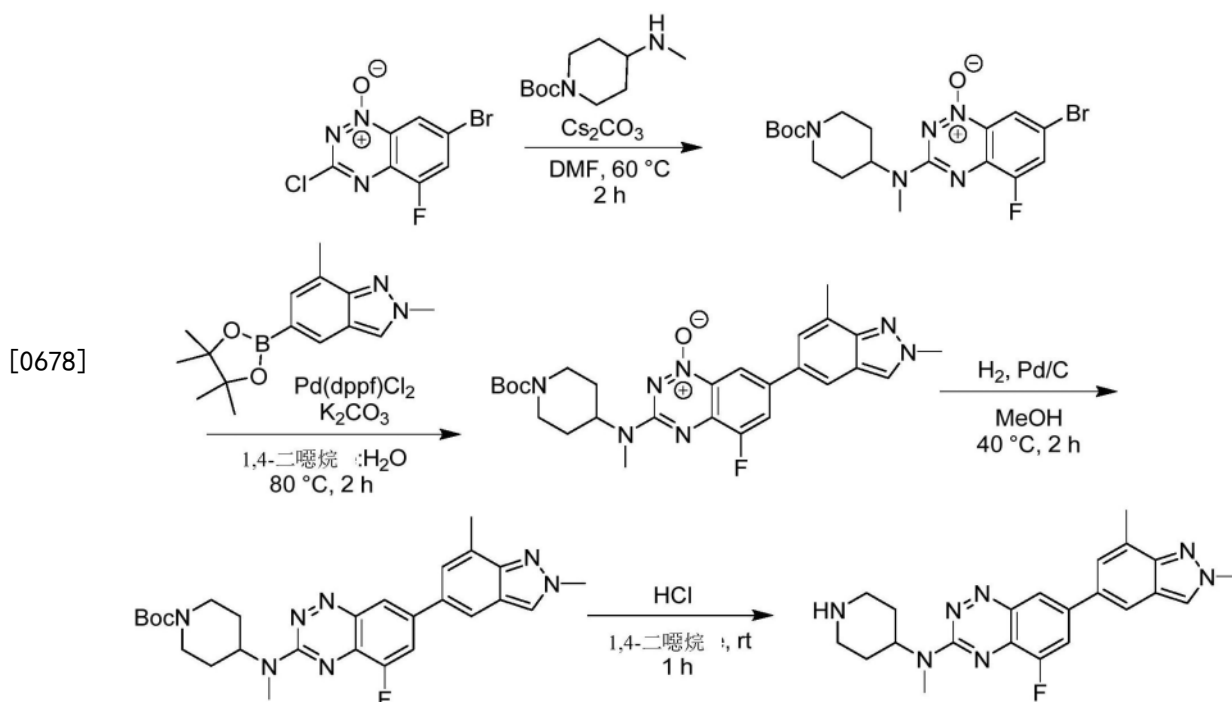
[0673] 1H NMR(甲醇- d_4) δ : 8.89(d, J=1.6Hz, 1H), 8.48(d, J=1.9Hz, 1H), 8.51(d, J=1.3Hz, 1H), 8.08(dd, J=10.6, 1.7Hz, 1H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.35-3.43(m, 1H), 3.25-3.33(m, 2H), 2.92(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.32-2.38(m, 2H), 2.09-2.19(m, 2H), 未观察到NH质子。

[0674] 利用上文对于实施例14所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤D中的适当的芳基硼酸、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
40	MS m/z 377.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.84 - 8.86 (m, 1H), 8.64 - 8.67 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 11.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.63 - 3.70 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 2.94 - 3.02 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.25 - 2.32 (m, 2H), 2.10 - 2.19 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。
41	起始材料: 2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸 MS m/z 381.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.65 - 8.68 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 10.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 2H), 2.89 - 2.97 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 未观察到 NH 质子。

[0676] 实施例15

[0677] 化合物4的制备



[0679] 步骤A: 将7-溴-3-氯-5-氟-1-氧杂-1,2,4-苯并三嗪-1-鎓 (60mg, 0.22mmol, 根据实施例14步骤C的过程制备) 与在DMF (2mL) 中的 CS_2CO_3 (104mg, 0.32mmol) 和1-Boc-4-甲基哌啶 (56mg, 0.26mmol) 组合。将混合物在60°C搅拌2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的10~80%的EtOAc洗脱, 以得到7-溴-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪-1-氧化物 (64mg, 65%)。MS m/z 356.2, 358.2 $[M+H-Boc]^+$ 。

[0680] 步骤B: 将7-溴-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪-1-氧化物 (64mg, 0.14mmol) 和2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)吡啶 (46mg, 0.17mmol) 与1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (0.05当量, 0.007mmol) 和1,4-二噁烷 (1mL) 组合。向混合物中, 添加水性1M K_2CO_3 (0.5mL)。将混合物在80°C搅拌2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的10~90%的EtOAc洗脱, 以得到3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)-7-(2,7-二甲基-2H-吡啶-5-基)-5-氟苯并[e][1,2,4]三

嗪-1-氧化物(74mg, 100%)。MS m/z 522.4 $[M+H]^+$ 。

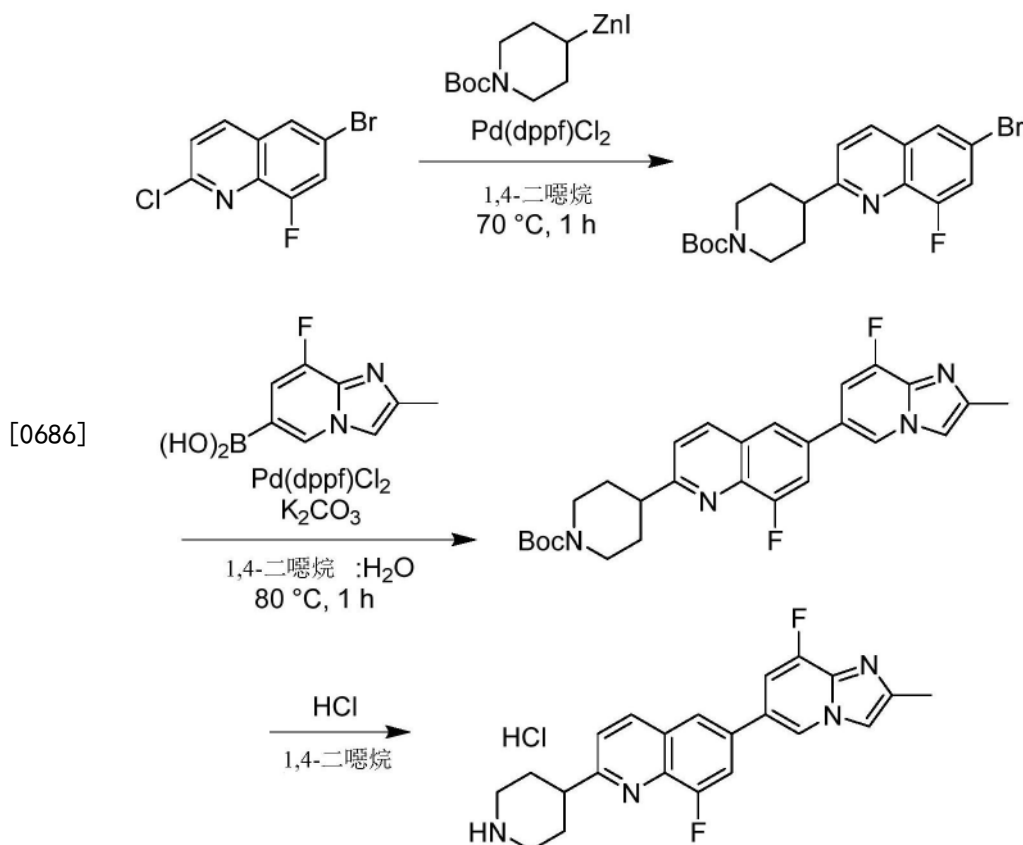
[0681] 步骤C: 将3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)-7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪-1-氧化物(74mg, 0.14mmol)与MeOH(2mL)中的10%的Pd/C(20mg)组合。将混合物在室温, 在 H_2 (1atm)下搅拌1h。将混合物经Celite过滤。将滤液浓缩, 以得到叔丁基4-[[7-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-5-氟-1,2,4-苯并三嗪-3-基]-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸酯(70mg, 97%)。MS m/z 506.3 $[M+H]^+$ 。

[0682] 步骤D: 将叔丁基4-[[7-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-5-氟-1,2,4-苯并三嗪-3-基]-甲基-氨基]哌啶-1-羧酸酯(70mg, 0.14mmol)悬浮于1,4-二噁烷中的4N HCl(1mL, 4mmol HCl)中。将混合物在室温下搅拌1h。用 N_2 气流, 从反应混合物移除挥发物。将残余物在 CH_2Cl_2 和水性1M K_2CO_3 之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的0~10%的MeOH(2N NH_3)洗脱, 以得到7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-N-甲基-N-(哌啶-4-基)苯并[e][1,2,4]三嗪-3-胺(43mg, 77%)。

[0683] MS m/z 406.4 $[M+H]^+$; 1H NMR(DMSO- d_6) δ : 8.42(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.15-8.19(m, 1H), 8.04-8.07(m, 1H), 7.60(s, 1H), 4.24-4.30(m, 1H), 4.21(s, 3H), 3.22(br s, 3H), 3.06-3.11(m, 2H), 2.61-2.66(m, 2H), 2.60(s, 3H), 1.72-1.81(m, 2H), 1.64-1.70(m, 2H), 未观察到NH质子。

[0684] 实施例17

[0685] 化合物50的制备



[0687] 步骤A: 将6-溴-2-氯-8-氟-喹啉(260mg, 1.0mmol)与1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(80mg, 0.10mmol)和1,4-二噁烷(4mL)组合。在室温, 向混合物中添加1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基碘化锌在N,N-二甲基乙酰胺中的溶液(2mL, 2mmol,

根据实施例5步骤B的过程制备)。将混合物在70℃搅拌1h。用N₂气流,从混合物移除挥发物。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~30%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(6-溴-8-氟-2-喹啉基)哌啶-1-羧酸酯(235mg,58%)。

[0688] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ:8.36 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.85 (dd, J=10.3, 2.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.89 (br s, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0689] 步骤B:将叔丁基4-(6-溴-8-氟-2-喹啉基)哌啶-1-羧酸酯(40mg,0.10mmol)与(8-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)硼酸(40mg,0.21mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(4mg,0.005mmol)、1,4-二噁烷(1.5mL)和水性1M K₂CO₃(0.75mL)组合。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~80%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-[8-氟-6-(8-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(45mg,96%)。MS m/z 479.4[M+H]⁺。

[0690] 步骤C:将叔丁基4-[8-氟-6-(8-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(45mg,0.09mmol)悬浮于1,4-二噁烷中的4N HCl(1mL,4mmol HCl)中。在30min之后,将挥发物从反应混合物移除。将残余物在CH₂Cl₂和水性1M K₂CO₃之间进行分配。将有机层浓缩并在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH(2N NH₃)洗脱。将所收集的材料溶解于MeOH中的1.25M HCl中。将挥发物移除,以得到8-氟-6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐(35mg,90%)。

[0691] MS m/z 379.3[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ:9.36-9.39 (m, 1H), 9.16 (br, 1H), 8.88 (br, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H), 8.41 (d, J=11.8Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (dd, J=12.1, 1.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.04-2.18 (m, 4H)。

[0692] 利用上文对于实施例17所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤A中所示的起始材料、步骤B中适当的硼酸、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

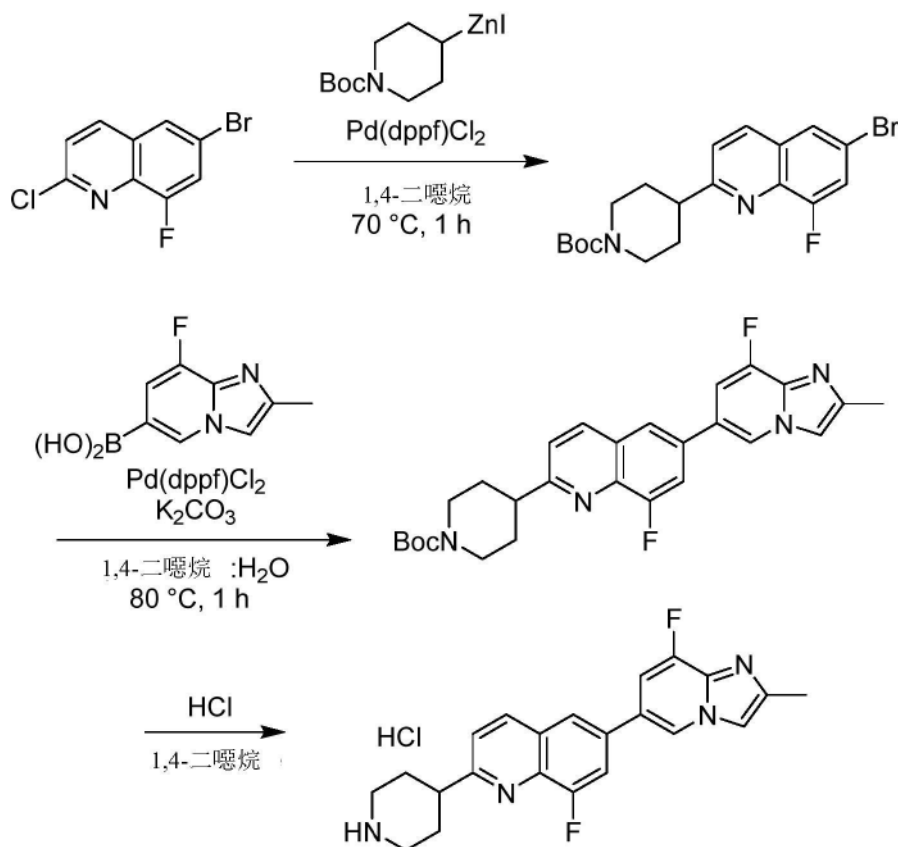
[0693]

Cpd	起始材料 and 数据
29	起始材料: 7-溴-3-氯喹啉 MS m/z 357.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.26(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.59(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.01-8.03(m, 1H), 7.98(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.81-7.83(m, 1H), 7.53-7.58(m, 2H), 4.22(s, 3H), 3.06-3.11(m, 2H), 2.79-2.86(m, 1H), 2.63-2.69(m, 2H), 2.61(s, 3H), 1.80-1.86(m, 2H), 1.59-1.69(m, 2H), 未观察到 NH 质子。
45	起始材料: 6-溴-2-氯-8-氟-喹啉 MS m/z 376.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.63 - 8.68(m, 2H), 8.48(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.35(d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.60 - 3.65(m, 2H), 3.46 - 3.50(m, 1H), 3.25 - 3.33(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.27 - 2.33(m, 4H), 未观察到 NH 质子。
49	起始材料: 6-溴-2-氯-8-氟-喹啉 MS m/z 391.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.11(br, 1H), 8.77(br, 1H), 8.46(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.17 - 8.20(m, 1H), 8.05(dd, $J=12.7, 2.1$, 1H), 7.73(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.06 - 7.08(m, 1H), 4.18(s, 3H), 4.05(s, 3H), 3.39 - 3.45(m, 2H), 3.24-3.31(m, 1H), 3.02-3.12(m, 2H), 2.04 - 2.18(m, 4H)。

[0694] 实施例18

[0695] 化合物51的制备

[0696]



[0697] 步骤A: 将8-溴-6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (250mg, 1.01mmol) 与CH₃CN (5mL) 中的Cs₂CO₃ (700mg, 2.15mmol) 组合。向混合物中, 添加MeOH (0.2mL)。将混合物在室温下搅拌4h。将挥发物从反应混合物移除。将残余物在EtOAc和H₂O之间进行分配。收集有机层, 浓缩, 并在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的20% ~ 100%的EtOAc洗脱, 以得到6-氯-8-

甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(180mg,90%)。MS m/z 198.2,202.2[M+H]⁺。

[0698] 步骤B:将6-氯-8-甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(39mg,0.20mmol)与1,4-二噁烷(1mL)中的K₂CO₃(59mg,0.60mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(8mg,0.01mmol)和联(频那醇合)二硼(63mg,0.25mmol)组合。将混合物在95℃,在N₂下搅拌1h。向混合物中,添加水性1M K₂CO₃(0.75mL)、叔丁基4-(6-溴-8-氟-2-喹啉基)哌啶-1-羧酸酯(40mg,0.10mmol,在实施例17步骤A中获得)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(4mg,0.005mmol)。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~80%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-[8-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(38mg,79%)。MS m/z 492.4[M+H]⁺。

[0699] 步骤C:将叔丁基4-[8-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯(38mg,0.08mmol)悬浮于1,4-二噁烷中的4N HCl(1mL,4mmol HCl)中。在30min之后,用N₂气流从反应混合物移除挥发物。将残余物悬浮于CH₃CN中,通过过滤进行收集,并干燥,以得到8-氟-6-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐(26mg,79%)。

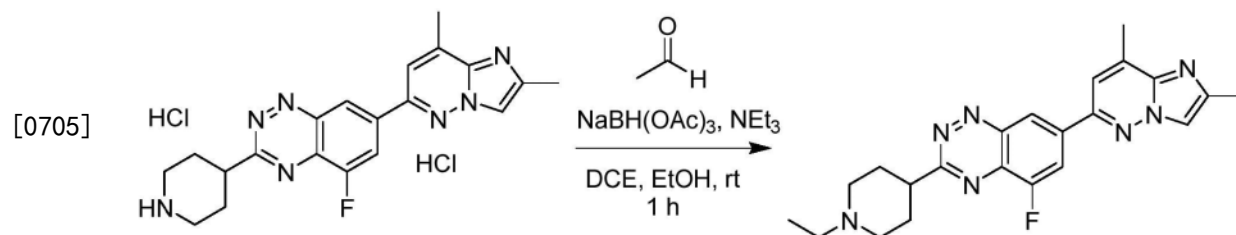
[0700] MS m/z 392.4[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ :9.22(br,1H),8.95(br,1H),8.77-8.80(m,1H),8.60(d,J=8.6Hz,1H),8.47(s,1H),8.37(dd,J=12.0,2.0Hz,1H),7.99(s,1H),7.73(d,J=8.5Hz,1H),4.35(s,3H),3.39-3.45(m,2H),3.29-3.37(m,1H),3.02-3.12(m,2H),2.53(s,3H),2.06-2.20(m,4H)。

[0701] 利用上文对于实施例18所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤A中的适当的试剂、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

化合物	数据
53	MS m/z 436.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ :8.97 (br, 1H), 8.71 (br, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.74 (m, 2H), 3.84 - 3.88 (m, 2H), 3.42 - 3.47 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.37 (m, 1H), 3.05 - 3.14 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.06 - 2.20 (m, 4H)。
54	MS m/z 435.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ :8.59 - 8.64 (m, 2H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 12.0, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 4H), 3.60 - 3.65 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.43 - 3.49 (m, 1H), 3.24 - 3.31 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.24 - 2.36 (m, 4H), 未观察到 NH 质子。

[0703] 实施例19

[0704] 化合物70的制备



[0706] 将7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(4-哌啶基)-1,2,4-苯并三

嗪二盐酸盐 (36mg, 0.08mmol, 根据实施例13的过程制备) 与1,2-二氯乙烷 (1mL)、EtOH (0.2mL) 和三乙胺 (22 μ L, 0.16mmol) 组合。向混合物中, 添加乙醛 (18 μ L, 0.32mmol)。混合物变得均匀。将混合物搅拌5min。向混合物中, 添加三乙酰氧基硼氢化钠 (36mg, 0.16mmol)。在室温下搅拌20min之后, 将混合物直接加载至硅胶上进行色谱分离, 用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH (2N NH₃) 洗脱, 以得到呈黄色粉末的7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟苯并[e][1,2,4]三嗪 (32mg, 84%)。

[0707] MS m/z 406.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ : 9.06 (s, 1H), 8.62 (dd, J=10.9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 2H), 2.98 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0708] 利用上文对于实施例19所描述的还原胺化过程, 本文所描述的额外的外化合物通过替换所示的起始材料、醛、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	起始材料 and 数据
[0709] 2	起始材料: 2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-4-基)喹啉(根据实施例 6 的过程制备)和乙醛 MS m/z 371.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.99 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 - 8.40 (m, 2H), 8.15 - 8.20 (m, 1H), 8.04 - 8.10 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.76 - 3.82 (m, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.19 - 3.24 (m, 2H), 2.31 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 2.23 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0710]

Cpd	起始材料和数据
6	起始材料: 6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉(根据实施例 17 的过程制备)和甲醛 MS m/z 357.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.95 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.00 - 4.07 (m, 2H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.27 - 2.33 (m, 4H).
9	起始材料: 6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉(根据实施例 2 的过程制备)和乙醛 MS m/z 371.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.58 - 8.64 (m, 2H), 8.48 - 8.54 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.75 - 3.80 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 3.08 - 3.18 (m, 4H), 2.32 - 2.46 (m, 4H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
47	起始材料: 6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉(根据实施例 17 的过程制备)和甲醛 MS m/z 390.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.57 (m, 1H), 3.14 - 3.25 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.20 - 2.25 (m, 4H).
48	起始材料: 6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉(根据实施例 17 的过程制备)和乙醛 MS m/z 404.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.64 (m, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 2H), 3.07 - 3.16 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.22 - 2.26 (m, 4H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
69	起始材料: 7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(4-哌啶基)-1,2,4-苯并三嗪(根据实施例 13 的过程制备)和甲醛 MS m/z 392.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.27 (s, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 3.70 - 3.77 (m, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 2H), 3.21 - 3.30 (m, 2H), 2.84 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.41 - 2.47 (m, 2H), 2.25 - 2.35 (m, 2H).
75	起始材料: 7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉(根据实施例 7 的过程制备)和 1,4-二噁烷-2,5-二醇 MS m/z 421.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ: 9.17 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 3.98 - 4.01 (m, 2H), 3.88 - 3.94 (m, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 1H), 3.35 - 3.42 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.44 - 2.52 (m, 4H), 未观察到 OH 质子。
76	起始材料: 7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉和乙醛(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 405.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ: 9.17 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 3.81 - 3.87 (m, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 1H), 3.25 - 3.38 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.38 - 2.52 (m, 4H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).

[0711]

Cpd	起始材料和数据
77	起始材料: 7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 419.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.02 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 11.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 3H), 2.94 - 3.07 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.43 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.02 - 2.14 (m, 4H), 1.52 - 1.61 (m, 2H), 1.12 - 1.18 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 未观察到 HCl 质子。
79	起始材料: 7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 391.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.05 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 10.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.36 - 3.48 (m, 3H), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.18 - 2.28 (m, 4H), 未观察到 HCl 质子。
85	起始材料: 7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 387.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.01 (s, 1H), 8.57 (dd, $J = 9, 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.26 - 3.33 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 - 2.41 (m, 2H), 2.20 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 2.18 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
100	起始材料: 5-氟-7-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 391.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.14 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.43 - 8.48 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.82 - 3.86 (m, 2H), 3.61 - 3.68 (m, 1H), 3.24 - 3.33 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.38 - 2.52 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 未观察到 HCl 质子。
102	起始材料: 5-氟-7-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 408.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.84 (br d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.24 - 3.35 (m, 4H), 2.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.38 - 2.51 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 未观察到 HCl 质子。
110	起始材料: 6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐(根据实施例 38 的过程制备) MS m/z 405.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.88 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 11.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.06 (spt, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.21 (td, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 2H), 2.03-2.12 (m, 4H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
111	起始材料: 5-氟-7-(8-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 421.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.80 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.37 - 3.42 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 5H), 2.19 - 2.25 (m, 4H), 2.01 - 2.09 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0712]

Cpd	起始材料和数据
113	<p>起始材料: 6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲醇二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备)</p> <p>MS m/z 421.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇-d_4) δ: 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.17 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.82 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 3.23 - 3.30 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.39 - 2.50 (m, 4H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 未观察到 HCl 和 OH 质子。</p>
114	<p>起始材料: 6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲腈二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备)</p> <p>MS m/z 416.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿-d) δ: 8.53 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.19 (br d, J = 11 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.52 - 2.54 (m, 2H), 2.21 - 2.23 (m, 4H), 1.98 - 2.08 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
115	<p>起始材料: 7-(8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉(根据实施例 29 的过程制备)</p> <p>MS m/z 431.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿-d) δ: 8.78 (s, 1H), 8.19 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.28 - 3.42 (m, 1H), 3.29 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.60 - 2.72 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.24 - 2.27 (m, 2H), 2.09 - 2.13 (m, 4H), 1.33 - 1.37 (m, 2H), 1.19 - 1.25 (m, 5H).</p>
119	<p>起始材料: 7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉(根据实施例 41 的过程制备)</p> <p>MS m/z 405.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿-d) δ: 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (m, 3H), 4.59 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
120	<p>起始材料: 6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2,4-二甲基苯并[d]噻唑(根据实施例 29 的过程制备)</p> <p>MS m/z 421.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿-d) δ: 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.20 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.51 - 2.56 (m, 2H), 2.08 - 2.24 (m, 4H), 2.01 - 2.05 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
121	<p>起始材料: 7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备)</p> <p>MS m/z 419.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇-d_4) δ: 9.18 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 - 8.50 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 3.84 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 3.16 - 3.31 (m, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.38 - 2.52 (m, 4H), 1.58 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 未观察到 HCl 质子。</p>

[0713]

Cpd	起始材料和数据
122	起始材料: 7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 405.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 3.75 - 3.80 (m, 2H), 3.59 - 3.69 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 3.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 4H), 1.57 (t, J = 7.5 Hz, 3H) 未观察到 HCl 质子。
123	起始材料: 7-(8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 435.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 2H), 3.88 - 3.94 (m, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 1H), 3.35 - 3.42 (m, 4H), 3.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.44 - 2.51 (m, 4H), 1.58 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 未观察到 HCl 和 OH 质子。
124	起始材料: 外消旋-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-5-氟噌啉二盐酸盐(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 419.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.76 (tt, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.36 (dd, J = 13, 5 Hz, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 2H), 1.8 (q, J = 12.5 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6 Hz, 3H).
125	起始材料: 外消旋-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-5-氟噌啉盐酸盐(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 433.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.91 (s, 1H), 8.31 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.65 - 3.80 (m, 2H), 3.13 - 3.27 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.90 (q, J = 12.5 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.21 - 1.30 (m, 6H).
131	起始材料: 外消旋-3-((2R,6R)-2,6-二乙基哌啶-4-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 447.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.94 (s, 1H), 8.33 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.28 - 2.35 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 2H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
132	起始材料: 7-(2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 405.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 9.30 (s, 1H), 8.50 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.37 (t, J = 13.2, 1H), 3.20 (d, J = 11.2, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 6H), 1.17 (t, J = 8 Hz, 3H), 未观察到 NH 质子。

[0714]

Cpd	起始材料和数据
135	起始材料: 5-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2,7-二甲基噻唑并[5,4-b]吡啶二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 422.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.90 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 11, 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65 - 2.71 (m, 2H), 2.37 - 2.39 (m, 2H), 2.24 - 2.29 (m, 2H), 2.13 - 2.20 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
136	起始材料: 2-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-4,6-二甲基噻唑并[4,5-c]吡啶二盐酸盐(根据实施例 29 的过程所制备) MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.11 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 9.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.41 - 3.56 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.34 (td, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 4H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
147	起始材料: 2-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-4,6-二甲基噻唑并[4,5-c]吡啶二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 422.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.89 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 10, 1.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.54 - 2.57 (m, 2H), 2.21 - 2.25 (br s, 4H), 2.04 - 2.11 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 14.4$ Hz, 3H).
152	起始材料: 5-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2,7-二甲基噻唑并[5,4-b]吡啶二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.89 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.18 - 2.21 (m, 4H), 2.03 - 2.07 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
155	起始材料: 外消旋-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-5-氟噌啉盐酸盐(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 449.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (td, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.70 (q, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 未观察到 OH 质子。
161	起始材料: 7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-5-氟噌啉二盐酸盐(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 419.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.8 (br s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.96 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).
164	起始材料: 7-(2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 405.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.88 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.32 - 3.44 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.66 - 2.71 (m, 2H), 2.25 - 2.29 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.25 - 1.29 (m, 2H).

[0715]

Cpd	起始材料和数据
173	起始材料: 5-氟-7-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 421.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.84 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.20 (br d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.50 - 2.55 (m, 2H), 2.17 - 2.23 (m, 4H), 1.98 - 2.08 (m, 2H) 1.21 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H).
174	起始材料: 7-(7-乙基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 419.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.89 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 10.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 4H), 2.56 (dd, $J = 14.0, 7.5$ Hz, 2H), 2.24 (d, $J = 10.5$ Hz, 4H), 2.07 (dd, $J = 24.6, 12.5$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
176	起始材料: 6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 402.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.22 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 10.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 3.76 (br d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.64 (tt, $J = 10.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 未观察到 HCl 质子。
178	起始材料: 6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 432.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.16 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (br d, $J = 10.22$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 3.96 - 4.02 (m, 2H), 3.89 (br d, $J = 12.51$ Hz, 2H), 3.58 - 3.71 (m, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.41 - 2.51 (m, 4H), 未观察到 OH 和 HCl 质子。
179	起始材料: 6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 434.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.16 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.98 - 5.02 (m, 1H), 4.89 - 4.93 (m, 1H), 3.90 (br d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.62 - 3.71 (m, 3H), 3.39 - 3.50 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 - 2.52 (m, 4H), 未观察到 HCl 质子。
180	起始材料: (6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲醇(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 407.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.94 (s, 1H), 8.33 - 8.39 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 1.98$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 3H), 3.11 (br s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.40 (m, 4H), 未观察到 OH 质子。
181	起始材料: (6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲醇二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 437.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.14 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.44 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.96 - 4.01 (m, 2 H), 3.89 (br d, $J = 12.7$ Hz, 2 H), 3.35 - 3.40 (m, 3 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.43 - 2.50 (m, 4 H), 未观察到 OH 和 HCl 质子。

[0716]

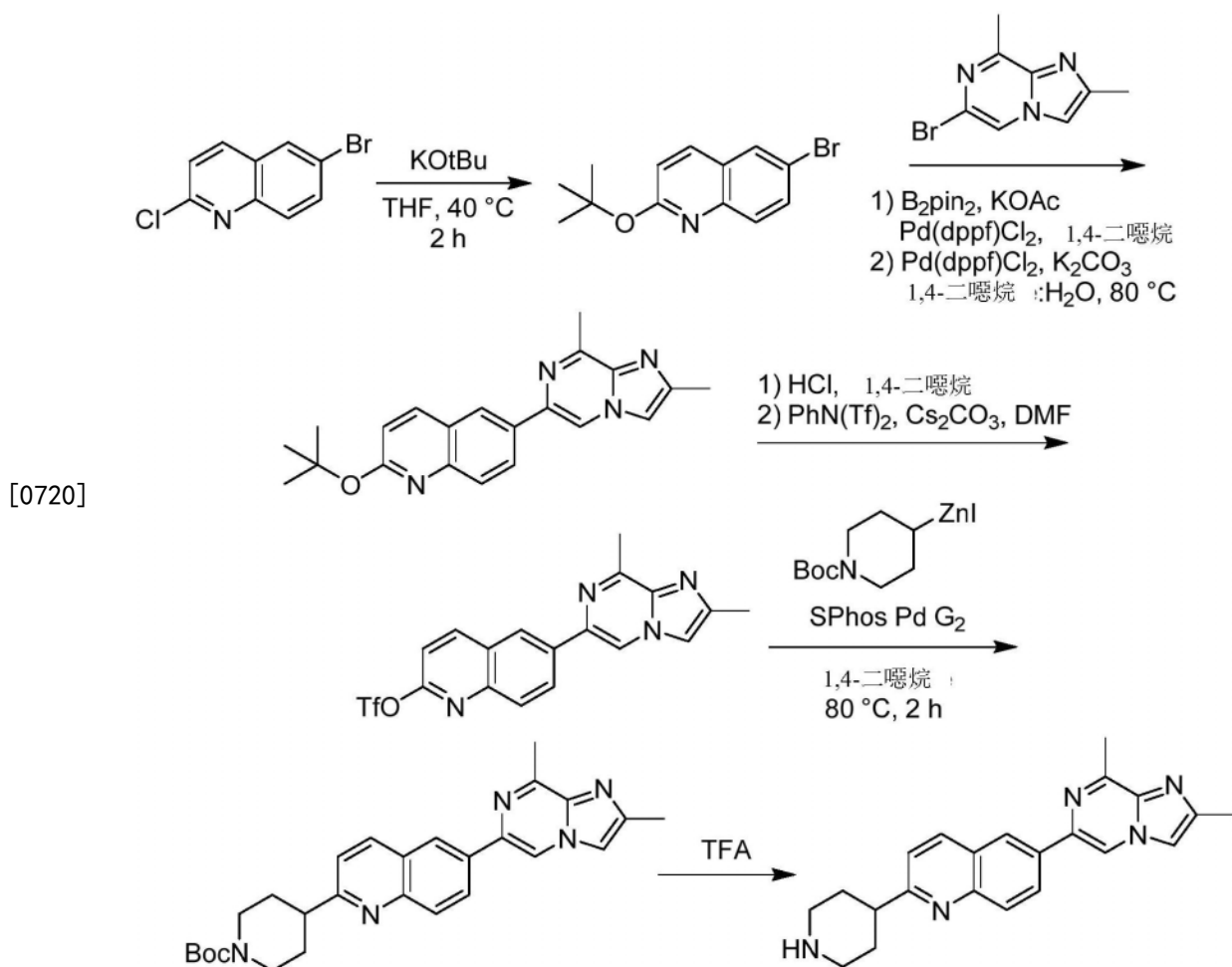
Cpd	起始材料和数据
182	起始材料: (6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲醇二盐酸盐 MS m/z 439.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.14 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 - 8.49 (m, 1H), 8.43 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.91 - 5.06 (m, 2H), 3.90 (br d, J = 12.21 Hz, 2H), 3.61 - 3.72 (m, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.43 - 2.54 (m, 4H), 未观察到 OH 和 HCl 质子。
188	起始材料: 3-(氮杂环庚烷-4-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉二盐酸盐(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 405.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.62 (septet, J = 5 Hz, 1H), 3.03 - 3.09 (m, 1H), 2.85 - 2.92 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 1H).
189	起始材料: 外消旋-3-(氮杂环庚烷-4-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 419.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.87 (s, 1H), 8.27 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.60 (septet, J = 5 Hz, 1H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.83 - 3.00 (m, 3H), 2.75 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.20 - 2.35 (m, 3H), 2.00 - 2.20 (m, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H).
190	起始材料: 外消旋-3-(氮杂环庚烷-4-基)-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟噌啉(根据实施例 7 的过程制备) MS m/z 435.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.91 (s, 1H), 8.31 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.76 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.17 - 3.21 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 3H), 2.88 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.00 - 2.34 (m, 5 H), 1.91-1.98 (m, 1H), 未观察到 OH 质子。
197	起始材料: 2-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-4,6-二甲基噻唑并[5,4-c]吡啶(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 422.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.93 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
200	起始材料: 5-氟-7-(2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 483.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.59 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.33 - 3.34 (m, 1H), 3.23 - 3.32 (m, 2H), 2.54 - 2.62 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 - 2.34 (m, 2H), 2.07 - 2.19 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0717]

Cpd	起始材料和数据
205	起始材料: 2-(6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙腈二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 430.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.00 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 11, 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.49 - 3.52 (m, 3H), 2.91 - 2.94 (m, 2H), 2.70 - 2.79 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.22 - 2.35 (m, 6H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
206	起始材料: 2-(6-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙-1-醇二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 435.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.96 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.34 - 3.37 (br s, 3H), 3.25 - 3.28 (m, 2H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.14 - 2.20 (m, 4H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 未观察到 OH 质子。
212	起始材料: 5-氟-7-(2-甲基-8-丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉二盐酸盐(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 433.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.84 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 10.4$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.43 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 7.6, 2H$), 2.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.27 - 1.91 (m, 8H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
213	起始材料: 2-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶二盐酸盐(根据实施例 29 的过程所制备) MS m/z 422.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 9.11 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 9.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 3H), 2.87 - 2.70 (m, 5H), 2.64 - 2.50 (m, 5H), 2.30 - 2.18 (m, 4H), 未观察到 OH 质子。
214	起始材料: 2-(5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉-7-基)-4,6-二甲基噻唑并[4,5-c]吡啶(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 392.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 9.17 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 9.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 2H).
222	起始材料: 5-氟-7-(8-异丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-(哌啶-4-基)噌啉(根据实施例 29 的过程制备) MS m/z 433.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.97 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 10.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.65 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 4H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0718] 实施例20

[0719] 化合物18的制备



[0721] 步骤A: 将6-溴-2-氯-喹啉 (300mg, 1.2mmol) 溶解于THF (7.5mL) 中。向溶液中, 添加KOtBu在THF (2.5mL, 2.5mmol, 1.0M) 中的溶液。将混合物在40 °C加热2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~20%的EtOAc洗脱, 以得到6-溴-2-叔丁氧基-喹啉 (310mg, 89%)。MS m/z 224.2, 226.2 [$\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$]⁺。

[0722] 步骤B: 将6-溴-2-叔丁氧基-喹啉 (310mg, 1.11mmol) 与联(频那醇合)二硼 (375mg, 1.46mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (40mg, 0.048mmol)、KOAc (300mg, 3.03mmol) 和1,4-二噁烷 (4mL) 组合。将混合物在90 °C搅拌2h, 以得到2-叔丁氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)喹啉作为粗制混合物, 其在未纯化的情况下使用。MS m/z 272.3 [$\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$]⁺。

[0723] 将6-溴-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪 (100mg, 0.44mmol) 和2-叔丁氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)喹啉 (164mg, 0.50mmol, 上文所制备) 与1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (20mg, 0.024mmol)、1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水性1M K₂CO₃ (1.5mL) 组合。将混合物在80 °C加热2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~20%的EtOAc洗脱, 以得到2-叔丁氧基-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)喹啉 (140mg, 73%)。MS m/z 347.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

[0724] 步骤C: 将2-叔丁氧基-6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)喹啉 (130mg,

0.38mmol) 悬浮于1,4-二噁烷中的4N HCl (1mL, 4mmol) 中。将混合物在室温搅拌1h。将挥发物移除。将残余物悬浮于含Cs₂CO₃ (325mg, 1.0mmol) 的DMF (1mL) 中。向混合物中, 添加N,N-双(三氟甲基磺酰基) 苯胺 (107mg, 0.30mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的10%~100%的EtOAc洗脱, 以得到[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-喹啉基]三氟甲磺酸酯 (90mg, 56%)。MS m/z 423.3[M+H]⁺。

[0725] 步骤D: 将[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-喹啉基]三氟甲磺酸酯 (90mg, 0.21mmol) 与1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基碘化锌 (0.25mL, 0.25mmol, 根据实施例5步骤B的过程制备)、1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁-二氯化钯(II) 二氯甲烷络合物 (8mg, 0.01mmol)、1,4-二噁烷 (2mL) 组合。将混合物在80℃加热20min。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的10%~100%的EtOAc洗脱, 然后用EtOAc中的5%的MeOH洗脱, 以得到叔丁基4-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯 (60mg, 62%)。MS m/z 458.4[M+H]⁺。

[0726] 步骤E: 将叔丁基4-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-喹啉基]哌啶-1-羧酸酯 (60mg, 0.1311mmol) 溶解于TFA (1mL) 中。在20min之后, 移除挥发物。将残余物在CH₂Cl₂和水性1M K₂CO₃之间进行分配。将有机层直接加载至硅胶上, 用CH₂Cl₂中的0~20%的MeOH (2M NH₃) 洗脱, 以得到呈白色粉末的6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基) 喹啉 (15mg, 32%)。

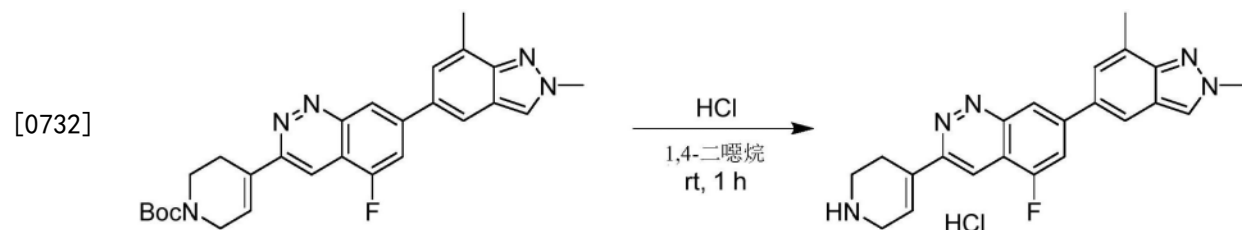
[0727] MS m/z 358.4[M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.17 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H)。

[0728] 利用上文对于实施例20所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换步骤B中的适当的芳基硼酸、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
[0729] 19	MS m/z 358.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.84 - 2.91 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.87 - 1.95 (m, 2H), 1.75 - 1.85 (m, 2H)。

[0730] 实施例21

[0731] 化合物55的制备



[0733] 将叔丁基4-(7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟喹啉-3-基)-3,6-二氢吡啶-1-

(2H)-羧酸酯(25mg, 0.053mmol, 根据实施例7步骤I制备)在二噁烷(4M, 1mL, 4mmol)中的HCl的存在下搅拌1h。将反应混合物过滤, 并且将固体用醚洗涤, 然后用9:1的 CH_2Cl_2 :MeOH洗涤, 以得到7-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐(19mg, 88%)。

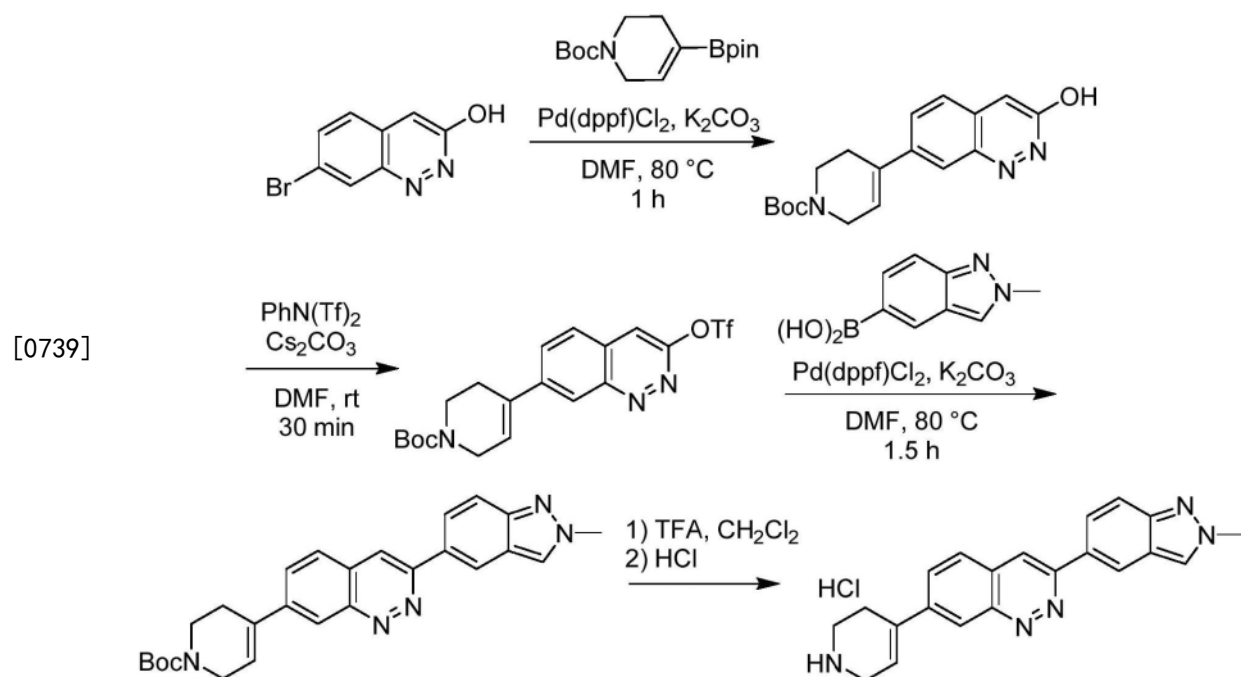
[0734] MS m/z 374.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.30-9.40 (br s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=11.5$, 1Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 (br s, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.05 (br s, 2H), 2.64 (s, 3H)。

[0735] 利用上文对于实施例2所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换适当的起始材料、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

化合物	数据
[0736] 225	MS m/z 375.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.70 (s, 1H), 8.08 (dd, $J=10.7$, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 4.23 (dd, $J=6.8$, 2.2 Hz, 2H), 3.73 (dd, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.79 (br s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
208	MS m/z 431.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.81-8.89 (m, 1H), 8.21 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.59-2.73 (br m, 2H), 2.53-2.57 (m, 3H), 1.43 (br s, 12H)。

[0737] 实施例22

[0738] 化合物4的制备



[0740] 步骤A: 将7-溴噌啉-3-醇(100mg, 0.44mmol, 根据实施例7中用于7-溴-5-氟-噌啉-3-醇的过程制备)、叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(200mg, 0.65mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(50mg, 0.061mmol)、DMF(2.5mL)和水性K₂CO₃(2M, 0.825mL, 1.65mmol)在80℃加热1h。然后, 将混合物在H₂O和EtOAc之间进行分配。将有机层用H₂O洗涤, 然后用盐水洗涤。有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空条件下浓缩。通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中5%MeOH)进行纯化, 然后通过醚研磨, 得到呈黄色固体的4-

(3-羟基噌啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(110mg)。MS m/z 328.0[M+H]⁺。

[0741] 步骤B:将叔丁基-4-(3-羟基噌啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(108mg, 0.33mmol)、1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(143mg, 0.4mmol)、Cs₂CO₃(175mg, 0.54mmol)和DMF(1mL)在室温搅拌30min。将混合物在H₂O和EtOAc之间进行分配。将有机层用H₂O和盐水洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中0~5%的EtOAc)的纯化,得到呈白色固体的叔丁基-4-(3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)噌啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(109mg,两个步骤54%)。

[0742] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:8.53(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.28(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 8.23(d, J=9Hz, 1H), 6.69(br s, 1H), 4.22(s, 2H), 3.75(m, 2H), 2.79(m, 2H), 1.51(s, 9H)。

[0743] 步骤C:将叔丁基-4-(3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)噌啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(85mg, 0.18mmol)、(2-甲基-2H-吡啶-5-基)硼酸(51mg, 0.29mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(40mg, 0.05mmol)、二噁烷(1.05mL)和水性K₂CO₃(2M, 220μL, 0.44mmol)的混合物在80℃加热90min。将混合物在H₂O和CH₂Cl₂之间进行分配。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中20%的丙酮,随后CH₂Cl₂中5%的MeOH)进行纯化。所获得的材料用2:1的己烷:CH₂Cl₂进行研磨。收集固体材料并干燥,从而得到呈黄色固体的叔丁基-4-(3-(2-甲基-2H-吡啶-5-基)噌啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(51mg, 64%)。

[0744] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:8.72(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.21(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 8.11(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 8.06(d, J=9Hz, 1H), 7.80(d, J=9Hz, 1H), 6.61(brs, 1H), 4.23(s, 3H), 4.13(s, 2H), 3.64(t, J=5.5Hz, 2H), 2.72(s, 2H), 1.46(s, 9H)。

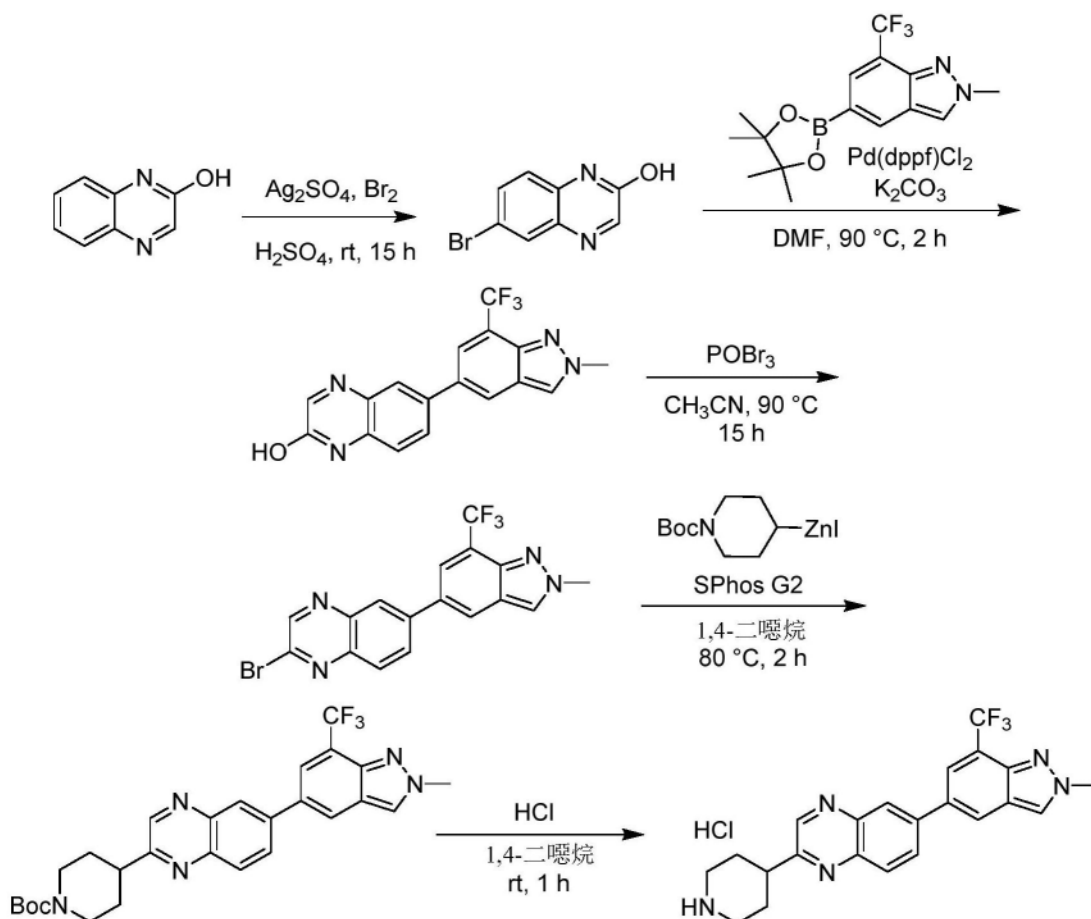
[0745] 步骤D:将叔丁基-4-(3-(2-甲基-2H-吡啶-5-基)噌啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(51mg, 0.12mmol)在CH₂Cl₂(1mL)和TFA(0.3mL)中的溶液,在室温搅拌1h。通过N₂气流,移除挥发物。将固体材料用醚中的1N HCl研磨1h,并且通过N₂气流移除挥发物。将残余物以4:1的CH₂Cl₂:MeOH洗涤并干燥,以得到呈淡棕黄色固体的3-(2-甲基-2H-吡啶-5-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐(42mg, 100%)。

[0746] MS m/z 342.0[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:9.25(br s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.22(dd, J=9Hz, 1.5Hz, 1H), 8.14(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 8.10(d, J=9Hz, 1H), 7.81(d, J=9Hz, 1H), 6.65(br s, 1H), 4.24(s, 3H), 3.88(s, 2H), 3.41(m, 2H), 2.95(s, 2H)。

[0747] 实施例23

[0748] 化合物24的制备

[0749]



[0750] 步骤A:将喹啉-2-醇(2.0g,13.7mmol)、浓 H_2SO_4 (14mL)、 Ag_2SO_4 (2.12g,6.8mmol)和 Br_2 (0.7mL,13.6mmol)在室温搅拌15h。将混合物过滤,以移除 AgBr 。将固体用硫酸洗涤。将组合的滤液倾倒至冰上。通过过滤收集白色固体,用 H_2O 、 EtOH 和醚洗涤,然后干燥,以得到含有10%未反应起始材料的淡棕黄色固体的6-溴喹啉-2-醇(2.7g,87%)。

[0751] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ :12.54(br s,1H),8.21(s,1H),7.99(d, $J=2\text{Hz}$,1H),7.73(dd, $J=9\text{Hz},2\text{Hz}$,1H),7.27(d, $J=9\text{Hz}$,1H)。

[0752] 步骤B:将6-溴喹啉-2-醇(200mg,0.88mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-7-(三氟甲基)-2H-吡唑(300mg,1.09mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mg,0.061mmol)、DMF(5mL)和水性 K_2CO_3 (2M,1.65mL,3.3mmol)在90℃加热2h。向混合物中,添加稀释水性 HCl 。通过过滤收集固体材料,用 H_2O 、 EtOH 和醚洗涤,然后干燥,以得到粗制6-(2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-醇(231mg)。MS m/z 345.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0753] 步骤C:将6-(2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-醇(231mg,0.67mmol)、 CH_3CN (3mL)和 POBr_3 (1.2g,4.18mmol)在90℃加热15h。将混合物用醚进行稀释,并过滤。将固体材料用 CH_2Cl_2 洗涤。将混合物溶解于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 中,并且通过硅胶柱进行过滤以移除基线杂质。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2 中30%的 EtOAc)进行纯化。将产物用 CH_2Cl_2 研磨。收集固体并干燥,以得到呈灰白色固体的2-溴-6-(2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基)喹啉(117mg,两个步骤,32%)。

[0754] ^1H NMR(丙酮- d_6) δ :9.02(s,1H),8.61(s,1H),8.55(s,1H),8.46(d, $J=2\text{Hz}$,1H),8.37(dd, $J=8.5\text{Hz},2\text{Hz}$,1H),8.14-8.17(m,2H),4.36(s,3H)。

[0755] 步骤D: 将2-溴-6-(2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基)喹喔啉(85mg, 0.21mmol)、氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)(10mg, 0.013mmol)、1,4-二噁烷(0.5mL)和(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)碘化锌(II)(DMA中1M, 0.5mL, 0.5mmol, 根据实施例5制备)在80℃加热2h。将混合物在EtOAc和水性饱和NH₄Cl之间进行分配。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(1:1的CH₂Cl₂:EtOAc, 随后通过CH₂Cl₂中20%的丙酮)进行纯化。将所收集的材料用1:1的己烷:醚进行研磨。固体材料通过真空过滤进行收集, 并干燥, 以得到呈粉色固体的叔丁基4-(6-(2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基)喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(41mg, 38%)。

[0756] ¹H NMR (丙酮-d₆) δ: 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J=2Hz, 1H), 8.26 (dd, J=8.5Hz, 2Hz, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 4.36 (s, 3H), 4.25-4.34 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.90-3.15 (br s, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.91 (qd, J=12.5Hz, 4Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[0757] 步骤E: 将叔丁基4-(6-(2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基)喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(25mg, 0.049mmol)和二噁烷中的4N HCl(1mL, 4mmol)在80℃加热1h。将混合物用醚进行稀释。将固体材料通过真空过滤进行收集, 并干燥, 以得到呈黄色固体的6-(2-甲基-7-(三氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹喔啉盐酸盐(20mg, 91%)。

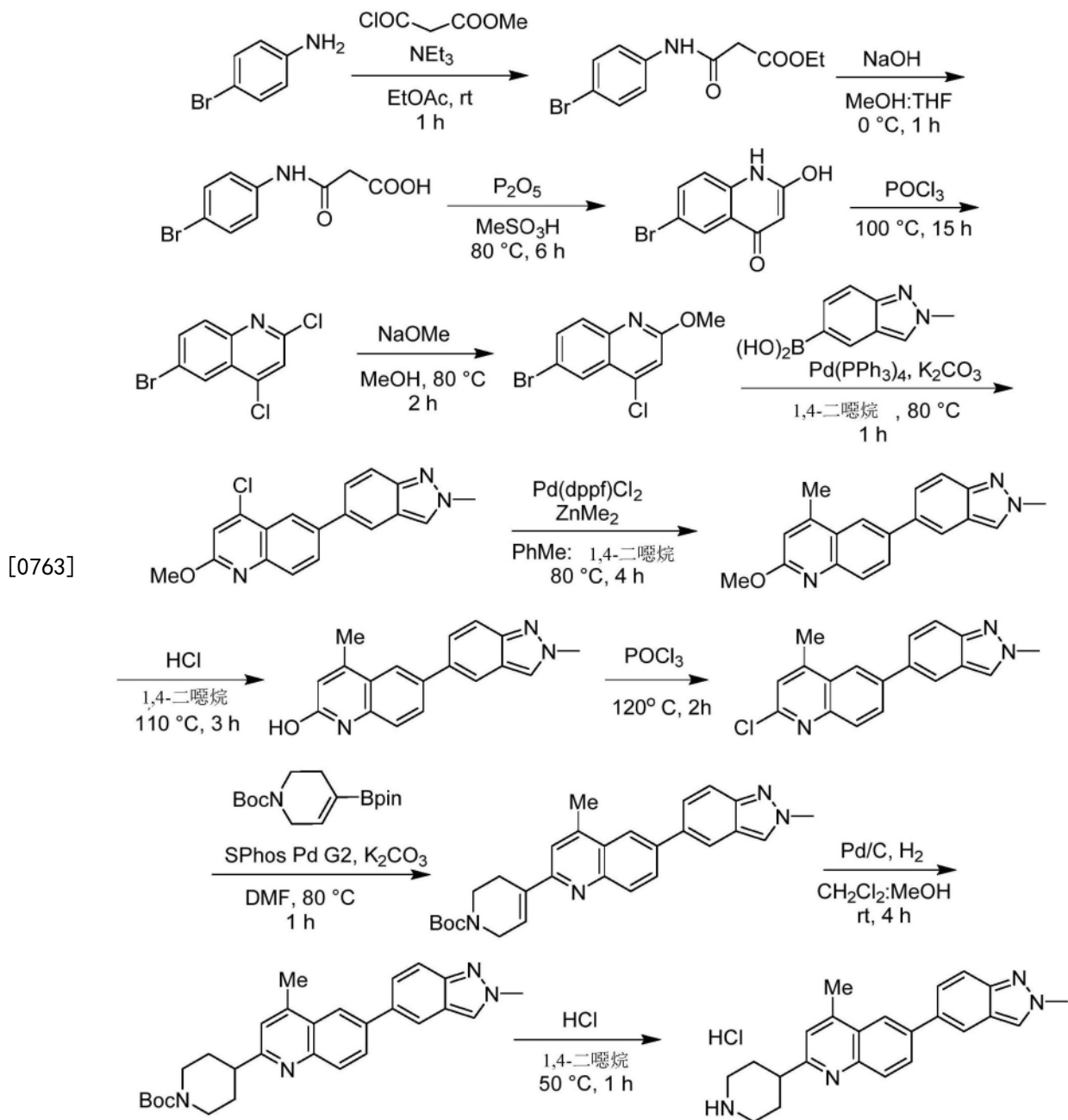
[0758] MS m/z 412.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ: 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J=2Hz, 1H), 8.27 (dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 未观察到NH质子。

[0759] 利用上文对于实施例23所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换步骤B中的适当的硼酸、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
[0760] 31	MS m/z 358.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ: 8.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, J=2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=9 Hz, 2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.46 (s, 3H), 3.60-3.69 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 2H), 未观察到NH质子。

[0761] 实施例24

[0762] 化合物5的制备



[0764] 步骤A:将4-溴苯胺(5.0g, 29.1mmol)溶解于0℃的EtOAc(60mL)和Et₃N(5.25mL, 37.5mmol)中。将3-氯-氧代丙酸甲酯(3.95mL, 31.5mmol)逐滴添加至溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在EtOAc和稀释水性HCl之间进行分配。将有机层用水性NaHCO₃和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。将残余物用2:1的己烷: 醚进行研磨。固体材料通过真空过滤进行收集, 并干燥, 以得到呈白色固体的3-((4-溴苯基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯(6.23g, 75%)。

[0765] ^1H NMR (丙酮- d_6) δ : 9.50 (br s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 4.19 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[0766] 步骤B:将3-((4-溴苯基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯(6.23g, 22.1mmol)溶解于0℃的THF(60mL)和MeOH(15mL)中。将水性2N NaOH(15mL, 30mmol)逐滴添加至混合物中。将混合物在0℃搅拌1h, 此后将过量的试剂用水性6N HCl(7.5mL)淬灭。将混合物在真空中浓缩。将残

余物悬浮于H₂O中。固体材料通过真空过滤进行收集,并干燥,以得到呈白色固体的3-((4-溴苯基)氨基)-3-氧代丙酸(5.7g,100%)。

[0767] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:9.63(br s,1H),7.64(m,2H),7.49(m,2H),3.50(s,2H),未观察到CO₂H质子。

[0768] 步骤C:将甲磺酸(28mL)、3-((4-溴苯基)氨基)-3-氧代丙酸(5.7g,22.1mmol)和P₂O₅(9g,63.4mmol)组合,并在80℃加热6h。将混合物倾倒入冰上,所得固体通过真空过滤来收集。将固体材料用EtOH和醚洗涤,并干燥,以得到呈棕黄色固体的6-溴-2-羟基喹啉-4(1H)-酮(3.48g,65%)。MS m/z 240.0,242.0[M+H]⁺。

[0769] 步骤D:将6-溴-2-羟基喹啉-4(1H)-酮(3.48g,14.5mmol)和POCl₃(25mL)在100℃加热15h。将混合物倾倒入冰水中。将所得混合物用CH₂Cl₂进行萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中30%的己烷)进行纯化,以得到呈白色固体的6-溴-2,4-二氯喹啉(2.9g,72%)。

[0770] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:8.42(d,J=2Hz,1H),8.06(dd,J=9Hz,2Hz,1H),7.98(d,J=9Hz,1H),7.85(s,1H)。

[0771] 步骤E:将6-溴-2,4-二氯喹啉(2.82g,10.2mmol)和MeOH(21.2mL,10.6mmol)中的0.5M NaOMe组合,并回流加热2h。将混合物在H₂O和CH₂Cl₂之间进行分配。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(己烷中50%~70%的CH₂Cl₂)进行纯化,以得到6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉(1.02g,37%)。

[0772] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:8.25(d,J=2Hz,1H),7.88(dd,J=9,2Hz,1H),7.80(d,J=9Hz,1H),7.22(s,1H),4.06(s,3H)。

[0773] 步骤F:将6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉(210mg,0.77mmol)、(2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸(161mg,0.91mmol)、Pd(PPh₃)₄(90mg,0.078mmol)、2M水性K₂CO₃(1.4mL,2.8mmol)和1,4-二噁烷(4.2mL)组合,并在80℃加热1h。将反应混合物在CH₂Cl₂和H₂O之间进行分配。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中30%的EtOAc)进行纯化。将所收集的产物在醚中研磨。固体材料通过真空过滤进行收集,并干燥,以得到呈白色固体的4-氯-2-甲氧基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(182mg,73%)。

[0774] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:8.37(d,J=2Hz,1H),8.32(s,1H),8.14(dd,J=9Hz,2Hz,1H),8.11(m,1H),7.96(d,J=8.5Hz,1H),7.76-7.80(m,1H),7.72(dd,J=8.5Hz,1.5Hz,1H),7.20(s,1H),4.27(s,3H),4.08(s,3H)。

[0775] 步骤G:将4-氯-2-甲氧基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(120mg,0.37mmol)与1,4-二噁烷(0.5mL)中的Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(35mg,0.043mmol)组合。向混合物中,添加二甲基锌(甲苯中1.2M,1mL,1.2mmol)。将混合物在80℃加热4h。将反应混合物冷却至室温,此后将过量试剂用MeOH小心地淬灭。将混合物在NH₄OH和CH₂Cl₂之间进行分配。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中30%的EtOAc)纯化,然后通过醚研磨,得到呈白色固体的2-甲氧基-4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(102mg,91%)。

[0776] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:8.31(s,1H),8.23(d,J=2Hz,1H),8.08(t,J=1.5Hz,1H),8.02(dd,J=8.5Hz,2.5Hz,1H),7.89(d,J=9Hz,1H),7.74(m,2H),6.88(s,1H),4.27(s,3H),4.03(s,3H),2.76(s,3H)。

[0777] 步骤H:将2-甲氧基-4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(100mg,0.33mmol)和

1,4-二噁烷(1.5mL,6mmol)中的4N HCl在110℃加热3h。将混合物在醚中稀释并过滤。将固体干燥,从而得到呈淡棕黄色固体的4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-醇(82mg,84%)。MS m/z 289.9[M+H]⁺。

[0778] 步骤I:将4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-醇(82mg,0.28mmol)和POCl₃(1.5mL)在120℃加热2h。将混合物倾倒入冰上。将水性饱和NaHCO₃添加至冰中,以中和混合物。将水性混合物用CH₂Cl₂洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中5%的MeOH)进行纯化。将所收集的产物用1:1的丙酮:CH₂Cl₂进行研磨。收集固体并干燥,以得到呈橙色固体的2-氯-4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(84mg,100%)。

[0779] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:8.46(s,1H),8.32(d,J=2Hz,1H),8.17-8.23(m,2H),8.01(d,J=9Hz,1H),7.79(dd,J=9Hz,1.5Hz,1H),7.75(d,J=9Hz,1H),7.52(s,1H),4.22(s,3H),2.80(s,3H)。

[0780] 步骤J:将2-氯-4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉(75mg,0.24mmol)、叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(93mg,0.3mmol)、氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)(10mg,0.014mmol)、水性2M K₂CO₃(0.45mL,0.9mmol)和DMF(1.35mL)组合,并在80℃加热1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂中30%~50%的EtOAc)进行纯化。将所收集的产物用醚进行研磨。收集固体并干燥,以得到呈白色固体的叔丁基4-(4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(73mg,67%)。

[0781] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:8.32(s,1H),8.31(s,1H),8.14(t,J=1.5Hz,1H),8.06-8.12(m,2H),7.75-7.80(m,2H),7.73(s,1H),6.86(br s,1H),4.27(s,3H),4.20(s,2H),3.69(t,J=5.5Hz,2H),2.88(m,2H),2.83(s,3H),1.51(s,9H)。

[0782] 步骤K:将叔丁基4-(4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(70mg,0.15mmol)与4:1的CH₂Cl₂:MeOH(1.5mL)和10%的Pd/C(35mg)组合。将混合物在室温,在H₂(1atm)下搅拌4h。混合物然后经Celite过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(1:1的CH₂Cl₂:EtOAc,随后通过CH₂Cl₂中20%的丙酮)进行纯化。将所收集的材料在醚中研磨。收集固体并干燥,以得到呈白色固体的叔丁基4-(4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(55mg,79%)。

[0783] ¹H NMR(丙酮-d₆) δ:8.32(s,1H),8.30(s,1H),8.12(t,J=1.5Hz,1H),8.04-8.11(m,2H),7.73-7.78(m,2H),7.37(s,1H),4.27(m,5H),3.03-3.14(m,1H),2.85-3.01(m,2H),2.82(s,3H),1.95-2.03(m,2H),1.82-1.92(m,2H),1.49(s,9H)。

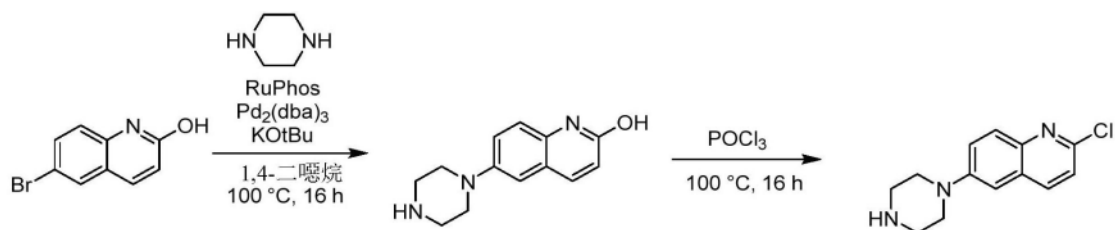
[0784] 步骤L:将叔丁基4-(4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(53mg,0.12mmol)和1,4-二噁烷(1mL,4mmol)中的4N HCl组合,并在50℃加热1h。将混合物用醚进行稀释。固体材料通过真空过滤进行收集,用9:1的CH₂Cl₂:MeOH洗涤,并干燥,以得到呈黄色固体的4-甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐(46mg,100%)。

[0785] MS m/z 357.0[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:9.11-9.23(br s,1H),8.95-9.10(br s,1H),8.38-8.53(m,4H),8.28(s,1H),7.83(dd,J=9Hz,1.5Hz,1H),7.72-7.80(m,2H),4.23

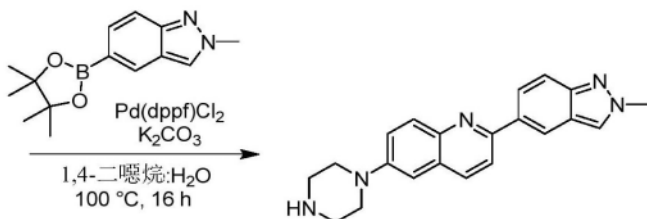
(s, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.20-2.38 (m, 4H)。

[0786] 实施例25

[0787] 化合物7的制备



[0788]



[0789] 步骤A:将6-溴喹啉-2-醇(670mg, 3.0mmol)与1,4-二噁烷(10mL)中的哌嗪(504mg, 6.0mmol)、叔丁醇钾(840mg, 7.5mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯(280mg, 0.6mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(275mg, 0.3mmol)组合。将混合物在100℃加热16h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~20%的MeOH洗脱,以得到6-(哌啶-1-基)喹啉-2-醇(575mg, 84%)。MS m/z 230.1[M+H]⁺。

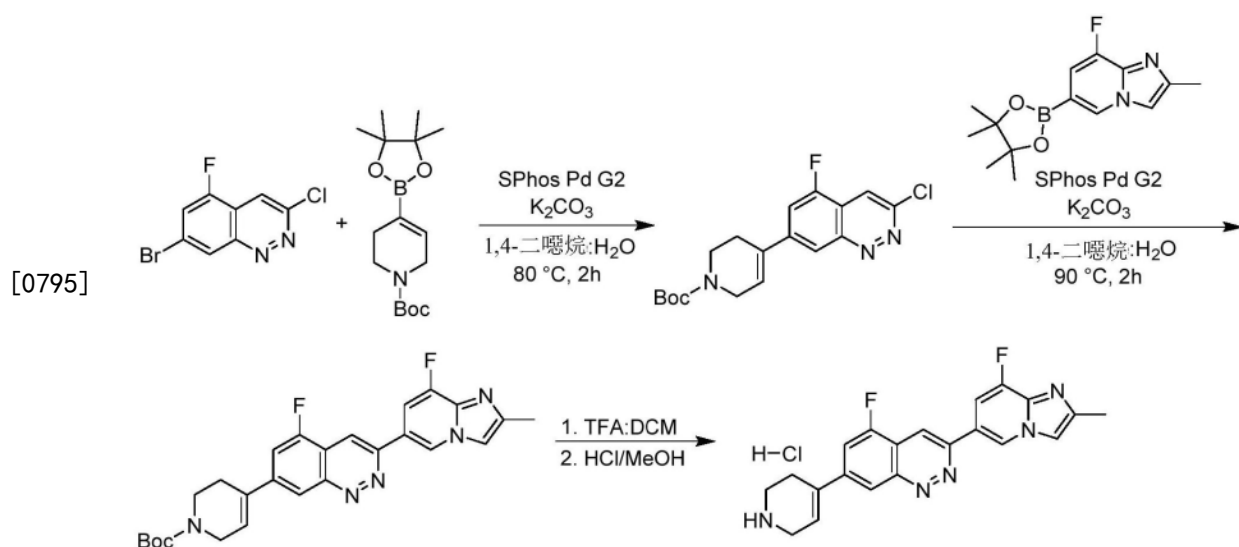
[0790] 步骤B:将6-(哌啶-1-基)喹啉-2-醇(575mg, 2.5mmol)悬浮于POCl₃(4.6mL, 50mmol)中。将混合物在100加热16h。将混合物缓慢地添加至剧烈搅拌的CH₂Cl₂(100mL)、H₂O(100mL)和10g(NaHCO₃)的混合物中。收集有机层并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中以0~15%的MeOH洗脱,以得到2-氯-6-(哌啶-1-基)喹啉(280mg, 45%)。MS m/z 248.1, 250.1[M+H]⁺。

[0791] 步骤C:将2-氯-6-(哌啶-1-基)喹啉(280mg, 1.1mmol)与2-甲基吡唑-5-硼酸(387mg, 1.5mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(80mg, 0.10mmol)、1,4-二噁烷(10mL)和水性1M K₂CO₃(5mL, 5mmol)组合。将混合物在100℃搅拌16h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~15%的MeOH洗脱,以得到2-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(哌啶-1-基)喹啉(51mg, 20%)。

[0792] MS m/z 344.1[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 8.52(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.18-8.22(m, 2H), 8.05(d, J=8.5Hz), 7.88(d, J=9.0Hz), 7.69(d, J=9.0Hz), 7.60(d, J=8.5Hz), 7.18(s, 1H), 4.20(s, 3H), 3.19-3.22(m, 4H), 2.88-2.91(m, 4H), 未观察到NH质子。

[0793] 实施例26

[0794] 化合物117的制备



[0796] 步骤A:将7-溴-3-氯-5-氟吡啶(120mg, 0.46mmol, 根据实施例7制备)、叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(153mg, 0.49mmol)和氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(25mg, 0.034mmol)在1,4-二噁烷(3.5mL)和水性2M K_2CO_3 (0.7mL, 1.4mmol)中的混合物,加热至80,保持2h。将粗制反应混合物冷却至室温,经Celite过滤,并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的10~50%的EtOAc洗脱,以得到呈棕黄色固体的叔丁基4-(3-氯-5-氟吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(120mg, 72%)。MS m/z 364.4, 366.4 $[M+H]^+$ 。

[0797] 步骤B:将8-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(69mg, 0.25mmol)、叔丁基4-(3-氯-5-氟吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(60mg, 0.16mmol)和氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(12mg, 0.016mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)和水性2M K_2CO_3 (0.25mL, 0.5mmol)中的混合物,加热至90℃,保持2h。将混合物冷却至室温,经Celite过滤,并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用 CH_2Cl_2 中的5~10%的MeOH洗脱,以得到呈棕色固体的叔丁基4-(5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(54mg, 69%)。MS m/z 478.5 $[M+H]^+$ 。

[0798] 步骤C:向叔丁基4-(5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(54mg, 0.11mmol)的 CH_2Cl_2 (1.5mL)溶液中,添加三氟乙酸(1.5mL)。将反应在室温下搅拌15分钟,然后浓缩。将残余物溶解于MeOH(1.25M)中的HCl中,并浓缩。将该过程再重复一次,以得到呈黄色固体的5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶盐酸盐(26mg, 56%)。

[0799] MS m/z 378.4 $[M+H]^+$; 1H NMR(DMSO- d_6) δ : 9.82(s, 1H), 9.35-9.42(br s, 2H), 8.92(s, 1H), 8.64(d, $J=11.9$ Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.21-8.25(br s, 1H), 8.13(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.74-6.77(br s, 1H), 3.87-3.92(br s, 2H), 3.39-3.44(m, 2H), 2.92-2.97(m, 2H), 2.53(s, 3H)。

[0800] 利用上文对于实施例26所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤B中的适当的硼酸、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合

物:

[0801]

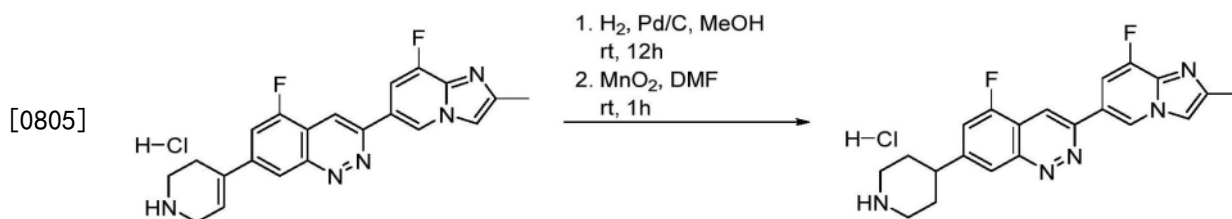
Cpd	数据
134	MS m/z 378.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.21 - 9.26 (br s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.65 - 8.74 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.70 - 6.74

[0802]

Cpd	数据
	(br s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.85 - 3.90 (m, 2H), 3.35 - 3.44 (m, 2H), 2.90 - 2.95 (m, 2H).
156	MS m/z 374.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.65 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 11.1, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 - 3.11 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
157	MS m/z 374.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.82 (s, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.64 - 6.67 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.01 - 4.03 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.04 - 3.08 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
165	MS m/z 378.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.43 (m, 1H), 6.24 - 6.28 (m, 1H), 4.34 - 4.39 (s, 3H), 3.92 - 3.97 (m, 2H), 3.51 - 3.55 (m, 2H), 2.84 - 2.93 (m, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
166	MS m/z 377.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.70 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2.4, 1.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 4.29 - 4.36 (m, 3H), 3.98 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 7.8, 6.1 Hz, 2H), 2.96 - 3.04 (m, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
167	MS m/z 375.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.59 (br s, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 2H), 3.49 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.98 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 未观察到 NH 质子。
171	MS m/z 379.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.20 - 9.25 (br s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.76 (br s, 1H), 4.62 (s, 3H), 3.87 - 3.91 (m, 2H), 3.39 - 3.44 (m, 2H), 2.92 - 2.97 (m, 2H).
175	MS m/z 385.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.25 (s, 1H), 9.05 - 9.10 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.75 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.88 - 3.92 (m, 2H), 3.40 - 3.45 (m, 2H), 2.91 - 2.96 (m, 2H).
198	MS m/z 388.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86-7.88 (d, J = 11 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.02, (m, 2H). 未观察到 NH 质子。

[0803] 实施例27

[0804] 化合物128的制备



[0806] 将5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噌啉盐酸盐(22mg, 0.05mmol)和Pd/C(20mg)在MeOH(2mL)中的悬浮液,在室温,在 H_2 (1atm)下搅拌12h。将混合物经Celite过滤,并浓缩。将残余物溶解于DMF(1mL)中。向溶液中,添加 MnO_2 (45mg, 0.5mmol)。将反应在室温下搅拌1h,然后经Celite过滤。将滤液浓缩。将残余物溶解于MeOH中的1.25M HCl中。浓缩得到呈黄色固体的5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡啶-4-基)噌啉盐酸盐(15mg, 62%)。

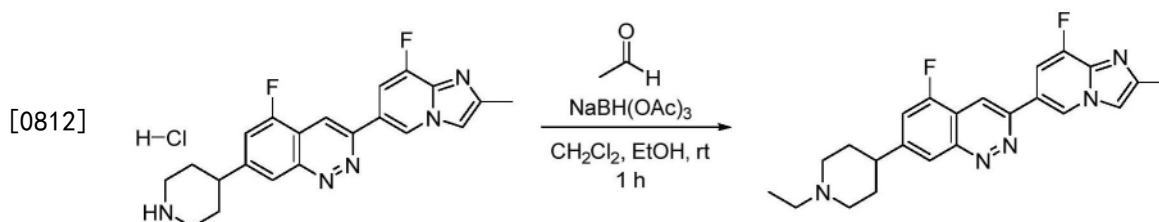
[0807] MS m/z 380.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.69 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.21-3.35 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 未观察到NH和HCl质子。

[0808] 利用上文对于实施例27所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
151	MS m/z 380.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.71 (s, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.62 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 3H), 2.32 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 1.97 - 2.15 (m, 2H), 未观察到NH和HCl质子。
177	MS m/z 376.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.00 - 9.07 (br s, 1H), 8.87 - 8.95 (br s, 1H), 8.60 - 8.66 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.46 - 3.55 (m, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 2H), 3.01 - 3.10 (br s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.12 - 2.19 (m, 2H), 1.98 - 2.07 (m, 2H)。
185	MS m/z 377.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.23 - 3.40 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 未观察到NH和HCl质子。
192	MS m/z 379.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.35 - 8.40 (m, 2H), 8.16 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=13.2, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=11.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.30 (br s, 2H), 2.88 - 3.01 (m, 3H), 2.04 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 未观察到NH质子。

[0810] 实施例28

[0811] 化合物144的制备



[0813] 向5-氟-3-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡啶-4-基)噌啉盐酸盐

(175mg, 0.42mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (900mg, 4.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (4mL) 和 EtOH (1mL) 中的悬浮液中, 添加乙醛 (0.25mL, 4.4mmol) 的 EtOH (1mL) 溶液。将反应在室温搅拌 1h, 然后用饱和水性 K_2CO_3 进行淬灭。将混合物在 CH_2Cl_2 和 H_2O 之间进行分配。将水性层用 CH_2Cl_2 萃取一次。组合的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的 0 ~ 20% 的 1.4N NH_3/MeOH 洗脱, 以得到呈淡橙色固体的 7- (1-乙基哌啶-4-基) -5-氟-3- (8-氟-2-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基) 噌啉 (120mg, 70%)。

[0814] MS m/z 408.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.29 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=12.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.76 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.44-2.55 (m, 5H), 2.16 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

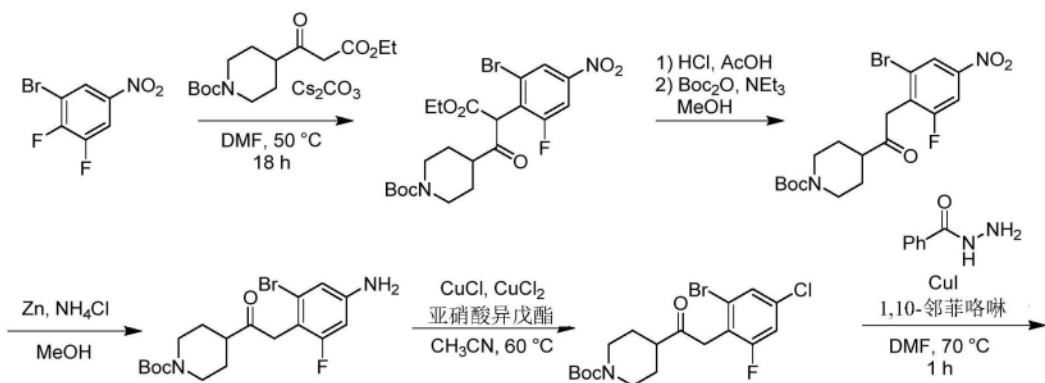
[0815] 利用上文对于实施例28所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
153	MS m/z 406.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=12.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=11.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.63 - 6.67 (br s, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.25 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.88-4.01 (m, 2H), 3.38 - 3.50 (m, 3H), 3.10-3.18 (m, 2H), 1.49 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 未观察到 HCl 质子。
154	MS m/z 408.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.66 - 8.71 (m, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=12.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.42 - 3.55 (m, 2H), 3.12 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.91 - 2.97 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 2.23 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 1.98 - 2.14 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。
183	MS m/z 404.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.63 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.12 - 3.25 (m, 3H), 2.86 - 2.96 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.45 - 2.55 (m, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 2H), 1.84 - 1.91 (m, 2H), 1.06 - 1.17 (m, 3H)。
184	MS m/z 405.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.83 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 6.54 (br s, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.22 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 3.81 - 3.99 (m, 2H), 3.37 - 3.49 (m, 3H), 3.04 - 3.15 (m, 2H), 1.48 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。
186	MS m/z 405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.04 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 3.47 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.90 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.76 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.69 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H), 2.04 (qd, $J=12.9, 3.5\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。
193	MS m/z 407.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.37 - 8.41 (m, 2H), 8.18 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 2.87 - 3.01 (m, 3H), 2.59 - 2.76 (m, 2H), 2.15 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.32 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。
201	MS m/z 406.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.58 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.92 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.77 - 2.83 (m, 2H), 2.70 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.31 (br s, 2H), 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。
202	MS m/z 408.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.59 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.25 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.74 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.30 (br s, 3H), 3.68 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 3.20 (br s, 3H), 3.08 (br s, 2H), 2.28 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

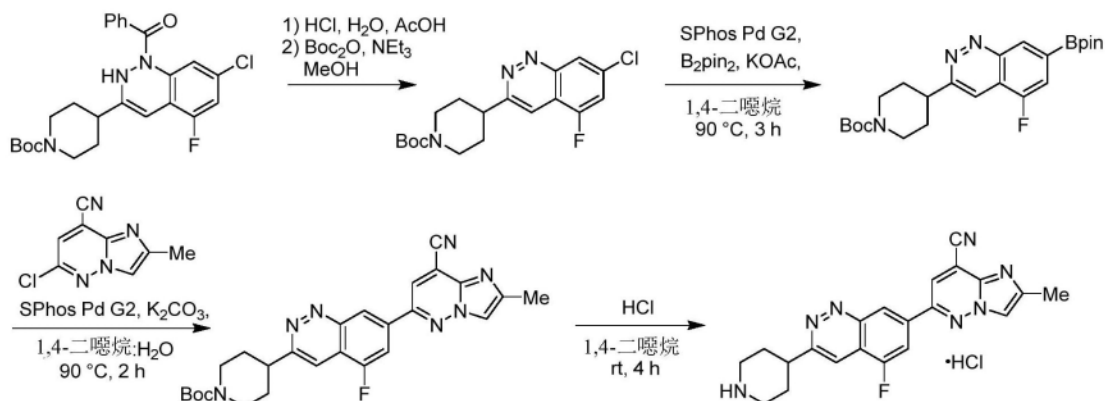
[0816]

[0817] 实施例29

[0818] 化合物108的制备



[0819]



[0820] **步骤A:** 将1-溴-2,3-二氟-5-硝苯 (10.0g, 42.0mmol, 在实施例7步骤A中制备) 与DMF (100mL) 中的叔丁基4-(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)哌啶-1-羧酸酯 (13.8g, 46.2mmol) 组合。向溶液中, 添加Cs₂CO₃ (27.4g, 84.0mmol)。添加后, 混合物变成深红色。将混合物在60℃搅拌4h。将混合物在EtOAc和水性0.5M HCl之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为粗制油的叔丁基4-[2-(2-溴-6-氟-4-硝基-苯基)-3-乙氧基-3-氧代-丙酰基]哌啶-1-羧酸酯 (21.5g)。MS m/z 515.5, 517.5 [M-H]⁻。

[0821] **步骤B:** 将步骤A的粗制材料悬浮于AcOH (40mL) 和水性浓HCl (37质量%, 40mL) 中。将混合物在120加热4h, 然后在100加热16h。将挥发物在减压下移除。将残余物溶解于MeOH (100mL) 和三乙胺 (23.4mL, 168.0mmol) 中。向混合物中, 添加二叔丁基二碳酸酯 (13.7g, 63.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min。在减压下, 从混合物移除挥发物。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用CH₂Cl₂中的0~20%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基4-[2-(2-溴-6-氟-4-硝基-苯基)乙酰基]哌啶-1-羧酸酯 (10.2g, 55%)。MS m/z 443.5, 445.5 [M-H]⁻。

[0822] **步骤C:** 将叔丁基4-[2-(2-溴-6-氟-4-硝基-苯基)乙酰基]哌啶-1-羧酸酯 (10g, 22.5mmol) 与Zn (73.2g, 112mmol)、NH₄Cl (24.1g, 450mmol) 和MeOH (100mL) 组合。将混合物在40℃搅拌3h。将混合物用EtOAc稀释, 并通过Celite进行过滤。将滤液浓缩, 以得到叔丁基4-[2-(4-氨基-2-溴-6-氟-苯基)乙酰基]哌啶-1-羧酸酯 (9.5g, 100%)。MS m/z 315.2, 317.2 [M-Boc+H]⁺。

[0823] **步骤D:** 将叔丁基4-[2-(4-氨基-2-溴-6-氟-苯基)乙酰基]哌啶-1-羧酸酯 (9.5g, 23mmol) 与CuCl (4.6g, 46mmol)、CuCl₂ (9.3g, 69mmol) 和CH₃CN (100mL) 组合。在0, 向混合物中

逐滴添加亚硝酸异戊酯 (9.3 mL, 69 mmol)。将混合物在 60℃ 搅拌 2 h。将混合物在 EtOAc 和 H₂O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的 0 ~ 40% 的 EtOAc 洗脱, 以得到叔丁基 4-[2-(2-溴-4-氯-6-氟-苯基)乙酰基]哌啶-1-羧酸酯 (7.5 g, 75% 得率)。¹H NMR (丙酮-d₆) : 7.56 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J=1.9 Hz, 2H), 4.11 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 2.78-2.96 (m, 3H), 1.98 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0824] 步骤E: 将叔丁基 4-[2-(2-溴-4-氯-6-氟-苯基)乙酰基]哌啶-1-羧酸酯 (7.5 g, 17 mmol) 与 DMF (50 mL) 中的苯甲酰基酰肼 (3.6 g, 26 mmol)、CuI (0.32 g, 1.7 mmol)、1,10-邻菲咯啉 (0.31 g, 1.7 mmol) 和叔丁醇钠 (3.36 g, 35 mmol) 组合。将混合物在 70℃, 在 N₂ 下搅拌 1 h。将混合物在 EtOAc 和 0.25 M HCl (aq) 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的 0 ~ 40% 的 EtOAc 洗脱, 以得到叔丁基 4-(1-苯甲酰-7-氯-5-氟-2H-噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (6.4 g, 79%)。MS m/z 470.6, 472.6 [M-H]⁻。

[0825] 步骤F: 将叔丁基 4-(1-苯甲酰-7-氯-5-氟-2H-噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (6.2 g, 13 mmol) 悬浮于水性浓 HCl (37 质量%, 30 mL) 和 EtOH (20 mL) 中。将混合物在 100 加热 24 h。将混合物冷却至 60。将空气鼓泡通过混合物, 保持 5 h。用 N₂ 气流, 移除挥发物。向粗制残余物中, 添加 MeOH (50 mL)、三乙胺 (7.4 mL, 53 mmol), 然后添加二叔丁基二碳酸酯 (5.7 g, 26 mmol)。将混合物在室温搅拌 30 min。将挥发物在减压下移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的 0 ~ 60% 的 EtOAc 洗脱, 以得到叔丁基 4-(7-氯-5-氟-噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (3.0 g, 62%)。

[0826] MS m/z 310.2, 312.2 [M-tBu+H]⁺。¹H NMR (丙酮-d₆) δ: 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (dd, J=9.5, 1.9 Hz, 1H), 4.26-4.38 (m, 2H), 3.49 (tt, J=12.0, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.95 (qd, J=12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0827] 步骤G: 将粉末状叔丁基 4-(7-氯-5-氟-噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (1.00 g, 2.73 mmol) 称量至 50 mL 的螺旋盖管中, 随后称量无水 1,4-二噁烷 (27 mL), 随后称量 (Bpin)₂ (0.76 g, 3.0 mmol)、SPhos Pd G2 预催化剂 (0.20 g, 0.27 mmol), 最后称量粉末状乙酸钾 (1.02 g, 10.4 mmol)。然后, 用氩喷洒黄色混合物 2 分钟, 喷洒顶部空间, 并且将小瓶紧密地盖住并密封。将小瓶置于铝加热块中, 并在 90 剧烈搅拌 3 h。此后, 将反应混合物冷却至室温。将深棕色反应混合物通过 Celite 进行过滤。将 Celite 用 EtOAc (60 mL) 洗涤。然后, 将棕色滤液用水 (60 mL)、50% 的水性 NaHCO₃ (2 × 60 mL) 和盐水 (60 mL) 洗涤, 然后经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 以得到粗制深棕色粉末的叔丁基 4-[5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯, 其无需进一步纯化。

[0828] MS m/z 490.5 [M+MeOH+H]⁺;¹H NMR (氯仿-d) δ: ppm 8.84 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.45 (tt, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.16 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 1.93 (qd, J=12.6, 4.0, 2H), 1.52 (s, 12H), 1.42 (s, 9H)。

[0829] 步骤H: 在螺旋盖小瓶中, 充填固体 6-氯-2-甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-8-甲腈 (0.14 g, 0.72 mmol) 和无水 1,4-二噁烷 (6.56 mL), 随后充填叔丁基 4-[5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯 (0.30 g, 0.66 mmol)、SPhos Pd G2 预催化剂 (0.047 g, 0.065 mmol)、颗粒状 K₂CO₃ (0.27 g, 1.96 mmol) 和水 (0.33 mL)。用氩喷洒

棕色混合物5分钟,然后以螺旋盖密封。将反应混合物在90剧烈地搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,用水(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将深棕色粗制材料通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc梯度洗脱)进行纯化,以得到呈黄色粉末的叔丁基4-[7-(8-氰基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噁唞-3-基]哌啶-1-羧酸酯(0.182g,57%)。

[0830] MS m/z 488.5[M+H]⁺; ¹H NMR(氯仿-d) δ:8.87(s,1H),8.18(d,J=10.2Hz,1H),8.03(s,1H),8.00(s,1H),7.91(s,1H),4.37(br d,J=5.6Hz,2H),3.49(tt,J=12.0,3.4Hz,1H),2.98(br t,J=12.2Hz,2H),2.63(s,3H),2.16(br d,J=12.5Hz,2H),1.93(qd,J=12.6,4.0Hz,2H),1.50(s,9H)。

[0831] 步骤I:将叔丁基4-[7-(8-氰基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噁唞-3-基]哌啶-1-羧酸酯(0.060g,0.12mmol)溶解于无水1,4-二噁烷(4mL)中,并且添加4.0M的HCl的1,4-二噁烷溶液(0.15mL,0.60mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h,此后将反应混合物在旋转式蒸发仪(rotovap)上浓缩。将粗制产物在Et₂O(5mL)中研磨,然后在高真空下干燥,以得到呈棕黄色固体的6-[5-氟-3-(4-哌啶基)噁唞-7-基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲腈盐酸盐(0.060g,100%)。

[0832] MS m/z 388.4[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ:9.11(s,1H),8.81(s,1H),8.42(d,J=11.3Hz,1H),8.37(s,1H),8.30(s,1H),3.58-3.77(m,5H),2.63(s,3H),2.21-2.47(m,4H)。

[0833] 利用上文对于实施例29所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤H中的适当的芳基卤化物、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

[0834]

Cpd	数据
91	MS m/z 363.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 3H), 3.28 - 3.37 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.31 - 2.44 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
92	MS m/z 380.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.59 - 3.69 (m, 3H), 3.27 - 3.37 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.32 - 2.45 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
93	MS m/z 387.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 3H), 3.28 - 3.36 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.31 - 2.45 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
94	MS m/z 363.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.47 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.60 - 3.69 (m, 3H), 3.25 - 3.37 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 - 2.44 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
95	MS m/z 362.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.61 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 10.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.62 - 3.70 (m, 3H), 2.39 - 2.46 (m, 2H), 2.28 - 2.39 (m, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子; CH_2 被溶剂峰掩盖。
96	MS m/z 380.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.99 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.22-2.47 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
97	MS m/z 380.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.22 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.82 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.47 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.33-2.44 (m, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
99	MS m/z 363.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.14 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.60 - 3.70

[0835]

Cpd	数据
	(m, 3H), 3.30 - 3.35 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.31 - 2.43 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
101	MS m/z 376.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 3H), 3.28 - 3.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.30 - 2.43 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
103	MS m/z 376.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 - 8.39 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 3H), 3.29 - 3.36 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30 - 2.45 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
104	MS m/z 387.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.25 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.35 (qd, $J = 12.8, 3.4$ Hz, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子, CH_2 被溶剂峰掩盖。
105	MS m/z 391.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.86 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 3.33 (br d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.20 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 - 2.96 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.14 - 2.22 (m, 2H), 1.92 (dq, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 2H), 1.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 未观察到 NH 质子
106	MS m/z 393.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.18 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 11, 1.5$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 3H), 3.01 - 3.09 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.07 - 2.24 (m, 4H), 未观察到 NH 质子
107	MS m/z 393.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.93 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.12 - 3.20 (m, 3H), 2.71 - 2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96 - 2.03 (m, 2H), 1.82 - 1.96 (m, 2H), 未观察到 NH 质子
109	MS m/z 380.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 2.48 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 11.8$ Hz, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
112	MS m/z 403.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.78 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.33 - 3.49 (m, 1H), 3.31 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.70 - 2.74 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.85 - 1.92 (m, 2H), 1.25 - 1.38 (m, 2H), 1.22 - 1.25 (m, 2H), 未观察到 NH 质子
118	MS m/z 393.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.43 - 3.50 (m, 3H), 3.01 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.03 - 2.06 (m, 2H), 未观察到 NH 质子
126	MS m/z 377.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.13 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.05 - 1.82 (m, 4H), 未观察到 NH 质子。

[0836]

Cpd	数据
133	MS m/z 394.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.03 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 11.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 3.59 - 3.63 (m, 3H), 3.24 - 3.28 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.29 - 2.37 (m, 4H), 未观察到 NH 质子。
137	MS m/z 378.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.00 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.22 - 3.31 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.97 - 2.00 (m, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 2H).
148	MS m/z 378.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.91 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 11, 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.33 (br d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.89 - 2.95 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.16 - 2.19 (m, 2H), 1.92 - 1.96 (m, 2H), 未观察到 NH 质子
148	MS m/z 394.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 10, 1.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 - 2.95 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.18 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.90 - 1.94 (m, 2H), 未观察到 NH 质子
162	MS m/z 377.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.89 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 9.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.38 - 3.51 (m, 3H), 2.94 - 3.00 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.21 - 2.24 (m, 2H), 1.97 - 2.07 (m, 2H), 未观察到 NH 质子
163	MS m/z 393.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.88 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.57 - 3.62 (m, 3H), 3.05 - 3.15 (m, 4H), 2.31 - 2.36 (m, 2H), 未观察到 NH 质子
172	MS m/z 391.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.03 - 3.20 (m, 4H), 2.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.85 (qd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
187	MS m/z 402.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.94 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H); 8.23 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.56 - 3.60 (m, 3H), 3.11 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.26 - 2.35 (m, 4H).
194	MS m/z 429.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.29 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.55 (br s, 2H), 8.27 - 8.28 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.60 - 3.64 (m, 3H), 3.25 - 3.29 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.30 - 2.41 (m, 4H), 未观察到 NH 质子
195	MS m/z 455.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.59 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 3.59 - 3.63 (m, 3H), 3.25 - 3.28 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.38 (m, 4H), 未观察到 NH 质子
196	MS m/z 394.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.00 (s, 1H), 8.30 - 8.48 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.89 - 3.00 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 4H).
204	MS m/z 405.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.93 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 10.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.43 - 3.50 (m, 2H), 3.26 - 3.31 (m,

Cpd	数据
	1H), 3.09 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.91 - 2.98 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.90 - 2.08 (m, 4H), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 未观察到 NH 质子
[0837] 207	MS m/z 407.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.05 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.10 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.63 - 3.66 (br s, 3H), 3.35 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.32 - 2.42 (m, 4H), 未观察到 NH 和 OH 质子。
211	MS m/z 405.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.94 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 10.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.97 (td, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). 未观察到 NH 质子

[0838] 根据下述过程来制备用于步骤H的卤化物:

[0839] 实施例29-1 8-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0840] 步骤A: 在0, 向干燥THF (1mL) 中的乙基3-氨基-6-氯哒嗪-4-羧酸酯 (4.0g, 19.9mmol) 中, 缓慢地添加LiAlH₄ (2.42g, 64mmol)。将混合物在0搅拌30min。将过量的试剂用水 (1mL) 小心地淬灭, 然后添加15%的水性NaOH (1mL)。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱, 以得到(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基) 甲醇 (1.0g, 32%)。MS m/z 160.1, 162.1 $[M+H]^+$ 。

[0841] 步骤B: 将(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基) 甲醇 (1.0g, 6.3mmol) 与异丙醇 (10mL) 中的DIEA (2.44g, 18.8mmol) 和1-溴丙-2-酮 (860mg, 6.3mmol) 组合。将反应容器脱气, 然后填充三次氮气。将混合物在80℃搅拌16h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用石油醚中的0~50%的EtOAc洗脱, 以得到(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基) 甲醇 (0.9g, 73%)。MS m/z 198.2, 200.2 $[M+H]^+$ 。

[0842] 步骤C: 将(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基) 甲醇 (900mg, 4.5mmol) 与CH₂Cl₂ (15mL) 中的TBS-Cl (1.72g, 9.1mmol) 和咪唑 (1.24g, 14.6mmol) 组合。将混合物在室温搅拌16h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用石油醚中的0~20%的EtOAc洗脱, 以得到8-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪 (500mg, 35.2%得率)。MS m/z 312.1, 314.1 $[M+H]^+$ 。

[0843] 实施例29-2 6-氯-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0844] 步骤A: 将6-氯哒嗪-3-胺 (50g, 388mmol) 和NaHCO₃ (65g, 775mmol) 在MeOH (500mL) 中组合。在0, 向混合物中, 逐滴添加Br₂ (30mL, 580mmol)。将混合物在室温搅拌16h。将一半体积的溶剂在减压下移除。将剩余物倾倒至冰水中。收集所形成的固体, 并干燥, 以得到4-溴-6-氯哒嗪-3-胺 (80g, 99%)。MS m/z 207.9 $[M+H]^+$ 。

[0845] 步骤B: 将4-溴-6-氯哒嗪-3-胺 (20g, 97mmol)、Na₂CO₃ (10.2g, 97mmol) 和1-溴丙-2-酮 (9.7mL, 116mmol) 添加至异丙醇 (200mL) 中。将反应容器脱气, 然后填充三次氮气。将混合

物在90℃搅拌16h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~20%的EtOAc洗脱,以得到8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(8.1g,34%)。MS m/z 245.9,247.9[M+H]⁺。

[0846] 步骤C:将8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(200mg,0.82mmol)与DMF(3mL)中的三乙基硼烷(THF中1M,2mL,2mmol)、K₂CO₃(283mg,2.05mmol)和Pd(PPh₃)₄(92mg,0.08mmol)组合。将反应容器脱气,然后填充三次氮气。将混合物在100℃搅拌5h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(80mg,50%)。MS m/z 196.0,198.0[M+H]⁺。

[0847] 实施例29-3 6-氯-8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0848] 将8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(1.2g,4.9mmol)、环丙基硼酸(843mg,9.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂(359mg,0.49mmol)和Na₂CO₃(1.56g,14.7mmol)在1,4-二噁烷(12mL)和水(3mL)中的混合物,在90,在N₂下搅拌48h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-8-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(405mg,40%)。MS m/z 208.0,210.0[M+H]⁺。

[0849] 实施例29-4 6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-甲腈

[0850] 将8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(1.2g,4.9mmol)与DMF(20mL)中的Zn(CN)₂(850mg,7.3mmol)和Pd(PPh₃)₄(570mg,0.49mmol)组合。将反应容器脱气,然后填充三次氮气。将混合物在100℃,在μ波照射下搅拌1h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-甲腈(0.5g,53%)。MS m/z 193.0,195.0[M+H]⁺。

[0851] 实施例29-5 6-溴-2,4-二甲基苯并[d]噻唑

[0852] 步骤A:将2,4-二溴-6-甲基苯胺(3.8g,14.5mmol)在甲苯(40mL)中与KOAc(1.56g,15.9mmol)和乙酸酐(5.5mL,58mmol)组合。将混合物在室温搅拌16h。将溶剂在真空中移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到N-(2,4-二溴-6-甲基苯基)乙酰胺(3.9g,82%)。MS m/z 305.9,308.0[M+H]⁺。

[0853] 步骤B:将N-(2,4-二溴-6-甲基苯基)乙酰胺(4.0g,13mmol)在甲苯(40mL)中与Lawesson试剂(10.6g,26mmol)组合。将混合物在110℃搅拌16h。将溶剂在真空中移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到N-(2,4-二溴-6-甲基苯基)乙硫酰胺(3.9g,93%)。MS m/z 322.9,324.9[M+H]⁺。

[0854] 步骤C:将N-(2,4-二溴-6-甲基苯基)乙硫酰胺(3.8g,11.8mmol)溶解于NMP(40mL)中。在室温,向溶液中添加多份的NaH(94.7mg,2.4mmol)。将反应容器脱气,然后填充三次氮气。将混合物在120℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~25%的EtOAc洗脱,以得到6-溴-2,4-二甲基苯并[d]噻唑(369mg,12%)。MS m/z 241.9,243.9[M+H]⁺。

[0855] 实施例29-6 5-氯-2,7-二甲基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并

[4,5-b]吡啶

[0856] 步骤A:将6-氯-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(187mg,1mmol)、铁粉末(56mg,10mmol)在AcOH(3mL)中,在100搅拌16h。将混合物浓缩。向残余物中,添加水性NaOH(2N),直至pH>9。将混合物通过Celite进行过滤。将滤液用EtOAc(50mL×3)进行萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到5-氯-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(154mg粗制,85%粗制),其无需进一步纯化就可使用。MS m/z 182.0,184.0[M+H]⁺。

[0857] 步骤B:将5-氯-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.1g,6.07mmol)溶解于THF(30mL)中。在0,向混合物中,添加多份的NaH(310mg,7.9mmol)。将混合物在0搅拌10min之后,添加2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(1.2mL,6.69mmol)。将所得的混合物在室温搅拌2h。将MeOH(10mL)添加至溶液,此后将所有挥发物在减压下移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的25%的EtOAc洗脱,以得到N-烷基化产物的混合物(900mg,76%),其无需分离就可使用。MS m/z 312.0,314.0[M+H]⁺。

[0858] 实施例29-7 5-氯-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶

[0859] 步骤A:将2,6-二氯-4-甲基烟腈(3g,16mmol)的H₂SO₄(15mL)溶液在80搅拌4h。将混合物冷却至室温,然后倾倒入冰水(100mL)中。将悬浮液过滤。将滤饼用水洗涤,以得到呈黄色固体的2,6-二氯-4-甲基烟酰胺(3.2g,91%)。MS m/z 204.9,206.9[M+H]⁺。

[0860] 步骤B:在0,向NaOH(3.7g,93mmol)的H₂O(100mL)溶液中,逐滴添加Br₂(4.7g,29.4mmol)。将混合物在0搅拌1h,然后添加2,6-二氯-4-甲基烟酰胺(5g,24.5mmol)。允许混合物在1h内逐渐升温至室温。然后,将混合物加热至75,保持1h。将所得的悬浮液冷却至室温,同时搅拌过夜。将悬浮液过滤。将所收集的固体材料用水洗涤,以得到2,6-二氯-4-甲基吡啶-3-胺(3.3g,76%)。MS m/z 176.9,178.9[M+H]⁺。

[0861] 步骤C:向2,6-二氯-4-甲基吡啶-3-胺(3g,17mmol)的甲苯(50mL)溶液中,添加KOAc(2g,20.4mmol)和Ac₂O(6.9g,68mmol)。将混合物在70℃搅拌48h。将混合物冷却至室温,然后倾倒入冰水(100mL)中。将水用EtOAc(60mL×3)进行萃取。将组合的有机相在减压下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的25%的EtOAc洗脱,以得到呈黄色固体的N-(2,6-二氯-4-甲基吡啶-3基)乙酰胺(842mg,22%)。MS m/z 219.0,221.0[M+H]⁺。

[0862] 步骤D:在室温,向N-(2,6-二氯-4-甲基吡啶-3基)乙酰胺(700mg,3.2mmol)的NMP(10mL)溶液中,添加多份的NaH(128mg,3.2mmol)。将反应容器脱气,然后填充三次氮气。将混合物在120℃搅拌2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~25%的EtOAc洗脱,以得到5-氯-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(400mg,68%)。MS m/z 183.1,185.1[M+H]⁺。

[0863] 实施例29-8 5-氯-2,7-二甲基噻唑并[5,4-b]吡啶

[0864] 将N-(2,6-二氯-4-甲基吡啶-3-基)乙酰胺(1.6g,7.3mmol)在甲苯(20mL)中与Lawesson试剂(5.93g,14.7mmol)组合。将混合物在110搅拌16h。将溶剂在减压下移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到5-氯-2,7-二甲基噻唑并[5,4-b]吡啶(500mg,34.4%得率)。MS m/z 199.0,201.0[M+H]⁺。

[0865] 实施例29-9 2-溴-4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶

[0866] 步骤A:将2,6-二甲基吡啶-4-醇(3g,24.3mmol)以多份添加至浓HNO₃(11mL)中。然

后,缓慢地添加浓 H_2SO_4 (16mL),同时将温度保持低于20。将混合物在室温搅拌3h。然后,将混合物缓慢地倾倒入冰上,并用 K_2CO_3 中和。将混合物以 CH_2Cl_2 进行萃取。将有机相在减压下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用 CH_2Cl_2 中的10%~20%的MeOH洗脱,以得到呈白色固体的2,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-醇(3.69g,90%)。MS m/z 169.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0867] 步骤B:将2,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-醇(1.68g,10mmol)和10%Pd/C(106mg,0.1mmol)在MeOH(16mL)中的混合物,在 H_2 下搅拌16h。将混合物经Celite过滤,以得到呈白色固体的3-氨基-2,6-二甲基吡啶-4-醇(1.3g,95%)。MS m/z 139.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0868] 步骤C:在室温,向3-氨基-2,6-二甲基吡啶-4-醇(1.38g,10mmol)的EtOH(10mL)溶液中,添加溴化氰(1.16g,11mmol)。将混合物在室温搅拌16h。形成析出物,通过过滤进行收集。将固体材料干燥,以得到呈白色固体的4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(1.2g,75%)。MS m/z 164.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0869] 步骤D:在0,向4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(600mg,3.7mmol)和 CuBr_2 (2.5g,11.1mmol)在 CH_3CN (6mL)中的混合物中,添加亚硝酸叔丁酯(1.3mL,11.1mmol)。将混合物在0搅拌10min,然后在55搅拌2h。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 变为碱性,然后用EtOAc(200mL)进行萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的10%~20%的EtOAc洗脱,以得到呈白色固体的2-溴-4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶(416mg,50%得率)。MS m/z 227.0,229.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0870] 实施例29-10 2-溴-4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶

[0871] 步骤A:将4-氯-2,6-二甲基-3-硝基吡啶(4.7g,25mmol)在AcOH(40mL)中与Fe粉末(4.24mg,75mmol)组合。将混合物在70℃搅拌2h。将挥发物在减压下移除。将残余物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~80%的EtOAc洗脱,以得到4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-胺(4.0g,99%)。MS m/z 157.2,159.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0872] 步骤B:将4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-胺(3.8g,24mmol)在丙酮(40mL)中与苯甲酰基异硫氰酸酯(4.77g,29mmol)组合,并且将混合物在56搅拌2h。将溶剂在减压下移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~50%的EtOAc洗脱,以得到N-(4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺(6.5g,95%)。MS m/z 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0873] 步骤C:将N-(4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺(4.5g,16mmol)在 H_2O (10mL)和MeOH(30mL)中,与NaOH(1.27g,32mmol)组合。将混合物在100℃,在 μ 波照射下搅拌1h。将挥发物在减压下移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~60%的EtOAc洗脱,以得到4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(2.7g,95%)。MS m/z 180.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0874] 步骤D:将4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(2.7g,15mmol)在 CH_3CN (30mL)中,与亚硝酸异丁酯(4.67g,45mmol)和 CuBr_2 (16.8g,75mmol)组合。将混合物在50℃搅拌0.5h。将挥发物在减压下移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~50%的EtOAc洗脱,以得到2-溴-4,6-二甲基噁唑并[4,5-c]吡啶(1.0g,27%)。MS m/z 242.9,245 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0875] 实施例29-11 5-氯-2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0876] 步骤A:将6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(40g,282mmol)在MeOH(400mL)中,与AcOH(32mL)组合。在0,向溶液中,逐滴添加 Br_2 (26mL,507mmol)。将混合物在室温搅拌16h。将挥发物在

减压下移除。将残余试剂通过添加水性 NaHSO_3 进行淬灭。将水性溶液用水性饱和的 NaHCO_3 进行中和,并且用 EtOAc 进行萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~20%的 EtOAc 洗脱,以得到4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(60g,97%)。MS m/z 220.9,222.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0877] 步骤B:将4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(13g,59mmol)在甲苯(130mL)中,与亚硝酸异丁酯(9.13g,89mmol)、 K_2CO_3 (13.3g,136mmol)和 AcOH (34mL,590mmol)组合。将混合物在60℃搅拌10h。将挥发物在减压下移除。将残余物用水性饱和的 NaHCO_3 进行处理。将混合物用 H_2O 稀释,并且用 EtOAc 进行萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~30%的 EtOAc 洗脱,以得到7-溴-5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(3.7g,27%)。MS m/z 232.0,234.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0878] 步骤C:将7-溴-5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(3.7g,16mmol)在DMF(40mL)中,与 K_2CO_3 (4.4g,32mmol)和碘甲烷(2.7g,19mmol)组合。将混合物在室温搅拌1h。将混合物在 EtOAc 和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~20%的 EtOAc 洗脱,以得到7-溴-5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.5g,38%)。MS m/z 245.9,247.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0879] 步骤D:将7-溴-5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(3.0g,12mmol)在DMF(30mL)中,与2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(5.2mL,18mmol)、 K_2CO_3 (6.7g,49mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (707mg,0.6mmol)组合。将反应混合物脱气,然后填充三次氮气。将混合物在100℃搅拌5h。将混合物在 EtOAc 和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的 EtOAc 洗脱,以得到5-氯-2,7-二甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.2g,54%)。MS m/z 182.0,184.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0880] 实施例29-12 5-氯-7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0881] 将7-溴-5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(250mg,1.0mmol)在 CH_3CN (5mL)中,与 MeOH (0.2mL,5mmol)和 K_2CO_3 (296.7mg,2.15mmol)组合。将混合物在室温搅拌16h。将混合物在 EtOAc 和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~25%的 EtOAc 洗脱,以得到(190mg,80%)。MS m/z 198.0,200.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0882] 实施例29-13 5-氯-7-乙基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0883] 将7-溴-5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(200mg,0.8mmol)在DMF(3mL)中,与三乙基硼烷(THF中1M,1.95mL,1.95mmol)、 K_2CO_3 (441.6g,3.2mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30mg,0.04mmol)组合。将反应混合物脱气,然后填充三次氮气。将混合物在100℃搅拌5h。将混合物在 EtOAc 和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的 EtOAc 洗脱,以得到5-氯-7-乙基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(72mg,45%)。MS m/z 196.0,198.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0884] 实施例29-14 2-溴-4,6-二甲基噻唑并[5,4-c]吡啶

[0885] 步骤A:将2,6-二甲基吡啶-4-胺(0.5g,4.07mmol)和溴(0.21mL,4.07mmol)在乙酸(1mL)中的混合物,在室温搅拌2h。将混合物用20%的水性氢氧化钠(10mL)处理,并且用30mL的 CH_2Cl_2 进行萃取。将组合的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物悬浮于热庚烷中。收集固体材料并干燥,以得到3-溴-2,6-二甲基吡啶-4-胺(0.43g,52%)。MS

m/z 201.1, 203.1 [M+H]⁺。

[0886] 步骤B: 将3-溴-2,6-二甲基吡啶-4-胺(400mg, 2mmol)和苯甲酰基异硫氰酸酯(296 μ L, 2.2mmol)在THF(4mL)中的混合物,在45搅拌2h。将混合物浓缩,并且将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的17%的EtOAc洗脱,以得到呈淡黄色固体的N-((3-溴-2,6-二甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基硫代)苯甲酰胺(363mg, 50%)。MS m/z 364.0, 366.0 [M+H]⁺。

[0887] 步骤C: 将N-((3-溴-2,6-二甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基硫代)苯甲酰胺(181mg, 0.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(58mg, 0.05mmol)和Cs₂CO₃(326mg, 1mmol)在DME(5mL)中的混合物,在100,在N₂下搅拌3h。完成后,将反应混合物冷却至室温,并且在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的30~100%的EtOAc洗脱,以得到呈淡黄色固体的N-(4,6-二甲基噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺(92mg, 65%)。MS m/z 284.1 [M+H]⁺。

[0888] 步骤D: 将N-(4,6-二甲基噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺(2g, 7.1mmol)和NaOH(1.42g, 36mmol)在MeOH(45mL)和水(15mL)中的混合物,在密封管中,在85搅拌24h。将混合物用EtOAc(150mL×2)进行萃取。将组合的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的50%~100%的EtOAc洗脱,以得到呈淡黄色固体的4,6-二甲基噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺(0.88g, 70%)。MS m/z 180.1 [M+H]⁺。

[0889] 步骤E: 在0,向4,6-二甲基噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺(880mg, 4.9mmol)和CuBr₂(3.25g, 14.7mmol)在MeCN(10mL)中的混合物中,添加亚硝酸叔丁酯(1.74mL, 14.7mmol)。将混合物在0搅拌2h,然后在55搅拌1h。向反应混合物中,添加水性饱和的NaHCO₃。将混合物用EtOAc(200mL)进行萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的20%的EtOAc洗脱,以得到呈白色固体的2-溴-4,6-二甲基噻唑并[5,4-c]吡啶(595mg, 50%)。MS m/z 242.9, 245.0 [M+H]⁺。

[0890] 实施例29-15 2-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙-1-醇

[0891] 步骤A: 将干燥的三颈圆底烧瓶在-78,在惰性气氛下填充无水THF(20mL)。逐滴添加正丁基锂溶液(己烷中2.5M, 26.1mL, 65.3mmol),随后添加无水乙腈(4mL, 65.3mmol)。在整个添加过程期间,将内部温度保持低于-70。在-78搅拌30min之后,逐滴添加8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(2.0g, 8.2mmol, 根据实施例43制备)的无水THF(20mL)溶液。将混合物在-78℃搅拌2h。将过量的试剂用饱和水性NH₄Cl小心地淬灭。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到2-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙腈(1.2g, 71%)。MS m/z 207.1, 209.1 [M+H]⁺。

[0892] 步骤B: 将2-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙腈(500mg, 2.4mmol)在浓H₂SO₄(2mL)中与MeOH(0.97mL, 24mmol)组合。将混合物在60℃搅拌16h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~30%的EtOAc洗脱,以得到甲基2-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙酸酯(500mg, 86%)。MS m/z 240.1, 242.1 [M+H]⁺。

[0893] 步骤C: 在0,向干燥THF(5mL)中的甲基2-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙酸酯(500mg, 2.1mmol)中,小份地添加LiAlH₄(183mg, 5.2mmol)。将混合物在0搅拌20min。将反应用水(1mL),随后用15%的水性NaOH(1mL)小心地淬灭。将混合物在EtOAc和H₂O之间

进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~35%的EtOAc洗脱,以得到2-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)乙-1-醇(144mg,33%)。MS m/z 212.1,214.1[M+H]⁺。

[0894] 实施例29-16 6-氯-8-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0895] 将8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,2.0mmol,根据实施例43制备)在NMP(5mL)中与 K_2CO_3 (550mg,4.0mmol)和1H-咪唑(250mg,0.36mmol)组合。将混合物在120℃搅拌16h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~30%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-8-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(228mg,48%)。MS m/z 234.0,236.0[M+H]⁺。

[0896] 实施例29-17 6-氯-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0897] 将8-溴-5-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.0g,4.0mmol)在NMP(10mL)中与 K_2CO_3 (1.1g,8mmol)和苯酚(0.6g,6.0mmol)组合。将混合物在60℃搅拌16h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的0~30%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-2-甲基-8-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪(560mg,53%)。MS m/z 260.0,262.0[M+H]⁺。

[0898] 实施例29-18 6-氯-8-异丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0899] 步骤A:将8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,2.05mmol,根据实施例43制备)在1,4-二噁烷(10mL)和 H_2O (2mL)中,与乙烯基硼酸频那醇酯(0.43mL,2.3mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (150mg,0.21mmol)和 K_2CO_3 (850mg,6.15mmol)组合。将混合物在90℃,在 N_2 下搅拌2h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的10%~20%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-2-甲基-8-(丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(300mg,77%)。MS m/z 208.0,210.0[M+H]⁺。

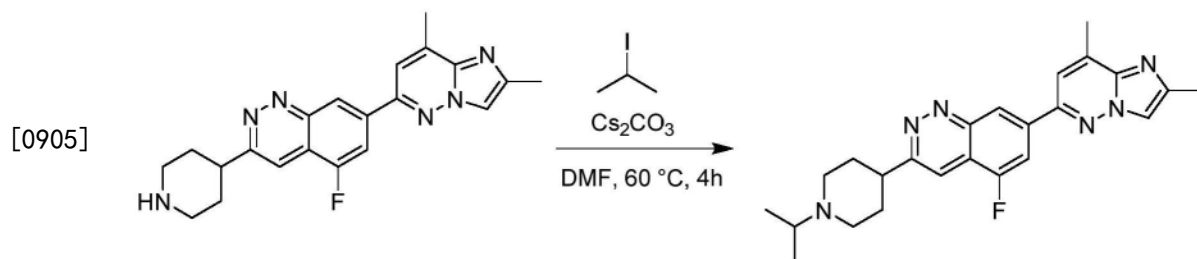
[0900] 步骤B:将6-氯-2-甲基-8-(丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(250mg,1.21mmol)在EtOAc(10mL)中,与 PtO_2 (30mg,0.13mmol)组合。将混合物在室温,在 H_2 气氛下搅拌3h。将混合物经Celite过滤,并且在减压下移除滤液。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的20%~35%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-8-异丙基-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,80%)。MS m/z 210.0,212.0[M+H]⁺。

[0901] 实施例29-19 6-氯-2-甲基-8-丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0902] 将8-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1g,4.1mmol,根据实施例43制备)在干燥THF(30mL)中,与丙基溴化镁(660mg,4.5mmol)和2,4-戊二酮酸铁(III)(140mg,0.4mmol)组合。将混合物在50℃,在 N_2 下搅拌1h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的20%~30%的EtOAc洗脱,以得到6-氯-2-甲基-8-丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(230mg,27%)。MS m/z 210.0,212.0[M+H]⁺。

[0903] 实施例30

[0904] 化合物78的制备



[0906] 将7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(4-哌啶基)喹啉二盐酸盐(55mg, 0.13mmol, 实施例7制备)与 Cs_2CO_3 (85mg, 0.26mmol)、2-碘丙烷(26 μL , 0.26mmol)和DMF(1mL)组合。将混合物在60℃搅拌4h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的0~10%的MeOH(2N NH_3)洗脱, 以得到7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-3-(1-异丙基-4-哌啶基)喹啉(6mg, 11%)。

[0907] MS m/z 419.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.92 (s, 1H), 8.32 (dd, $J=11.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 1.21 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。

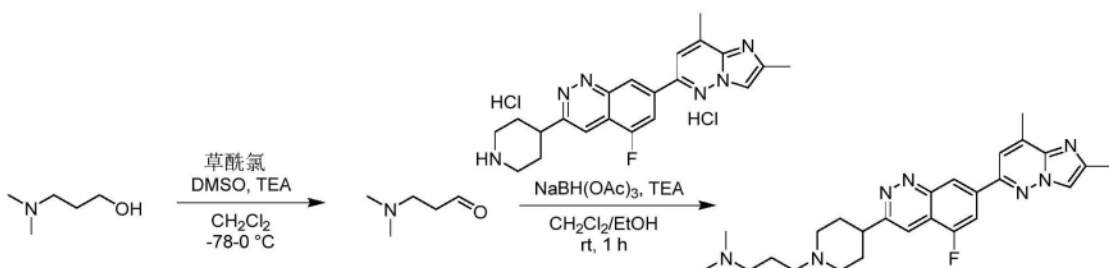
[0908] 利用上文对于实施例30所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换适当的芳基卤化物、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
83	MS m/z 423.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.17 (s, 1H), 8.60 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.43-8.47 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 4.98 (ddd, $J=47, 5.1, 3.7\text{Hz}$, 2H), 3.89-3.95 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 3H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.88 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.71 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.46-2.53 (m, 4H), 未观察到 HCl 质子。
98	MS m/z 441.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.15 (s, 1H), 8.54 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.44 (dd, $J=10.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.53 (tt, $J=53.7, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.96 (m, 4H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H), 2.87 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.69 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.46-2.57 (m, 4H), 未观察到 HCl 质子。
168	MS m/z 433.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (br s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.41 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1.21 (m, 3H)。
170	MS m/z 451.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.90 (s, 1H), 8.30 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.64 (dd, $J=50, 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.15-3.32 (m, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.85 (q, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.32 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H)。
199	MS m/z 437.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.90 (s, 1H), 8.29 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.64 (dd, $J=50, 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.00-2.30 (m, 5H), 1.90-2.00 (m, 1H)。

[0910] 实施例31

[0911] 化合物158的制备

[0912]



[0913] 步骤A: 将草酰氯 (105 μ L, 1.2mmol) 的CH₂Cl₂ (1.4mL) 溶液冷却至-78。向溶液中, 添加CH₂Cl₂ (0.5mL) 中的DMSO (150 μ L, 2.1mmol)。将溶液在-78搅拌30min。向溶液中, 添加CH₂Cl₂ (1mL) 中的3-(二甲氨基)丙-1-醇 (55mg, 0.53mmol)。将溶液在-78搅拌30min。将三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol) 添加至溶液。允许混合物在~30min内缓慢地升温至0。过量的试剂通过添加水性饱和NaHCO₃进行淬灭。将有机层移出, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗制产物直接地用于下一步骤, 无需进行额外的纯化。

[0914] 步骤B: 将7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基)-5-氟-3-(4-吡啶基)喹啶二盐酸盐 (45mg, 0.10mmol, 实施例7制备) 与CH₂Cl₂ (2mL)、三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol) 和EtOH (0.2mL) 组合。向混合物中, 添加CH₂Cl₂ (0.5mL) 中的3-(二甲氨基)丙醛 (53mg, 0.52mmol, 得自步骤A)。将混合物在室温搅拌直至均匀, 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (64, 0.30mmol)。在室温搅拌20min之后, 将混合物浓缩。将残余物溶解于TFA和CH₂Cl₂中, 并在Celite上干燥。将干燥材料在反相C18柱上进行色谱分离, 用H₂O (0.1% TFA) 中的5%~60%的CH₃CN (0.1% TFA) 洗脱。将所收集的级分浓缩。将残余物在CH₂Cl₂和水性1M K₂CO₃之间进行分配。将有机层加载至硅胶上, 用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH (2N NH₃) 洗脱, 以得到3-[4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基)-5-氟-喹啶-3-基]-1-吡啶基]-N,N-二甲基-丙-1-胺 (7mg, 15%)。

[0915] MS m/z 462.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ : 8.96 (s, 1H), 8.36 (dd, J =11.0, 1.5Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J =0.9Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.74 (d, J =0.9Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.26-2.37 (m, 4H), 2.14 (quin, J =7.2Hz, 2H)。

[0916] 利用上文对于实施例31所描述的过程, 本文所描述的额外的化合物通过替换步骤A中的适当的醇、合适的试剂和反应条件来制备, 从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

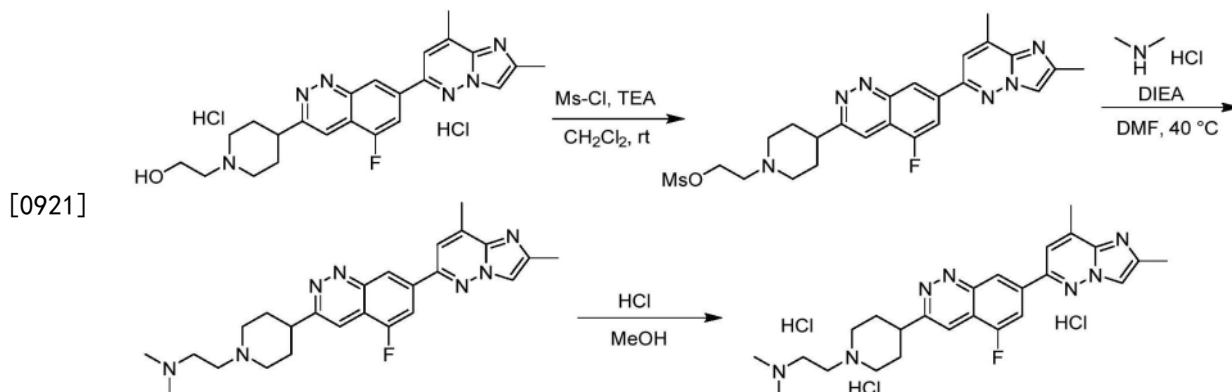
[0917]

Cpd	Data
145	MS m/z 535.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.91 (s, 1H), 8.31 (dd, J =10.8, 1.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J =7.7 Hz, 1H), 4.45 (t, J =6.6 Hz, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.12 (br d, J =11.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (t, J =6.6 Hz, 2H), 2.16-2.28 (m, 4H), 2.01-2.15 (m, 4H), 未观察到 HCl 质子。
159	MS m/z 521.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ : 8.94 (s, 1H), 8.34 (dd, J =10.7, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J =0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J =8.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.18 (br d, J =11.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 4H)。

Cpd	Data
[0918] 160	MS m/z 485.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.89 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.26 - 3.31 (m, 1H), 3.20 (br d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 - 2.50 (m, 2H), 2.28 - 2.36 (m, 2H), 2.07 - 2.21 (m, 6H).

[0919] 实施例32

[0920] 化合物127的制备



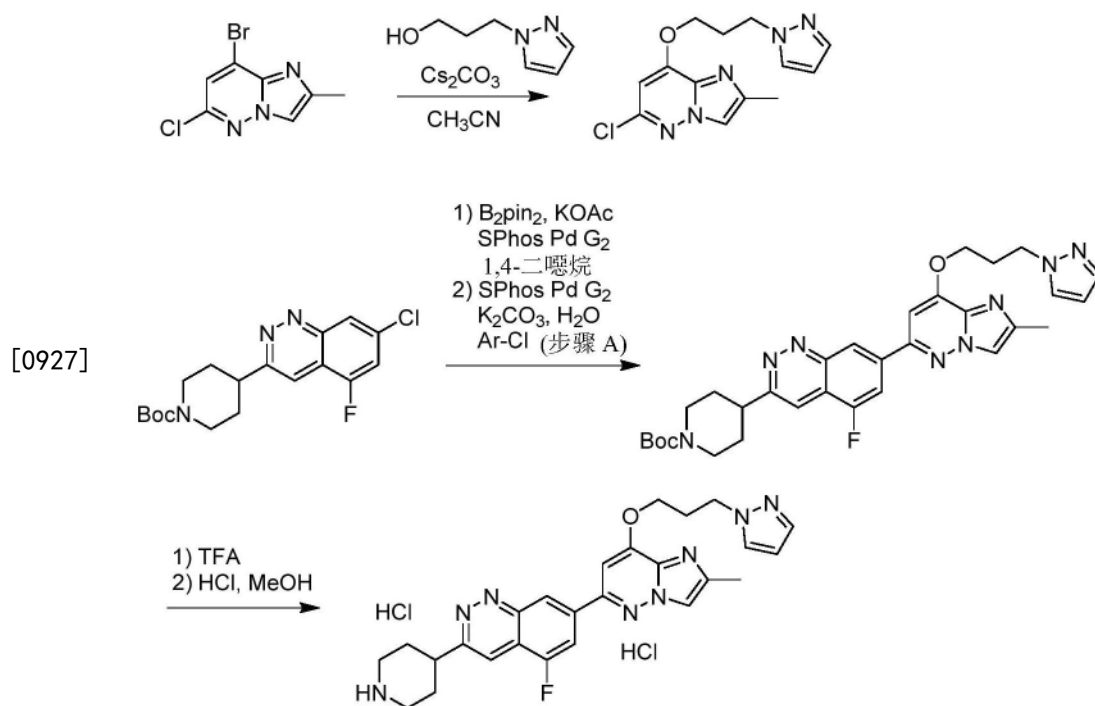
[0922] 步骤A: 将2-[4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-1-哌啶基]-乙醇二盐酸盐(200mg, 0.41mmol, 实施例19制备)与 CH_2Cl_2 (4mL)和三乙胺(0.22mL, 1.6mmol)组合。在室温,向混合物中添加甲磺酰氯(137 μ L, 0.81mmol)。将混合物在室温搅拌30min。将混合物用水性1M K_2CO_3 洗涤。将有机层加载至硅胶上,用 CH_2Cl_2 中的0~10%的MeOH(2N NH_3)洗脱,以得到2-[4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-1-哌啶基]乙基甲磺酸酯。MS m/z 499.4 $[M+H]^+$ 。

[0923] 步骤B: 将2-[4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-1-哌啶基]乙基甲磺酸酯(30mg, 0.06mmol)与N,N-二异丙基乙胺(105 μ L, 0.60mmol)、DMF(1mL)和二甲基胺盐酸盐(55mg, 0.60mmol)组合。将混合物在40 $^{\circ}C$ 加热18h。将挥发物移除。将残余物溶解于TFA和 CH_2Cl_2 中,并在Celite上干燥。将干燥材料在反相C18柱上进行色谱分离,用 H_2O (0.1% TFA)中的5%~65%的 CH_3CN (0.1% TFA)洗脱。将所收集的材料浓缩。将残余物溶解于MeOH中的1.25M HCl中。将挥发物移除。将残余物悬浮于 CH_3CN 中,声波处理,通过过滤进行收集,并干燥,从而得到2-[4-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-1-哌啶基]-N,N-二甲基-乙胺三盐酸盐(13mg, 39%)。

[0924] MS m/z 448.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.15 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.68-3.83 (m, 5H), 3.46 (br d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.48-2.63 (m, 4H), 未观察到HCl质子。

[0925] 实施例33

[0926] 化合物141的制备



[0928] 步骤A: 将8-溴-6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (124mg, 0.50mmol) 在 CH_3CN (4mL) 中, 与3-(1H-吡唑-1-基)丙-1-醇 (252mg, 2.0mmol) 和碳酸铯 (650mg, 2.0mmol) 组合。将混合物在40℃搅拌16h。向混合物中, 添加EtOAc (10mL)。将混合物经Celite进行过滤。将滤液浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用EtOAc中的0~10%的MeOH洗脱, 以得到6-氯-2-甲基-8-(3-吡唑-1-基丙氧基)咪唑并[1,2-b]吡嗪 (70mg, 48%)。MS m/z 292.3[M+H]⁺。

[0929] 步骤B: 将叔丁基4-(7-氯-5-氟-噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (73mg, 0.20mmol, 实施例29制备) 与联(频那醇合)二硼 (64mg, 0.25mmol)、KOAc (59mg, 0.60mmol)、氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (14mg, 0.02mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 组合。将混合物在90℃搅拌1h。向混合物中, 添加水性1M K_2CO_3 (1mL), 随后添加另一份的氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (14mg, 0.02mmol) 和6-氯-2-甲基-8-(3-吡唑-1-基丙氧基)咪唑并[1,2-b]吡嗪 (70mg, 0.24mmol) (在1mL的1,4-二噁烷中)。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用EtOAc中的0~10%的MeOH洗脱, 以得到叔丁基4-[5-氟-7-[2-甲基-8-(3-吡唑-1-基丙氧基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯 (110mg, 94%)。MS m/z 587.3[M+H]⁺。

[0930] 步骤C: 将叔丁基4-[5-氟-7-[2-甲基-8-(3-吡唑-1-基丙氧基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯 (110mg, 0.18mmol) 溶解于三氟乙酸 (1mL) 和1mL的 CH_2Cl_2 中。将溶液在Celite上干燥。将干燥材料在反相C18柱上进行色谱分离, 用 H_2O (0.1% TFA) 中的5%~65%的 CH_3CN (0.1% TFA) 洗脱。将期望的级分浓缩。将残余物溶解于MeOH中的1.25M HCl中。将挥发物移除。将残余物悬浮于 CH_3CN 中, 声波处理, 过滤并干燥, 以得到呈浅黄色固体的5-氟-7-[2-甲基-8-(3-吡唑-1-基丙氧基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-3-(4-哌啶基)噌啉二盐酸盐 (66mg, 63%)。

[0931] MS m/z 487.4[M+H]⁺; ¹H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.18 (s, 1H), 8.44 (d, J=10.7Hz, 1H),

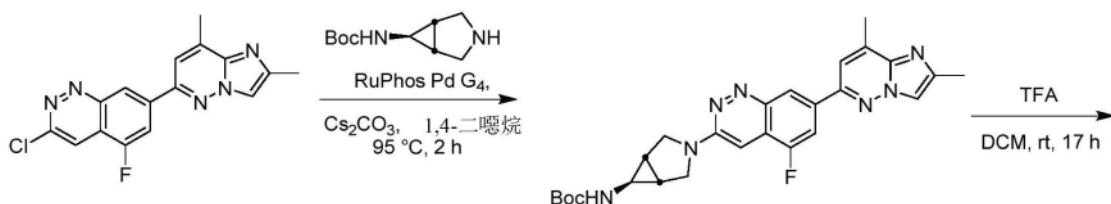
8.40 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.41 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.67 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.70 (m, 3H), 3.29-3.35 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (quin, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.33-2.45 (m, 4H), 未观察到NH和HCl质子。

[0932] 利用上文对于实施例33所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤A中的适当的醇、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

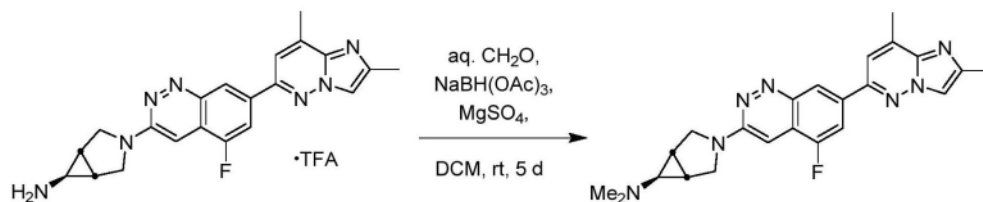
Cpd	数据
138	MS m/z 450.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.20 (s, 1H), 8.46 (dd, $J=10.7$, 1.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.06 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.63 - 3.71 (m, 3H), 3.29 - 3.37 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.32 - 2.46 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
139	MS m/z 464.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.19 (s, 1H), 8.45 (dd, $J=10.5$, 1.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.82 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 3H), 3.55 - 3.60 (m, 2H), 3.28 - 3.37 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.49 - 2.56 (m, 2H), 2.31 - 2.45 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
140	MS m/z 473.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.16 (s, 1H), 8.42 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.40 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.01 - 5.06 (m, 2H), 4.85 - 4.90 (m, 2H), 3.63 - 3.71 (m, 3H), 3.29 - 3.37 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 - 2.46 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
142	MS m/z 487.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.19 (s, 2H), 8.45 (dd, $J=10.5$, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.71 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.62 - 3.71 (m, 3H), 3.29 - 3.37 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 4H), 未观察到 NH 和 HCl 质子。
150	MS m/z 537.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ :9.72 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.44 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 2H), 5.00 (t, $J=x$ Hz, 2H), 4.83 (t, $J=x$ Hz, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 3H), 3.28 - 3.37 (m, 2H), 2.80 (dt, $J=13.4$, 6.4 Hz, 2H), 2.72 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.31 - 2.45 (m, 4H), 未观察到 NH 质子。

[0934] 实施例34

[0935] 化合物223的制备



[0936]



[0937] 步骤A:将螺旋盖管填充3-氯-7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噻啉(0.037g,0.11mmol)、叔丁基N-[(1S*,5R*)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸酯

(0.034g, 0.17mmol)、颗粒状碳酸铯(0.110g, 0.338mmol)和RuPhos Pd G4预催化剂(0.0011g, 0.0013mmol)。最后添加无水1,4-二噁烷(5mL),并且用氩气喷洒混合物10分钟。将小瓶用螺旋盖紧密地盖住,置于预加热的铝块上,并在100℃剧烈地搅拌2h。此后,将反应混合物冷却至室温。将棕色异质的反应混合物用饱和水性 Na_2CO_3 (20mL)稀释,并且用 CH_2Cl_2 ($2 \times 30\text{mL}$)进行萃取。将组合的 CH_2Cl_2 萃取物再次用 CH_2Cl_2 (30mL)稀释,并且用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将棕色的粗制产物通过硅胶柱色谱法(CH_2Cl_2 /甲醇氨(1.0M)梯度洗脱)进行纯化,以得到呈黄色固体的期望的叔丁基N-[(1S*, 5R*)-3-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸酯(0.048g, 87%)。

[0938] MS m/z 490.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(氯仿- d) δ : 8.54(s, 1H), 7.97(dd, $J=11.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.47(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.83(br s, 1H), 4.07(br d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 3.72(br d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 2.76(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.46(br s, 1H), 2.00(br s, 2H), 1.47(m, 9H)。

[0939] 步骤B: 将叔丁基N-[(1S*, 5R*)-3-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸酯(0.048g, 0.098mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (5mL)中,并且将三氟乙酸(0.10mL, 1.3mmol)逐滴添加至黄色溶液中,导致瞬时变色为酒红色。将反应混合物盖住,并允许在室温静置17h。此后,将酒红色溶液在旋转式蒸发器上浓缩。将红色粗制油通过C18反相柱色谱法(H_2O :MeCN(0.1% TFA)梯度洗脱)进行纯化,以得到呈深红色油的(1S*, 5R*)-3-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-四(三氟乙酸)胺(0.054g, 65%)。MS m/z 390.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0940] 步骤C: 将(1S*, 5R*)-3-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-四(三氟乙酸)胺(0.050g, 0.059mmol)溶解于螺纹顶小瓶中的 CH_2Cl_2 (3mL)中。添加37%的水性甲醛溶液(0.018mL, 0.24mmol),随后添加无水 MgSO_4 (0.021g, 0.17mmol)、三乙胺(0.025mL, 0.18mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.031g, 0.15mmol)。将小瓶用螺旋盖密封,并且将反应混合物在室温,剧烈地搅拌5天。此后,将反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL)稀释,用饱和的水性罗谢耳盐(Rochelle's salt)(20mL)和盐水(20mL)洗涤,然后经无水 Na_2SO_4 干燥,倾析,并在旋转式蒸发器上浓缩,以得到深黄色固体/油混合物。将棕色粗制产物通过硅胶柱色谱法(CH_2Cl_2 /甲醇氨(1.0M)梯度)进行纯化,以得到期望的呈黄色固体的(1S*, 5R*)-3-[7-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-5-氟-噻啉-3-基]-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺(0.021g, 85%)。

[0941] MS m/z 418.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(氯仿- d) δ : 8.54(s, 1H), 7.98(dd, $J=11.3, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.76(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.76(s, 1H), 3.83(ABq, $J=126.7, 9.6\text{Hz}$, 4H), 2.74(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.40(s, 6H), 1.93(s, 2H), 1.57(s, 1H)。

[0942] 利用上文对于实施例34所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤A中的适当的胺、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

[0943]

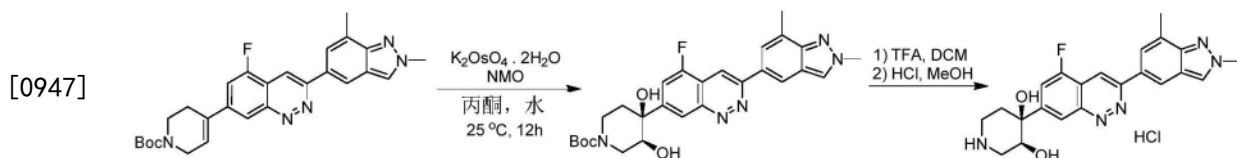
Cpd	数据
80	MS m/z 378.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.29 (br s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (dd, $J = 11.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.06 - 4.20 (m, 4H), 3.26 - 3.35 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).
81	MS m/z 406.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.53 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.87 (br d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.12 (dd, $J = 14.2, 11.7$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.54 (m, 3H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).
86	MS m/z 406.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.44 (s, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 3.83 - 3.90 (m, 1H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 3.08 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 1.99 - 2.09 (m, 1H).

[0944]

Cpd	数据
88	MS m/z 420.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.50 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 11.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.64 - 4.73 (m, 2H), 3.02 - 3.13 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (tt, $J = 11.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.10 (br d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.60 (qd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H).
89	MS m/z 406.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.49 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 11.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.85 - 3.92 (m, 1H), 3.60 (td, $J = 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 2.99 - 3.07 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.38 - 2.45 (m, 7H), 1.99 - 2.08 (m, 1H).
209	MS m/z 404.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.55 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 11.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (bs, 1H), 3.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.7, 1.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 9.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H).
215	MS m/z 404.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.55 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 11.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (bs, 1H), 3.73 (bs, 1H), 3.68 (bs, 1H), 3.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.80 (bs, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).
217	MS m/z 404.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.48 (ABq, $J = 36.1, 9.0$ Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.47 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 7.3$ Hz, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子.
218	MS m/z 418.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.21 (ABq, $J = 59.7, 8.7$ Hz, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 未观察到 NH 和 HCl 质子.
219	MS m/z 418.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.43 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 11.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.81 (ddd, $J = 7.5, 3.7, 1.9$ Hz, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.04 (ddd, $J = 7.4, 3.7, 1.9$ Hz, 4H), 未观察到 NH 和 TFA 质子.
220	MS m/z 404.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 11.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.23 (ABq, $J = 51.2, 11.5$ Hz, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.74 (dd, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 7.0$ Hz, 2H), 未观察到 NH 和 TFA 质子.
221	MS m/z 418.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.28 (dd, $J = 7.3, 5.7$ Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.18 (dd, $J = 7.3, 5.6$ Hz, 4H), 未观察到 NH 和 TFA 质子.
224	MS m/z 434.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (氯仿- d) δ : 8.56 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 11.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.00 (dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz, 2H), 1.67 (dt, $J = 12.9, 5.9$ Hz, 2H), 1.03 (s, 3H).

[0945] 实施例35

[0946] 化合物203的制备



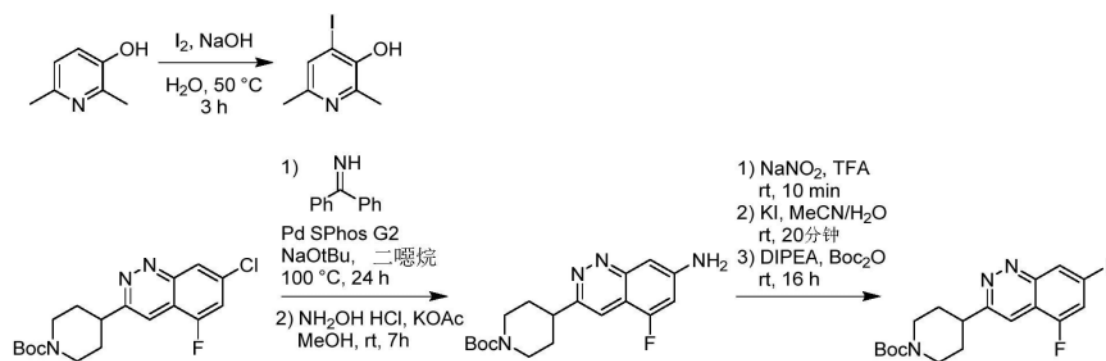
[0948] 步骤A:将培养管填充叔丁基4-[3-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-5-氟-噻吩-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯(20mg,0.0422mmol)、二水合钨酸钾(VI)(2.00mg,0.00543mmol)、4-甲基吗啉N氧化物(11.0mg,0.0911mmol)、丙酮(0.2ml)和水(0.053ml),并且将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物通过逐滴添加饱和水性NaHSO₃进行淬灭,并搅拌5min。将所得的黑色悬浮液用EtOAc进行萃取。将组合的有机萃取物用水洗涤,干燥并浓缩,以提供呈黄色固体的叔丁基4-[3-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-5-氟-噻吩-7-基]-3,4-二羟基-吡啶-1-羧酸酯(顺式二醇,外消旋体)(14.0mg,0.0276mmol,65.3%得率)。MS m/z 508.2[M+H]⁺。

[0949] 步骤B:将小瓶填充叔丁基4-[3-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-5-氟-噻吩-7-基]-3,4-二羟基-吡啶-1-羧酸酯(7.00mg,0.0138mmol)、三氟乙酸(0.22ml,2.9mmol)和二氯甲烷(0.5ml)。将混合物在室温搅拌1h。将混合物浓缩。向混合物中,添加甲醇中的1.25N HCl(1mL)。将混合物浓缩(该步骤重复三次)。将固体在烧结玻璃漏斗中,用乙酸乙酯、醚和己烷洗涤,然后冷冻干燥,以得到4-(3-(2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5-氟噻吩-7-基)吡啶-3,4-二醇氯化氢(顺式二醇,外消旋体)(7.3mg,0.018mmol,100%得率)。

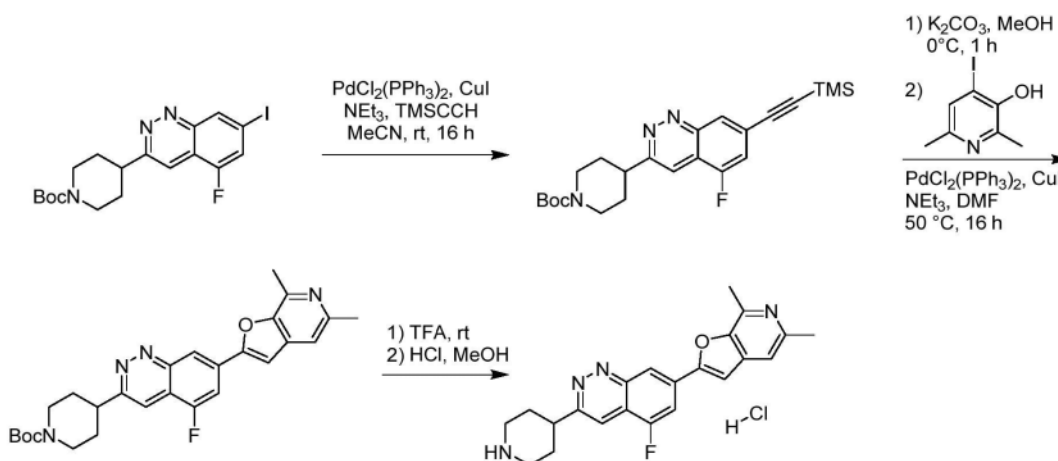
[0950] MS m/z 408.3[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ:8.69(s,1H),8.53(s,1H),8.50(s,1H),8.42(s,1H),8.03(s,1H),7.85(d,J=11Hz,1H),4.35(dd,J=5,1.5Hz,1H),4.30(s,3H),3.40(m,6H),2.70(s,3H)。未观察到NH和OH质子。

[0951] 实施例36

[0952] 化合物146的制备



[0953]



[0954] 步骤A: 将2,6-二甲基吡啶-3-醇 (996mg, 8.1mmol) 溶解于水性氢氧化钠 (2.0M, 4.1mL) 中, 同时在室温搅拌。向该搅拌的溶液中, 添加碘 (2.65g, 10.4mmol)。将混合物升温至50并搅拌3h。将混合物用水性盐酸 (6M) 进行中和, 然后用饱和的水性硫代硫酸钠溶液进行淬灭。将MeOH (5mL) 添加至混合物, 然后将反应混合物浓缩。添加CH₂Cl₂ (90mL) 和MeOH (10mL), 将反应搅拌10min, 然后过滤。将滤液浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱, 以得到4-碘-2,6-二甲基-吡啶-3-醇 (564.6mg, 28%)。

[0955] MS m/z 250.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ : 7.61 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 未观察到OH质子。

[0956] 步骤B: 将叔丁基4-(7-氯-5-氟-喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (500mg, 1.37mmol)、叔丁醇钠 (198mg, 2.06mmol) 和氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)[2-2'-氨基-1,1'-联苯基]钯(II) (103mg, 0.14mmol)、1,4-二噁烷 (10mL) 和二苯甲酮亚胺 (260 μ L, 1.55mmol) 组合, 氩气脱气, 并加热至100, 保持16h。在将反应混合物冷却至室温之后, 添加羟胺盐酸盐 (445mg, 6.4mmol)、乙酸钾 (815mg, 8.3mmol) 和甲醇 (30mL)。将反应混合物在室温搅拌7h。将混合物浓缩, 并且将残余物在EtOAc和H₂O之间进行分配。分离多层, 并且将水性层用EtOAc萃取两次。将组合的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用CH₂Cl₂中的0~10%的MeOH洗脱, 以得到叔丁基4-(7-氨基-5-氟-喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (337mg, 71%)。

[0957] MS m/z 347.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ : 7.87 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (dd, J=11.6, 1.8Hz, 1H), 4.30 (d, J=13.7Hz, 2H), 3.29 (tt, J=12.2, 3.7Hz, 1H), 2.92-3.11 (m, 2H), 2.04 (d, J=12.2Hz, 2H), 1.87 (qd, J=12.6, 4.3Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 未观察到NH₂质

子。

[0958] 步骤C:将叔丁基4-(7-氨基-5-氟-噁啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(187mg,0.54mmol)溶解于三氟乙酸(4.0mL)中,并且在室温搅拌5min。将亚硝酸钠(43mg,0.63mmol)添加至混合物,将混合物在室温搅拌10min。将混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于乙腈(4.0mL)和水(1.0mL)中。在室温,向该经搅拌的溶液,逐份添加碘化钾(394mg,2.37mmol)。将混合物在室温搅拌20min。将二异丙基乙胺(1.4mL,8.0mmol)和二叔丁基二碳酸酯(800μL,3.35mmol)添加至混合物。将混合物在室温搅拌18h。将混合物浓缩,并且将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(5-氟-7-碘噁啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(119mg,48%)。

[0959] MS m/z 402.3[M+H-tBu]⁺; ¹H NMR(CDCl₃) δ:8.82(s,1H),7.84(s,1H),7.69(d,J=8.2Hz,1H),4.36(br s,2H),3.45(tt,J=12.2,3.7Hz,1H),2.97(t,J=11.0Hz,2H),2.15(br d,J=13.1Hz,2H),1.91(qd,J=12.5,4.3Hz,2H),1.50-1.54(m,9H)。

[0960] 步骤D:将叔丁基4-(5-氟-7-碘噁啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯、碘化亚铜(1.0mg,0.0053mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(6.2mg,0.0088mmol)在氮气气氛下组合,随后添加CH₃CN(2.0mL)。将溶液进行氩气脱气30s,随后添加三甲基胺(40μL,0.29mmol)。将溶液进行氩气脱气3min,随后添加三甲基硅基乙炔(20μL,0.14mmol)。将该混合物在室温,在氮气气氛下搅拌16h。将混合物浓缩,并且将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(5-氟-7-((三甲基硅基)乙炔基)噁啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(24.5mg,72%)。MS m/z 372.5[M+H-t-Bu]⁺。

[0961] 步骤E:将叔丁基4-(5-氟-7-((三甲基硅基)乙炔基)噁啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(25mg,0.057mmol)溶解于MeOH(2.0mL)中。将经搅拌的溶液冷却至0。添加碳酸钾(17.9mg,0.130mmol),并且将反应混合物在0持续搅拌1h。将反应用饱和的水性NH₄Cl(8.0mL)进行淬灭。将混合物在CH₂Cl₂和H₂O之间进行分配。将水性层用CH₂Cl₂萃取两次。将组合的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗制混合物叔丁基4-(7-乙炔基-5-氟-噁啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯,其无需纯化就可使用。MS m/z 300.0[M+H-t-Bu]⁺。将叔丁基4-(7-乙炔基-5-氟-噁啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(20mg,0.057mmol)、碘化亚铜(0.3mg,0.002mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(4.4mg,0.0063mmol)和4-碘-2,6-二甲基-吡啶-3-醇(15.8mg,0.063mmol)在氮气气氛下组合,随后添加N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)。将溶液进行氩气脱气30s,随后添加三甲基胺(50.0μL,0.36mmol)。将该溶液进行氩气脱气5min,然后在45,在氩气气氛下搅拌20h。将混合物浓缩,并且将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~30%的MeOH洗脱,以得到叔丁基4-[7-(5,7-二甲基呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-噁啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯(10.3mg,38%)。MS m/z 477.5[M+H]⁺。

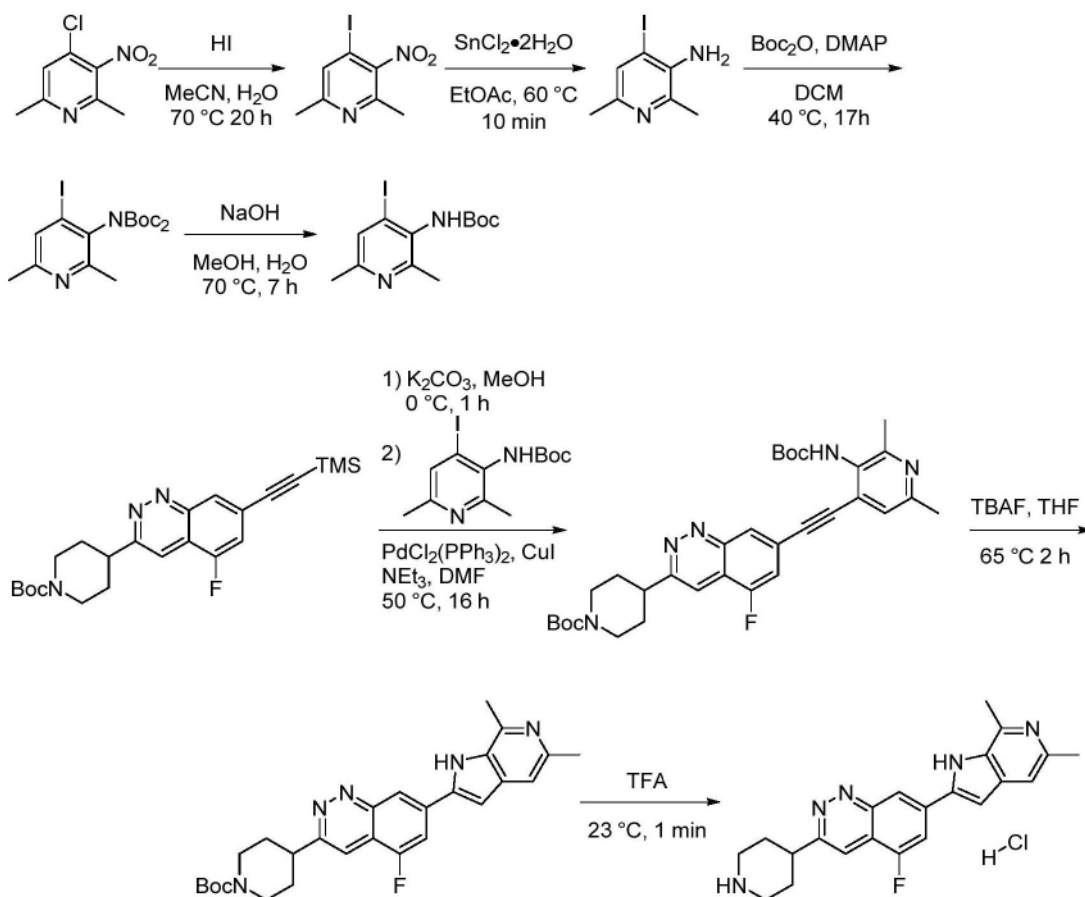
[0962] 步骤F:将叔丁基4-[7-(5,7-二甲基呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-噁啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯(10.3mg,0.022mmol)溶解于三氟乙酸(2mL)中。在15分钟之后,将挥发物移除。将残余物在反相C18柱上进行色谱分离,用H₂O中的0~100%的CH₃CN(0.1%v/v TFA添加剂)洗脱。将所收集的级分浓缩。将残余物溶解于MeOH中的1.25M HCl中。将挥发物移除,以得到2-[5-氟-3-(4-哌啶基)噁啉-7-基]-5,7-二甲基-呋喃并[2,3-c]吡啶盐酸盐(8.3mg,93%)。

[0963] MS m/z 377.5[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ:9.11(s,1H),8.48(s,1H),8.40(br d,J

=10.1Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.66 (br d, J=12.8Hz, 2H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.27-2.50 (m, 4H), 未观察到NH和HCl质子。

[0964] 实施例37

[0965] 化合物191的制备



[0967] 步骤A:将4-氯-2,6-二甲基-3-硝基-吡啶 (1.1054g, 5.9239mmol)、乙腈 (4.0mL) 和水性盐酸 (浓缩的, 57%, 4.0mL) 组合, 并且加热至70, 保持20h。将混合物在CH₂Cl₂、水性饱和Na₂CO₃和水性NaOH (1M) 之间进行分配。将水性层用CH₂Cl₂萃取。将组合的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱, 以得到4-碘-2,6-二甲基-3-硝基-吡啶 (1.48g, 90%)。MS m/z 279.1 [M+H]⁺。

[0968] 步骤B:将4-碘-2,6-二甲基-3-硝基-吡啶 (1.004g, 3.611mmol)、二水合氯化亚锡 (3.32g, 14.7mmol) 和EtOAc (5.0mL) 组合, 并且加热至60, 保持10min。将混合物在EtOAc、水性饱和Na₂CO₃和水性NaOH (1M) 之间进行分配。将水性层用EtOAc萃取。将组合的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到4-碘-2,6-二甲基-吡啶-3-胺 (723.7mg, 81%)。MS m/z 249.1 [M+H]⁺。

[0969] 步骤C:将4-碘-2,6-二甲基-吡啶-3-胺 (724mg, 2.92mmol)、二叔丁基二碳酸酯 (2.2mL, 9.2mmol)、4-二甲氨基吡啶 (42mg, 0.34mmol) 和CH₂Cl₂ (5.0mL) 组合, 并且在40下搅拌17h。将混合物浓缩, 并且将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基N-叔丁氧基羰基-N-(4-碘-2,6-二甲基-3-吡啶基) 氨基甲酸酯 (489mg, 37%)。MS m/z 449.4 [M+H]⁺。

[0970] 步骤D:将叔丁基N-叔丁氧基羰基-N-(4-碘-2,6-二甲基-3-吡啶基) 氨基甲酸酯

(489mg, 1.1mmol)、水性NaOH(1M, 4.0mL)和MeOH(4.0mL)组合,并且在70搅拌7h。将混合物在CH₂Cl₂和H₂O之间进行分配。将水性层用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)萃取两次,并且将组合的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基N-(4-碘-2,6-二甲基-3-吡啶基)氨基甲酸酯(278mg, 73%)。MS m/z 349.1[M+H]⁺; ¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.54(s, 1H), 6.00(br d, J=2.7Hz, 1H), 2.57(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

[0971] **步骤E:**将叔丁基4-(5-氟-7-((三甲基硅基)乙炔基)噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(得自实施例38, 104mg, 0.24mmol)溶解于甲醇(2.0mL)中。将经搅拌的溶液冷却至0。添加碳酸钾(50.6mg, 0.366mmol),并且将反应混合物在0搅拌1h。将反应混合物用饱和的水性NH₄Cl(8.0mL)进行淬灭。将混合物在CH₂Cl₂和H₂O之间进行分配。将水性层用CH₂Cl₂萃取两次。将组合的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗制混合物叔丁基4-(7-乙炔基-5-氟-噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯,其无需纯化就可使用。MS m/z 300.0[M+H-tBu]⁺。将叔丁基4-(7-乙炔基-5-氟-噌啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(86mg, 0.24mmol)溶解于DMF(1.0mL)中。将容器用氩气吹扫。添加三乙胺(135μL, 0.97mmol)。将容器再次用氩气吹扫。将该溶液在氩气气氛下,添加至碘化亚铜(1.4mg, 0.0073mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(10.2mg, 0.0146mmol)和叔丁基N-(4-碘-2,6-二甲基-3-吡啶基)氨基甲酸酯(93mg, 0.27mmol)的混合物。将溶液在50搅拌17h。将混合物浓缩,并且将残余物在CH₂Cl₂和盐水之间进行分配。将水性层用CH₂Cl₂萃取。将组合的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗制混合物叔丁基4-[7-[2-[3-(叔丁氧基羰基氨基)-2,6-二甲基-4-吡啶基]乙炔基]-5-氟-噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯,其无需纯化就可使用。MS m/z 576.5[M+H]⁺。

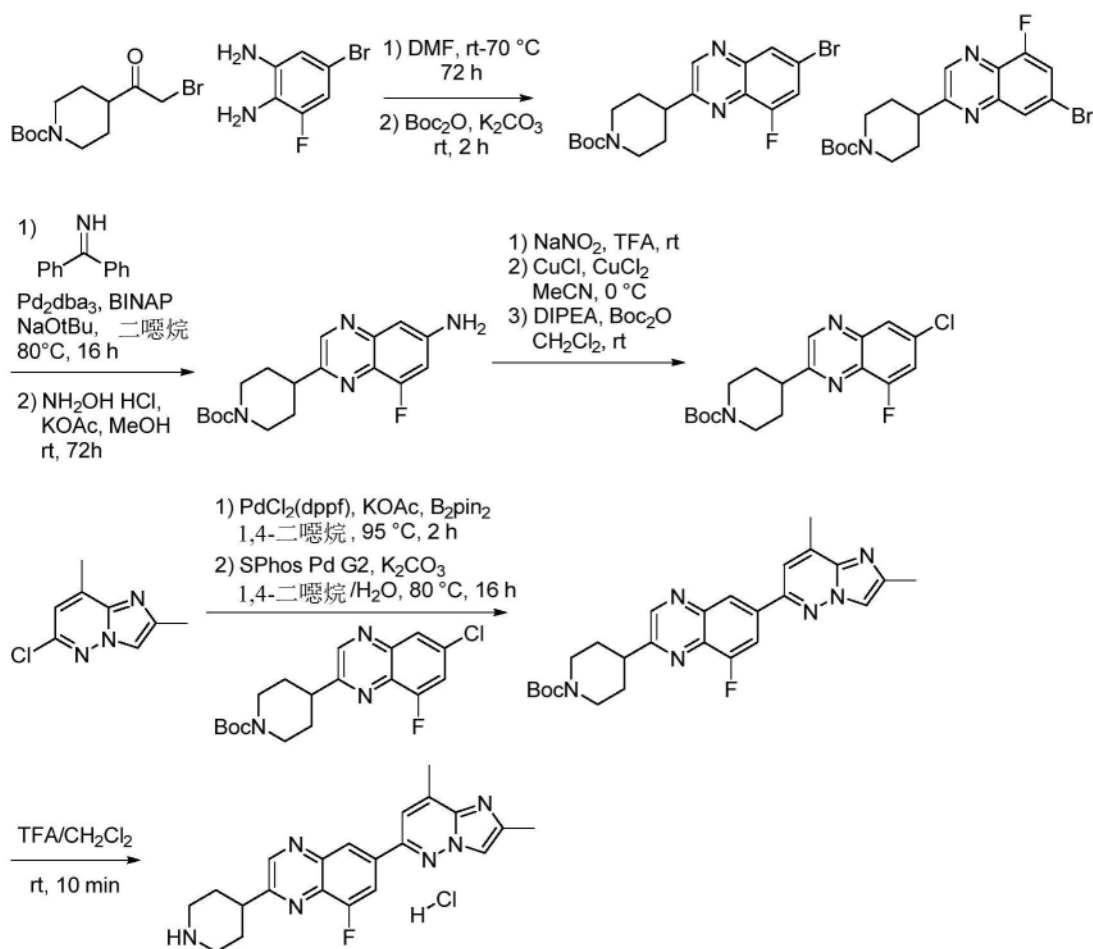
[0972] **步骤F:**将叔丁基4-[7-[2-[3-(叔丁氧基羰基氨基)-2,6-二甲基-4-吡啶基]乙炔基]-5-氟-噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯(140mg, 0.24mmol)、四氢呋喃(4.0mL)和四丁基氟化铵(THF中1.0M, 730μL, 0.73mmol)组合,并且在65搅拌2h。将反应浓缩,并且将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~30%的MeOH洗脱,以得到叔丁基4-[7-(5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯(34.2mg, 30%)。MS m/z 476.5[M+H]⁺。

[0973] **步骤G:**将叔丁基4-[7-(5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-噌啉-3-基]哌啶-1-羧酸酯(34.2mg, 0.0719mmol)溶解于三氟乙酸(1mL)中。在1min之后,将挥发物移除。将残余物在反相C18柱上进行色谱分离,用H₂O中的0~100%的CH₃CN(0.1% v/v TFA添加剂)洗脱,随后在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的0~100%的MeOH(2.5% v/v NH₄OH添加剂)洗脱,以得到7-(5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)噌啉盐酸盐。

[0974] MS m/z 376.3[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ: 8.95(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.22(dd, J=10.7, 1.2Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.41(s, 1H), 3.50-3.61(m, 3H), 3.17-3.26(m, 2H), 2.99(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.18-2.34(m, 4H), 未观察到NH和HCl质子。

[0975] 实施例38

[0976] 化合物82的制备



[0977]

[0978] 步骤A:将5-溴-3-氟-苯-1,2-二胺(1.07g,5.2mmol)、叔丁基4-(2-溴乙酰)哌啶-1-羧酸酯(1.60g,5.2mmol)和DMF(80mL)组合,并且在室温搅拌16h,在50℃搅拌24h,在70℃搅拌24h。在冷却至室温之后,添加碳酸钾(1.08g,7.84mmol)和二叔丁基二碳酸酯(1.4mL,6.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物在EtOAc和盐水之间进行分配。将有机层用盐水洗涤两次,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱,以得到大约1:1混合物的叔丁基4-(6-溴-8-氟-喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯和叔丁基4-(7-溴-5-氟喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(^1H NMR中,标记为化合物A和化合物B的可区分的峰;标记为明显峰“apt”的重叠峰)(1.23g,58%)。

[0979] MS m/z 310.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-\text{t-Bu}]^+$; ^1H NMR(CDCl_3) δ :8.84(s,1H,A),8.82(s,1H,B),8.12(t, $J=1.7\text{Hz}$,1H,A),8.09(t, $J=1.7\text{Hz}$,1H,B),7.61(dd, $J=9.2,2.1\text{Hz}$,1H,A),7.58(dd, $J=9.0,2.0\text{Hz}$,1H,B),4.34(apt d, $J=12.2\text{Hz}$,4H),3.17(apt qt, $J=11.9,3.7\text{Hz}$,2H),2.94(apt br tt, $J=13.1,2.8\text{Hz}$,4H),1.99-2.06(m,4H),1.93(apt quint $J=11.6,4.0\text{Hz}$,4H),1.51(apt d, $J=1.8\text{Hz}$,18H)。

[0980] 步骤B:将叔丁基4-(6-溴-8-氟-喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯和叔丁基4-(7-溴-5-氟喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯的1:1混合物与叔丁醇钠(760mg,7.9mmol)组合,将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(74mg,0.08mmol)、外消旋2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(144mg,0.23g)、甲苯(13.0mL)和二苯甲酮亚胺(500uL,3.6mmol)在氮气气氛下组合。将容器进行氩气脱气6min,然后升温至80,保持20h。将羟胺盐酸盐(1.37g,19.6mmol)、乙酸钾(2.47g,25.2mmol)和MeOH(65mL)添加至混合物。将混合物在室温搅拌24h,然后浓缩。将残余物在饱

和的水性 Na_2CO_3 、盐水和 CH_2Cl_2 之间进行分配。将水性层用 CH_2Cl_2 萃取两次。将组合的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(6-氨基-8-氟-喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(340.0mg,38%)。

[0981] MS m/z 291.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{t-Bu}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.69 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=12.5$, 2.1Hz, 1H), 6.77 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.03-4.21 (m, 2H), 3.06 (tt, $J=11.5$, 3.4Hz, 1H), 2.89 (br s, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.66 (qd, $J=12.6$, 4.4Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0982] 步骤C: 将亚硝酸钠(23.9mg, 0.346mmol)添加至经搅拌的叔丁基4-(6-氨基-8-氟-喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯的三氟乙酸(1.5mL)溶液。将混合物在室温搅拌1min。将混合物浓缩并且用MeCN共沸两次。将残余物溶解于乙腈(1.4mL), 并冷却至0。将该溶液在0, 逐滴添加至氯化铜(I) (47mg, 0.47mmol) 和氯化铜(II) (95mg, 0.71mmol) 的乙腈(1.2mL) 溶液中。在0搅拌1min之后, 将反应混合物在EtOAc、水性饱和 Na_2CO_3 和水性NaOH(1M) 之间进行分配。将水性层用EtOAc萃取。将组合的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到粗制混合物6-氯-8-氟-2-(4-哌啶基)喹喔啉(130.0mg), 其无需纯化就可使用。MS m/z 266.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。将6-氯-8-氟-2-(4-哌啶基)喹喔啉(61mg, 0.23mmol)、 CH_2Cl_2 (3.0mL)、N,N-二异丙基乙胺(400uL, 2.3mmol) 和二叔丁基二碳酸酯(230uL, 0.96mmol) 组合, 并在室温搅拌18h。将混合物在 CH_2Cl_2 和 H_2O 之间进行分配。将水性层用 CH_2Cl_2 萃取两次。将组合的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~40%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基4-(6-氯-8-氟喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(52.7mg, 50%)。

[0983] MS m/z 310.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{t-Bu}]^+$; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.84 (s, 1H), 7.93 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=9.5$, 2.1Hz, 1H), 4.26-4.44 (m, 2H), 3.19 (tt, $J=11.7$, 3.8Hz, 1H), 2.94 (br t, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.94 (qd, $J=12.2$, 4.3Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

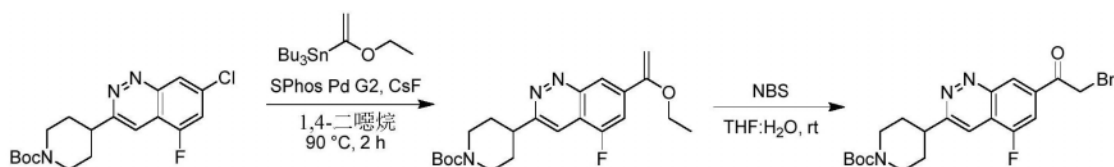
[0984] 步骤D: 将6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(50.0mg, 0.275mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) (15mg, 0.019mmol)、联(频那醇合)二硼(96mg, 0.37mmol)、乙酸钾(在使用之前, 在250, 在真空条件下进行干燥, 89mg, 0.89mmol) 和1,4-二噁烷(1.5mL) 组合。将混合物在95, 在氩气下搅拌2h。将叔丁基4-(6-氯-8-氟-喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸酯(65.8mg, 0.180mmol)、氯代(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (6.6mg, 0.0091mmol) 和水性 K_2CO_3 (1M, 750uL) 添加至混合物。将混合物进行氩气吹扫, 然后在80搅拌16h。将反应在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将水性层用EtOAc萃取。将组合的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用己烷中的0~100%的EtOAc洗脱, 以得到叔丁基4-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-喹喔啉-2-基]哌啶-1-羧酸酯(44mg, 52%)。MS m/z 477.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0985] 步骤E: 将叔丁基4-[6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-喹喔啉-2-基]哌啶-1-羧酸酯(45mg, 0.094mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (2mL) 和TFA(2mL) 中。在10min之后, 将挥发物移除。将残余物溶解于甲醇氯化氢(1.25M) 中, 并浓缩, 以得到6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氟-2-(4-哌啶基)喹喔啉盐酸盐(47mg, quant.)。

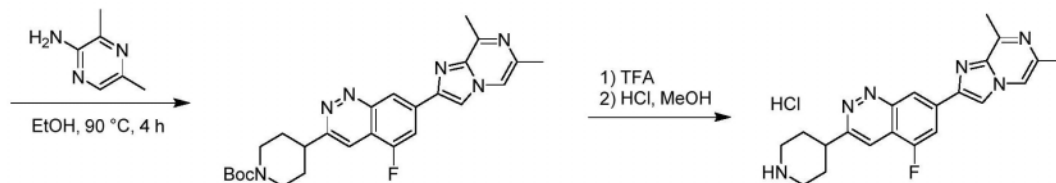
[0986] MS m/z 377.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 9.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.35-8.46 (m, 2H), 3.64 (dt, $J=12.9$, 3.2Hz, 2H), 3.58 (tt, $J=11.0$, 3.8Hz, 1H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 2H), 未观察到NH和HCl质子。

[0987] 实施例39

[0988] 化合物116的制备



[0989]



[0990] 步骤A:将叔丁基4-(7-氯-5-氟喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(500mg, 1.4mmol)在1,4-二噁烷(16mL)中,与三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(0.52mL, 1.54mmol)和CsF(470mg, 3.08mmol)组合。将混合物在90℃,在N₂下搅拌2h。将混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用石油醚中的10%~20%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(7-(1-乙氧基乙烯基)-5-氟喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(500mg, 92%)。MS m/z 402.7[M+H]⁺。

[0991] 步骤B:将叔丁基4-(7-(1-乙氧基乙烯基)-5-氟喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(480mg, 1.2mmol)在THF(20mL)和H₂O(10mL)中,与NBS(235mg, 1.32mmol)组合。将混合物在室温搅拌10min。将THF在减压下移除。将溶液过滤。将固体干燥,以得到叔丁基4-(7-(2-溴乙酰)-5-氟喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(500mg, 92%)。MS m/z 474.0, 476.0[M+Na]⁺。

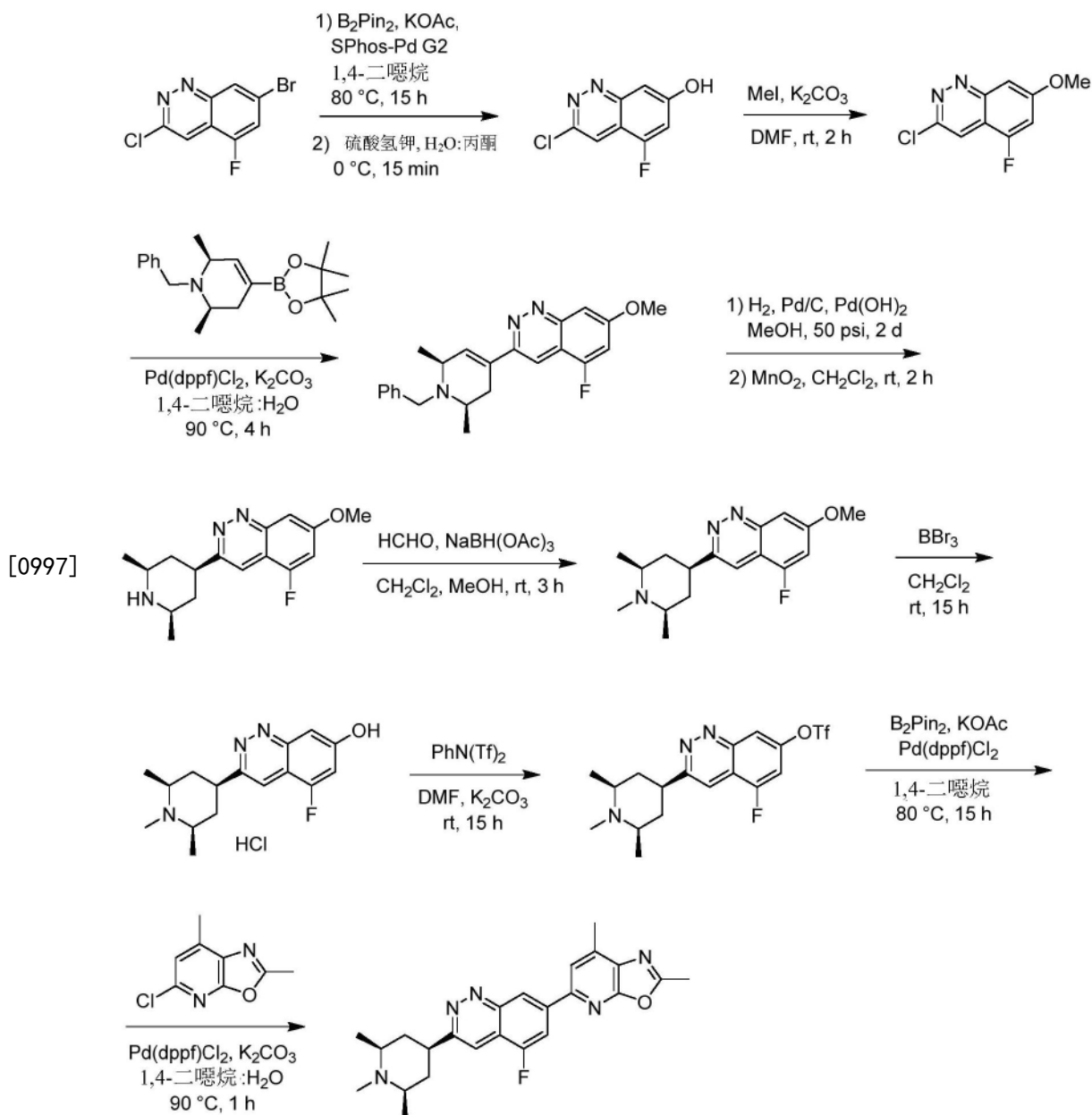
[0992] 步骤C:将叔丁基4-(7-(2-溴乙酰)-5-氟喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(477mg, 1.06mmol)在EtOH(20mL)中,与3,5-二甲基吡嗪-2-胺(234mg, 1.9mmol)组合。将混合物在90℃搅拌4h。然后将混合物冷却至室温,并且将溶剂在减压下移除。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的30%~50%的EtOAc洗脱,以得到叔丁基4-(7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-5-氟喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(270mg, 53%)。MS m/z 477.2[M+H]⁺。

[0993] 步骤D:将叔丁基4-(7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-5-氟喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯(230mg, 0.48mmol)添加至TFA(2mL)中。将混合物在室温搅拌1h。将挥发物在减压下移除。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到7-(6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)喹啉盐酸盐(86mg, 45%得率)。

[0994] MS m/z 377.2[M+H]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 8.93(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.29-8.38(m, 2H), 8.11(s, 1H), 3.82(s, 1H), 3.12(dd, J=12.5, 9.5Hz, 4H), 2.82(d, J=13.2Hz, 3H), 2.41(s, 3H), 2.10-2.28(m, 4H), 未观察到NH质子。

[0995] 实施例40

[0996] 化合物226的制备



[0998] 步骤A:将K₂OAc (6.6g, 67mmol) 在180℃, 在吹扫氩气下干燥30min。将混合物冷却至室温。添加7-溴-3-氯-5-氟喹啉 (90%纯度, 3g, 10.3mmol), 连同联(频那醇合)二硼 (3g, 11.8mmol)、SPhos Pd G2 (300mg, 0.41mmol) 和1,4-二噁烷 (40mL)。将混合物在80℃加热15h。将混合物用EtOAc稀释, 并通过Celite进行过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 用CH₂Cl₂中的20%~50%的EtOAc洗脱, 以得到粗制硼酸。将该材料在0℃, 悬浮于100mL的1:1的丙酮:H₂O中。添加过硫酸氢钾 (20g, 32.3mmol)。将混合物在0℃搅拌15min。将反应混合物稀释在600mL的H₂O中, 然后过滤。将所收集的材料干燥, 以得到呈深黄色固体的3-氯-5-氟喹啉-7-醇 (1.92g, 84%)。

[0999] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.34 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, J=11, 2Hz, 1H)。

[1000] 步骤B:将3-氯-5-氟喹啉-7-醇 (1.9g, 8.6mmol, 90%纯度) 溶解于DMF (37mL) 中。将K₂CO₃ (3.8g, 27mmol) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌30min。将碘甲烷 (1.9mL, 31mmol) 添

加至混合物。将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物在H₂O和EtOAc之间进行分配。将有机层用H₂O和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用己烷中的20%的EtOAc洗脱,以得到呈白色固体的3-氯-5-氟-7-甲氧基嘧啶(1.04g, 57%)。

[1001] ¹H NMR (丙酮-d₄) δ: 8.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (dd, J=10.5, 2Hz, 1H), 4.13 (s, 3H)。

[1002] 步骤C: 将3-氯-5-氟-7-甲氧基嘧啶(990mg, 4.65mmol)、(2R, 6S)-1-苄基-2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(80%纯度, 2.14g, 5.24mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(190mg, 0.23mmol)、1,4-二噁烷(26mL)和水性K₂CO₃(2.0M, 13mL, 26mmol)在90加热4h。将混合物在CH₂Cl₂和H₂O之间进行分配。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的10%~20%的丙酮洗脱,以得到呈灰白色固体的3-((2R, 6S)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-7-甲氧基嘧啶(1.28g, 73%)。

[1003] ¹H NMR (丙酮-d₄) δ: 8.07 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (d, J=16Hz, 1H), 3.91 (d, J=16Hz, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1004] 步骤D: 将3-((2R, 6S)-1-苄基-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-7-甲氧基嘧啶(1.28g, 3.39mmol)溶解于140mL的1:1的CH₂Cl₂:MeOH中。添加10%的Pd/C(300mg)和20%的Pd(OH)₂/C(300mg)。将混合物在H₂(50psi)下搅拌2天。将反应混合物经Celite过滤,用CH₂Cl₂:MeOH洗涤。将滤液在真空下浓缩。将残余物在水性NaOH和CH₂Cl₂之间进行分配。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂(20mL)中。向溶液中加入MnO₂(5g, 57.5mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物经Celite过滤,用CH₂Cl₂:MeOH洗涤。将滤液浓缩,并且将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH(9:1:0.1)洗脱,以得到呈黄色固体的3-((2S, 4R, 6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-5-氟-7-甲氧基嘧啶(568mg, 53%)。该化合物为产物混合物的较高Rf组分。

[1005] ¹H NMR (甲醇-d₄) δ: 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (dd, J=10.5, 1.5Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.43 (tt, J=12.5, 3.5Hz, 1H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.09 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.54 (q, J=12.5Hz, 2H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 6H), 未观察到NH质子。

[1006] 步骤E: 将3-((2S, 4R, 6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-5-氟-7-甲氧基嘧啶(565mg, 1.95mmol)在MeOH(2mL)和CH₂Cl₂(8mL)中的溶液,用水中的37%甲醛(4mL, 54mmol)进行处理。在3h内,分三份添加三乙酰氧基硼氢化钠(3.3g, 16mmol)。将反应混合物在水性NaOH和CH₂Cl₂之间进行分配。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的5-氟-7-甲氧基-3-((2S, 4R, 6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)嘧啶(566mg, 95%)。

[1007] ¹H NMR (甲醇-d₄) δ: 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (dd, J=10.5, 1.5Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (d, J=11Hz, 2H), 1.82 (q, J=12Hz, 2H), 1.29 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[1008] 步骤F: 在0,将5-氟-7-甲氧基-3-((2S, 4R, 6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)嘧啶(485mg, 1.6mmol)溶解于CH₂Cl₂(4mL)中。逐滴添加BBr₃(2mL, 21.2mmol)。在10min之后,混合

物变得难以搅拌。将混合物升温至室温。粘性团块用刮刀进行破碎,直至混合物可搅拌。将混合物在室温搅拌16h。将混合物缓慢地添加至冰。添加NaOH团粒,直至溶液为碱性。将挥发物在真空下移除。将粗制产物重新溶解于20mL的H₂O中。反相色谱法用于使产物脱盐。将水性HCl添加至最纯的级分。将级分在减压下浓缩,以得到粗制5-氟-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)噌啉-7-醇盐酸盐(70%纯度,687mg,92%)。通过CD₃OD中的¹H NMR,该材料呈现为粗制2:1互变异构体混合物。MS m/z 290.2[M+H]⁺。

[1009] 步骤G:将粗制5-氟-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)噌啉-7-醇盐酸盐(70%纯度,685mg,1.47mmol)、N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(2.7g,7.6mmol)、K₂CO₃(2.7g,20mmol)和DMF(7mL)在室温搅拌15h。将挥发物在真空下移除。将粗制产物溶解于CH₂Cl₂中,并且过滤以移除固体杂质。将滤液在真空下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂中的5%~20%的MeOH洗脱,以得到呈黄色固体的5-氟-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基三氟甲磺酸盐(535mg,79%,经两步)。

[1010] ¹H NMR(甲醇-d₄) δ:8.39(s,1H),8.24(s,1H),7.81(dd,J=9.5,2Hz,1H),3.60(m,1H),2.95(br s,2H),2.63(br s,3H),2.23(d,J=12.5Hz,2H),2.01(q,J=12.5Hz,2H),1.43(d,J=6.5Hz,6H)。

[1011] 步骤H:将5-氟-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基三氟甲磺酸盐(36mg,0.085mmol)、KOAc(30mg,0.30mmol)、联(频那醇合)二硼(26mg,0.1mmol)、Pd(dppf)Cl₂(7mg,0.0084mmol)和1,4-二噁烷(0.35mL)的混合物在90加热15h。将反应混合物在EtOAc中稀释,并且经Celite过滤。将滤液在真空下浓缩。将粗制硼酸溶解于Et₂O中,并且经Celite过滤,以移除黑色不溶性杂质。将滤液通过氮气气流进行浓缩,以得到黑色油状的51mg粗制硼酸。将5-氯-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(11mg,0.06mmol)、Pd(dppf)Cl₂(7mg,0.0084mmol)、1,4-二噁烷(0.3mL)和水性K₂CO₃(2.0M,0.15mL,0.3mmol)添加至粗制硼酸。将混合物在90℃搅拌1h。将混合物在CH₂Cl₂和H₂O之间进行分配。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离,用CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH(95:5:0.5)至CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH(90:10:1)洗脱。从1.5mL甲醇的重结晶,得到呈白色固体的5-(5-氟-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-三甲基哌啶-4-基)噌啉-7-基)-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(17mg,47%)。

[1012] MS m/z 420.3[M+H]⁺; ¹H NMR(甲醇-d₄) δ:8.95(s,1H),8.36(d,J=11Hz,1H),8.16(s,1H),8.10(s,1H),3.46-3.53(m,1H),2.74(s,3H),2.73(s,3H),2.53(m,2H),2.43(s,3H),2.13(d,J=12Hz,2H),1.88(q,J=12Hz,2H),1.31(d,J=6Hz,6H)。

[1013] 利用上文对于实施例40所描述的过程,本文所描述的额外的化合物通过替换步骤H中的适当的杂芳基卤化物、合适的试剂和反应条件来制备,从而获得诸如选自以下项那些的化合物:

Cpd	数据
227	MS <i>m/z</i> 419.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ:8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39(dd, <i>J</i> =11,1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95(s, 1H), 4.33(s, 3H), 3.45 - 3.51 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.50 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 1.87 (q, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H)。
228	MS <i>m/z</i> 420.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ:9.08 (s, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 10, 1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.50 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 1.89 (q, <i>J</i> = 13 Hz, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H)。

[1014] 生物实施例

[1016] 下述体外生物实施例证实了本公开的化合物在治疗亨廷顿氏舞蹈病中的有用性。

[1017] 为了更详细地描述并帮助理解本公开,提供下述非限制性生物实施例以更全面地示出本公开的范围,并且这些非限制性生物实施例不构成对其范围的特别限制。应在本领域技术人员的认知范围内的、可为现在已知或以后开发的本公开的此类变型,被认为落入本公开和如后文所要求保护的范围内。

[1018] 式(I)的化合物利用国际申请号PCT/US2016/066042所提供的中尺度发现(Meso Scale Discovery, MSD)测定法进行测试,该国际申请号PCT/US2016/066042于2016年12月11日递交并且要求于2015年12月10日递交的美国临时申请U.S. 62/265,652的优先权,这两个申请通过引用整体并入本文中。

[1019] 实施例1所用的内源性亨廷顿蛋白测定法,利用基于ELISA的MSD电化学发光测定平台来显色。

[1020] 实施例1

[1021] 内源性亨廷顿蛋白测定法

[1022] 将中尺度发现(MSD) 96孔板或384孔板在4,用PBS (30μL/孔) 中1μg/mL浓度的MW1 (延展的聚谷酰胺) 或MAB2166单克隆抗体(用于捕获) 包被过夜。然后将这些板用300μL洗涤缓冲液(PBS中0.05%的Tween-20) 洗涤三次,并且在室温,在旋转振动下封闭(100μL的封闭缓冲液;PBS中5%的BSA) 4小时至5小时,然后以洗涤缓冲液洗涤三次。

[1023] 将样品(25μL) 转移至经抗体包被的MSD板,并在4孵育过夜。在移除裂解物之后,将板用洗涤缓冲液洗涤三次,在每孔中添加25μL的#5656S(细胞信号传导(Cell signaling); 兔单克隆) 二次抗体(在0.05%的Tween-20封闭缓冲液中,稀释至0.25μg/mL),并且在室温,振动下孵育1小时。在与二次抗体孵育之后,将孔用洗涤缓冲液冲洗,此后,在每孔中添加25μL的山羊抗兔SULFO TAG二次检测抗体(MSD系统的所需方面)(在0.05%的Tween-20封闭缓冲液中,稀释至0.25μg/mL),并且在室温,振动孵育1小时。在用洗涤缓冲液冲洗三次之后,在每一空孔中添加150μL含表面活性剂的读取缓冲液T(MSD),并且根据制造商对于96孔板或384孔板所提供的说明书,将板在SI 6000成像仪(MSD) 上进行成像。将所测试化合物的所得IC₅₀值(μM) 示于表1中。

[1024] 如表1所示,本文所描述的测试化合物具有下述IC₅₀值,在>3μM和≤9μM之间的IC₅₀值用单颗星号(*) 来表示,在>1μM和≤3μM之间的IC₅₀值用两颗星号(**) 来表示,在>0.5μM和≤1μM之间的IC₅₀值用三颗星号(***) 来表示,在>0.1μM和≤0.5μM之间的IC₅₀值用四颗星号(****) 来表示,≤0.1μM的IC₅₀值用五颗星号(*****) 来表示。

[1025] 表1

	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
	1	**	79	*****	154	*****
	2	**	80	*****	155	*****
	3	****	81	*****	156	*****
	4	***	82	*****	157	*****
	5	**	83	*****	158	*****
	6	***	84	*****	159	*****
	7	**	85	****	160	*****
	9	**	86	*****	161	*****
	10	****	87	*****	162	*****
[1026]	11	**	88	*****	163	*****
	12	***	89	*****	164	*****
	13	**	90	*****	165	*****
	14	****	91	**	166	*****
	15	*****	92	*****	167	*****
	16	****	93	*****	168	****
	17	*****	94	****	169	*****
	18	****	95	*****	170	****
	19	*****	96	*****	171	*****
	20	*****	97	***	172	*****
	23	****	98	****	173	*****

[1027]

Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
24	****	99	*****	174	*****
25	*****	100	*****	175	*****
26	*****	101	*****	176	*****
27	****	102	*****	177	*****
28	**	103	*****	178	*****
29	**	104	*****	179	*****
30	****	105	*****	180	*****
31	****	106	*****	181	*****
32	*****	107	*****	182	*****
33	*****	108	*****	183	*****
34	*****	109	***	184	*****
35	*****	110	*****	185	*****
36	*****	111	*****	186	*****
37	*****	112	*****	187	*****
38	**	113	*****	188	*****
39	**	114	*****	189	*****
40	****	115	*****	190	*****
41	****	116	****	191	****
42	****	117	*****	192	*****
43	*****	118	****	193	*****
44	****	119	***	194	****
45	*****	120	**	195	*****
46	*****	121	*****	196	*****
47	*****	122	*****	197	*****
48	*****	123	*****	198	****
49	*****	124	*****	199	*****
50	*****	125	*****	200	*****
51	*****	126	*****	201	*****
52	*****	127	*****	202	*****
53	****	128	*****	203	***
54	****	129	*****	204	*****
55	*****	130	*****	205	****
56	*****	131	*****	206	*****
57	*****	132	*****	207	*****
58	*****	133	*****	208	****

	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
	59	*****	134	*****	209	*****
	60	*****	135	*****	210	*****
	61	***	136	*****	211	*****
	62	*****	137	*****	212	*****
	63	*****	138	*****	213	*****
	64	*****	139	*****	214	*****
	65	*****	140	*****	215	*****
	66	*****	141	*****	216	*****
	67	*****	142	*****	217	*****
[1028]	68	*****	143	*****	218	*****
	69	*****	144	*****	219	*****
	70	*****	145	*****	220	*****
	71	*****	146	*****	221	*****
	72	*****	147	*****	222	*****
	73	*****	148	*****	223	*****
	74	*****	149	*****	224	*****
	75	*****	150	*****	225	*****
	76	*****	151	*****	226	*****
	77	*****	152	*****	227	*****
	78	*****	153	*****	228	*****

[1029] 不管本文所引用的文件是否明确且单独地指示为通过引用方式并入,本文所引用的所有文件均出于任何和所有目的而通过引用方式并入本申请中,其程度如同每个独立参考文献如在本文全面阐述的一样。

[1030] 现已全面描述了权利要求书的主题,本领域技术人员应理解,本申请可在广泛等同物的范围内执行,且不会影响本文所描述的主题或特定方面的范围。所附权利要求书旨于理解为涵盖所有的此类等同物。