



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114761404 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 21

(21) 申请号 202080081684.6

(22) 申请日 2020.09.30

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 114761404 A

(43) 申请公布日 2022.07.15

(30) 优先权数据  
62/908,840 2019.10.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.05.24

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2020/053358 2020.09.30

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02021/067326 EN 2021.04.08

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S·R·库马尔 L·帕苏诺里

S·海格德

A·K·拉玛钱德拉·雷迪

D·B·R·巴里 A·J·迪克曼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01)

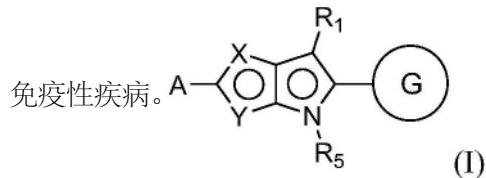
(56) 对比文件  
W0 2019125977 A1, 2019.06.27  
W0 2019126253 A1, 2019.06.27

审查员 徐建国

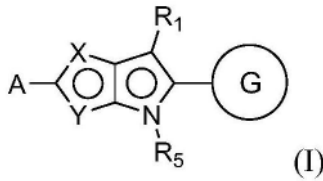
权利要求书14页 说明书171页

(54) 发明名称  
经取代的双环杂芳基化合物

(57) 摘要  
公开了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中X、Y、A、G、R<sub>1</sub>和R<sub>5</sub>是本文所定义的。还公开了使用此类化合物作为经由To11样受体7或8或9的信号传导的抑制剂的方法,以及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗炎性和自身



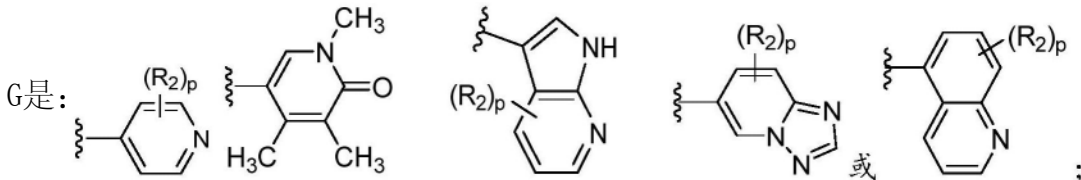
## 1. 一种式 (I) 的化合物



或其盐, 其中:

X是N并且Y是S; 或者X是S并且Y是N或CH;

R<sub>1</sub>是-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;



每个R<sub>2</sub>独立地是-CN、-CH<sub>3</sub>或-OCH<sub>3</sub>;

A是:

(i) -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>;

(ii) -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHR<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-C(O)NHR<sub>3</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>4</sub>或-C(O)R<sub>3</sub>;

(iii) 环己基、哌啶基、哌嗪基、甲基哌嗪基、二甲基哌嗪基或二氮杂螺[3.3]庚烷基, 各自被0至1个R<sub>3a</sub>取代;

R<sub>3</sub>是氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪酮基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基或氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基, 各自被0至1个R<sub>3a</sub>和0至2个R<sub>3b</sub>取代;

R<sub>3a</sub>是F、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、-NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)、-NH(CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)、-NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>3</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(四氢吡喃基)、-C(O)(二氧化四氢硫代吡喃基)、-NH(氰基环丙基)、-NH(环丁基)、-NH(甲基环丁基)、-NH(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(乙基氧杂环丁烷基)、-NH(异丙基哌啶基)、-NH(四氢吡喃基)、-NH(双环[1.1.1]戊基)、-NHCH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(二氧化四氢苯硫基)、-NHCH<sub>2</sub>(羟基甲基环丙基)、-NHCH<sub>2</sub>(甲基磺酰基环丙基)、-NHCH<sub>2</sub>(甲基环丁基)、-NHCH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基)、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、乙酰胺基吡咯烷基、哌嗪酮基、四氢吡喃基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基

基、氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基或二氮杂螺[4.4]壬烷基；

每个 $R_{3b}$ 是 $-CH_3$ ；

$R_4$ 是H、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2R_3$ 、 $-CH_2CR_xR_xR_3$ 或 $-(CH_2)_3R_3$ ；

$R_5$ 是H或 $-CH_2CF_3$ ；

每个 $R_x$ 独立地是H或 $-CH_3$ ；并且

$p$ 是0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中X是N并且Y是S。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A是哌啶基、哌嗪基、甲基哌嗪基、二甲基哌嗪基或二氮杂螺[3.3]庚烷基，各自被0至1个 $R_{3a}$ 取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A是 $-CH_2R_3$ 、 $-CH_2NHR_3$ 、 $-CH_2NHCH_2R_3$ 或 $-CH_2NHCH_2C(O)NH_2$ 。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A是 $-C(O)NHR_3$ 或 $-C(O)NR_xR_4$ 。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A是 $-C(O)R_3$ 。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中X是S并且Y是N。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中X是S并且Y是CH。

9. 一种化合物或其盐，其中所述化合物是：6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(1)；6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(2)；6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(3)；5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(4)；5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(5)；2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(6)；2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(7)；2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(8)；6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(10)；6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(11)；6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(12)；6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-新戊基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(13)；6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(14)；1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(15)；6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(16)；2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(17)；1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(18)；2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(19);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(20);6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(21);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(22);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(23);2-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(24);5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(25);5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(26);5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(27);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(28);1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(29);2-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(30);2-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(32);6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(33);6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(34);6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(35);6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(36);5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(37);5-(6-异丙基-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(38);5-(2-(1-(二甲基甘氨酸基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(39);2-(4-(5-(8-氰基喹啉-5-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(40);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(41);5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(42);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(43);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(44);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(45);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(46);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(47);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-

异丙基-2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(48);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(49);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-乙基哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(51);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-异丁基哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(52);2-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(53);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(54);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(55);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(56);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(57);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺(58);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(59);5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(60);5-(6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(61);2-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(62);2-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(63);2-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺(64);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(65-66);(1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氮杂环丁烷-3,3-二基)二甲醇(67);6-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(68-69);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(70-71);N-乙基-4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(72-73);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(74-75);2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(76-77);N-异丙基-4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-胺(78-79);4-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)硫代吗啉1,1-二氧化物(82-83);1-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(84-85);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑

并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)环己-1-胺(86-87);N-异丙基-4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(88-89);(R)-3-氟-4-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丁-2-醇(90-91);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-胺(92-93);3-乙基-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(94-95);6-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(96-97);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(吡咯烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(98-99);(R)-N-(1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(100-101);4-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷(102-103);(1R,5S)-8-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(104-105);1-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)环丙烷-1-甲腈(106-107);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(1-甲基环丁基)环己-1-胺(108-109);2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(110-111);7-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷(112-113);2-(4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)环己基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(114-115);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-胺(116-117);1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇(118-119);4-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(120-121);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(122-123);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(124-125);2-(二甲基氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺(126);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)甲烷磺酰胺(127);反式2-(乙基(甲基)氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺(128);2-(异丁基氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺(129);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(130-131);N-乙

基-4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(132);4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)环己-1-胺(134-135);6-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(136-137);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)双环[1.1.1]戊-1-胺(138-139);1-((4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(140-141);1-(((4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)甲基)环丙基)甲醇(142-143);N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(144-145);4-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷(146-147);4-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(148-149);6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(150-151);N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(152-153);6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(吡咯烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(154-155);1-((4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(156-157);N-异丙基-4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(158-159);

N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)四氢-2H-吡喃-4-胺(160-161);2-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(162-163);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(164-165);1-异丙基-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌啶-4-胺(166-167);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)双环[1.1.1]戊-1-胺(168-169);N1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-N2-甲基乙烷-1,2-二胺(170-171);4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)环己-1-胺(172-173);N-乙基-4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(174-175);N-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)双环[1.1.1]戊-1-胺(176-177);N-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(178-179);6-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-

6-氮杂螺[3.3]庚烷(180-181); 1-((4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(182-183); N-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(184-185); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)环己-1-胺(186-187); 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(188-189); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-乙基-N-甲基环己-1-胺(190-191); 6-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(192-193); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基环己-1-胺(194-195); 1-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(196-197); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-新戊基环己-1-胺(198-199); N-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)四氢-2H-吡喃-4-胺(200-201); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)环己-1-胺(202-203); 2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(204-205); 2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-1-吗啉代乙-1-酮(206-207); 2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-N-甲基乙酰胺(208-209); 2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)乙酰胺(210-211); 4-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)吗啉(212-213); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)环己-1-胺(214-215); 2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(216-217); 2-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(218-219); 4-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(220-221); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基-N-甲基环己-1-胺(222-223); 1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氮杂环丁烷-3-醇(224-225); 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(226-227); 4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丁基-N-甲基环己-1-胺(228-229); 3-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-

基)环己基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物(230-232);6-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(233-234);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇(235-236);7-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷(237-238);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(239-240);5-(6-异丙基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(241-242);5-(6-异丙基-2-(4-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(243-244);5-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(245-246);5-(2-(4-(乙基(甲基)氨基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(247-248);5-(6-异丙基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(249-250);5-(2-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(251-252);5-(6-异丙基-2-(4-(异丙基氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(253-254);5-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(255-256);5-(6-异丙基-2-(4-(((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(257-258);4-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(259-260);5-(6-异丙基-2-(4-(异丙基(甲基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(261-262);5-(2-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(263-264);5-(2-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(265-266);5-(2-(4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(267-268);6-(4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(269-270);N-(4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(271-272);N-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(273);4-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(275-276);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(278);5-(6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(279);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(280);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-

2-醇(281);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(282);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(283);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(284);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(285);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(286);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(287);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(288);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(289);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺(290);1-((1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(291);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基-N-甲基哌啶-4-胺(292);N-环丁基-1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-胺(293);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-胺(294);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-胺(295);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺(296);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基哌啶-4-胺(297);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-乙基-N-甲基哌啶-4-胺(298);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-胺(299);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(300);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(301);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(302);1-(6-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-甲基丙-2-醇(303);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(304);5-(6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(305);5-(6-异丙基-2-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(306);5-

(6-异丙基-2-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(307); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑, HCl(308); 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(309); (S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(310); (R)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(311); (R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(312); (R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(313); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(314); (R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(315); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(316); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(317); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(318); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(319); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(320); (R)-2-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(321); (R)-2-(4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(322); (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(323); (R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(325); (R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(326); (R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(327); 2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(328); 2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(329); 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-((2S,5R)-4-异丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(330); 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-4-乙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(331); 2-((2S,5R)-4-(环丙基甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲

基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(332);2-((2S,5R)-4-环丁基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(333);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-((2S,5R)-4-异丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(334);2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(335);2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(336);2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(337);2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(338);1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(339);1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(340);1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(341);(S)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(342);(S)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(343);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(344);(S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(345);(S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(346);(S)-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)甲酮(347);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(348);(S)-2-(4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(349);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(350);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(351);(S)-2-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(352);(R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(353);(R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(354);(R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并

[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(355);(R)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(356);(R)-6-异丙基-2-(4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(357);(R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙腈(358);(R)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(359);(R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(360);(R)-2-(4-异丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(361);(R)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(363);(R)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(364);(R)-2-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(365);(R)-2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(367);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(368-369);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(370);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(371);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(372);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(1,1-二氧化硫代吗啉代)甲酮(373);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(374);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-羰基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(375);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(376);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(377);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-羰基)哌嗪-2-酮(378);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮(379);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(380);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(381);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-N-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(382);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮(383);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-

6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲酮(384);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(385);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(吗啉-2-基甲基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(386);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(387);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(388);N-(2,2-二氟乙基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(389);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(390);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(391);4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-羰基)哌嗪-2-酮(392);(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(393);(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)甲酮(394);4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲酮(395);(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(396);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(397);(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(吗啉代)甲酮(398);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(399);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(400);N-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-1-异丙基哌啶-4-胺(401);2-(((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)氨基)乙酰胺(402);6-(((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(403);2-(((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(404);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)甲胺(405);4-(((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)哌嗪-2-酮(406);4-(((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)吗啉(407);6-(((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(408);2-(((2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(409);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(410);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(411);6-异丙基-5-(8-甲基-

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(412);或6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯(413)。

10. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗TLR7相关的自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述TLR7相关的自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病选自系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、多发性硬化(MS)和干燥综合征。

## 经取代的双环杂芳基化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年10月1日提交的美国临时申请序列号62/908,840的权益,将所述临时申请以其整体并入本文。

### 背景技术

[0003] 本发明总体上涉及经取代的双环杂芳基化合物,其可用作经由To11样受体7、8或9 (TLR7、TLR8、TLR9) 或其组合的信号传导的抑制剂。本文提供了经取代的双环杂芳基化合物、包含此类化合物的组合物以及它们的使用方法。本发明进一步涉及含有至少一种根据本发明的化合物的药物组合物,其可用于治疗与TLR调节有关的病症,如炎性和自身免疫性疾病;以及抑制哺乳动物中TLR活性的方法。

[0004] To11/IL-1受体家族成员是炎症和宿主抗性的重要调节因子。To11样受体家族识别源自传染性生物体(包括细菌、真菌、寄生生物和病毒)的分子模式(综述于Kawai, T. 等人, *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010) 中)。配体与受体的结合诱导衔接分子的二聚化和募集到受体中的被称为To11/IL-1受体 (TIR) 结构域的保守胞质基序,除TLR3外,所有TLR均募集衔接分子MyD88。IL-1受体家族还含有胞质TIR基序并且在配体结合时募集MyD88(综述于Sims, J.E. 等人, *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010) 中)。

[0005] To11样受体 (TLR) 是参与第一道防线的进化上保守的跨膜天然免疫受体家族。作为模式识别受体,TLR保护抵抗外来分子,通过病原体相关分子模式 (PAMP) 激活;或保护免受组织受损,通过损伤相关分子模式 (DAMP) 激活。已经鉴定出总共13个TLR家族成员,其中10个在人类中,所述家族成员跨越细胞表面或内体区室。TLR7/8/9属于内体定位的并且响应单链RNA (TLR7和TLR8) 或含有胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 基序的未甲基化单链DNA (TLR9) 的集合。

[0006] TLR7/8/9的激活可以引发多种炎症反应(细胞因子产生、B细胞激活和IgG产生、I型干扰素反应)。在自身免疫性障碍的情况下,TLR7/8/9的异常持续激活导致疾病状态恶化。虽然已经证明小鼠中TLR7的过度表达可加剧自身免疫性疾病,但发现小鼠中TLR7的敲除在易患狼疮的MRL/lpr小鼠中可保护抵抗疾病。TLR7和TLR9的双重敲除显示出进一步增强的保护。

[0007] 由于许多病症可以通过涉及调节细胞因子、IFN产生和B细胞活性的治疗而受益,因此立即显而易见的是,能够调节TLR7和/或TLR8和/或TLR9的新化合物以及使用这些化合物的方法可以为多种多样的患者提供实质性的治疗益处。

### 发明内容

[0008] 本发明涉及一类新的经取代的双环杂芳基化合物,发现所述化合物是经由TLR7/8/9的信号传导的有效抑制剂。所提供的这些化合物可用作具有对其成药性重要的所希望的稳定性、生物利用度、治疗指数和毒性值的药物。

[0009] 本发明提供了可用作经由To11样受体7、8或9的信号传导的抑制剂并且可用于治

疗增殖性疾病、过敏性疾病、自身免疫性疾病和炎性疾病的式(I)的化合物、或其立体异构体、N-氧化物、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0010] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0011] 本发明还提供了一种用于抑制To11样受体7、8或9的方法,所述方法包括向需要这样的治疗的宿主施用治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0012] 本发明还提供了一种用于治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎性疾病的方法,所述方法包括向需要这样的治疗的宿主施用治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0013] 本发明还提供了一种治疗与To11样受体7、8或9活性相关的疾病或障碍的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物施用式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药中的至少一种。

[0014] 本发明还提供了用于制备式(I)的化合物(包括其盐、溶剂化物和前药)的方法和中间体。

[0015] 本发明还提供了式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药中的至少一种,用于在疗法中使用。

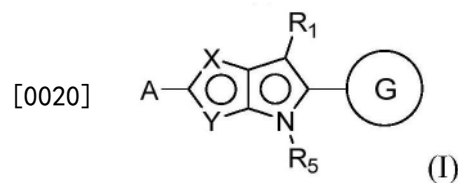
[0016] 本发明还提供了式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药中的至少一种用于制造用以治疗或预防To11样受体7、8或9相关病症(如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病)的药剂的用途。

[0017] 式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的组合物可以用于治疗、预防或治愈各种To11样受体7、8或9相关病症。包含这些化合物的药物组合物可用于治疗、预防多个治疗领域中的疾病或障碍(如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病)、或减缓其进展。

[0018] 随着本公开文本的继续,将以扩展形式阐述本发明的这些和其他特征。

## 具体实施方式

[0019] 本发明的第一方面提供了至少一种式(I)的化合物:

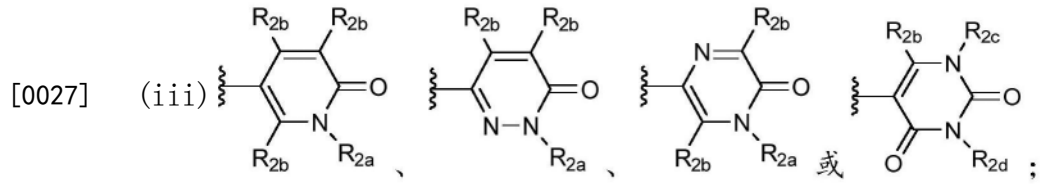
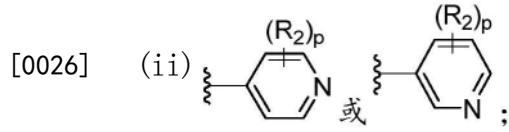
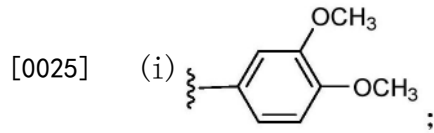


[0021] 其N-氧化物或盐,其中:

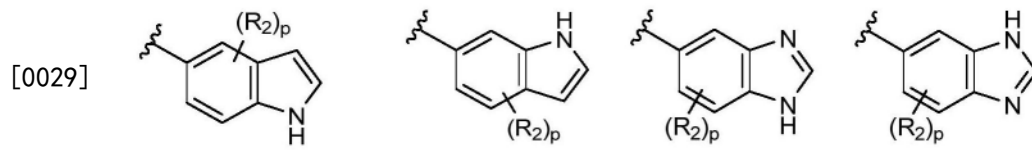
[0022] X是N并且Y是S;或者X是S并且Y是N或CH;

[0023] R<sub>1</sub>是H、F、Cl、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、-OCH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基);

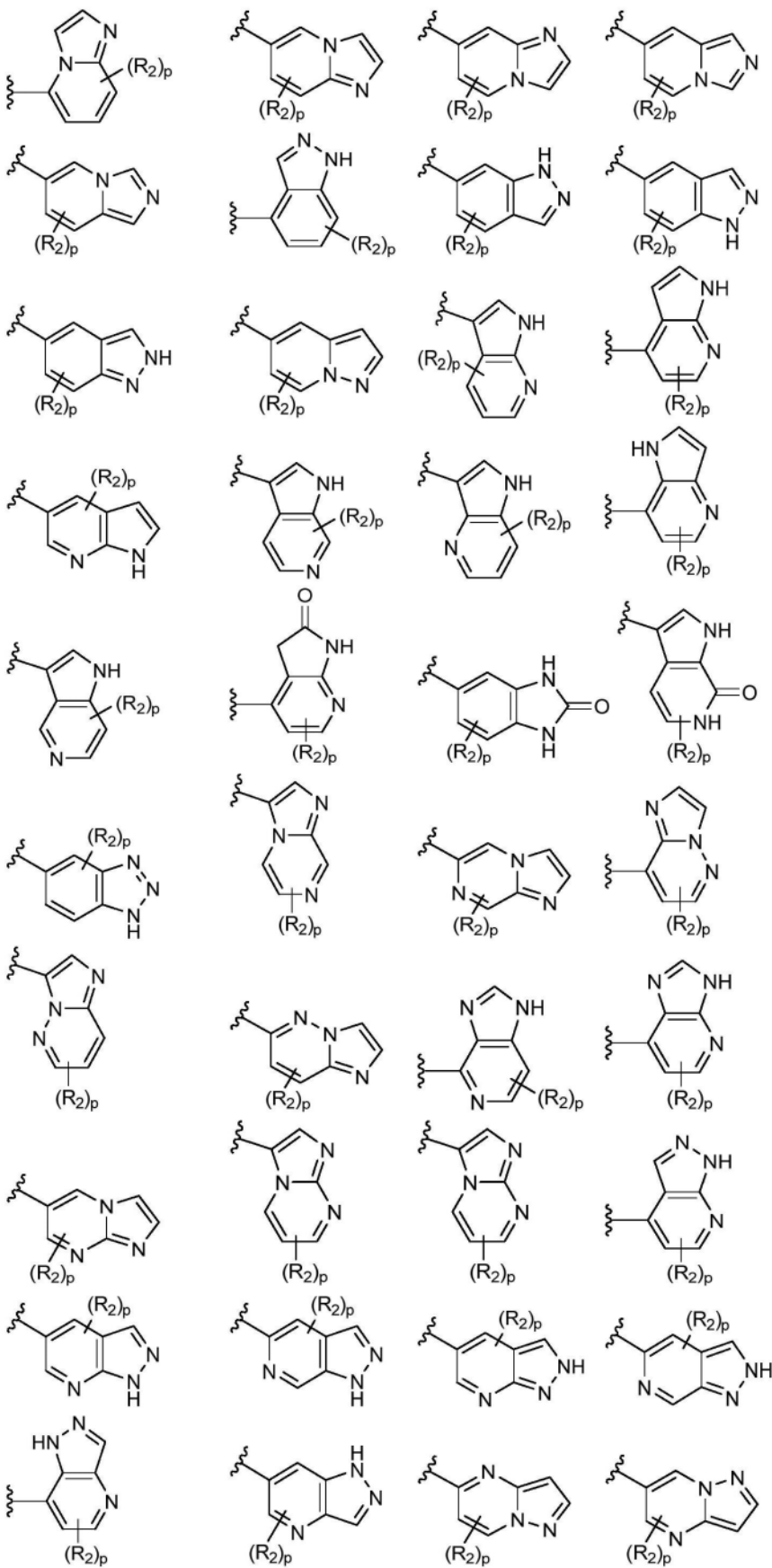
[0024] G是:



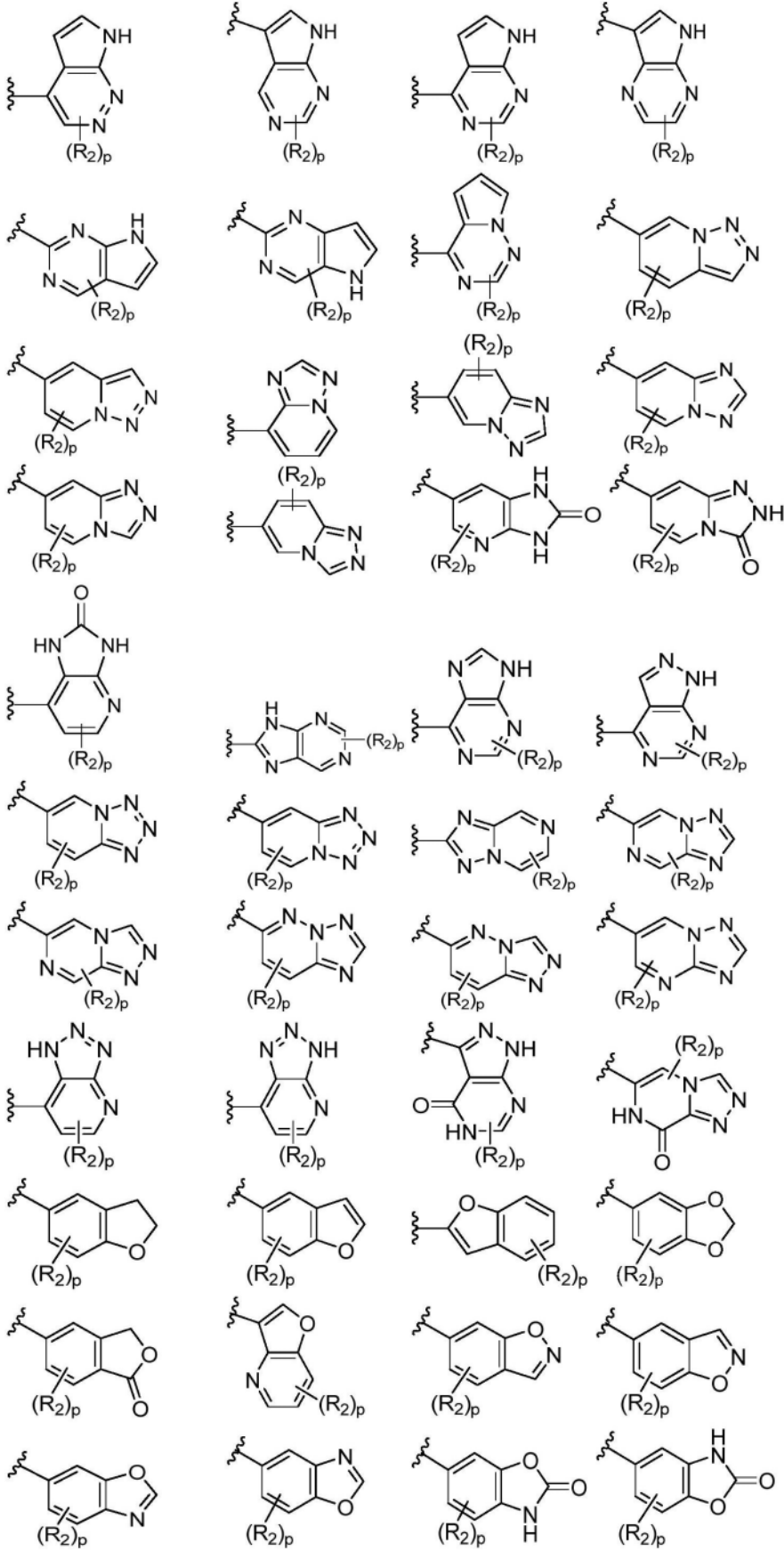
[0028] (iv) 选自以下的9元杂环：

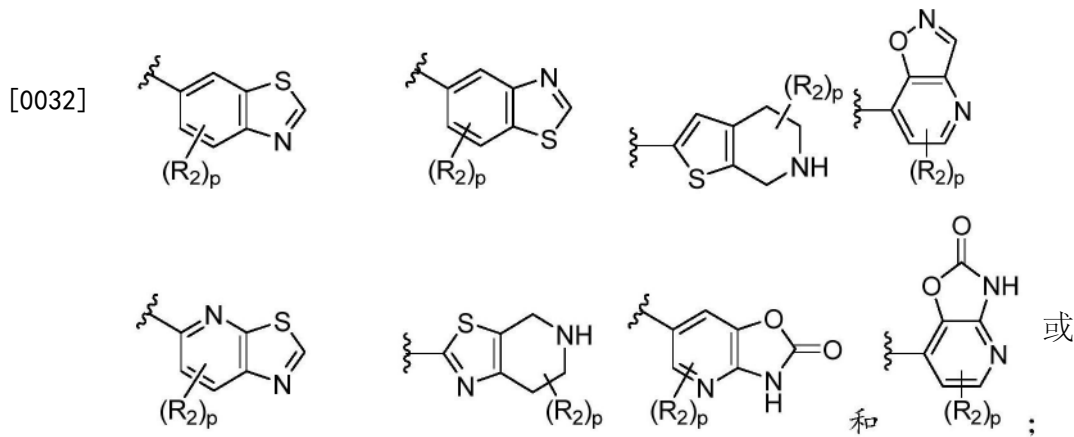


[0030]

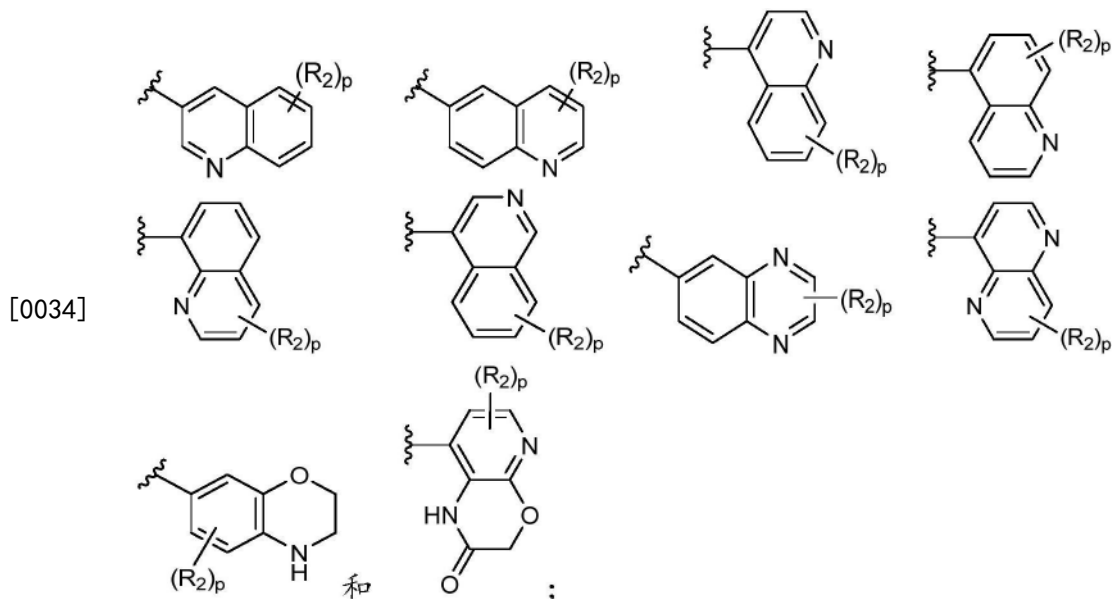


[0031]





[0033] (v) 选自以下的10元杂环:



[0035] 每个 $R_2$ 独立地是卤基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氰基烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氨基烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})$  ( $\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$  ( $\text{C}_{1-5}$ 羟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$  ( $\text{C}_{2-6}$ 烷氧基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$  ( $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y$  ( $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基)、 $-\text{NR}_y$  ( $\text{C}_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$  (苯基)、 $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2$  ( $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})$  ( $\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$  ( $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2$  ( $\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}$  ( $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}$  (苯基)、吗啉基、二氧代硫代吗啉基、二甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、嘧啶基、三唑基或 $-\text{C}(\text{O})$  (噻唑基)；

[0036]  $R_{2a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氨基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{CH}_2$  ( $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、 $-\text{CH}_2$  (苯基)、四氢呋喃基、四氢吡喃基或苯基；

[0037] 每个 $R_{2b}$ 独立地是H、卤基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}$  ( $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$  ( $\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$ 或 $-\text{CR}_x=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$ 环烷基)；

[0038]  $R_{2c}$ 是 $R_{2a}$ 或 $R_{2b}$ ；

[0039]  $R_{2d}$ 是 $R_{2a}$ 或 $R_{2b}$ ;条件是 $R_{2c}$ 和 $R_{2d}$ 中的一个为 $R_{2a}$ ,并且 $R_{2c}$ 和 $R_{2d}$ 中的另一个为 $R_{2b}$ ;

[0040] A是:

[0041] (i) H、 $-NR_yR_y$ 或 $-CH_2NHCH_2C(O)NR_xR_x$ ;

[0042] (ii)  $-CR_xR_xR_3$ 、 $-CR_xR_xNR_xR_3$ 、 $-CR_xR_xNR_xCH_2R_3$ 、 $-C(O)NR_xR_3$ 、 $-C(O)NR_xR_4$ 、 $-C(O)R^3$ 或 $-NR_xC(O)R^3$ ;或

[0043] (iii)  $R_3$ ;

[0044]  $R_3$ 是:

[0045] (i)  $C_{3-5}$ 环烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪酮基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基或氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基,各自被0至2个 $R_{3a}$ 和0至2个 $R_{3b}$ 取代;

[0046] (ii) 被以下取代的环己基: $-NR_yR_y$ 、 $-NR_x(C_{1-6}$ 羟基烷基)、 $-NR_x(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_x(C_{1-6}$ 羟基-氟烷基)、 $-NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$ 、 $-NR_xC(O)CH_2NR_xR_y$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-NR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_x$ (氰基环丙基)、 $-NR_x$ (氮杂环丁烷基)、 $-NR_x$ (氧杂环丁烷基)、 $-NR_x$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-NR_x$ (乙基氧杂环丁烷基)、 $-NR_x$ (异丙基氧杂环丁烷基)、 $-NR_x$ (四氢吡喃基)、 $-NR_x$ (双环[1.1.1]戊基)、 $-NR_x(CH_2$ (甲基氧杂环丁烷基))、 $-NR_x$ (二氧化四氢苯硫基)、 $-NR_xCH_2$ (羟基甲基环丙基)、 $-NR_xCH_2$ (甲基磺酰基环丙基)、 $-NR_xCH_2$ (甲基环丁基)、 $-NR_xHCH_2C(O)$ (吗啉基)、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪酮基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基或二氮杂螺[4.4]壬烷基;或

[0047] (iii) 被以下取代的二氮杂螺[3.3]庚烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(C_{1-6}$ 烷基)、氧杂环丁烷基或 $-CH_2$ (四氢吡喃基);

[0048] 每个 $R_{3a}$ 独立地是F、Cl、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CH_2C(O)NR_yR_y$ 、 $-NR_yR_y$ 、 $-NR_x(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-2}NR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xCH_2C(O)NR_yR_y$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-3}S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_x(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-NR_x$ (氧杂环丁烷基)、 $-CH_2$ (甲基三唑基)、 $C_{3-6}$ 环烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、四氢吡喃基、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ (氧杂环丁烷基)、 $-CH_2$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-CH_2$ (四氢吡喃基)、 $-NR_x(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-NR_x$ (氧杂环丁烷基)、 $-NR_x$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-NR_xCH_2$ (甲基氧杂环丁烷基)或 $-C(O)$ (二氧化四氢硫代吡喃基);

[0049] 每个 $R_{3b}$ 是 $-CH_3$ ;

[0050]  $R_4$ 是H、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$ 或 $-(CR_xR_x)_{1-3}R_3$ ;

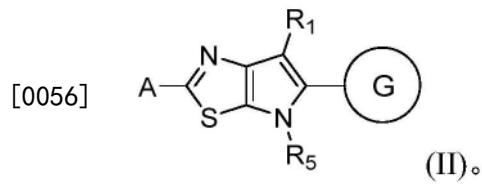
[0051]  $R_5$ 是H、 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 氟烷基;

[0052] 每个 $R_x$ 独立地是H或 $-CH_3$ ;

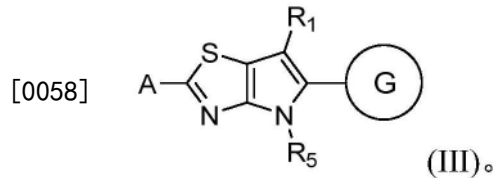
[0053] 每个 $R_y$ 独立地是H或 $C_{1-6}$ 烷基;并且

[0054] p是0、1或2。

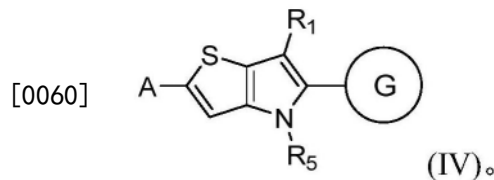
[0055] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物、其N-氧化物或盐,其中X是N并且Y是S。此实施方案的化合物具有式 (II) 的结构:



[0057] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物、其N-氧化物或盐,其中X是S并且Y是N。此实施方案的化合物具有式 (III) 的结构:



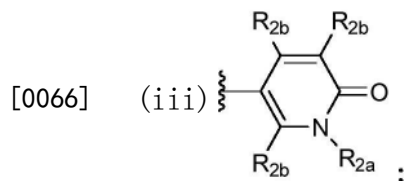
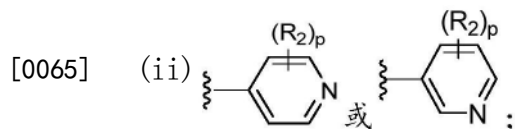
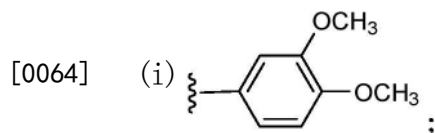
[0059] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物、其N-氧化物或盐,其中X是S并且Y是CH。此实施方案的化合物具有式 (IV) 的结构:



[0061] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物、其N-氧化物或盐,其中:

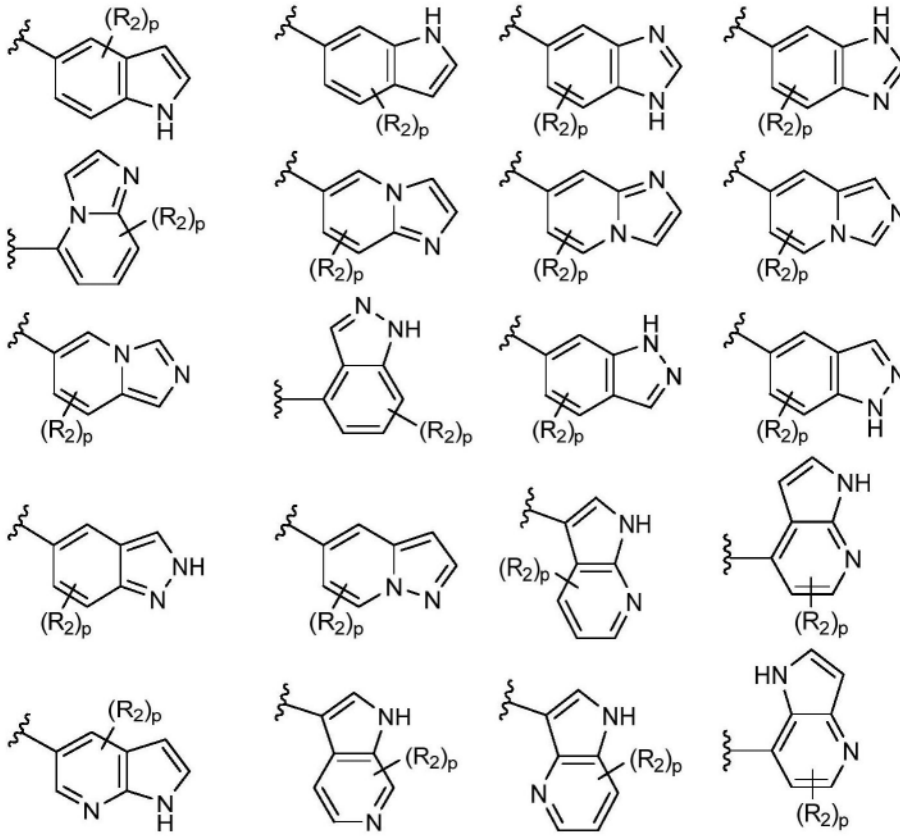
[0062]  $R_1$  是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-S(O)_2(C_{1-2}烷基)$ ;

[0063] G是:

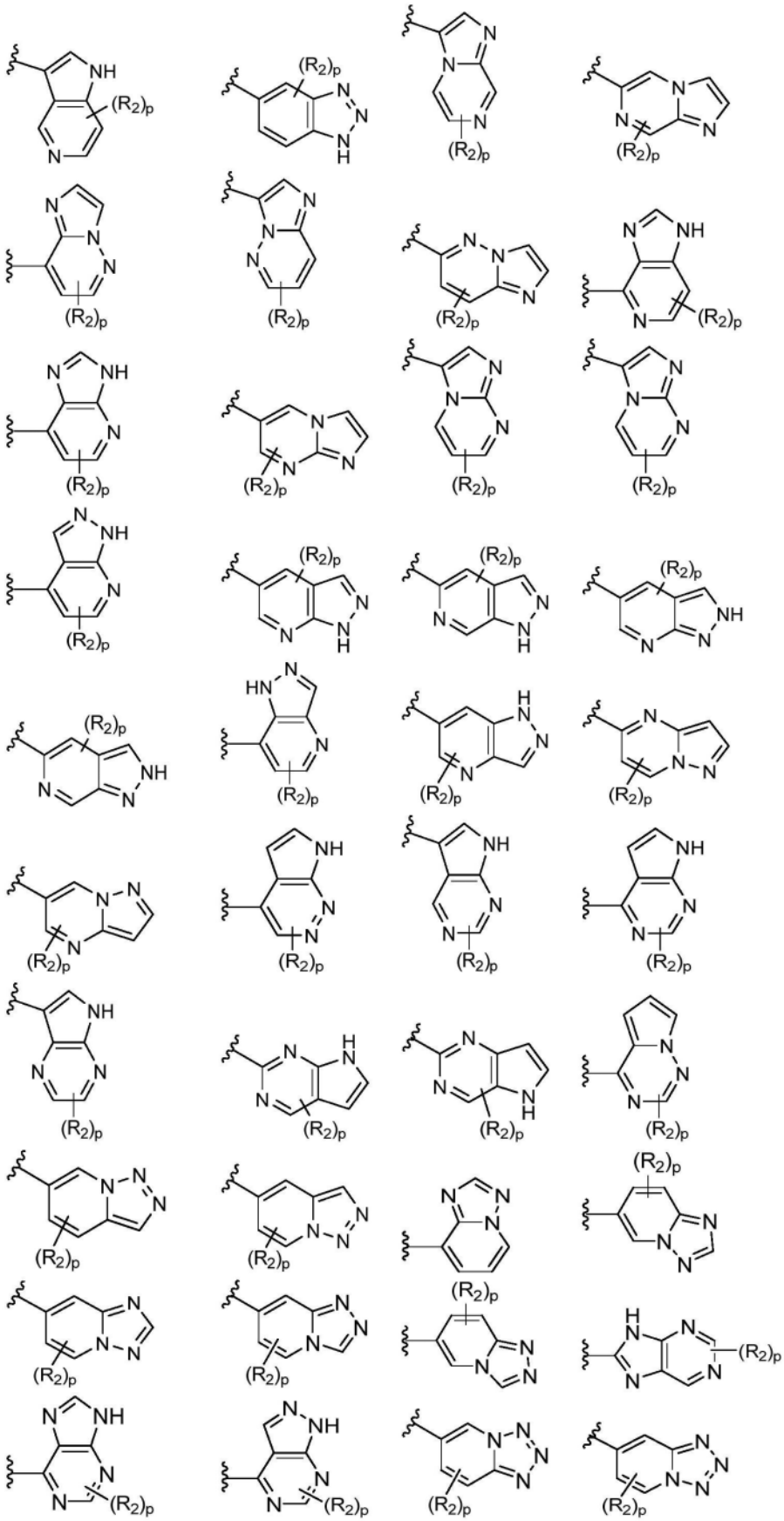


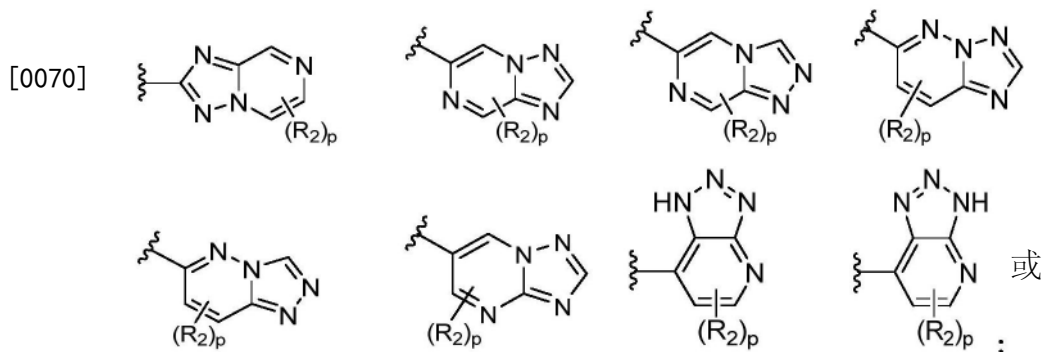
[0067] (iv) 选自以下的9元杂环:

[0068]

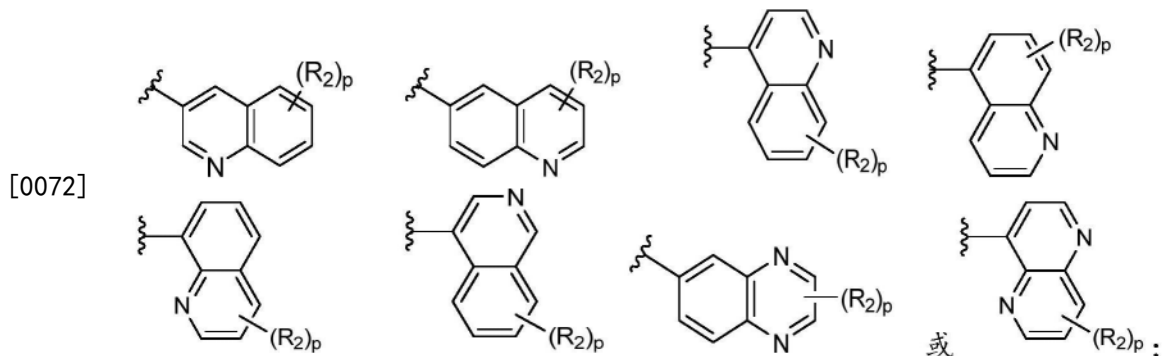


[0069]





[0071] (v) 选自以下的10元杂环:



[0073] 每个 $R_2$ 独立地是F、Cl、-CN、-OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $C_{1-2}$ 氰基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-2}$ 氨基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ (苯基)、苯基、嘧啶基或三唑基;

[0074]  $R_{2a}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ (苯基)、四氢吡喃基或苯基;

[0075] 每个 $R_{2b}$ 独立地是H、F、Cl、-CN、 $-NR_xR_x$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}$ (环丙基)、 $-C(O)O(C_{1-2}$ 烷基)或 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 烷基);

[0076] A是:

[0077] (i)  $-CH_2NHCH_2C(O)NR_xR_x$ ;

[0078] (ii)  $-CR_xR_xR_3$ 、 $-CH_2NR_xR_3$ 、 $-CH_2NR_xCH_2R_3$ 、 $-C(O)NR_xR_3$ 、 $-C(O)NR_xR_4$ 、 $-C(O)R^3$ 或 $-NR_xC(O)R^3$ ;或

[0079] (iii) $R_3$ ;并且

[0080]  $R_3$ 是:

[0081] (i) 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、环丙基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌啶基、哌啶酮基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基或氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基,各自被0至1个 $R_{3a}$ 和0至2个 $R_{3b}$ 取代;

[0082] (ii) 被以下取代的环己基: $-NR_yR_y$ 、 $-NR_x(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-NR_x(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-NR_x(C_{1-6}$ 羟基-氟烷基)、 $-NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$ 、 $-NR_xC(O)CH_2NR_xR_y$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-NR_xS(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 $-S(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 $-NR_x$ (氰基环丙基)、 $-NR_x$ (氮杂环丁烷基)、 $-NR_x$ (氧杂环丁

烷基)、-NR<sub>x</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-NR<sub>x</sub>(乙基氧杂环丁烷基)、-NR<sub>x</sub>(异丙基氧杂环丁烷基)、-NR<sub>x</sub>(四氢吡喃基)、-NR<sub>x</sub>(双环[1.1.1]戊基)、-NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基))、-NR<sub>x</sub>(二氧化四氢苯硫基)、-NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>(羟基甲基环丙基)、-NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>(甲基磺酰基环丙基)、-NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>(甲基环丁基)、-NR<sub>x</sub>HCH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基)、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪酮基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基或二氮杂螺[4.4]壬烷基;或

[0083] (iii) 被以下取代的二氮杂螺[3.3]庚烷基:C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、氧杂环丁烷基或-CH<sub>2</sub>(四氢吡喃基);

[0084] 每个R<sub>3a</sub>独立地是F、Cl、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氰基烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>羟基烷基)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>x</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub>烷基)、-NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub>烷基)、-NR<sub>x</sub>(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-NR<sub>x</sub>(氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(甲基三唑基)、环丁基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、四氢吡喃基、-CH<sub>2</sub>(C<sub>3-4</sub>环烷基)、-CH<sub>2</sub>(氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(四氢吡喃基)、-NR<sub>x</sub>(环丁基)、-NR<sub>x</sub>(氧杂环丁烷基)、-NR<sub>x</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基)或-C(O)(二氧化四氢硫代吡喃基);

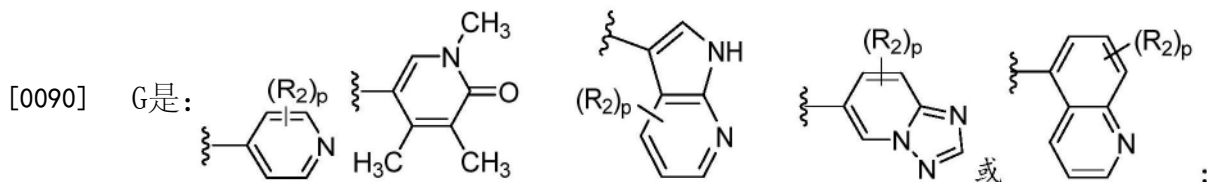
[0085] 每个R<sub>3b</sub>是-CH<sub>3</sub>;并且

[0086] R<sub>5</sub>是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0087] 此实施方案包括这样的化合物,其中X是N并且Y是S。此实施方案还包括这样的化合物,其中X是S并且Y是N。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中X是S并且Y是CH。

[0088] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中:

[0089] R<sub>1</sub>独立地是-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;



[0091] 每个R<sub>2</sub>独立地是-CN、-CH<sub>3</sub>或-OCH<sub>3</sub>;

[0092] A是:

[0093] (i) -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>;

[0094] (ii) -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHR<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-C(O)NHR<sub>3</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>4</sub>或-C(O)R<sub>3</sub>;或

[0095] (iii) 环己基、哌啶基、哌嗪基、甲基哌嗪基、二甲基哌嗪基或二氮杂螺[3.3]庚烷基,各自被0至1个R<sub>3a</sub>取代;

[0096] R<sub>3</sub>是氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪酮基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基或氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基,各自被0至1个R<sub>3a</sub>和0至2个R<sub>3b</sub>取代;

[0097] R<sub>3a</sub>是F-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH

(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、-NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)、-NH(CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)、-NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>3</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(四氢吡喃基)、-C(O)(二氧化四氢硫代吡喃基)、-NH(氰基环丙基)、-NH(环丁基)、-NH(甲基环丁基)、-NH(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(乙基氧杂环丁烷基)、-NH(异丙基哌啶基)、-NH(四氢吡喃基)、-NH(双环[1.1.1]戊基)、-NHCH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(二氧化四氢苯硫基)、-NHCH<sub>2</sub>(羟基甲基环丙基)、-NHCH<sub>2</sub>(甲基磺酰基环丙基)、-NHCH<sub>2</sub>(甲基环丁基)、-NHCH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基)、环丁基、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、乙酰胺基吡咯烷基、哌嗪酮基、四氢吡喃基、吗啉基、二氧代硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基或二氮杂螺[4.4]壬烷基；

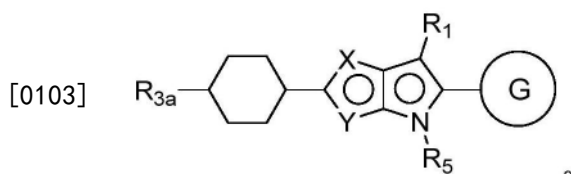
[0098] 每个R<sub>3b</sub>是-CH<sub>3</sub>；

[0099] R<sub>4</sub>是H、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>R<sub>3</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>R<sub>3</sub>；R<sub>5</sub>是H或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；并且

[0100] p是0、1或2。

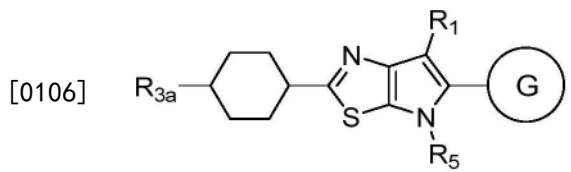
[0101] 此实施方案包括这样的化合物，其中X是N并且Y是S。此实施方案还包括这样的化合物，其中X是S并且Y是N。另外，此实施方案包括这样的化合物，其中X是S并且Y是CH。

[0102] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中A是被0至1个R<sub>3a</sub>取代的环己基。此实施方案的化合物具有以下结构：

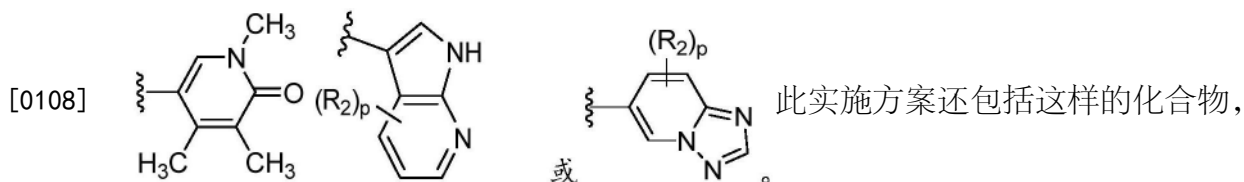


[0104] 此实施方案包括这样的化合物，其中X是N并且Y是S。此实施方案还包括这样的化合物，其中X是S并且Y是N。另外，此实施方案包括这样的化合物，其中X是S并且Y是CH。

[0105] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中A是被0至1个R<sub>3a</sub>取代的环己基。此实施方案的化合物具有以下结构：

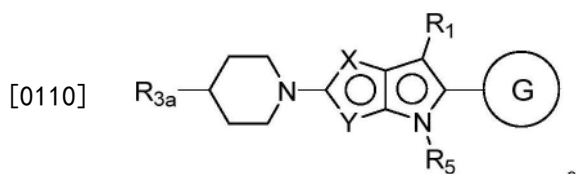


[0107] 此实施方案包括这样的化合物，其中G是：



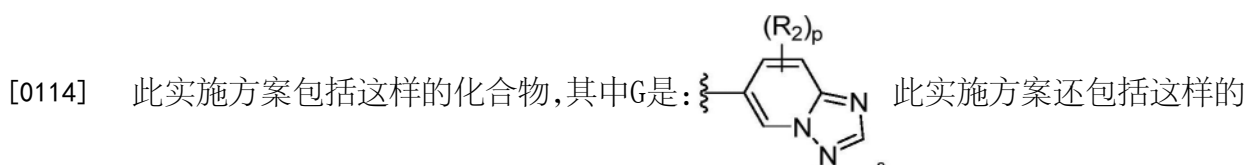
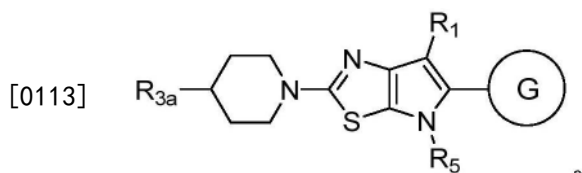
其中 $R_{3a}$ 是 $F-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2C(CH_3)_3)$ 、 $-NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$ 、 $-NH(CH_2CHFC(CH_3)_2OH)$ 、 $-NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_2NH(CH_2CH(CH_3)_2)$ 、 $-NHCH_2C(O)NH_2$ 、 $-NHCH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(CH_3)$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2$ (环丙基)、 $-CH_2$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-CH_2$ (四氢吡喃基)、 $-C(O)$ (二氧化四氢硫代吡喃基)、 $-NH$ (氰基环丙基)、 $-NH$ (环丁基)、 $-NH$ (甲基环丁基)、 $-NH$ (氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (乙基氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (异丙基哌啶基)、 $-NH$ (四氢吡喃基)、 $-NH$ (双环[1.1.1]戊基)、 $-NHCH_2$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (二氧化四氢苯硫基)、 $-NHCH_2$ (羟基甲基环丙基)、 $-NHCH_2$ (甲基磺酰基环丙基)、 $-NHCH_2$ (甲基环丁基)、 $-NHCH_2C(O)$ (吗啉基)、环丁基、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、乙酰胺基吡咯烷基、哌嗪酮基、四氢吡喃基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基或二氮杂螺[4.4]壬烷基。

[0109] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个 $R_{3a}$ 取代的1-哌啶基。此实施方案的化合物具有以下结构:



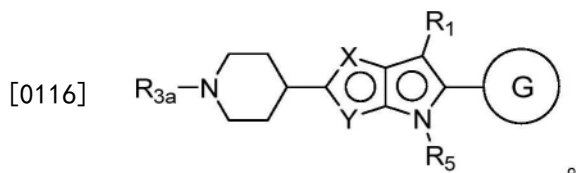
[0111] 此实施方案包括这样的化合物,其中X是N并且Y是S。此实施方案还包括这样的化合物,其中X是S并且Y是N。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中X是S并且Y是CH。

[0112] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个 $R_{3a}$ 取代的1-哌啶基。此实施方案的化合物具有以下结构:



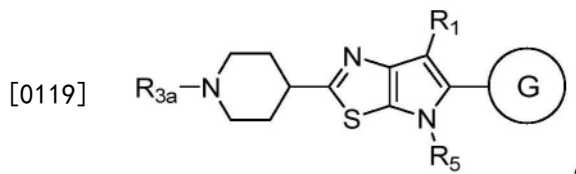
化合物,其中 $R_{3a}$ 是 $F-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2C(CH_3)_3)$ 、 $-NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$ 、 $-NH(CH_2CHFC(CH_3)_2OH)$ 、 $-NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_2NH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2C(O)NH_2$ 、 $-NHCH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(CH_3)$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2$ (环丙基)、 $-CH_2$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-CH_2$ (四氢吡喃基)、 $-C(O)$ (二氧化四氢硫代吡喃基)、 $-NH$ (氰基环丙基)、 $-NH$ (环丁基)、 $-NH$ (甲基环丁基)、 $-NH$ (氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (乙基氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (异丙基哌啶基)、 $-NH$ (四氢吡喃基)、 $-NH$ (双环[1.1.1]戊基)、 $-NHCH_2$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-NH$ (二氧化四氢苯硫基)、 $-NHCH_2$ (羟基甲基环丙基)、 $-NHCH_2$ (甲基磺酰基环丙基)、 $-NHCH_2$ (甲基环丁基)、 $-NHCH_2C(O)$ (吗啉基)、环丁基、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、乙酰胺基吡咯烷基、哌嗪酮基、四氢吡喃基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基或二氮杂螺[4.4]壬烷基。

[0115] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个 $R_{3a}$ 取代的4-哌啶基。此实施方案的化合物具有以下结构:

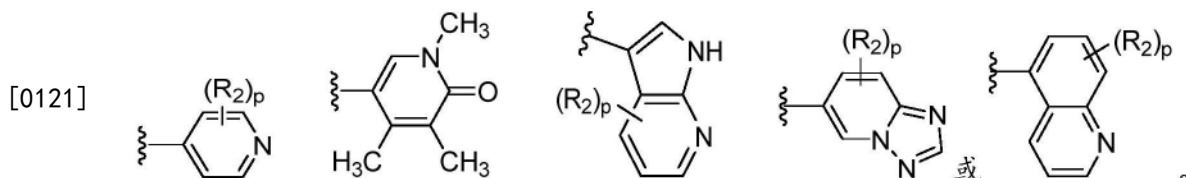


[0117] 此实施方案包括这样的化合物,其中X是N并且Y是S。此实施方案还包括这样的化合物,其中X是S并且Y是N。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中X是S并且Y是CH。

[0118] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个 $R_{3a}$ 取代的4-哌啶基。此实施方案的化合物具有以下结构:



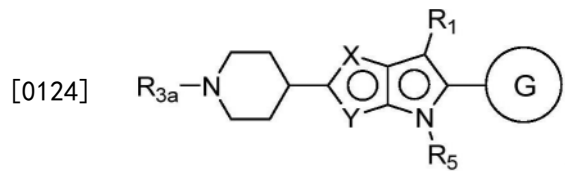
[0120] 此实施方案包括这样的化合物,其中G是:



[0122] 此实施方案包括这样的化合物,其中 $R_{3a}$ 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2$ (环丙基)、 $-CH_2$

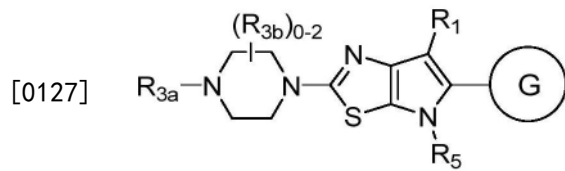
(甲基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(四氢吡喃基)、-C(O)(二氧化四氢硫代吡喃基)、环丁基、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、乙酰胺基吡咯烷基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基或双环[1.1.1]戊烷基。

[0123] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R<sub>3a</sub>和0至2个R<sub>3b</sub>取代的哌嗪基。此实施方案的化合物具有以下结构:



[0125] 此实施方案包括这样的化合物,其中X是N并且Y是S。此实施方案还包括这样的化合物,其中X是S并且Y是N。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中X是S并且Y是CH。

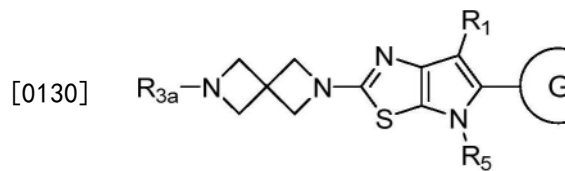
[0126] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R<sub>3a</sub>和0至2个R<sub>3b</sub>取代的哌嗪基。此实施方案的化合物具有以下结构:



[0128] 此实施方案包括这样的化合物,其中G是:

案还包括这样的化合物,其中R<sub>3a</sub>是 -CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(甲基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(四氢吡喃基)、-C(O)(二氧化四氢硫代吡喃基)、环丁基、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、乙酰胺基吡咯烷基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基或双环[1.1.1]戊烷基。

[0129] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R<sub>3a</sub>取代的二氮杂螺[3.3]庚烷基。此实施方案的化合物具有以下结构:

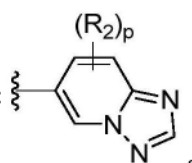


[0131] 此实施方案包括这样的化合物,其中G是:

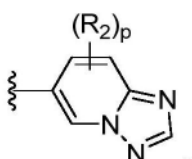
[0132] 此实施方案还包括这样的化合物,其中 $R_{3a}$ 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (四氢吡喃基)、 $-\text{C}(\text{O})$ (二氧化四氢硫代吡喃基)、环丁基、氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二氟氮杂环丁烷基、羟基氮杂环丁烷基、甲氧基氮杂环丁烷基、羟基(三氟甲基)氮杂环丁烷基、双(羟基甲基)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、乙酰胺基吡咯烷基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基或双环[1.1.1]戊烷基。

[0133] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是H、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 。此实施方案包括这样的化合物,其中A是H。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中A是 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 。

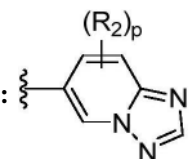
[0134] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是 $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}_3$

或 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{R}_3$ 。此实施方案包括这样的化合物,其中G是:  此实施方案还包括

这样的化合物,其中 $R_3$ 是异丙基哌啶基、二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚烷基、氧杂氮杂螺[3.5]壬烷基、甲基磺酰基环丙基、哌嗪酮基、吗啉基、氧杂氮杂螺[3.3]庚烷基或二氮杂螺[3.3]庚烷基。

[0135] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_4$ 。此实施方案包括这样的化合物,其中G是:  此实施方案还包括这样

的化合物,其中 $R_3$ 是二甲基氨基环己基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吗啉基、甲基哌啶基、吗啉基或甲基磺酰基环丙基;并且 $R_4$ 是H、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_3\text{R}_3$ 。

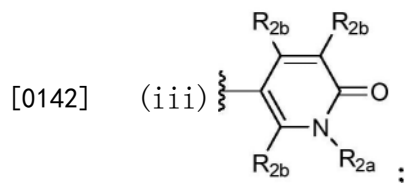
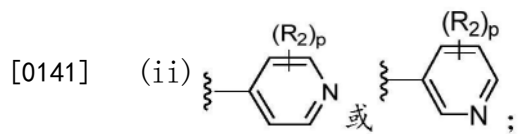
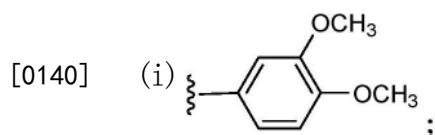
[0136] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 。此实施方案包括这样的化合物,其中G是:  此实施方案还包括这样的化合物,其中 $R_3$

是氮杂环丁烷基、氟氮杂环丁烷基、二甲基氨基氮杂环丁烷基、二氧化硫代吗啉基、吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪酮基、乙酰基哌嗪基、异丙基哌嗪基、甲基磺酰基哌嗪基、二甲基氨基哌啶基或吡咯烷基。

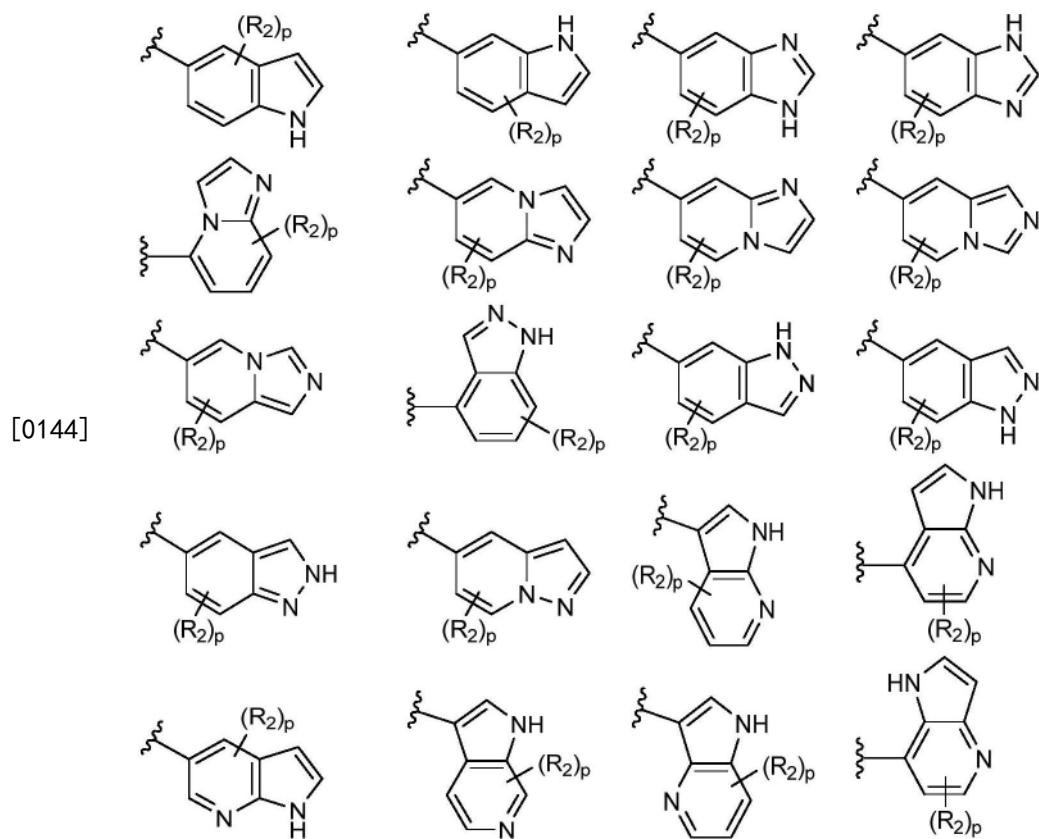
[0137] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是环己基、哌啶基、哌嗪基、甲基哌嗪基、二甲基哌嗪基或二氮杂螺[3.3]庚烷基,各自被0至1个 $R_{3a}$ 取代。

[0138] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中:

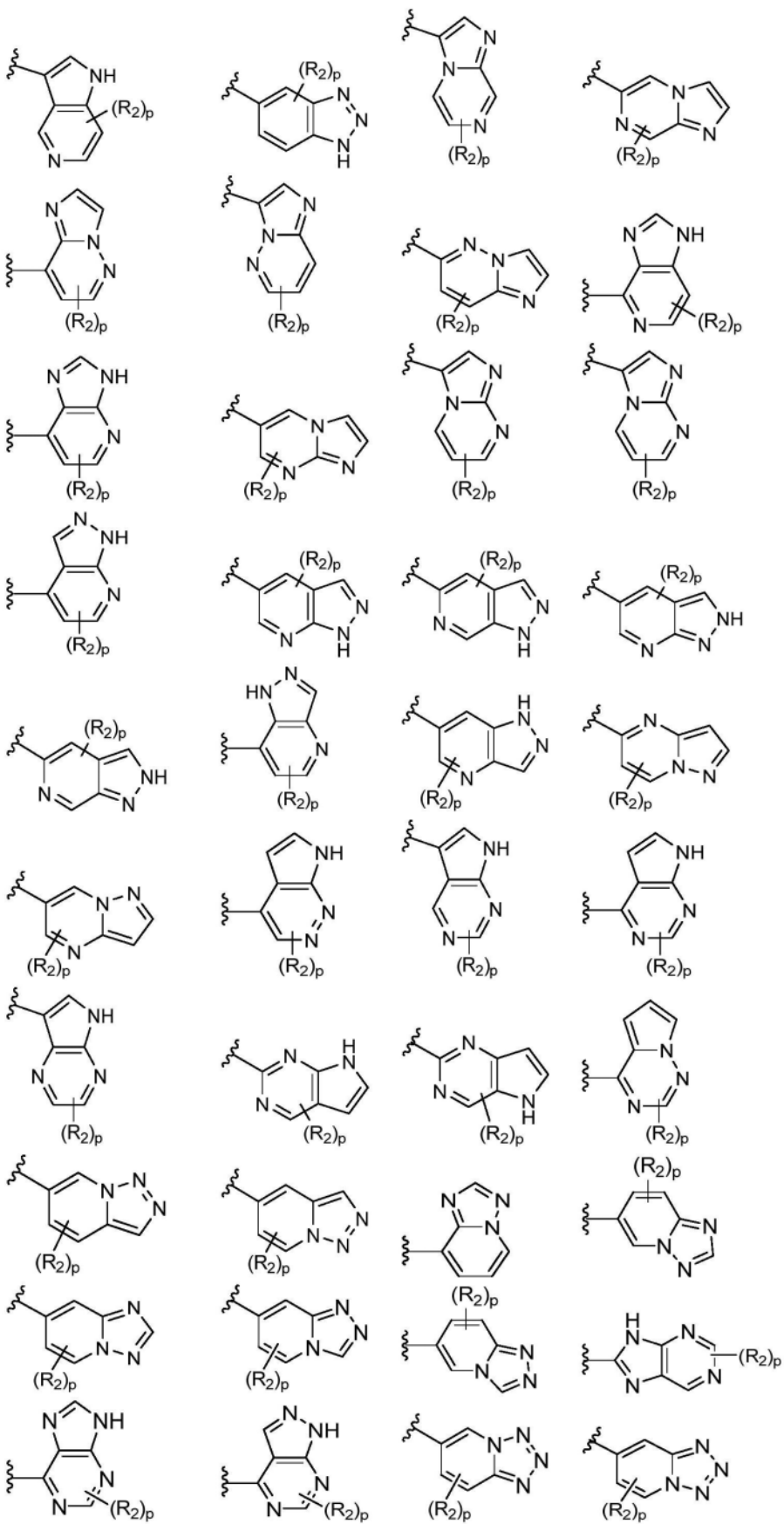
[0139] G是:

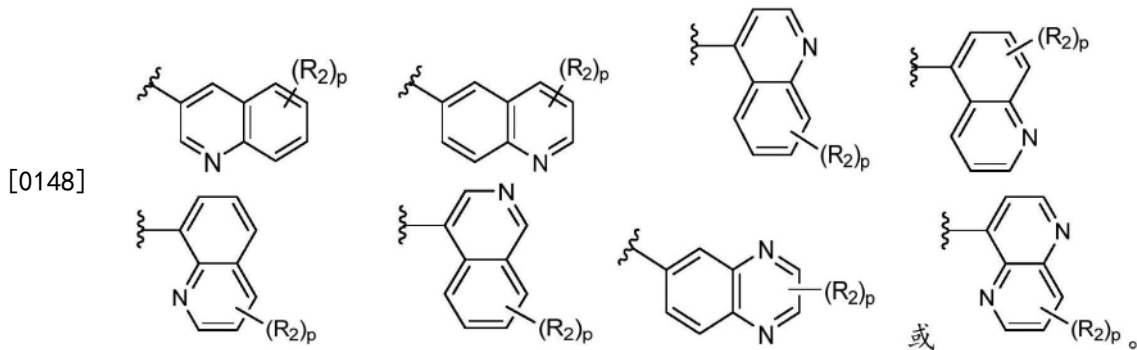
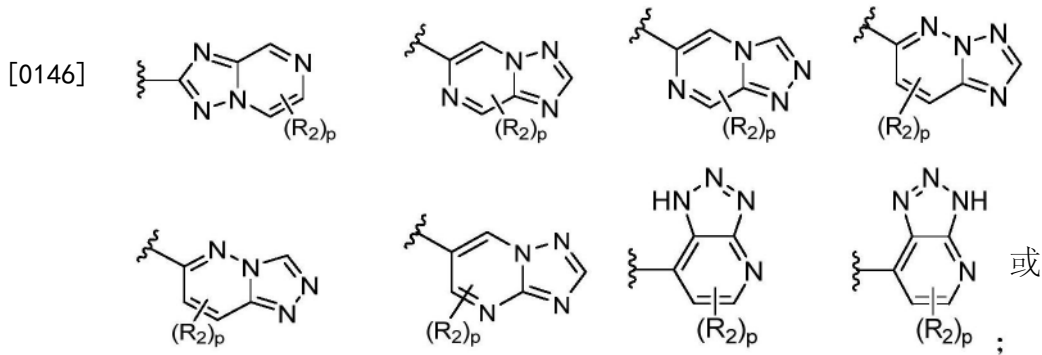


[0143] (iv) 选自以下的9元杂环：

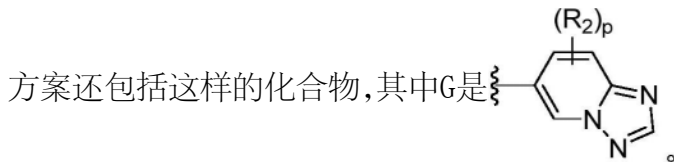
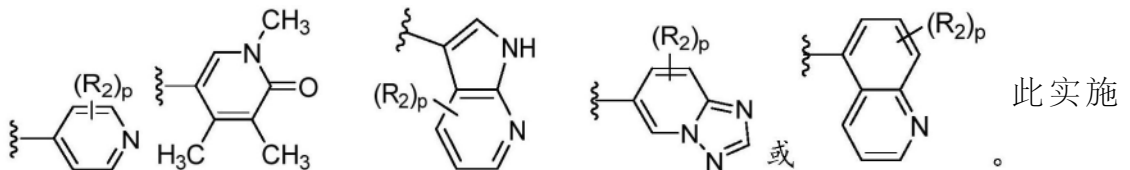


[0145]





此实施方案包括这样的化合物,其中G是:



[0149] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中每个 $R_2$ 独立地是F、Cl、-CN、-OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $C_{1-2}$ 氰基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-2}$ 氨基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-CH_2$  ( $C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$  (苯基)、苯基、嘧啶基或三唑基。此实施方案包括这样的化合物,其中每个 $R_2$ 独立地是-CN、-CH<sub>3</sub>或-OCH<sub>3</sub>。

[0150] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中 $R_5$ 是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。此实施方案包括这样的化合物,其中 $R_5$ 是H或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0151] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中 $R_1$ 是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub> ( $C_{1-2}$ 烷基)。此实施方案包括这样的化合物,其中 $R_1$ 独立地是-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。此实施方案还包括这样的化合物,其中 $R_1$ 是-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0152] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中 $R_1$ 是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub> ( $C_{1-2}$ 烷基);每个 $R_2$ 独立地是F、Cl、-CN、-OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $C_{1-2}$ 氰基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-2}$ 氨基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-CH_2$  ( $C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$  (苯基)、苯基、

嘧啶基或三唑基;并且R<sub>5</sub>是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0153] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中R<sub>1</sub>独立地是-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;每个R<sub>2</sub>独立地是-CN、-CH<sub>3</sub>或-OCH<sub>3</sub>;R<sub>5</sub>是H或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且p是0、1或2。

[0154] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(1);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(2);6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(3);5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(4);5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(5);2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(6);2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(7);2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(8);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(9);6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(10);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(11);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(12);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-新戊基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(13);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(14);1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(15);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(16);2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(17);1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(18);2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(19);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(20);6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(21);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(22);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(23);2-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(24);5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(25);5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并

[3,2-d]噻唑(26);5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(27);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(28);1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(29);2-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(30);2-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺(31);2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(32);6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(33);6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(34);6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(35);6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(36);5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(37);5-(6-异丙基-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(38);5-(2-(1-(二甲基甘氨酸基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(39);2-(4-(5-(8-氰基喹啉-5-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(40);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(41);5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(42);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(43);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(44);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(45);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(46);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(47);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(48);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(49);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-乙基哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(51);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-异丁基哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(52);2-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(53);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(54);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)

哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(55);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(56);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(57);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺(58);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(59);5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(60);5-(6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(61);2-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(62);2-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(63);或2-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺(64)。

[0155] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(65-66);(1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氮杂环丁烷-3,3-二基)二甲醇(67);6-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(68-69);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(70-71);N-乙基-4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(72-73);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(74-75);2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(76-77);N-异丙基-4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-胺(78-79);4-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)硫代吗啉1,1-二氧化物(82-83);1-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(84-85);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)环己-1-胺(86-87);N-异丙基-4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(88-89);(R)-3-氟-4-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丁-2-醇(90-91);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-胺(92-93);3-乙基-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(94-95);6-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-硫

杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(96-97);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(吡咯烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(98-99);(R)-N-(1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(100-101);4-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷(102-103);(1R,5S)-8-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(104-105);1-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)环丙烷-1-甲腈(106-107);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(1-甲基环丁基)环己-1-胺(108-109);2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(110-111);7-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷(112-113);2-(4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)环己基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(114-115);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-胺(116-117);1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇(118-119);4-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(120-121);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(122-123);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(124-125);2-(二甲基氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺(126);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)甲烷磺酰胺(127);反式2-(乙基(甲基)氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺(128);2-(异丁基氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺(129);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(130-131);N-乙基-4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(132);4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)环己-1-胺(134-135);6-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(136-137);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)双环[1.1.1]戊-1-胺(138-139);1-((4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(140-141);1-(((4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,

5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)甲基)环丙基)甲醇(142-143);N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(144-145);4-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷(146-147);4-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(148-149);6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(150-151);N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(152-153);6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(吡咯烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(154-155);1-((4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(156-157);N-异丙基-4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(158-159);N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)四氢-2H-吡喃-4-胺(160-161);2-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(162-163);4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(164-165);1-异丙基-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌啶-4-胺(166-167);N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)双环[1.1.1]戊-1-胺(168-169);N1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-N2-甲基乙烷-1,2-二胺(170-171);4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)环己-1-胺(172-173);N-乙基-4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(174-175);N-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)双环[1.1.1]戊-1-胺(176-177);N-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(178-179);6-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(180-181);1-((4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(182-183);N-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(184-185);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)环己-1-胺(186-187);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(188-189);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-乙基-N-甲基环己-1-胺(190-191);6-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-

异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(192-193);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基环己-1-胺(194-195);1-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(196-197);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-新戊基环己-1-胺(198-199);N-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)四氢-2H-吡喃-4-胺(200-201);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)环己-1-胺(202-203);2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(204-205);2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-1-吗啉代乙-1-酮(206-207);2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)-N-甲基乙酰胺(208-209);2-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)乙酰胺(210-211);4-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)吗啉(212-213);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)环己-1-胺(214-215);2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(216-217);2-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(218-219);4-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(220-221);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基-N-甲基环己-1-胺(222-223);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氮杂环丁烷-3-醇(224-225);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(226-227);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丁基-N-甲基环己-1-胺(228-229);3-((4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物(230-232);6-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(233-234);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇(235-236);7-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷(237-238);2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(239-240);5-(6-异丙基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(241-

242); 5-(6-异丙基-2-(4-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(243-244); 5-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(245-246); 5-(2-(4-(乙基(甲基)氨基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(247-248); 5-(6-异丙基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(249-250); 5-(2-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(251-252); 5-(6-异丙基-2-(4-(异丙基氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(253-254); 5-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(255-256); 5-(6-异丙基-2-(4-(((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(257-258); 4-(4-(6-异丙基-5-(1,4,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(259-260); 5-(6-异丙基-2-(4-(异丙基(甲基)氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(261-262); 5-(2-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(263-264); 5-(2-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(265-266); 5-(2-(4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(267-268); 6-(4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(269-270); N-(4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(271-272); N-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(273); 或4-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)哌嗪-2-酮(275-276)。

[0156] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是: 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(278); 5-(6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(279); 1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(280); 1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(281); 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(282); 2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(283); 2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(284); 2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(285); 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(286);

5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(287);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(288);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(289);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑,HCl(308);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(309);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(310);(R)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(311);(R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(312);(R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(313);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(314);(R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(315);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(316);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(317);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(318);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(319);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(320);(R)-2-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(321);(R)-2-(4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(322);(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(323);(R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(325);(R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(326);(R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(327);2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(328);2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(329);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-((2S,5R)-4-异丙基-2,5-二甲

基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(330);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-4-乙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(331);2-((2S,5R)-4-(环丙基甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(332);2-((2S,5R)-4-环丁基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(333);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-((2S,5R)-4-异丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(334);2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(335);2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(336);2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(337);2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(338);1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(339);1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(340);1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(341);(S)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(342);(S)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(343);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(344);(S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(345);(S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(346);(S)-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)甲酮(347);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(348);(S)-2-(4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(349);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(350);(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(351);(S)-2-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(352);(R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲

基乙酰胺 (353); (R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (354); (R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺 (355); (R)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (356); (R)-6-异丙基-2-(4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (357); (R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙腈 (358); (R)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇 (359); (R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮 (360); (R)-2-(4-异丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (361); (R)-2-(4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (362); (R)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (363); (R)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (364); (R)-2-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (365); (R)-6-异丙基-2-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (366); 或 (R)-2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (367)。

[0157] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺 (290); 1-((1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇 (291); 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基-N-甲基哌啶-4-胺 (292); N-环丁基-1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-胺 (293); 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-胺 (294); 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-胺 (295); 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺 (296); 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-异丙基哌啶-4-胺 (297); 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-乙基-N-甲基哌啶-4-胺 (298); 或 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-胺 (299)。

[0158] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(300);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(301);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(302);1-(6-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-甲基丙-2-醇(303);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(304);5-(6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(305);5-(6-异丙基-2-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(306);或5-(6-异丙基-2-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(307)。

[0159] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(368-369);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(370);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(371);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(372);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(374);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(381);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-N-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(382);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-N-(吗啉-2-基甲基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(386);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(387);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(388);N-(2,2-二氟乙基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(389);6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(390);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(391);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(399);或N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(400)。

[0160] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:(5-

(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(1,1-二氧化硫代吗啉代)甲酮(373);1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-羰基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(375);(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(376);(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(377);4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-羰基)哌嗪-2-酮(378);(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮(379);(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(380);(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮(383);(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲酮(384);5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(385);4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-羰基)哌嗪-2-酮(392);(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(393);(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)甲酮(394);4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲酮(395);(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(396);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺(397);或(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)(吗啉代)甲酮(398)。

[0161] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:N-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-1-异丙基哌啶-4-胺(401);2-(((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)氨基)乙酰胺(402);6-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(403);2-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(404);1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)甲胺(405);4-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)哌嗪-2-酮(406);4-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)吗啉(407);6-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(408);或2-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(409)。

[0162] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(410);6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(411);或6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(412)。

[0163] 一个实施方案提供了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯(413)。

[0164] 在不背离本发明的精神或本质属性的情况下,本发明可以体现为其他具体形式。本发明涵盖本文提到的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应理解,本发明的任何和所有实施方案都可以结合任何一个或多个其他实施方案来描述另外的实施方案。还应理解,实施方案的每个单独要素意在与来自任何实施方案的任何和所有其他要素组合来描述另外的实施方案。

[0165] 定义

[0166] 在阅读以下详细描述后,本领域普通技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应理解,出于清楚的原因,在分开的实施方案的上下文中所述的本发明的某些特征也可以组合以形成单个实施方案。相反,出于简洁的原因,在单个实施方案的上下文中所述的本发明的各种特征也可以组合以形成其子组合。在本文中标识为示例性或优选的实施方案旨在是说明性的而非限制性的。

[0167] 除非本文另有明确说明,否则以单数形式提及的提及项也可以包括复数形式。例如,“一个/一种(a)”和“一个/一种(an)”可以指代一个/一种或者一个/一种或多个/多种。

[0168] 如本文所用,短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,式(I)的化合物包括一种式(I)的化合物以及两种或更多种式(I)的化合物。


[0169] 除非另有指示,否则具有不饱和化合价的任何杂原子被假定为具有足以满足所述化合价的氢原子。

[0170] 本文阐述的定义优先于通过引用并入本文的任何专利、专利申请和/或专利申请公开案中阐述的定义。

[0171] 下文列出了用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于如它们在整个说明书中单独地或作为更大基团的一部分使用的术语(除非它们在特定情况下另有限制)。

[0172] 在整个说明书中,本领域技术人员可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0173] 根据本领域使用的惯例,在本文的结构式中使用

[0174] 

[0175] 来描绘作为部分或取代基与核心或骨架结构的附接点的键。

[0176] 如本文所用,术语“卤基”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0177] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0178] 术语“氨基”是指基团-NH<sub>2</sub>。

[0179] 术语“氧代基”是指基团=O。

[0180] 如本文所用,术语“烷基”是指含有例如从1至12个碳原子、从1至6个碳原子和从1至4个碳原子的支链和直链饱和脂族烃基两者。烷基的例子包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、和戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。当数字出现在符号“C”之后的下标中时,所述下标更具体地定义了特定基团可能含有的碳原子的数目。例如,“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有一至六个碳原子的直链和支链烷基。

[0181] 如本文所用的术语“氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和和脂族烃基两者。例如,“C<sub>1-4</sub>氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>4</sub>烷基。氟烷基的代表性例子包括但不限于-CF<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0182] 术语“氰基烷基”包括被一个或多个氰基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“氰基烷基”包括-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN和C<sub>1-4</sub>氰基烷基。

[0183] 术语“氨基烷基”包括被一个或多个胺基团取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“氨基烷基”包括-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>和C<sub>1-4</sub>氨基烷基。

[0184] 术语“羟基烷基”包括被一个或多个羟基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“羟基烷基”包括-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和C<sub>1-4</sub>羟基烷基。

[0185] 术语“羟基-氟烷基”包括被一个或多个羟基和一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“羟基-氟烷基”包括-CHFCH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH和C<sub>1-4</sub>羟基-氟烷基。

[0186] 如本文所用,术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子上除去一个氢原子而由非芳族单环或多环烃分子衍生的基团。环烷基的代表性例子包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字出现在符号“C”之后的下标中时,所述下标更具体地定义了特定环烷基可能含有的碳原子的数目。例如,“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”表示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0187] 如本文所用,术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分附接的烷基,例如甲氧基(-OCH<sub>3</sub>)。例如,“C<sub>1-3</sub>烷氧基”表示具有一至三个碳原子的烷氧基。

[0188] 如本文所用,术语“烷氧基烷基”是指经由其氧原子与烷基附接的烷氧基,所述烷基与母体分子部分附接,例如甲氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)。例如,“C<sub>2-4</sub>烷氧基烷基”表示具有二至四个碳原子的烷氧基烷基,如-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0189] 在本文中采用短语“药学上可接受的”来指代在合理的医学判断范围内适合于与人和动物的组织接触使用而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0190] 式(I)的化合物可以作为无定形固体或结晶固体来提供。可以采用冻干来提供作为无定形固体的式(I)的化合物。

[0191] 应当进一步理解,式(I)的化合物的溶剂化物(例如,水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)的化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机还是无机的)的物理缔合。此物理缔合包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将是能够分离的,例如当一个或多个溶剂分子被掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离溶剂化物两者。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂化物和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0192] 各种形式的前药是本领域熟知的,并且描述于:

[0193] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth等人, 第31章, (Academic Press, 1996);

[0194] b) Design of Prodrugs, 由H. Bundgaard编辑, (Elsevier, 1985);

[0195] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson和H. Bundgaard编辑第5章, 第113-191页 (Harwood Academic Publishers, 1991); 以及

[0196] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa和Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

[0197] 另外, 可以在式(I)的化合物制备之后将其分离并且纯化以获得含有按重量计等于或大于99%的量的式(I)的化合物(“基本上纯的”)的组合物, 然后如本文所描述的使用或配制所述组合物。此类“基本上纯的”式(I)的化合物在本文中也考虑作为本发明的一部分。

[0198] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在指示化合物足够稳健以经受住从反应混合物中分离至有用程度的纯度并且配制成有效的治疗剂。本发明旨在包括稳定的化合物。

[0199] “治疗有效量”旨在包括单独的本发明的化合物的量, 或所要求保护的多种化合物的组合的量, 或与其他活性成分组合的本发明的化合物的量, 所述量有效充当TLR7/8/9的抑制剂, 或有效治疗或预防自身免疫性和/或炎性疾病状态, 如SLE、IBD、多发性硬化(MS)、干燥综合征和类风湿性关节炎。

[0200] 如本文所用, “治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖对哺乳动物、特别是人的疾病状态的治疗, 并且包括: (a) 防止所述疾病状态在哺乳动物中发生, 特别是当这样的哺乳动物易患所述疾病状态, 但尚未被诊断为患有所述疾病状态时; (b) 抑制所述疾病状态, 即阻止其发展; 和/或(c) 缓解所述疾病状态, 即引起所述疾病状态的消退。

[0201] 本发明的化合物旨在包括本发明的化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。通过一般举例而非限制的方式, 氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所描述的那些类似的方法, 使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。例如, 甲基(-CH<sub>3</sub>)还包括氘代甲基, 如-CD<sub>3</sub>。

[0202] 效用

[0203] 人类免疫系统已经进化为保卫身体免受可能导致感染、疾病或死亡的微生物、病毒和寄生生物的危害。复杂的调节机制确保免疫系统的各种细胞组分靶向外来物质或生物体, 同时不会对个体造成永久性或显著损害。虽然此时尚未充分理解起始事件, 但在自身免疫性疾病状态下, 免疫系统将其炎症反应指向受折磨的个体的靶器官。不同的自身免疫性疾病的特征通常在于受影响的主导或初始靶器官或组织; 如类风湿性关节炎情况下的关节、桥本甲状腺炎情况下的甲状腺、多发性硬化情况下的中枢神经系统、I型糖尿病情况下的胰腺和炎性肠病情况下的肠。

[0204] 本发明的化合物抑制经由Toll样受体7或8或9(TLR7、TLR8、TLR9)或其组合的信号传导。因此, 式(I)的化合物具有治疗与经由TLR7、TLR8或TLR9中的一种或多种的信号传导的抑制相关的病症的效用。此类病症包括TLR7、TLR8或TLR9受体相关疾病, 其中细胞因子水平因细胞内信号传导而被调节。

[0205] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖对哺乳动物、特别是人的疾病状态的治疗,并且包括:(a)防止或延迟所述疾病状态在哺乳动物中发生,特别是当这样的哺乳动物易患所述疾病状态,但尚未被诊断为患有所述疾病状态时;(b)抑制所述疾病状态,即阻止其发展;和/或(c)实现症状或疾病状态的完全或部分减少,和/或缓解、改善、减轻或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[0206] 鉴于它们作为TLR7、TLR8或TLR9的选择性抑制剂的活性,式(I)的化合物可用于治疗TLR7、TLR8或TLR9家族受体相关疾病,但不限于炎症性疾病,如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、银屑病;自身炎症性疾病,包括冷吡啉蛋白相关周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人发作性斯蒂尔病、全身发作性幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢性疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗死;破坏性骨障碍,如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨障碍;增殖性障碍,如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病;血管生成障碍,如血管生成障碍,包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤;感染性疾病,如败血症、败血性休克和志贺氏菌病;神经变性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病;肿瘤和病毒性疾病,分别如转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤以及HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0207] 更具体地,可以用本发明的化合物治疗的特定病症或疾病包括而限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、过敏症、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、移植物抗宿主病、由内毒素诱导的炎症反应、结核病、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、银屑病性关节炎、莱特尔综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺 $\beta$ 细胞疾病;以大量嗜中性粒细胞浸润为特征性疾病;类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和其他关节炎性病症、脑型疟疾、慢性肺部炎症性疾病、矽肺、肺结节病、骨吸收疾病、同种异体移植排斥、由于感染所致的发热和肌痛、继发于感染的恶病质、瘢痕疙瘩形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、热病(pyresis)、流感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、败血性休克和志贺氏菌病;阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病;血管生成障碍,包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤;病毒性疾病,包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性病和疱疹;中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧、血管增生、心肌和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心肌肥大、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病症和寻常型天疱疮。此实施方案包括这样的治疗方法,其中病症选自包括狼疮性肾炎和系统性红斑狼疮(SLE)在内的狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和寻常型天疱疮。还包括这样的治疗方法,其中病症选自缺血再灌注损伤,包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗死引起的心肌缺血再灌注损伤。另一种治疗方法是这样的治疗方法,其中病症是多发

性骨髓瘤。

[0208] 在一个实施方案中,式(I)的化合物可用于治疗癌症,包括瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤和原发性CNS淋巴瘤。

[0209] 另外,本发明的TLR7、TLR8或TLR9抑制剂会抑制诱导型促炎蛋白的表达,所述诱导型促炎蛋白如前列腺素内过氧化物合酶-2(PGHS-2)(也称为环氧合酶-2(COX-2))、IL-1、IL-6、IL-18、趋化因子。因此,另外的TLR7/8/9相关病症包括水肿、痛觉缺失、发热和疼痛(如神经肌肉疼痛、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛和关节炎疼痛)。本发明的化合物还可以用于治疗兽用病毒感染,如慢病毒感染,包括但不限于马传染性贫血病毒;或逆转录病毒感染,包括猫免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒和犬免疫缺陷病毒。

[0210] 因此,本发明提供了用于治疗此类病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或其盐。“治疗有效量”旨在包括本发明的化合物的当单独或组合施用时有效抑制自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病的量。

[0211] 治疗TLR7、TLR8或TLR9相关病症的方法可以包括单独或彼此组合和/或与可用于治疗此类病症的其他合适的治疗剂组合施用式(I)的化合物。因此,“治疗有效量”还旨在包括所要求保护的化合物的组合的有效抑制TLR7、TLR8或TLR9和/或治疗与TLR7、TLR8或TLR9相关的疾病的量。

[0212] 此类其他治疗剂的例子包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁、细胞因子抑制性抗炎药(CSAID)、白细胞介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其他免疫抑制剂;核转位抑制剂,如脱氧精胍菌素(DSG);非甾体抗炎药(NSAID),如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布;类固醇,如泼尼松或地塞米松;抗病毒剂,如阿巴卡韦;抗增殖剂,如甲氨蝶呤、来氟米特、FK506(他克莫司,PROGRAF®);抗疟药,如羟氯喹;细胞毒性药物,如硫唑嘌呤和环磷酰胺;TNF- $\alpha$ 抑制剂,如替尼达普、抗TNF抗体或可溶性TNF受体和雷帕霉素(西罗莫司或RAPAMUNE®)或其衍生物。

[0213] 当与本发明的化合物组合采用时,上文其他治疗剂可以例如以Physicians' Desk Reference(PDR)中指示的或者如本领域普通技术人员以其他方式确定的那些量来使用。在本发明的方法中,此类一种或多种其他治疗剂可以在施用本发明的化合物之前、同时或之后施用。本发明还提供了能够治疗TLR7/8/9受体相关病症的药物组合物,所述病症包括如上文所描述的IL-1家族受体介导的疾病。

[0214] 本发明的组合物可以含有如上文所描述的其他治疗剂,并且可以例如通过采用常规的固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所需的施用方式的类型的药物添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)根据诸如药物配制领域熟知的那些等技术来配制。

[0215] 因此,本发明进一步包括包含一种或多种式(I)的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0216] “药学上可接受的载体”是指本领域通常接受的用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质。根据完全在本领域普通技术人员的范围内的许多因素来配制药学上可接受的载体。这些因素包括而限于所配制的活性剂的类型和性质;待被施用含有药剂的组合物的受试者;组合物的预期施用途径;以及所靶向的治疗适应证。药学上可接受的载

体包括水性和非水性液体介质两者、以及多种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘合剂等的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体及其选择中涉及的因素的描述在多种可容易获得的来源(例如像Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版(1985),将其通过引用以其整体并入本文)中找到。

[0217] 根据式(I)的化合物可以通过适合于待治疗的病症的任何手段来施用,这可以取决于位点特异性治疗或待递送的式(I)的化合物的量的需要。

[0218] 本发明还包括一类药物组合物,其包含式(I)的化合物和一种或多种无毒的药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂(在本文中统称为“载体”材料)以及(如果需要)其他活性成分。式(I)的化合物可以通过任何合适的途径,优选地以适于这样的途径的药物组合物的形式,并且以对于预期治疗有效的剂量来施用。本发明的化合物和组合物可以例如在含有常规的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位配制品中口服、粘膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内和胸骨内)施用。例如,药物载体可以含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。所述混合物可以含有另外的组分,如润滑剂(例如,硬脂酸镁)和崩解剂(如交聚维酮)。可以将载体混合物填充到明胶胶囊中或压缩成片剂。例如,药物组合物可以作为口服剂型或输注剂来施用。

[0219] 对于口服施用,药物组合物可以呈例如片剂、胶囊剂、液体胶囊剂、混悬剂或液体的形式。药物组合物优选地以含有特定量的活性成分的剂量单位的形式制造。例如,药物组合物可以作为片剂或胶囊剂来提供,所述片剂或胶囊剂包含在从约0.1至1000mg、优选从约0.25至250mg、更优选从约0.5至100mg范围内的量的活性成分。根据患者的状况和其他因素,人或其他哺乳动物的合适日剂量可以广泛变化,但是可以使用常规方法确定。

[0220] 在本文中考虑的任何药物组合物可以例如经由任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性混悬剂、可分散散剂或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆和酏剂。旨在用于口服施用的药物组合物可以根据本领域已知的用于制造旨在用于口服施用的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药学上可口的制剂,根据本发明的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂的试剂。

[0221] 片剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与适合于制造片剂的至少一种无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。示例性赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,例如像碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如像微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,例如像淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;以及润滑剂,例如像硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉。另外,片剂可以是未包衣的,或者通过已知技术包衣,以掩蔽尝起来令人不快的药物的不良味道,或延迟活性成分在胃肠道中的崩解和吸收,从而维持活性成分的作用持续更长时间。示例性的水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0222] 硬明胶胶囊剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种惰性固体稀释剂(例如像碳酸钙、磷酸钙和高岭土)混合来制备。

[0223] 软明胶胶囊剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种水溶性载体

(例如像聚乙二醇)和至少一种油介质(例如像花生油、液体石蜡和橄榄油)混合来制备。

[0224] 水性混悬剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适合于制造水性混悬剂的赋形剂混合来制备。适合于制造水性混悬剂的示例性赋形剂包括但不限于例如助悬剂,例如像羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,例如像天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如像聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如像十七烷烯-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如像聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如像聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂还可以含有至少一种防腐剂,例如像对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0225] 油性混悬剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物悬浮在植物油(例如像花生油;橄榄油;芝麻油;和椰子油)或矿物油(例如,液体石蜡)中来制备。油性混悬剂还可以含有至少一种增稠剂,例如像蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为了提供可口的油性混悬剂,可以将上文已经描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂添加到油性混悬剂中。油性混悬剂可以进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,例如像丁基羟基茴香醚和 $\alpha$ -生育酚。

[0226] 可分散剂和颗粒剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种助悬剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和助悬剂已经如上文所描述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。另外,可分散剂和颗粒剂还可以含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0227] 其至少一种式(I)的化合物的乳剂可以例如制备为水包油乳剂。包含式(I)的化合物的乳剂的油相可以以已知方式由已知成分构成。油相可以通过但不限于例如植物油(例如像橄榄油和花生油)、矿物油(例如像液体石蜡)及其混合物来提供。虽然所述相可以仅包含乳化剂,但它包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油二者的混合物。合适的乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如像脱水山梨糖醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如像聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起被包括,所述亲脂性乳化剂充当稳定剂。还优选的是包含油和脂肪两者。一种或多种乳化剂与或不与一种或多种稳定剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏配制品的油性分散相。乳剂还可以含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适合于在本发明的配制品中使用的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯或本领域熟知的其他材料。

[0228] 例如,式(I)的化合物还可以经由任何药学上可接受且合适的可注射形式静脉内、皮下和/或肌内递送。示例性可注射形式包括但不限于例如无菌水性溶液,其包含可接受的媒介物和溶剂,例如像水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液;无菌水包油微乳剂;以及水性或油性混悬剂。

[0229] 用于肠胃外施用的配制品可以呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或混悬剂的形式。这些溶液和混悬剂可以使用提及用于在供口服施用的配制品中使用的一种或多种载体或稀释剂或者通过使用其他合适的分散剂或润湿剂和助悬剂由无菌散剂或颗粒剂制备。可以将化合物溶解在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠溶液、黄耆胶和/或各种缓冲剂中。其他佐剂和施用方式是制药领域熟知且众所周知的。活性成分也可以通过作为与合适的载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即Captisol)、共溶剂增溶(即丙二醇)或胶束增溶(即Tween 80)的组合物注射来施用。

[0230] 无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规地将无菌的非挥发性油用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以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。另外,脂肪酸(如油酸)可用于制备可注射剂。

[0231] 无菌可注射水包油微乳剂可以例如通过以下方式来制备:1)将至少一种式(I)的化合物溶解在油相(例如像大豆油和卵磷脂的混合物)中;2)将含式(I)的油相与水和甘油混合物合并;并且3)加工所述组合以形成微乳剂。

[0232] 可以根据本领域已知的方法制备无菌水性或油性混悬剂。例如,可以用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如像1,3-丁二醇)制备无菌水性溶液或混悬剂;并且可以用无菌的无毒的可接受溶剂或助悬介质(例如像无菌非挥发性油,例如合成的单甘油酯或二甘油酯;和脂肪酸,例如像油酸)制备无菌油性混悬剂。

[0233] 可以在本发明的药物组合物中使用的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDSS)(如d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、在药物剂型中使用的表面活性剂(如Tween、聚乙氧基化蓖麻油如CREMOPHOR表面活性剂(BASF)或其他类似的聚合物递送基质)、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸)、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。诸如 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精等环糊精或诸如羟烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基-环糊精)等化学改性的衍生物或其他溶解的衍生物也可以有利地用于增强本文所描述的式的化合物的递送。

[0234] 可以根据常规药学方法加工本发明的药物活性化合物,以产生用于施用至患者(包括人和其他哺乳动物)的医学药剂。药物组合物可以经受诸如灭菌等常规制药操作和/或可以含有常规佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可以另外用肠溶衣制备。此类组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0235] 所施用的化合物的量和用于用本发明的化合物和/或组合物治疗病状的剂量方案取决于多种因素,包括受试者的年龄、体重、性别、医学状况、疾病类型、疾病的严重程度、施用途径和频率以及所采用的具体化合物。因此,剂量方案可以广泛变化,但是可以使用标准方法常规确定。约0.001至100mg/kg体重、优选在约0.0025与约50mg/kg体重之间、最优选在约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可能是适当的。日剂量可以以一至四剂/天施用。其他给药方案包括一剂/周和一剂/两天周期。

[0236] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一种或多种适合于所指示的施用途径的佐剂组合。如果口服施用,可以将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯树胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后压片或胶囊化以方便施用。此类胶囊剂或片剂可以含有控释配制品,其可以在活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体中提供。

[0237] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物和任选的选自任何药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的另外试剂。本发明的替代组合物包含本文所描述的式(I)的化合物或其前药和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0238] 本发明还涵盖制品。如本文所用,制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含:第一治疗剂,其包含:本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式;以及(c)包装插页,其说明所述药物组合物可以用于治疗炎性障碍和/或自身免疫性疾病(如先前所定义的)。在另一个实施方案中,包装插页说明所述药物组合物可以与用于治疗炎性障碍和/或自身免疫性疾病的第二治疗剂组合(如先前所定义的)使用。制品可以进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于第二容器内,并且组分(c)位于第二容器内或外。位于第一和第二容器内意指相应的容器将物品保持在其边界内。

[0239] 第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可以用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂)或用于制造、保持、储存或分配药物产品的任何其他容器。

[0240] 第二容器是用于保持第一容器和任选的包装插页的容器。第二容器的例子包括但不限于盒(例如,纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋(例如,纸或塑料袋)、小袋和大袋。包装插页可以经由胶带、胶水、订书钉或另一种附接方法物理地附接到第一容器的外侧,或者它可以静置在第二容器的内侧而无需与第一容器附接的任何物理装置。可替代地,包装插页位于第二容器的外侧。当位于第二容器的外侧时,优选的是,包装插页经由胶带、胶水、订书钉或另一种附接方法物理地附接。可替代地,它可以与第二容器的外侧相邻或接触,而不是物理地附接。

[0241] 包装插页是标签(label)、签条(tag)、标记(marker)等,其列举了与位于第一容器内的药物组合物有关的信息。所列举的信息将通常由管理待销售制品的地区的管理机构(例如,美国食品和药物管理局)来确定。在一个实施方案中,包装插页具体列举了药物组合物已经被批准针对的适应证。包装插页可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。例如,包装插页是可印刷材料(例如,纸、塑料、硬纸板、箔、背胶纸或塑料等),在其上已经形成(例如,印刷或应用)所需的信息。

[0242] 制备方法

[0243] 本发明的化合物可以以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式来制备。本发明的化合物可以使用下文所描述的方法连同合成有机化学领域已知的合成方法或如本领域技术人员所理解的其变型来合成。优选的方法包括但不限于下文所描述的那些。将本文引用的所有参考文献都通过引用以其整体特此并入。

[0244] 本发明的化合物可以使用本部分中所描述的反应和技术来制备。所述反应在适合

于所采用的试剂和材料的溶剂中进行,并且适合于所进行的转化。此外,在下文所描述的合成方法的描述中,应理解,所有提出的反应条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序)都被选择为对于该反应标准的条件,本领域技术人员应当容易认识到这一点。有机合成领域的技术人员应理解,分子的各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。对于与反应条件相容的取代基的此类限制对于本领域技术人员而言将是容易清楚的,并且于是必须使用替代方法。有时,这将需要判断以修改合成步骤的顺序或选择一种而不是另一种特定的工艺方案,以便获得所需的本发明的化合物。还将认识到,在此领域的任何合成途径的规划中的另一个主要考虑因素是明智地选择用于保护本发明中所描述的化合物中存在的反应性官能团的保护基团。为受过培训的从业者描述许多替代方案的权威解释是Greene和Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, 第三版, Wiley and Sons, 1999)。

#### [0245] 实施例

[0246] 式(I)的化合物的制备以及用于制备式(I)的化合物的中间体可以使用以下实施例中所示的程序和相关程序来制备。在这些实施例中使用的方法和条件以及在这些实施例中制备的实际化合物不意在是限制性的,而意在证明可以如何制备式(I)的化合物。当不通过本文所描述的程序制备时,在这些实施例中使用的起始材料和试剂通常是可商购的,或者报道于化学文献中,或者可以通过使用化学文献中所描述的程序来制备。

#### [0247] 缩写

[0248]	ACN	乙腈
[0249]	AcOH	乙酸
[0250]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0251]	Boc	叔丁氧基羰基
[0252]	DCE	二氯乙烷
[0253]	DCM	二氯甲烷
[0254]	TEA	三乙胺
[0255]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0256]	DMF	二甲基甲酰胺
[0257]	NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
[0258]	BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
[0259]	EtOAc	乙酸乙酯
[0260]	H或H <sub>2</sub>	氢
[0261]	h、hr或hrs	小时
[0262]	HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
[0263]	HCl	盐酸
[0264]	NaH	氢化钠
[0265]	CO	一氧化碳
[0266]	HOAc	乙酸
[0267]	HPLC	高压液相色谱法
[0268]	MTBE	甲基叔丁基醚

- [0269] LC 液相色谱法
- [0270] M 摩尔
- [0271] M<sup>+1</sup> (M+H)<sup>+</sup>
- [0272] NIS n-碘代琥珀酰亚胺
- [0273] MeOH 甲醇
- [0274] MHz 兆赫
- [0275] min. 分钟
- [0276] mM 毫摩尔
- [0277] MS 质谱法
- [0278] n或N 正
- [0279] NBS n-溴代琥珀酰亚胺
- [0280] nm 纳米
- [0281] nM 纳摩尔
- [0282] NMP N-甲基吡咯烷
- [0283] Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 四(三苯基膦)钯
- [0284] Pd/C 钯碳
- [0285] PdCl<sub>2</sub> (dppf) [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0286] Pet ether 石油醚
- [0287] Ret Time 保留时间
- [0288] sat. 饱和的
- [0289] SFC 超临界流体色谱法
- [0290] TFA 三氟乙酸
- [0291] THF 四氢呋喃
- [0292] 第2代Xphos预催化剂: (氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II))
- [0293] 分析型和制备型HPLC条件:
- [0294] 方法A(SCP):柱:XBridge BEH XP C18(50x2.1)mm,2.5μm;流动相A:5:95乙腈:水(含10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水(含10mM乙酸铵),温度:50℃,梯度:经3分钟0-100%B,流速:1.11mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0295] 方法B(SCP):柱:XBridge BEH XP C18(50x2.1)mm,2.5μm:A;95%水:5%乙腈;0.1%TFA;B:5%水:95%乙腈;0.1%TFA,温度:50℃,梯度:经3分钟0-100%B,流速:1.11mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0296] (C):Kinetex XB-C18(75x3mm)2.6微米;溶剂A:10mM甲酸铵水溶液:乙腈(98:2);流动相B:10mM甲酸铵水溶液:乙腈(2:98);温度:50℃;梯度:经5分钟0-100%B;流速:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0297] (D):柱:Ascentis Express C18(50x2.1)mm,2.7μm;流动相A:5:95乙腈:水(含10mM NH<sub>4</sub>OAc);流动相B:95:5乙腈:水(含10mM NH<sub>4</sub>OAc);温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min。
- [0298] (E)Waters Acquity SDS流动相:A:水B:ACN;在1min内5%-95%B;梯度范围:

50%-98%B(0-0.5min);98%B(0.5min-1min);98%-2%B(1-1.1min);运行时间:1.2min;流速:0.7mL/min;分析时间:1.7min;检测:检测器1:在220nm下的UV;检测器2:MS(ES<sup>+</sup>)。

[0299] (F)Acquity UPLC BEH C18(3.0x50mm)1.7 $\mu$ m。缓冲液:5mM乙酸铵

[0300] 流动相A:缓冲液:ACN(95:5);流动相B:缓冲液:ACN(5:95)方法:%B:0min-20%:1.1min-90%:1.7min-90%。运行时间:2.25min;流速:0.7mL/min;检测:检测器1:在220nm下的UV;检测器2:MS(ES<sup>+</sup>)。

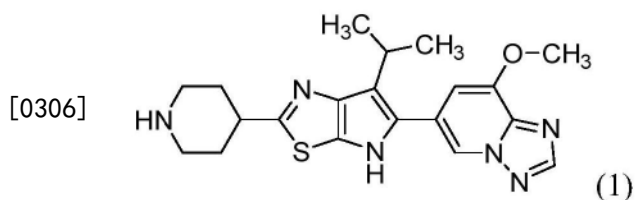
[0301] (G)柱-Luna 3.0 C18(2)100 ÅLC柱(20X4.0mm)Mercury MS TM流动相A:0.1%TFA Milli-Q水溶液;流动相B:0.1%TFA ACN溶液,流速:1.5mL/min。

[0302] (H):柱:Ascentis Express C18(50x2.1)mm,2.7 $\mu$ m;流动相A:5:95乙腈:水(含0.1%TFA);流动相B:95:5乙腈:水(含0.1%TFA);温度:50°C;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min。

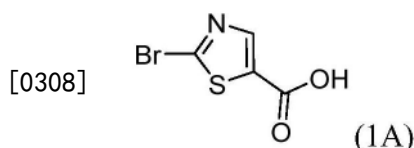
[0303] (I)制备型LCMS:Waters XBridge C18,19x150mm,5 $\mu$ m颗粒;流动相A:10mM乙酸铵;流动相B:甲醇;梯度:经20分钟10%-45%B,然后在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。

[0304] 实施例1

[0305] 6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

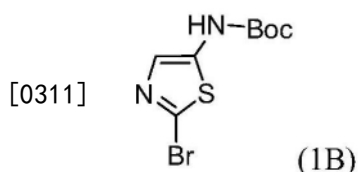


[0307] 中间体1A:2-溴噻唑-5-甲酸



[0309] 在0°C下向2-溴噻唑-5-甲酸甲酯(100g,450mmol)在甲醇(1500mL)中的溶液中添加10%NaOH(300mL,450mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌3h。将反应物料在真空下浓缩以去除溶剂,将固体溶解于水(200mL)中,用冷的1.5N HCl酸化至pH约4-5,将所得沉淀物过滤并且干燥以产出呈白色固体产物的2-溴噻唑-5-甲酸(81g,389mmol,86%产率)。LCMS保留时间0.35min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:208.0(M+2H)。

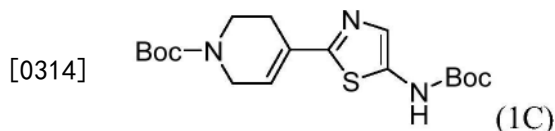
[0310] 中间体1B:(2-溴噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯



[0312] 在室温下向2-溴噻唑-5-甲酸(81g,389mmol)在t-BuOH(1000mL)中的溶液中添加TEA(65.1mL,467mmol),然后逐滴添加二苯基磷酰基叠氮化物(111mL,506mmol),并且将所得溶液在80°C下加热12h。将反应物料在真空下浓缩,用水(500mL)、盐水溶液(300mL)稀释,用乙酸乙酯(3X500mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。

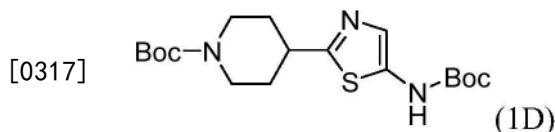
将粗品通过使用120g硅胶柱的combiflash (将化合物用在石油醚中的15%EtOAc洗脱) 纯化。将级分收集并且浓缩以得到呈灰白色固体的(2-溴噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(52g, 186mmol, 47.8%产率)。LCMS保留时间1.57min[G]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:281.1(M+2H)。

[0313] 中间体1C:4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



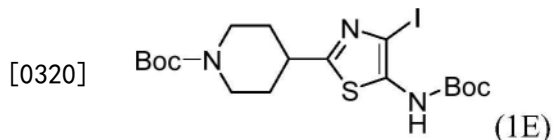
[0315] 向(2-溴噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(15g, 53.7mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(19.94g, 64.5mmol)在二噁烷(300mL)和水(34mL)中的溶液中添加磷酸三钾(34.2g, 161mmol), 将所得溶液用N<sub>2</sub>脱气10min, 然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(4.39g, 5.37mmol)并且另外脱气5min。将所得混合物在90℃下加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(250mL)稀释, 用水(2x200mL)、盐水(100mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用120g硅胶柱的combiflash (将化合物用在石油醚中的45%EtOAc洗脱) 纯化。将级分收集并且浓缩以得到呈淡黄色固体的4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(19g, 49.3mmol, 92%产率)。LCMS保留时间3.38min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:382.1(M+H)。

[0316] 中间体1D:4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



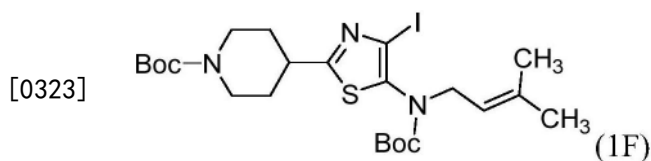
[0318] 将4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(19g, 49.8mmol)和EtOAc(500mL)的溶液用氮气(N<sub>2</sub>)吹扫, 然后添加Pd/C(9.54g, 8.96mmol)并且将反应用N<sub>2</sub>进一步吹扫三次。将氢气经由气球引入混合物中; 然后在室温下搅拌8h。将悬浮液通过硅藻土床过滤, 将滤液收集并且浓缩以得到呈淡黄色固体的4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(18g, 46.0mmol, 92%产率)。LCMS保留时间3.24min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:384.1(M+H)。

[0319] 中间体1E:4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



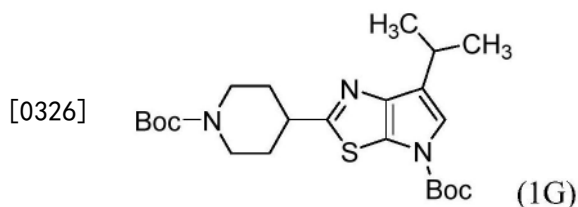
[0321] 在0℃下向4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17g, 44.3mmol)在乙腈(700mL)中的溶液中逐滴添加在乙腈(250mL)中的NIS(9.97g, 44.3mmol)。将所得溶液在相同温度下搅拌10min。将反应物料用硫代硫酸钠水溶液(200mL)淬灭并且用EtOAc(3X200mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用120g硅胶柱的combiflash (将化合物用在石油醚中的16%EtOAc洗脱) 纯化。将级分收集并且浓缩以得到呈淡黄色固体的4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17g, 33.0mmol, 74.5%产率)。LCMS保留时间3.40min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:510.1(M+H)。

[0322] 中间体1F:4-(5-((叔丁氧基羰基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基)-4-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



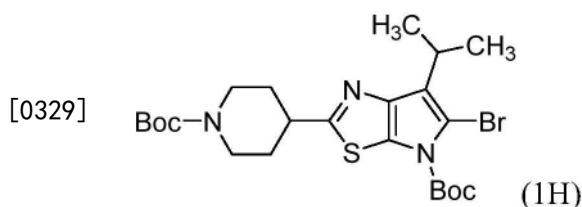
[0324] 在0℃下向4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17g,33.4mmol)在DMF(250mL)中的溶液中添加NaH(1.335g,33.4mmol),在相同温度下搅拌10min。然后逐滴添加1-溴-3-甲基丁-2-烯(4.27mL,36.7mmol)并且允许在相同温度下搅拌10min。将反应物料用冰水(250mL)淬灭并且用EtOAc(3X250mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到呈淡黄色油状物的4-(5-((叔丁氧基羰基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基)-4-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17.2g,28.3mmol,85%产率)。LCMS保留时间4.13min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:578.1(M+H)。

[0325] 中间体1G:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0327] 向4-(5-((叔丁氧基羰基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基)-4-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0g,5.19mmol)和碳酸钾(1.077g,7.79mmol)在DMF(90mL)中的溶液中添加四丁基溴化铵(1.675g,5.19mmol)。将混合物脱气10min并且添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.035g,0.156mmol),再次进一步脱气5min并且将所得反应混合物在100℃下加热12h。将反应物料通过硅藻土过滤,用EtOAc(100mL)洗涤,将滤液浓缩以得到粗品。将粗品通过使用40g硅胶柱的combiflash(将化合物用在石油醚中的18%-45%EtOAc洗脱)纯化。将级分收集并且浓缩以得到呈淡黄色固体的2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(510mg,0.245mmol,27.71%产率)。LCMS保留时间4.29min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:450.1(M+2)。

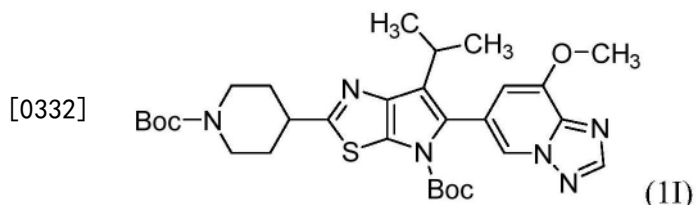
[0328] 中间体1H:5-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0330] 在0℃下向4-(6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(480mg,1.373mmol)在DCE(10mL)中的溶液中逐滴添加溶解于DCE(10mL)中的NBS(269mg,1.511mmol)。将所得溶液在室温下搅拌15min。将反应物料用水(50mL)淬灭并且用乙酸乙酯(3X50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使

用24g硅胶柱的combiflash(将化合物用在石油醚中的8%EtOAc洗脱)纯化。将级分收集并且浓缩以得到呈白色固体的4-(5-溴-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.233mmol,17.00%产率)。LCMS保留时间4.29min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:528.1(M+H)。

[0331] 中间体1I:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0333] 向5-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(150mg,0.284mmol)、8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(94mg,0.341mmol)在二噁烷(5mL)和水(0.556mL)中的溶液中添加磷酸三钾(148mg,0.851mmol),将所得溶液用N<sub>2</sub>脱气10min并且添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(11.59mg,0.014mmol),再次脱气5min。将所得混合物在85℃下加热3h。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(2x100mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用24g硅胶柱的combiflash(将化合物用在石油醚中的48%EtOAc洗脱)纯化。将级分收集并且浓缩以得到呈棕色固体的2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(130mg,0.302mmol,76%产率)。LCMS保留时间1.43min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:597.1(M+H)。

[0334] 实施例1:6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

[0335] 向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(95mg,0.159mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加在二噁烷中的盐酸(1ml,32.9mmol),将所得溶液在室温下搅拌30min。将反应物料在真空下浓缩以去除挥发物,用乙醚(2X5ml)洗涤,将醚层淹析并且将固体干燥以得到呈黄色固体的6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(62mg,0.156mmol,98%产率)。LCMS保留时间0.93min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:397.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.63(s,1H),8.48(s,2H),7.11(d,J=1.2Hz,1H),4.09-3.98(m,3H),3.23-3.19(m,2H),2.92-2.84(m,3H),2.13(d,J=10.0Hz,2H),1.90(s,1H),1.88-1.73(m,2H),1.43(d,J=6.8Hz,6H)。

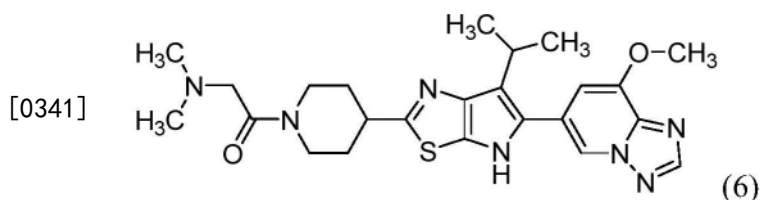
[0336] 根据实施例1中描述的通用程序制备以下实施例。

[0337] 表1

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
2		A	0.99	381.1
3		A	1.26	380.0
4		A	1.17	355.2
5		F	0.89	402.2

## [0339] 实施例6

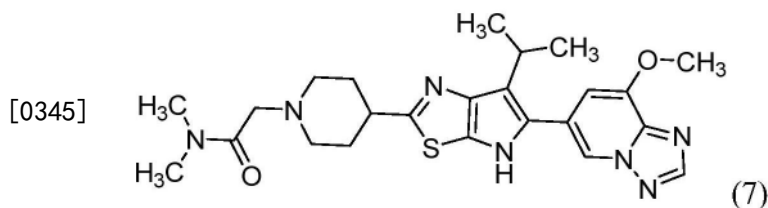
[0340] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



[0342] 向6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (16mg, 0.040mmol) 和二甲基甘氨酸 (4.99mg, 0.048mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加TEA (0.011mL, 0.081mmol), 然后添加HATU (16.88mg, 0.044mmol)。将所得反应混合物在25℃下搅拌3h。将反应物用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以产出呈淡黄色固体的2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (4.4mg, 9.14μmol, 22.64%产率)。LCMS保留时间1.14min[A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 482.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.62 (s, 1H), 8.55-8.37 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.39 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 3H), 3.36-3.27 (m, 4H), 3.21-3.13 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.31 (s, 4H), 2.07 (d, J=15.4Hz, 3H), 1.73 (d, J=10.3Hz, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 6H)。

## [0343] 实施例7

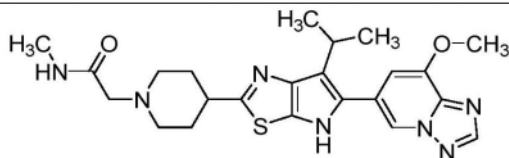
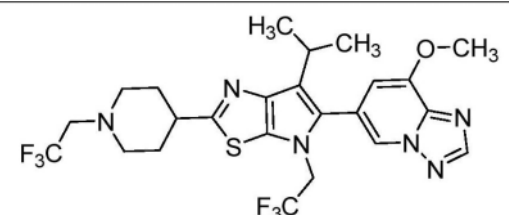
[0344] 2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0346] 向6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (16mg, 0.040mmol) 和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (7.07 $\mu$ L, 0.069mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加TEA (0.017mL, 0.121mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且干燥。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (9.5mg, 0.019mmol, 46.3% 产率)。LCMS保留时间1.29min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 482.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.60 (s, 1H), 8.53-8.39 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 3H), 2.92 (d, J=11.0Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (t, J=10.6Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 6H)。

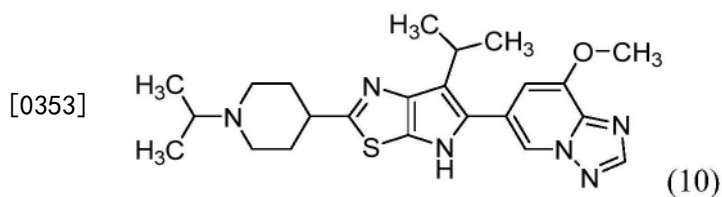
[0347] 根据实施例7中描述的通用程序制备以下实施例。

[0348] 表2

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0349] 8		A	1.33	468.3
[0350] 9		A	2.38	561.2

[0351] 实施例10

[0352] 6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0354] 在0℃下向6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(18mg,0.045mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加TEA(0.013mL,0.091mmol)、丙-2-酮(5.80mg,0.050mmol),然后逐滴添加乙酸(0.260μL,4.54μmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(5.71mg,0.091mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩,并且将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(4.14mg,0.09mmol,20.3%产率)。LCMS保留时间1.15min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:439.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.68(s,1H),8.48(s,2H),7.18-7.05(m,1H),4.06(s,2H),3.58-3.46(m,3H),3.25-3.08(m,2H),2.93(dd,J=12.7,6.6Hz,2H),2.31(br.s.,2H),2.13-2.00(m,2H),1.44(d,J=6.8Hz,2H),1.28(d,J=6.6Hz,5H),1.16(t,J=7.2Hz,6H)。

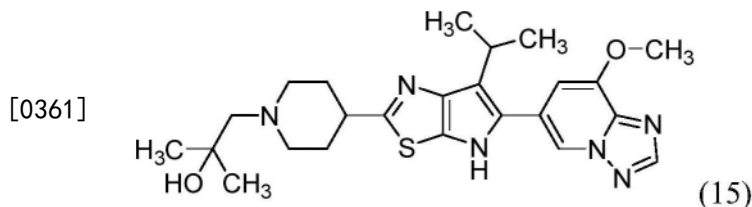
[0355] 根据实施例10中描述的通用程序制备以下实施例。

[0356] 表3

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
11		A	1.38	453.3
[0357] 12		A	1.23	481.2
13		A	2.18	467.2
[0358] 14		A	1.57	481.2

[0359] 实施例15

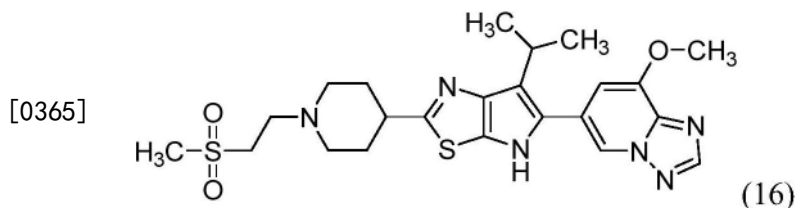
[0360] 1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0362] 向6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(18mg,0.045mmol)和1-氯-2-甲基丙-2-醇(4.93mg,0.045mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(18.82mg,0.136mmol)。将所得溶液在85℃下加热12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(5.4mg,0.012mmol,25.4%产率)。LCMS 1.37min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:469.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.66(s,1H),8.46(d,J=1.5Hz,2H),7.09(s,1H),5.30(br.s.,2H),4.05(s,3H),3.24-3.14(m,4H),3.11(br.s.,3H),2.23(br.s.,4H),1.43(d,J=6.8Hz,6H),1.26(s,6H)。

[0363] 实施例16

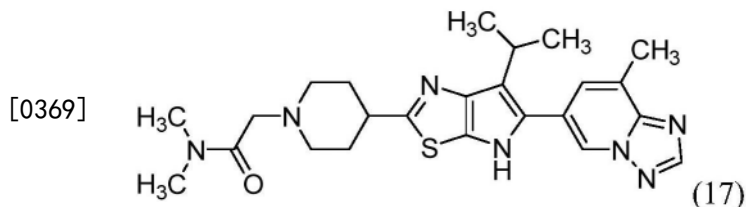
[0364] 6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0366] 向6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(16mg,0.040mmol)和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(9.78mg,0.069mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(0.017mL,0.121mmol)。将所得溶液在85℃下加热12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(7.7mg,0.015mmol,38%产率)。LCMS 1.35min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:503.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.60(s,1H),8.46(s,2H),7.11(s,1H),4.05(s,3H),3.31(d,J=6.1Hz,2H),3.22-3.13(m,1H),3.09-2.91(m,6H),2.75(br.s.,2H),2.17(br.s.,2H),2.07(d,J=8.3Hz,2H),1.82-1.65(m,2H),1.43(d,J=6.8Hz,6H)。

[0367] 实施例17

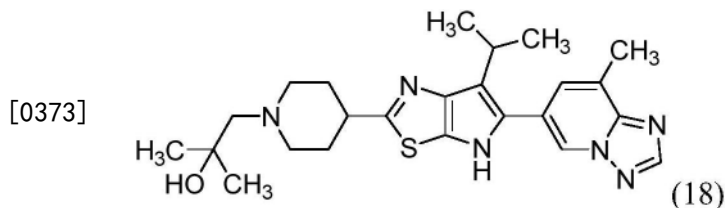
[0368] 2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0370] 在室温下分别向6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(16mg,0.042mmol)在DMF(2mL)溶剂中的溶液中添加TEA(0.018mL,0.126mmol),然后添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(7.36 $\mu$ l,0.071mmol)。然后将所得反应混合物在相同温度下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(4.1mg,8.37 $\mu$ mol,19.89%产率)。LCMS 1.33min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:466.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.62(s,1H),8.71(s,1H),8.50(s,1H),7.55(s,1H),4.26(s,3H),3.18-3.08(m,4H),2.99-2.85(m,5H),2.61(s,3H),2.29(br.s.,3H),2.23-2.12(m,2H),1.42(d,J=6.6Hz,6H)

[0371] 实施例18

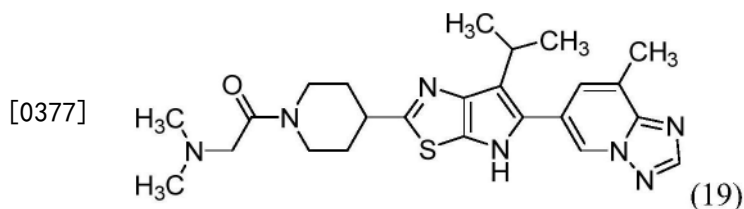
[0372] 1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0374] 向6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(18mg,0.047mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(19.61mg,0.142mmol),然后逐滴添加1-氯-2-甲基丙-2-醇(5.14mg,0.047mmol),将所得浅黄色溶液在85 $^{\circ}$ C下加热6h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(2.6mg,5.51 $\mu$ mol,11.66%产率)。LCMS 1.41min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:453.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.69-11.54(m,1H),8.73(s,1H),8.51(s,1H),7.55(s,1H),5.24(br.s.,1H),3.72(d,J=10.5Hz,2H),3.22(br.s.,2H),3.17(s,3H),3.12(br.s.,3H),2.93(dd,J=12.1,7.0Hz,2H),2.62(s,3H),2.24(br.s.,3H),2.19(s,3H),1.42(d,J=6.8Hz,6H)。

[0375] 实施例19

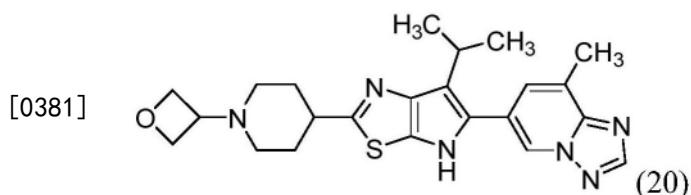
[0376] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



[0378] 向6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(16mg,0.042mmol)和二甲基甘氨酸(5.20mg,0.050mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.012mL,0.084mmol),然后添加HATU(17.59mg,0.046mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1mg,2.083 $\mu$ mol,4.95%产率)。LCMS保留时间1.19min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:466.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.58(br.s.,1H),8.71(s,1H),8.50(s,1H),7.55(s,1H),4.39(d,J=13.0Hz,1H),4.12(d,J=13.7Hz,1H),3.14-3.06(m,6H),2.84-2.71(m,2H),2.61(s,3H),2.19(s,4H),2.15-2.02(m,2H),1.80-1.63(m,2H),1.41(d,J=6.8Hz,6H)。

[0379] 实施例20

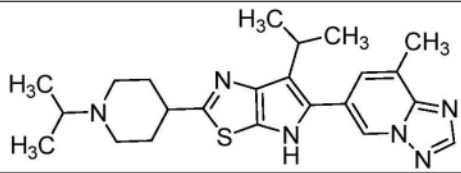
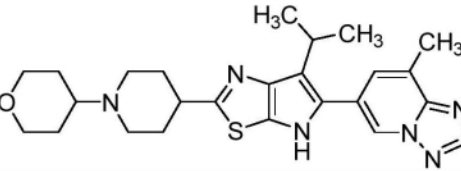
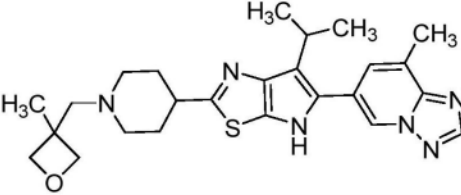
[0380] 6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0382] 在0 $^{\circ}$ C下向6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(10mg,0.026mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加TEA(7.33 $\mu$ L,0.053mmol)、氧杂环丁烷-3-酮(2.083mg,0.029mmol),然后逐滴添加乙酸(0.150 $\mu$ L,2.63 $\mu$ mol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0 $^{\circ}$ C下添加氰基硼氢化钠(3.30mg,0.053mmol)并且在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(1mg,2.268 $\mu$ mol,8.63%产率)。LCMS保留时间1.43min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:437.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.71(s,1H),8.50(s,2H),7.55(s,1H),4.55(t,J=6.5Hz,2H),4.48-4.40(m,2H),3.16-3.10(m,2H),3.04(d,J=2.9Hz,2H),2.76(s,2H),2.78(s,1H),2.61(s,2H),2.12-2.02(m,2H),1.98-1.86(m,1H),1.84-1.70(m,2H),1.41(d,J=6.6Hz,6H)。

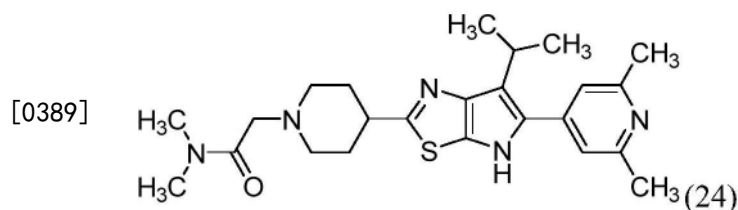
[0383] 根据实施例20中描述的通用程序制备以下实施例。

[0384] 表4

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0385] 21		A	1.38	423.3
22		A	1.36	465.2
[0386] 23		A	1.63	465.2

[0387] 实施例24

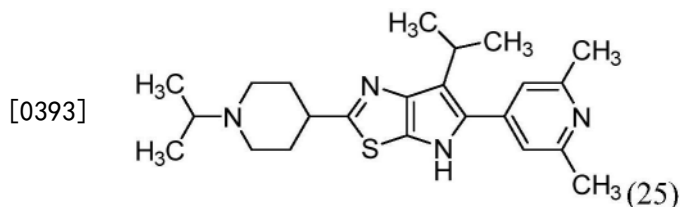
[0388] 2-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0390] 在室温下向5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (20mg, 0.056mmol) 在DMF (2mL) 溶剂中的溶液中添加TEA (0.024mL, 0.169mmol) 和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (9.88 $\mu$ L, 0.096mmol)。然后将所得反应混合物在相同温度下搅拌3h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (5.4mg, 0.012mmol, 21.12% 产率)。LCMS保留时间1.50min[A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 440.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.57 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 3.27 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.18 (br. s, 1H), 2.49-2.36 (m, 7H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.92 (s, 4H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.15 (s, 6H)。

[0391] 实施例25

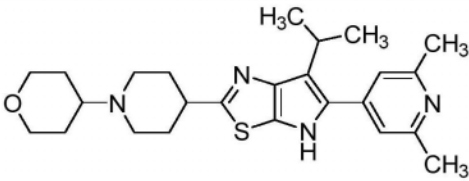
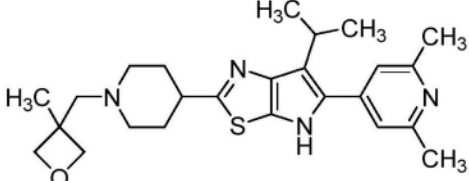
[0392] 5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0394] 在0℃下向5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(20mg,0.056mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加TEA(0.016mL,0.113mmol)、丙-2-酮(3.60mg,0.062mmol),然后逐滴添加乙酸(0.323μL,5.64μmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(7.09mg,0.113mmol)并且在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(1-异丙基哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(10.6mg,0.027mmol,47.4%产率)。LCMS保留时间1.38min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:397.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.57(s,1H),7.72(d,J=9.8Hz,1H),7.43-7.32(m,1H),4.06(s,2H),3.58-3.46(m,3H),3.25-3.08(m,2H),2.93(dd,J=12.7,6.6Hz,2H),2.31(br.s.,2H),2.13-2.00(m,3H),1.44(d,J=6.8Hz,4H),1.28(d,J=6.6Hz,5H),1.16(t,J=7.2Hz,6H)。

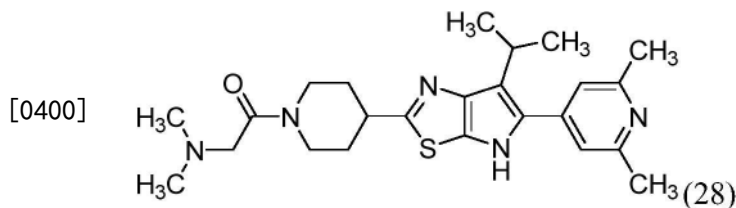
[0395] 根据实施例25中描述的通用程序制备以下实施例。

[0396] 表5

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0397] 26		A	1.46	439.2
27		A	1.82	439.2

[0398] 实施例28

[0399] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

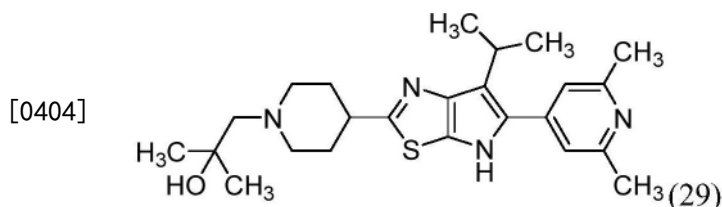


[0401] 向5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(20mg,0.056mmol)和二甲基甘氨酸(6.98mg,0.068mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA

(0.016mL, 0.113mmol), 然后添加HATU (23.60mg, 0.062mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (7.9mg, 0.018mmol, 31.9%产率)。LCMS保留时间1.36min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 440.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 4.43 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.25 (br. s., 1H), 3.18 (s, 1H), 2.94 (t, J=11.7Hz, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.65 (s, 6H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.83 (d, J=9.5Hz, 1H), 1.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 1.46 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0402] 实施例29

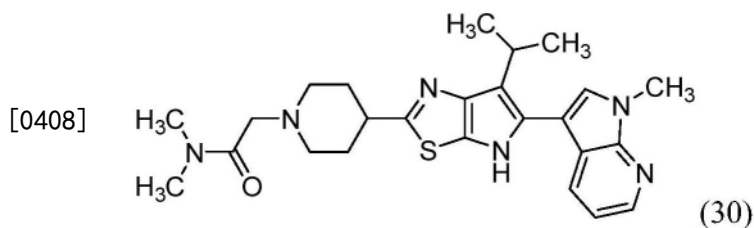
[0403] 1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0405] 向5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (20mg, 0.056mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (23.39mg, 0.169mmol), 然后添加1-氯-2-甲基丙-2-醇 (6.12mg, 0.056mmol), 将所得浅黄色溶液在80°C下加热6h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-(4-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇 (2.8mg, 6.56μmol, 11.63%产率)。LCMS 1.61min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 427.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 3.72 (d, J=10.5Hz, 2H), 3.22 (br. s., 3H), 3.17 (s, 3H), 3.12 (br. s., 4H), 2.93 (dd, J=12.1, 7.0Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.24 (br. s., 3H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0406] 实施例30

[0407] 2-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

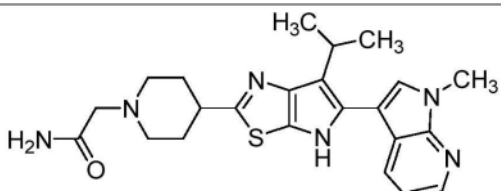


[0409] 在室温下向6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (35mg, 0.092mmol) 在DMF (2mL) 溶剂中的溶液中添加TEA

(0.013mL, 0.092mmol) 和 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (45mg, 0.370mmol)。然后将所得反应混合物在相同温度下搅拌 3h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用乙酸乙酯 (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法 I 通过制备型 LCMS 纯化。在制备型 LCMS 纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用 Genevac 离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的 2-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (7.0mg, 0.014mmol, 14.95% 产率)。LCMS 保留时间 1.56min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 465.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.16 (s, 1H), 8.34 (dd, J=4.5, 1.6Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (dd, J=7.9, 4.5Hz, 1H), 3.91 (d, J=4.6Hz, 3H), 3.22 (br. s., 2H), 3.11-2.99 (m, 3H), 2.95 (br. s., 2H), 2.90 (s, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.26 (br. s., 2H), 2.07 (d, J=15.2Hz, 3H), 1.87-1.64 (m, 3H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 6H)。

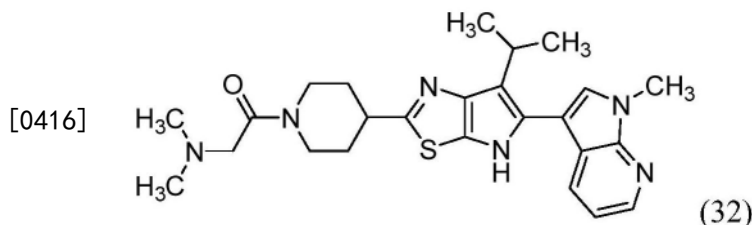
[0410] 根据实施例 30 中描述的通用程序制备以下实施例。

[0411] 表 6

[0412]	实施例编号	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0413]	31		A	1.451	437.2

[0414] 实施例 32

[0415] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

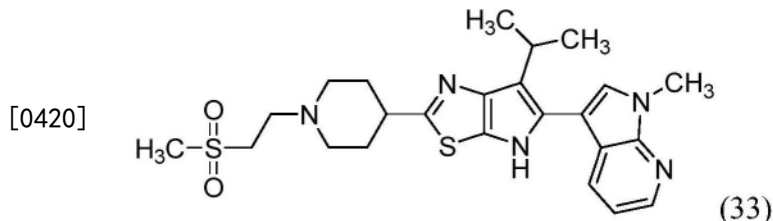


[0417] 向 6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (35mg, 0.092mmol) 和二甲基甘氨酸 (45mg, 0.436mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中添加 TEA (0.013mL, 0.092mmol), 然后添加 HATU (35.1mg, 0.092mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 3h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用乙酸乙酯 (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法 I 通过制备型 LCMS 纯化。在制备型 LCMS 纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用 Genevac 离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (12mg, 0.024mmol, 26.2% 产率)。LCMS 保留时间 1.44min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 465.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.17 (s, 1H), 8.34 (dd, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 4.6Hz, 1H), 4.41 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.13 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.22-3.04 (m, 3H),

2.79 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0418] 实施例33

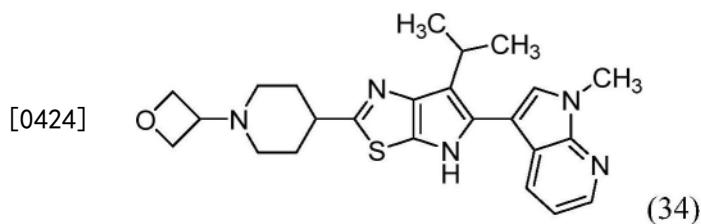
[0419] 6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0421] 向6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (25mg, 0.066mmol) 和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷 (9.39mg, 0.066mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加TEA (0.018mL, 0.132mmol)。将所得溶液在90℃下加热12h。将反应物用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (4.4mg, 8.82μmol, 13.40% 产率)。LCMS 1.63min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 486.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.16 (s, 1H), 8.33 (dd, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (dd, J=7.9, 4.5Hz, 1H), 3.91 (d, J=4.9Hz, 4H), 3.33 (br. s., 2H), 3.12-2.88 (m, 6H), 2.75 (br. s., 2H), 2.16 (br. s., 2H), 2.07 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.75 (d, J=9.5Hz, 2H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0422] 实施例34

[0423] 6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0425] 在0℃下向6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (25mg, 0.066mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液中添加TEA (0.018mL, 0.132mmol) 和氧杂环丁烷-3-酮 (5.22mg, 0.072mmol), 然后逐滴添加乙酸 (0.377μL, 6.59μmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠 (8.28mg, 0.132mmol) 并且在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩, 将残余物溶解于水 (5mL) 中并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑。LCMS保留时间1.65min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:

436.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 8.34 (dd, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.69-7.46 (m, 2H), 7.18 (dd, J=7.9, 4.5Hz, 1H), 4.56 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.42 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.12-2.93 (m, 2H), 2.79 (d, J=10.3Hz, 2H), 2.07 (d, J=8.1Hz, 2H), 1.94 (t, J=11.0Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.38 (d, J=7.1Hz, 6H)。

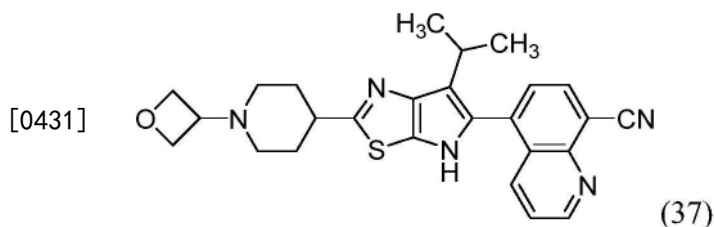
[0426] 根据实施例34中描述的通用程序制备以下实施例。

[0427] 表7

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
35		B	1.11	464.2
36		A	1.48	422.2

[0429] 实施例37

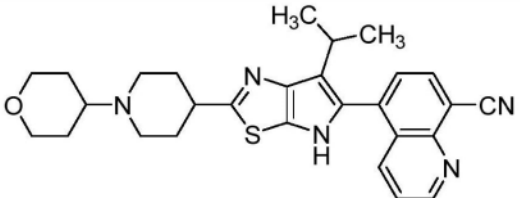
[0430] 5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈



[0432] 在0℃下向5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈 (25mg, 0.062mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液中添加氧杂环丁烷-3-酮 (4.49mg, 0.062mmol)、TEA (8.68μL, 0.062mmol), 然后逐滴添加乙酸 (0.356μL, 6.23μmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠 (7.83mg, 0.125mmol) 并且在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩, 将残余物溶解于水 (5mL) 中并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈 (9.1mg, 0.020mmol, 31.4%产率)。LCMS保留时间1.74min[A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 458.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.70 (s, 1H), 9.13 (dd, J=4.2, 1.7Hz, 1H), 8.45 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.40 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.7, 4.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.57 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.44 (br. s., 1H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.10 (d, J=12.2Hz, 2H), 1.97 (br. s., 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.8Hz, 6H)。

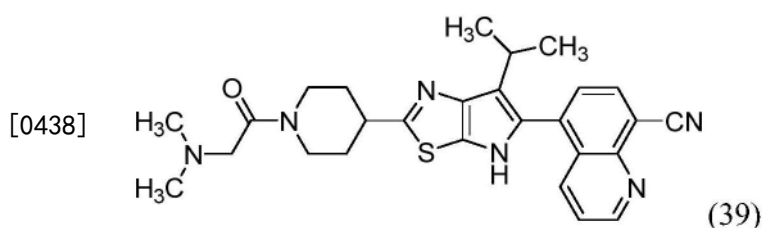
[0433] 根据实施例37中描述的通用程序制备以下实施例。

[0434] 表8

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0435] 38		A	1.61	486.2

[0436] 实施例39

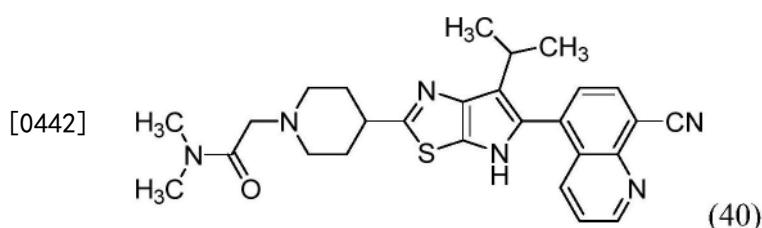
[0437] 5-(2-(1-(二甲基甘氨酸基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈



[0439] 向5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(20mg, 0.050mmol)和二甲基甘氨酸(5.14mg, 0.050mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.014mL, 0.100mmol),然后添加HATU(18.94mg, 0.050mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(2-(1-(二甲基甘氨酸基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(10.5mg, 0.020mmol, 40.2%产率)。LCMS保留时间1.50min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:487.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.71(s, 1H), 9.13(dd, J=4.2, 1.5Hz, 1H), 8.49-8.42(m, 1H), 8.39(dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 7.83-7.64(m, 2H), 4.43(d, J=12.2Hz, 1H), 4.15(d, J=12.2Hz, 1H), 3.91(s, 1H), 3.24-3.08(m, 3H), 2.96-2.86(m, 1H), 2.84-2.70(m, 2H), 2.30-2.17(m, 6H), 2.16-2.04(m, 2H), 1.92(s, 1H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0440] 实施例40

[0441] 2-(4-(5-(8-氰基喹啉-5-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

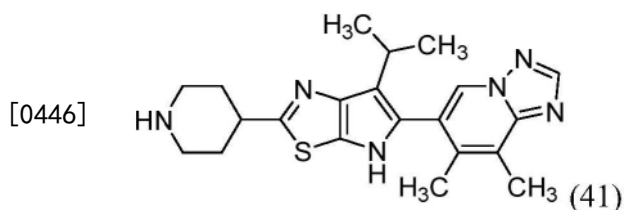


[0443] 向5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)喹啉-8-甲腈(20mg, 0.050mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.014mL, 0.100mmol),然后逐滴添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(6.06mg, 0.050mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。将反应物

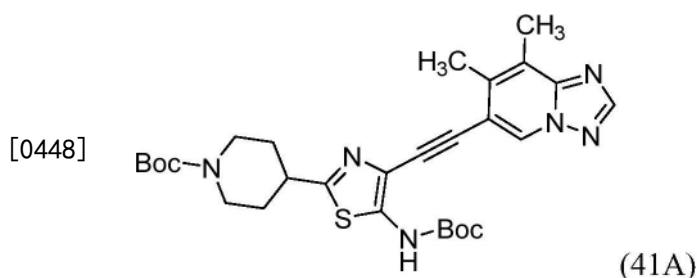
料用水 (5mL) 稀释并且用 EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法 I 通过制备型 LCMS 纯化。在制备型 LCMS 纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用 Genevac 离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的 2-(4-(5-(8-氰基喹啉-5-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (7.2mg, 0.015mmol, 29.7% 产率)。LCMS 保留时间 1.64min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 487.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.70 (s, 1H), 9.13 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.45 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.85 (br. s., 4H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.09 (br. s., 4H), 1.83 (br. s., 2H), 1.34 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0444] 实施例 41

[0445] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

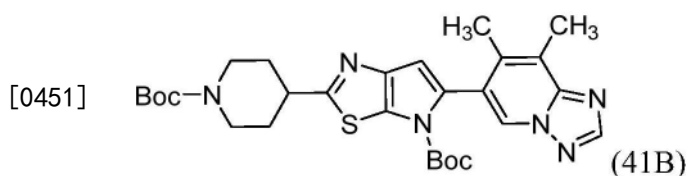


[0447] 中间体 41A: 4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0449] 在用氦气吹扫的同时向 4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2g, 3.93mmol) 在甲苯 (40mL) 和二异丙胺 (10mL) 的混合物中的溶液中添加碘化铜 (I) (0.075g, 0.393mmol) 和三苯基膦 (0.103g, 0.393mmol), 添加双(三苯基膦)二氯化钨 (II) (0.138g, 0.196mmol), 将反应混合物搅拌 5min, 添加 6-乙炔基-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.008g, 5.89mmol) 并且在密封管中在 45°C 下加热 3h。将反应物料用 DCM 稀释, 通过硅藻土过滤并且用水和盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩并且经硅胶 (用在石油醚中的 60% EtOAc 洗脱) 纯化以得到呈淡黄色固体的 4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LCMS 保留时间 2.07min [F]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 553.5 (M+H)。

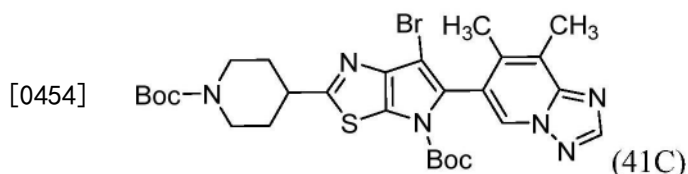
[0450] 中间体 41B: 2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0452] 向 4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-

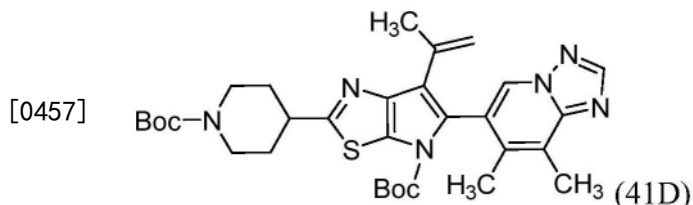
6-基)乙炔基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.9g,3.44mmol)在甲苯(40mL)中的搅拌溶液中添加乙酸银(0.574g,3.44mmol),在密封管中在100℃下搅拌30min。将反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩并且经40g硅胶柱(用在石油醚中的0至70%EtOAc洗脱)纯化以得到呈灰白色固体的2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.8g,3.26mmol,95%产率)。LCMS保留时间2.12min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:553.6(M+H)。

[0453] 中间体41C:6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



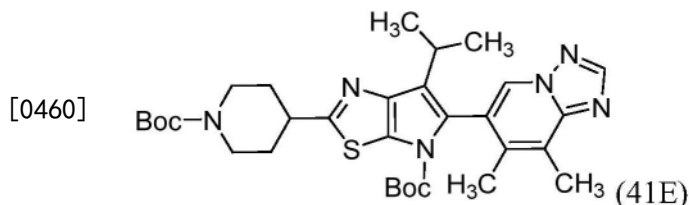
[0455] 在0℃下向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.5g,2.71mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加NBS(0.725g,4.07mmol)在DMF(5mL)中的溶液,然后在室温下搅拌过夜。接下来,将水(40mL)添加到反应物料中,在室温下搅拌20min。将获得的固体通过过滤收集,然后在真空上干燥以得到呈灰白色固体的6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.4g,2.217mmol,82%产率)。LCMS保留时间1.16min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:633.4(M+2H)。

[0456] 中间体41D:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0458] 向6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.5g,2.375mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.596g,9.50mmol)在1,4-二噁烷(30mL)和水(3mL)中的溶液中添加磷酸三钾(1.512g,7.12mmol),然后用氮气吹扫5min。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.194g,0.237mmol)并且将反应再次吹扫2min。将反应混合物在密封管中在90℃下加热4h。将反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩并且经硅胶(用在石油醚中的50%EtOAc洗脱)纯化以得到2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.3g,2.193mmol,92%产率)。LCMS保留时间1.4min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:593.4(M+H)。

[0459] 中间体41E:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



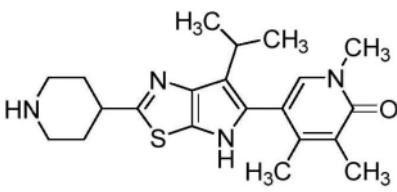
[0461] 将2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.3g,2.193mmol)添加到乙酸乙酯(30mL)中。将烧瓶用N<sub>2</sub>吹扫并且添加Pd-C(0.233g,2.193mmol)。在用氮气吹扫后,经由气球引入氢气。将反应混合物在环境温度下搅拌4h。将烧瓶排空并且用N<sub>2</sub>填充。将悬浮液过滤并且将滤液浓缩以得到粗产物。将粗产物经硅胶(用在石油醚中的50%EtOAc洗脱)纯化以得到2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.95g,1.597mmol,72.8%产率)。LCMS保留时间1.57min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:595.5(M+H)。

[0462] 实施例41:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

[0463] 在0°C下向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.45g,0.757mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2.91mL,37.8mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物料浓缩并且将12mL的MTBE添加到残余物中并且在室温下搅拌5min,将获得的固体通过过滤收集以得到呈浅棕色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(0.28g,0.710mmol,94%产率)。LCMS保留时间1.127min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:395.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.37-11.30(m,1H),8.72(s,1H),8.45(s,1H),3.20-3.00(m,4H),2.75-2.63(m,3H),2.58(s,3H),2.18(s,3H),2.06-1.98(m,2H),1.74-1.63(m,2H),1.31(d,J=6.8Hz,6H)。

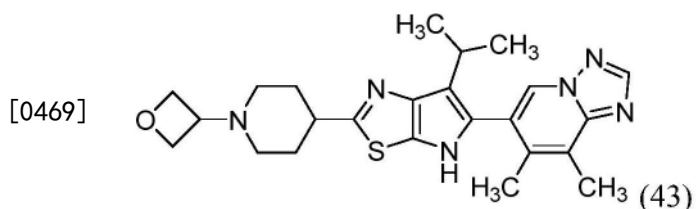
[0464] 根据中间体41中描述的通用程序制备以下中间体。

[0465] 表9

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0466] 42		C	1.252	385.2

[0467] 实施例43

[0468] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

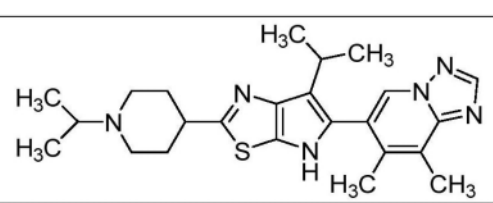
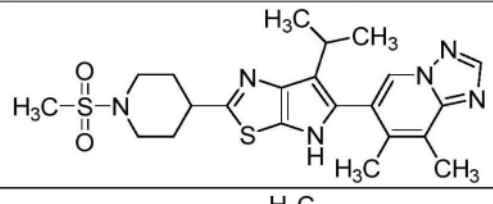
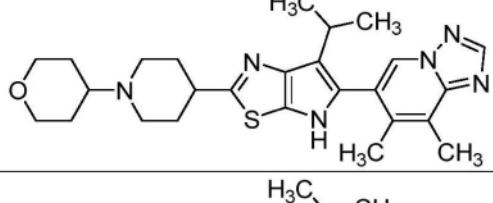
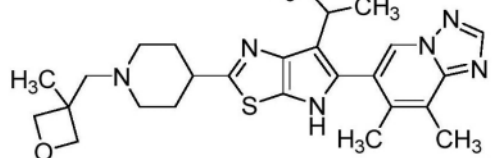


[0470] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(20mg,0.051mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(18.27mg,0.253mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加AcOH(0.290 $\mu$ L,5.07 $\mu$ mol)并且在室温下搅拌过夜,然后在0 $^{\circ}$ C下将氰基硼氢化钠(6.37mg,0.101mmol)添加到反应物料中并且在室温下搅拌2h。将反应物用水(2ml)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(12.1mg,0.026mmol,52.1%产率)。LCMS保留时间1.443min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:451.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.31(s,1H),8.72(s,1H),8.45(s,1H),4.65-4.51(m,2H),4.46(t,J=6.2Hz,2H),3.91(s,2H),3.44(br.s.,1H),3.05(br.s.,1H),2.78(br.s.,2H),2.74-2.65(m,1H),2.64-2.53(m,3H),2.19(s,3H),2.14-2.04(m,2H),1.94(d,J=17.9Hz,2H),1.85-1.71(m,2H),1.31(d,J=6.8Hz,6H)。

[0471] 根据实施例43中描述的通用程序制备以下实施例。

[0472] 表10

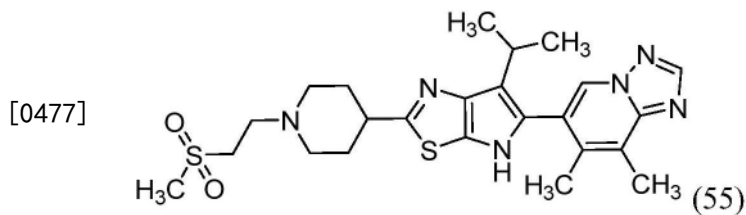
[0473]

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
44		A	1.205	437.3
45		A	1.512	473.2
46		A	1.397	479.3
47		A	1.638	479.3

	48		A	1.973	493.3
	49		A	1.385	409.2
	50		A	1.502	423.2
[0474]	51		A	1.743	437.3
	52		A	2.084	451.3
	53		A	1.732	449.3
	54		A	2.240	479.3

[0475] 实施例55

[0476] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0478] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (20mg, 0.051mmol) 和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷 (7.23mg,

0.051mmol) 在THF (1.5mL) 和DMF (0.5mL) 的混合物中的溶液中添加TEA (7.07 $\mu$ L, 0.051mmol) 并且在室温下搅拌过夜。将反应物料用水 (2ml) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (7.4mg, 0.015mmol, 29.2%产率)。LCMS保留时间0.974min[B]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 501.3 (M+H)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 3.06 (s, 4H), 3.01 (br. s., 2H), 2.82-2.63 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.76 (d,  $J=11.5$ Hz, 2H), 1.31 (d,  $J=6.8$ Hz, 6H)。

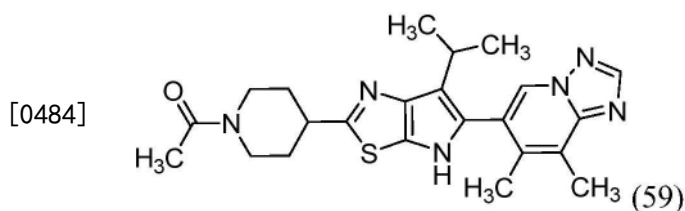
[0479] 根据实施例55中描述的通用程序制备以下实施例。

[0480] 表11

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS $MH^+$
56		A	1.401	466.3
[0481] 57		A	1.325	480.3
58		A	1.299	452.2

[0482] 实施例59

[0483] 1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

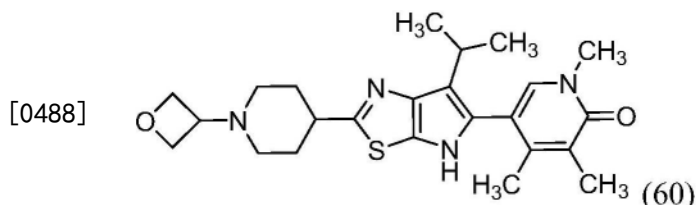


[0485] 在0 $^{\circ}$ C下向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (25mg, 0.063mmol) 在DCM中的溶液中添加TEA (26.5 $\mu$ L, 0.190mmol) 和乙酰氯 (24.87mg, 0.317mmol), 然后在室温下搅拌2h。将反应物料用水 (10mL) 稀释并且用DCM (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(15.5mg,0.035mmol,54.5%产率)。LCMS保留时间1.387min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:437.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.32(s,1H),8.72(s,1H),8.45(s,1H),4.44(d,J=12.7Hz,1H),3.99-3.89(m,1H),3.27-3.17(m,1H),2.90(s,1H),2.80-2.62(m,5H),2.58(s,3H),2.19(s,3H),2.15-1.95(m,2H),1.74(dd,J=12.3,3.5Hz,1H),1.57(dd,J=12.3,3.8Hz,1H),1.31(d,J=6.8Hz,6H)。

[0486] 实施例60

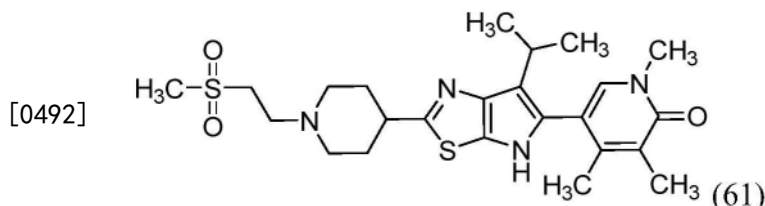
[0487] 5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮



[0489] 向5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(40mg,0.104mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(37.5mg,0.520mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加AcOH(0.595μL,10.40μmol)并且在室温下搅拌过夜。在0℃下将氰基硼氢化钠(13.07mg,0.208mmol)添加到反应物料中并且在室温下搅拌2h。将反应物料用水(2mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈白色固体的5-(6-异丙基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(17mg,0.037mmol,35.9%产率)。LCMS保留时间1.925min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:441.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.05(s,1H)7.53(s,1H)4.52-4.58(m,2H)4.45(t,J=6.02Hz,2H)3.46(s,3H)3.40-3.44(m,1H)3.37(s,1H)2.95-3.05(m,2H)2.66-2.81(m,3H)2.54-2.63(m,1H)2.31-2.36(m,2H)2.04(s,3H)1.88-1.98(m,2H)1.70-1.83(m,2H)1.29(d,J=7.03Hz,6H)。

[0490] 实施例61

[0491] 5-(6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮

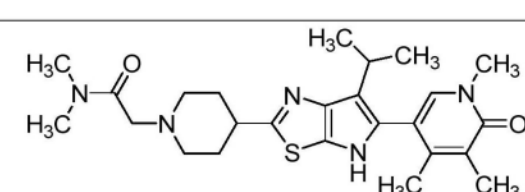
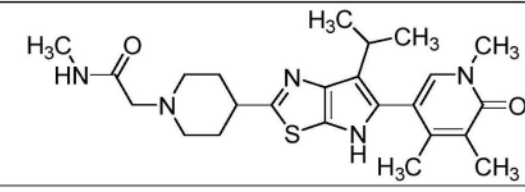
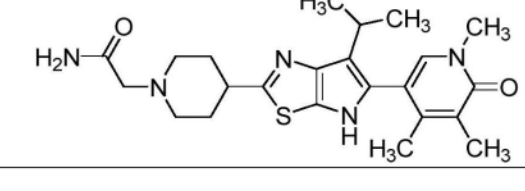


[0493] 向5-(6-异丙基-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(40mg,0.104mmol)和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(14.83mg,0.104mmol)在THF(1.5mL)和DMF(0.5mL)的混合物中的溶液中添加TEA(0.014mL,0.104mmol)并且在室温下搅拌过夜。将反应物料用水(2mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到5-(6-异丙基-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮

(16mg, 0.032mmol, 30.5% 产率)。LCMS保留时间1.949min [C]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 491.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.06 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 3.46 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 2.98 (d, J=11.55Hz, 3H) 2.63-2.79 (m, 5H) 2.10-2.34 (m, 3H) 2.04 (s, 5H) 1.65-1.82 (m, 4H) 1.29 (d, J=7.03Hz, 6H)。

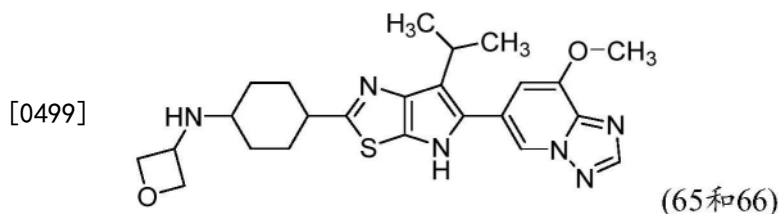
[0494] 根据实施例61中描述的通用程序制备以下实施例。

[0495] 表12

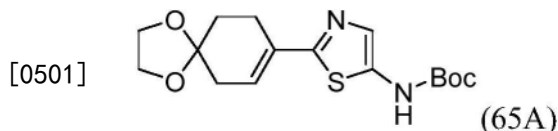
实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
62		A	1.323	470.3
[0496] 63		A	1.373	456.3
64		A	1.28	442.2

[0497] 实施例65和66

[0498] N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺



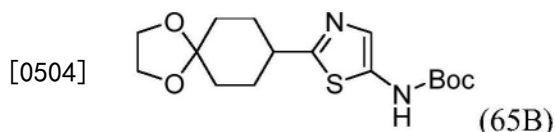
[0500] 中间体65A: (2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯



[0502] 向(2-溴噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(70g, 251mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(100g, 376mmol)在二噁烷(1500mL)中的溶液中添加溶解于375mL水中的磷酸三钾(160g, 752mmol)。事先将反应混合物用氩气脱气20min,然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(20.48g, 25.08mmol)。将反应混合物再次脱气5min并且将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物用EtOAc(3000mL)稀释,倒入分液漏斗中并且用水(2x1500mL)、盐水(1500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且浓缩以得到粗产物。将粗品使用硅胶色谱法(用在己烷中的30%乙酸乙酯洗脱)纯化,将级分收集并且浓缩以得

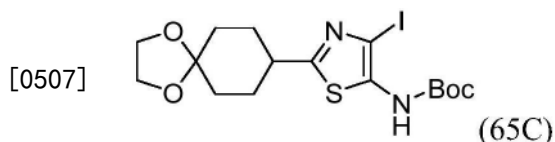
到呈黄色固体的(2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(75g, 84%产率)。LCMS保留时间2.44min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:339.2(M+H)。

[0503] 中间体65B: (2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯



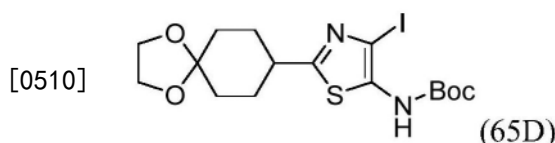
[0505] 向(2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(75g, 222mmol)在MeOH(1000mL)和乙酸乙酯(1000mL)中的溶液中。将烧瓶用N<sub>2</sub>吹扫并且添加Pd/C(23.58g, 222mmol)。在进行N<sub>2</sub>泵送/吹扫3次后,经由气球引入H<sub>2</sub>气体。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将烧瓶排空并且用N<sub>2</sub>填充。将悬浮液过滤并且将滤液浓缩以得到粗产物。将粗样品通过硅胶色谱法(用在石油醚中的30%EtOAc洗脱)纯化,将级分收集并且浓缩以得到呈淡白色固体的(2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(70g, 88%产率)。LCMS保留时间2.36min[C], MS(E<sup>-</sup>)m/z:341(M+H)。

[0506] 中间体65C: (4-碘-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯



[0508] 向(2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(50g, 147mmol)在乙腈(2000mL)中的溶液中逐滴添加溶解于乙腈(2000mL)中的NIS(36.3g, 162mmol)并且将反应物料在0℃下搅拌30min。将反应物料用乙酸乙酯(2000mL)稀释,用水(1500mL)、饱和NaCl(1500mL)洗涤,最终经硫酸钠干燥并且在45℃下浓缩以得到粗产物。将粗品使用硅胶色谱法(用在石油醚中的30%EtOAc洗脱)纯化,将级分收集并且浓缩以得到呈黄色固体的(4-碘-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(45g, 66%产率)。LCMS保留时间3.05min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:467.2(M+H)。

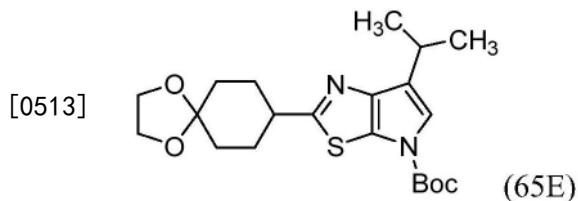
[0509] 中间体65D: (4-碘-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[0511] 向(4-碘-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(30g, 64.3mmol)在DMF(100mL)中的溶液中缓慢分批添加NaH(5.15g, 129mmol)。接下来,在0℃下逐滴添加1-溴-3-甲基丁-2-烯(18.44mL, 96mmol)并且将反应物料在相同温度下搅拌20min。将反应物料用冰冷的水淬灭并且用EtOAc(1000mL)稀释,倒入分液漏斗中并且用盐水(1000mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且浓缩以得到粗产物。将粗品使用硅胶色谱法(用在石油醚中的30%EtOAc洗脱)纯化,将级分收集并且浓缩以得到呈白色固体的(4-碘-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(28g, 81%产率)。LCMS保留时间2.5min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:535.2(M+H)。

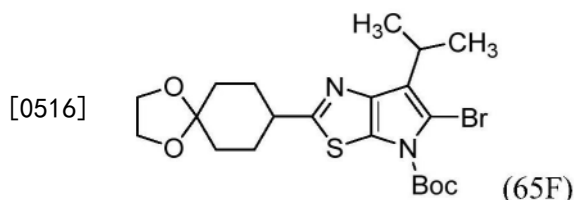
[0512] 中间体65E: 6-异丙基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-

## 4-甲酸叔丁酯



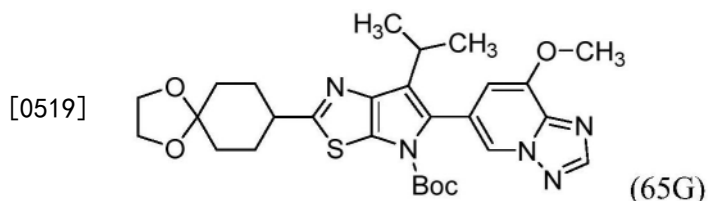
[0514] 向(4-碘-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(28g, 52.4mmol)在DMF(600mL)中的溶液中添加碳酸钾(14.48g, 105mmol)、四丁基溴化铵(50.7g, 157mmol),用氩气脱气10min并且添加PdOAc<sub>2</sub>(1.176g, 5.24mmol)。将反应混合物加热至90℃持续12h。将反应物料用EtOAc稀释并且通过硅藻土垫。将合并的有机萃取物浓缩以得到粗产物。将粗品使用硅胶色谱法(用在石油醚中的10%EtOAc洗脱)纯化,将级分收集并且浓缩以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(9.5g, 40%产率)。LCMS保留时间2.5min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 535.2(M+H)。

[0515] 中间体65F:5-溴-6-异丙基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0517] 在0℃下向在DCE(100mL)中的6-异丙基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(9.5g, 23.37mmol)中逐滴添加在DCE(100mL)中的NBS(3.74g, 21.03mmol)并且将反应物料在相同温度下搅拌20min。将反应物料用饱和亚硫酸钠(50mL)淬灭并且用DCM(500mL)稀释,倒入分液漏斗中并且用盐水(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且浓缩以得到粗产物。将粗品使用硅胶色谱法(用在石油醚中的30%EtOAc洗脱)纯化,将级分收集并且浓缩以得到呈淡黄色固体的5-溴-6-异丙基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(6.2g, 54%产率)。LCMS保留时间2.3min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 485.2(M+H)。

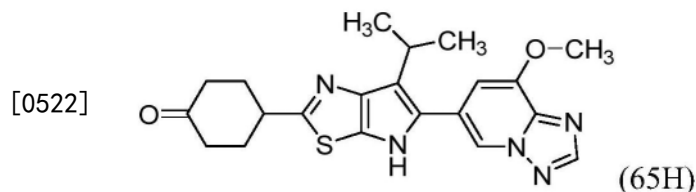
[0518] 中间体65G:6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0520] 向5-溴-6-异丙基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(5.5g, 11.33mmol)在二噁烷(150mL)和水(20mL)中的溶液中添加磷酸三钾(7.21g, 34.0mmol)和8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(6.23g, 22.66mmol)。将反应用氩气脱气10min并且添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.925g, 1.133mmol)。将反应混合物加热至75℃持续4h。将反应混合

物用EtOAc (3000mL) 稀释, 倒入分液漏斗中并且用水 (2x500mL)、盐水 (500mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且浓缩以得到粗产物。将粗品使用硅胶色谱法 (用在石油醚中的40%EtOAc洗脱) 纯化, 将级分收集并且浓缩以得到呈黄色固体的 (2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基) 噻唑-5-基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.7g, 60%产率)。LCMS保留时间3.58min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 554.2 (M+H)。

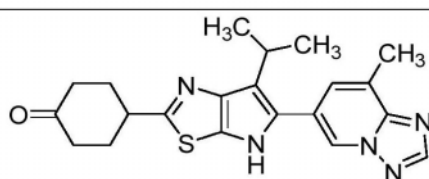
[0521] 中间体65H: 4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基) 环己-1-酮



[0523] 向6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯 (3.5g, 6.32mmol) 在DCM (55.0mL) 中的溶液中添加TFA (55mL) 并且在环境温度下搅拌12h。将反应物料在减压下浓缩并且将获得的残余物与正己烷一起研磨以得到呈浅黄色固体的4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基) 环己-1-酮 (2.5g, 92%)。LCMS保留时间2.82min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 410.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.57-8.38 (m, 2H), 7.13 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 4H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0524] 根据中间体65H中描述的通用程序制备以下中间体。

[0525] 表13

中间体	结构	LCMS MH <sup>+</sup>	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0526] 65I		394.3	2.24	C

[0527] 实施例65和66: N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基) 环己基) 氧杂环丁烷-3-胺

[0528] 向4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基) 环己-1-酮 (2.6g, 6.35mmol) 在THF (20mL)、DMF (20.00mL) 中的溶液中添加乙酸 (0.363mL, 6.35mmol)、氧杂环丁烷-3-胺 (9.28g, 127mmol) 并且在环境温度下搅拌12h。将反应混合物浓缩以去除DMF和THF并且将获得的残余物吸收在30mL的Aldrich级干甲醇中并且在氮气气氛下冷却至-78°C。在一个锅中添加NaCNBH<sub>4</sub> (1.995g, 31.7mmol)。将反应在相同温度(-78°C) 下继续3h并且经1h达到0°C。将反应用10mL的冰冷的水淬灭并且将反应混合物浓缩。将残余物用在DCM中的10%的甲醇 (100mL X 2) 萃取。将有机层浓缩并且将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。将对应于峰1 (异构体1) 和峰2 (异构体2) 的级分收集并且浓缩。将其与无水乙醇 (100mL x 2) 一起进一步研磨并且将获得的白色固体吸收在去离子水 (150mL) 中并且冻干2天。NMR显示出乙醇的存在。将冻干的化合物进一步吸收在去

离子水 (150mL) 中并且将冻干重复另外的2天。

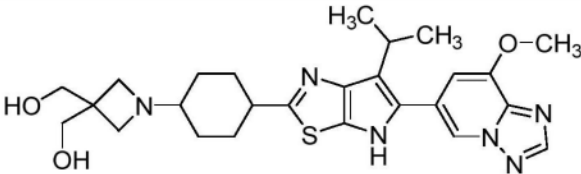
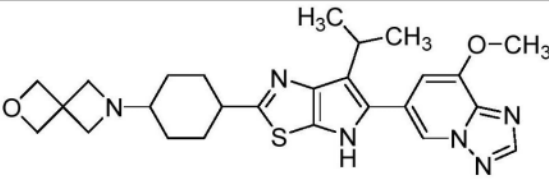
[0529] 实施例65(异构体1):LCMS保留时间1.62min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:467.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.58(s,1H),8.56-8.37(m,2H),7.10(s,1H),4.64(t,J=6.6Hz,2H),4.33(t,J=6.4Hz,2H),4.05(s,3H),3.98(t,J=6.7Hz,1H),3.23-3.12(m,1H),2.99-2.89(m,1H),2.43(t,J=11.0Hz,1H),2.17-2.04(m,2H),1.85(d,J=10.5Hz,2H),1.59-1.46(m,2H),1.42(d,J=6.6Hz,6H),1.28-1.10(m,2H)。

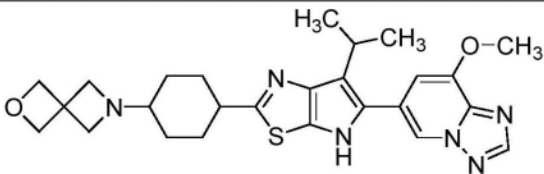
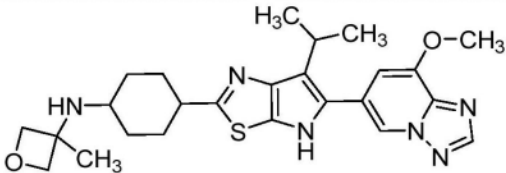
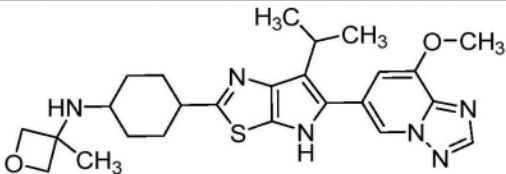
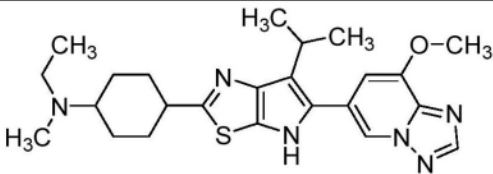
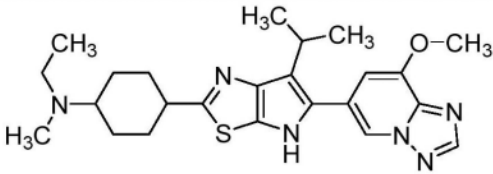
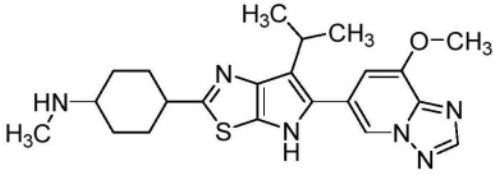
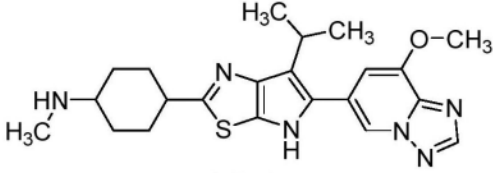
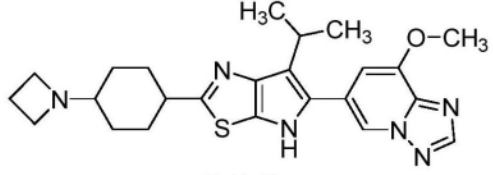
[0530] 实施例66(异构体2):LCMS保留时间2.82min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:467.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.60(s,1H),8.56-8.38(m,2H),7.12(s,1H),4.63(t,J=6.6Hz,2H),4.35(t,J=6.4Hz,2H),4.17(d,J=4.9Hz,1H),4.06(s,3H),3.98-3.85(m,1H),3.26-3.06(m,1H),2.09-1.95(m,2H),1.80(br.s.,2H),1.65-1.54(m,3H),1.49(d,J=7.8Hz,1H),1.44(d,J=6.8Hz,6H),1.24(s,2H)。

[0531] 根据实施例65和66中描述的通用程序制备以下实施例。

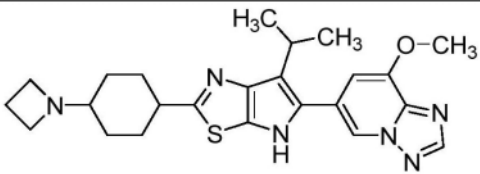
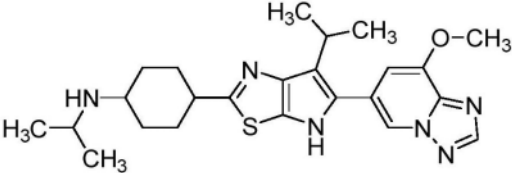
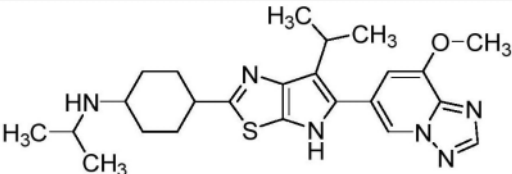
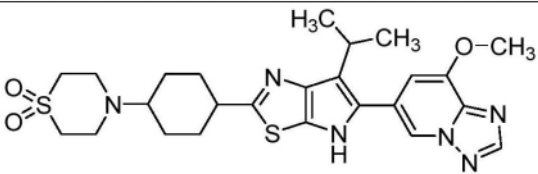
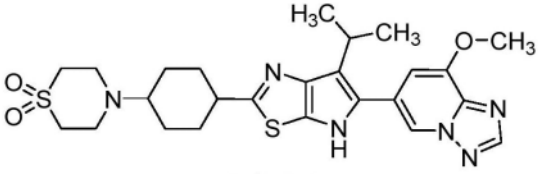
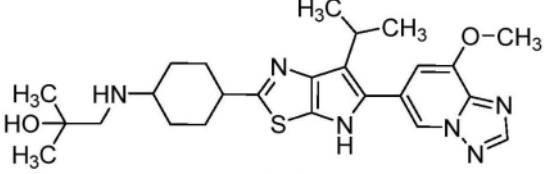
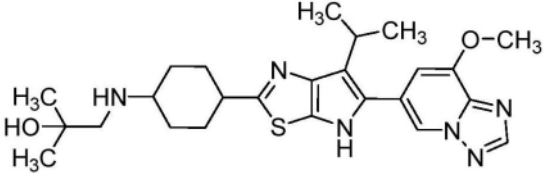
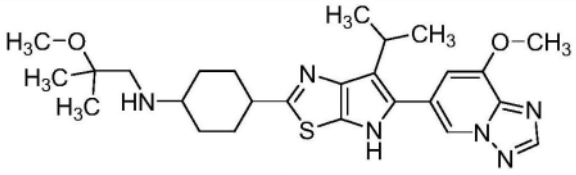
[0532] 表14

[0533]

实施例 编号	结构	LCMS MH <sup>+</sup>	保留时间 (min)	HPLC 方法
67	 <p>异构体1</p>	511.3	3.43	D
68	 <p>异构体1</p>	493.4	1.30	D

69	 <p>异构体2</p>	493.4	1.45	D
70	 <p>异构体1</p>	481.3	1.45	D
71	 <p>异构体2</p>	481.3	1.63	D
72	 <p>异构体1</p>	453.3	1.23	D
73	 <p>异构体2</p>	453.3	1.33	D
74	 <p>异构体1</p>	425.3	1.13	D
75	 <p>异构体2</p>	425.3	1.22	D
76	 <p>异构体1</p>	451.3	1.21	D

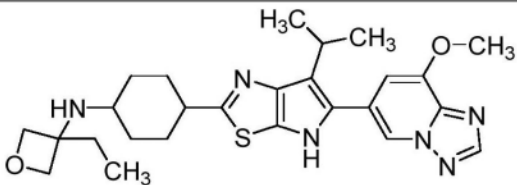
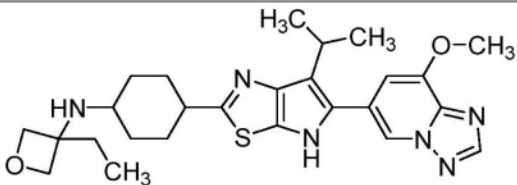
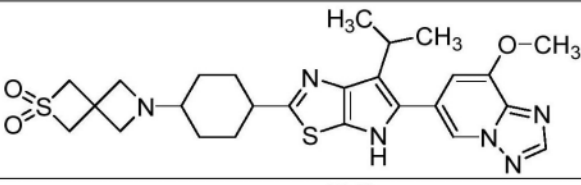
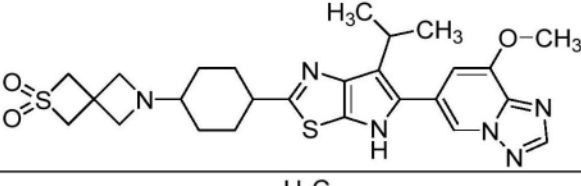
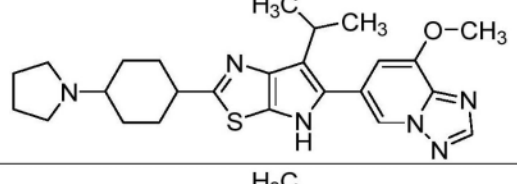
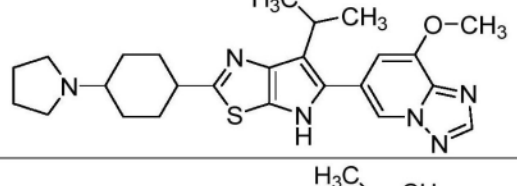
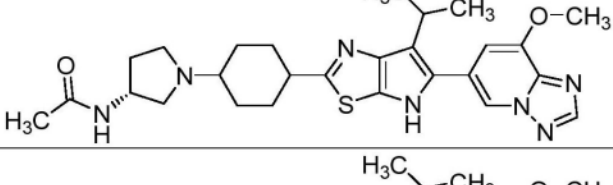
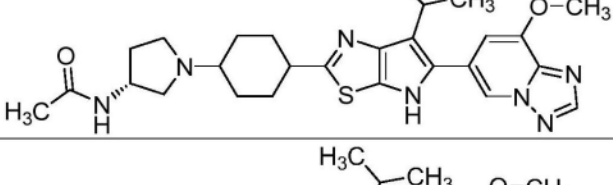
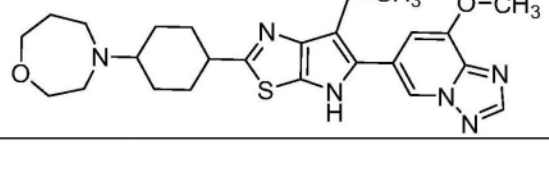
[0534]

77	 <p>异构体2</p>	451.3	1.30	D
78	 <p>异构体1</p>	453.3	1.25	D
79	 <p>异构体2</p>	453.3	1.31	D
82	 <p>异构体1</p>	529.3	1.56	C
83	 <p>异构体2</p>	529.3	1.72	D
84	 <p>异构体1</p>	483.3	1.21	D
85	 <p>异构体2</p>	483.3	1.36	D
86	 <p>异构体1</p>	497.3	1.37	D

[0535]

[0536]

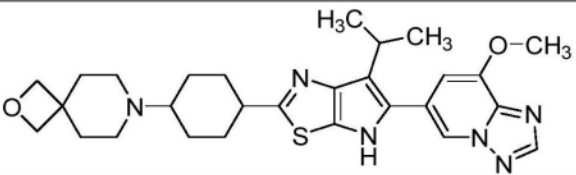
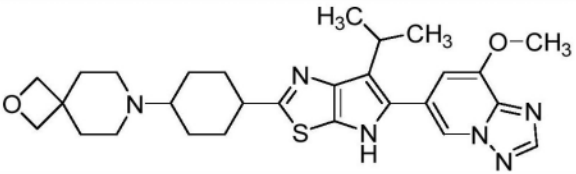
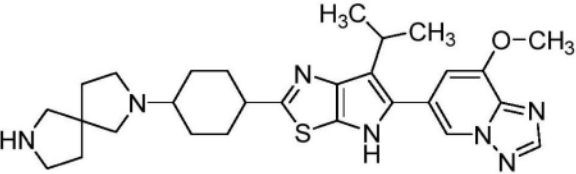
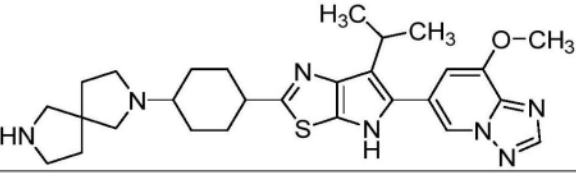
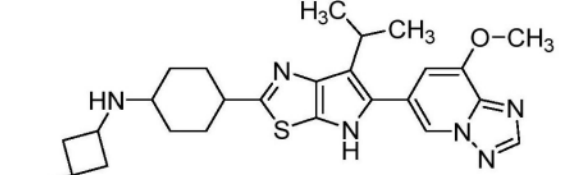
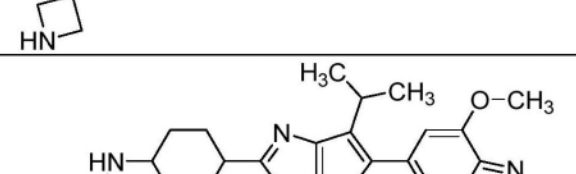
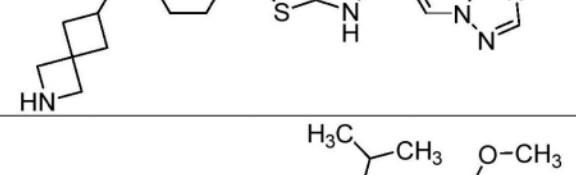
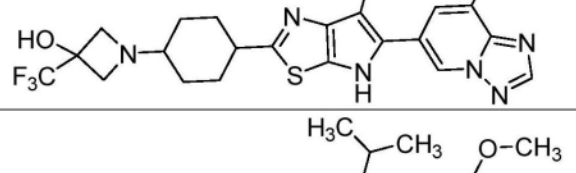
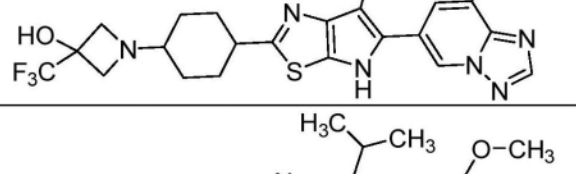
87	<p>异构体2</p>	497.3	1.57	D
88	<p>异构体1</p>	467.3	1.27	D
89	<p>异构体2</p>	467.3	1.39	A
90	<p>异构体1</p>	515.3	1.31	A
91	<p>异构体2</p>	515.3	1.52	A
92	<p>异构体1</p>	1.01	411.2	A
93	<p>异构体2</p>	1.1	411.2	A

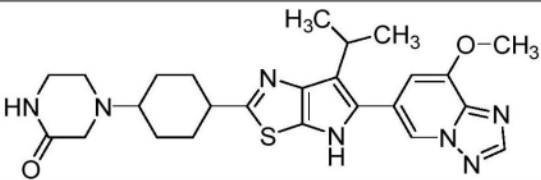
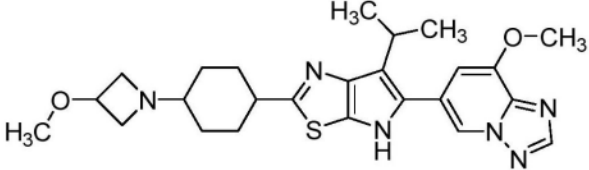
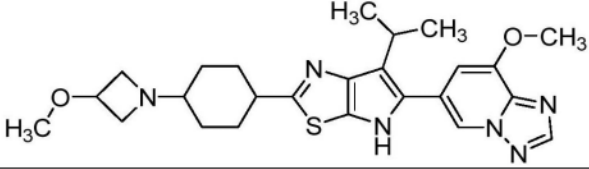
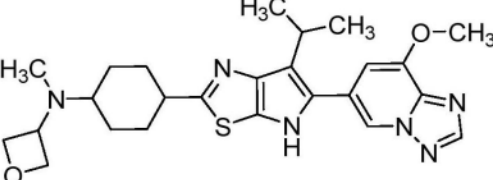
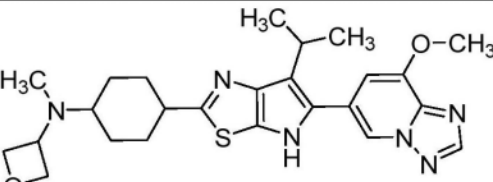
94	 <p>异构体1</p>	495.3	1.66	A
95	 <p>异构体2</p>	495.3	1.89	A
96		541.2	1.49	A
97		541.2	1.73	A
[0537]				
98		465.3	1.28	A
99		465.3	1.56	A
100		522.3	1.24	A
101		522.3	1.25	A
102		495.3	1.55	A

[0538]

103		495.3		A
104		507.3	1.43	A
105		507.3	1.75	A
106		476.2	1.82	A
107		476.2	1.98	A
108		479.3	1.42	A
109		479.3	1.54	A
110		521.3	1.32	A
111		521.3	1.70	A

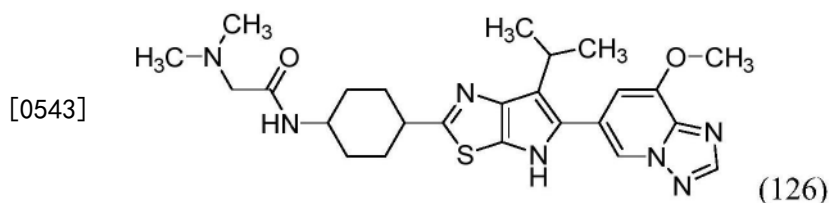
[0539]

112		521.3	1.13	B
113		521.3	1.63	B
114		520.3	1.34	A
115		520.3	1.49	A
116		506.3	1.33	A
117		506.3	1.22	A
118		535.3	1.69	A
119		535.3	1.98	A
120		494.2	1.73	A

		494.2	2.01	A
		481.3	1.38	D
[0540]		481.3	1.60	D
		481.3	1.66	D
		523.3	1.56	D

[0541] 实施例126

[0542] 2-(二甲基氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺

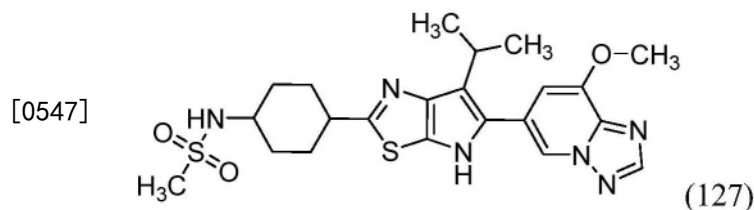


[0544] 向在DMF (5mL) 中的4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-胺 (20mg, 0.049mmol) 中添加二甲基甘氨酸 (5.02mg, 0.049mmol)、TEA (6.79 $\mu$ L, 0.049mmol) 和HATU (18.52mg, 0.049mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h, 然后用1mL的冰水淬灭并且在真空下浓缩。将残余物用在DCM中的10%的甲醇 (5mL X 2) 萃取。将有机层浓缩并且将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺 (4.6mg, 18% 产率)。LCMS保留时间1.42min [C]。MS (E) m/z: 496.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.62 (s, 1H), 8.55-8.38 (m, 2H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.33-2.23 (m, 6H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.97-

1.83(m,2H), 1.71-1.54(m,2H), 1.44(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0545] 实施例127

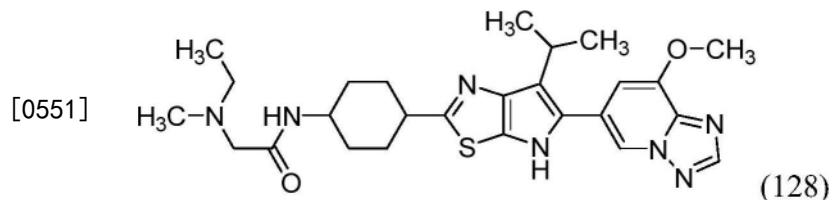
[0546] N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)甲烷磺酰胺



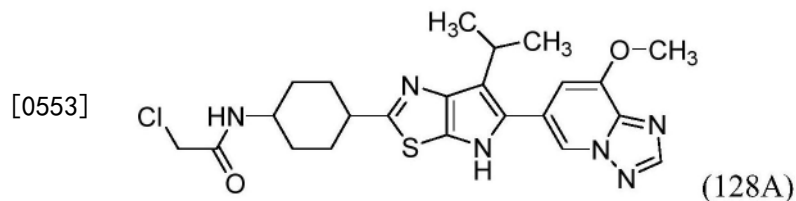
[0548] 向在DCM(5mL)中的4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-胺(20mg, 0.049mmol)中添加TEA(6.79 $\mu$ L, 0.049mmol)和甲烷磺酰氯(5.58mg, 0.049mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将反应用1mL的冰水淬灭并且将反应物料浓缩。将残余物用在DCM中的10%的甲醇(5mL X 2)萃取。将有机层浓缩并且将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡白色固体的N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)甲烷磺酰胺(3.6mg, 15%产率)。LCMS保留时间1.42min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 489.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.61(s, 1H), 8.52-8.44(m, 2H), 7.12(d, J=1.2Hz, 1H), 7.08(d, J=7.3Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 3.27-3.13(m, 2H), 2.94(s, 4H), 2.20-2.10(m, 2H), 2.07-1.96(m, 2H), 1.71-1.57(m, 2H), 1.43(d, J=6.8Hz, 7H)。

[0549] 实施例128

[0550] 反式2-(乙基(甲基)氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺



[0552] 中间体128A:氯-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺



[0554] 向反式4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-胺(100mg, 0.244mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加TEA(0.068mL, 0.487mmol)和2-氯乙酰氯(27.5mg, 0.244mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将反应物料用DCM稀释,用水洗涤,浓缩以得到呈无色液体的2-氯-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)

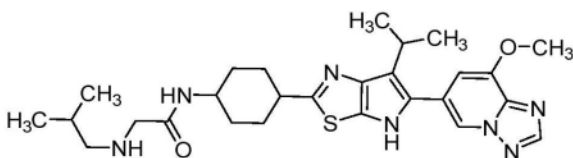
乙酰胺 (80mg, 0.164mmol, 68%)。LCMS保留时间1.26min[C]。MS (E<sup>-</sup>)m/z: 488.1 (M+H)。

[0555] 实施例128:

[0556] 向在DCM (5mL) 中的2-氯-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺 (10mg, 0.021mmol) 中添加TEA (5.72μL, 0.041mmol)、N-甲基乙胺 (3.64mg, 0.062mmol) 并且在环境温度下搅拌12h。将反应用1mL的冰水淬灭并且将反应物料浓缩。将残余物用在DCM中的10%的甲醇 (5mL X 2) 萃取。将有机层浓缩并且将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡白色固体的2-(乙基(甲基)氨基)-N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)乙酰胺 (6.3mg, 60%产率)。LCMS保留时间1.58min [C]。MS (E<sup>-</sup>)m/z: 510.1 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.62 (s, 1H), 8.55-8.41 (m, 2H), 7.75-7.54 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.18 (td, J=6.9, 13.6Hz, 1H), 3.09-2.92 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.1Hz, 3H)。

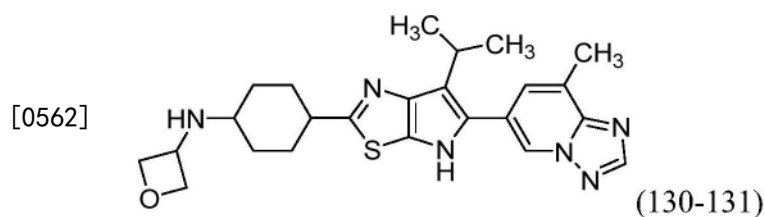
[0557] 根据实施例128中描述的通用程序制备以下实施例。

[0558] 表15

实施例编号	结构	LCMS MH <sup>+</sup>	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0559] 129		524.3	1.72	A

[0560] 实施例130和131

[0561] N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺



[0563] 如实施例65和66中所描述的使用4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮 (0.1g, 0.254mmol) 作为起始中间体来制备N-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺。

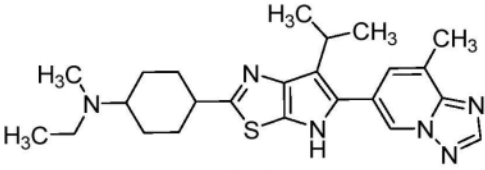
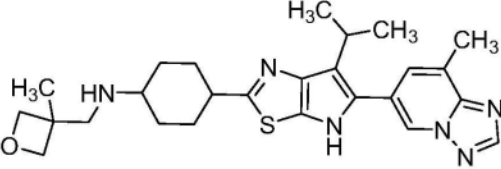
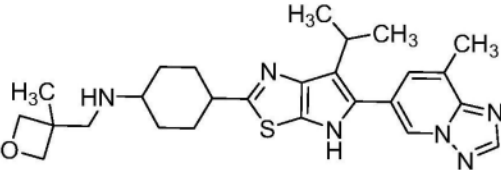
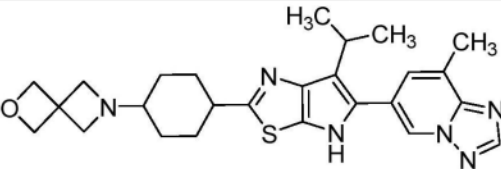
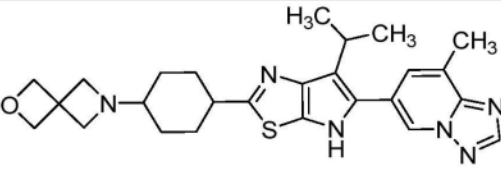
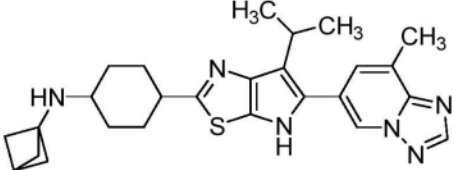
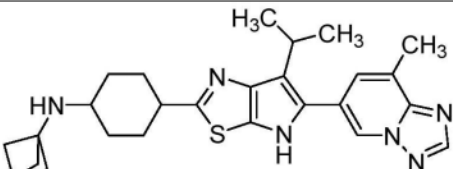
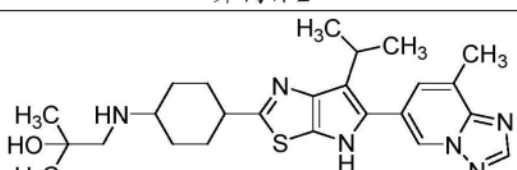
[0564] 实施例130 (异构体1): 在制备型LCMS纯化后, 将含有异构体1的级分收集并且蒸发至干以产出淡白色固体 (0.0016, 1.4%产率)。LCMS保留时间1.42min[C]。MS (E<sup>-</sup>)m/z: 451.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.56 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.75 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.56 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.17 (d, J=12.2Hz, 2H), 1.98 (br. s., 2H), 1.59 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.40 (d, J=6.8Hz, 8H)。

[0565] 实施例131 (异构体2) :在制备型LCMS纯化后,将含有异构体2的级分收集并且蒸发至干以产出淡白色固体 (0.0074,6.4%产率)。LCMS保留时间1.58min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:451.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.55(s,1H),8.70(s,1H),8.49(s,1H),7.56(s,1H),4.63(t,J=6.6Hz,2H),4.35(t,J=6.2Hz,2H),3.99-3.92(m,1H),3.22-3.06(m,3H),2.68(d,J=2.2Hz,1H),2.61(s,3H),2.07-1.97(m,2H),1.77(d,J=13.4Hz,2H),1.65-1.48(m,4H),1.42(d,J=6.8Hz,6H)。

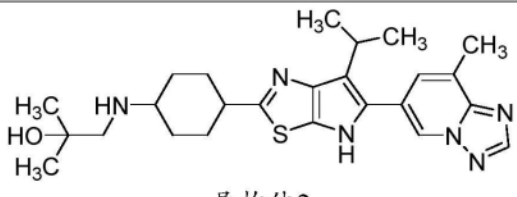
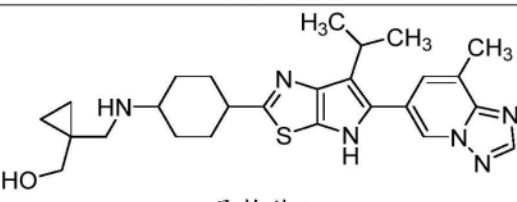
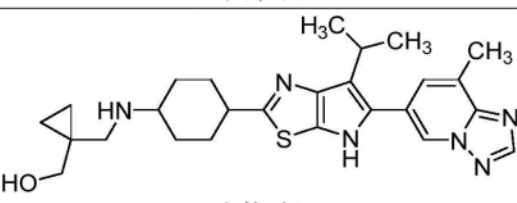
[0566] 根据实施例130和131中描述的通用程序制备以下实施例。

[0567] 表16

[0568]	实施例 编号	结构	LCMS MH <sup>+</sup>	保留时间 (min)	HPLC 方法
--------	-----------	----	-------------------------	---------------	------------

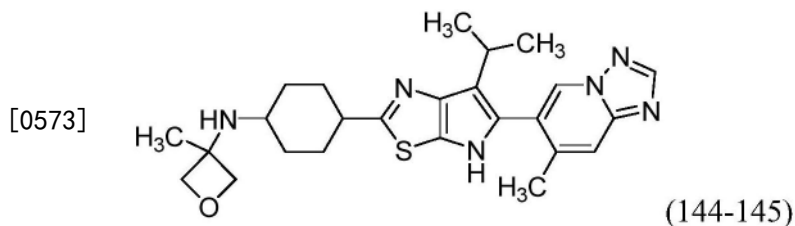
132	 <p>异构体2</p>	437.2	3.43	D
134	 <p>异构体1</p>	479.3	1.36	D
135	 <p>异构体2</p>	479.3	1.57	D
136	 <p>异构体1</p>	477.3	1.21	D
137	 <p>异构体2</p>	477.3	1.21	D
138	 <p>异构体1</p>	461.2	1.89	D
139	 <p>异构体2</p>	461.2	2.12	D
140	 <p>异构体1</p>	467.3	1.17	H

[0569]

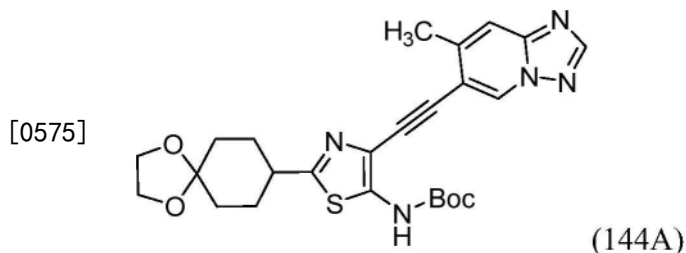
	141		467.3	1.42	D
[0570]	142		479.3	1.29	D
	143		479.3	1.41	D

[0571] 实施例144和145

[0572] N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺



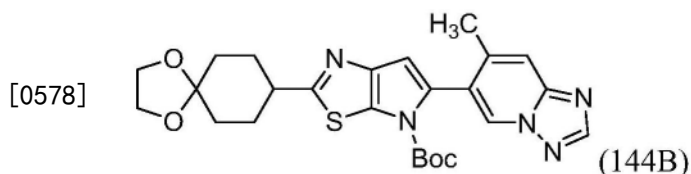
[0574] 中间体144A: (4-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯



[0576] 向(4-碘-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(4.0g, 8.58mmol)在甲苯(50mL)和DIPEA(10.00mL)中的溶液中添加三苯基膦(0.225g, 0.858mmol)和碘化铜(I)(0.163g, 0.858mmol),用氩气脱气10min。接下来,添加6-乙炔基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.753g, 11.15mmol),然后添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.33g, 0.429mmol),再次脱气5min。将所得反应混合物在45℃下加热3h。将反应物料过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤,将滤液浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用40g硅胶柱的combiflash(通过用60%EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的(4-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 4.04mmol, 47.0%产率)。LCMS保留时间3.01min[E]。MS

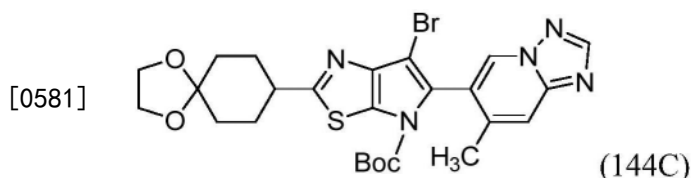
(E<sup>-</sup>)m/z: 496.2(M+H)。

[0577] 中间体144B: 5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



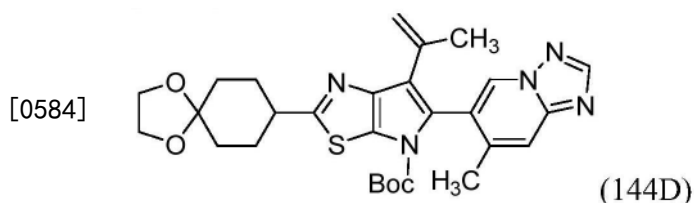
[0579] 向(4-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5g, 7.06mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中添加乙酸银(1.179g, 7.06mmol)。将所得溶液在100℃下加热45min。将反应物料通过硅藻土过滤,用EtOAc(10mL)洗涤并且将滤液浓缩以得到呈淡黄色固体的5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(2.0g, 4.04mmol, 57.1%产率)。LCMS保留时间2.91min[E]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 496.2.1(M+H)。

[0580] 中间体144C: 6-溴-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0582] 在0℃下向5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(2.0g, 4.04mmol)在DMF(50mL)中的溶液中逐滴添加在DMF(20mL)中的NBS(0.790g, 4.44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应用冰水(70ml)淬灭,搅拌10min,将所得沉淀物过滤并且干燥以得到呈淡黄色固体的6-溴-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.6g, 2.79mmol, 69.0%产率)。LCMS保留时间3.24min[E]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 576.2(M+2H)。

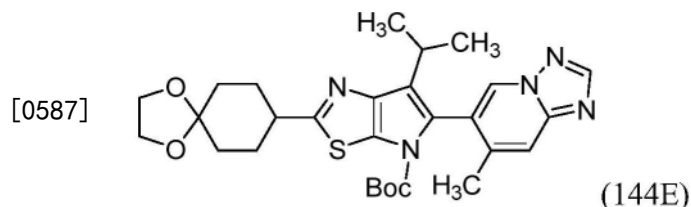
[0583] 中间体144D: 5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0585] 向6-溴-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.6g, 2.79mmol)在二噁烷(15mL)和水(1.667mL)中的溶液中添加磷酸三钾(0.970g, 5.57mmol)。将溶液脱气10min,添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.227g, 0.279mmol),并且将反应混合物再次脱气5min,然后添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.63mL, 13.93mmol)。将所得反应混合物在70℃下加热4h。将反应物料浓缩,用水(100mL)稀释并且用DCM(3X100ml)萃取。

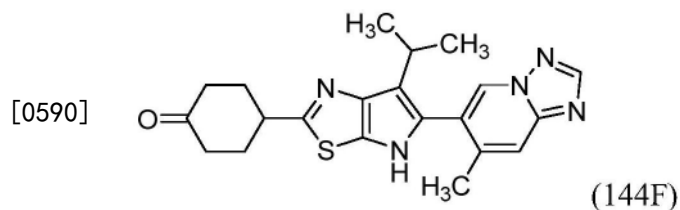
将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗品通过使用40g硅胶柱的combiflash (通过用80%EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.1g,2.054mmol,73.7%产率)。LCMS保留时间3.59min [E]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:536.2(M+H)。

[0586] 中间体144E:6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0588] 将5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.1g,2.054mmol)在甲醇(75mL)和DCM(25mL)中的溶液用氮气吹扫并且添加Pd/C(0.874g,4.11mmol)。将系统在真空下排空并且用氢气吹扫并且在氢气气氛下搅拌24h。将反应物料通过硅藻土垫塞过滤。将硅藻土垫用另外的甲醇冲洗并且将滤液浓缩至干以得到呈白色固体的6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.85g,92%)。LCMS保留时间2.22min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:538.2(M+H)。

[0589] 中间体144F:4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮



[0591] 向6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.1g,2.046mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴添加TFA(10mL,130mmol)并且在室温下搅拌12h。将反应物料用DCM(20mL)稀释并且用10%NaHCO<sub>3</sub>(20mL)洗脱。将反应物料浓缩并且与DCM和石油醚(3X20mL)共蒸馏并且在真空下干燥以得到呈黄色固体的4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(0.8g,2.033mmol,99%产率)。LCMS保留时间1.34min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:394.2(M+H)。

[0592] 以与中间体144和145类似的方式制备以下中间体:

[0593] 表17

中间体	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
144G		F	1.42	408.5
[0594] 144H		C	2.237	398.2
144I		F	1.26	393.3

[0595] 实施例144和145: N-(4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺

[0596] 向4-(6-异丙基-5-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(75mg, 0.191mmol)在THF(5mL)和DMF(5mL)中的溶液中添加3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(16.60mg, 0.191mmol),然后逐滴添加TEA(0.027mL, 0.191mmol),将所得浅黄色溶液在室温下在氮气下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(23.95mg, 0.381mmol)并且在室温下继续搅拌2h。将反应物料浓缩以去除挥发物,将粗品用DCM(30mL)稀释并且用水(25mL)洗涤。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到异构体1和异构体2。

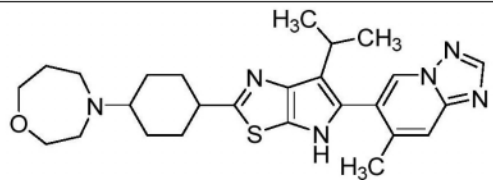
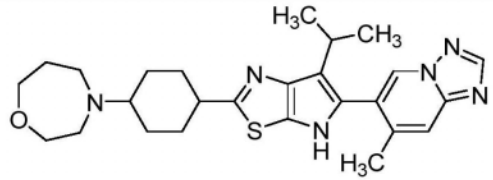
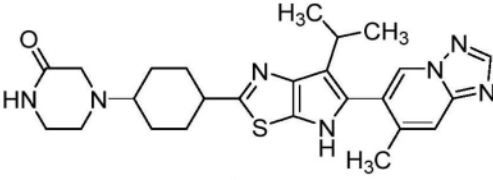
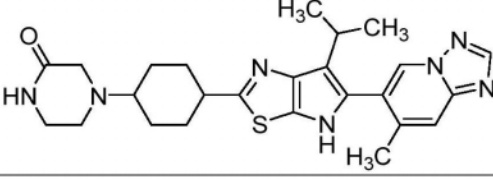
[0597] 获得呈淡黄色固体的实施例144(异构体1)(23mg, 0.048mmol, 24.93%产率)。LCMS保留时间1.38min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 465.3。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.32(s, 1H) 8.84(s, 1H) 8.49(s, 1H) 7.80(s, 1H) 4.41(d, J=5.38Hz, 2H) 4.21(d, J=5.62Hz, 2H) 2.91-2.98(m, 1H) 2.68-2.77(m, 2H) 2.57-2.65(m, 2H) 2.28(s, 3H) 2.06-2.15(m, 2H) 1.73-1.81(m, 2H) 1.58(qd, J=12.76, 2.81Hz, 2H) 1.44(s, 3H) 1.31(d, J=6.85Hz, 6H)。

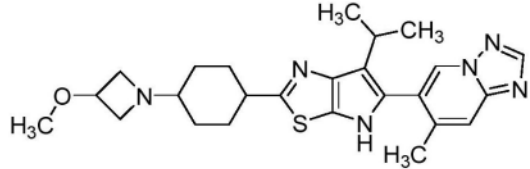
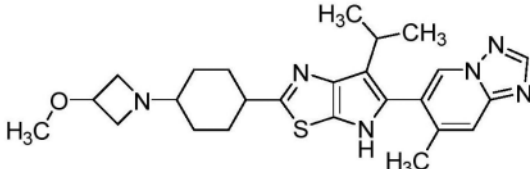
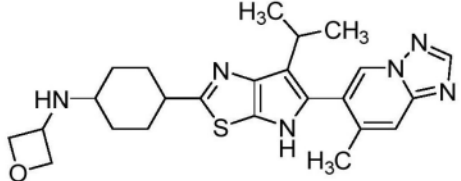
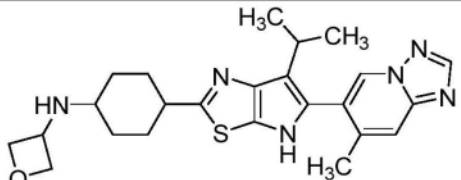
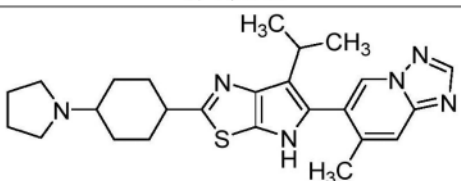
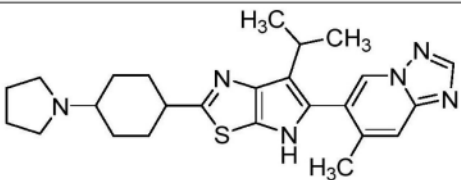
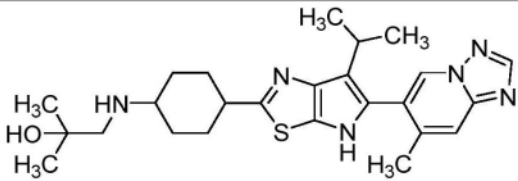
[0598] 获得呈淡黄色固体的实施例145(异构体2)。LCMS保留时间1.58min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 465.3。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.31-11.38(m, 1H) 8.86(s, 1H) 8.49(s, 1H) 7.81(s, 1H) 4.42(d, J=5.62Hz, 2H) 4.18(d, J=5.62Hz, 2H) 3.13-3.18(m, 1H) 2.79-2.86(m, 1H) 2.71-2.78(m, 1H) 2.29(s, 3H) 2.03-2.14(m, 2H) 1.78-1.88(m, 2H) 1.54-1.64(m, 2H) 1.49(br d, J=3.18Hz, 2H) 1.42(s, 3H) 1.33(d, J=6.85Hz, 6H)。

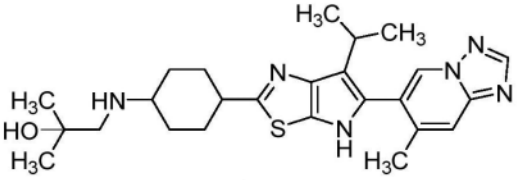
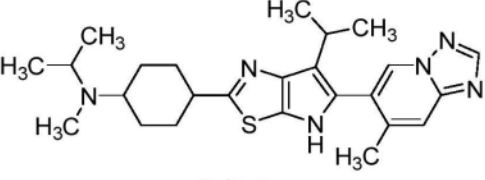
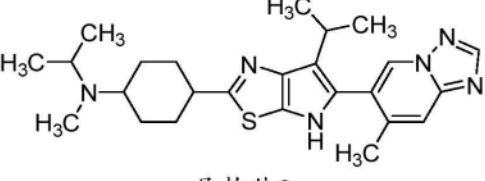
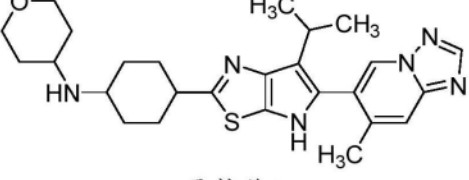
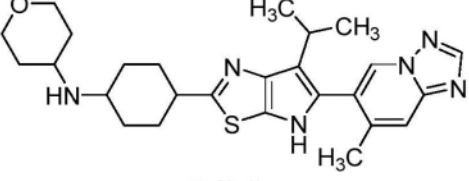
[0599] 根据实施例144和145中描述的通用程序制备以下实施例。

[0600] 表18

[0601]

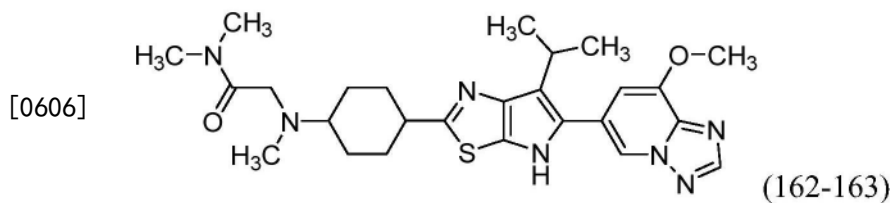
实施例 编号	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
146	 <p>异构体1</p>	A	1.31	479.3
147	 <p>异构体2</p>	A	1.43	479.3
148	 <p>异构体1</p>	A	1.29	478.3
149		A	1.47	478.3

	异构体2			
150		A	1.33	465.3
	异构体1			
151		A	1.52	465.2
	异构体2			
152		A	1.34	451.3
	异构体1			
[0602] 153		A	1.49	451.2
	异构体2			
154		A	1.17	449.2
	异构体1			
155		A	1.27	449.3
	异构体2			
156		A	1.14	467.2
	异构体1			

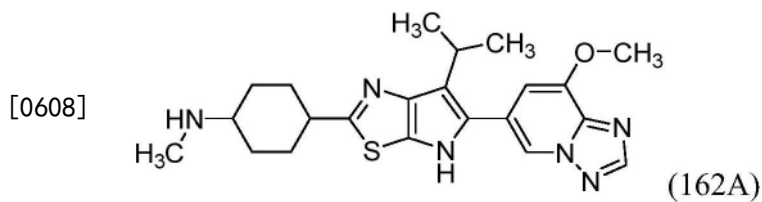
	 <p>异构体2</p>	A	1.29	467.3
	 <p>异构体1</p>	A	1.20	451.2
[0603]	 <p>异构体2</p>	A	1.24	451.3
	 <p>异构体1</p>	A	1.15	479.3
	 <p>异构体2</p>	A	1.29	479.2

[0604] 实施例162和163

[0605] 2-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)(甲基氨基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0607] 中间体162A:4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺



[0609] 向4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,

2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(200mg,0.488mmol)在THF(5mL)和DMF(5mL)中的溶液中添加在THF中的甲胺(4.88mL,9.77mmol),然后逐滴添加乙酸(2.80 $\mu$ l,0.049mmol),将所得浅黄色溶液在室温下在氮气下搅拌12h。然后在0 $^{\circ}$ C下添加氰基硼氢化钠(61.4mg,0.977mmol)并且在室温下继续搅拌2h。将反应物料浓缩以去除挥发物,将粗品用DCM(30mL)稀释并且用水(25mL)洗涤,将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到呈黄色固体的4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(250mg,0.353mmol,72.3%产率)。LCMS保留时间1.6min[C]。MS(E $^{-}$ )m/z:425.3。

[0610] 实施例162和163:2-((4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺

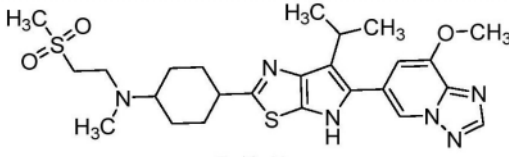
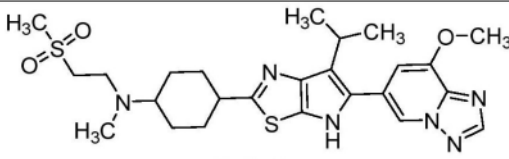
[0611] 向4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(70mg,0.165mmol)在THF(2mL)和DMF(1mL)中的溶液中添加TEA(0.046mL,0.330mmol),然后添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(20.04mg,0.165mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3 $\times$ 10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到异构体1和异构体2。

[0612] 获得呈淡黄色固体的实施例162(异构体1)(19.8mg,0.036mmol,22.01%产率)。LCMS保留时间1.30min[A]。MS(E $^{-}$ )m/z:510.2(M+H)。 $^1$ H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.62(s,1H),8.57-8.43(m,2H),7.12(s,1H),4.12-3.99(m,3H),3.24-3.14(m,2H),3.01(s,5H),2.92-2.77(m,5H),2.74(s,2H),2.22(br.s.,3H),1.92(s,1H),1.60(br.s.,3H),1.44(d,J=6.8Hz,6H)。

[0613] 获得呈淡黄色固体的实施例163(异构体2)(4.1mg,7.32 $\mu$ mol,4.44%产率)。LCMS保留时间1.44min[A]。MS(E $^{-}$ )m/z:510.2(M+H)。 $^1$ H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.61(s,1H),8.55-8.42(m,2H),7.14(d,J=1.2Hz,1H),4.07(s,3H),3.28(br.s.,1H),3.25-3.15(m,2H),3.09-2.93(m,3H),2.82(s,3H),2.55(s,2H),2.30-2.16(m,3H),2.16-2.03(m,2H),1.81(d,J=9.0Hz,3H),1.64(br.s.,2H),1.52-1.37(m,6H)。

[0614] 根据实施例162和163中描述的通用程序制备以下实施例。

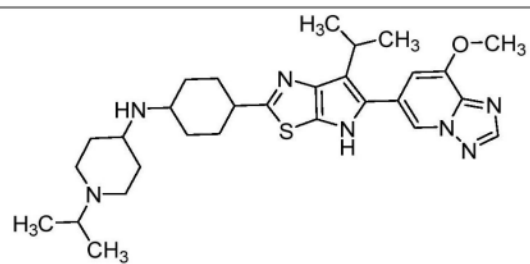
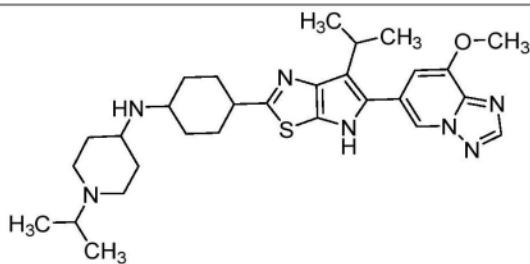
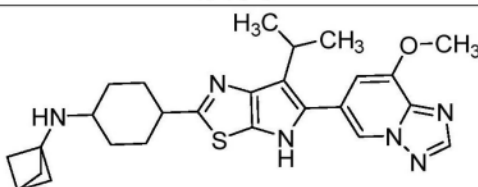
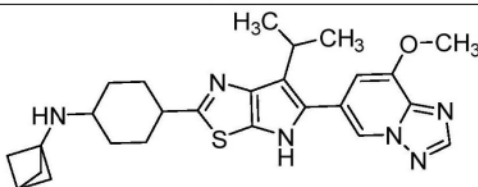
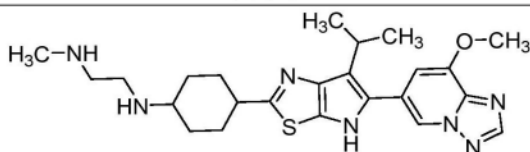
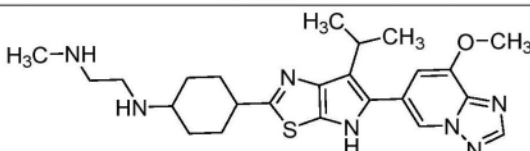
[0615] 表19

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH $^{+}$
164	 <p>异构体1</p>	A	1.56	531.3
165	 <p>异构体2</p>	A	1.71	531.2

[0616]

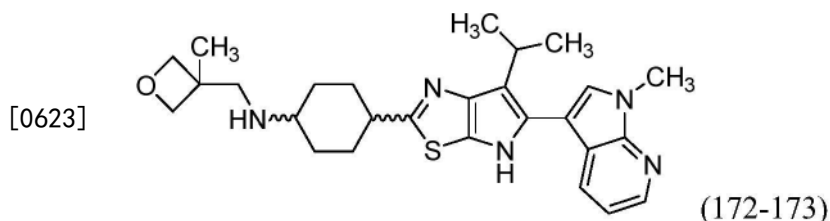
[0617] 根据中间体144和145中描述的通用程序制备以下实施例。

[0618] 表20

[0619] 实施例 编号	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
166	 <p style="text-align: center;">异构体1</p>	A	1.34	536.1
167	 <p style="text-align: center;">异构体2</p>	A	1.47	536.2
[0620] 168	 <p style="text-align: center;">异构体1</p>	A	1.83	477.2
169	 <p style="text-align: center;">异构体2</p>	A	2.06	477.3
170	 <p style="text-align: center;">异构体1</p>	A	1.34	482.3
171	 <p style="text-align: center;">异构体2</p>	A	1.33	482.2

[0621] 实施例172和173

[0622] 4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)环己-1-胺



[0624] 在0℃下向4-(6-异丙基-5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(75mg,0.191mmol)在THF(3mL)和DMF(2mL)中的溶液中添加(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲胺(19.33mg,0.191mmol),然后逐滴添加乙酸(1.094μL,0.019mmol),将所得浅黄色溶液在室温下在氮气下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(24.01mg,0.382mmol)并且在室温下继续搅拌2h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥。

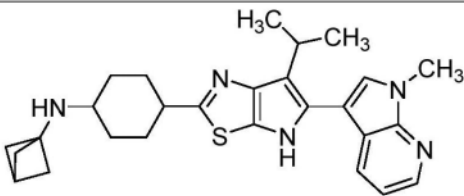
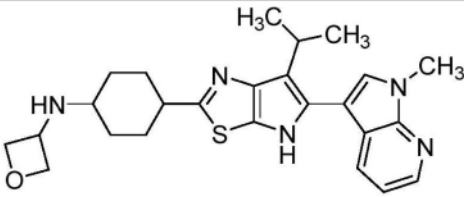
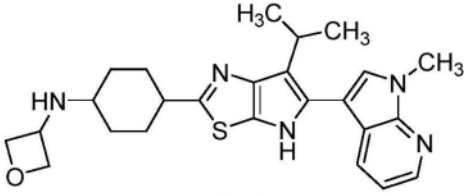
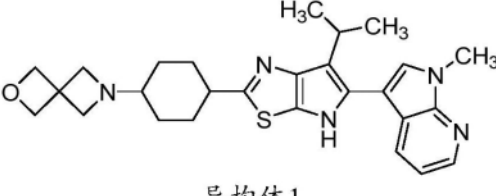
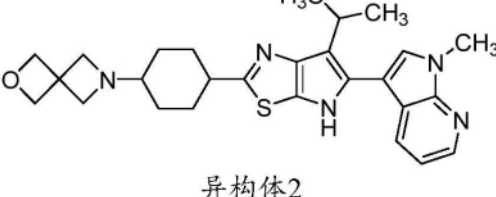
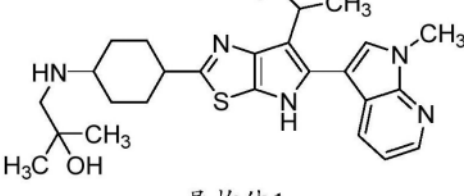
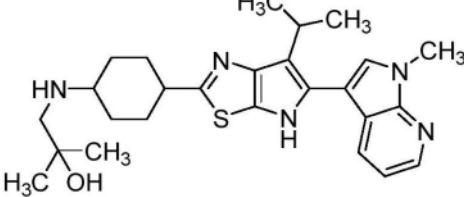
[0625] 获得呈淡黄色固体的实施例172(异构体1)(2.7mg,5.42μmol,2.84%产率)。LCMS保留时间1.48min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:478.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.16(s,1H),8.39-8.28(m,1H),8.00-7.97(m,1H),7.60(s,1H),7.18(dd,J=8.1,4.6Hz,1H),4.43(d,J=6.4Hz,2H),4.28(d,J=6.4Hz,2H),3.91(d,J=3.4Hz,4H),3.23(br.s.,3H),3.13-3.00(m,3H),2.23(br.s.,3H),1.69-1.46(m,4H),1.43-1.32(m,6H)。

[0626] 获得呈淡黄色固体的呈淡黄色固体的实施例173(异构体2)(3.0mg,5.69μmol,2.98%产率)。LCMS保留时间1.53min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:478.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.17(s,1H),8.34(d,J=4.4Hz,1H),7.98(d,J=7.8Hz,1H),7.60(s,2H),7.18(dd,J=7.7,4.5Hz,1H),4.38(d,J=6.1Hz,2H),4.28-4.13(m,2H),3.96-3.86(m,3H),3.18-3.02(m,2H),2.90(s,1H),2.74(s,1H),2.28(br.s.,2H),2.08(br.s.,1H),2.02(s,1H),1.92(s,2H),1.89-1.79(m,2H),1.74(d,J=12.0Hz,2H),1.40(d,J=6.8Hz,6H)。

[0627] 根据实施例172和173中描述的通用程序制备以下实施例。

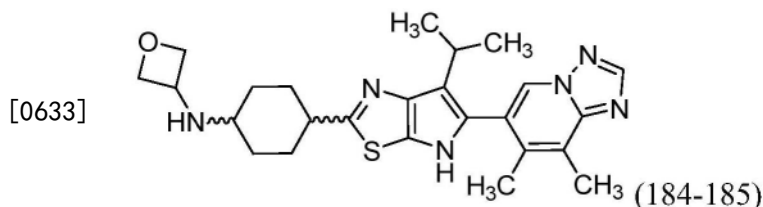
[0628] 表21

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
174	<p>异构体1</p>	A	1.47	436.2
[0629] 175	<p>异构体2</p>	A	1.56	436.1
176	<p>异构体1</p>	A	2.26	460.2

	 <p>异构体2</p>	A	2.04	460.1
	 <p>异构体1</p>	A	1.59	450.2
	 <p>异构体2</p>	A	1.73	450.1
[0630]	 <p>异构体1</p>	A	1.52	476.2
	 <p>异构体2</p>	A	1.65	476.1
	 <p>异构体1</p>	A	1.57	466.3
	 <p>异构体2</p>	A	1.44	466.2

[0631] 实施例184和185

[0632] N-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺



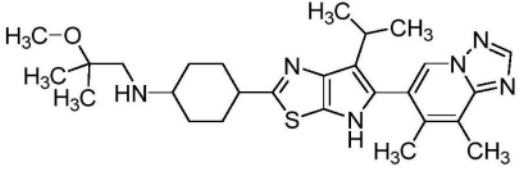
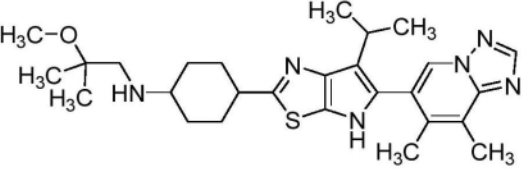
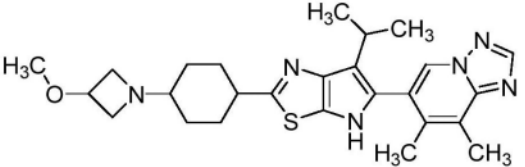
[0634] 在0℃下向4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(50mg,0.123mmol)和氧杂环丁烷-3-胺(90mg,1.227mmol)在DMF(1mL)和THF(1mL)的混合物中的溶液中添加AcOH(7.02μL,0.123mmol)并且在室温下搅拌过夜。在0℃下将氰基硼氢化钠(15.42mg,0.245mmol)添加到反应混合物中并且在室温下继续搅拌2h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥。

[0635] 实施例184(异构体1):(9.9mg,0.021mmol,17.19%产率)。LCMS保留时间1.348min [A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:465.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.30(s,1H),8.72(s,1H),8.46(s,1H),4.65(t,J=6.7Hz,2H),4.35(t,J=6.1Hz,2H),4.07-3.96(m,1H),2.95(tt,J=11.9,3.6Hz,2H),2.76-2.66(m,2H),2.57(s,3H),2.18(s,3H),2.15-2.04(m,2H),1.86(d,J=11.0Hz,2H),1.63-1.42(m,2H),1.41-1.12(m,7H),1.12-0.97(m,1H)。

[0636] 实施例185(异构体2):(9.1mg,0.018mmol,14.64%产率)。LCMS保留时间1.514min [A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:465.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.37(s,1H),8.72(d,J=8.8Hz,1H),8.47(d,J=0.7Hz,1H),4.68-4.59(m,2H),4.55(d,J=4.9Hz,2H),3.63(qd,J=11.5,5.4Hz,1H),3.25-3.18(m,1H),2.97-2.86(m,1H),2.79-2.68(m,1H),2.65-2.55(m,3H),2.40-2.32(m,1H),2.19(s,3H),1.9(d,J=9.3Hz,1H),1.93-1.82(m,3H),1.82-1.59(m,2H),1.34(d,J=6.8Hz,6H),1.17(t,J=7.2Hz,2H)。

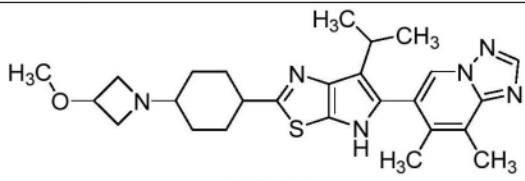
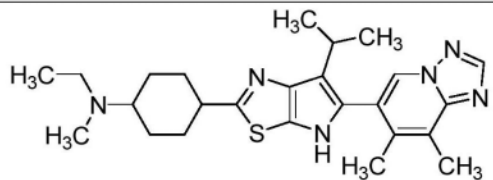
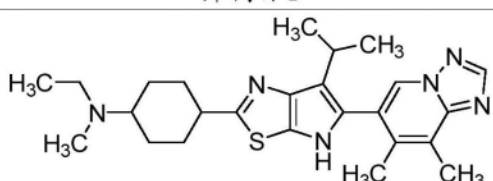
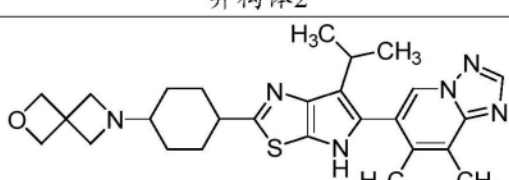
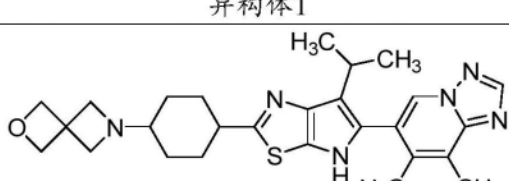


[0637] 根据实施例184和185中描述的通用程序制备以下实施例。

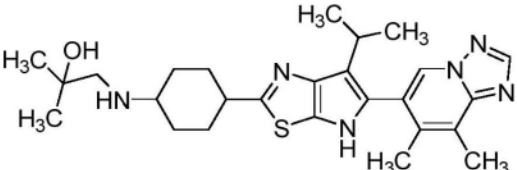
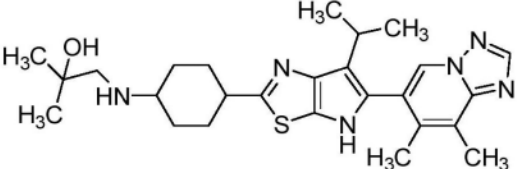
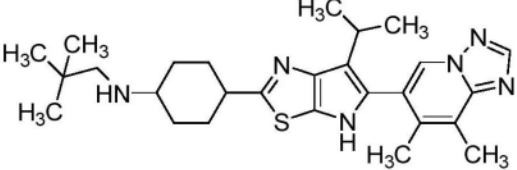
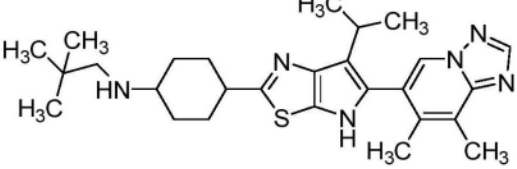
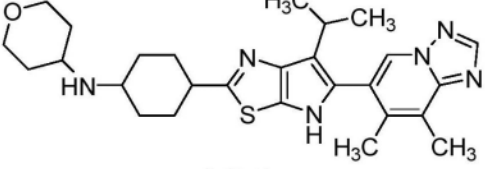
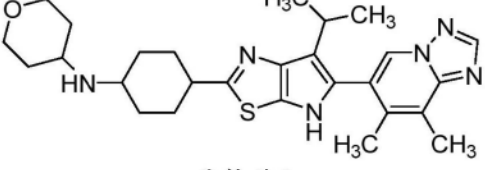
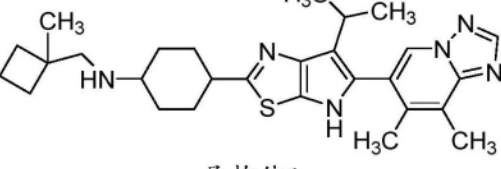
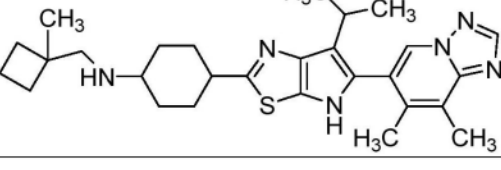
[0638] 表22A

实施例 编号	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
186	 <p>异构体1</p>	A	1.351	495.3
187	 <p>异构体2</p>	A	1.518	495.3
188		A	1.337	479.3

[0639]

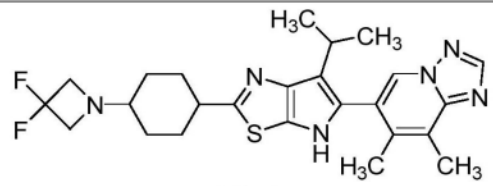
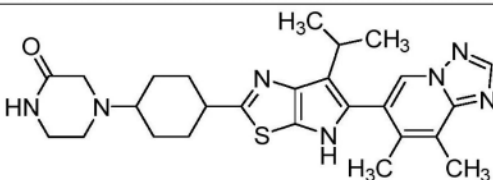
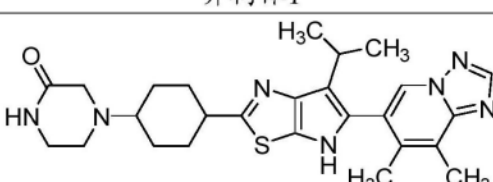
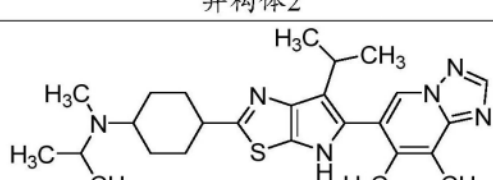




[0640]

	异构体1			
189		A	1.542	479.3
	异构体2			
190		A	1.168	451.3
	异构体1			
191		A	1.267	451.3
	异构体2			
192		A	1.258	491.3
	异构体1			
193		A	1.428	491.3
	异构体2			
194		A	1.181	451.3
	异构体1			
195		A	1.288	451.3
	异构体2			

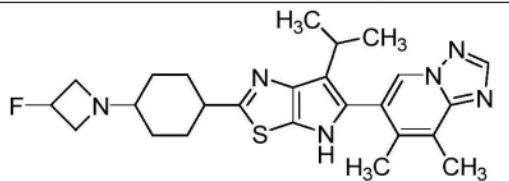
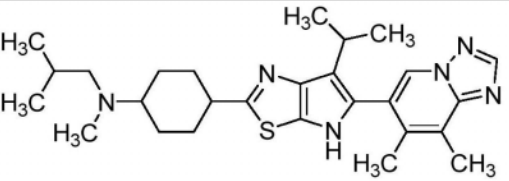
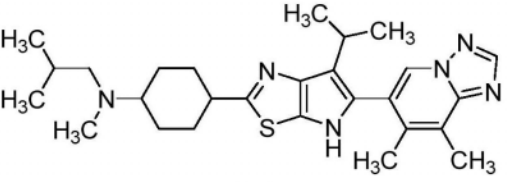
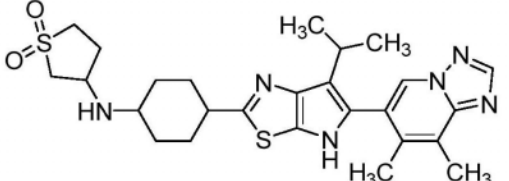
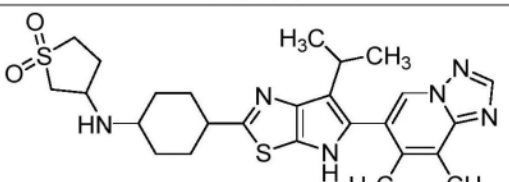
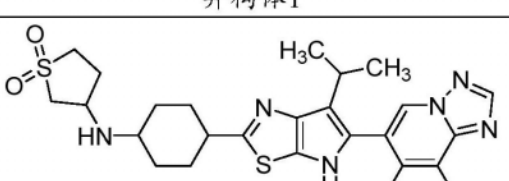

196	 <p>异构体1</p>	A	1.156	481.3
197	 <p>异构体2</p>	A	1.228	481.3
198	 <p>异构体1</p>	A	1.439	479.3
199	 <p>异构体2</p>	A	1.668	479.3
200	 <p>异构体1</p>	A	1.173	493.3
201	 <p>异构体2</p>	A	1.3	493.3
202	 <p>异构体1</p>	A	1.276	493.3
203		A	1.505	493.3

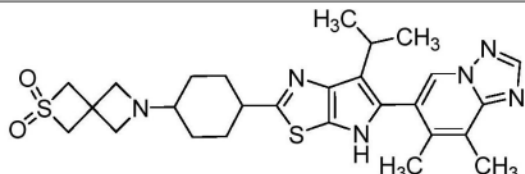
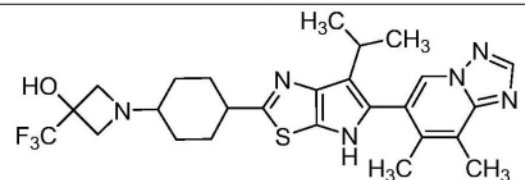
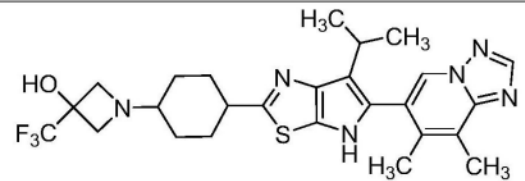
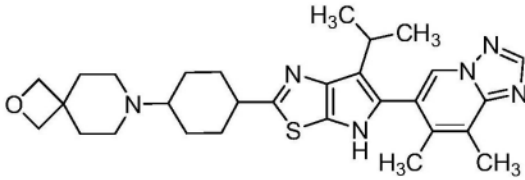
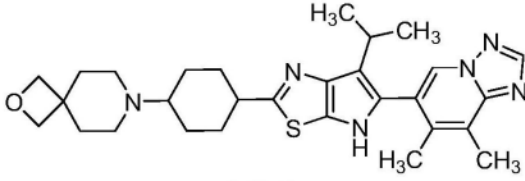
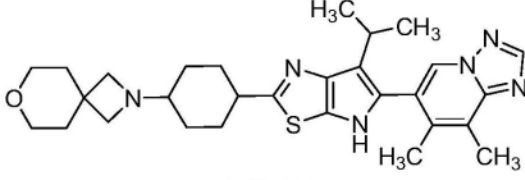
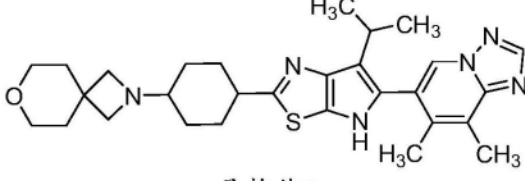
[0641]

		异构体2			
212		A	1.579	479.3	
		异构体1			
213		A	1.838	479.3	
		异构体2			
214		A	1.623	541.3	
		异构体1			
[0642] 215		A	1.849	541.3	
		异构体2			
216		A	1.353	449.3	
		异构体1			
217		A	1.272	449.3	
		异构体2			
218		A	1.969	485.3	
		异构体1			

219	 <p>异构体2</p>	A	2.215	485.3
220	 <p>异构体1</p>	A	1.409	492.3
221	 <p>异构体2</p>	A	1.583	492.3
222	 <p>异构体1</p>	A	1.398	465.3
223	 <p>异构体2</p>	A	1.436	465.3
224	 <p>异构体1</p>	A	1.231	465.3
225	 <p>异构体2</p>	A	1.334	465.3
226		A	1.720	467.3

[0643]

	异构体1			
227		A	2.015	467.3
	异构体2			
228		A	1.921	479.3
	异构体1			
229		A	1.917	479.3
	异构体2			
[0644] 230		C	2.462	527.2
	外消旋体			
231		C	2.059	527.2
	异构体1			
232		C	2.024	527.2
	异构体2			
233		C	2.097	539.2
	异构体1			

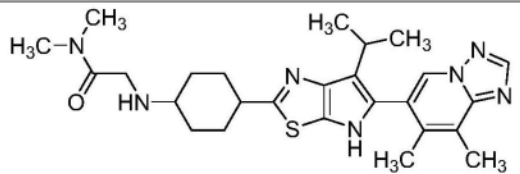
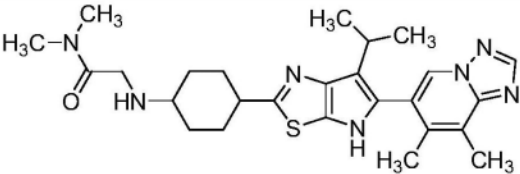
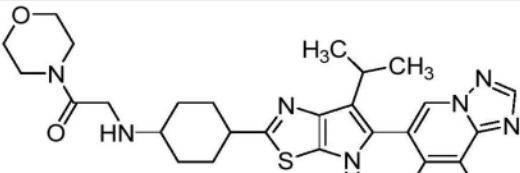
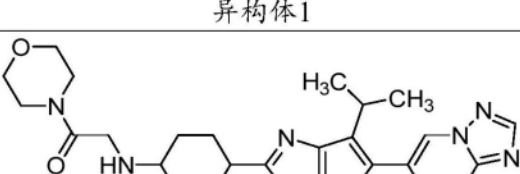
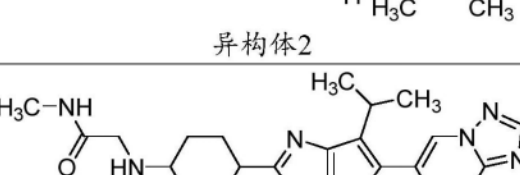
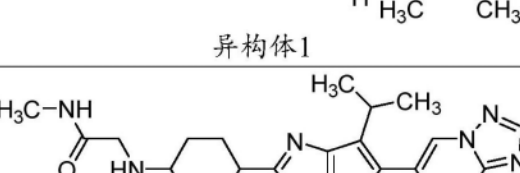
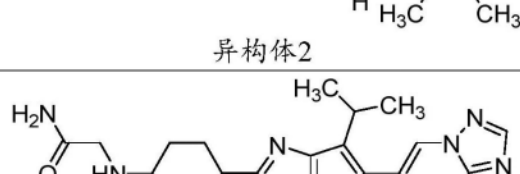
234		C	2.056	539.2
	异构体2			
235		A	1.768	533.3
	异构体1			
236		A	2.032	533.2
	异构体2			
[0645] 237		C	1.916	519.2
	异构体1			
238		C	2.080	519.2
	异构体2			
239		C	1.818	519.2
	异构体1			
240		C	2.012	519.2
	异构体2			

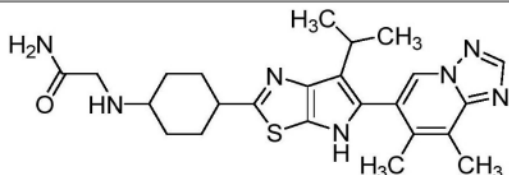
[0646] 表22B

[0647] 根据中间体162中描述的通用程序制备以下实施例。

[0648]

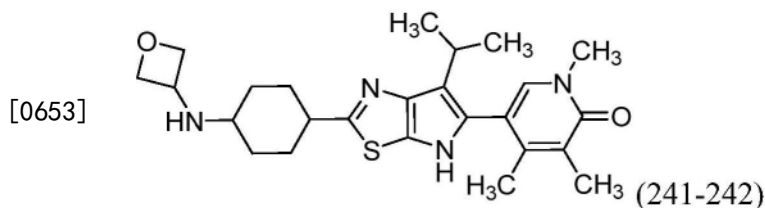
实施例 编号	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
-----------	----	------------	---------------	-------------------------

204	 <p>异构体1</p>	A	1.2	494.3
205	 <p>异构体2</p>	A	1.35	494.3
206	 <p>异构体1</p>	A	1.224	536.3
[0649] 207	 <p>异构体2</p>	A	1.381	536.3
208	 <p>异构体1</p>	A	1.244	480.3
209	 <p>异构体2</p>	A	1.152	480.3
210	 <p>异构体1</p>	A	1.417	466.2

[0650]	211	 异构体2	A	1.267	466.2
--------	-----	---	---	-------	-------

[0651] 实施例241和242

[0652] 5-(6-异丙基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮



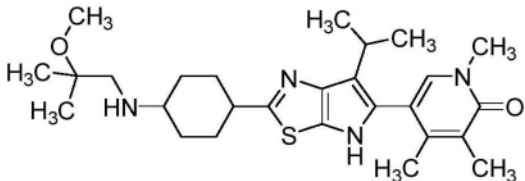
[0654] 在0℃下向5-(6-异丙基-2-(4-氧代环己基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(50mg, 0.126mmol)和氧杂环丁烷-3-胺(92mg, 1.258mmol)在DMF(1mL)和THF(1mL)的混合物中的溶液中添加AcOH(7.20μL, 0.126mmol)并且在室温下搅拌过夜。在0℃下将氰基硼氢化钠(15.42mg, 0.245mmol)添加到反应混合物中并且在室温下继续搅拌2h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后, 将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥。

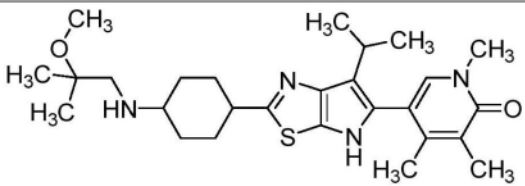
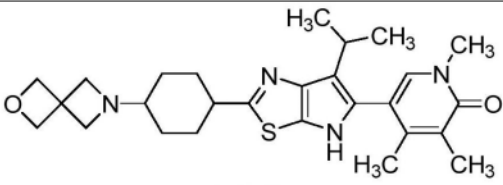
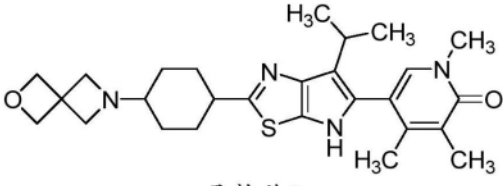
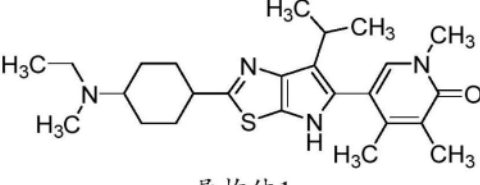
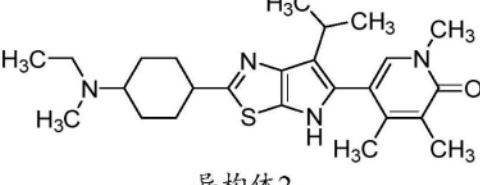
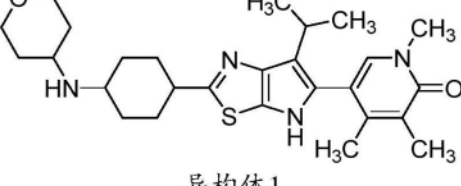
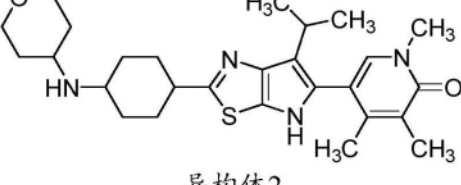
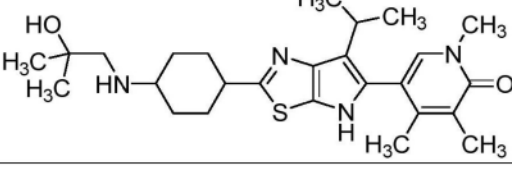
[0655] 实施例241(异构体1): (13.6mg, 0.028mmol, 22.29%产率)。LCMS保留时间1.523min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 455.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.02(s, 1H), 7.52(s, 1H), 4.64(t, J=6.6Hz, 2H), 4.34(t, J=6.4Hz, 2H), 4.06-3.94(m, 1H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.46(s, 3H), 2.98-2.87(m, 2H), 2.74-2.68(m, 1H), 2.18-1.97(m, 6H), 1.93(s, 2H), 1.85(d, J=10.3Hz, 2H), 1.61-1.45(m, 2H), 1.36-1.08(m, 8H)。

[0656] 实施例242(异构体2): (7.8mg, 0.016mmol, 12.89%产率)。LCMS保留时间1.702min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 455.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.03(s, 1H), 7.53(s, 1H), 4.64(t, J=6.6Hz, 2H), 4.35(t, J=6.2Hz, 2H), 3.97(br. s., 1H), 3.46(s, 3H), 3.12-3.05(m, 2H), 2.79-2.64(m, 2H), 2.13-1.86(m, 8H), 1.85-1.69(m, 2H), 1.57(d, J=4.6Hz, 4H), 1.37-1.24(m, 6H)。

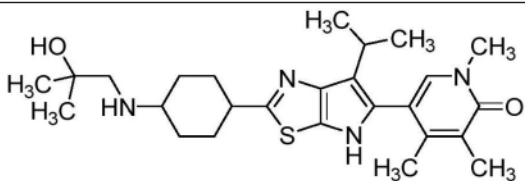
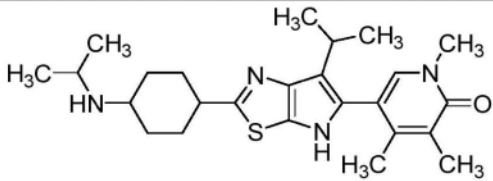
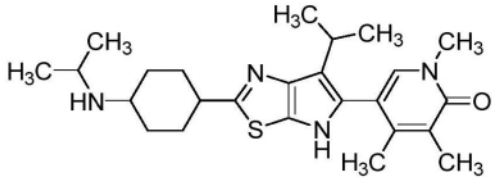
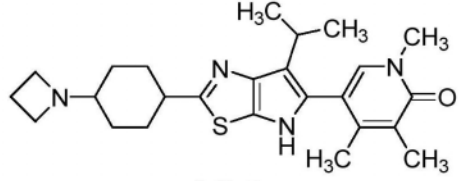
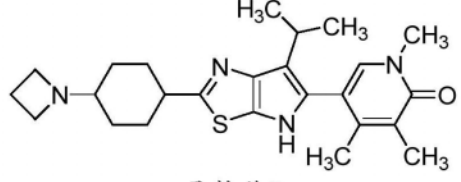
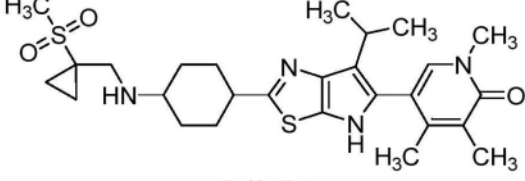
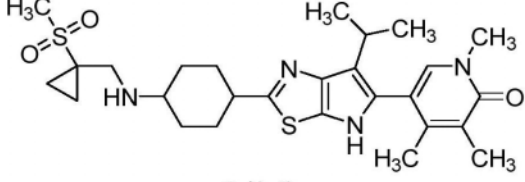
[0657] 根据实施例241和242中描述的通用程序制备以下实施例。

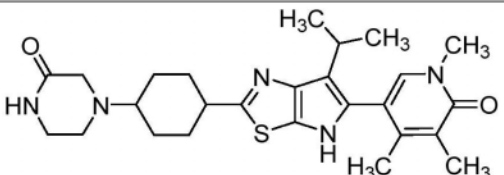
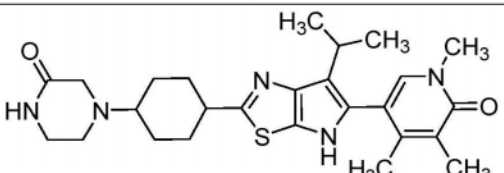
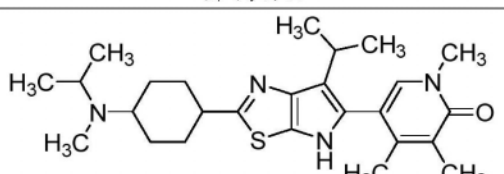
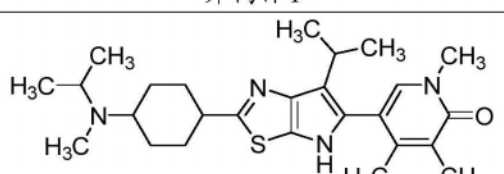
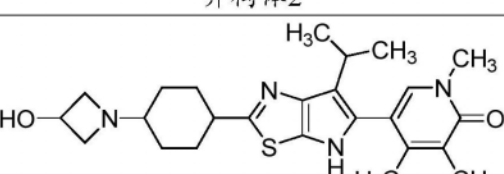
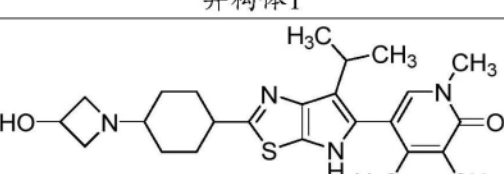


[0658] 表23

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0659] 243	 异构体1	A	1.434	485.3

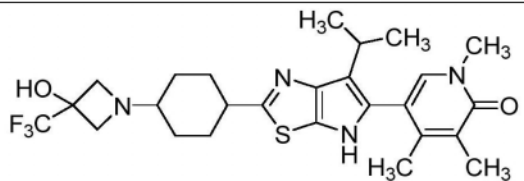
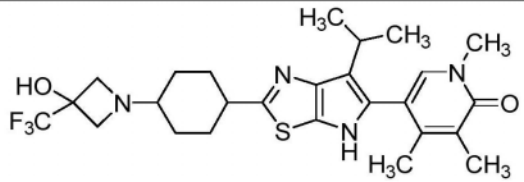
244	 <p>异构体2</p>	A	1.606	485.3
245	 <p>异构体1</p>	A	1.421	481.3
246	 <p>异构体2</p>	A	1.61	481.3
247	 <p>异构体1</p>	A	1.26	441.3
248	 <p>异构体2</p>	A	1.372	441.3
249	 <p>异构体1</p>	A	1.268	483.3
250	 <p>异构体2</p>	A	1.756	483.3
251		A	1.232	471.3

[0660]

	异构体1			
252		A	1.382	471.3
	异构体2			
253		A	1.269	441.3
	异构体1			
254		A	1.404	441.3
	异构体2			
[0661] 255		A	1.200	439.3
	异构体1			
256		A	1.296	439.2
	异构体2			
257		A	1.521	531.2
	异构体1			
258		A	1.743	531.2
	异构体2			

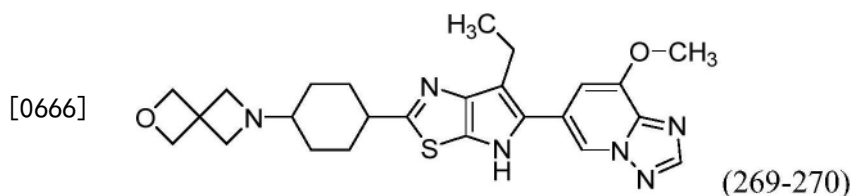
259	 <p>异构体1</p>	A	1.317	482.2
260	 <p>异构体2</p>	A	1.490	482.2
261	 <p>异构体1</p>	A	1.285	455.3
262	 <p>异构体2</p>	A	1.409	455.3
263	 <p>异构体1</p>	A	1.153	455.3
264	 <p>异构体2</p>	A	1.278	455.2
265	 <p>异构体1</p>	A	1.598	457.3
266		A	1.878	457.2

[0662]

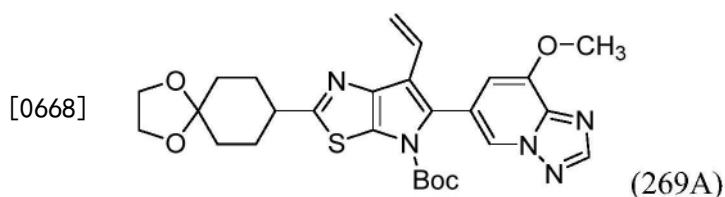
	异构体2			
[0663]		A	1.698	523.3
	异构体1			
		A	1.977	523.2
	异构体2			

[0664] 实施例269和270

[0665] 6-(4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

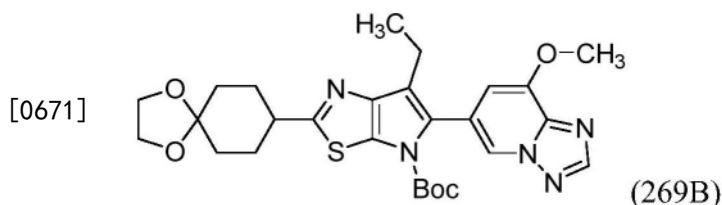


[0667] 中间体269A:5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-6-乙烯基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



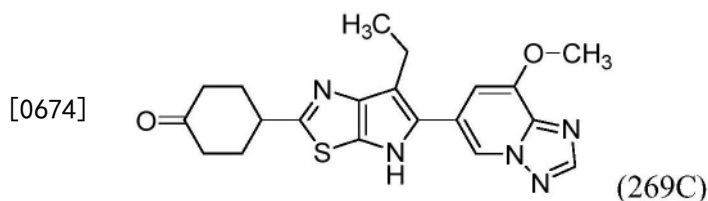
[0669] 向6-溴-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(220mg,0.373mmol)在二噁烷(10mL)和水(2.500mL)中的溶液中添加乙烯基硼酸(34.8mg,0.484mmol)和磷酸三钾(237mg,1.118mmol)。将溶液用氩气脱气10min并且添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(30.4mg,0.037mmol)。将所得反应混合物在90℃下加热12h。将反应物料浓缩,用水(100mL)稀释并且用DCM(3X100mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗品通过使用40g硅胶柱的Combiflash(通过用40%EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-6-乙烯基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.18g,90%产率)。LCMS保留时间3.35min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:538.2(M+H)。

[0670] 中间体269B:6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0672] 将5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-6-乙烯基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.18g,0.335mmol)在THF(10mL)、甲醇(2.5mL)中的溶液用氮气吹扫并且添加Pd-C(0.036g,0.335mmol)。将系统在真空下排空并且用氢气吹扫并且允许在氢气气氛下搅拌24h。将反应物料通过硅藻土垫塞过滤以得到呈黄色固体的6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.15g,83%)。LCMS保留时间1.48min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:540.2(M+H)。

[0673] 中间体269C:4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮



[0675] 向6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(120mg,0.222mmol)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加TFA(5mL)并且在室温下搅拌12h。将反应物料浓缩以得到呈黄色固体的4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(80mg,91%)。LCMS保留时间2.31min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:396.2(M+H)。

[0676] 实施例269和270:6-(4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

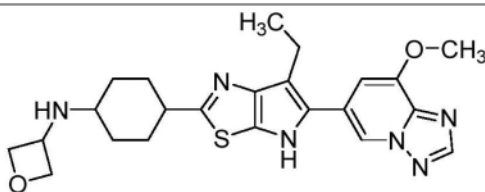
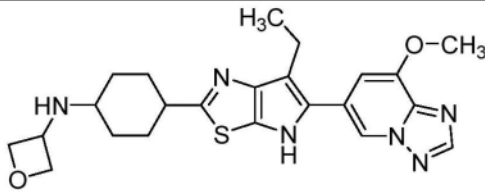
[0677] 向4-(6-乙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(100mg,0.253mmol)在THF(5mL)、DMF(5.00mL)中的溶液中添加乙酸(0.014mL,0.253mmol),然后添加2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(376mg,3.79mmol)并且在环境温度下搅拌12h。将反应混合物浓缩以去除DMF和THF并且将获得的残余物吸收在3mL的干甲醇中并且在氮气气氛下冷却至-78℃。一次性添加NaCNBH<sub>4</sub>(79mg,1.264mmol)。将反应在相同温度(-78℃)下继续3h,然后经1h达到0℃。将反应用10mL的冰水淬灭并且浓缩。将残余物用在DCM中的10%的甲醇(10mL X 2)萃取。将有机层浓缩并且将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥。

[0678] 获得呈淡黄色固体的实施例269(异构体1)(3mg,2.3%)。LCMS保留时间1.12min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:479.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.68(s,1H),8.53(d,J=1.5Hz,1H),8.50-8.44(m,1H),7.17(d,J=1.2Hz,1H),4.61(s,4H),4.06(s,3H),2.95-2.80(m,4H),2.15-2.07(m,2H),1.91(s,1H),1.85-1.77(m,2H),1.57-1.41(m,2H),1.36-1.28(m,3H),1.15-0.97(m,3H)。

[0679] 获得呈淡黄色固体的实施例270(异构体2)(2.5mg,1.9%)。LCMS保留时间1.02min [A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:479.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.69(s,1H),8.53(d,J=1.5Hz,1H),8.47(s,1H),7.18(d,J=1.2Hz,1H),4.62(s,4H),4.10-4.01(m,4H),3.30-3.21(m,4H),3.08-3.00(m,1H),2.90-2.79(m,4H),2.74(s,1H),2.29-2.14(m,1H),1.97-1.84(m,3H),1.81-1.63(m,3H),1.61-1.41(m,4H),1.37-1.29(m,3H),1.17-1.06(m,3H)。

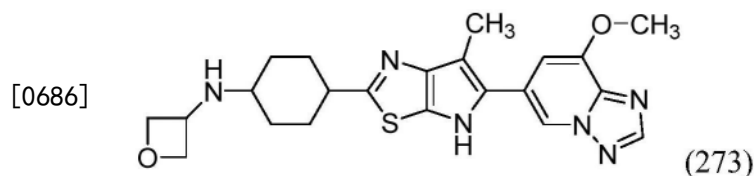
[0680] 根据实施例269和270中描述的通用程序制备以下实施例。

[0681] 表24

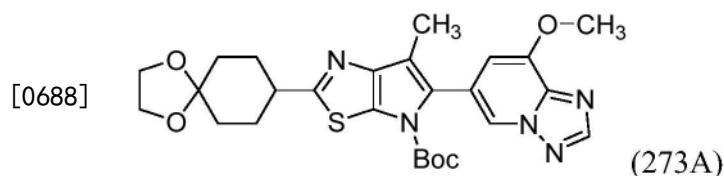
[0682]	实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
	271		A	1.19	453.3
[0683]		异构体1			
	272		A	1.02	453.2
		异构体2			

[0684] 实施例273

[0685] N-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺



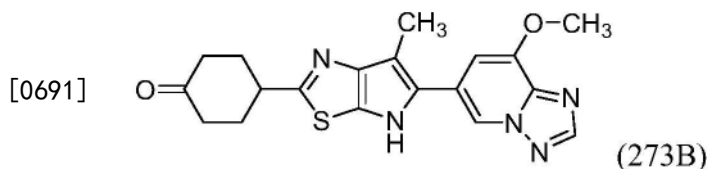
[0687] 中间体273A:5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0689] 向6-溴-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(600mg,1.016mmol)在THF(30mL)和水(7.5mL)中的溶液中添加甲基硼酸(304mg,5.08mmol)、磷酸三钾(702mg,3.05mmol)。将溶液用氩气脱气10min并且添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)(80mg,0.102mmol)。将所得反应混合物在70℃下加热12h。将反应物料浓缩,用水(100mL)稀释并且用DCM(3X100mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗品通过使用40g硅胶柱的combiflash(通过用40%EtOAc/石油醚洗

脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.35g,65%产率)。LCMS保留时间2.78min[C]。MS(E-)m/z:526.2(M+H)。

[0690] 中间体273B:4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮



[0692] 向5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(350mg,1.142mmol)在DCM(10.00mL)中的溶液中添加TFA(10mL)并且在室温下搅拌12h。将反应物料浓缩以得到呈黄色固体的4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(250mg,58%)。LCMS保留时间1.64min[C]。MS(E-)m/z:382.2(M+H)。

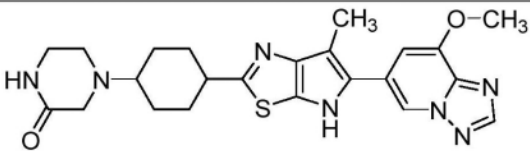
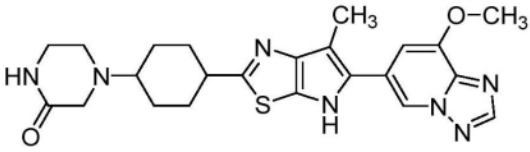
[0693] 实施例273:N-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺

[0694] 向4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)环己-1-酮(80mg,0.210mmol)在THF(2mL)和DMF(2.00mL)中的溶液中添加乙酸(0.012mL,0.210mmol),然后添加氧杂环丁烷-3-胺(0.012mL,0.210mmol)并且将溶液在环境温度下搅拌12h。添加NaCNBH<sub>3</sub>(13.18mg,0.210mmol)并且将反应在室温下继续1h。将反应用10mL水淬灭并且用在DCM中的10%的甲醇(10mL X 2)萃取。将有机层浓缩。将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的实施例273(异构体1:3.5mg,3.7%)和呈淡黄色固体的实施例273(异构体2:3.5mg,3.7%)。

[0695] 实施例273(异构体1):LCMS保留时间1.20min[A]。MS(E-)m/z:439.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.72(s,1H),8.59(d,J=1.2Hz,1H),8.46(s,1H),7.23(d,J=1.2Hz,1H),4.64(t,J=6.5Hz,2H),4.32(t,J=6.2Hz,2H),4.07(s,3H),3.98(quin,J=6.8Hz,1H),2.97-2.90(m,1H),2.47-2.36(m,4H),2.16-2.04(m,2H),1.91(s,2H),1.88-1.78(m,2H),1.61-1.45(m,2H),1.27-1.11(m,2H)。

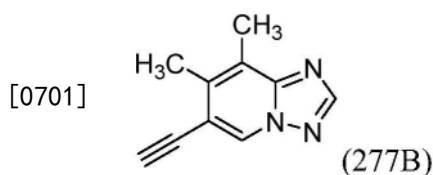
[0696] 根据实施例273中描述的通用程序制备以下实施例。

[0697] 表25

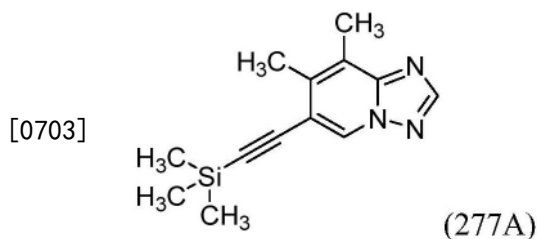
实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0698] 275	 <p>异构体1</p>	A	1.19	466.1
276	 <p>异构体2</p>	A	1.02	466.2

[0699] 中间体277B

[0700] 6-乙炔基-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0702] 中间体277A: 7,8-二甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



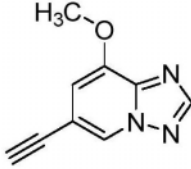
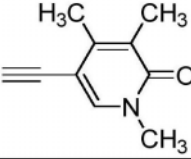
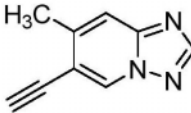
[0704] 向6-溴-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (15g, 66.3mmol) 在TEA (100mL) 中的溶液中添加碘化铜(I) (1.264g, 6.63mmol), 用氩气脱气10min。然后添加双(三苯基膦)二氯化钯(II) (3.26g, 4.64mmol), 然后添加三甲基甲硅烷基乙炔 (13.03g, 133mmol)。将所得反应混合物在80℃下加热12h。将反应物料通过硅藻土床过滤, 用乙酸乙酯 (200mL) 洗涤。将滤液用水 (250mL) 稀释并且用乙酸乙酯 (2X200mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩以得到呈棕色油状物的7,8-二甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (16g, 55.9mmol, 84%产率)。LCMS 1.90min[F]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 244.2 (M+H)。

[0705] 中间体277B: 6-乙炔基-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0706] 向7,8-二甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (16g, 65.7mmol) 在甲醇 (150mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (18.17g, 131mmol), 在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩, 用水 (150mL) 稀释并且用DCM (3X250mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗品通过使用120g硅胶柱的CombiFlash (通过用75% EtOAc/石油醚洗脱) 纯化。在级分浓缩后, 收集呈白色固体的6-乙炔基-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (7.2g, 42.1mmol, 64.0%产率)。LCMS 1.81min[C]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 172.2 (M+H)。

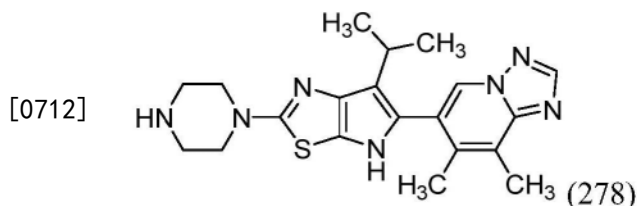
[0707] 根据中间体277B中描述的通用程序制备以下中间体。

[0708] 表26

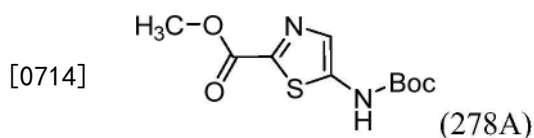
中间体	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
277 C		F	0.46	174.2
277 D		F	0.95	162.3
277 E		F	0.99	158.2

[0710] 实施例278

[0711] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

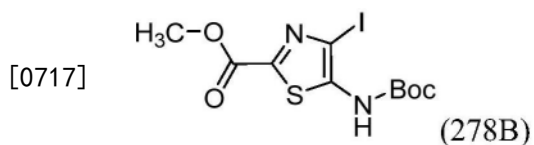


[0713] 中间体278A:5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-甲酸甲酯



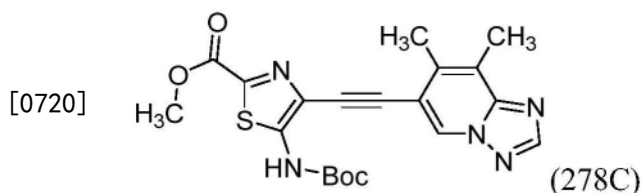
[0715] 向(2-溴噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(10g, 35.8mmol)在甲醇(75mL)和DMF(75mL)中的溶液中添加DPPF(3.97g, 7.16mmol)和Pd0Ac<sub>2</sub>(0.804g, 3.58mmol)。将溶液用氩气脱气10min。将反应物料用CO气体饱和,然后添加TEA(19.97mL, 143mmol),然后将混合物在10kg/cm<sup>2</sup>压力的CO的存在下在80℃下搅拌7h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于DCM(100mL)中,用水(2X100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗化合物。将粗品通过使用120g硅胶柱的ISCO(将化合物用在石油醚中的35%乙酸乙酯洗脱)纯化,将级分收集并且浓缩以得到呈灰白色固体的5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-甲酸甲酯(7.5g, 29.0mmol, 81%产率)。LCMS保留时间2.10min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 259.1(M+H)。

[0716] 中间体278B:5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-碘噻唑-2-甲酸甲酯



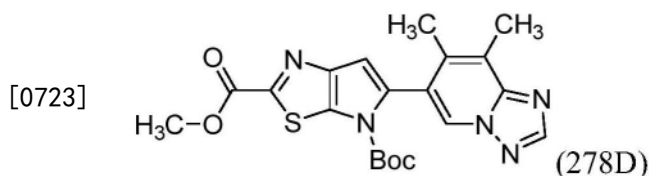
[0718] 在0℃下向5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-甲酸甲酯(7.5g, 29.0mmol)在乙腈(150mL)中的溶液中逐滴添加在乙腈(50mL)中的NIS(6.53g, 29.0mmol),在相同温度下搅拌10min。将反应用水(250mL)淬灭并且用乙酸乙酯(3X200mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用80g硅胶柱的CombiFlash(通过用31% EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-碘噻唑-2-甲酸甲酯(8.2g, 21.34mmol, 73.5%产率)。LCMS保留时间1.64min[F]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 384.1(M+H)。

[0719] 中间体278C:5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)噻唑-2-甲酸甲酯



[0721] 向5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-碘噻唑-2-甲酸甲酯(2.0g, 5.21mmol)在甲苯(50mL)和DIPEA(10.00mL)中的溶液中添加三苯基膦(0.137g, 0.521mmol)和碘化铜(I)(0.099g, 0.521mmol),用氩气脱气10min。然后添加6-乙炔基-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.159g, 6.77mmol),然后添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.183g, 0.260mmol),再次脱气5min。将所得反应混合物在45℃下加热3h。将反应物料过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤,将滤液浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用40g硅胶柱的combiFlash(通过用4% MeOH/CHCl<sub>3</sub>洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)噻唑-2-甲酸甲酯(1.4g, 3.28mmol, 62.9%产率)。LCMS保留时间2.71min[C]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 428.2.1(M+H)。

[0722] 中间体278D:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2,4-二甲酸4-(叔丁酯)2-甲酯



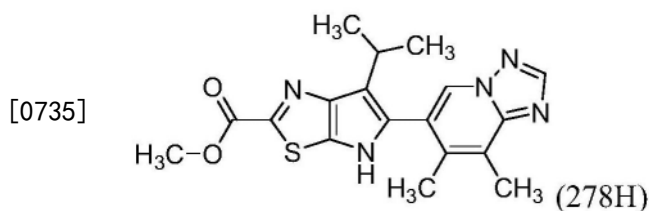
[0724] 向5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)噻唑-2-甲酸甲酯(1.3g, 3.04mmol)在甲苯(15mL)中的溶液中添加乙酸银(0.508g, 3.04mmol),将所得溶液在100℃下加热45min。将反应物料通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯(10mL)洗涤,将滤液浓缩以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2,4-二甲酸4-(叔丁酯)2-甲酯(1.3g, 2.80mmol, 92%产率)。LCMS保留时间2.71min[C]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 428.2.1(M+H)。

[0725] 中间体278E:6-溴-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2,4-二甲酸4-(叔丁酯)2-甲酯



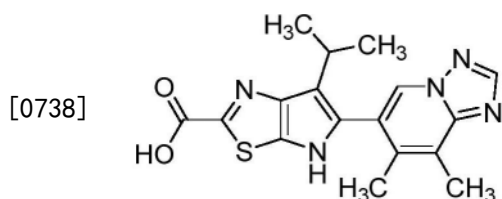
6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2,4-二甲酸4-(叔丁酯)2-甲酯(1.15g, 2.449mmol, 88%产率)。LCMS保留时间1.92min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:470.2(M+H)。

[0734] 中间体278H:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸甲酯



[0736] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2,4-二甲酸4-(叔丁酯)2-甲酯(1.1g, 2.343mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1.805mL, 23.43mmol)并且在室温下搅拌12h。将反应物料用DCM(20mL)稀释并且用10%NaHCO<sub>3</sub>(20mL)洗脱。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸甲酯(0.86g, 2.328mmol, 99%产率)。LCMS保留时间2.39min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:370.2(M+H)。

[0737] 中间体278I:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸



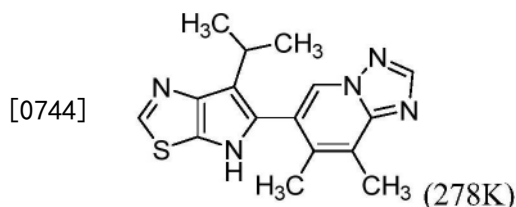
[0739] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸甲酯(0.86g, 2.328mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中逐滴添加10%氢氧化钠(5mL, 2.328mmol)并且在室温下搅拌3h。将反应物料浓缩,将水层酸化至pH约4-5,将所得沉淀物过滤并且干燥以得到呈灰白色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸(0.7g, 1.970mmol, 85%产率)。LCMS保留时间0.94min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:355.2(M+H)。

[0740] 根据中间体278I中描述的通用程序制备以下中间体。

[0741] 表27

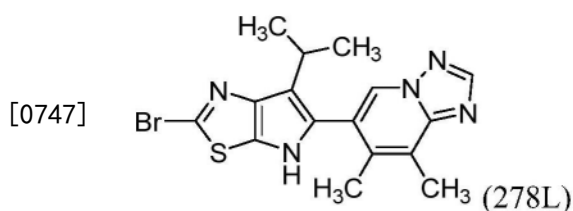
中间体	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0742] 278J		F	0.58	342.2

[0743] 中间体278K:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0745] 将5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸(400mg,1.125mmol)在THF(10mL)中的溶液在70℃下加热1h。将反应物料浓缩以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(340mg,1.092mmol,97%产率)。LCMS保留时间1.26min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:3122(M+H)。

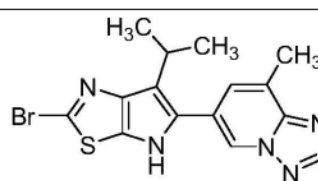
[0746] 中间体278L:2-溴-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



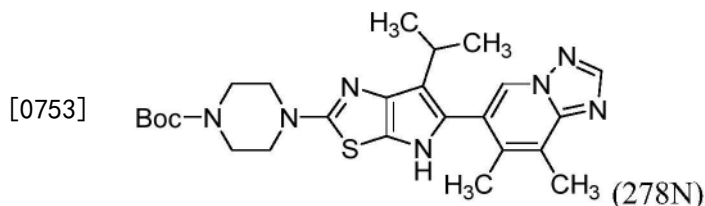
[0748] 在0℃下向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(340mg,1.092mmol)在DMF(10mL)中的溶液中逐滴添加在DMF(3mL)中的NBS(194mg,1.092mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应用水(50mL)淬灭,搅拌10min,并且将所得沉淀物过滤并且干燥以得到呈灰白色固体的2-溴-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(275mg,0.705mmol,64.5%产率)。LCMS保留时间1.52min[G]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:390.2(M+H)。

[0749] 根据中间体278L中描述的通用程序制备以下中间体。

[0750] 表28

中间体	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0751] 278M		F	1.56	376.2

[0752] 中间体278N:4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[0754] 向2-溴-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(250mg,0.641mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(179mg,0.961mmol)在甲苯(7mL)

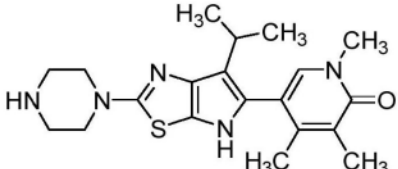
中的溶液中添加碳酸铯(417mg, 1.281mmol)。将所得溶液用N<sub>2</sub>脱气10min并且添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(58.7mg, 0.064mmol), 然后添加BINAP(399mg, 0.641mmol), 此时将溶液再次脱气5min。将所得混合物在90℃下加热12h。将冷却的反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释, 用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用24g硅胶柱的combiflash(将化合物用在石油醚中的75%乙酸乙酯洗脱)纯化。将级分收集并且浓缩以得到呈淡黄色固体的4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(210mg, 0.424mmol, 66.1%产率)。LCMS保留时间3.48min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 496.2(M+H)。

[0755] 实施例278: 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

[0756] 向4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(210mg, 0.424mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加在二噁烷中的HCl(2mL, 8.00mmol)并且在室温下搅拌1h。将反应物料用DCM(20mL)稀释并且用10%NaHCO<sub>3</sub>(20mL)洗脱。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(170mg, 100%产率)。LCMS保留时间1.62min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 396.2(M+H)。

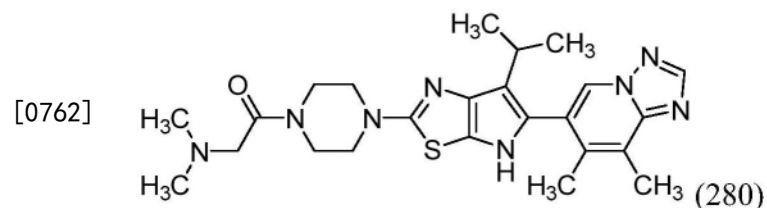
[0757] 根据实施例278中描述的通用程序制备以下实施例。

[0758] 表29

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0759] 279		C	1.34	386.2

[0760] 实施例280

[0761] 1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮

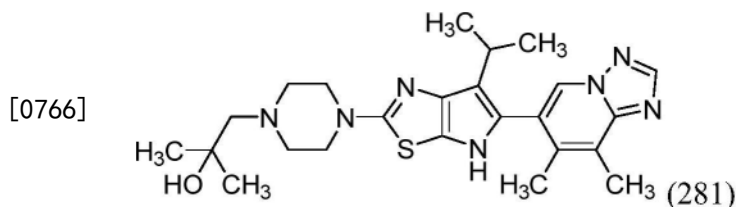


[0763] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(68mg, 0.172mmol)和二甲基甘氨酸(17.73mg, 0.172mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(65.4mg, 0.172mmol), 然后添加TEA(0.024mL, 0.172mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。LCMS保留时间1.76min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 481.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.97(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.44(s, 1H), 4.17(s, 4H), 3.91(s,

4H), 3.37 (br. s., 2H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

[0764] 实施例281

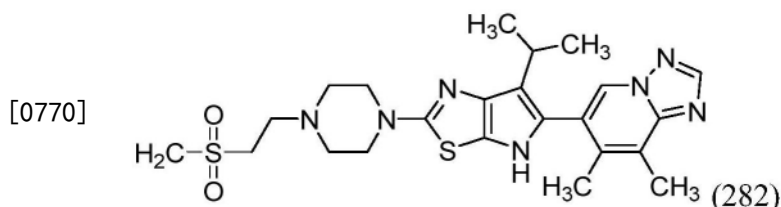
[0765] 1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0767] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (25mg, 0.063mmol) 和1-氯-2-甲基丙-2-醇 (6.86mg, 0.063mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (17.47mg, 0.126mmol)。将所得溶液在80℃下加热12h。将反应物用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将反应物使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇 (16.7mg, 0.035mmol, 55.9% 产率)。LCMS保留时间2.01min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 468.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.37 (br. s., 3H), 2.77-2.58 (m, 5H), 2.58-2.53 (m, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0768] 实施例282

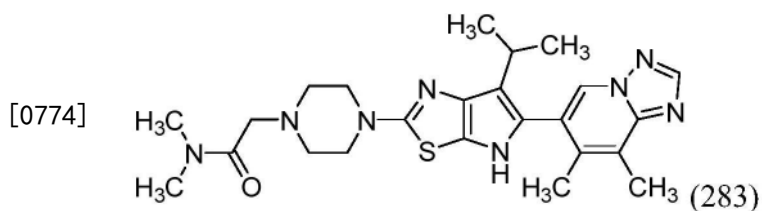
[0769] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0771] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (25mg, 0.063mmol) 和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷 (9.01mg, 0.063mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加TEA (8.81μL, 0.063mmol)。将所得溶液在90℃下加热12h。将反应物用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将反应物使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑。LCMS保留时间1.70min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 502.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 3.36 (br. s., 8H), 3.13 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.34-1.18 (m, 6H)。

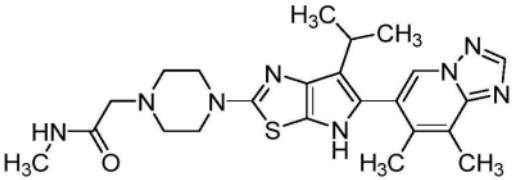
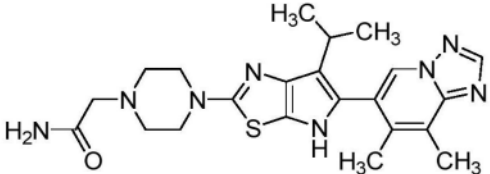
[0772] 实施例283

[0773] 2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



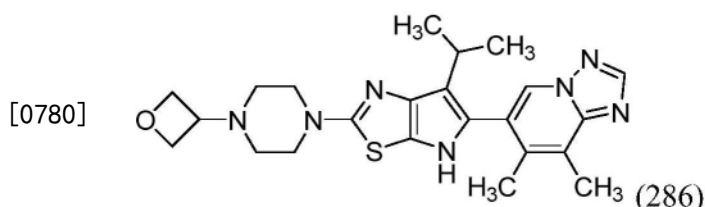
[0775] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (25mg, 0.063mmol) 和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (7.68mg, 0.063mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加TEA (8.81 $\mu$ L, 0.063mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将反应物料使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (19.5mg, 0.039mmol, 62.3% 产率)。LCMS保留时间1.72min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 481.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 3.39 (br. s., 4H), 3.23 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0776] 根据实施例283中描述的通用程序制备以下实施例。

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0777] 284		A	1.66	467.3
285		A	1.56	453.2

[0778] 实施例286

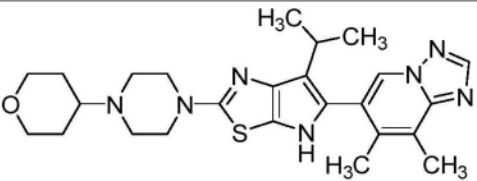
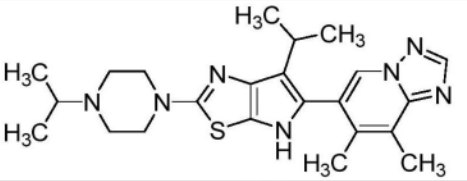
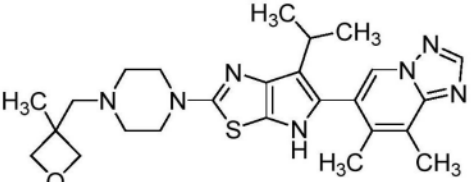
[0779] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0781] 在0 $^{\circ}$ C下向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (65mg, 0.164mmol) 和氧杂环丁烷-3-酮 (11.84mg, 0.164mmol) 在甲醇 (2mL) 中的溶液中添加TEA (0.023mL, 0.164mmol), 然后添加乙酸 (9.41 $\mu$

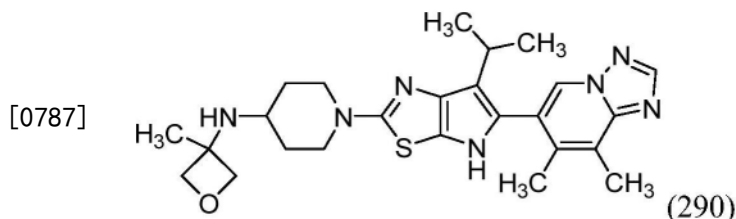
L, 0.164mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(10.33mg, 0.164mmol)并且在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥。LCMS保留时间2.16min [C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 452.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.97(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.44(s, 1H), 4.59(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.37(m, 5H), 2.81(s, 1H), 2.52(s, 3H), 2.27(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.26(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0782] 根据实施例286中描述的通用程序制备以下实施例。

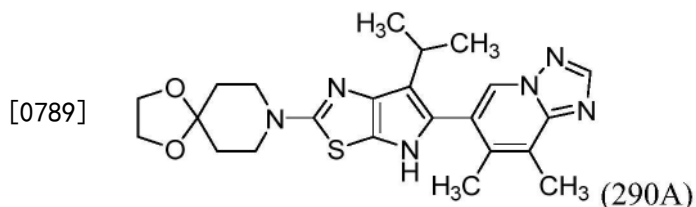
[0783]	实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
	287		A	1.86	480.3
[0784]	288		A	1.99	438.2
	289		A	2.03	480.2

[0785] 实施例290

[0786] 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺



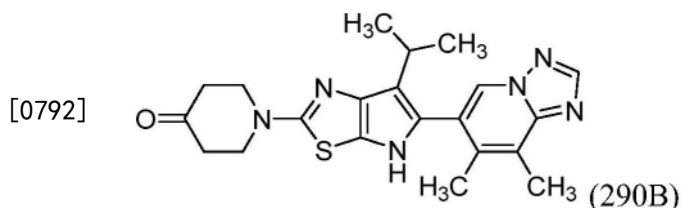
[0788] 中间体290A:8-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷



[0790] 向2-溴-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(500mg, 1.281mmol)和1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(275mg, 1.922mmol)在甲苯(15mL)中的溶液中添加碳酸铯(835mg, 2.56mmol)。将溶液脱气10min,然后添加Pd<sub>2</sub>

(dba)<sub>3</sub> (117mg, 0.128mmol), 然后添加BINAP (80mg, 0.128mmol)。将反应混合物再次脱气5min并且在90℃下加热16h。将反应混合物用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(2X100mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用24g硅胶柱的Combiflash(通过用45%乙酸乙酯\DCM洗脱)纯化。在级分浓缩后, 收集呈淡黄色固体的8-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(490mg, 1.083mmol, 85%产率)。LCMS保留时间1.54min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 453.2(M+H)。

[0791] 中间体290B: 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-酮



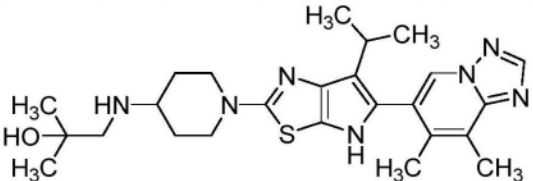
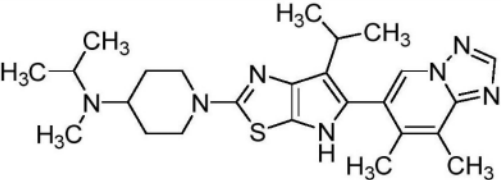
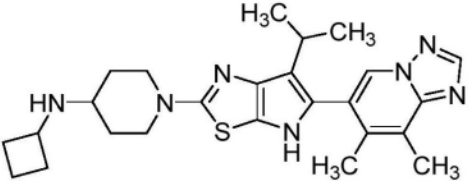
[0793] 向8-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(450mg, 0.994mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(3mL, 38.9mmol)并且在室温下搅拌12h。将反应物料浓缩以得到呈黄色油状物的1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-酮(400mg, 0.979mmol, 98%产率)。LCMS保留时间1.36min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 409.2(M+H)。

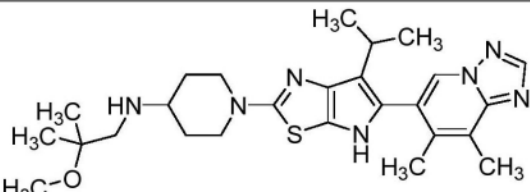
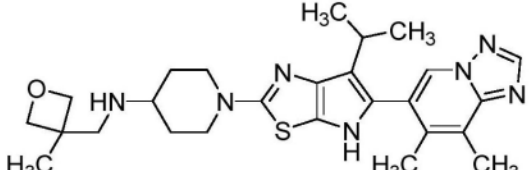
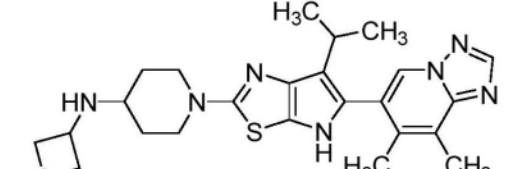
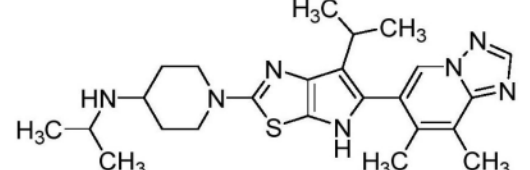
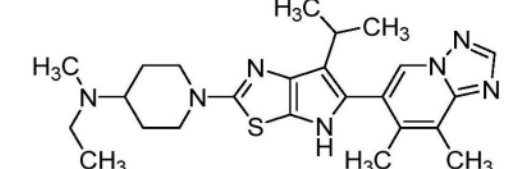
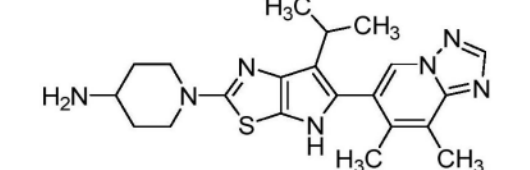
[0794] 实施例290: 1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺

[0795] 在0℃下向1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)哌啶-4-酮(25mg, 0.061mmol)和3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(5.33mg, 0.061mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加乙酸(3.50μL, 0.061mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h, 然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(7.69mg, 0.122mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩, 将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将反应物料使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺(14.1mg, 48%)。LCMS保留时间1.75min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 480.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.44(s, 1H), 4.42(d, J=5.1Hz, 2H), 4.21(d, J=5.4Hz, 2H), 3.91(s, 1H), 3.82(d, J=12.2Hz, 2H), 3.01(t, J=11.6Hz, 2H), 2.81(br. s., 1H), 2.63(dt, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 2.59-2.53(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.70(d, J=12.5Hz, 2H), 1.46(s, 2H), 1.37(d, J=11.2Hz, 2H), 1.26(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0796] 根据实施例290中描述的通用程序制备以下实施例。

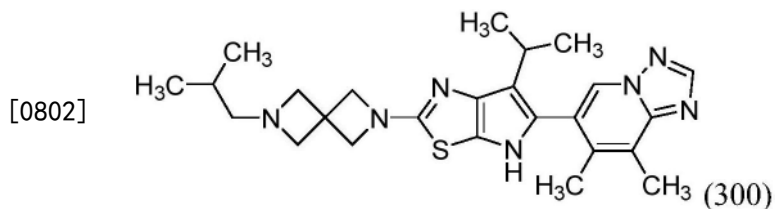
[0797] 表30

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
291		A	1.52	482.3
[0798] 292		A	1.55	466.3
293		A	1.65	464.2

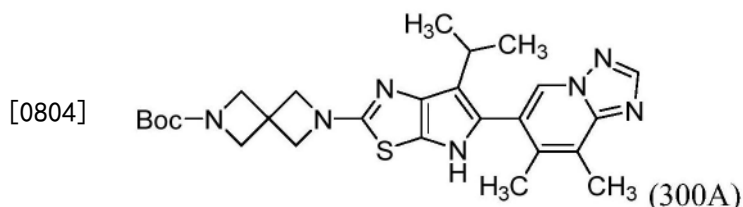
294		A	1.78	496.2
295		A	1.73	494.2
296		A	1.66	466.3
297		A	1.50	452.3
298		B	1.38	452.3
299		A	1.34	410.2

[0800] 实施例300

[0801] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

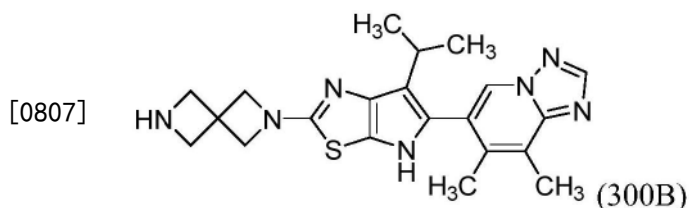


[0803] 中间体300A:6-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0805] 向2-溴-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(0.85g, 2.178mmol)和2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.518g, 2.61mmol)在甲苯(15mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.419g, 4.36mmol)。将混合物脱气10min, 然后添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.199g, 0.218mmol), 然后添加BINAP(0.136g, 0.218mmol), 之后将溶液再次脱气5min。将所得反应混合物在90℃下加热16h。将反应混合物用水(100mL)稀释并且用EtOAc(2X100mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用24g硅胶柱的Combiflash(通过用45%乙酸乙酯\DCM洗脱)纯化。在级分浓缩后, 收集呈黄色固体的6-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(550mg, 1.083mmol, 49.7%产率)。LCMS保留时间1.80min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 508.2(M+H)。

[0806] 中间体300B: 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0808] 向6-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(400mg, 0.788mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(3mL, 38.9mmol)并且将溶液在室温下搅拌12h。将反应物料浓缩以得到呈黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(400mg, 0.979mmol, 98%产率)。LCMS保留时间1.32min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 408.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00(d, J=4.2Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 8.44(d, J=2.0Hz, 1H), 4.32(s, 1H), 4.18(s, 2H), 4.15(s, 3H), 4.05(s, 1H), 2.65-2.59(m, 1H), 2.58-2.54(m, 2H), 2.16(d, J=2.4Hz, 3H), 1.91(s, 1H), 1.76(s, 1H), 1.25(d, J=7.1Hz, 6H)。

[0809] 实施例300: 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

[0810] 在0℃下向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg, 0.123mmol)和异丁醛(8.85mg, 0.123mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加乙酸(7.02μL, 0.123mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h, 然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(15.42mg, 0.245mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩, 将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将反应物料使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲

基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(18.9mg,0.039mmol,31.9%产率)。LCMS保留时间1.52min [A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:464.2(M+H)。

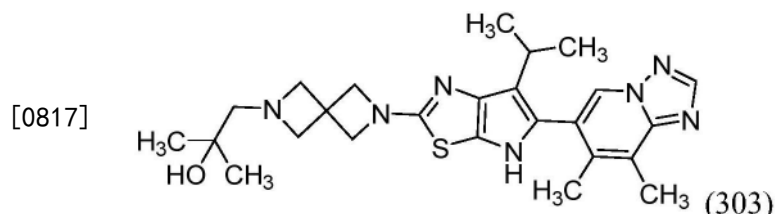
[0811] 根据实施例300中描述的通用程序制备以下实施例。

[0812] 表31

[0813] 实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0814] 301		A	1.40	506.2
[0814] 302		A	1.35	464.2

[0815] 实施例303

[0816] 1-(6-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-甲基丙-2-醇

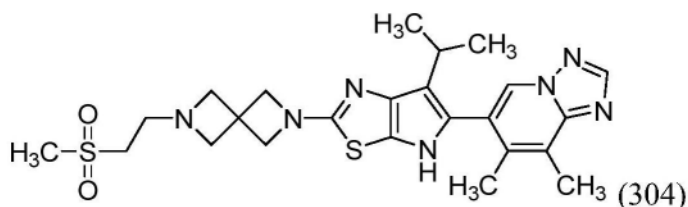


[0818] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg,0.123mmol)和1-氯-2-甲基丙-2-醇(13.32mg,0.123mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(16.96mg,0.123mmol)。将所得溶液在80℃下加热12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-(6-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-甲基丙-2-醇(5.6mg,0.011mmol,9.04%产率)。LCMS保留时间1.28min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:480.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.00-10.95(m,1H),8.66(s,1H),8.44(s,1H),4.14-4.05(m,2H),3.91(s,2H),2.65-2.59(m,2H),2.56(s,3H),2.19-2.13(m,2H),1.92(s,2H),1.25(d,J=6.8Hz,5H),1.15-1.00(m,6H)。

[0819] 实施例304

[0820] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

[0821]

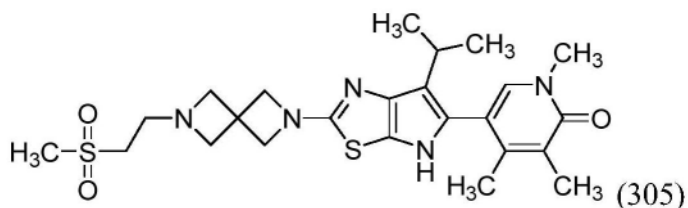


[0822] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(100mg,0.245mmol)和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(35.0mg,0.245mmol)在THF(1mL)和DMF(1mL)中的溶液中添加TEA(0.034mL,0.245mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(23mg,0.044mmol,18.02%产率)。LCMS保留时间1.81min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:514.2(M+H)。

[0823] 实施例305

[0824] 5-(6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮

[0825]

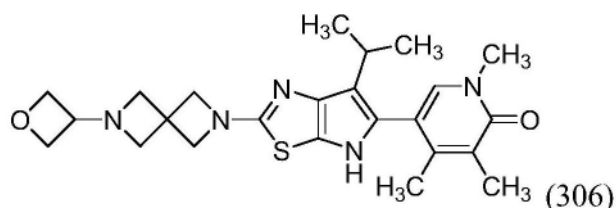


[0826] 向5-(6-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(25mg,0.063mmol)和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(8.97mg,0.063mmol)在THF(1mL)和DMF(1mL)中的溶液中添加TEA(8.77μL,0.063mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(6-异丙基-2-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(13.3mg,0.026mmol,41.6%产率)。LCMS保留时间1.24min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:504.2(M+H)。

[0827] 实施例306

[0828] 5-(6-异丙基-2-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮

[0829]

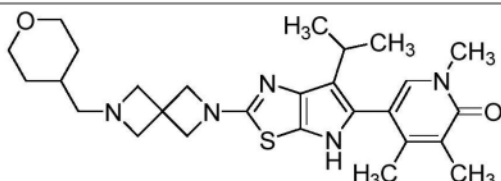


[0830] 在0℃下向5-(6-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻

唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(30mg,0.075mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(5.44mg,0.075mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加TEA(10.52 $\mu$ L,0.075mmol),然后添加乙酸(4.32 $\mu$ L,0.075mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h,然后在0 $^{\circ}$ C下添加氰基硼氢化钠(9.48mg,0.151mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的5-(6-异丙基-2-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(1.0mg,2.205 $\mu$ mol,2.92%产率)。LCMS保留时间1.27min[A]。MS(E $^{-}$ )m/z:454.2(M+H)。

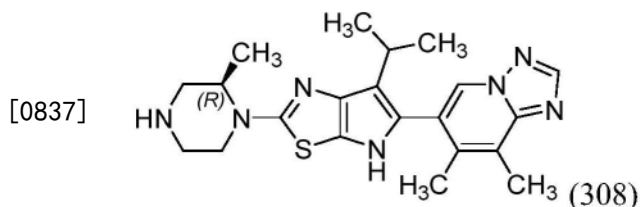
[0831] 根据实施例306中描述的通用程序制备以下实施例。

[0832] 表32

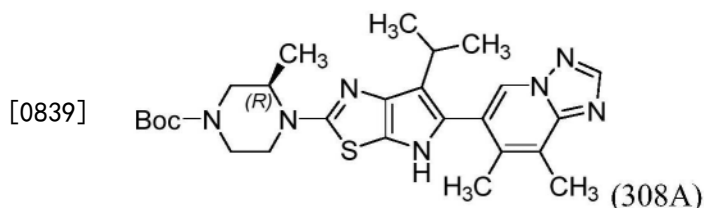
[0833]	实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH $^{+}$
[0834]	307		A	1.31	496.2

[0835] 实施例308

[0836] (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑, HCl



[0838] 中间体308A: (R)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[0840] 向2-溴-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(2.0g,5.12mmol)和(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.539g,7.69mmol)在二噁烷(60mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.125g,15.37mmol)。将溶液脱气10min,然后添加XPhos Pd G2(0.403g,0.512mmol)并且将反应混合物再次脱气5min。将所得反应混合物在110 $^{\circ}$ C下加热16h。将反应混合物用水(100mL)稀释并且用EtOAc(2X100mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用40g硅胶柱的combiflash(通过用65%乙酸乙酯\DCM洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈黄色固体的(R)-4-(5-(7,8-

二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.2g,4.32mmol,84%产率)。LCMS保留时间3.62min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:508.2(M-H)。

[0841] 根据中间体308A中描述的通用程序制备以下中间体。

[0842] 表33

中间体	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0843] 308B		F	2.33	524.2
308C		F	2.13	510.3
[0844] 308D		F	1.87	496.2

[0845] 实施例308: (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑, HCl

[0846] 向(R)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.2g,4.32mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加在二噁烷中的4M盐酸(10mL,329mmol)并且在室温下搅拌12h。将反应物用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑, HCl(1.9g,4.18mmol,97%产率)。LCMS保留时间1.31min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:410.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.91(s,1H)8.65(s,1H)8.43(s,1H)3.92(br dd,J=5.14,2.69Hz,1H)3.45-3.49(m,1H)2.93-2.98(m,1H)2.85-2.91(m,1H)2.74-2.80(m,1H)2.60-2.71(m,1H)2.56(s,3H)2.19(s,3H)1.26(d,J=6.85Hz,9H)。

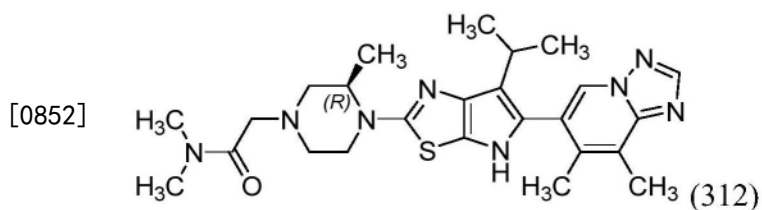
[0847] 根据实施例308中描述的通用程序制备以下实施例。

[0848] 表34

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
309		A	1.34	424.2
[0849] 310		A	1.35	410.1
311		A	1.13	396.2

[0850] 实施例312

[0851] (R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0853] 向(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg, 0.122mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(14.84mg, 0.122mmol)在DMF(1mL)和THF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.017mL, 0.122mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化以得到呈淡黄色固体的(R)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(27mg, 0.054mmol, 44.3%产率)。LCMS保留时间1.71min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 495.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ10.94(s, 1H) 8.66(s, 1H) 8.43(s, 1H) 3.99-4.10(m, 1H) 3.51-3.62(m, 1H) 3.12-3.28(m, 3H) 3.08(s, 3H) 2.89(br d, J=11.49Hz, 1H) 2.84(s, 3H) 2.74(br d, J=11.00Hz, 1H) 2.63(dt, J=13.63, 6.76Hz, 1H) 2.56(s, 3H) 2.39(dd, J=11.25, 3.42Hz, 1H) 2.19-2.29(m, 1H) 2.19(s, 2H) 1.24-1.31(m, 9H)。

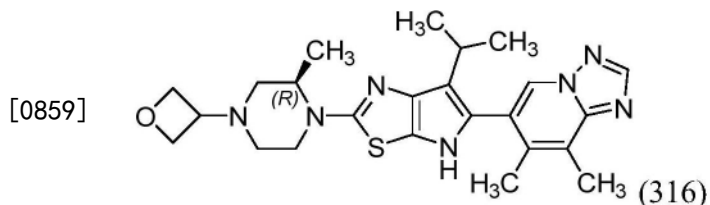
[0854] 根据实施例312中描述的通用程序制备以下实施例。

[0855] 表35

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
313		A	1.52	467.2
[0856] 314		A	1.68	516.2
315		A	1.62	481.2

[0857] 实施例316

[0858] (R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0860] 在0℃下向(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg,0.122mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(8.80mg,0.122mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加TEA(0.017mL,0.122mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(15.34mg,0.244mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(22mg,0.043mmol,35.6%产率)。LCMS保留时间1.78min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:466.2(M+H)。

[0861] 根据实施例316中描述的通用程序制备以下实施例。

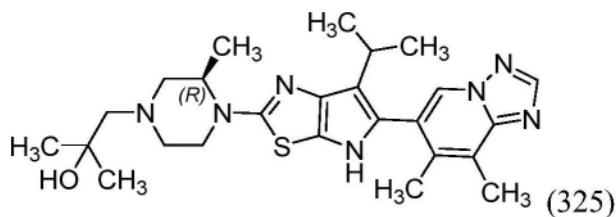
[0862] 表36

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
317		A	2.24	508.2
318		A	1.98	494.3
319		A	1.81	424.2
[0863] 320		A	2.01	438.2
322		A	2.26	464.2
323		A	2.41	464.2
324		A	1.51	535.2

[0864] 实施例325

[0865] (R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[0866]

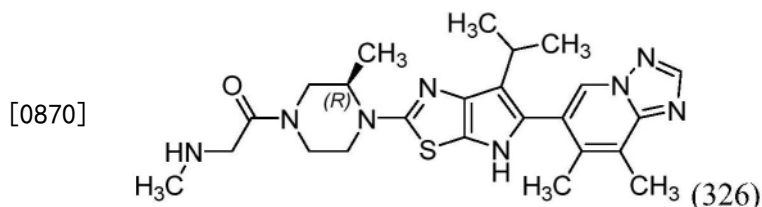


[0867] 向(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基

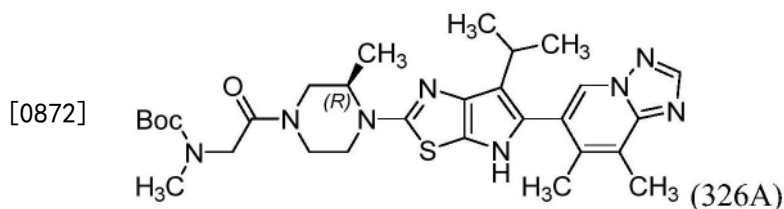
哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg,0.122mmol)和1-氯-2-甲基丙-2-醇(13.25mg,0.122mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(16.87mg,0.122mmol)。将所得溶液在80℃下加热12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(14.9mg,0.030mmol,24.83%产率)。LCMS保留时间2.03min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:482.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.92(s,1H)8.66(s,1H)8.43(s,1H)4.16(s,1H)3.95-4.04(m,1H)3.52(br d,J=12.23Hz,1H)3.27(td,J=12.10,2.93Hz,1H)3.18(d,J=5.14Hz,1H)2.99(br d,J=11.00Hz,1H)2.90(br d,J=11.00Hz,2H)2.59-2.67(m,1H)2.56(s,2H)2.43(dd,J=11.37,3.30Hz,1H)2.16-2.32(m,4H)2.08(s,2H)1.24-1.36(m,6H)1.14(d,J=6.11Hz,6H)。

[0868] 实施例326

[0869] (R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮



[0871] 中间体326A:(R)-(2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0873] 向(R)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg,0.122mmol)和N-(叔丁氧羰基)-N-甲基甘氨酸(23.10mg,0.122mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(46.4mg,0.122mmol),然后添加TEA(0.017mL,0.122mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且干燥以得到呈黄色固体的(R)-(2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.086mmol,70.5%产率)。LCMS保留时间1.88min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:581.2。

[0874] 实施例326:(R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮

[0875] 向(R)-(2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

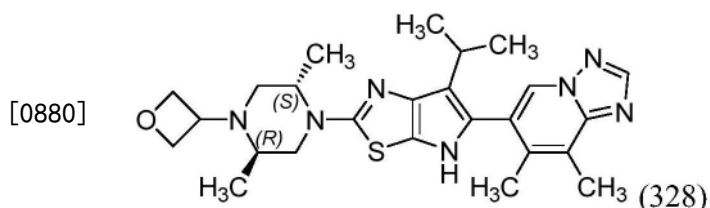
(50mg, 0.086mmol) 在DCM(2mL) 中的溶液中逐滴添加在二噁烷中的4M盐酸(1mL, 32.9mmol) 并且在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL) 稀释并且用EtOAc(3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(27mg, 0.053mmol, 61.3%产率)。LCMS保留时间1.29min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 481.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.96-11.03(m, 1H) 8.64-8.84(m, 3H) 8.45(s, 1H) 6.96-7.27(m, 1H) 3.96-4.44(m, 5H) 3.65-3.80(m, 3H) 3.33(br d, J=9.54Hz, 1H) 3.09-3.25(m, 2H) 2.80-3.05(m, 1H) 2.54-2.69(m, 6H) 2.18(s, 3H) 1.21-1.30(m, 6H)。

[0876] 根据实施例326中描述的通用程序制备以下实施例:

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0877] 327		A	1.44	495.2

[0878] 实施例328

[0879] 2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0881] 在0℃下向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg, 0.118mmol) 和氧杂环丁烷-3-酮(8.51mg, 0.118mmol) 在甲醇(1mL) 中的溶液中添加乙酸(6.76μL, 0.118mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(14.84mg, 0.236mmol) 并且在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩, 将残余物溶解于水(5mL) 中并且用EtOAc(3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑。LCMS保留时间1.88min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 480.2(M+H)。

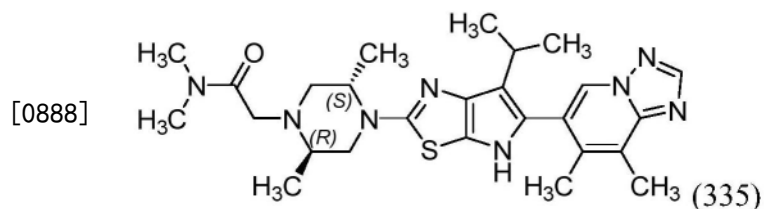
[0882] 根据实施例328中描述的通用程序制备以下实施例。

[0883] 表37

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0884] 329		A	2.06	508.2
330		A	2.13	466.3
331		A	2.01	452.2
[0885] 332		A	2.31	478.2
333		A	2.50	478.3
334		A	1.60	549.2

[0886] 实施例335

[0887] 2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0889] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (50mg, 0.118mmol) 和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (14.35mg, 0.118mmol) 在DMF (1mL) 和THF (2mL) 中的溶液中添加TEA (0.016mL, 0.118mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc

(3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(19mg,0.037mmol,31.3%产率)。LCMS保留时间1.79min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:509.2(M+H)。

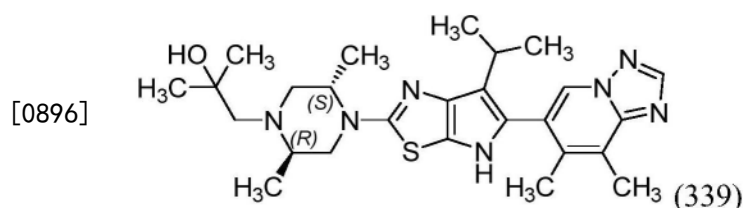
[0890] 根据实施例335中描述的通用程序制备以下实施例。

[0891] 表38

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0892] 336		A	1.69	495.2
[0893] 337		A	1.76	530.2
338		A	1.58	481.3

[0894] 实施例339

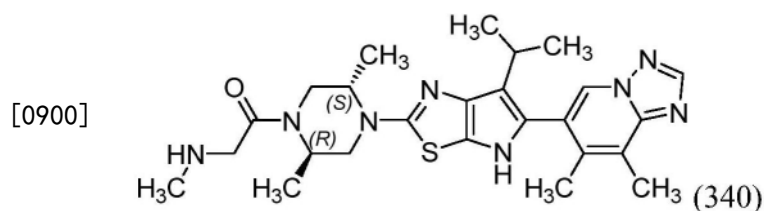
[0895] 1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



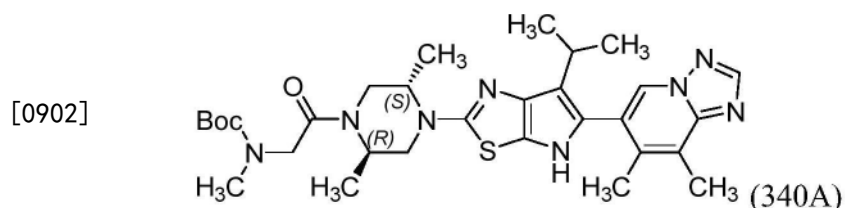
[0897] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg,0.118mmol)和1-氯-2-甲基丙-2-醇(12.82mg,0.118mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(32.6mg,0.236mmol)。将所得溶液在80℃下加热12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(14mg,0.027mmol,22.97%产率)。LCMS保留时间2.13min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:496.2(M+H)。

[0898] 实施例340

[0899] 1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮



[0901] 中间体340A: (2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0903] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (50mg, 0.118mmol) 和N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基甘氨酸 (22.33mg, 0.118mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加HATU (44.9mg, 0.118mmol), 然后添加TEA (0.016mL, 0.118mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且干燥以得到呈黄色固体的(2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (45mg, 0.076mmol, 64.1%产率)。LCMS保留时间2.09min[F]。MS (E-) m/z: 595.2。

[0904] 实施例340: 1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮

[0905] 向(2-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (45mg, 0.076mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中逐滴添加在二噁烷中的4M盐酸 (1mL, 32.9mmol) 并且在室温下搅拌12h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的1-((2R,5S)-4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮 (22mg, 0.044mmol, 58.2%产率)。LCMS保留时间1.34min[A]。MS (E-) m/z: 495.2 (M+H)。

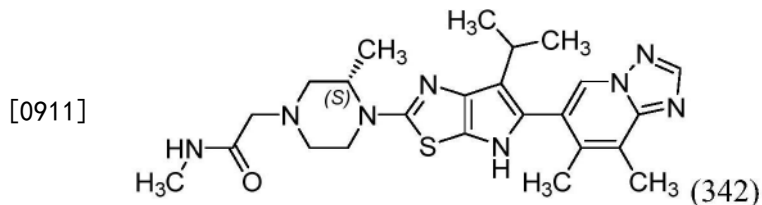
[0906] 根据实施例340中描述的通用程序制备以下实施例。

[0907] 表39

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0908] 341		A	1.54	509.2

[0909] 实施例342

[0910] (S)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺



[0912] 向(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑 (30mg, 0.073mmol) 和2-溴-N-甲基乙酰胺 (11.13mg, 0.073mmol) 在DMF (1mL) 和THF (2mL) 中的溶液中添加TEA (10.21 $\mu$ l, 0.073mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水 (5mL) 稀释并且用EtOAc (3X10mL) 萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(S)-2-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺 (8mg, 0.017mmol, 22.72%产率)。LCMS保留时间1.60min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 481.2 (M+H)。

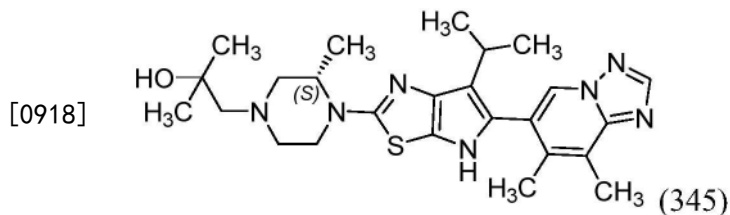
[0913] 根据实施例342中描述的通用程序制备以下实施例。

[0914] 表40

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0915] 343		A	1.75	495.2
344		A	1.64	516.2

[0916] 实施例345

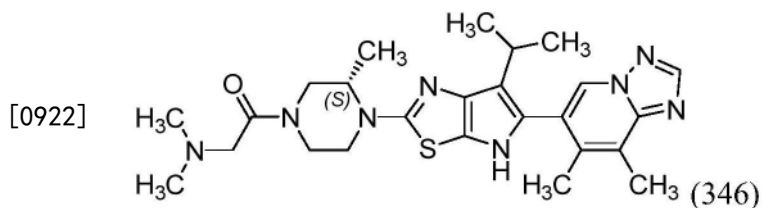
[0917] (S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0919] 向(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(30mg, 0.073mmol)和1-氯-2-甲基丙-2-醇(11.21mg, 0.073mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(10.12mg, 0.073mmol)。将所得溶液在80℃下加热12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4.1mg, 8.51μmol, 11.62%产率)。LCMS保留时间2.09min[A]。MS(E)m/z: 482.2(M+H)。

[0920] 实施例346

[0921] (S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮



[0923] 向(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(30mg, 0.073mmol)和二甲基甘氨酸(7.55mg, 0.073mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(27.9mg, 0.073mmol),然后添加TEA(10.21μL, 0.073mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(S)-1-(4-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(17mg, 0.032mmol, 44.1%产率)。LCMS保留时间1.50min[A]。MS(E)m/z: 495.2(M+H)。

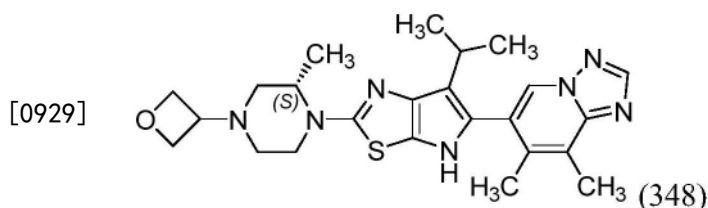
[0924] 根据实施例346中描述的通用程序制备以下实施例。

[0925] 表41

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0926] 347		A	1.49	570.3

[0927] 实施例348

[0928] (S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑

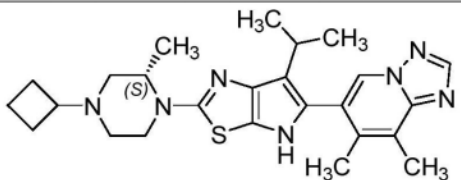
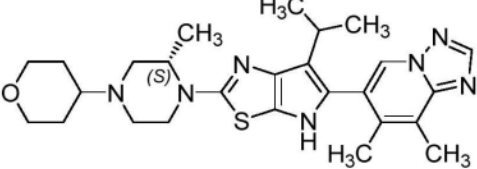
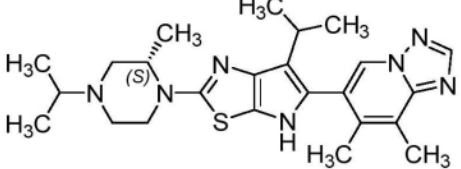
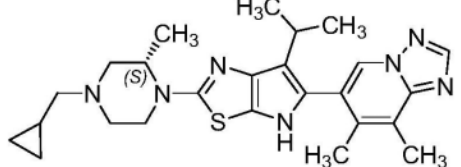


[0930] 在0℃下向(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(30mg,0.073mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(5.28mg,0.073mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加TEA(10.21μL,0.073mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(9.21mg,0.147mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(S)-5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-2-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(15mg,0.032mmol,44.0%产率)。LCMS保留时间1.78min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:466.2(M+H)。

[0931] 根据实施例348中描述的通用程序制备以下实施例。

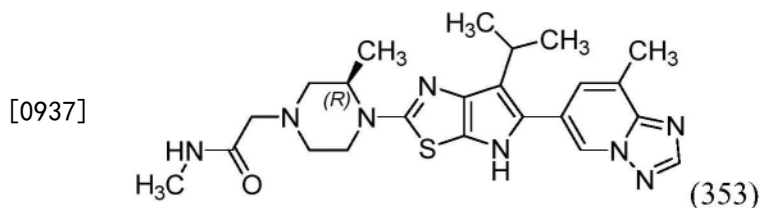
[0932] 表42

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0933]				

349		A	2.37	464.2
350		A	1.96	494.3
351		A	2.27	452.2
352		A	2.24	464.2

[0935] 实施例353

[0936] (R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺



[0938] 向(R)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg, 0.126mmol)和2-溴-N-甲基乙酰胺(19.21mg, 0.126mmol)在DMF(1mL)和THF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.018mL, 0.126mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-2-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(24mg, 0.047mmol, 37.5%产率)。LCMS保留时间1.45min[A]。MS (E<sup>-</sup>)m/z: 467.2(M+H)。

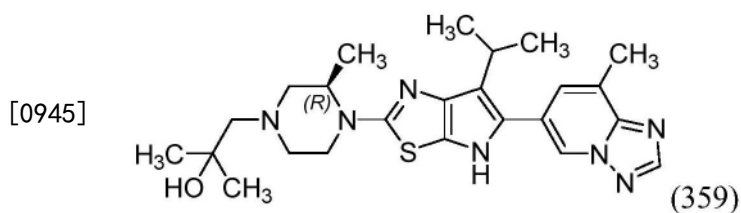
[0939] 根据实施例353中描述的通用程序制备以下实施例。

[0940] 表43

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0941] 354		A	1.46	481.2
355		A	1.37	453.2
356		A	1.45	502.3
[0942] 357		A	1.52	454.3
358		A	1.54	435.3

[0943] 实施例359

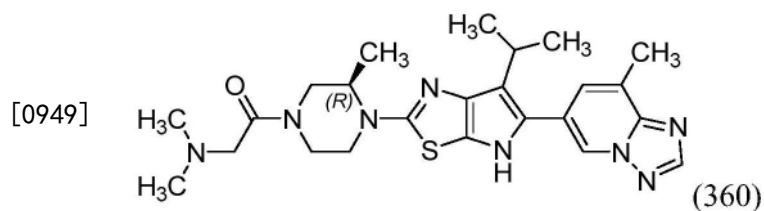
[0944] (R)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0946] 向(R)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg, 0.126mmol)和1-氯-2-甲基丙-2-醇(13.72mg, 0.126mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(34.9mg, 0.253mmol)。将所得溶液在80℃下加热12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4.2mg, 8.98μmol, 7.10%产率)。LCMS保留时间1.68min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:468.2(M+H)。

[0947] 实施例360

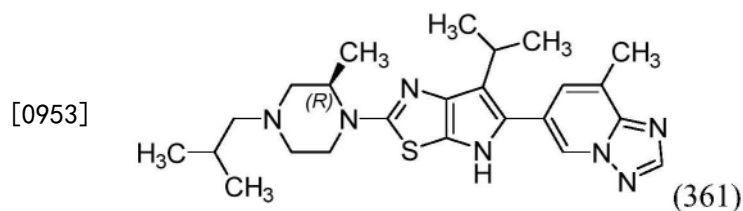
[0948] (R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮



[0950] 向(R)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg, 0.126mmol)和二甲基甘氨酸(13.04mg, 0.126mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(48.1mg, 0.126mmol),然后添加TEA(0.018mL, 0.126mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将反应物料用水(5mL)稀释并且用EtOAc(3X10mL)萃取。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(18mg, 0.037mmol, 29.3%产率)。LCMS保留时间1.27min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 481.2(M+H)。

[0951] 实施例361

[0952] (R)-2-(4-异丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑



[0954] 在0℃下向(R)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(50mg, 0.126mmol)和异丁醛(9.12mg, 0.126mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加TEA(0.018mL, 0.126mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(15.89mg, 0.253mmol)并且在室温下搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的(R)-2-(4-异丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑(27mg, 0.060mmol, 47.3%产率)。LCMS保留时间1.27min[B]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 452.2(M+H)。

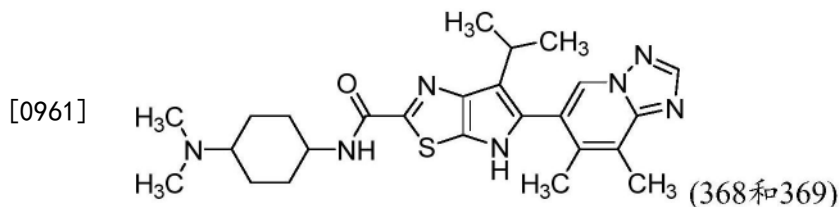
[0955] 根据实施例361中描述的通用程序制备以下实施例。

[0956] 表44

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
362		A	1.71	450.2
[0957] 363		A	1.47	452.3
364		A	1.49	480.2
365		A	1.59	450.2
[0958] 366		A	1.31	521.2
367		A	1.36	410.2

[0959] 实施例368和369

[0960] 5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺



[0962] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸(20mg, 0.056mmol)和N1,N1-二甲基环己烷-1,4-二胺(8.00mg, 0.056mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(9.83μL, 0.056mmol),然后添加HATU(21.40mg, 0.056mmol)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将反应物料浓缩以得到粗产物。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有异构体1和2的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的实施例368A(异构体1)

(7.0mg, 0.014mmol, 25.7%产率)和呈淡黄色固体的实施例368B(异构体2) (6.1mg, 0.013mmol, 22.60%产率)。

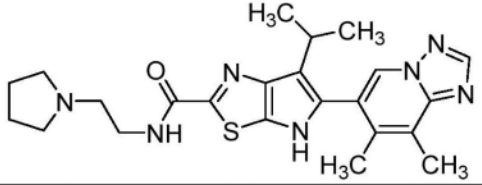
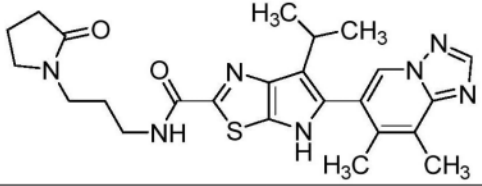
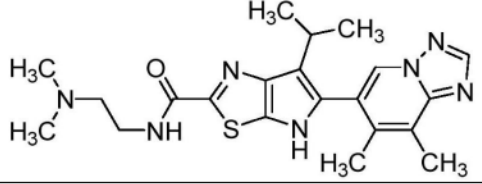
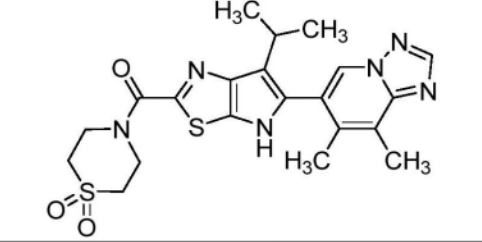
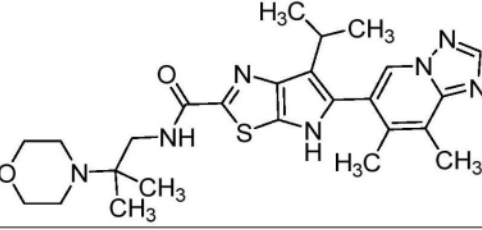
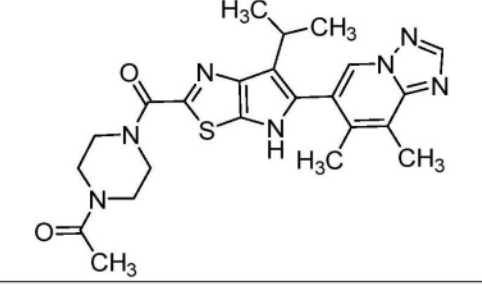
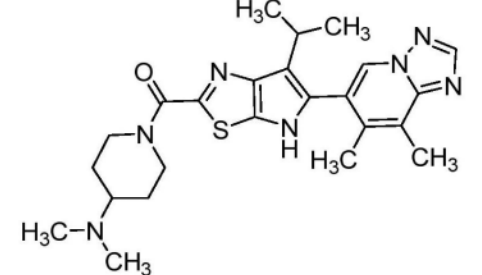
[0963] 实施例368, 异构体1: LCMS保留时间1.26min[A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 480.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.66 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53-8.42 (m, 1H), 8.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.94 (d, J=3.7Hz, 1H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.23 (br. s., 5H), 2.17 (s, 3H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 4H), 1.54 (d, J=11.5Hz, 4H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 5H)。

[0964] 实施例369, 异构体2: LCMS保留时间1.29min[A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 480.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.66 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.78 (br. s., 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (br. s., 1H), 2.27 (br. s., 4H), 2.17 (s, 3H), 1.89 (br. s., 4H), 1.63-1.49 (m, 3H), 1.42-1.28 (m, 6H)。

[0965] 根据实施例368中描述的通用程序制备以下实施例。

[0966] 表45

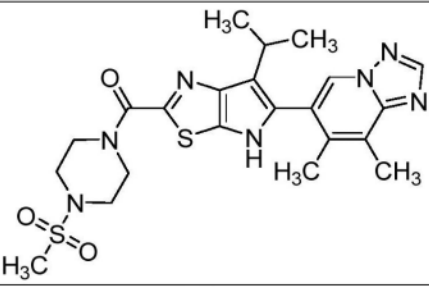
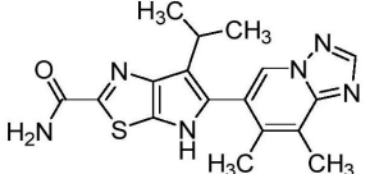
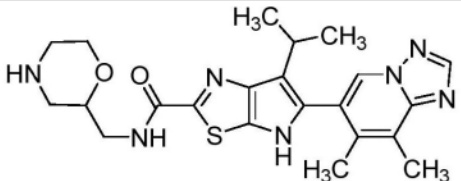
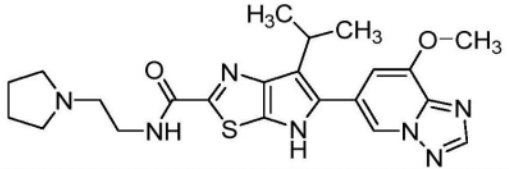
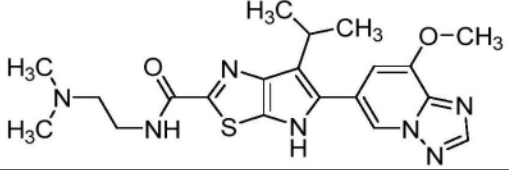
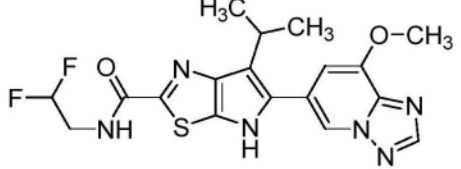
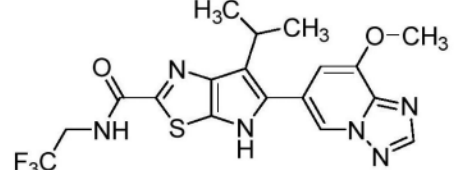
[0967]	实施例 编号	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>

370		A	1.30	452.2
371		A	1.38	480.2
372		A	1.28	426.2
373		A	1.42	473.2
374		A	1.82	496.2
375		A	1.45	466.2
376		A	1.34	466.2

[0968]

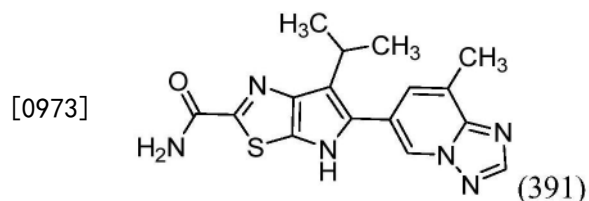
[0969]

377		A	1.91	409.2
378		A	1.30	438.2
379		A	1.74	413.2
380		A	1.94	466.2
381		A	1.40	480.3
382		A	1.58	440.3
383		A	1.75	438.2

384		B	1.67	502.3
385		A	1.50	355.2
386		A	1.36	454.3
[0970] 387		D	1.14	454.3
388		D	1.13	428.1
389		D	1.58	421.1
390		D	1.86	439.1

[0971] 实施例391

[0972] 6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺



[0974] 向6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酸(30mg, 0.088mmol)、乙酸铵(33.9mg, 0.439mmol)和氯化铵(23.50mg,

0.439mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.012mL, 0.088mmol), 然后添加HATU (33.4mg, 0.088mmol)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将反应物料浓缩以得到粗产物。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化, 将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲酰胺 (2.9mg, 8.52 $\mu$ mol, 9.69%产率)。LCMS保留时间1.37min[A]。MS ( $E^-$ ) m/z: 341.2 (M+H)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.61 (s, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0975] 根据实施例391中描述的通用程序制备以下实施例。

[0976] 表46

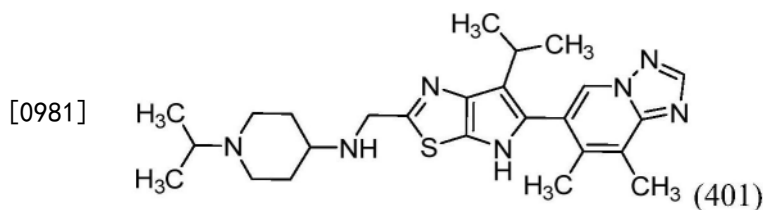
实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
392		A	1.20	424.2
393		A	1.93	395.2
394		A	1.59	425.2
395		A	1.33	452.2
396		A	1.874	411.2
397		A	1.48	397.2

[0977]

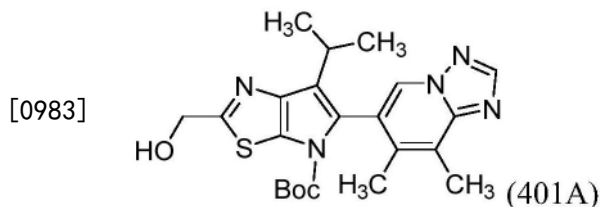
	398		A	1.54	411.2
[0978]	399		A	1.59	473.2
	400		A	1.25	412.3

[0979] 实施例401

[0980] N-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-1-异丙基哌啶-4-胺

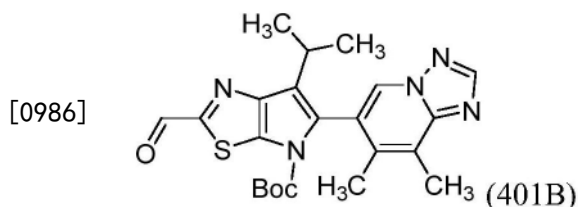


[0982] 中间体401A:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(羟基甲基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



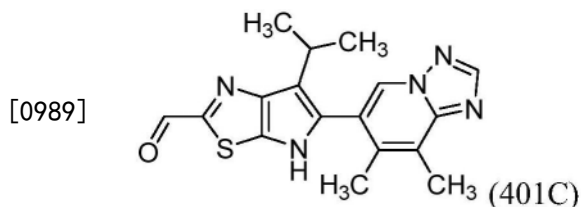
[0984] 在-78℃下向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2,4-二甲酸4-(叔丁酯)2-甲酯(1.0g,2.130mmol)在甲苯(25mL)中的溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(4.44mL,5.32mmol)并且将所得反应混合物在相同温度下搅拌3h。在-78℃下将反应用1.5N HCl(15mL)淬灭。将反应物料用EtOAc(3X50mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到呈黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(羟基甲基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.9g,2.038mmol,96%产率)。LCMS保留时间1.54min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:442.2(M+H)。

[0985] 中间体401B:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-甲酰基-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0987] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(羟基甲基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(1.0g, 2.265mmol)在DCM(25mL)中的溶液中添加硅藻土(0.488g, 1.310mmol),然后分批添加吡啶鎓氯铬酸盐(0.488g, 2.265mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将反应物料通过硅藻土床过滤,用另外的DCM(60mL)洗涤。将滤液浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用24g硅胶柱的Combiflash(通过用40%乙酸乙酯\石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-甲酰基-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.65g, 1.479mmol, 65.3%产率)。LCMS保留时间3.43min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:44202(M+H)。

[0988] 中间体401C:5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲醛



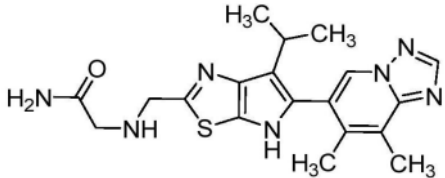
[0990] 向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-甲酰基-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.65g, 1.479mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(3mL, 38.9mmol)并且在室温下搅拌12h。将反应物料用DCM(25mL)稀释并且用冷的10%碳酸氢钠溶液洗涤。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到呈淡黄色固体的5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲醛(0.42g, 1.237mmol, 84%产率)。LCMS保留时间2.41min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:440.2(M+H)。

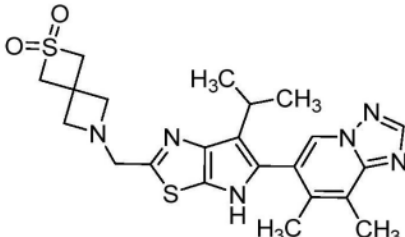
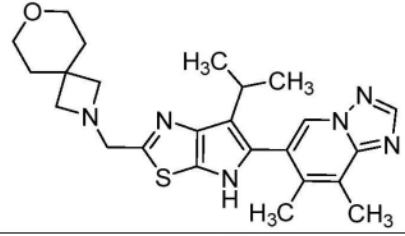
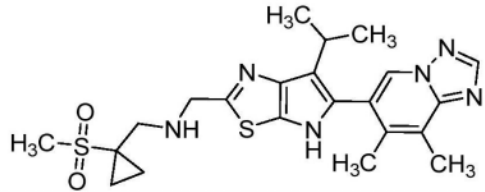
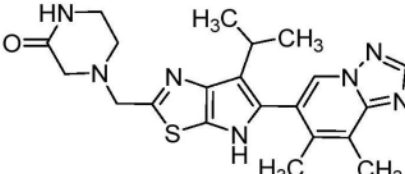
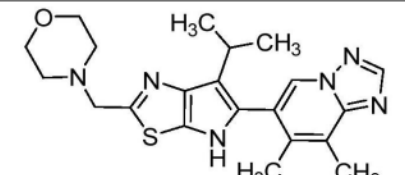
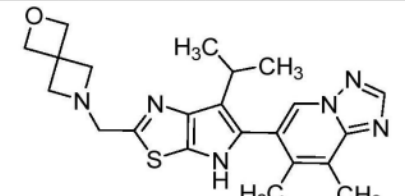
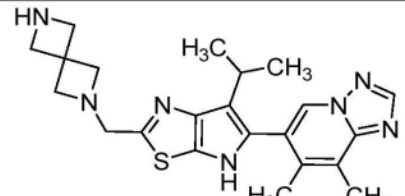
[0991] 实施例401:N-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-1-异丙基哌啶-4-胺

[0992] 在0℃下向5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-甲醛(30mg, 0.088mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加1-异丙基哌啶-4-胺(12.57mg, 0.088mmol),然后添加乙酸(5.06μL, 0.088mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h,然后在0℃下添加氰基硼氢化钠(11.11mg, 0.177mmol)并且在室温下继续搅拌2h。将反应物料浓缩,将残余物溶解于水(5mL)中并且用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗样品使用方法I通过制备型LCMS纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的N-((5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)甲基)-1-异丙基哌啶-4-胺(7.8mg, 0.017mmol, 18.70%产率)。LCMS保留时间1.44min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:466.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.27(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.45(s, 1H), 4.06(s, 2H), 2.79-2.64(m, 4H), 2.57(s, 3H), 2.47-2.38(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.13-2.03(m, 2H), 1.90(s, 2H), 1.88-1.79(m, 2H), 1.30(d, J=6.8Hz, 6H), 0.95(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0993] 根据实施例401中描述的通用程序制备以下实施例。

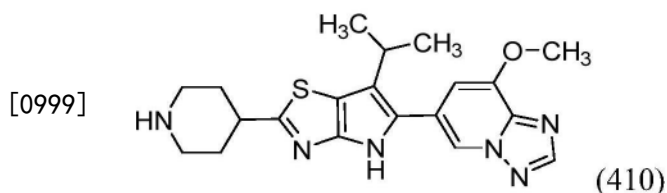
[0994] 表47

实施例 编号	结构	HPLC 方法	保留时间 (min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[0995] 402		A	1.15	398.2

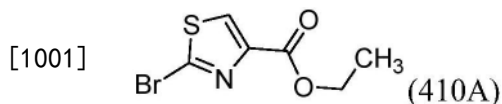
403		A	1.49	471.1	
404		A	1.65	451.2	
405		C	2.06	473.2	
[0996]	406		C	1.58	424.2
407		A	1.62	411.2	
408		A	1.45	423.2	
409		A	1.27	422.2	

[0997] 实施例410

[0998] 6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑

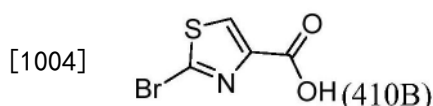


[1000] 中间体410A:2-溴噻唑-4-甲酸乙酯



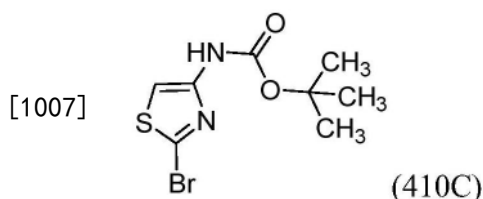
[1002] 在0℃下将亚硝酸叔丁酯(11.23g,109mmol)逐滴添加到2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯(12.5g,72.6mmol)和溴化铜(24.32g,109mmol)在乙腈(350mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌2h。将反应物料用水(150mL)稀释,用浓HCl酸化至pH 1,并且将水层用二氯甲烷(3x150mL)萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下去除溶剂。将粗材料通过使用80g硅胶柱的Combiflash(通过用10%EtOAc\石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈白色固体的2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(10.5g,43.1mmol,59.4%产率)。LCMS保留时间1.79min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:237.2(M+H)。

[1003] 中间体410B:2-溴噻唑-4-甲酸



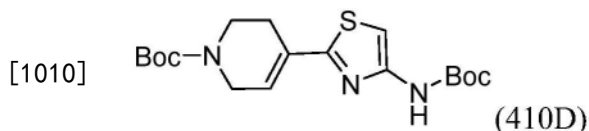
[1005] 在0℃下向2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(10.5g,44.5mmol)在甲醇(150mL)中的溶液中逐滴添加10%NaOH(45mL,44.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h。将反应物料在真空下浓缩以去除挥发物,将水层用1.5N HCl酸化至pH 4-5,将固体沉淀物过滤并且干燥以得到呈白色固体产物的2-溴噻唑-4-甲酸(8.7g,41.4mmol,93%产率)。LCMS保留时间0.33min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:208.0(M+2H)。

[1006] 中间体410C:(2-溴噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



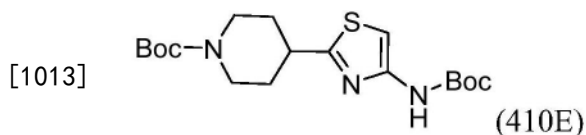
[1008] 在0℃下向2-溴噻唑-4-甲酸(8.7g,41.8mmol)在t-BuOH(130mL)中的溶液中添加TEA(6.99mL,50.2mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(10.13mL,46.0mmol)。将所得溶液在80℃下加热12h。将反应用水(250mL)淬灭。将混合物在真空下浓缩以去除挥发物并且将水层用DCM(3X200mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗品通过使用80g硅胶柱的combiflash(通过用12%EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈白色固体的(2-溴噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(7.2g,24.24mmol,58.0%产率)。LCMS保留时间2.84min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:278.2(M-H)。

[1009] 中间体410D:4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



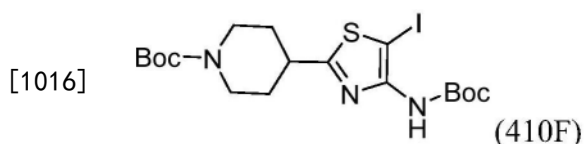
[1011] 向(2-溴噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(7.2g, 25.8mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(11.96g, 38.7mmol)在二噁烷(150mL)和水(16.67mL)中的搅拌溶液中添加磷酸三钾(16.42g, 77mmol)。将所得溶液用氮气脱气10min。接下来,添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(2.106g, 2.58mmol)并且将反应混合物再次脱气5min。将所得棕色反应混合物加热至110℃持续12h。将反应用EtOAc(250mL)稀释,用水(250mL)洗涤并且将水层用乙酸乙酯(2X200mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过使用80g硅胶柱的Combiflash(通过用45% EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈黄色油状物的4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(7.8g, 17.99mmol, 69.8%产率)。LCMS保留时间3.31min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 382.2(M+H)。

[1012] 中间体410E:4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



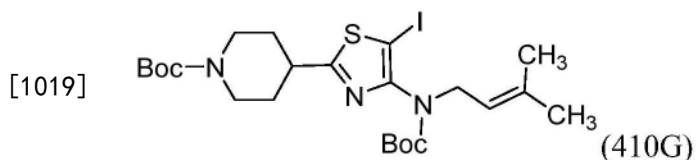
[1014] 将4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(7.8g, 20.45mmol)在乙酸乙酯(150mL)中的溶液用氮气吹扫并且添加Pd/C(3.92g, 3.68mmol)。将反应混合物用N<sub>2</sub>吹扫三次。将氢气经由气球引入混合物中。将反应混合物在室温下搅拌8h。将反应物料通过硅藻土垫过滤,用另外的甲醇冲洗并且将滤液浓缩至干以得到呈黄色油状物的4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.4g, 19.30mmol, 94%产率)。LCMS保留时间3.44min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 384.2(M+H)。

[1015] 中间体410F:4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



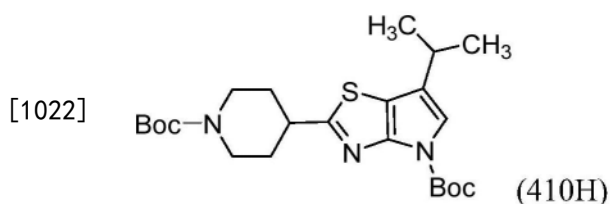
[1017] 在0℃下向4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 2.61mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中逐滴添加在乙腈(10mL)中的NIS(0.587g, 2.61mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min。将反应通过添加硫代硫酸钠溶液(50mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2X100mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过使用24g硅胶柱的Combiflash(通过用16% EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.75g, 1.458mmol, 55.9%产率)。LCMS保留时间3.09min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 510.1(M+H)。

[1018] 中间体410G:4-(4-((叔丁氧基羰基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基)-5-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



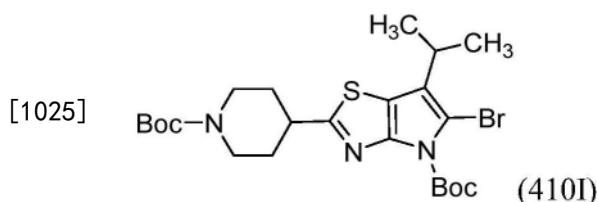
[1020] 在0℃下向4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.3g,0.589mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(0.024g,0.589mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min。接下来,逐滴添加1-溴-3-甲基丁-2-烯(0.069mL,0.589mmol)并且将反应混合物在0℃下搅拌10min。将反应用冰水(25mL)淬灭。将反应混合物用DCM(2X50mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到呈淡黄色油状物的4-(4-((叔丁氧基羰基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基)-5-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.25g,0.429mmol,72.8%产率)。LCMS保留时间4.10min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:578.1(M+H)。

[1021] 中间体410H:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[1023] 向4-(4-((叔丁氧基羰基)(3-甲基丁-2-烯-1-基)氨基)-5-碘噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0g,5.19mmol)和碳酸钾(0.790g,5.71mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加四丁基溴化铵(5.02g,15.58mmol)。将混合物脱气10min并且添加PdOAc<sub>2</sub>(0.117g,0.519mmol)。将反应混合物进一步脱气5min。将所得反应混合物在100℃下加热12h。将反应物料通过硅藻土床过滤以去除无机物,用DCM(100mL)洗涤并且将滤液浓缩以得到粗产物。将粗产物通过使用40g硅胶柱的Combiflash(通过用15%EtOAc\石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈黄色固体的2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.72g,1.601mmol,30.8%产率)。LCMS保留时间4.24min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:450.2(M+H)。

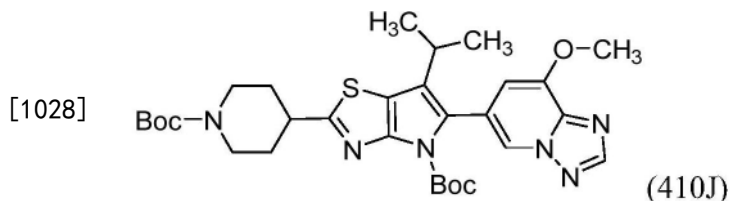
[1024] 中间体410I:5-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



[1026] 在0℃下向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(0.9g,2.002mmol)在DCE(2mL)中的溶液中添加在DCE(2mL)中的NBS(0.392g,2.202mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min。将反应用水淬灭。将反应混合物用DCM(2X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过使用24g硅胶柱的Combiflash(通过用16%EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集呈淡黄色固体的5-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-

4-甲酸叔丁酯(29mg,0.055mmol,49.3%产率)。LCMS保留时间4.66min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:530.1(M+H)。

[1027] 中间体410J:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯



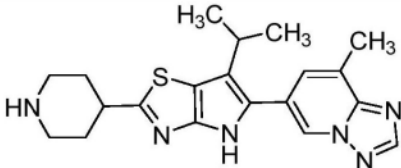
[1029] 将5-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(25mg,0.047mmol)、8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(15.62mg,0.057mmol)和磷酸三钾(24.72mg,0.142mmol)在二噁烷(2mL)和水(0.222mL)中的混合物脱气10min,然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(1.931mg,2.365μmol)。将反应混合物再次脱气5min。将反应混合物在85°C下加热3h。将反应物料通过硅藻土床过滤以去除无机物,用EtOAc(20mL)洗涤并且将滤液浓缩以得到呈棕色固体产物的2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(22mg,0.037mmol,78%产率)。LCMS保留时间1.80min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:597.1(M+H)。

[1030] 实施例410:6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑

[1031] 向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(21mg,0.035mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M盐酸(1ml,32.9mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30min。将反应物料在真空下浓缩以去除挥发物。将获得的粗产物使用方法I通过制备型LCMS纯化。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(4.2mg,10.59μmol,30.1%产率)。LCMS保留时间1.22min[D]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:397.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.96(br.s.,1H),8.52(d,J=1.2Hz,1H),8.48(s,1H),7.16(d,J=1.2Hz,1H),4.13-4.02(m,3H),3.90(s,1H),3.27-3.19(m,4H),2.88-2.77(m,2H),2.15-2.03(m,2H),1.90(s,2H),1.85-1.70(m,2H),1.28(d,J=6.6Hz,6H)。

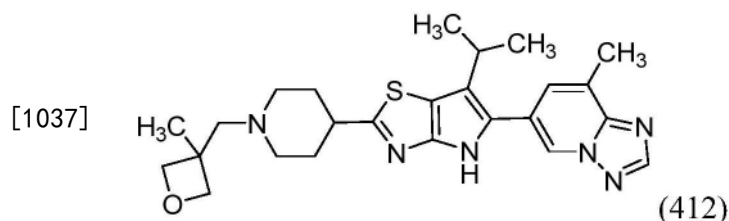
[1032] 根据实施例410中描述的通用程序制备以下实施例。

[1033] 表48

实施例编号	结构	HPLC方法	保留时间(min)	LCMS MH <sup>+</sup>
[1034] 411		D	1.24	381.2

[1035] 实施例412

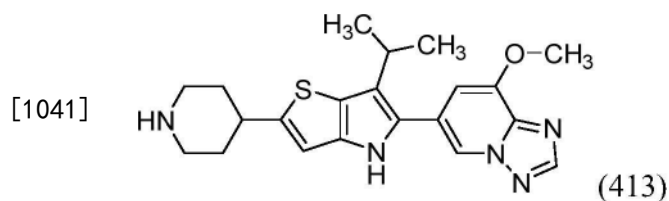
[1036] 6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑



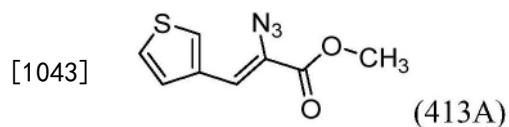
[1038] 向6-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑 (30mg, 0.079mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液中添加TEA (0.022mL, 0.158mmol)、3-甲基氧杂环丁烷-3-甲醛 (8.68mg, 0.087mmol), 然后添加乙酸 (0.451μL, 7.88μmol)。将所得浅黄色溶液在室温下在氮气下搅拌6h。接下来, 添加氰基硼氢化钠 (9.91mg, 0.158mmol) 并且将混合物在相同温度下搅拌2h。将反应物料浓缩以去除挥发物, 将粗品用DCM (30mL) 稀释并且用水 (25mL) 洗涤。将分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。在制备型LCMS纯化后, 将含有产物的级分分开收集并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到呈淡黄色固体的异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑 (1.1mg, 2.367μmol, 3.00% 产率)。LCMS保留时间1.88min[D]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 465.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.39 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.21 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.13 (q, J=5.1Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 4H), 3.01 (br. s., 2H), 2.65-2.60 (m, 3H), 2.24-2.05 (m, 4H), 2.02 (br. s., 1H), 1.79 (br. s., 2H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[1039] 实施例413

[1040] 6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯

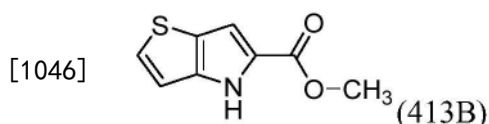


[1042] 中间体413A: (Z)-2-叠氮基-3-(噻吩-2-基)丙烯酸甲酯



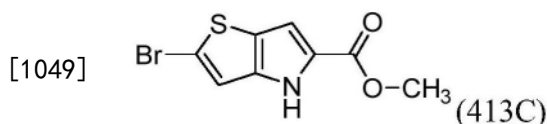
[1044] 在-15℃下向噻吩-2-甲醛 (5.0g, 44.6mmol) 和2-叠氮基乙酸甲酯 (20.52g, 178mmol) 在MeOH (100mL) 中的溶液中逐滴添加甲醇钠 (38.5g, 178mmol)。将反应混合物在-15℃下搅拌4h。将反应物料浓缩并且在水与EtOAc之间分配。将有机层用水和盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩以得到呈棕色液体的 (Z)-2-叠氮基-3-(噻吩-2-基)丙烯酸甲酯 (2.5g, 11.95mmol, 26.8% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81-7.80 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

[1045] 中间体413B: 4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯



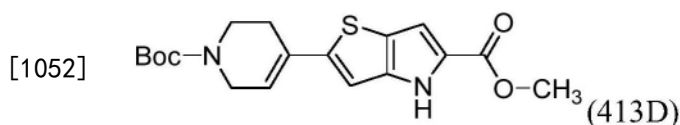
[1047] 将(Z)-2-叠氮基-3-(噻吩-2-基)丙烯酸甲酯(2.5g, 11.95mmol)吸收在甲苯(15mL)中并且回流2h。将甲苯在高真空下浓缩并且将粗产物经硅胶色谱法(通过用在己烷中的15%乙酸乙酯乙基洗脱)纯化以得到呈淡黄色固体的4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(1.8g, 9.93mmol, 83%产率)。LCMS保留时间1.07min[H]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 182.2(M+H)。

[1048] 中间体413C: 2-溴-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯



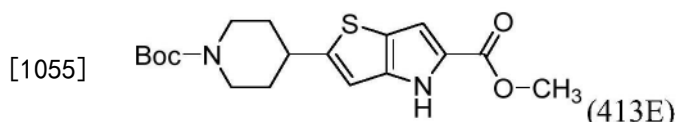
[1050] 在0℃下向4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(1.72g, 9.49mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中添加NBS(1.774g, 9.97mmol)在乙腈(4mL)中的溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。接下来,将水(10mL)添加到反应物料中。形成固体并且将其过滤。将粗产物经硅胶(通过用在己烷中的15%EA洗脱)纯化以得到2-溴-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(2.2g, 8.46mmol, 89%产率)。LCMS保留时间1.32min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 260.3(M-H)。

[1051] 中间体413D: 2-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯



[1053] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.64g, 8.53mmol)和2-溴-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(1.85g, 7.11mmol)在THF(20mL)和水(4mL)中的溶液中添加磷酸三钾(4.53g, 21.34mmol)。将所得溶液用氮气脱气10min。然后添加1,1'-PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.581g, 0.711mmol)并且将反应混合物再次脱气5min。将所得棕色反应混合物加热至80℃持续12h。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(100mL)洗涤并且将水层用乙酸乙酯(2X100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过使用80g硅胶柱的Combiflash(通过用45%EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集2-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(2.35g, 6.48mmol, 91%产率)。LCMS保留时间1.50min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 363.2(M+H)。

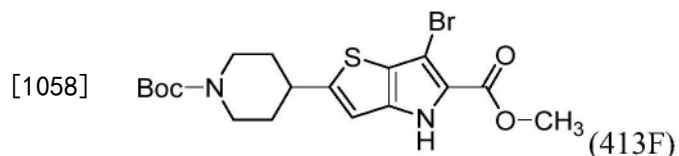
[1054] 中间体413E: 2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯



[1056] 将2-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(0.44g, 1.214mmol)在MeOH(8mL)中的溶液用氮气吹扫并且添加Pd/C(0.039g, 0.364mmol)。将反应混合物用N<sub>2</sub>吹扫三次。将氢气经由气球引入混合物中并且将反应混合

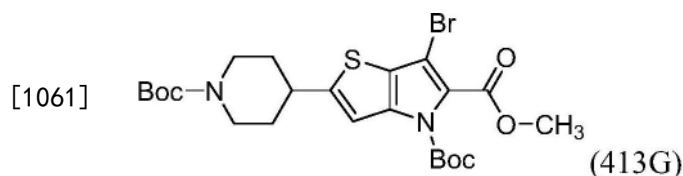
物在室温下搅拌8h。将反应物料通过硅藻土过滤,用另外的甲醇冲洗并且将滤液浓缩至干以得到2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(0.31g, 0.851mmol, 70.1%产率)。LCMS保留时间1.49min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 365.4(M+H)。

[1057] 中间体413F: 6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯



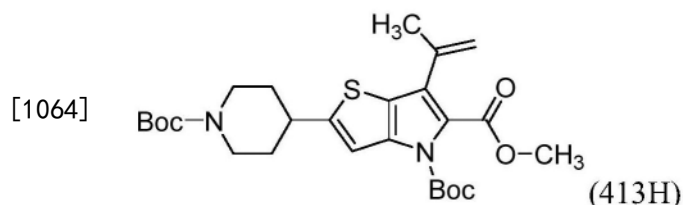
[1059] 在0℃下向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(0.21g, 0.576mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加NBS(0.103g, 0.576mmol)在DMF(0.5ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应用水(50mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2X50mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(0.24g, 0.541mmol, 94%产率)。LCMS保留时间1.60min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 441.3(M-2H)。

[1060] 中间体413G: 6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-(叔丁酯)5-甲酯



[1062] 向6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯(1.8g, 4.06mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加TEA(1.698mL, 12.18mmol)、Boc<sub>2</sub>O(1.414mL, 6.09mmol)和DMAP(0.248g, 2.030mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物料在水(100mL)与EtOAc(100mL)之间分配,将有机层用水和盐水溶液洗涤。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过使用硅胶柱的CombiFlash(通过用0-30%EtOAc/石油醚洗脱)纯化。在级分浓缩后,收集6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-叔丁酯5-甲酯(1.4g, 2.58mmol, 63.4%产率)。LCMS保留时间2.146min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 431.0(M+2H-2tBu)。

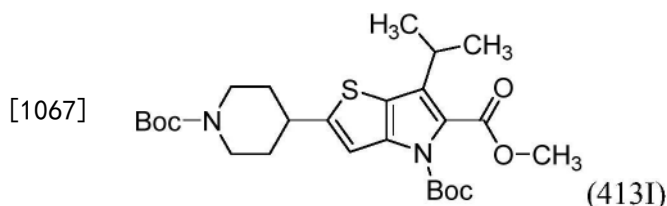
[1063] 中间体413H: 2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-(叔丁酯)5-甲酯



[1065] 向6-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-叔丁酯5-甲酯(1.4g, 2.58mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.519g, 3.09mmol)在THF(15mL)和水(1mL)中的溶液中添加磷酸三钾(1.640g, 7.73mmol),将所得溶液用氮气脱气10min。然后添加第2代XPhos预催化剂(0.203g,

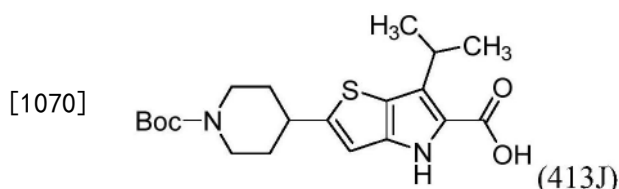
0.258mmol) 并且将反应混合物再次脱气5min。将所得棕色反应混合物加热至80℃持续1h。将反应混合物用EtOAc (250mL) 稀释,用水 (250mL) 洗涤并且将水层用乙酸乙酯 (2X200mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过使用硅胶柱的Combiflash (通过用0-25%EtOAc/石油醚洗脱) 纯化。在级分浓缩后,收集呈棕色固体的2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-叔丁酯5-甲酯 (1.1g, 2.180mmol, 85%产率)。LCMS保留时间4.59min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 505.4(M+H)。

[1066] 中间体413I:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-(叔丁酯)5-甲酯



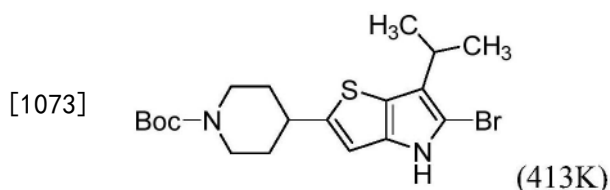
[1068] 向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-叔丁酯5-甲酯 (1.1g, 2.180mmol) 在甲醇 (12mL) 中的溶液中添加Pd/C (0.232g, 2.180mmol)。将反应混合物用N<sub>2</sub>吹扫三次。将氢气经由气球引入混合物中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将悬浮液通过硅藻土床过滤,将滤液收集并且浓缩以得到2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-叔丁酯5-甲酯 (0.65g, 1.283mmol, 58.9%产率)。LCMS保留时间2.26min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 507.4(M+H)。

[1069] 中间体413J:2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸



[1071] 向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4,5-二甲酸4-叔丁酯5-甲酯 (0.45g, 0.888mmol) 在甲醇 (10mL) 和水 (1mL) 的混合物中的溶液中添加KOH (0.149g, 2.66mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16h。将反应物料浓缩,将水层酸化至pH约4-5,将所得沉淀物过滤并且干燥以得到呈白色固体的2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸 (0.32g, 0.815mmol, 92%产率)。LCMS保留时间1.26min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 391.4(M-H)。

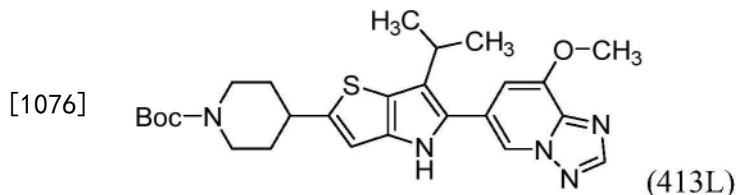
[1072] 中间体413K:4-(5-溴-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1074] 向4-(叔丁氧基羰基)-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-噻吩并

[3,2-b]吡咯-5-甲酸(230mg,0.467mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加NBS(100mg,0.560mmol)和二乙酸碘苯(75mg,0.233mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h。将反应物料在水与EtOAc之间分配。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗产物经硅胶(用在己烷中的15%EA洗脱)纯化以得到5-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-甲酸叔丁酯(50mg,0.117mmol,25.06%产率)。LCMS保留时间1.88min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:427.4(M+2H)。

[1075] 中间体413L:4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1077] 向4-(5-溴-6-异丙基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.117mmol)和8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(41.8mg,0.152mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.3mL)的混合物中的溶液中添加磷酸三钾(74.5mg,0.351mmol)。将所得溶液用N<sub>2</sub>脱气5min。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(9.55mg,0.012mmol)并且将反应混合物脱气2min。将所得反应混合物在105°C下加热2h。将反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩以得到4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.045mmol,38.1%产率)。LCMS保留时间1.65min[F]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:496.6(M+H)。

[1078] 实施例413:6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯

[1079] 在0°C下向4-(6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.045mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中添加在二噁烷中的4M盐酸(0.111mL,0.446mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物料在真空下浓缩。在制备型LCMS纯化后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥以得到6-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯(2.9mg,7.33μmol,16.44%产率)。LCMS保留时间1.46min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:396.0(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 11.22(s,1H)8.46(s,2H)7.12(s,1H)6.76-6.86(m,1H)4.01-4.14(m,3H)3.17(d,J=4.89Hz,4H)3.09(d,J=11.49Hz,1H)2.96(d,J=12.23Hz,2H)2.33(d,J=1.71Hz,2H)1.86-2.14(m,2H)1.22-1.35(m,6H)。

[1080] 生物学测定

[1081] 本发明的化合物的药理学特性可以通过许多生物学测定来证实。已经用本发明的化合物进行以下例示的生物学测定。

[1082] TLR7/8/9抑制报告测定

[1083] 使用过表达人TLR7、TLR8或TLR9受体的HEK-Blue<sup>TM</sup>细胞(Invivogen)来使用诱导型SEAP(分泌型胚胎碱性磷酸酶)报告基因在融合至五个NF-κB和AP-1结合位点的IFN-β最小启动子的控制下筛选这些受体的抑制剂。简言之,将细胞接种到Greiner 384孔板中(对于TLR7每孔15000个细胞,对于TLR8每孔20,000个细胞,并且对于TLR9每孔25,000个细胞),然

后用在DMSO中的测试化合物处理以产生0.05nM-50 $\mu$ M的最终剂量反应浓度范围。在室温下进行30分钟的化合物预处理后,然后用TLR7配体(加地基莫德(gardiquimod),最终浓度为7.5 $\mu$ M)、TLR8配体(R848,最终浓度为15.9 $\mu$ M)或TLR9配体(ODN2006,最终浓度为5nM)刺激细胞以激活诱导产生SEAP的NF- $\kappa$ B和AP-1。在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下孵育22小时后,根据制造商的说明书通过添加HEK-Blue<sup>TM</sup>检测试剂(Invivogen)(允许检测SEAP的细胞培养基)来确定SEAP水平。抑制百分比被确定为与用已知抑制剂处理的孔相比,在用单独的激动剂加DMSO处理的孔中存在的HEK-Blue信号的降低%。

[1084] 表48

[1085] TLR7/8/9报告测定数据

[1086]

实施 例编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实施 例编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
1	2.01	8.14	760	205	6.66	2.33	21543
2	2.27	5.82	6561	206	2.27	0.64	12564
3	1.84	3.05	18524	207	2.92	0.31	20699
4	5.52	33.9	287	208	1.00	0.52	19975
6	2.05	20.9	1095	209	0.32	0.14	4172
7	7.80	6.59	5474	210	1.80	1.24	23847
8	2.47	5.42	30896	211	0.79	0.58	14287
9	>3125	>3125	4157	212	0.62	0.63	7394
10	1.37	1.90	1329	213	4.64	3.41	25506
11	3.78	9.31	18465	214	1.37	0.39	10279
12	1.59	0.86	2151	215	2.30	6.00	14960
13	5.04	2.03	3332	216	0.72	1.02	6519
14	1.92	0.94	3839	217	2.41	5.30	5867
15	4.15	3.14	7813	218	1.44	18.6	35931
16	3.09	2.74	43471	219	637	713	46250
17	8.08	8.27	3433	220	1.40	4.38	>50,000
18	5.69	2.57	3743	221	3.08	33.3	>50,000
19	1.40	12.0	5943	222	0.75	1.94	30393
20	3.69	8.06	16145	223	8.65	10.3	14267
21	6.89	39.0	>50,000	224	0.56	0.63	9031
22	1.23	0.90	4851	225	2.56	3.94	5492
23	1.27	1.01	4769	226	0.35	0.41	6781
24	43.4	12.5	793	227	4.43	11.4	18152
25	25.6	10.3	447	228	2.18	1.46	8856
26	442	413	7208	229	7.10	3.71	4956
27	29.7	2.87	388	230	4.92	1.50	43540
28	39.0	265	645	231	6.32	1.19	49483
29	18.4	1.91	216	232	4.19	7.87	>50,000
30	4.37	2.07	14781	233	2.30	0.59	>50,000
31	3.98	3.02	>50,000	234	15.1	59.8	>50,000

[1087]

32	3.41	15.9	>50,000	235	1.05	1.01	16626
33	3.86	1.52	>50,000	236	1.36	18.7	25422
34	4.44	4.94	>50,000	237	4.87	0.29	5489
35	2.77	0.79	4348	238	5.40	5.96	5373
36	1296	1545	25216	239	1.96	0.27	9925
37	12.1	27.0	27925	240	3.72	2.82	6228
38	7.93	4.43	2279	241	8.06	3.19	>50,000
39	8.31	25.5	3560	242	47.1	16.1	>50,000
40	29.9	31.1	18945	243	16.4	2.10	29778
41	1.19	2.66	8427	244	44.0	17.5	25345
42	2.99	6.77	19016	245	2.60	0.65	22888
43	2.54	5.22	>50,000	246	60.8	154	>50,000
44	1.68	0.63	15060	247	5.87	4.42	42481
45	1.84	19.5	45442	248	8.33	12.0	13991
46	0.57	0.11	2500	249	6.34	1.19	19782
47	2.92	0.56	6844	250	46.8	43.6	43285
48	6.02	4.32	19485	251	10.6	2.68	45256
49	0.97	0.48	9223	252	67.9	35.8	>50,000
50	1.27	2.74	17297	253	4.70	3.01	23034
51	1.59	1.03	8802	254	26.8	22.7	29154
52	2.90	4.22	17961	255	6.86	4.88	15077
53	0.94	0.79	5072	256	34.3	31.3	16919
54	1.10	3.74	6670	257	13.6	0.86	34852
55	2.99	1.15	>50,000	258	36.5	9.16	29352
56	4.36	3.43	ND	259	23.5	13.8	>50,000
57	4.24	1.34	23122	260	170	138	>50,000
58	3.01	1.43	32815	261	8.43	2.26	17060
59	5.83	47.2	>50,000	262	23.8	17.5	18343
60	36.6	27.9	>50,000	263	4.74	4.48	18123
61	22.7	5.33	>50,000	264	26.8	22.9	21966
62	88.6	22.3	>50,000	265	14.0	3.29	47693
63	24.8	14.6	>50,000	266	119	60.2	>50,000

[1088]

64	32.7	10.4	>50,000	267	24.3	7.16	>50,000
65	0.55	1.37	10099	268	41.1	65.1	>50,000
66	3.59	16.9	5714	269	4.31	2.55	6277
67	12.6	12.9	2249	270	8.99	14.0	3459
68	0.81	0.58	3498	271	0.96	1.94	4561
69	4.17	35.6	6322	272	137	122	>50,000
70	0.58	1.46	6613	273	13.7	26.5	5545
71	6.92	19.0	5810	275	413	515	>50,000
72	1.23	4.75	7217	276	975	>3125	>50,000
73	0.96	12.7	4275	278	1.43	0.33	10831
74	0.71	3.44	1905	279	11.0	1.08	23868
75	0.89	7.55	3392	280	1.26	0.73	4963
76	0.90	2.62	1453	281	9.49	0.45	42605
77	2.03	21.5	3268	282	29.8	5.33	>50,000
78	0.59	1.64	2867	283	18.8	1.70	>50,000
79	2.29	9.23	4115	284	9.60	5.12	>50,000
82	4.69	43.6	>50,000	285	7.70	2.71	>50,000
83	6.33	238	>50,000	286	25.6	14.6	>50,000
84	0.90	0.84	9109	287	13.3	0.54	29166
85	2.66	17.5	6907	288	15.2	0.52	14160
86	1.34	0.70	6419	289	5.19	0.97	19707
87	1.73	11.8	7794	290	8.56	1.09	22075
88	0.81	1.84	4450	291	7.65	0.39	16812
89	1.48	18.9	4097	292	3.18	0.46	7518
90	0.80	1.13	11121	293	2.98	0.38	6646
91	4.01	8.12	6720	294	7.97	0.42	8988
92	0.31	2.34	4108	295	4.94	0.28	9708
93	1.89	15.6	12020	296	3.45	0.73	33812
94	1.94	3.14	40734	297	2.25	0.27	8912
95	11.7	23.8	43167	298	1.56	0.43	7406
96	1.53	0.98	7766	299	1.42	0.72	12737
97	2.42	41.9	5491	300	10.7	3.24	10058

[1089]

98	0.12	1.37	2978	301	7.77	1.53	12256
99	1.19	36.7	3610	302	9.44	14.2	>50,000
100	78.9	114	6397	303	7.99	0.93	26352
101	3.68	23.0	4788	304	8.20	19.2	35593
102	0.37	14.0	3888	305	311	70.0	>50,000
103	48.0	3.46	3600	306	148	124	>50,000
104	1.98	2.81	5600	307	118	9.33	>50,000
105	1.38	43.2	2181	308	0.18	0.09	15839
106	2.25	90.9	14313	309	6.67	4.19	14441
107	3.60	190	15381	310	1.45	0.43	19250
108	1.34	4.49	5697	311	1399	>3125	18849
109	6.81	27.9	6089	312	5.42	17.8	>50,000
110	2.21	0.93	5780	313	3.71	1.72	>50,000
111	2.97	33.7	3926	314	13.9	18.5	>50,000
112	11.4	28.3	>50,000	315	5.22	20.2	>50,000
113	1.09	27.1	7804	316	12.0	52.4	>50,000
114	3.63	1.40	1460	317	9.47	4.22	44385
115	11.7	17.0	1213	318	6.23	0.83	21576
116	3.11	1.91	3879	319	3.84	0.53	19426
117	5.72	22.9	7507	320	4.38	1.30	21916
118	2.00	1.26	3300	322	15.7	4.67	35830
119	3.33	54.2	>50,000	323	22.4	3.86	>50,000
120	4.19	16.7	>50,000	324	6.96	2.26	6241
121	8.51	57.3	>50,000	325	19.0	0.19	>50,000
122	1.95	3.34	9253	326	5.42	7.97	17597
123	5.09	16.8	6292	327	7.50	7.11	15788
124	7.72	31.5	28611	328	12.9	12.8	18825
125	5.80	25.9	5401	329	414	60.3	14716
126	0.98	6.83	13242	330	8.34	1.50	11379
127	1.99	178	>50,000	331	4.29	0.49	6312
128	1.21	8.29	13442	332	16.9	1.91	10223
129	1.34	7.36	14448	333	34.9	2.19	37410

[1090]

130	0.45	2.42	11470	334	13.6	3.19	4833
131	7.48	32.6	10934	335	15.5	11.1	>50,000
132	0.36	2.73	2140	336	13.5	39.7	38113
134	1.23	1.28	16069	337	8.27	7.61	42352
135	6.80	38.9	22365	338	10.1	31.1	45555
136	1.69	4.36	42820	339	19.9	3.86	36585
137	3.40	40.8	6731	340	4.64	3.38	5217
138	0.93	3.96	14766	341	7.86	9.00	16469
139	4.96	26.3	17548	342	19.6	12.6	>50,000
140	0.59	0.89	10397	343	24.1	3.30	>50,000
141	3.03	13.5	12807	344	39.0	12.7	>50,000
142	2.08	2.70	6968	345	23.4	3.12	>50,000
143	5.34	19.6	9282	346	6.30	7.94	19178
144	7.26	3.56	15245	347	22.9	44.5	>50,000
145	60.3	41.6	>50,000	348	19.1	22.4	>50,000
146	19.7	0.92	16339	349	91.0	1.85	>50,000
147	90.1	5.67	18813	350	8.11	0.12	21733
148	11.8	9.93	>50,000	351	8.23	0.98	19803
149	108	98.5	>50,000	352	14.4	1.09	24469
150	0.57	0.39	2825	357	1276	>3125	38095
151	49.2	60.0	23354	359	1116	>3125	>50,000
152	13.7	31.6	20871	360	1219	1332	>50,000
153	27.8	6.62	22275	361	719	>3125	45566
154	11.9	3.33	9308	362	>3125	>3125	25136
155	41.5	21.5	>50,000	366	>3125	>3125	6257
156	1.72	0.09	10887	368	10.5	28.1	5465
157	37.4	11.9	16381	369	18	33	46920
158	8.95	31.0	14340	370	12.4	1.38	6439
159	8.79	4.78	6872	371	72.1	29.4	>50,000
160	0.61	0.06	5299	372	10.7	2.49	8884
161	18.1	14.7	16956	373	81.9	34.5	42120
162	2.60	15.7	20258	374	11.7	9.33	41484

[1091]

163	1.59	20.6	9403	375	19.9	8.40	35613
164	1.32	4.43	15648	376	4.54	2.80	6299
165	1.61	14.4	22808	377	56.9	18.2	>50,000
166	0.88	0.87	383	378	29.4	12.2	>50,000
167	7.37	34.8	1714	379	55.7	22.9	28012
168	6.58	33.9	>50,000	380	11.5	5.07	6519
169	4.17	17.0	9815	381	11.1	9.06	5882
170	2.38	4.65	1760	382	2.32	2.33	9860
171	0.78	2.21	879	383	17.5	3.51	47044
172	2.84	1.22	14808	384	39.5	20.1	>50,000
173	8.56	7.58	7787	385	58.8	31.4	>50,000
174	1.84	3.13	16045	386	10.3	3.56	9563
175	3.76	6.23	6254	387	25.2	43.9	11523
176	23.3	23.7	9581	388	22.4	37.4	16145
177	3.23	5.63	9787	389	50.3	168	37137
178	1.69	2.44	6711	390	93.6	481	>50,000
179	9.72	13.5	7264	391	102	118	>50,000
180	3.54	3.70	5281	392	241	404	>50,000
181	9.92	36.0	5662	393	77.6	140	>50,000
182	1.74	0.76	13524	394	154	529	>50,000
183	8.89	9.41	6792	395	7.89	6.75	4505
184	1.01	0.84	11393	396	102	53.9	>50,000
185	7.42	3.38	23025	397	221	463	>50,000
186	1.59	0.21	5924	398	137	365	>50,000
187	10.4	4.25	8723	399	126	132	>50,000
188	0.71	0.58	10798	400	13.5	15.9	9251
189	3.35	5.18	10021	401	36.9	35.7	13527
190	0.80	0.58	8347	402	35.1	297	>50,000
191	1.50	1.79	9372	403	26.9	156	>50,000
192	1.67	0.33	16153	404	43.6	124	>50,000
193	1.97	4.45	7629	405	77.5	215	37668
194	0.90	0.37	9218	406	2.74	142	>50,000

[1092]	195	2.24	1.66	5497	407	28.6	279	>50,000
	196	1.13	0.17	12741	408	47.4	168	>50,000
	197	5.35	2.08	13083	409	48.2	345	9800
	199	4.98	2.19	2951	410	130	560	6800
	200	0.92	0.39	10143	411	1.8	200	3100
	201	6.66	4.21	9247	412	50	520	5000
	204	1.50	0.63	17783	413	5.3	9.3	3100

[1093] 体内小鼠TLR7 PD模型:

[1094] 将成年雄性C57BL/6小鼠用于实验。将小鼠(每组7至10只)根据体重随机分成不同的处理组。向来自各处理组的小鼠口服施用媒介物或测试化合物。在口服施用媒介物或测试化合物后三十分钟,对于TLR7 PD模型通过加地基莫德的腹膜内注射攻击小鼠。在加地基莫德注射后九十分钟,将小鼠在异氟醚麻醉下放血,并且通过使用可商购的ELISA试剂盒(BD Biosciences, PBL Life Sciences)估计血浆IL-6和IFN- $\alpha$ 水平。在实验结束时,绘制平均细胞因子数据并且进行采用Dunnett检验的单因素方差分析以计算测试化合物处理组相比于媒介物对照组的显著性。计算测试化合物处理组相比于媒介物对照组的细胞因子诱导的抑制百分比。采用实施例65的数据示于表49中。

[1095] 表49

[1096] 小鼠TLR7 PD模型中IL-6和IFN- $\alpha$ 的抑制百分比

TLR7 PD模型			
实施例编号	剂量 (mg/kg)	IL6的%抑制	IFN- $\alpha$ 的%抑制
[1097] 65	0.001	21	50
	0.005	42	63
	0.025	78	97
	0.050	94	99