



(21) 申请号 201980051041.4

(22) 申请日 2019.06.25

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112654625 A

(43) 申请公布日 2021.04.13

(30) 优先权数据  
62/690,653 2018.06.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.01.29

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2019/038889 2019.06.25

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/005873 EN 2020.01.02

(73) 专利权人 PTC医疗公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 N·瑟多伦科 M·R·阿拉姆  
M·A·阿诺德 S·巴布  
A·巴塔查里亚 G·陈  
A·I·格拉苏托 G·M·卡普  
A·J·卡西克 A·R·马佐蒂  
Y·C·穆恩 J·纳拉辛汉  
J·帕特尔 A·图尔波夫  
M·G·沃尔 W·严 张南京

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有  
限公司 44205

专利代理师 黄琳娟

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2018/081091 A1, 2018.05.03

W0 2017/023987 A1, 2017.02.09

US 2014/0121197 A1, 2014.05.01

W0 2007/133756 A2, 2007.11.22

W0 2013/163190 A1, 2013.10.31

W0 2018/218133 A1, 2018.11.29

K. K. Abdul Khader et

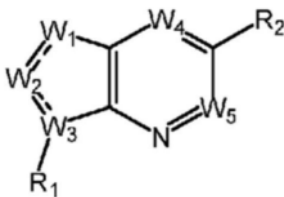
al..Regioselective synthesis of C-2  
substituted imidazo[4,5-b]pyridines  
utilizing palladium catalysed C-N bond  
forming reactions with enolizable  
heterocycles.《Tetrahedron Letters》.2014,  
第55卷1778-1783. (续)

审查员 张英姝

(54) 发明名称

用于治疗亨廷顿氏病的杂环和杂芳基化合  
物

(57) 摘要



(I) 本文涉及式

(I) 化合物、其形式和药物组合物,以及使用此类  
化合物、其形式或组合物治疗或减轻亨廷顿氏病  
的方法。具体地,本文涉及取代的式(I)的二环杂  
环和杂芳基化合物、其形式和药物组合物,以及  
使用此类化合物、其形式或组合物治疗或减轻亨  
廷顿氏病的方法。

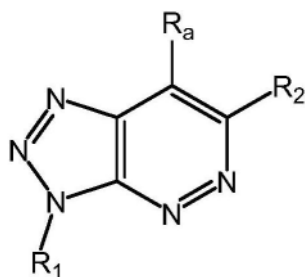
[接上页]

**(56) 对比文件**

Ingo Knepper et al..3-Acy lindoles as versatile starting materials for pyridine ring annulation: synthesis of 1-deazapurine isosteres.《Tetrahedron》.2011, 第67卷5293-5303.

Mariusz Mojzych et al.Synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazine sulfonamides, novel Sildenafil analogs with tyrosinase inhibitory activity.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2011, 第22卷6616-6624.

1. 一种式 (Ibb1) 化合物,



(Ibb1)

或其形式, 其中:

$R_a$  在每个实例中独立地选自由以下项组成的组: 氢、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基;

$R_1$  选自杂环基,

其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N和S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系, 并且

其中杂环基的每个实例经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且经一个额外的 $R_4$ 取代基取代, 或

其中, 可替代地, 杂环基的每个实例经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代;

$R_2$  选自由苯基、杂环基和杂芳基组成的组,

其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系, 并且

其中苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代;

$R_3$  在每个实例中独立地选自由以下项组成的组: 氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基;

$R_4$  选自由 $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂芳基和杂环基组成的组,

其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系, 并且

其中,  $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代;

$R_5$  在每个实例中独立地选自由以下项组成的组: 卤素、羟基、氰基、硝基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、肟和 $C_{1-6}$ 烷基-硫代;

$R_6$  选自由苯基和杂芳基组成的组,

其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

其中,苯基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个、三个或四个 $R_8$ 取代基取代;

$R_7$ 在每个实例中独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-10}$ 环烷基;并且

$R_8$ 在每个实例中独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-10}$ 环烷基;

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

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项组成的组的杂环基:氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基和(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬基,其中杂环基经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,其中杂环基经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R_2$ 为苯基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物的形式是选自以下项组成的组的化合物盐:盐酸盐、氢溴酸盐、甲酸盐、二盐酸盐和二氢溴酸盐。

5. 一种化合物,或其形式,选自由以下项组成的组:

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]苯酚;5-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基]苯酚;3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪;

2-[6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]苯酚;

3-[2-羟基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-6-醇;



5-(1H-吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]苯酚;5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]苯酚;

2-[7-(哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

6-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪;

6-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]吡嗪-3-基]苯酚;

2-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]吡嗪-3-基]苯酚;

2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)噻吩并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡嗪-5-基]苯酚;5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-c]吡嗪-3-基]苯酚;2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)噻吩并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基]苯酚;2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]苯酚;3-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪;

4-氟-2-(1H-吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚;

4-氟-5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

7-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪;

4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]联苯-3,4'-二醇;5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[6-甲氧基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[6-(甲基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-[7-(哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[6-(乙基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

6-氟-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基][1,1'-联苯]-3,4'-二醇;

2-氟-3-(1H-吡唑-4-基)-6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

4-{2-氟-5-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

2-[3-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-{3-[(1R,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;

2-(1H-吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒

嗪-6-基]苯-1,4-二醇;

3-氟-5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(吡嗪-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(吡啶-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯酚;

5-(吡啶-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-3-醇;

2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-5-醇;

5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯酚;

5-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯酚;

5-(嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(哒嗪-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(嘧啶-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}哒嗪-3-醇;

5-(1H-吡咯-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]喹啉-7-醇;

(3E)-3-(羟基亚氨基)-6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-2,3-二氢-1H-茛-5-醇;

4-氯-5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

1-环丙基-4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-2(1H)-酮;

4-氟-5-(吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(噻吩-3-基)苯酚;

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-咪唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

1-甲基-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-1H-苯并咪唑-6-醇;

4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-2(1H)-酮;

5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-1H-吡唑-6-醇;

5-(呋喃-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)苯酚;

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

1H-苯并咪唑-6-醇;

5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-[2-(二甲基氨基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(3-氟吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚;

5-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-[2-(甲基氨基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氟[3,2-c]哒嗪-3-基]苯酚;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-5-基)苯酚;

5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1H-吡唑-3-腈;

2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1,3-噻唑-5-腈;

5-(1,3-噻唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚;

5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-咪唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯酚;

6-[4-(1H-吡唑-4-基)-1H-苯并三唑-7-基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪;

5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1,2-噁唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1-乙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(2-乙氧基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯酚;

5-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-4(3H)-酮;

5-(3-氯-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚

5-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基-1H-吡唑-3-腈;

5-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,2,4-噁二唑-5-基)苯酚;

5-(4-氟-1H-苯并三唑-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-

基]吡啶-3-醇;

5-(3-溴-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯酚;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]吡啶-3-醇;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇;

5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(4-氟-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯酚;

5-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚;

5-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)苯酚;

5-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(4-氟-2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚;

5- (4-甲基-1H-吡唑-1-基)-2- (3- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基) 苯酚;

5- (3-甲基-1H-吡唑-1-基)-2- (3- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基) 苯酚;

5- (2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-2- [3- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基] 苯酚;

5- (4-甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-2- (3- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基) 苯酚;

5- (咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-2- (3- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基) 苯酚;

5- (3-氟-1H-吡唑-4-基)-2- (1- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) 苯酚;

5- (咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2- (3- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基) 苯酚;

2- [3- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯酚;

2- {3- [(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

5- (吡啶-4-基)-2- [1- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基] 苯酚;

5- (吡啶-3-基)-2- [1- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基] 苯酚;

5- (嘧啶-5-基)-2- [1- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基] 苯酚;

2- {3- [(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

5- (1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2- [1- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基] 苯酚;

2- {3- [3- (叔丁基氨基) 环丁基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5- (1H-吡唑-4-基) 苯酚;

4- (4- {3- [(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-3-羟基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

6- (4- {3- [(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-3-羟基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮;

5- (3-氟-1H-吡唑-4-基)-2- {3- [(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基} 苯酚;

2- [1- (2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]-5- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯酚;

2- {3- [3- (叔丁基氨基) 环戊基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5- (1H-吡唑-



4-基)苯酚;和

2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚;

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

6.权利要求5的化合物盐,或其形式,选自由以下项组成的组:

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]苯酚盐酸盐;

5-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐;

3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪盐酸盐;

2-[6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

3-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]苯酚盐酸盐;

3-[2-羟基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-醇盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐;

2-[7-(哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;6-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪盐酸盐;

6-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐;2-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐;

2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-

基) 苯酚盐酸盐;

2-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]-5-(1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基] 苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基] 苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基] 苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪-3-基] 苯酚盐酸盐;

2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基] 苯酚盐酸盐;

2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基] 苯酚盐酸盐;

3-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪盐酸盐;

4-氟-2-(1H-吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基] 苯酚盐酸盐;

4-氟-5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基] 苯酚氢溴酸盐;

7-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3-[2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪盐酸盐;

4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基] 联苯-3,4'-二醇氢溴酸盐;

5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基] 苯酚氢溴酸盐;

2-[6-甲氧基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基) 苯酚盐酸盐;

2-[6-(甲基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-

(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

2-[6-(乙基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

2-[3-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

6-氟-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基][1,1'-联苯]-3,4'-二醇氢溴酸盐;

2-氟-3-(1H-吡唑-4-基)-6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

4-{2-氟-5-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;

2-[3-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

2-{3-[(1R,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐;

2-(1H-吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯-1,4-二醇二盐酸盐;

3-氟-5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

5-(吡嗪-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

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

4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯酚盐酸盐;

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

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

6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-3-醇二盐酸盐;

2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-5-醇二盐酸盐;

5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

5-(1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯酚盐酸盐;

5-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯酚二盐酸盐;

5-(嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

5-(哒嗪-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

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

6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}哒嗪-3-醇盐酸盐;

6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]喹啉-7-醇氢溴酸盐;

4-氯-5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二氢溴酸盐;

4-氟-5-(吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二氢溴酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(噻吩-3-基)苯酚盐酸盐;

4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;

5-(呋喃-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)苯酚盐酸盐;

5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚二盐酸盐;

5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-1H-吡唑-4-基]-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚二盐酸盐;

5-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚甲酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氟[3,2-c]哒

嗪-3-基]苯酚盐酸盐;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-5-基)苯酚盐酸盐;

5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1H-吡唑-3-腈盐酸盐;

2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1,3-噻唑-5-腈盐酸盐;

5-(1,3-噁唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚甲酸盐;

5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯酚盐酸盐;

6-[4-(1H-吡唑-4-基)-1H-苯并三唑-7-基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪三氟乙酸盐;

5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(1,2-噁唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(1-乙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(2-乙氧基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯酚盐酸盐;

5-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

6- {3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐;

5-(3-氯-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基-1H-吡唑-3-腈盐酸盐;

5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚盐酸盐;

5-(4-氟-1H-苯并三唑-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇二盐酸盐;

5-(3-溴-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯酚盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]吡啶-3-醇盐酸盐;

5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇二盐酸盐;

5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐;

5-(4-氟-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐;

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

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

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

[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯酚二盐酸盐;

5-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

5-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

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

2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

5-(3-甲基-1,2,4-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

5-(4-甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚二盐酸盐;

5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐;

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

2-{3-[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

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

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

5-(嘧啶-5-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚二盐酸盐;

2-{3-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚二盐酸盐;

2-{3-[3-(叔丁基氨基)环丁基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

4- (4- {3- [(3S,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] -3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基} -3-羟基苯基) -1-甲基吡啶-2(1H) -酮盐酸盐;

6- (4- {3- [(3S,4S) -3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基] -3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基} -3-羟基苯基) -3-甲基嘧啶-4(3H) -酮二盐酸盐;

2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚盐酸盐;和

2-{3-[3-(叔丁基氨基)环戊基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

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

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物中的用途。

8. 与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物组合物中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述化合物在药物组合物中的有效量在0.001mg/kg/天至500mg/kg/天的范围内。

10. 一种药物组合物,其包含权利要求1-4中任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

11. 一种药物组合物,其包含权利要求5或6所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

12. 一种化合物,其中所述化合物是2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚。

13. 一种化合物,其中所述化合物为化合物盐,其中所述化合物盐为2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚盐酸盐。

14. 一种药物组合物,其包含权利要求12或13所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

15. 根据权利要求12或13所述的化合物在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物中的用途。

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

17. 与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的根据权利要求12或13所述的化合物在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物组合物中的用途。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中药物组合物中化合物的有效量在0.001mg/kg/天至500mg/kg/天的范围内。



## 用于治疗亨廷顿氏病的杂环和杂芳基化合物

[0001] 本文的一个方面涉及化合物、其形式和药物组合物,和使用此类化合物、其形式或组合物用于治疗或减轻亨廷顿氏病(Huntington's disease)的方法。具体地,本文的另一方面涉及取代的二环杂环和杂芳基化合物、其形式和药物组合物,和使用此类化合物、其形式或组合物治疗或减轻亨廷顿氏病的方法。

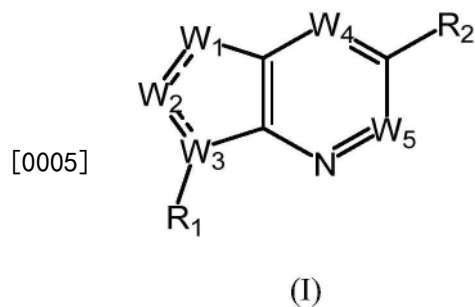
### 背景技术

[0002] 亨廷顿氏病(HD)是一种脑部进行性、常染色体显性的神经退行性疾病,其症状以不自主运动、认知缺损和精神衰退为特征。通常由肺炎或冠状动脉疾病引起的死亡,常在症状发作后13至15年发生。在西欧后裔人群中,HD的患病率为每100,000人3至7个个体。在北美,估计有30,000人患有HD,而另有200,000人有从受影响的父母那里遗传该疾病的风险。该疾病是由“突变”亨廷顿(Htt)基因中不间断的三核苷酸CAG重复的扩张引起的,其导致产生具有扩张的聚谷氨酰胺(聚Q(polyQ))片段(也称为“CAG重复”序列)的HTT(Htt蛋白质)。目前尚无靶向该疾病的潜在原因的小分子疗法,这使得对可用于治疗或减轻HD的药物存在很大的需求。因此,仍然需要鉴别和提供用于治疗或减轻HD的小分子化合物。

[0003] 本文提到的所有其它文献均通过引用并入本申请中,如同在本文中完全陈述的那样。

### 发明内容

[0004] 本文的一个方面涉及包括式(I)化合物或其形式的化合物:



[0006] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>和W<sub>5</sub>如本文所定义。

[0007] 本文的一个方面还涉及使用式(I)化合物或其形式或组合物治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,该方法包括向受试者施用有效量的所述化合物或其形式或组合物。

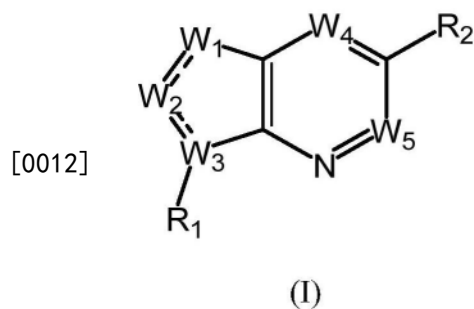
[0008] 本文的一个方面进一步涉及式(I)化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,该用途包括向受试者施用有效量的所述化合物或其形式。

[0009] 本文的一个方面进一步涉及式(I)化合物或其形式用于制备可用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的药物的用途,该用途包括向受试者施用有效量的所述药物。

[0010] 本文的一个方面进一步涉及式(I)化合物或其形式与可用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的其它药物组合使用的用途,该用途包括向受试者施用有效量的用于治疗或减轻HD的组合产品。

## 具体实施方式

[0011] 本文的一个方面涉及包括式(I)化合物或其形式的化合物:



[0013] 其中:

[0014] 虚线表示在可用化学价(available valence)允许的情况下任选地存在的一个或多个双键;

[0015] 在可用化学价允许的情况下,  $W_1$  独立地为  $C-R_a$ 、 $CH-R_a$ 、 $N$ 、 $N-R_b$ 、 $O$  或  $S$ ;

[0016] 在可用化学价允许的情况下,  $W_2$  独立地为  $C-R_a$ 、 $CH-R_a$ 、 $N$  或  $N-R_b$ , 并且;

[0017] 在可用化学价允许的情况下,  $W_3$  独立地为  $C$ 、 $CH$  或  $N$ ;

[0018] 其中  $W_1$ 、 $W_2$  或  $W_3$  中的至少一者是  $N$  或  $N-R_b$ ;

[0019]  $W_4$  和  $W_5$  独立地为  $C-R_a$  或  $N$ ,

[0020] 其中当  $W_1$  是  $S$  或  $O$  时,  $W_2$  是  $C-R_a$ , 并且  $W_3$  是  $C$ ;

[0021]  $R_a$  在每个实例中独立地选自氢、氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、氘- $C_{1-4}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$  烷基和羟基- $C_{1-6}$  烷基;

[0022]  $R_b$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;

[0023]  $R_1$  选自  $C_{3-10}$  环烷基和杂环基,

[0024] 其中杂环基是具有 1 个、2 个或 3 个独立地选自  $N$ 、 $O$  或  $S$  的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的 3-7 元单环、6-10 元二环或 13-16 元多环环系, 并且

[0025] 其中,  $C_{3-10}$  环烷基和杂环基的每个实例任选地经一个、两个或三个  $R_3$  取代基取代并且任选地经一个额外的  $R_4$  取代基取代, 或

[0026] 其中, 可替代地,  $C_{3-10}$  环烷基和杂环基的每个实例任选地经一个、两个、三个或四个  $R_3$  取代基取代;

[0027]  $R_2$  选自苯基、杂环基和杂芳基,

[0028] 其中杂环基是具有 1 个、2 个或 3 个独立地选自  $N$ 、 $O$  或  $S$  的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的 3-7 元单环、6-10 元二环或 13-16 元多环环系,

[0029] 其中杂芳基是具有 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自  $N$ 、 $O$  或  $S$  的杂原子环成员的 3-7 元单环或 6-10 元二环环系, 并且

[0030] 其中, 苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个  $R_5$  取代基取代并且任选地经一个额外的  $R_6$  取代基取代;

[0031]  $R_3$  在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、氘- $C_{1-4}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$  烷基和羟基- $C_{1-6}$  烷基;

[0032]  $R_4$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂芳基和杂环基,

[0033] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

[0034] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0035] 其中, $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代;

[0036]  $R_5$ 在每个实例中独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、肟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基和 $C_{1-6}$ 烷基-硫代;

[0037]  $R_6$ 选自苯基和杂芳基,

[0038] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0039] 其中,苯基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个、三个或四个 $R_8$ 取代基取代;

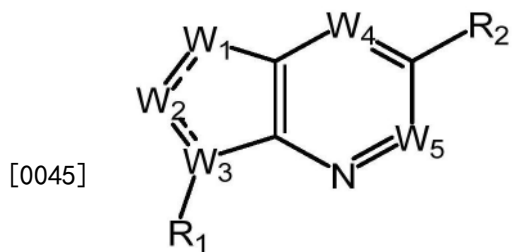
[0040]  $R_7$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-10}$ 环烷基;并且

[0041]  $R_8$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-10}$ 环烷基;

[0042] 其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组:所述化合物的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式。

[0043] 本文的方面

[0044] 本文的一个方面包括式(I)化合物,所述式(I)化合物包括式(I.1)化合物或其形式:



(I)

[0046] 其中:

[0047] 虚线表示在可用化学价允许的情况下任选地存在的一个或多个双键;

[0048] 在可用化学价允许的情况下, $W_1$ 独立地为 $C-R_a$ 、 $CH-R_a$ 、N、N- $R_b$ 、O或S;

[0049] 在可用化学价允许的情况下, $W_2$ 独立地为 $C-R_a$ 、 $CH-R_a$ 、N或N- $R_b$ ,并且;

[0050] 在可用化学价允许的情况下, $W_3$ 独立地为C、CH或N;其中 $W_1$ 、 $W_2$ 或 $W_3$ 中的至少一者是N或N- $R_b$ ;

[0051]  $W_4$ 和 $W_5$ 独立地为 $C-R_a$ 或N,

[0052] 其中当 $W_1$ 是S或O时, $W_2$ 是C- $R_a$ ,并且 $W_3$ 是C;

[0053]  $R_a$ 在每个实例中独立地选自氢、氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基;

[0054]  $R_b$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0055]  $R_1$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基,

[0056] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,并且

[0057] 其中, $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或

[0058] 其中,或者, $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基的每个实例任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代;

[0059]  $R_2$ 选自苯基、杂环基和杂芳基,

[0060] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

[0061] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0062] 其中,苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代;

[0063]  $R_3$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基;

[0064]  $R_4$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂芳基和杂环基,

[0065] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

[0066] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0067] 其中, $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代;

[0068]  $R_5$ 在每个实例中独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、肟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基和 $C_{1-6}$ 烷基-硫代;

[0069]  $R_6$ 选自苯基和杂芳基,

[0070] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0071] 其中,苯基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个、三个或四个 $R_8$ 取代基取代;

[0072]  $R_7$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-10}$ 环烷基;

[0073]  $R_8$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ -氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基。

[0074] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_4$ 是 $N$ 。

[0075] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ ,  $W_2$ 是 $C-R_a$ ,  $W_3$ 是 $C$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0076] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ ,  $W_2$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_3$ 是 $CH$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0077] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_4$ 是 $N$ 。

[0078] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_2$ 是 $N-R_b$ ,  $W_3$ 是 $CH$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0079] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_3$ 和 $W_4$ 是 $N$ 。

[0080] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $C-R_a$ ,  $W_2$ 是 $C-R_a$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0081] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_2$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0082] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_4$ 是 $N$ 。

[0083] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ ,  $W_2$ 是 $N$ ,  $W_3$ 是 $CH$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0084] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_4$ 是 $N$ 。

[0085] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是 $N-R_b$ ,  $W_3$ 是 $CH$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0086] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_3$ 和 $W_4$ 是 $N$ 。

[0087] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ ,  $W_2$ 是 $C-R_a$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0088] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_3$ 和 $W_4$ 是 $N$ 。

[0089] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ ,  $W_2$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0090] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 、 $W_3$ 和 $W_4$ 是 $N$ 。

[0091] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $C-R_a$ ,  $W_2$ 是 $N$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0092] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_3$ 和 $W_4$ 是 $N$ 。

[0093] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_2$ 是 $N-R_b$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0094] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 和 $W_4$ 是 $N$ 。

[0095] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ ,  $W_2$ 是 $N$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0096] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $S$ 并且 $W_4$ 是 $N$ 。

[0097] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $S$ ,  $W_2$ 是 $C-R_a$ ,  $W_3$ 是 $C$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0098] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $O$ 并且 $W_4$ 是 $N$ 。

[0099] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $O$ ,  $W_2$ 是 $C-R_a$ ,  $W_3$ 是 $C$ ,  $W_4$ 是 $N$ 并且 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

[0100] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

[0101] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ ,  $W_2$ 是 $C-R_a$ ,  $W_3$ 是 $C$ ,  $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

[0102] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ ,  $W_2$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_3$ 是 $CH$ ,  $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

[0103] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

[0104] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_2$ 是 $N-R_b$ ,  $W_3$ 是 $CH$ ,  $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

[0105] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_3$ 和 $W_5$ 是 $N$ 。

[0106] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $C-R_a$ ,  $W_2$ 是 $C-R_a$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

[0107] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_2$ 是 $CH-R_a$ ,  $W_3$ 是 $N$ ,  $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

[0108] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_5$ 是 $N$ 。

[0109] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ ,  $W_2$ 是 $N$ ,  $W_3$ 是 $CH$ ,  $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。

- [0110] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0111] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是 $N-R_b$ , $W_3$ 是 $CH$ , $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0112] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_3$ 和 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0113] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ , $W_2$ 是 $C-R_a$ , $W_3$ 是 $N$ , $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0114] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_3$ 和 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0115] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ , $W_2$ 是 $CH-R_a$ , $W_3$ 是 $N$ , $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0116] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 、 $W_3$ 和 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0117] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $C-R_a$ , $W_2$ 是 $N$ , $W_3$ 是 $N$ , $W_4$ 是 $C-R_b$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0118] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_3$ 和 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0119] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ , $W_2$ 是 $N-R_b$ , $W_3$ 是 $N$ , $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0120] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 和 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0121] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ , $W_2$ 是 $N$ , $W_3$ 是 $N$ , $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0122] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $S$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0123] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $S$ , $W_2$ 是 $C-R_a$ , $W_3$ 是 $C$ , $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0124] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $O$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0125] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $O$ , $W_2$ 是 $C-R_a$ , $W_3$ 是 $C$ , $W_4$ 是 $C-R_a$ 并且 $W_5$ 是 $N$ 。
- [0126] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ 。
- [0127] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ , $W_2$ 是 $C-R_a$ , $W_3$ 是 $C$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0128] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ , $W_2$ 是 $CH-R_a$ , $W_3$ 是 $CH$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0129] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是 $N-R_b$ 。
- [0130] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $C-R_a$ , $W_2$ 是 $N-R_b$ , $W_3$ 是 $C$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0131] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ , $W_2$ 是 $N-R_b$ , $W_3$ 是 $CH$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0132] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_3$ 是 $N$ 。
- [0133] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $C-R_a$ , $W_2$ 是 $C-R_a$ , $W_3$ 是 $N$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0134] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_a$ , $W_2$ 是 $CH-R_a$ , $W_3$ 是 $N$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0135] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是 $N$ 。
- [0136] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ , $W_2$ 是 $N$ , $W_3$ 是 $CH$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0137] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是 $N-R_b$ 。
- [0138] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是 $N-R_b$ , $W_3$ 是 $CH$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0139] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_3$ 是 $N$ 。
- [0140] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ , $W_2$ 是 $C-R_a$ , $W_3$ 是 $N$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0141] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_3$ 是 $N$ 。
- [0142] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N-R_b$ , $W_2$ 是 $CH-R_a$ , $W_3$ 是 $N$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0143] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 和 $W_3$ 是 $N$ 。
- [0144] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $C-R_a$ , $W_2$ 是 $N$ , $W_3$ 是 $N$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0145] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是 $N-R_b$ 并且 $W_3$ 是 $N$ 。
- [0146] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $CH-R_b$ , $W_2$ 是 $N-R_b$ , $W_3$ 是 $N$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。
- [0147] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 是 $N$ 。
- [0148] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是 $N$ , $W_2$ 是 $N$ , $W_3$ 是 $N$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是 $C-R_a$ 。

- [0149] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是S。
- [0150] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是S, $W_2$ 是C- $R_a$ , $W_3$ 是C并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是C- $R_a$ 。
- [0151] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是O。
- [0152] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是O, $W_2$ 是C- $R_a$ , $W_3$ 是C并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是C- $R_a$ 。
- [0153] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N- $R_b$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0154] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N- $R_b$ , $W_2$ 是C- $R_a$ , $W_3$ 是C并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0155] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N- $R_b$ , $W_2$ 是CH- $R_a$ , $W_3$ 是CH并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0156] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是N- $R_b$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0157] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是CH- $R_a$ , $W_2$ 是N- $R_b$ , $W_3$ 是CH并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0158] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_3$ 、 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0159] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是C- $R_a$ , $W_2$ 是C- $R_a$ , $W_3$ 是N并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0160] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是CH- $R_a$ , $W_2$ 是CH- $R_a$ , $W_3$ 是N并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0161] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0162] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N, $W_2$ 是N, $W_3$ 是CH并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0163] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是N- $R_b$ 并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0164] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 和 $W_2$ 是N- $R_b$ , $W_3$ 是CH并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0165] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0166] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N, $W_2$ 是C- $R_a$ , $W_3$ 是N并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0167] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N- $R_b$ 并且 $W_3$ 、 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0168] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N- $R_b$ , $W_2$ 是CH- $R_a$ , $W_3$ 是N并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0169] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0170] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是C- $R_a$ , $W_2$ 是N, $W_3$ 是N并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0171] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_2$ 是N- $R_b$ 并且 $W_3$ 、 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0172] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是CH- $R_a$ , $W_2$ 是N- $R_b$ , $W_3$ 是N并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0173] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 和 $W_4$ 以及 $W_5$ 是N。
- [0174] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是N, $W_2$ 是N, $W_3$ 是N,并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0175] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是S并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0176] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是S, $W_2$ 是C- $R_a$ , $W_3$ 是C并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0177] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是O并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0178] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $W_1$ 是O, $W_2$ 是C- $R_a$ , $W_3$ 是C并且 $W_4$ 和 $W_5$ 是N。
- [0179] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 在每个实例中独立地选自氢、氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。
- [0180] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 在每个实例中独立地选自氢、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和 $C_{1-6}$ 烷基-氨基。
- [0181] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是氢。
- [0182] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是羟基。
- [0183] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷基:甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0184] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是甲基。

[0185] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷氧基:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

[0186] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是甲氧基。

[0187] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是 $C_{1-6}$ 烷基-氨基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0188] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_a$ 是选自甲基氨基和乙基氨基的 $C_{1-6}$ 烷基-氨基。

[0189] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_b$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基。

[0190] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_b$ 是氢。

[0191] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基,

[0192] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,并且

[0193] 其中, $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或

[0194] 其中,可替代地, $C_{3-10}$ 环烷基和杂环基的每个实例任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

[0195] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 是 $C_{3-10}$ 环烷基,其任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

[0196] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的 $C_{3-10}$ 环烷基:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]己基和金刚烷基,其任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

[0197] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 是选自环丁基和环己基的 $C_{3-10}$ 环烷基,其任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

[0198] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬基、3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬基和3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

[0199] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:哌啶基、哌嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-基、3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬基和3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。



[0200] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基(1,4-diazepan-1-yl)、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基、(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基、3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基和3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

[0201] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_1$ 是选自以下项的杂环基:哌啶-4-基、哌嗪-1-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基、3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基和3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_3$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_4$ 取代基取代,或可替代地,任选地经一个、两个、三个或四个 $R_3$ 取代基取代。

[0202] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 选自苯基、杂环基和杂芳基,

[0203] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

[0204] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0205] 其中,苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0206] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是苯基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0207] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基和2,3-二氢-1H-茚基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0208] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是2,3-二氢-1H-茚基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0209] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂环基:氮杂环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基和2,3-二氢-1H-茚-5-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0210] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是2,3-二氢-1H-茚-5-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0211] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:呋喃基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、苯并呋喃基、1H-苯并咪唑基、1H-苯并三唑基和喹啉基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0212] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:吡啶基、1H-吡唑基、1H-苯并咪唑基、1H-苯并三唑基和喹啉基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0213] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:呋喃-3-基、1H-吡咯-3-基、1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1,3-噁唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-5-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、1H-吡咯-3-基、1H-吡咯-4-基、1H-吡咯-5-基、1H-吡咯-6-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-6-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、1H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并咪唑-6-基、1H-苯并三唑-4-基、1H-苯并三唑-5-基、1H-苯并三唑-6-基、1H-苯并三唑-7-基和喹啉-7-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0214] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_2$ 是选自以下项的杂芳基:吡啶-2-基、1H-吡唑-6-基、1H-苯并咪唑-6-基、1H-苯并三唑-7-基和喹啉-7-基,其任选地经一个、两个或三个 $R_5$ 取代基取代并且任选地经一个额外的 $R_6$ 取代基取代。

[0215] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

[0216] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 在每个实例中独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷基-氨基。

[0217] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 是选自溴、氯、氟和碘的卤素。

[0218] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 是氟。

[0219] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 是选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷基:甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0220] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 是甲基。

[0221] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基-氨基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0222] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_3$ 是叔丁基氨基。

[0223] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_4$ 选自 $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂芳基和杂环基,

[0224] 其中杂环基是具有1个、2个或3个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的饱和或部分不饱和的3-7元单环、6-10元二环或13-16元多环环系,

[0225] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0226] 其中, $C_{3-10}$ 环烷基、苯基、杂环基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个或三个 $R_7$ 取代基取代。

[0227] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_5$ 在每个实例中独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、肟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基和 $C_{1-6}$ 烷基-硫代。

[0228] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_5$ 在每个实例中独立地选自卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基和肟基。

[0229] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>5</sub>是选自溴、氯、氟和碘的卤素。

[0230] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>5</sub>是选自氯和氟的卤素。

[0231] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>5</sub>是羟基。

[0232] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>5</sub>是选自以下项的C<sub>1-6</sub>烷基:甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0233] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>5</sub>是甲基。

[0234] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>5</sub>是炔。

[0235] 一个方面包括式(I)化合物,其中R<sub>6</sub>选自苯基和杂芳基,

[0236] 其中杂芳基是具有1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子环成员的3-7元单环或6-10元二环环系,并且

[0237] 其中,苯基和杂芳基的每个实例任选地经一个、两个、三个或四个R<sub>8</sub>取代基取代。

[0238] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>6</sub>是苯基,其任选地经一个、两个、三个或四个R<sub>8</sub>取代基取代。

[0239] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>6</sub>是选自以下项的杂芳基:呋喃基、噻吩基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,3-噻唑基、1,2-噁唑基、1,3-噁唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、哒嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-吡啶基、1H-吡唑基、苯并呋喃基、1H-苯并咪唑基、1H-苯并三唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基和喹啉基,其任选地经一个、两个、三个或四个R<sub>8</sub>取代基取代。

[0240] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>6</sub>是选自以下项的杂芳基:呋喃基、噻吩基、1H-吡咯基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,3-噻唑基、1,2-噁唑基、1,3-噁唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-基、哒嗪基、嘧啶基、嘧啶-4(3H)-酮-基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1H-苯并三唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基,其任选地经一个、两个、三个或四个R<sub>8</sub>取代基取代。

[0241] 另一方面包括式(I)化合物,其中R<sub>6</sub>是选自以下项的杂芳基:呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡咯-3-基、1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、4H-1,2,4-三唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,2-噁唑-4-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-3-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-4-基、嘧

啉-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、吡嗪-1-基、吡嗪-2-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并咪唑-6-基、1H-苯并三唑-4-基、1H-苯并三唑-5-基、1H-苯并三唑-6-基、1H-苯并三唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-7-基、吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基、吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基,其任选地经一个、两个、三个或四个 $R_8$ 取代基取代。

[0242] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_6$ 是选自以下项的杂芳基:呋喃-3-基、噻吩-3-基、1H-吡咯-3-基、1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、4H-1,2,4-三唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-5-基、1,2-噁唑-4-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2(1H)-酮-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-4(3H)-酮-6-基、吡嗪-2-基、1,3,5-三嗪-2-基、1H-苯并三唑-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基和[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基,其任选地经一个、两个、三个或四个 $R_8$ 取代基取代。

[0243] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_7$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-10}$ 环烷基。

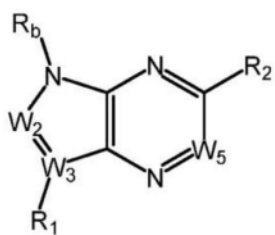
[0244] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基、氨基- $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-10}$ 环烷基。

[0245] 一个方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 在每个实例中独立地选自氰基、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、氘- $C_{1-4}$ 烷基、卤代- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基-氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基和 $C_{3-10}$ 环烷基。

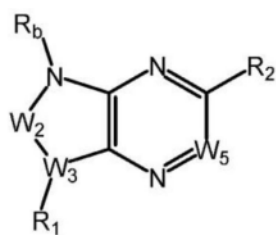
[0246] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是氰基。

- [0247] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自溴、氯、氟和碘的卤素。
- [0248] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自溴、氯和氟的卤素。
- [0249] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是羟基。
- [0250] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷基:甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。
- [0251] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷基:甲基、乙基和丙基。
- [0252] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是氘- $C_{1-4}$ 烷基,其中 $C_{1-4}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,其在可用化学价允许的情况下被一个或多个氘原子部分或完全取代。
- [0253] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是( $^2H_3$ )甲基。
- [0254] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是卤代- $C_{1-6}$ 烷基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,其在可用化学价允许的情况下被一个或多个选自溴、氯、氟和碘的卤素部分或完全取代。
- [0255] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自三氟甲基和二氟甲基的卤代- $C_{1-6}$ 烷基。
- [0256] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自以下项的 $C_{1-6}$ 烷氧基:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。
- [0257] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自甲氧基和乙氧基的 $C_{1-6}$ 烷氧基。
- [0258] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基,其中 $C_{1-6}$ 烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其在可用化学价允许的情况下被一个或多个选自溴、氯、氟和碘的卤素部分或完全取代。
- [0259] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是二氟甲氧基。
- [0260] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是氨基。
- [0261] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是 $C_{1-6}$ 烷基-氨基,其中 $C_{1-6}$ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。
- [0262] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是甲基氨基。
- [0263] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是( $C_{1-6}$ 烷基) $_2$ -氨基,其中 $C_{1-6}$ 烷基独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。
- [0264] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是二甲基氨基。
- [0265] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是选自以下项的 $C_{3-10}$ 环烷基:环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环己基。
- [0266] 另一方面包括式(I)化合物,其中 $R_8$ 是环丙基。
- [0267] 式(I)化合物的一个方面包括选自以下项的化合物:式(Ia)、式(Ib)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)、式(Il)、式(Im)、式(In)、式(Io)、式(Ip)、式(Iq)、式(Is)、式(It)、式(Iu)、式(Iv)、式(Iw)、式(Ix)、式(Iy)、式(Iz)、式(Iaa)、式(Ibb)、式(Icc)、式(Ids)、式(Iee)、式(Iff)、式(Igg)、式(Ihh)、式(Iii)、式(Ijj)、式(Ikk)、式(Ill)、式(Imm)、式(Inn)、式(Ioo)、式(Ipp)、式(Iqq)、式(Irr)、式(Iss)、式(Itt)、式(Iuu)、式(Iww)、式(Ixx)、式(Iyy)、式(Izz)、式(Iaaa)、式(Ibbb)、式(Iccc)、式(Iddd)、式(Ieee)、式(Iffff)、式(Iggg)或式(Ihhh):

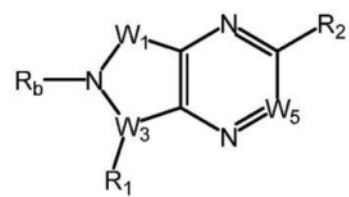
[0268]



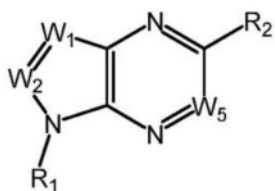
(Ia)



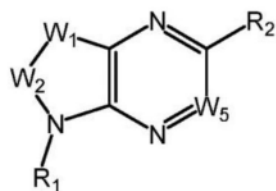
(Ib)



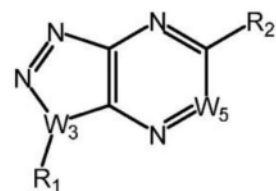
(Id)



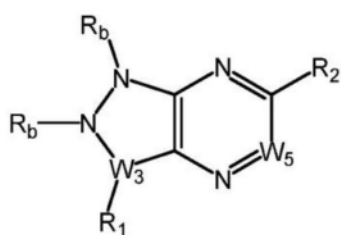
(Ic)



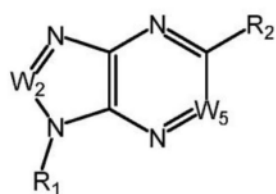
(If)



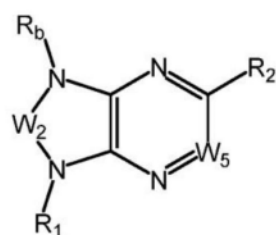
(Ig)



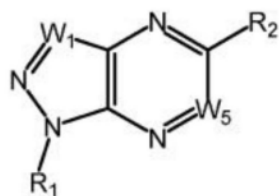
(Ih)



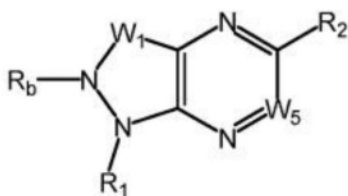
(Ii)



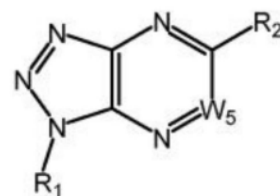
(Ij)



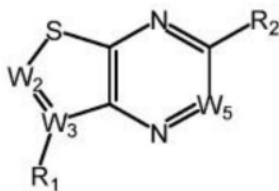
(Ik)



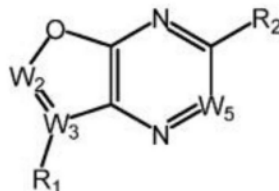
(Il)



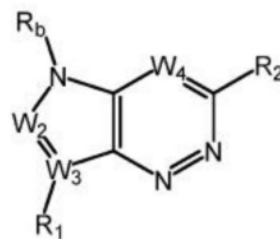
(Im)



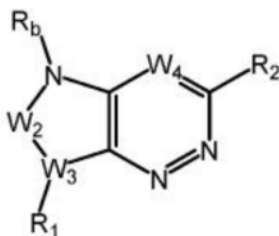
(In)



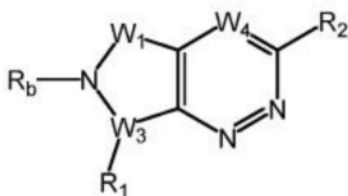
(Io)



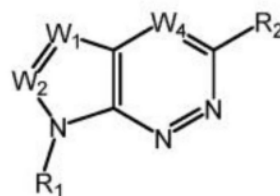
(Ip)



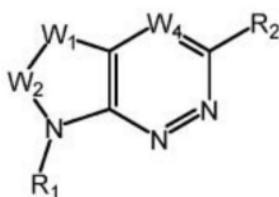
(Iq)



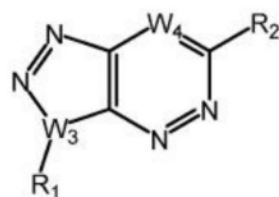
(Is)



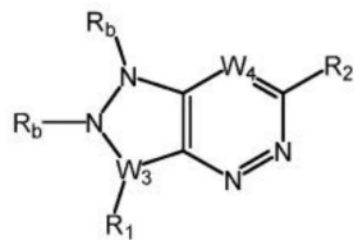
(It)



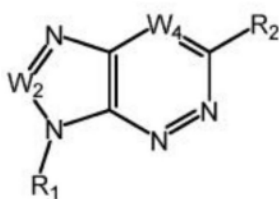
(Iu)



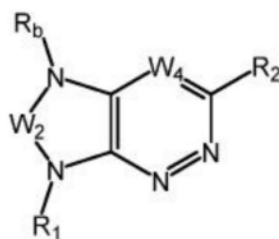
(Iv)



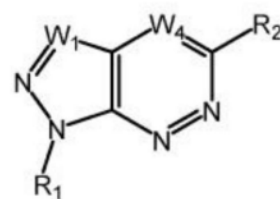
(Iw)



(Ix)

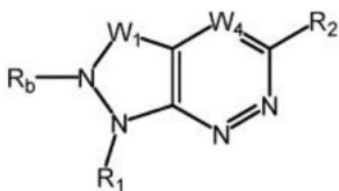


(Iy)

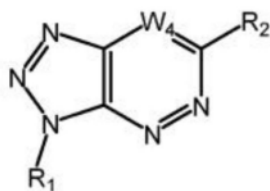


(Iz)

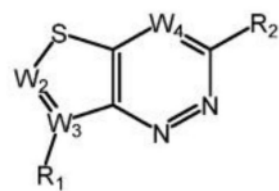
[0269]



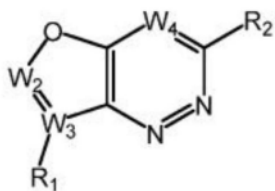
(Iaa)



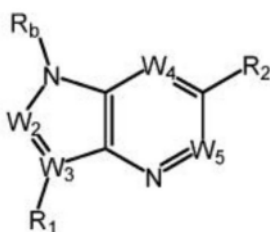
(Ibb)



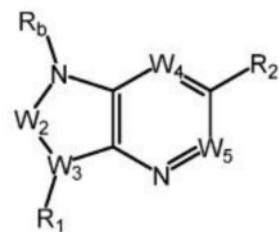
(Icc)



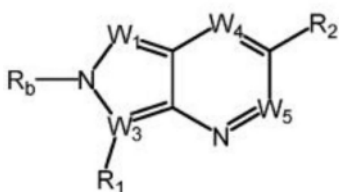
(Idd)



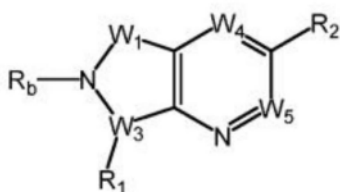
(Iee)



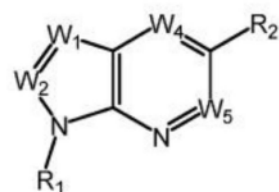
(Ifd)



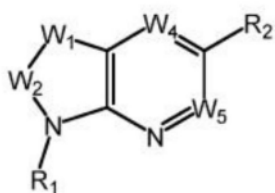
(Igg)



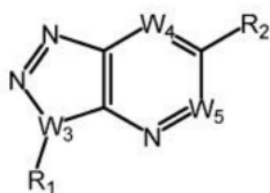
(Ihh)



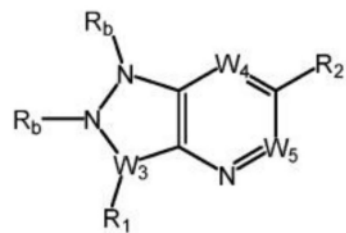
(Iii)



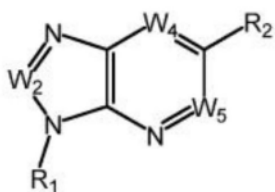
(Ijj)



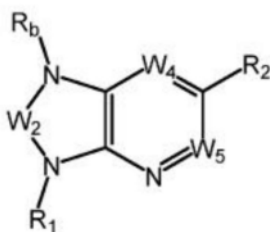
(Ikk)



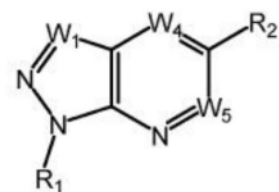
(Ill)



(Imm)



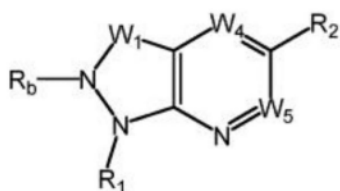
(Inn)



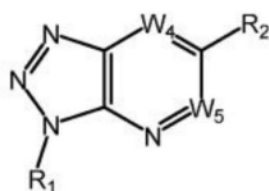
(Ioo)

[0270]

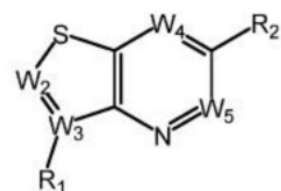




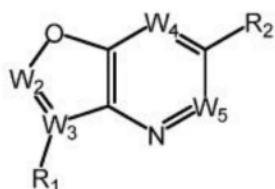
(Ipp)



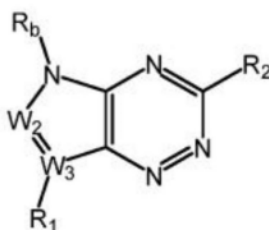
(Iqq)



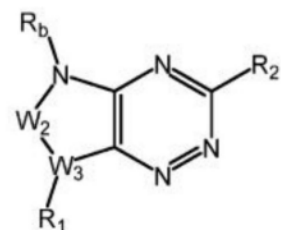
(Irr)



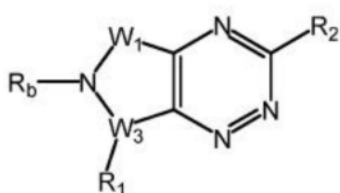
(Iss)



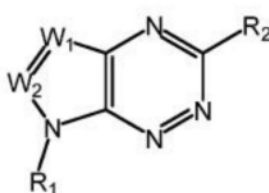
(Itt)



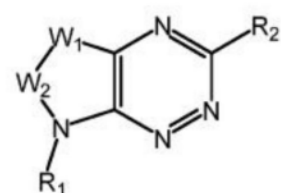
(Iuu)



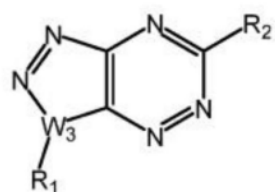
(Iww)



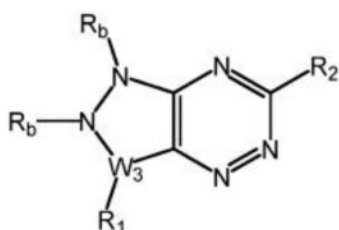
(Ixx)



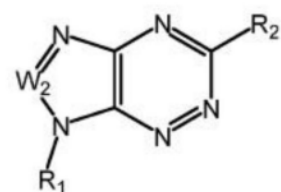
(Iyy)



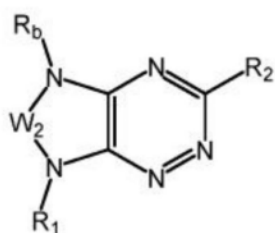
(Izz)



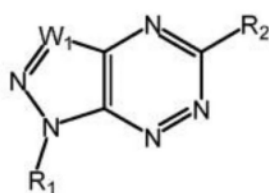
(Iaaa)



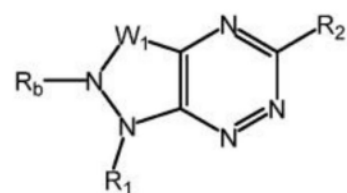
(Ibbb)



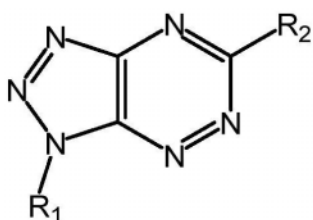
(Iccc)



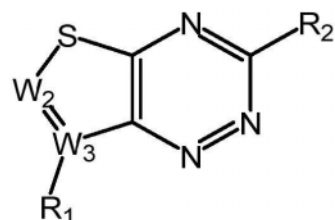
(Iddd)



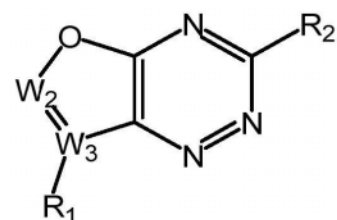
(Ieee)



(Ifff)



(Iggg) 和



(Ihhh);

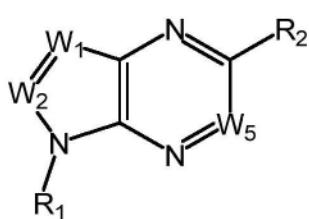
[0271]

[0272]

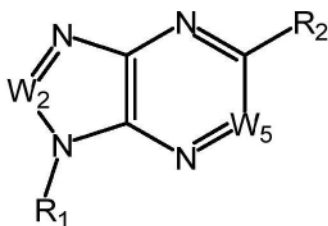
[0273] 或其形式。

[0274] 式(I)化合物的另一方面包括选自以下项的化合物:式(Ie)、式(Ii)、式(Ik)、式

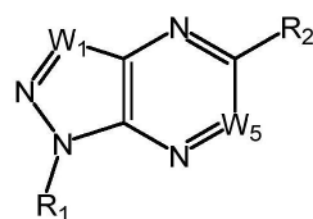
(Ip)、式(Iq)、式(It)、式(Iu)、式(Ix)、式(Iz)、式(Ibb)、式(Icc)或式(Idd)：



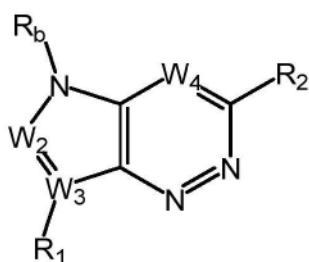
(Ie)



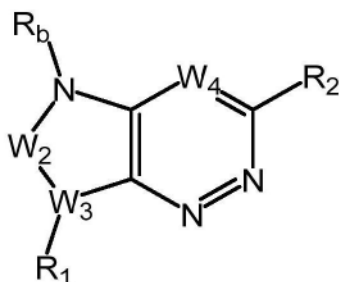
(Ii)



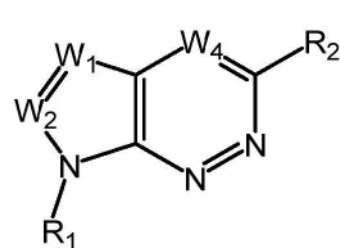
(Ik)



(Ip)

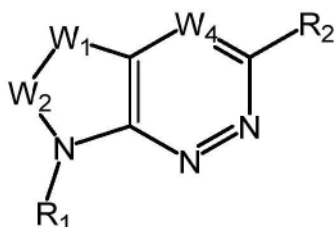


(Iq)

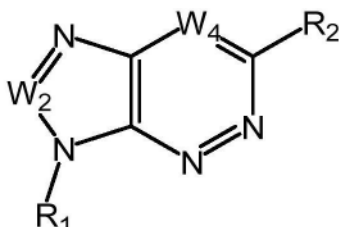


(It)

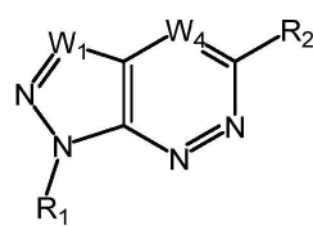
[0275]



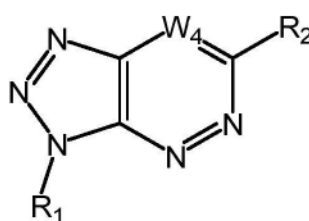
(Iu)



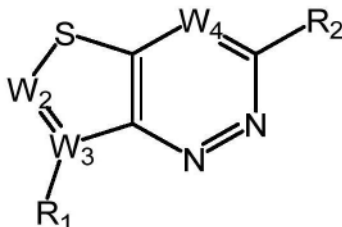
(Ix)



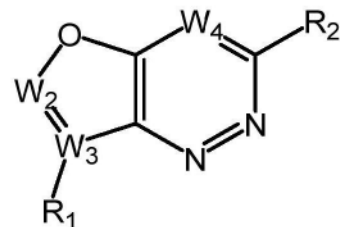
(Iz)



(Ibb)



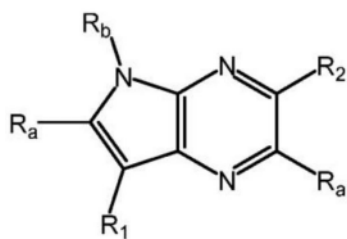
(Icc) 和



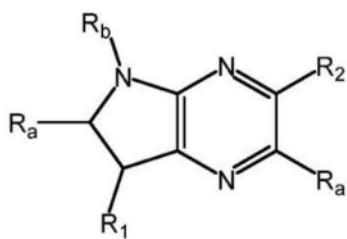
(Idd);

[0276] 或其形式。

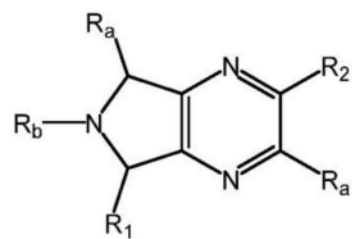
[0277] 式(I)化合物的另一方面包括选自以下项的化合物：式(Ia1)、式(Ib1)、式(Id1)、式(Ie1)、式(If1)、式(Ig1)、式(Ih1)、式(Ii1)、式(I1j)、式(Ik1)、式(I11)、式(Im1)、式(In1)、式(Io1)、式(Ip1)、式(Iq1)、式(Is1)、式(It1)、式(Iu1)、式(Iv1)、式(Iw1)、式(Ix1)、式(Iy1)、式(Iz1)、式(Iaa1)、式(Ibb1)、式(Icc1)、式(Idd1)、式(Iee1)、式(Iff1)、式(Igg1)、式(Ihh1)、式(Iii1)、式(Ijj1)、式(Ikk1)、式(I111)、式(Imm1)、式(Inn1)、式(Ioo1)、式(Ipp1)、式(Iqq1)、式(Irr1)、式(Iss1)、式(Itt1)、式(Iuu1)、式(Iww1)、式(Ixx1)、式(Iyy1)、式(Izz1)、式(Iaaa1)、式(Ibbb1)、式(Iccc1)、式(Iddd1)、式(Ieee1)、式(Ifff1)、式(Iggg1)或式(Ihhh1)：



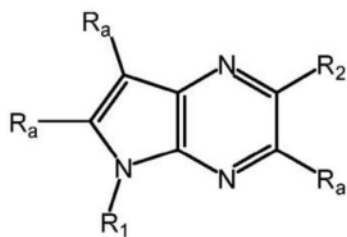
(Ia1)



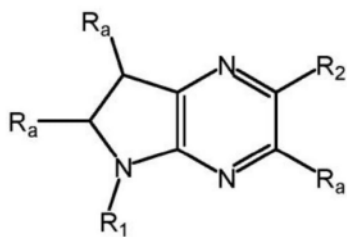
(Ib1)



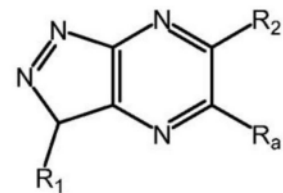
(Id1)



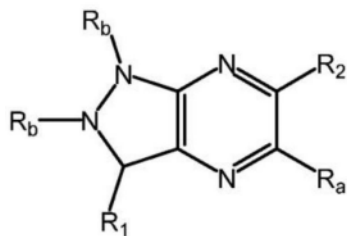
(Ie1)



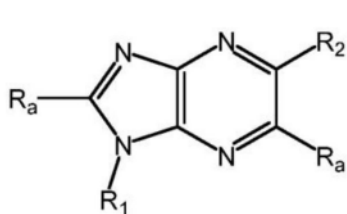
(If1)



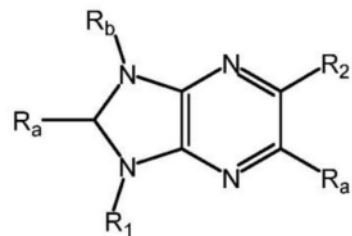
(Ig1)



(Ih1)

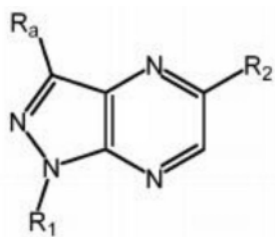


(Ii1)

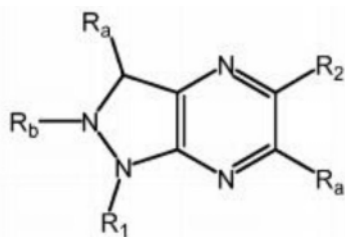


(Ij1)

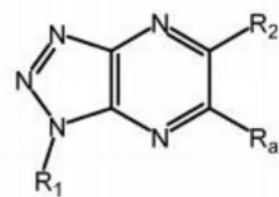
[0278]



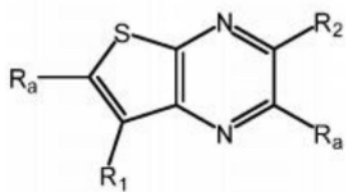
(Ik1)



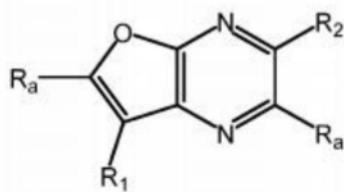
(II1)



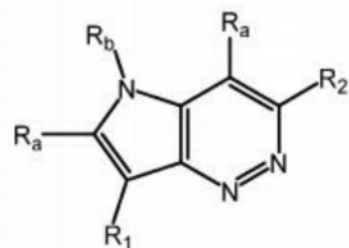
(Im1)



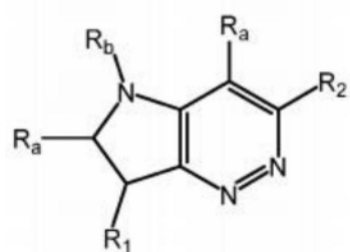
(In1)



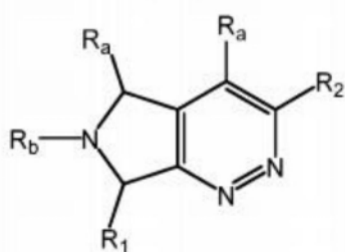
(Io1)



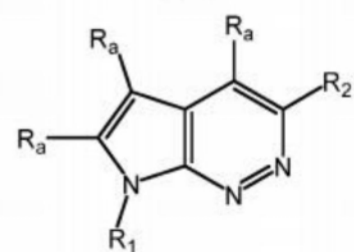
(Ip1)



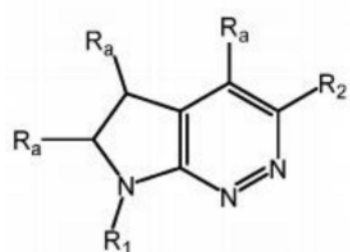
(Iq1)



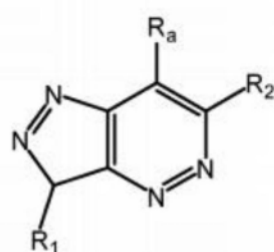
(Is1)



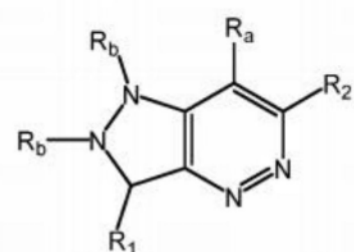
(It1)



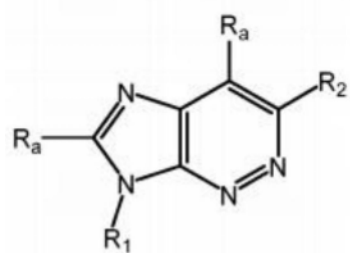
(Iu1)



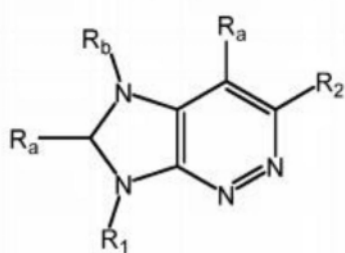
(Iv1)



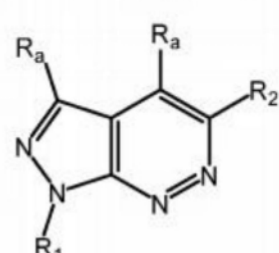
(Iw1)



(Ix1)



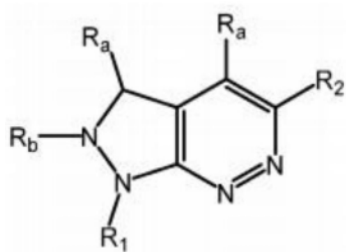
(Iy1)



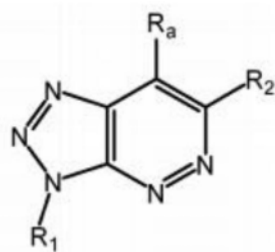
(Iz1)

[0279]

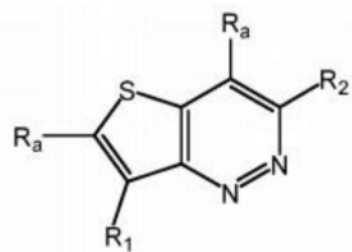
[0280]



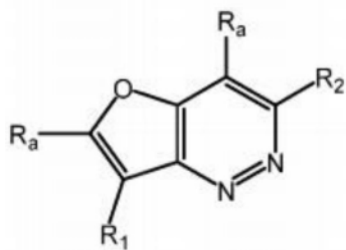
(Iaa1)



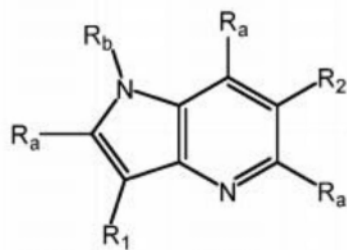
(Ibb1)



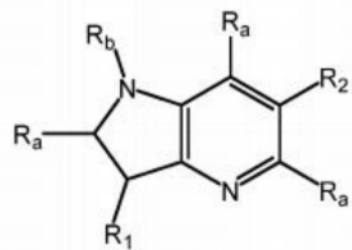
(Icc1)



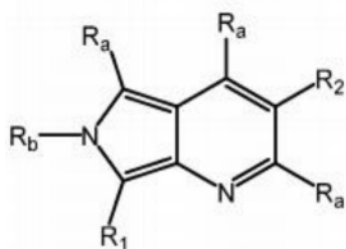
(Idd1)



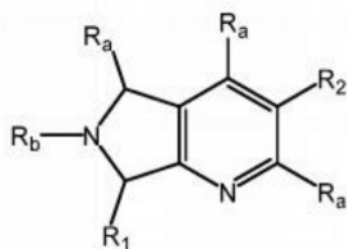
(Iee1)



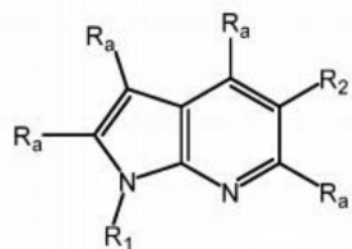
(If1)



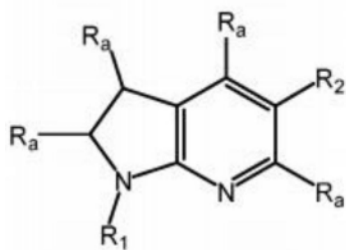
(Igg1)



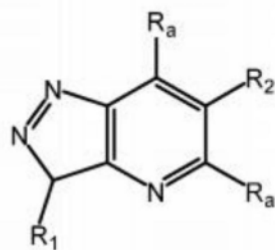
(Ihh1)



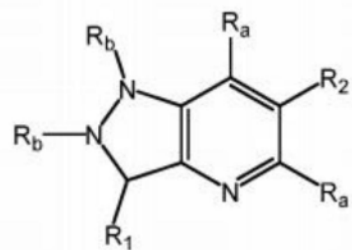
(Iii1)



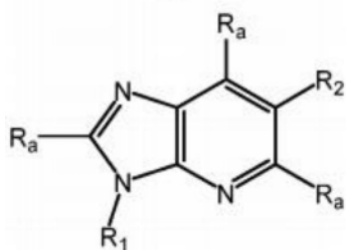
(Ijj1)



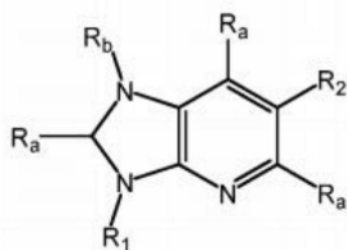
(Ikk1)



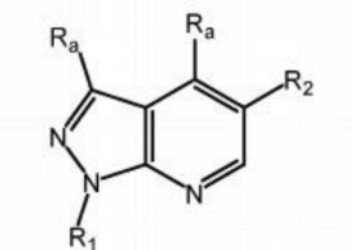
(Ill1)



(Imm1)

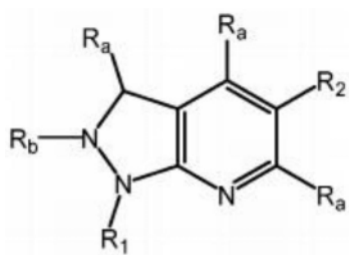


(Inn1)

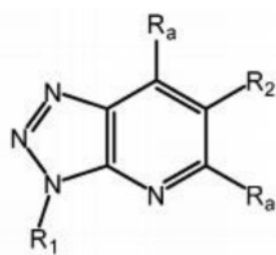


(Ioo1)

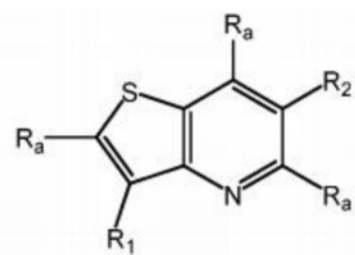
[0281]



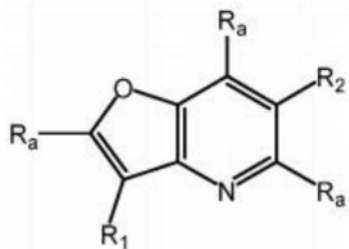
(Ipp1)



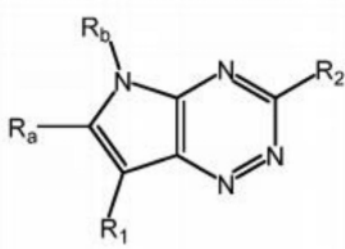
(Iqq1)



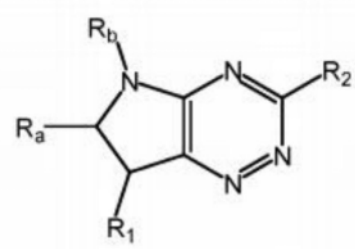
(Irr1)



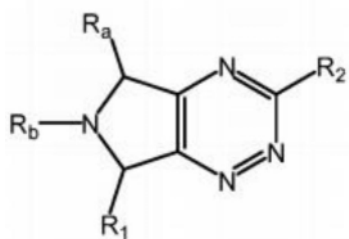
(Iss1)



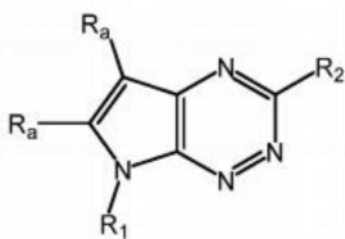
(Itt1)



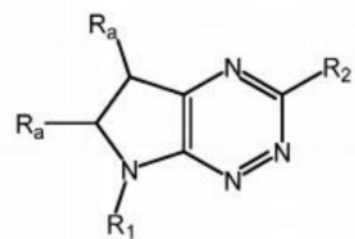
(Iuu1)



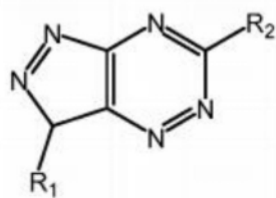
(Iww1)



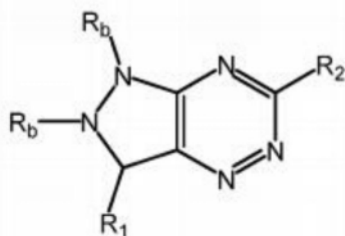
(Ixx1)



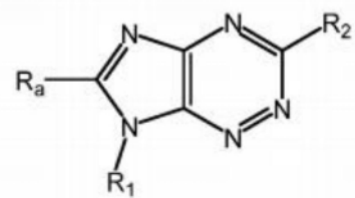
(Iyy1)



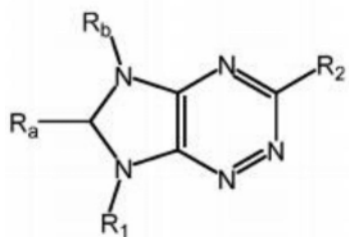
(Izz1)



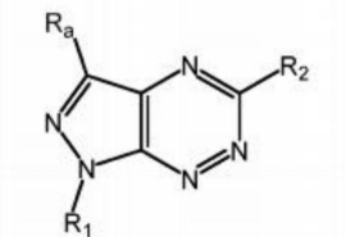
(Iaaa1)



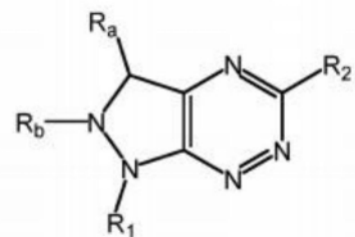
(Ibbb1)



(Iccc1)

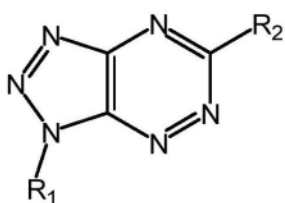


(Iddd1)

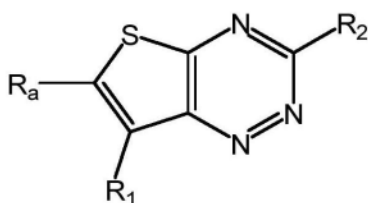


(Ieee1)

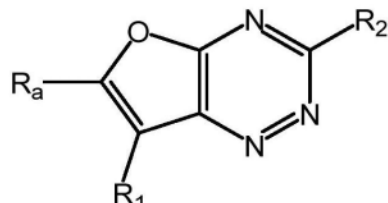
[0282]



(Ifff1)



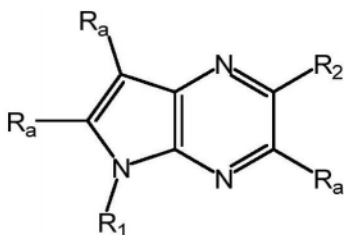
(Iggg1) 和



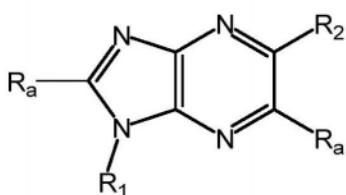
(Ihhh1);

[0283] 或其形式。

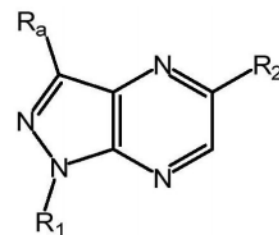
[0284] 式(I)化合物的另一方面包括选自以下项的化合物:式(Ie1)、式(Ii1)、式(Ik1)、式(Ip1)、式(Iq1)、式(It1)、式(Iu1)、式(Ix1)、式(Iz1)、式(Ibb1)、式(Icc1)或式(Idd1):



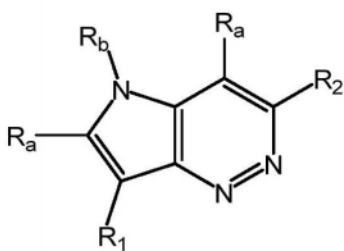
(Ie1)



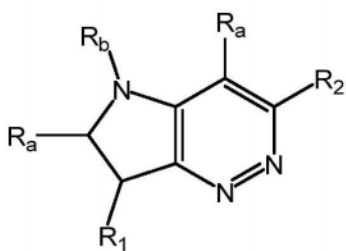
(Ii1)



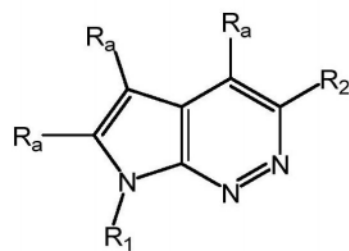
(Ik1)



(Ip1)

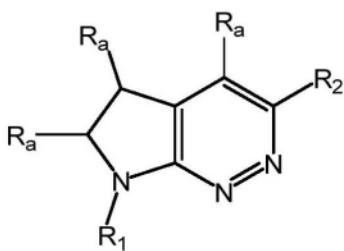


(Iq1)

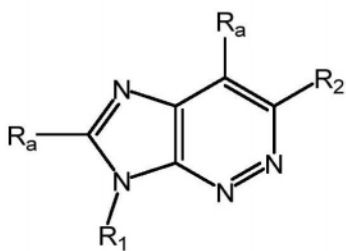


(It1)

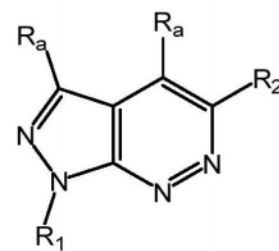
[0285]



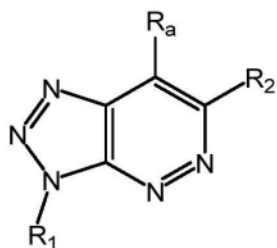
(Iu1)



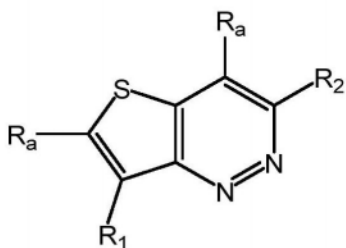
(Ix1)



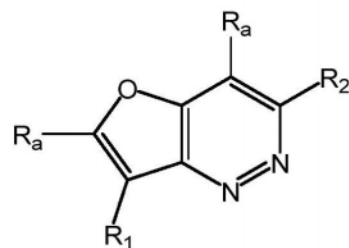
(Iz1)



(Ibb1)



(Icc1) 和

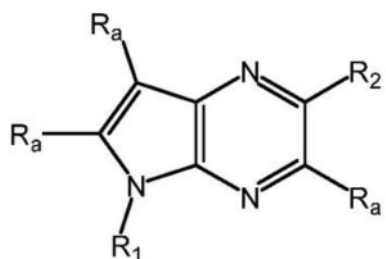


(Idd1);

[0286] 或其形式。

[0287] 式(I)化合物的另一方面包括式(Ie1)化合物:

[0288]



(Ie1)

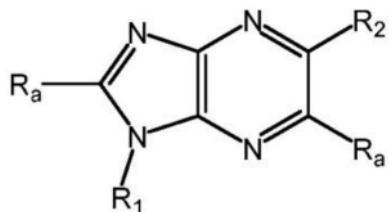
[0289]

或其形式。

[0290]

式(I)化合物的另一方面包括式(Ii1)化合物:

[0291]



(Ii1)

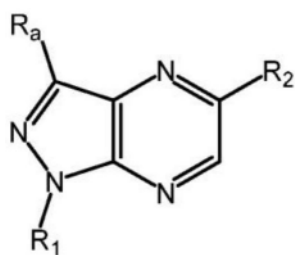
[0292]

或其形式。

[0293]

式(I)化合物的另一方面包括式(Ik1)化合物:

[0294]



(Ik1)

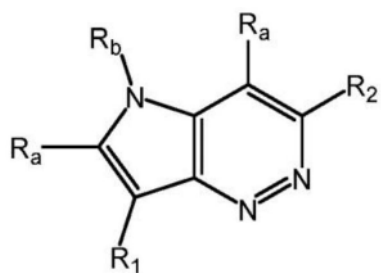
[0295]

或其形式。

[0296]

式(I)化合物的另一方面包括式(Ip1)化合物:

[0297]



(Ip1)

[0298]

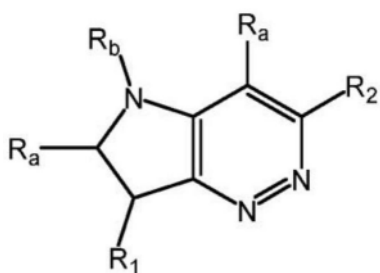
或其形式。

[0299]

式(I)化合物的另一方面包括式(Iq1)化合物:



[0300]

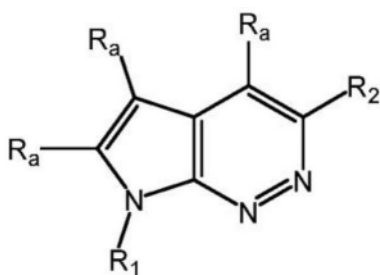


(Iq1)

[0301] 或其形式。

[0302] 式(I)化合物的另一方面包括式(I<sub>t</sub>1)化合物:

[0303]

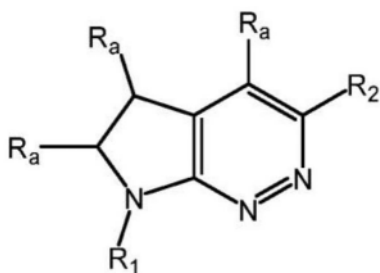


(It1)

[0304] 或其形式。

[0305] 式(I)化合物的另一方面包括式(Is1)化合物:

[0306]

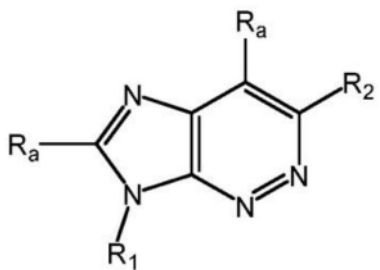


(Iu1)

[0307] 或其形式。

[0308] 式(I)化合物的另一方面包括式(Ix1)化合物:

[0309]

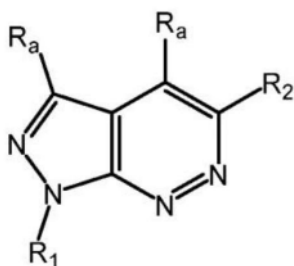


(Ix1)

[0310] 或其形式。

[0311] 式(I)化合物的另一方面包括式(Iz1)化合物:

[0312]

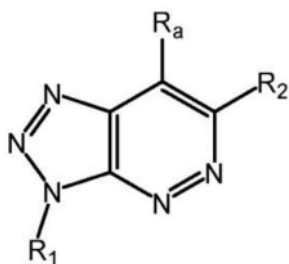


(Iz1)

[0313] 或其形式。

[0314] 式(I)化合物的另一方面包括式(Ibb1)化合物:

[0315]

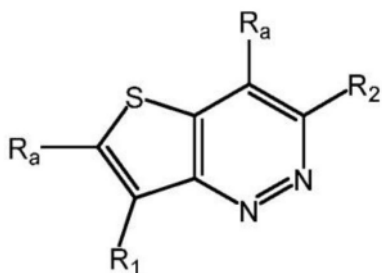


(Ibb1)

[0316] 或其形式。

[0317] 式(I)化合物的另一方面包括式(Icc1)化合物:

[0318]

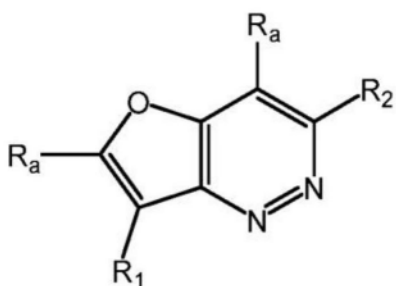


(Icc1)

[0319] 或其形式。

[0320] 式(I)化合物的另一方面包括式(Idd1)化合物:

[0321]

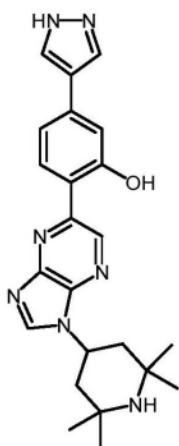
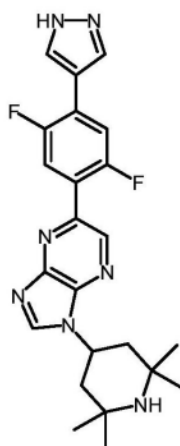
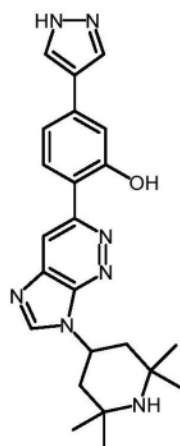
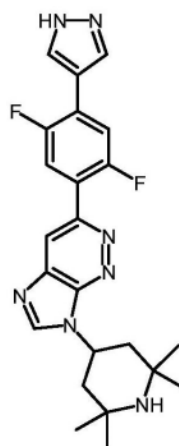
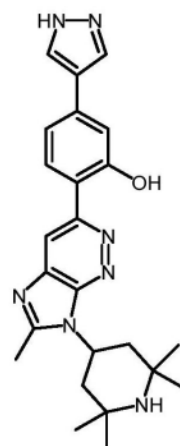


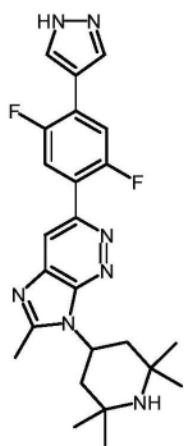
(Idd1)

[0322] 或其形式。

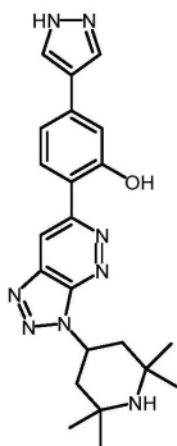
[0323] 式(I)化合物或其形式的一个方面包括选自由以下项组成的组的化合物:

[0324]

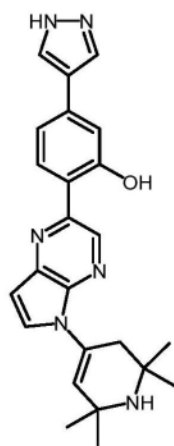
**1****2****3****4****5**



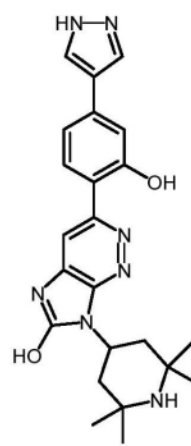
6



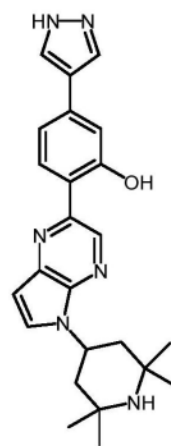
7



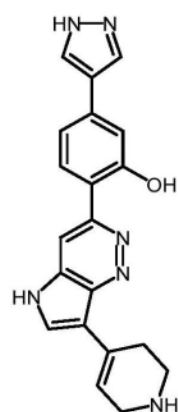
8



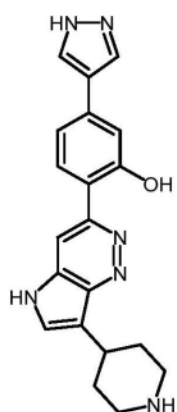
9



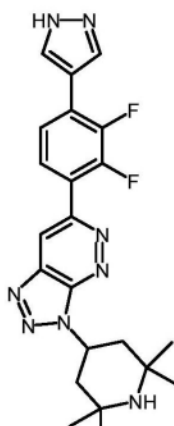
10



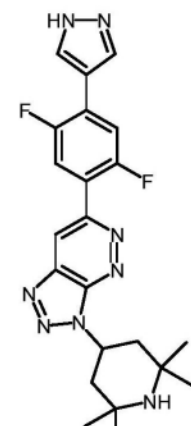
11



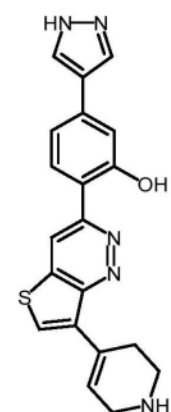
12



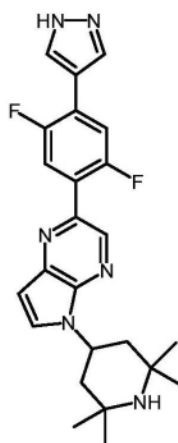
13



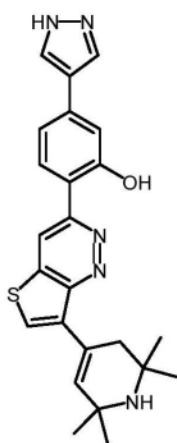
14



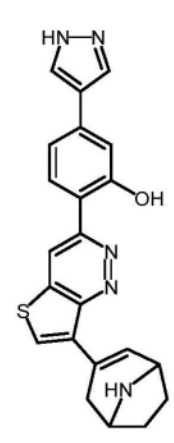
15



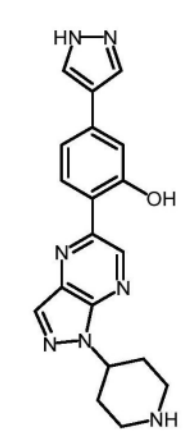
16



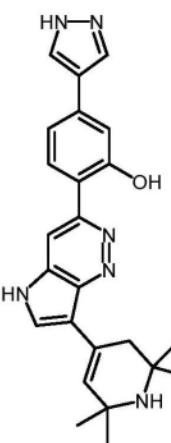
17



18

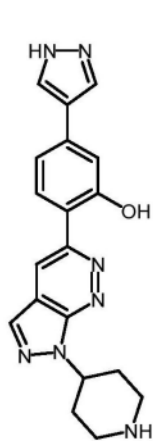


19

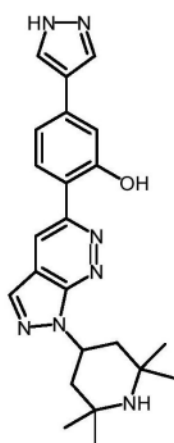


20

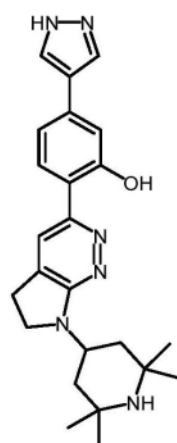
[0325]



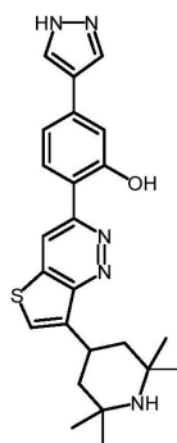
21



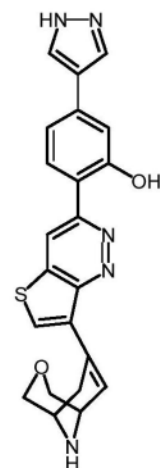
22



23

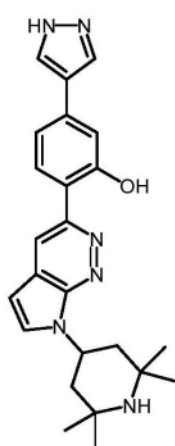


24

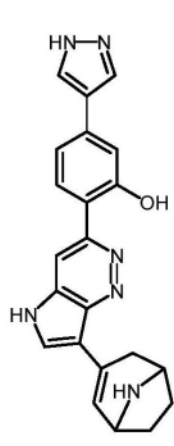


25

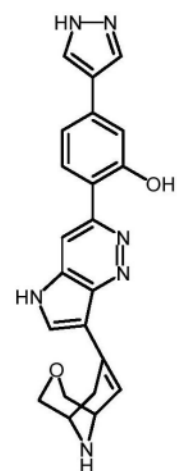
[0326]



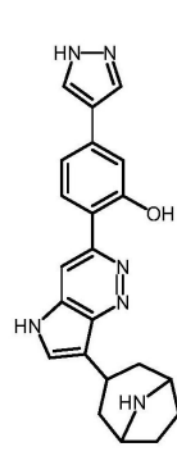
26



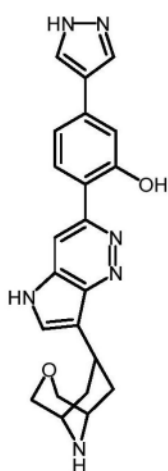
27



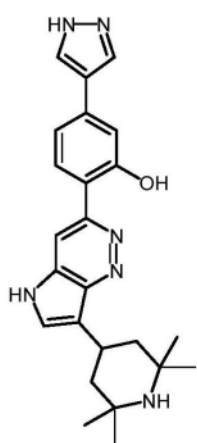
28



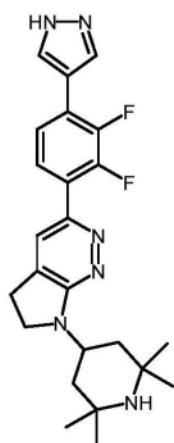
29



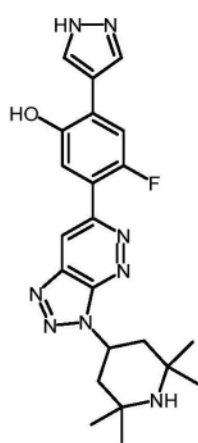
30



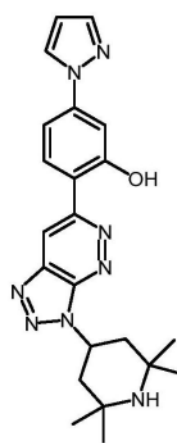
31



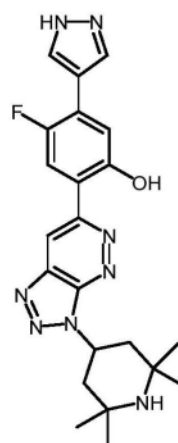
32



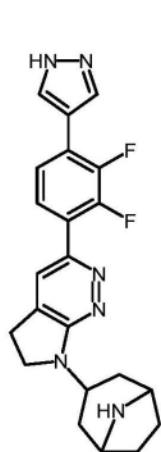
33



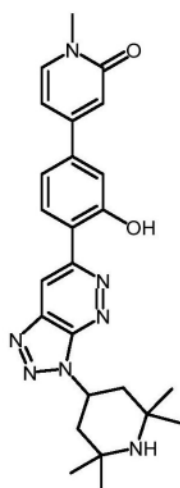
34



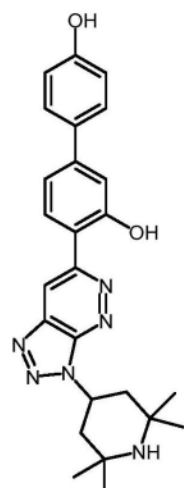
35



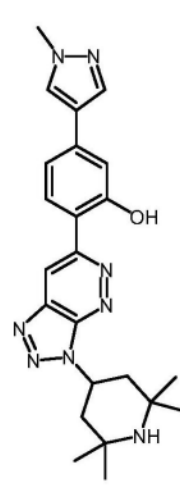
36



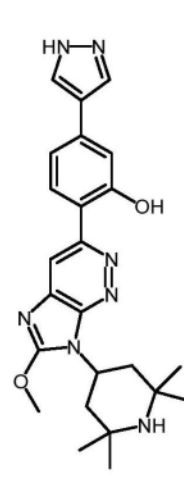
37



38

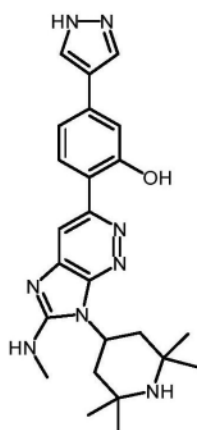


39

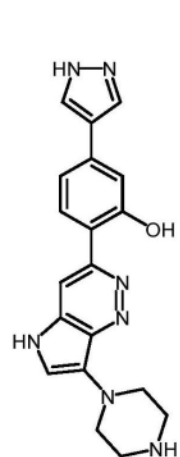


40

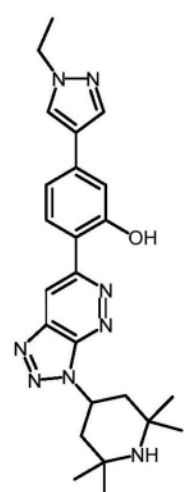
[0327]



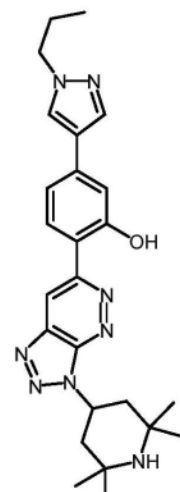
42



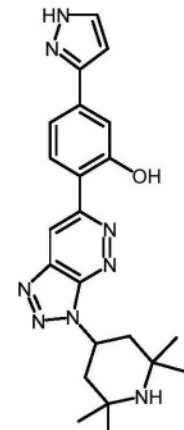
43



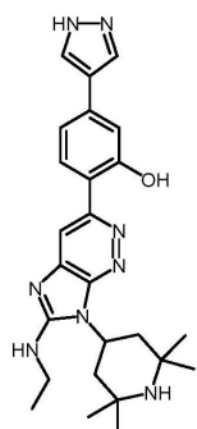
46



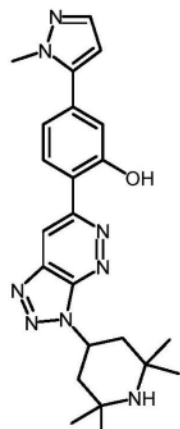
47



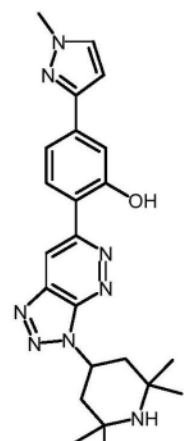
48



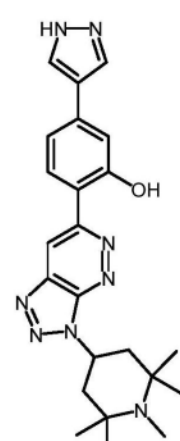
49



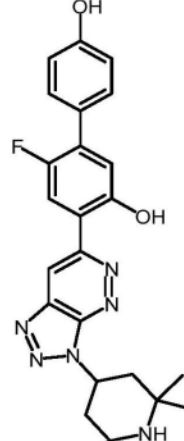
50



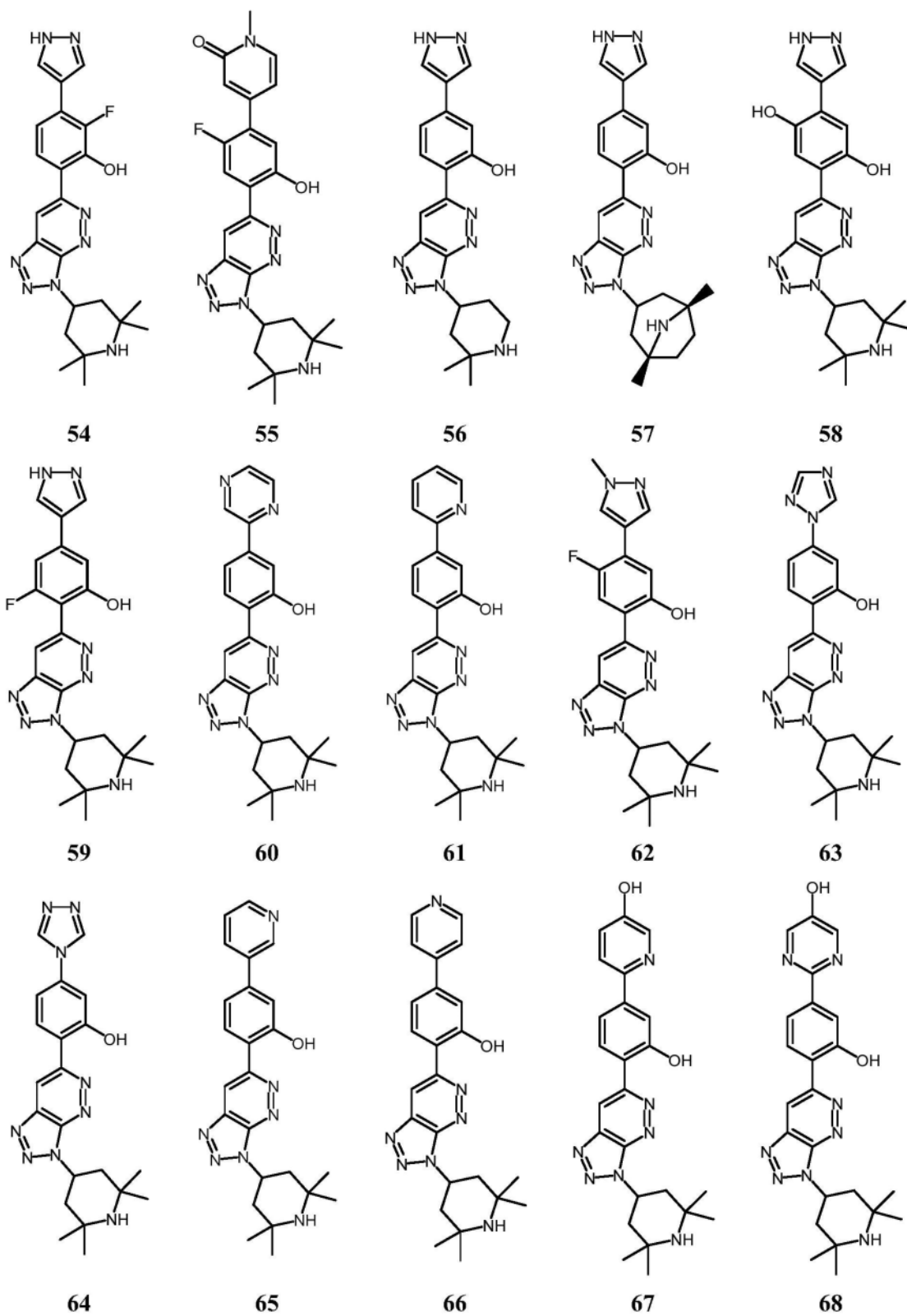
51

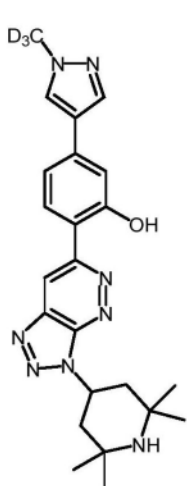


52

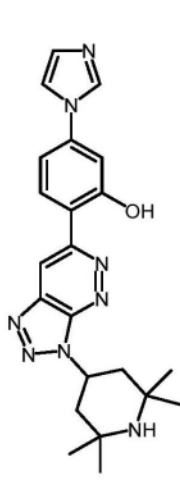


53

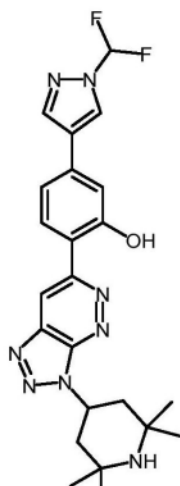




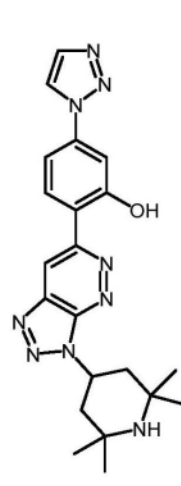
69



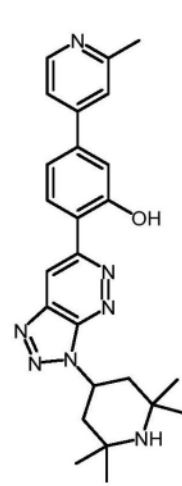
70



71

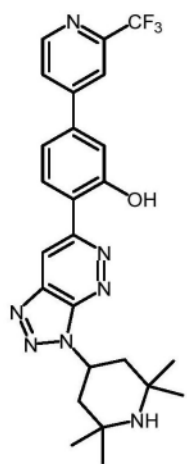


72

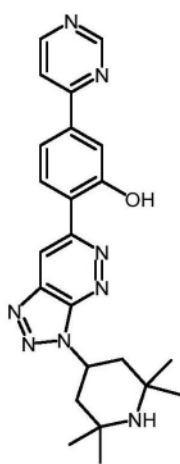


73

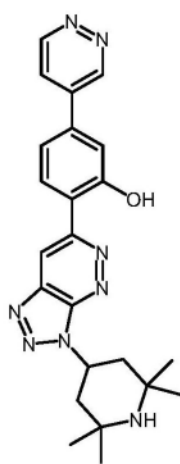
[0329]



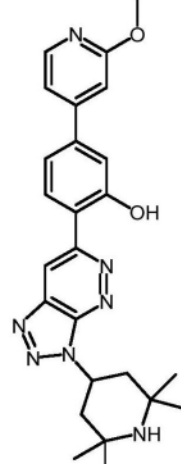
74



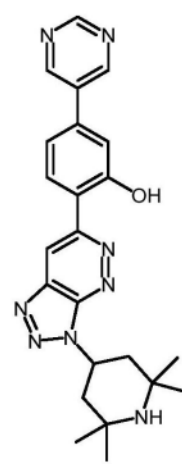
75



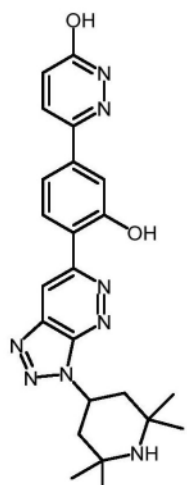
76



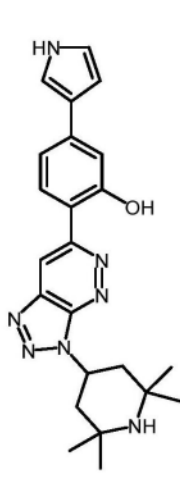
77



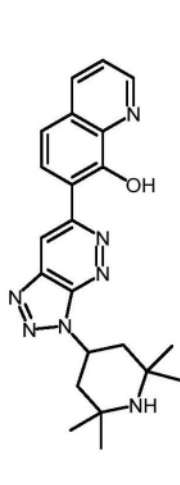
78



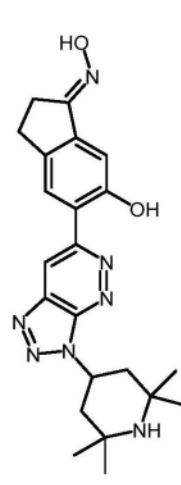
79



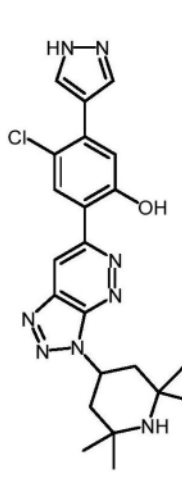
80



81

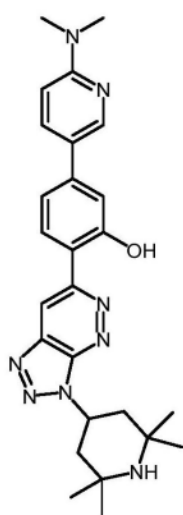


82

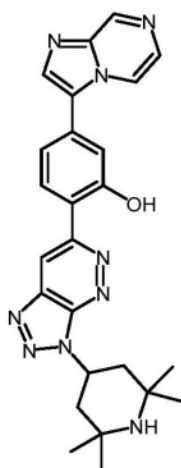


83

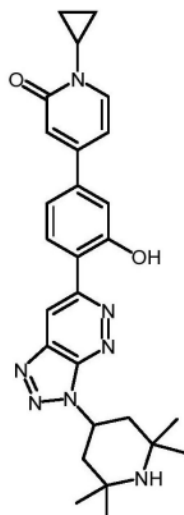




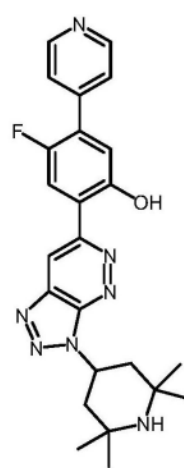
84



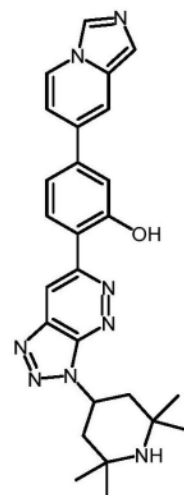
85



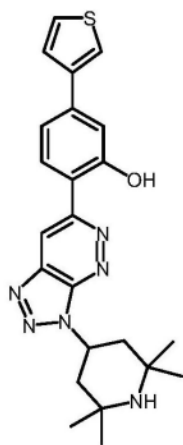
86



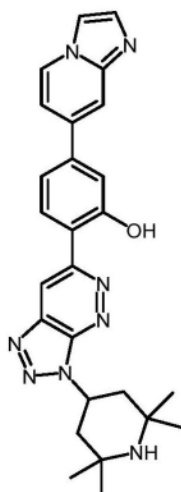
87



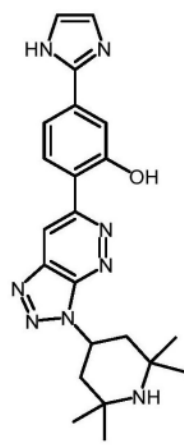
88



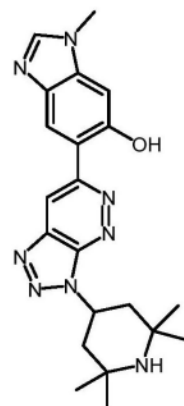
89



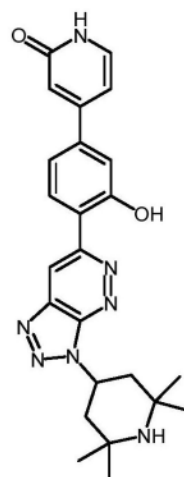
90



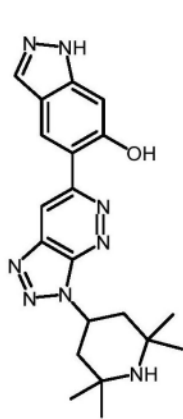
91



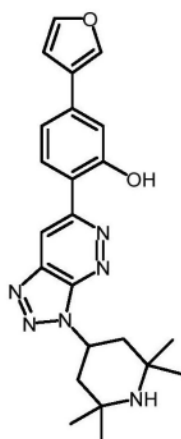
92



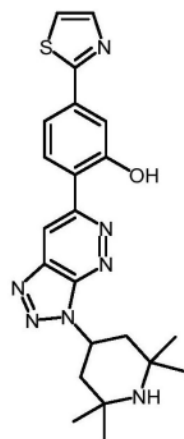
93



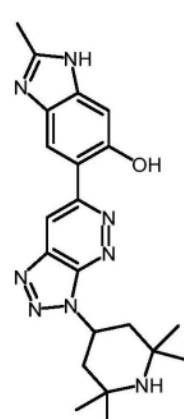
94



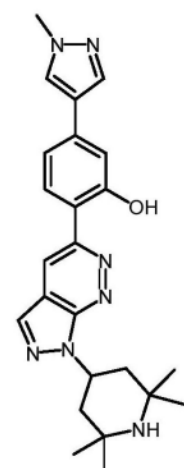
95



96

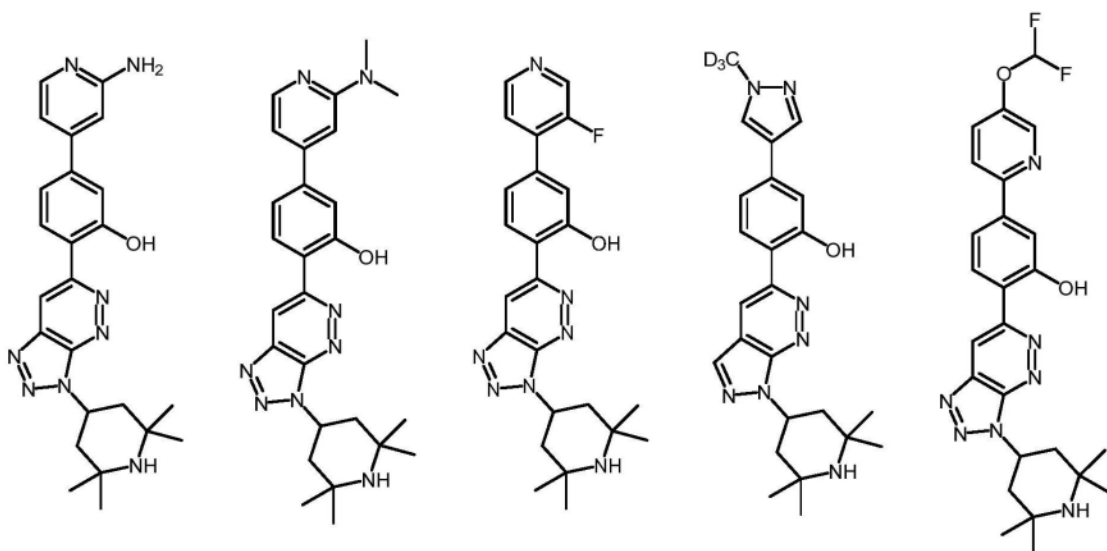


97



98

[0330]



99

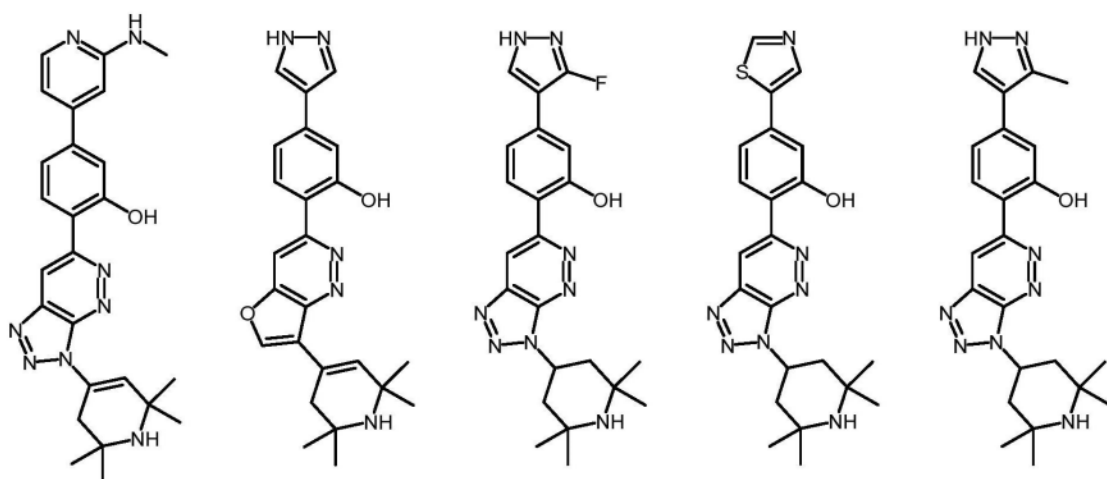
100

101

102

103

[0331]



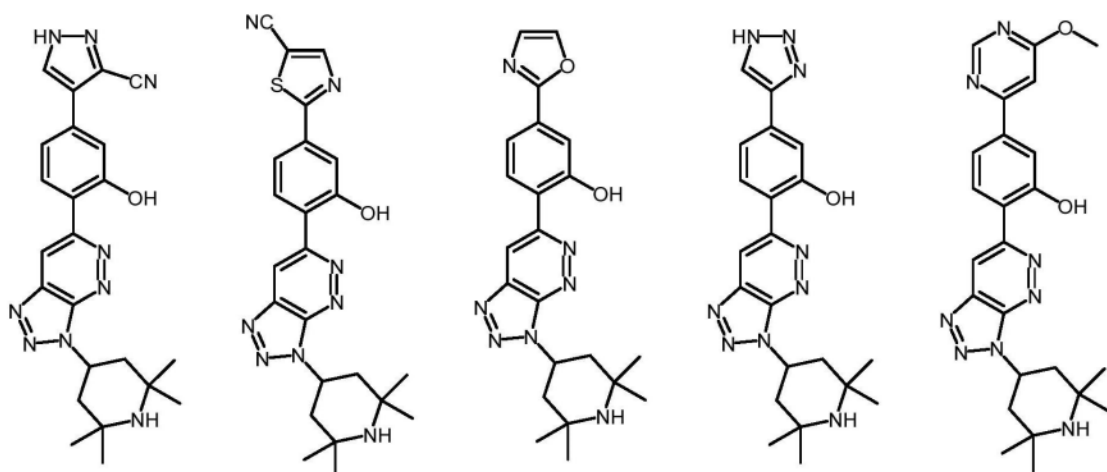
104

105

106

107

108



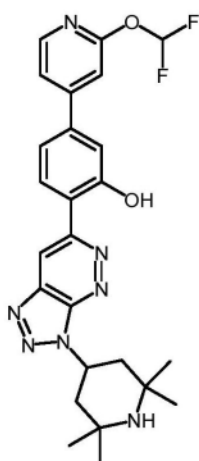
109

110

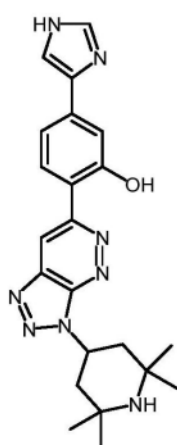
111

112

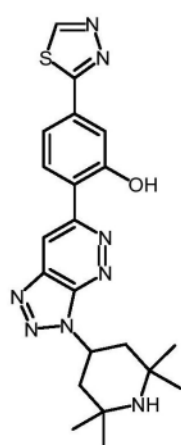
113



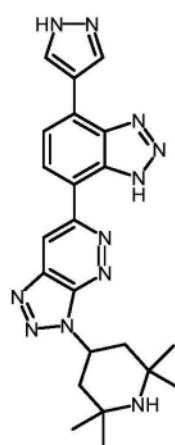
114



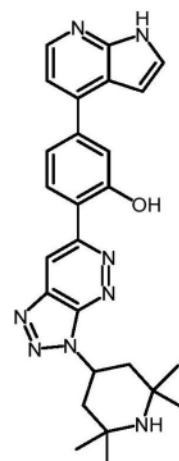
115



116

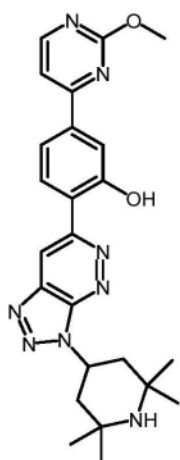


117

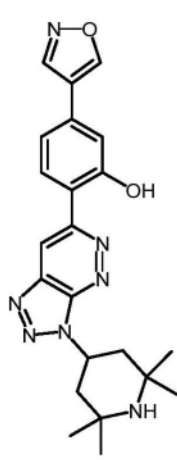


118

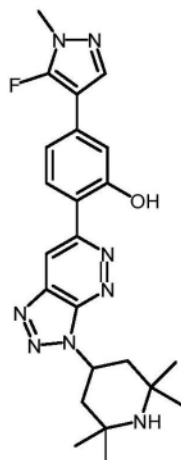
[0332]



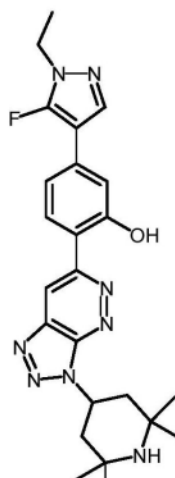
119



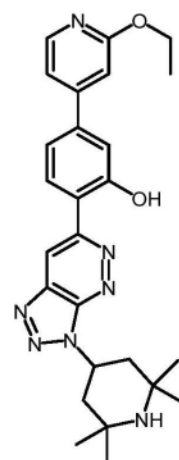
120



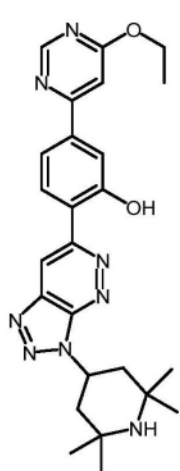
121



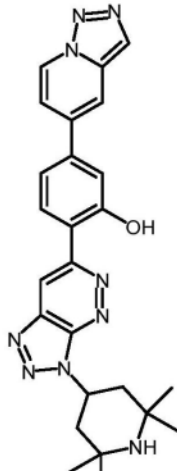
122



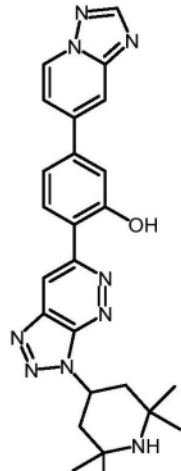
123



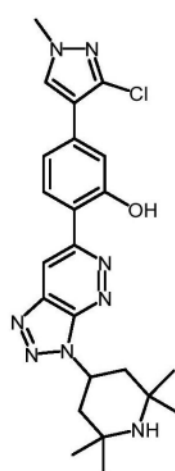
124



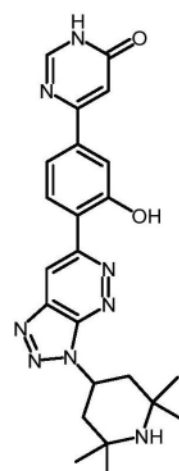
125



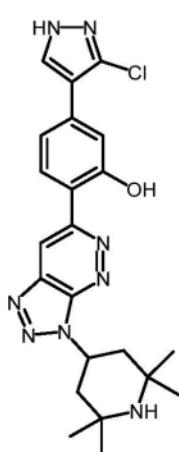
126



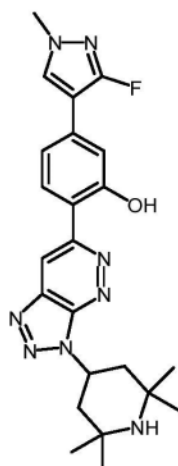
127



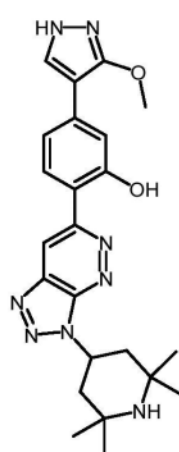
128



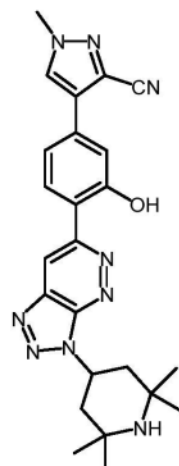
129



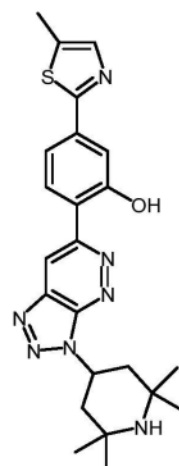
130



131

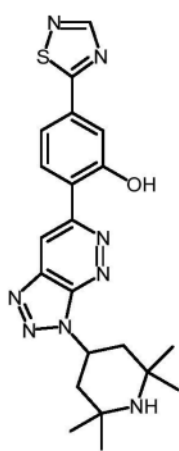


132

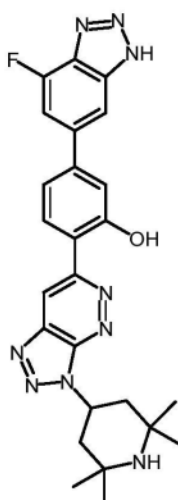


133

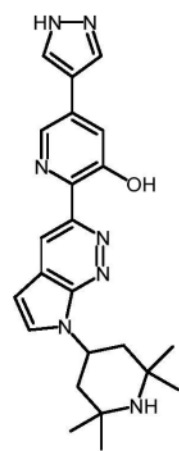
[0333]



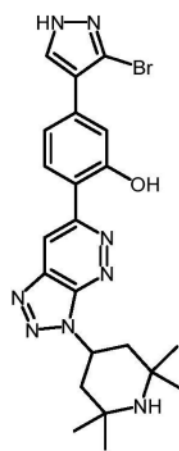
134



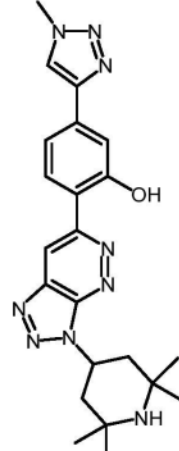
135



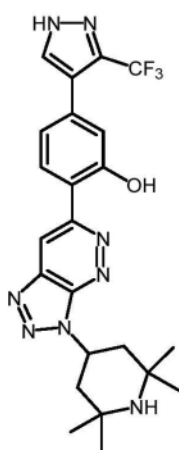
136



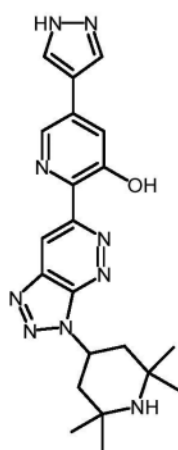
137



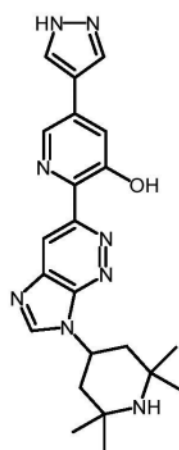
138



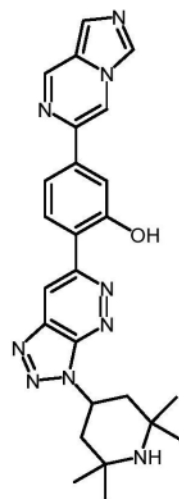
139



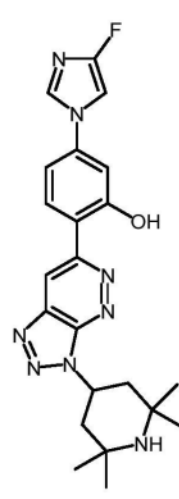
140



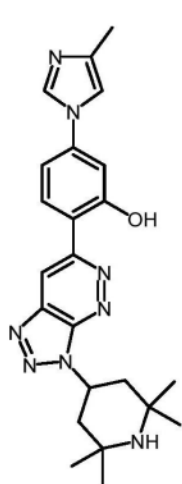
141



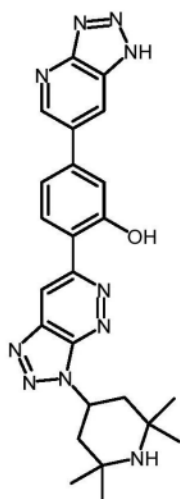
142



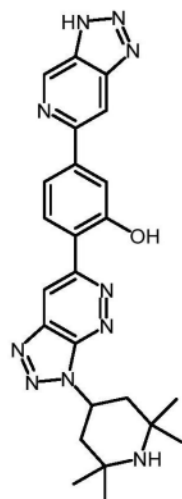
143



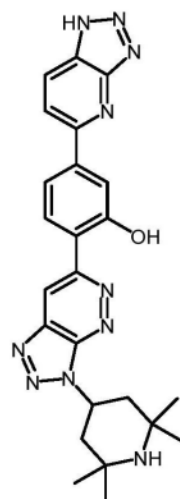
144



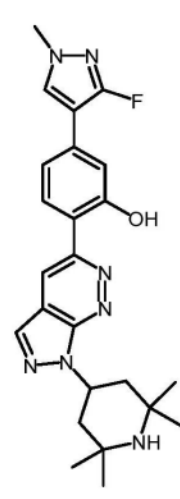
145



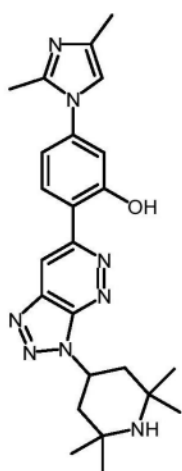
146



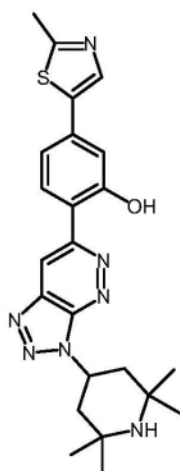
147



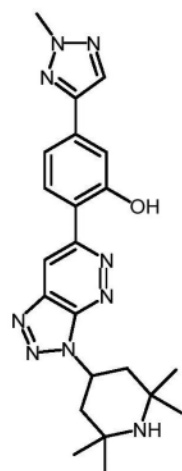
148



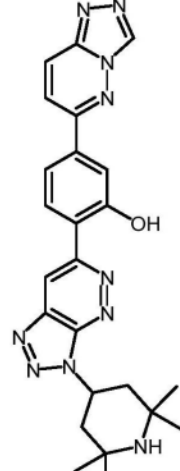
149



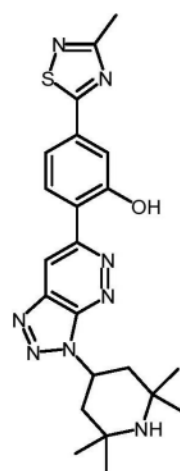
150



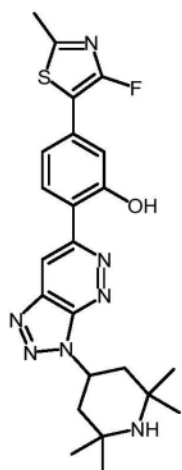
151



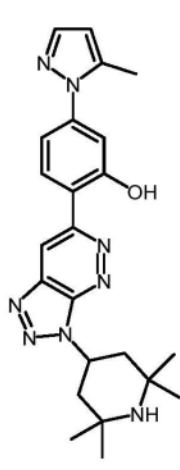
152



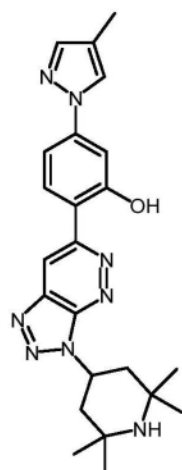
153



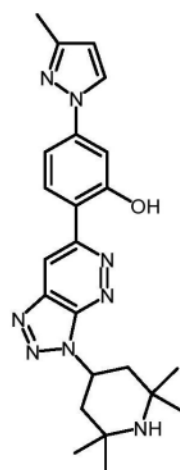
154



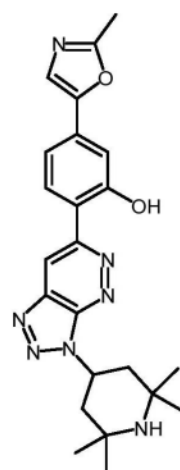
155



156

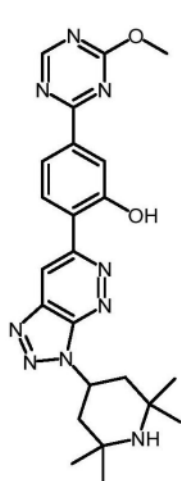


157

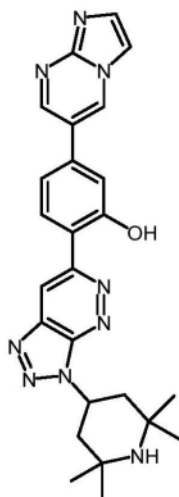


158

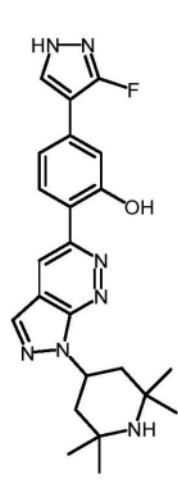
[0334]



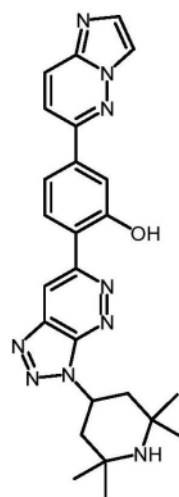
159



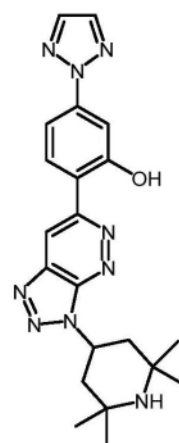
160



161

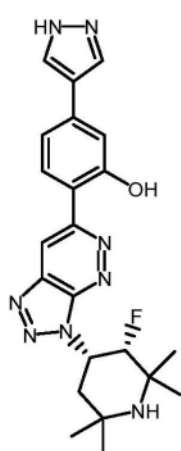


162

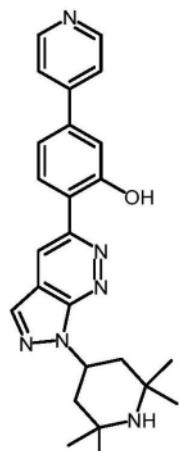


163

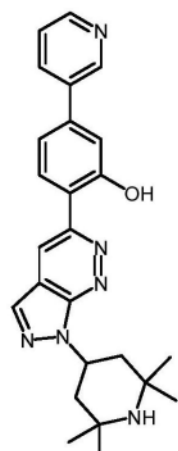
[0335]



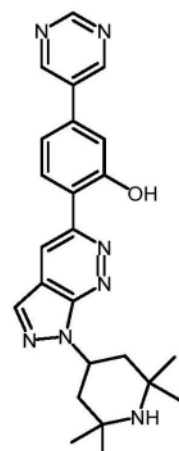
164



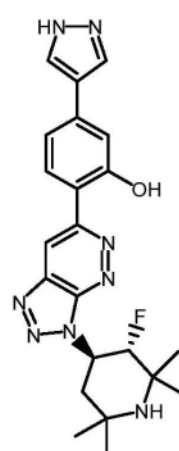
165



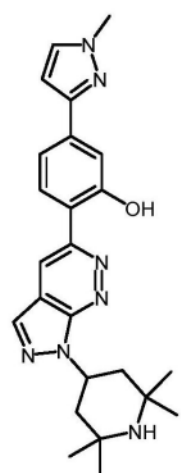
166



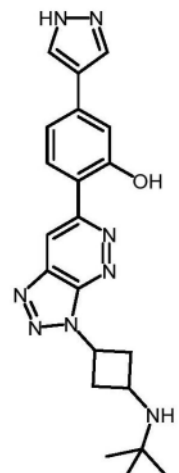
167



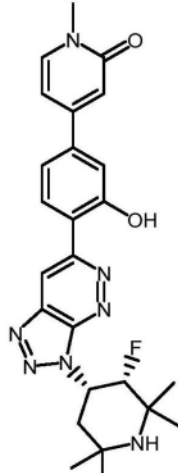
168



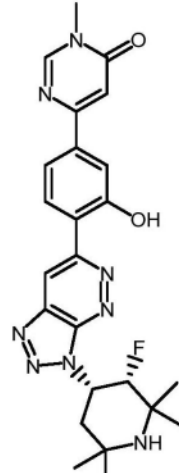
169



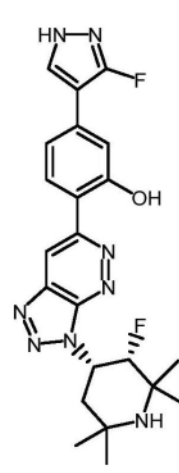
170



171

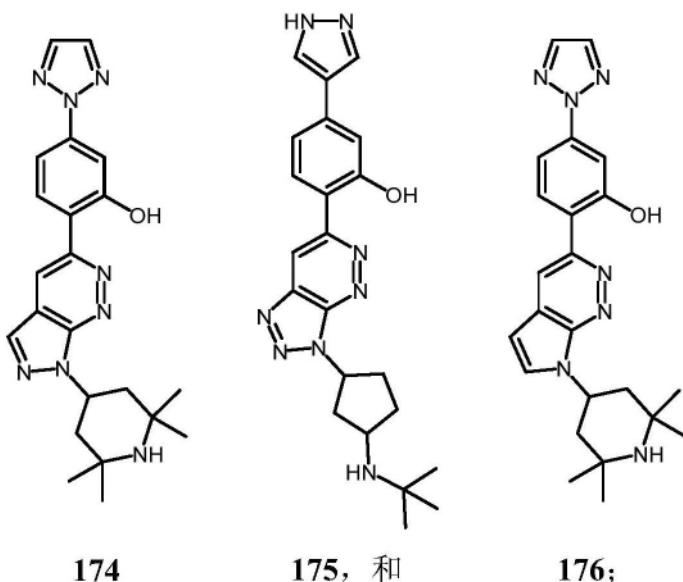


172



173

[0336]



[0337] 其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组:所述化合物的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式。

[0338] 式(I)化合物或其形式(其中化合物编号(#<sup>1</sup>)指示盐形式被分离)的一个方面包括选自由以下项组成的组的化合物:

化合物	名称
1 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i> ]吡嗪-5-基]苯酚
2 <sup>1</sup>	5-[2,5-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i> ]吡嗪
3 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
4 <sup>1</sup>	3-[2,5-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪
5 <sup>1</sup>	2-[6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
6 <sup>1</sup>	3-[2,5-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪
7 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
8 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i> ]吡嗪-2-基]苯酚
9 <sup>1</sup>	3-[2-羟基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-醇
10 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i> ]吡嗪-2-基]苯酚
11 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
12 <sup>1</sup>	2-[7-(哌啶-4-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
13 <sup>1</sup>	6-[2,3-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪

[0339]

化合物	名称
14 <sup>1</sup>	6-[2,5-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪
15 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
16 <sup>1</sup>	2-[2,5-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i> ]吡嗪
17 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
18 <sup>1</sup>	2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)噻吩并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
19 <sup>1</sup>	2-[1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i> ]吡嗪-5-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
20 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
21 <sup>1</sup>	2-[1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>c</i> ]哒嗪-5-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
22 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>c</i> ]哒嗪-5-基]苯酚
23 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
24 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
25 <sup>1</sup>	2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)噻吩并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
[0340] 26 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
27 <sup>1</sup>	2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
28 <sup>1</sup>	2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
29 <sup>1</sup>	2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
30 <sup>1</sup>	2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯酚
31 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
32 <sup>1</sup>	3-[2,3-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]哒嗪
33 <sup>1</sup>	4-氟-2-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
34	5-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
35 <sup>1</sup>	4-氟-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
36 <sup>1</sup>	7-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3-[2,3-二氟-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]哒嗪
37	4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮



化合物	名称
38 <sup>1</sup>	4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]联苯-3,4'-二醇
39 <sup>1</sup>	5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
40 <sup>1</sup>	2-[6-甲氧基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
42 <sup>1</sup>	2-[6-(甲基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
43	2-[7-(哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
46	5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
47	5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
48	5-(1H-吡唑-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
49 <sup>1</sup>	2-[6-(乙基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
50	5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
51	5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
[0341]	
52 <sup>1</sup>	2-[3-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
53 <sup>1</sup>	6-氟-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基][1,1'-联苯]-3,4'-二醇
54 <sup>1</sup>	2-氟-3-(1H-吡唑-4-基)-6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
55 <sup>1</sup>	4-{2-氟-5-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
56 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
57 <sup>1</sup>	2-{3-[(1R,5S)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
58 <sup>1</sup>	2-(1H-吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯-1,4-二醇
59 <sup>1</sup>	3-氟-5-(1H-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
60 <sup>1</sup>	5-(吡嗪-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚
61 <sup>1</sup>	5-(吡啶-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚

化合物	名称
62 <sup>1</sup>	4-氟-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
63 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)苯酚
64 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4-基)苯酚
65 <sup>1</sup>	5-(吡啶-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
66 <sup>1</sup>	5-(吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
67 <sup>1</sup>	6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-3-醇
68 <sup>1</sup>	2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-5-醇
69 <sup>1</sup>	5-[1-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
70 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
[0342] 71 <sup>1</sup>	5-[1-(二氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
72 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯酚
73 <sup>1</sup>	5-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
74 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯酚
75 <sup>1</sup>	5-(嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
76 <sup>1</sup>	5-(哒嗪-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
77 <sup>1</sup>	5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
78	5-(嘧啶-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
79 <sup>1</sup>	6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}哒嗪-3-醇
80	5-(1 <i>H</i> -吡咯-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
81 <sup>1</sup>	6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]喹啉-7-醇

化合物	名称
82	(3E)-3-(羟基亚氨基)-6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-5-醇
83 <sup>1</sup>	4-氯-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
84	5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
85	5-(咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
86	1-环丙基-4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮
87 <sup>1</sup>	4-氟-5-(吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
88	5-(咪唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
89 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(噻吩-3-基)苯酚
90	5-(咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-7-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
[0343] 91	5-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
92	1-甲基-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-醇
93 <sup>1</sup>	4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮
94	5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-1 <i>H</i> -吡唑-6-醇
95 <sup>1</sup>	5-(呋喃-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
96 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)苯酚
97	2-甲基-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-醇
98 <sup>1</sup>	5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>c</i> ]哒嗪-5-基]苯酚
99	5-(2-氨基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
100	5-[2-(二甲基氨基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
101	5-(3-氟吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚

化合物	名称
102 <sup>1</sup>	5-[1-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>c</i> ]哒嗪-5-基]苯酚
103 <sup>1</sup>	5-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
104	5-[2-(甲基氨基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
105 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氟[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]苯酚
106 <sup>1</sup>	5-(3-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
107 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-5-基)苯酚
108 <sup>1</sup>	5-(3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
109 <sup>1</sup>	4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}-1 <i>H</i> -吡唑-3-腈
110 <sup>1</sup>	2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}-1,3-噻唑-5-腈
111 <sup>1</sup>	5-(1,3-噻唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
[0344] 112	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)苯酚
113	5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
114 <sup>1</sup>	5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
115	5-(1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
116 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯酚
117 <sup>1</sup>	6-[4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -苯并三唑-7-基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪
118 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
119 <sup>1</sup>	5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
120 <sup>1</sup>	5-(1,2-噻唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
121 <sup>1</sup>	5-(5-氟-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚

化合物	名称
122 <sup>1</sup>	5-(1-乙基-5-氟-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
123 <sup>1</sup>	5-(2-乙氧基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
124 <sup>1</sup>	5-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
125 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-([1,2,3]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苯酚
126 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基)苯酚
127 <sup>1</sup>	5-(3-氯-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
128 <sup>1</sup>	6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-4(3 <i>H</i> )-酮
129 <sup>1</sup>	5-(3-氯-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
130 <sup>1</sup>	5-(3-氟-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
[0345] 131 <sup>1</sup>	5-(3-甲氧基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
132 <sup>1</sup>	4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-腈
133 <sup>1</sup>	5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
134 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚
135 <sup>1</sup>	5-(4-氟-1 <i>H</i> -苯并三唑-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
136 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇
137 <sup>1</sup>	5-(3-溴-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
138 <sup>1</sup>	5-(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]苯酚
139 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]-5-[3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]苯酚
140 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-6-基]吡啶-3-醇
141 <sup>1</sup>	5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i> ]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇

化合物	名称
142 <sup>1</sup>	5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
143 <sup>1</sup>	5-(4-氟-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
144 <sup>1</sup>	5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
145 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]-5-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯酚
146 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]-5-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯酚
147 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]-5-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯酚
148	5-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡嗪-5-基]苯酚
149 <sup>1</sup>	5-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
150 <sup>1</sup>	5-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
[0346] 151 <sup>1</sup>	5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
152 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)苯酚
153 <sup>1</sup>	5-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
154	5-(4-氟-2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
155 <sup>1</sup>	5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
156	5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)苯酚
157 <sup>1</sup>	5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)苯酚
158	5-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基]苯酚
159 <sup>1</sup>	5-(4-甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)苯酚
160 <sup>1</sup>	5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)苯酚
161 <sup>1</sup>	5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-(1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡嗪-5-基)苯酚

化合物	名称
162 <sup>1</sup>	5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚
163 <sup>1</sup>	2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚
164 <sup>1</sup>	2-{3-[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
165 <sup>1</sup>	5-(吡啶-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚
166 <sup>1</sup>	5-(吡啶-3-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚
167 <sup>1</sup>	5-(嘧啶-5-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚
168 <sup>1</sup>	2-{3-[(3S,4R)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
169 <sup>1</sup>	5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚
[0347] 170 <sup>1</sup>	2-{3-[3-(叔丁基氨基)环丁基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚
171 <sup>1</sup>	4-(4-{3-[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-3-羟基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
172 <sup>1</sup>	6-(4-{3-[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-3-羟基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮
173	5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}苯酚
174 <sup>1</sup>	2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚
175 <sup>1</sup>	2-{3-[3-(叔丁基氨基)环戊基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚, 和
176	2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚;

[0348] 其中所述化合物的形式选自由以下项组成的组:所述化合物的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式。

[0349] 式(I)化合物或其形式的另一方面为选自由以下项组成的组的化合物盐:

化合物	名称
1	5-(1H-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]苯酚盐酸盐
[0350] 2	5-[2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪盐酸盐
3	5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐

- 4 3-[2,5-二氟-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]噻嗪盐酸盐
- 5 2-[6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]噻嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 6 3-[2,5-二氟-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]噻嗪盐酸盐
- 7 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]噻嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 8 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基]苯酚盐酸盐
- 9 3-[2-羟基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]噻嗪-6-醇盐酸盐
- 10 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基]苯酚盐酸盐
- 11 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 12 2-[7-(哌啶-4-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 13 6-[2,3-二氟-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]噻嗪盐酸盐
- [0351] 14 6-[2,5-二氟-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]噻嗪盐酸盐
- 15 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 16 2-[2,5-二氟-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪盐酸盐
- 17 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 18 2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)噻吩并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 19 2-[1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 20 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 21 2-[1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]噻嗪-5-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 22 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]噻嗪-5-基]苯酚盐酸盐
- 23 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,3-*c*]噻嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 24 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 25 2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)噻吩并[3,2-*c*]噻嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐



- 26 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*c*]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 27 2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 28 2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-7-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 29 2-[7-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 30 2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 31 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 32 3-[2,3-二氟-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,3-*c*]哒嗪盐酸盐
- 33 4-氟-2-(1*H*-吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 35 4-氟-5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚氢溴酸盐
- 36 7-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3-[2,3-二氟-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,3-*c*]哒嗪盐酸盐
- [0352] 38 4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]联苯-3,4'-二醇氢溴酸盐
- 39 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚氢溴酸盐
- 40 2-[6-甲氧基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]哒嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 42 2-[6-(甲基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]哒嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 49 2-[6-(乙基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]哒嗪-3-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 52 2-[3-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
- 53 6-氟-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基][1,1'-联苯]-3,4'-二醇氢溴酸盐
- 54 2-氟-3-(1*H*-吡唑-4-基)-6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 55 4-{2-氟-5-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮盐酸盐
- 56 2-[3-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐

- 57 2-{3-[(1*R*,5*S*)-1,5-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基}-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 58 2-(1*H*-吡唑-4-基)-5-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯-1,4-二醇二盐酸盐
- 59 3-氟-5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 60 5-(吡嗪-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 61 5-(吡啶-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 62 4-氟-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 63 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯酚盐酸盐
- 64 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)苯酚盐酸盐
- 65 5-(吡啶-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 66 5-(吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- [0353] 67 6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-3-醇二盐酸盐
- 68 2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-5-醇二盐酸盐
- 69 5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 70 5-(1*H*-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 71 5-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 72 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯酚盐酸盐
- 73 5-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 74 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯酚二盐酸盐
- 75 5-(嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 76 5-(哒嗪-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐

- 77 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 79 6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}哒嗪-3-醇盐酸盐
- 81 6-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]喹啉-7-醇氢溴酸盐
- 83 4-氯-5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二氢溴酸盐
- 87 4-氟-5-(吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二氢溴酸盐
- 89 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(噻吩-3-基)苯酚盐酸盐
- 93 4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}吡啶-2(1*H*)-酮盐酸盐
- 95 5-(呋喃-3-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 96 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)苯酚盐酸盐
- 98 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]哒嗪-5-基]苯酚二盐酸盐
- [0354] 102 5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]哒嗪-5-基]苯酚二盐酸盐
- 103 5-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚甲酸盐
- 105 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氟[3,2-*c*]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐
- 106 5-(3-氟-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 107 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1,3-噻唑-5-基)苯酚盐酸盐
- 108 5-(3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 109 4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}-1*H*-吡唑-3-腈盐酸盐
- 110 2-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}-1,3-噻唑-5-腈盐酸盐
- 111 5-(1,3-噻唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚甲酸盐
- 114 5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐

- 116 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯酚盐酸盐
- 117 6-[4-(1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并三唑-7-基]-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪三氟乙酸盐
- 118 5-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 119 5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 120 5-(1,2-噁唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 121 5-(5-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 122 5-(1-乙基-5-氟-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 123 5-(2-乙氧基吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 124 5-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- [0355] 125 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-([1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)苯酚盐酸盐
- 126 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基)苯酚盐酸盐
- 127 5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 128 6-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}嘧啶-4(3*H*)-酮盐酸盐
- 129 5-(3-氯-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 130 5-(3-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 131 5-(3-甲氧基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 132 4-{3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯基}-1-甲基-1*H*-吡唑-3-腈盐酸盐
- 133 5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 134 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚盐酸盐
- 135 5-(4-氟-1*H*-苯并三唑-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐

- 136 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*c*]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇二盐酸盐
- 137 5-(3-溴-1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 138 5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 139 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-[3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]苯酚盐酸盐
- 140 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]吡啶-3-醇盐酸盐
- 141 5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7*H*-咪唑并[4,5-*c*]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇二盐酸盐
- 142 5-(咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 143 5-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 144 5-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- [0356] 145 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)苯酚二盐酸盐
- 146 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)苯酚二盐酸盐
- 147 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-(1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯酚二盐酸盐
- 149 5-(2,4-二甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 150 5-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 151 5-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 152 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]-5-([1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪-6-基)苯酚盐酸盐
- 153 5-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚盐酸盐
- 155 5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐
- 157 5-(3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐
- 159 5-(4-甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]哒嗪-6-基)苯酚二盐酸盐

- 160 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚盐酸盐
- 161 5-(3-氟-1*H*-吡唑-4-基)-2-(1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚盐酸盐
- 162 5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚盐酸盐
- 163 2-[3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯酚盐酸盐
- 164 2-{3-[(3*S*,4*S*)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
- 165 5-(吡啶-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚盐酸盐
- 166 5-(吡啶-3-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚盐酸盐
- [0357] 167 5-(嘧啶-5-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚盐酸盐
- 168 2-{3-[(3*S*,4*R*)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
- 169 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚盐酸盐
- 170 2-{3-[3-(叔丁基氨基)环丁基]-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐
- 171 4-(4-{3-[(3*S*,4*S*)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-3-羟基苯基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮盐酸盐
- 172 6-(4-{3-[(3*S*,4*S*)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基]-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-3-羟基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3*H*)-酮二盐酸盐
- 174 2-[1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]-5-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯酚盐酸盐, 和
- 175 2-{3-[3-(叔丁基氨基)环戊基]-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基}-5-(1*H*-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐;

[0358] 其中所述化合物盐的形式选自由以下项组成的组: 其水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式。

[0359] 本文的一个方面包括使用式(I)化合物或其形式治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 该方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物或其形式。

[0360] 本文的另一方面包括使用式(I)化合物盐或其形式治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法, 该方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物盐或其形式。

[0361] 本文的一个方面包括式(I)化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途, 该用途包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物或其形式。

[0362] 本文的另一方面包括式(I)化合物盐或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途, 该用途包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物盐或其形式。

[0363] 化学定义

[0364] 除非另有明确定义, 否则本领域普通技术人员应理解上文和本文全文中使用的化学术语具有以下指示的含义。

[0365] 如本文所用的术语“ $C_{1-6}$ 烷基”通常是指在直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基(也被称为丙基或丙烷基)、异丙基、正丁基(也被称为丁基或丁烷基)、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基(也被称为戊基或戊烷基)、正己基(也被称为己基或己烷基)等。在某些方面, $C_{1-6}$ 烷基包括但不限于 $C_{1-4}$ 烷基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{1-6}$ 烷基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0366] 如本文所用的术语“ $C_{2-8}$ 烯基”通常是指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子且在其中具有一个或多个碳-碳双键的部分不饱和烃基,包括但不限于乙烯基(ethenyl)(也被称为乙烯基(vinyl))、烯丙基、丙烯基等。在某些方面, $C_{2-8}$ 烯基包括但不限于 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 烯基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{2-8}$ 烯基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0367] 如本文所用的术语“ $C_{2-8}$ 炔基”通常是指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子且在其中具有一个或多个碳-碳三键的部分不饱和烃基,包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。在某些方面, $C_{2-8}$ 炔基包括但不限于 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-4}$ 炔基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{2-8}$ 炔基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0368] 如本文所用的术语“ $C_{1-6}$ 烷氧基”通常是指式-O- $C_{1-6}$ 烷基的在直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。在某些方面, $C_{1-6}$ 烷氧基包括但不限于 $C_{1-4}$ 烷氧基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{1-6}$ 烷氧基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0369] 如本文所用的术语“ $C_{3-10}$ 环烷基”通常是指饱和或部分不饱和的单环、二环或多环烃基,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、1H-茛满基、茛基、四氢-萘基等。在某些方面, $C_{3-10}$ 环烷基包括但不限于 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{5-8}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基等。在可用化学价允许的情况下, $C_{3-10}$ 环烷基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0370] 如本文所用的术语“芳基”通常是指单环、二环或多环芳族碳原子环结构基团,包括但不限于苯基、萘基、蒽基、茱萸基、萵基(azuleny1)、菲基等。在可用化学价允许的情况下,芳基任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0371] 如本文所用的术语“杂芳基”通常是指单环、二环或多环芳族碳原子环结构基团,其中一个或多个碳原子环成员已在结构稳定性允许的情况下被替换成一个或多个杂原子,诸如O、S或N原子,所述杂芳基碳原子环结构基团包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、1,3-噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吲哚基、吲唑基、吲嗪基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并噁唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,3-二嗪基、1,2-二嗪基、1,2-二唑基、1,4-二氮杂萘基、吡啶基、氟[3,2-b]吡啶基、氟[3,2-c]吡啶基、氟[2,3-c]吡啶基、6H-噻吩并[2,3-b]吡咯基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡嗪基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啉基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉基等。在可用化学价允许的情况下,杂芳基在碳或氮原子环成员上任选地经如本文所述的取代基种类取代。

[0372] 在某些方面,杂芳基的命名法可不同,诸如在非限制性示例中,其中呋喃基(furanyl)还可被称为呋喃基(furyl),噻吩基(thienyl)还可被称为噻吩基(thiophenyl),吡啉基(pyridinyl)还可被称为吡啉基(pyridyl),苯并噻吩基(benzothiophenyl)还可被称为苯并噻吩基(benzothiophenyl)并且1,3-苯并噁唑基(1,3-benzoxazolyl)还可被称为1,3-苯并恶唑基(1,3-benzooxazolyl)。

[0373] 在某些其它方面,用于杂芳基的术语还可包括其它位置异构体,诸如在非限制性示例中,其中术语吡咯基还可包括2H-吡咯基、3H-吡咯基等,术语吡唑基还可包括1H-吡唑基等,术语咪唑基还可包括1H-咪唑基等,术语三唑基还可包括1H-1,2,3-三唑基等,术语噁二唑基还可包括1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基等,术语四唑基还可包括1H-四唑基、2H-四唑基等,术语吡啶基还可包括1H-吡啶基等,术语吡唑基还可包括1H-吡唑基、2H-吡唑基等,术语苯并咪唑基还可包括1H-苯并咪唑基,并且术语嘌呤基还可包括9H-嘌呤基等。

[0374] 如本文所用的术语“杂环基”通常是指饱和或部分不饱和的单环、二环或多环碳原子环结构基团,其中一个或多个碳原子环成员已在结构稳定性允许的情况下被替换成杂原子,诸如O、S或N原子,所述杂环基包括但不限于环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、三唑啉基、三唑烷基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、四唑啉基、四唑烷基、吡喃基、二氢-2H-吡喃基、噻喃基、1,3-二噁烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(1H)-基、六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-(1H)-基、八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aR,7aR)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、(4aS,7aS)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(7R,8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(1H)-基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-(2H)-酮、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基、(1R,5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、5,8-二氮杂螺[3.5]壬基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸基等。在可用化学价允许的情况下,杂环基在碳或氮原子环成员上任选地经如本



文所述的取代基种类取代。

[0375] 在某些方面,杂环基的命名法可不同,诸如在非限制性示例中,其中1,3-苯并间二氧杂环戊烯基还可被称为苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基;并且2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基还可被称为2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基。

[0376] 如本文所用的术语“氘- $C_{1-4}$ 烷基”是指通式- $C_{1-4}$ 烷基-氘的基团,其中在可用化学价允许的情况下 $C_{1-4}$ 烷基被一个或多个氘原子部分或完全取代。

[0377] 如本文所用的术语“ $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基”是指通式- $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基的基团。

[0378] 如本文所用的术语“ $C_{1-6}$ 烷基-氨基”是指通式-NH- $C_{1-6}$ 烷基的基团。

[0379] 如本文所用的术语“(  $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>-氨基”是指通式-N( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>的基团。

[0380] 如本文所用的术语“ $C_{1-6}$ 烷基-硫代”是指通式-S- $C_{1-6}$ 烷基的基团。

[0381] 如本文所用的术语“氨基- $C_{1-6}$ 烷基”是指通式- $C_{1-6}$ 烷基-NH<sub>2</sub>的基团。

[0382] 如本文所用的术语“卤代”或“卤素”通常是指卤素原子基团,包括氟、氯、溴和碘。

[0383] 如本文所用的术语“卤代- $C_{1-6}$ 烷氧基”是指通式-O- $C_{1-6}$ 烷基-卤代的基团,其中 $C_{1-6}$ 烷基在可用化学价允许的情况下被一个或多个卤素原子部分或完全取代。

[0384] 如本文所用的术语“卤代- $C_{1-6}$ 烷基”是指通式- $C_{1-6}$ 烷基-卤代的基团,其中 $C_{1-6}$ 烷基在可用化学价允许的情况下被一个或多个卤素原子部分或完全取代。

[0385] 如本文所用的术语“羟基”是指通式-OH的基团。

[0386] 如本文所用的术语“羟基- $C_{1-6}$ 烷基”是指通式- $C_{1-6}$ 烷基-OH的基团,其中 $C_{1-6}$ 烷基在可用化学价允许的情况下被一个或多个羟基部分或完全取代。

[0387] 如本文所用的术语“取代基”意指在核心分子原子上的位置变量,该核心分子在指定原子位置处被取代替代该指定原子上的一个或多个氢,条件是不超过指定原子的正常化学价,并且该取代产生稳定的化合物。仅当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,才允许此类组合。本领域普通技术人员应当注意到,具有如本文所述或所示的似乎未得到满足的化学价的任何碳以及杂原子,被假定具有足够数目的氢原子以满足所述或所示的化学价。在某些情况下,在本文中可在取代基内描述、显示或列出一个或多个具有双键(例如,“氧代”或“=O”)作为连接点的取代基,其中所述结构可仅显示单键作为与式(I)核心结构的连接点。本领域普通技术人员应理解,虽然仅显示了单键,但双键也旨在用于那些取代基。

[0388] 对于本文提供的化学术语的定义,如本文所用的术语“等/等等(and the like)”意指本领域技术人员可预期的化学结构的变化形式包括但不限于异构体(包括链、支链或位置结构异构体)、环系的水合(包括饱和或部分不饱和的单环、二环或多环结构)以及在可用化学价允许的情况下产生稳定化合物的所有其它变化形式。

[0389] 出于本文的目的,当式(I)化合物或其形式的一个或多个取代基变量涵盖并入式(I)化合物中的官能团时,在所公开的化合物内的任何位置处出现的各官能团均可经独立地选择,并且在适当时独立和/或任选地被取代。

[0390] 如本文所用的术语“独立地选择”或“各自选择的”是指取代基列表中的可在式(I)结构上出现超过一次的官能变量,每次出现时的取代模式独立于任何其它出现时的模式。此外,在本文所述化合物的任何式或结构上使用通用取代基变量应理解为,包括通用取代基替代为涵盖在特定属类(generic)内的种类(species)取代基,例如芳基可被替代为苯基

或萘基等,并且所得化合物将包括在本文所述化合物的范围内。

[0391] 当在诸如“……C<sub>3-14</sub>环烷基、C<sub>3-14</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、芳基、芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、杂芳基、杂芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、杂环基和杂环基-C<sub>1-4</sub>烷基”等短语之前使用时,如本文所用的术语“的每个实例”或“当存在时,在每个实例中”意在指各自单独或作为取代基存在时的C<sub>3-14</sub>环烷基、芳基、杂芳基和杂环基环系。

[0392] 如本文所用的术语“任选取代的”意指用特定的取代基变量、基团(group)、原子团(radical)或部分(moiety)的可选取代。

[0393] 化合物形式

[0394] 如本文所用的术语“形式”意指式(I)化合物,其具有选自由以下项组成的组中的形式:其游离酸、游离碱、盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式。

[0395] 在本文所述的某些方面,式(I)化合物的形式为其游离酸、游离碱或盐。

[0396] 在本文所述的某些方面,式(I)化合物的形式为其盐。

[0397] 在本文所述的某些方面,式(I)化合物的形式为其同位素体(isotopologue)。

[0398] 在本文所述的某些方面,式(I)化合物的形式为其立体异构体、外消旋体、对映异构体或非对映异构体。

[0399] 在本文所述的某些方面,式(I)化合物的形式为其互变异构体。

[0400] 在本文所述的某些方面,式(I)化合物的形式为药学上可接受的形式。

[0401] 在本文所述的某些方面,式(I)化合物或其形式经分离以供使用。

[0402] 如本文所用的术语“分离(的)”意指在根据本文所述或本领域技术人员所公知的一种或多种分离或纯化方法(例如,色谱法、再结晶等),以通过本文所述或本领域技术人员所公知的标准分析技术所表征的足够的纯度,从合成过程(例如,从反应混合物)或天然来源或其组合中分离和/或纯化后,式(I)化合物或其形式的物理状态。

[0403] 如本文所用的术语“受保护(的)”意指式(I)化合物或其形式中的官能团呈一形式,该形式经修饰,以防止化合物在进行反应时,受保护的位点处发生不期望的副反应。适合的保护基团将为本领域普通技术人员所知,也可参考标准教科书,例如T.W.Greene等人,Protective Groups in organic Synthesis(有机合成中的保护基团)(1991),Wiley,纽约。此类官能团包括羟基、苯酚、氨基和羧酸。羟基或苯酚的适合的保护基团包括三烷基甲基硅烷基或二芳基烷基甲基硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲基硅烷基、叔丁基二苯基甲基硅烷基或三甲基甲基硅烷基)、四氢吡喃基、苄基、经取代的苄基、甲基、甲氧基甲醇等。氨基、胍基和胍基的适合的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。羧酸的适合的保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。在某些实例中,保护基团还可以是聚合物树脂,诸如王氏树脂(Wang resin)或2-氯三苯甲基氯树脂。保护基团可根据本领域技术人员公知的,并如本文所述的标准技术,来添加或去除。本领域技术人员还应了解,虽然本文所述化合物的此类受保护的衍生物本身可能不具有药理活性,但它们可施用于受试者,随后在体内经代谢以形成本文所述的具有药理活性的化合物。因此可将此类衍生物描述为“前药”。本文所述化合物的所有前药均包括在本文所述用途的范围内。

[0404] 如本文所用的术语“前药”意指本发明化合物的一种形式(例如,药物前体),该形式在体内经转化,产生具有活性的式(I)化合物或其形式。转化可通过各种机制(例如,通过

代谢和/或非代谢的化学过程),例如通过血液、肝脏和/或其它器官和组织中的水解和/或代谢发生。以下文献提供了关于前药用途的讨论:T.Higuchi和W.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems (作为新递送系统的前药)”,A.C.S.Symposium Series,第14卷;和,Bioreversible Carriers in Drug Design (药物设计中的生物可逆性载体),Edward B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (美国药学会和培格曼出版社),1987。

[0405] 在一个实例中,当式(I)化合物或其形式含有羧酸官能团时,前药可包括通过将酸性基团的氢原子替换成诸如烷基等官能团而形成的酯。在另一实例中,当式(I)化合物或其形式含有羟基官能团时,前药形式可通过将羟基的氢原子替换成诸如烷基、烷基羰基或磷酸酯等另一官能团来制备。在另一实例中,当式(I)化合物或其形式含有胺官能团时,前药形式可通过将一个或多个胺氢原子替换成诸如烷基或经取代羰基的官能团来制备。式(I)化合物或其形式的药学上可接受的前药包括,在适当情况下,经以下基团中的一种或多种取代的那些化合物:羧酸酯、磺酸酯、氨基酸酯、磷酸酯,和单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯,或烷基取代基。如本文所述,本领域普通技术人员理解,一种或多种此类取代基可用于提供作为前药的式(I)化合物或其形式。

[0406] 本文所述的一种或多种化合物可与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)以非溶剂化形式和溶剂化形式存在,并且本文的描述意在涵盖溶剂化形式和非溶剂化形式两者。

[0407] 如本文所用的术语“溶剂化物”意指本文所述的化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键合。在某些实例中,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。如本文所用,“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物两者。适合的溶剂化物的非限制性示例包括乙醇合物、甲醇合物等。

[0408] 如本文所用的术语“水合物”意指溶剂分子为水的溶剂化物。

[0409] 式(I)化合物可形成盐,其旨于包括在本文的范围内。除非另外指明,否则在本文中对式(I)化合物或其形式的提及应理解为包括对其盐形式的提及。如本文所用的术语“盐”表示与无机酸和/或有机酸形成的酸性盐,以及与无机碱和/或有机碱形成的碱性盐。另外,当式(I)化合物或其形式含有碱性部分(诸如但不限于胺部分)和酸性部分(诸如但不限于羧酸)两者时,可形成两性离子(“内盐”)并且包括在如本文所用的术语“盐”内。

[0410] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”意指本文所述化合物的、在哺乳动物中使用安全且有效(即,无毒的、生理上可接受的),并且具有生物活性的本文所述化合物的那些盐,但也可使用其它盐。式(I)化合物的盐可例如通过以下方式形成:使式(I)化合物或其形式与一定量,诸如等同量的酸或碱在介质(诸如盐于其中沉淀的介质)中或在水性介质中反应,之后冻干。

[0411] 药学上可接受的盐包括存在于本文所述化合物中的酸性或碱性基团的一种或多种盐。酸加成盐的特定方面包括且不限于乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、氯化物、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、谷氨酸盐、碘化物、异烟酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、丙酸盐、糖质酸盐(saccharate)、水杨酸盐、琥珀

酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐 (toluenesulfonate) (也被称为甲苯磺酸盐 (tosylate))、三氟乙酸盐等。酸加成盐的某些特定方面包括氯化物、溴化物或二氯化物。

[0412] 另外,通常被认为适于由碱性药物化合物形成药学上有用的盐的酸由例如以下文献讨论:P.Stahl等人,Camille G.(编辑)Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use(药用盐手册:性质、选择和应用).(2002)Zurich:Wiley-VCH;S.Berge等人,Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19;P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986)33,201-217;Anderson等人,The Practice of Medicinal Chemistry(实用药物化学)(1996),学术出版社(Academic Press),New York(纽约);和The Orange Book(桔皮书)(Food&Drug Administration(食品药品监督管理局),Washington,D.C.(华盛顿)见其网页)。这些公开内容通过引用并入本文。

[0413] 适合的碱性盐包括但不限于铝盐、铵盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

[0414] 所有此类酸盐和碱盐均意图包括在如本文所述的药学上可接受的盐的范围内。另外,出于本文的目的,所有此类酸盐和碱盐均被认为等同于相应化合物的游离形式。

[0415] 式(I)化合物和其形式可进一步以互变异构体形式存在。所有此类互变异构体形式均被涵盖并且意图包括在如本文所述的式(I)化合物或其形式的范围内。

[0416] 式(I)化合物或其形式可含有不对称中心或手性中心,因此以不同的立体异构体形式存在。本文意在包括式(I)化合物的所有立体异构体形式以及其混合物,包括外消旋混合物。

[0417] 本文所述的化合物可包括一个或多个手性中心,因此可作为外消旋混合物(R/S)或作为基本上纯的对映异构体和非对映异构体存在。所述化合物(当存在一个手性中心时)还可作为基本上纯的(R)或(S)对映异构体存在。在一个特定方面,本文所述的化合物为(S)异构体,并且可作为基本上仅包含(S)异构体的对映异构体纯的组合物存在。在另一特定方面,本文所述的化合物为(R)异构体,并且可作为基本上仅包含(R)异构体的对映异构体纯的组合物存在。如本领域技术人员将认识到的,当存在超过一个手性中心时,如IUPAC命名规则(IUPAC Nomenclature Recommendations)所定义的,本文所述的化合物还可以(R,R)、(R,S)、(S,R)或(S,S)异构体存在。

[0418] 如本文所用的术语“基本上纯的”是指基本上由大于或等于90%的量、大于或等于92%的量、大于或等于95%的量、大于或等于98%的量、大于或等于99%的量或等于100%的单一异构体的量的单一异构体组成的化合物。

[0419] 在本文的一个方面,式(I)化合物或其形式为基本上纯的(S)对映异构体形式,其以大于或等于90%的量、以大于或等于92%的量、以大于或等于95%的量、以大于或等于98%的量、以大于或等于99%的量或以等于100%的量存在。

[0420] 在本文的一个方面,式(I)化合物或其形式为基本上纯的(R)对映异构体形式,其以大于或等于90%的量、以大于或等于92%的量、以大于或等于95%的量、以大于或等于98%的量、以大于或等于99%的量或以等于100%的量存在。

[0421] 如本文所用,“外消旋体”为非“对映异构体纯的”等距形式(isometric form)的任何混合物,包括诸如但不限于约50/50、约60/40、约70/30或约80/20的比率的混合物。

[0422] 另外,本文涵盖所有几何异构体和位置异构体。例如,如果式(I)化合物或其形式

并入双键或稠环,则顺式形式和反式形式,以及混合物,均涵盖在本文的范围内。非对映异构体混合物可基于其物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法,例如通过色谱和/或分级结晶,分离成其单一的非对映异构体。对映异构体可通过使用手性HPLC柱或本领域技术人员已知的其它色谱方法来分离。对映异构体还可通过以下方式分离:与适当的旋光活性化合物(例如,手性助剂,诸如手性醇或莫舍氏酰氯(Mosher's acid chloride))反应,将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物;分离非对映异构体;并将各非对映异构体转化(例如,水解)成相应的纯对映异构体。此外,一些式(I)化合物可以是阻转异构体(例如,经取代的联芳)并且被视为本文的一部分。

[0423] 本发明化合物(包括化合物的盐、溶剂化物、酯和前药,以及前药的盐、溶剂化物和酯的那些)的所有立体异构体(例如,几何异构体、旋光异构体等),诸如由于各个取代基上的不对称碳而可能存在的那些,包括对映异构体形式(即使在不存在不对称碳的情况下也可能存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式均涵盖在本文的范围内,如位置异构体(例如,4-吡啶基和3-吡啶基)。如上文所述,本文所述化合物的各立体异构体可例如基本上不含其它异构体,或可以外消旋混合物的形式存在。

[0424] 术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前药”等的使用意在同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或同位素体的盐、溶剂化物、酯和前药。

[0425] 术语“同位素体”是指本文所述的同位素富集的化合物,所述化合物除了以下事实之外,与本文所述的化合物相同:一个或多个原子被替换成原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子。可掺入本文所述化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别诸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ ,其各自也在本文的范围内。

[0426] 本文所述的某些同位素富集的化合物(例如,用 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织的分布测定。氚化(即, $^3\text{H}$ )和碳-14(即, $^{14}\text{C}$ )同位素由于其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用诸如氘(即, $^2\text{H}$ )的较重同位素取代,可提供因较高代谢稳定性而具有的某些治疗优势(例如,体内半衰期增加或剂量要求降低),因此在一些情况下可能是优选的。

[0427] 式(I)化合物的多晶型结晶和无定形形式以及式(I)化合物的盐、溶剂化物、水合物、酯和前药进一步意图包括在本文中。

[0428] 化合物用途

[0429] 本文的一个方面涉及式(I)化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的使用方法,所述使用方法包括向所述受试者施用有效量的所述化合物或其形式。

[0430] 本文的另一方面涉及式(I)化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途。

[0431] 本文的另一方面涉及具有对HD的活性的式(I)化合物或其形式的用途。

[0432] 本文的一个方面涉及式(I)化合物或其形式在组合疗法中的用途,以提供相加或协同活性,从而使得能够开发用于治疗或减轻HD的组合产品。

[0433] 除了单一治疗用途之外,本发明的化合物还可与当前标准试剂用于组合疗法中,与一种或多种已知试剂具有相加或协同的活性。

[0434] 包含本文所述化合物与一种或多种已知药物组合的组合疗法可用于治疗HD,而不管HD是否对已知药物有响应。

[0435] 本文的某些方面包括,式(I)化合物或其形式在组合疗法中用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,所述用途包括施用有效量的式(I)化合物或其形式和有效量的一种或多种试剂。

[0436] 本文的某些特定方面包括,式(I)化合物或其形式在组合疗法中用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,所述用途包括施用有效量的式(I)化合物或其形式和有效量的一种或多种试剂。

[0437] 在本文提供的用途或方法的一个方面,在额外的试剂施用于受试者或患者,或与受试者或患者的细胞接触之前、同时或之后,可将与一种或多种额外的试剂组合使用的式(I)化合物或其形式施用于所述受试者或与所述细胞接触。可将式(I)化合物或其形式和额外的试剂,以单一组合物或不同组合物施用于受试者或与细胞接触。在一个具体方面,将式(I)化合物或其形式与基因疗法组合使用以抑制HTT表达(使用例如病毒递送载体),或与另一小分子HTT抑制剂的施用组合使用。在另一具体方面,将式(I)化合物或其形式与细胞替代组合使用,其中细胞替代使用分化的非突变HTT干细胞。在另一具体方面,将式(I)化合物或其形式与细胞替代组合使用,其中细胞替代使用分化的HTT干细胞。

[0438] 在一个方面,本文提供式(I)化合物或其形式,与支持性标准护理疗法(包括姑息性(palliative)护理)组合的用途。

[0439] 本文的一个方面包括式(I)化合物或其形式在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)化合物或其形式以及关于在组合疗法中施用有效量的式(I)化合物或其形式和有效量的一种或多种试剂的说明书。

[0440] 因此,本文涉及式(I)化合物或其形式用于治疗或减轻HD的用途。根据本文的用途,已鉴别可用于选择性治疗或减轻HD的化合物,并且已提供这些化合物用于治疗或减轻HD的用途。

[0441] 本文的用途的另一方面涉及式(I)化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,所述用途包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物或其形式。

[0442] 本文的用途的另一方面涉及使用式(I)化合物或其形式治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的所述化合物。

[0443] 本文的用途的另一方面涉及使用式(I)化合物或其形式治疗或减轻有需要的受试者的HD的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的所述化合物。

[0444] 本文的用途的另一方面涉及式(I)化合物或其形式在制造用于治疗或减轻有需要的受试者的HD中的用途,所述用途包括向所述受试者施用有效量的所述药物。

[0445] 本文的用途的另一方面涉及式(I)化合物或其形式在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)化合物或其形式以及关于施用所述化合物的说明书。

[0446] 在一个方面,对于每个这样的方面,受试者是首次接受治疗(treatment naive)。在另一方面,对于每个这样的方面,受试者并非首次接受治疗。

[0447] 如本文所用的术语“治疗”是指:(i)预防疾病、病症或病状在受试者中发生,该受试者可能易患所述疾病、病症和/或病状但尚未诊断为患有所述疾病、病症和/或病状的受

试者中发生；(ii) 抑制疾病、病症或病状，即阻止其发展；和/或(iii) 缓解疾病、病症或病状，即引起所述疾病、病症和/或病状的消退。

[0448] 如本文所用的术语“受试者”是指具有感觉能力和自主运动能力并且需要氧和有机食物的动物或任何活生物体。非限制性示例包括人、灵长类、马、猪、牛、小鼠、大鼠(rattus)、犬和猫物种的成员。在某些方面，受试者为哺乳动物或温血脊椎动物。在其它方面，受试者为人。如本文所用的术语“患者”可与“受试者”和“人”互换使用。

[0449] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”意指式(I)化合物或其形式、组合物或药物的量，该量实现在治疗或减轻如上文所述的HD方面有效的目标血浆浓度并且因此在有需要的受试者中产生期望的治疗、减轻、抑制或预防作用。在一个方面，有效量可以是治疗受试者或患者或更具体地人的HD所需的量。

[0450] 在另一方面，关于式(I)化合物或其形式观察到的浓度-生物效应关系指示以下范围的目标血浆浓度：大约0.001 $\mu$ g/mL至大约50 $\mu$ g/mL、大约0.01 $\mu$ g/mL至大约20 $\mu$ g/mL、大约0.05 $\mu$ g/mL至大约10 $\mu$ g/mL或大约0.1 $\mu$ g/mL至大约5 $\mu$ g/mL。为了实现此类血浆浓度，本文所述的化合物可以变化的剂量(诸如例如但不限于0.1ng至10,000mg)施用。

[0451] 在一个方面，经施用以实现有效目标血浆浓度的剂量可基于受试者或患者特异性因素来施用，其中基于重量施用的剂量可在以下范围内：约0.001mg/kg/天至约3500mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约3000mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约2500mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约2000mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约1500mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约1000mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约500mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约250mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约200mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约150mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约100mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约75mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约50mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约25mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约10mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约5mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约1mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约0.5mg/kg/天，或约0.001mg/kg/天至约0.1mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约3500mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约3000mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约2500mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约2000mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约1500mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约1000mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约500mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约250mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约200mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约150mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约75mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约25mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天，或约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约3500mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约3000mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约2500mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约2000mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约1500mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约1000mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约500mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约250mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约200mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约150mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约75mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约25mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约

0.5mg/kg/天。

[0452] 用于给定受试者的有效量可通过常规实验,根据与受试者相关的因素来确定,该常规实验在临床医生或本领域从业技术人员的技能和判断范围内。可调整剂量和施用以提供足够水平的活性剂或维持期望的效果。可考虑的因素包括遗传筛选、疾病状态的严重性、疾病进展状况、受试者的一般健康状况、种族、年龄、重量、性别、饮食、施用的时刻(time of day)和频率、药物组合、反应敏感性、对其它疗法的经历以及对疗法的耐受性/响应。

[0453] 经施用以实现有效目标血浆浓度的剂量可每天口服施用一次(在大约24小时时段内一次;即,“每天一次(q.d.)”)、两次(在大约12小时时段内一次;即,“每天两次(b.i.d.)”或“每12小时一次(q.12h)”)、三次(在大约8小时时段内一次;即,“每天三次(t.i.d.)”或“每8小时一次(q.8h)”)或四次(在大约6小时时段内一次;即,“每天四次(q.d.s.)”、“一天四次(q.i.d.)”或“每6小时一次(q.6h)”)。

[0454] 在某些方面,对于重量在约40至约200kg范围内的患者或受试者,经施用以实现有效目标血浆浓度的剂量还可以单次剂量、分次剂量或连续剂量施用(该剂量可针对高于或低于该范围的患者或受试者、特别是40kg以下的儿童加以调整)。预期典型的成年受试者的中值重量在约70kg的范围内。取决于特定制剂的半衰期和清除率,长效药物组合物可每2天、3天或4天施用一次、每周施用一次或每两周施用一次。

[0455] 本文所述的化合物和组合物可通过本领域已知的任何药物递送途径施用于受试者。非限制性实例包括口服、眼部、直肠、颊、局部、鼻、舌下、透皮、皮下、肌内、静脉内(推注和输注)、脑内和肺部施用途径。

[0456] 在另一方面,所施用的剂量可基于本文所述的剂型经调整经配制用于以约0.02mg/天、0.025mg/天、0.03mg/天、0.05mg/天、0.06mg/天、0.075mg/天、0.08mg/天、0.09mg/天、0.10mg/天、0.20mg/天、0.25mg/天、0.30mg/天、0.50mg/天、0.60mg/天、0.75mg/天、0.80mg/天、0.90mg/天、1.0mg/天、1.10mg/天、1.20mg/天、1.25mg/天、1.50mg/天、1.75mg/天、2.0mg/天、3.0mg/天、5.0mg/天、10mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、50mg/天、100mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、400mg/天、500mg/天、1000mg/天、1500mg/天、2000mg/天、2500mg/天、3000mg/天或4000mg/天递送。

[0457] 对于任何化合物,可最初在细胞培养测定中或在相关动物模型(诸如小鼠、豚鼠、黑猩猩、绒猴或绢毛猴动物模型)中估计有效量。相关动物模型还可用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后可将此类信息用于确定在人的有用剂量和施用途径。治疗功效和毒性可通过细胞培养或实验动物中的标准药物程序(例如ED<sub>50</sub>(在50%群体中治疗有效的剂量)和LD<sub>50</sub>(对50%群体致死的剂量))来确定。治疗效应和毒性效应之间的剂量比是治疗指数,并且可表示为比率LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>。在某些方面,有效量使得实现大治疗指数。在其它特定方面,所述剂量在循环浓度范围内,所述循环浓度包括具有很少毒性或无毒性的ED<sub>50</sub>。剂量可取决于所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径在该范围内变化。

[0458] 在一个方面,本文提供用于调节HTT(亨廷顿蛋白质)的量的方法,所述方法包括使人细胞与式(I)化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供用于调节HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与调节HTT表达的式(I)化合物或其形式接触。人细胞可在体外或体内(例如,在非人动物中或在人)与式(I)化合物或其形式接触。在一个具体方面,人细胞来自人或人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一



具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,其中HD由Htt基因中的CAG重复引起,导致HTT表达和/或功能的丧失。在另一方面,人细胞来自患有HD的人。在另一方面,人细胞在患有HD的人中。在一个方面,所述化合物为式(I)化合物的形式。

[0459] 在一具体方面,本文提供用于增强对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,所述方法包括使人细胞与式(I)化合物或其形式接触。人细胞可在体外或体内(例如,在非人动物中或在人中)与式(I)化合物或其形式接触。在一个具体方面,人细胞来自人或在人中。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,所述HD由Htt基因中的CAG重复引起,导致野生型“正常”HTT表达和/或功能的丧失。在另一方面,人细胞来自患有HD的人。在另一方面,人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物为式(I)化合物的形式。

[0460] 在另一方面,本文提供用于调节对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,所述方法包括向HD非人动物模型施用式(I)化合物或其形式。在一个具体方面,本文提供用于调节对从Htt基因转录的突变HTT的抑制的方法,所述方法包括向HD非人动物模型施用式(I)化合物或其形式。在一个具体方面,所述化合物为式(I)化合物的形式。

[0461] 在另一方面,本文提供用于降低突变HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与式(I)化合物或其形式接触。在一个具体方面,本文提供用于降低突变HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与式(I)化合物接触,所述式(I)化合物抑制从Htt基因转录突变HTT(亨廷顿mRNA)。在另一具体方面,本文提供用于降低HTT的量的方法,所述方法包括使人细胞与式(I)化合物接触,所述式(I)化合物抑制从Htt基因转录的突变HTT的表达。人细胞可在体外或体内(例如,在非人动物中或在人中)与式(I)化合物或其形式接触。在一个具体方面,人细胞来自人或在人中。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人中。在另一具体方面,人细胞来自患有HD的人或在患有HD的人体内,所述HD由Htt基因中的CAG重复引起,导致HTT表达和/或功能的丧失。在另一方面,人细胞来自患有HD的人。在另一方面,人细胞在患有HD的人体内。在一个方面,所述化合物为式(I)化合物的形式。

[0462] 在某些方面,用式(I)化合物或其形式(单独或与另外的试剂组合)治疗或减轻HD具有治疗效果和/或有益效果。在一个具体方面,用式(I)化合物或其形式(单独或与另外的试剂组合)治疗HD产生以下效果中的一种、两种或更多种:(i)降低或减轻HD的严重性;(ii)延迟HD的发作;(iii)抑制HD的进展;(iv)减少受试者的住院治疗;(v)减少受试者的住院时间;(vi)增加受试者的存活;(vii)改善受试者的生活质量;(viii)减少与HD相关的症状的数量;(ix)降低或减轻与HD相关的症状的严重性;(x)减少与HD相关的症状的持续时间;(xi)防止与HD相关的症状的复发;(xii)抑制HD症状的发展或发作;和/或(xiii)抑制与HD相关的症状的进展。

[0463] 代谢物

[0464] 在本文的范围内还包括本文所述化合物在体内的代谢产物的用途。此类产物可例如由施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生,主要归因于酶促过程。因此,本文包括通过包括以下过程所产生的化合物的用途,该过程包括:使本文所述的化合物与哺乳动物组织或哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间段。

[0465] 此类产物通常通过以下方式鉴别:制备本文所述化合物的经放射性标记的同位素体(例如, $^{14}\text{C}$ 或 $^3\text{H}$ ),以可检测的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)向诸如大鼠、小鼠、豚鼠、狗、猴

或人等哺乳动物施用经放射性标记的化合物,经过足以发生代谢的时间(通常为约30秒至约30小时),并从尿液、胆汁、血液或其它生物样品中鉴别出代谢转化产物。转化产物容易被分离,因为它们由于同位素富集而被“放射性标记”(其它产物通过使用能够结合代谢物中残存的表位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式,例如,通过MS或NMR分析来确定。一般来说,可以与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢物的分析。只要在体内未以其它方式发现转化产物,就可将其用于本文所述化合物的治疗性给药的诊断测定中,即使其不具有自身的生物活性。

[0466] 药物组合物

[0467] 本文的方面包括药物组合物中的式(I)化合物或其形式用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的用途,所述用途包括施用有效量的与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的式(I)化合物或其形式。

[0468] 本文的一个方面包括式(I)化合物或其形式的药物组合物在制备用于治疗或减轻有需要的受试者的HD的试剂盒中的用途,所述试剂盒包含式(I)化合物或其形式的药物组合物以及关于施用所述化合物的说明书。

[0469] 如本文所用的术语“组合物”意指包含指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0470] 药物组合物可经配制,以实现约pH 3至约pH 11范围的生理相容性pH。在某些方面,药物组合物经配制,以实现约pH 3至约pH 7的pH。在其它方面,药物组合物经配制,以实现约pH 5至约pH 8的pH。

[0471] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指用于施用药物(诸如本文所述的化合物)的赋形剂。该术语是指可在无过度毒性的情况下施用的任何药物赋形剂。药学上可接受的赋形剂可部分地通过施用的特定组合物,和通过特定施用模式和/或剂型来确定。药学上可接受的赋形剂的非限制性示例包括载体、溶剂、稳定剂、佐剂、稀释剂等。因此,存在用于本文所述的本发明化合物的众多种适合的药物组合物制剂(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药学))。

[0472] 适合的赋形剂可以是载体分子,其包括大型缓慢代谢的大分子,诸如蛋白质、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物和无活性抗体。其它示例性赋形剂包括抗氧化剂,诸如抗坏血酸;螯合剂,诸如EDTA;碳水化合物,诸如糊精、羟基烷基纤维素、羟基烷基甲基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素,也被称为HPMC)、硬脂酸;液体,诸如油、水、盐水、甘油和乙醇;润湿剂或乳化剂;pH缓冲物质;等等。脂质体也涵盖在药学上可接受的赋形剂的定义内。

[0473] 本文所述的药物组合物可以适于本文所述预期用途的任何形式配制。用于口服施用的适合制剂包括固体、液体溶液、乳液和悬浮液,而用于肺部施用的适合的可吸入配制物包括液体和粉末。替代性配制物包括糖浆、乳膏、软膏、片剂和冻干固体,其中冻干固体可在施用之前用生理相容溶剂重构。

[0474] 当意图用于例如口服使用时,可制备片剂、口含片、锭剂、水性或油性悬浮液、非水溶液、可分散粉末或颗粒(包括微粉化粒子或纳米粒子)、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酞剂。意图用于口服使用的组合物可根据药物组合物制造领域已知的任何方法制备,并且此类组合物可含有一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供可口的

制剂。

[0475] 适用于与片剂结合使用的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂,诸如纤维素、碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(povidone)、玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,诸如聚维酮、淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及,润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可未经包被,或可通过包括微囊化在内的已知技术包被,以延迟在胃肠道中的崩解和吸附,从而在更长时期内提供持续的作用。例如,诸如时间延迟材料单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,可单独或与蜡一起采用。

[0476] 用于口服使用的配制物还可呈现为硬明胶胶囊或软明胶胶囊,在硬明胶胶囊中,活性成分与惰性固体稀释剂,例如纤维素、乳糖、磷酸钙或高岭土混合;在软明胶胶囊中,活性成分与非水性或油性介质,诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇、花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0477] 在其它方面,本文所述的药物组合物可配制成悬浮液,所述悬浮液包含与适于制造悬浮液的一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的式(I)化合物或其形式。在其它方面,本文所述的药物组合物可配制为可分散粉末和颗粒,其适于通过添加一种或多种赋形剂来制备悬浮液。

[0478] 适用于结合悬浮液使用的赋形剂包括悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯胶,分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七亚乙基氧基乙醇)、氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯);以及稠化剂,诸如卡波姆(carbomer)、蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,诸如乙酸、对羟基苯甲酸甲酯和/或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;和一种或多种甜味剂,诸如蔗糖或糖精。

[0479] 本文所述的药物组合物还可呈水包油乳液的形式。油相可以是植物油(诸如橄榄油或花生油)、矿物油(诸如液体石蜡)或这些的混合物。适合的乳化剂包括天然存在的胶,诸如阿拉伯胶和黄蓍胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂,衍生自脂肪酸的酯或偏酯;己糖醇酐,诸如山梨糖醇酐单油酸酯;以及,这些偏酯与氧化乙烯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。乳液还可含有甜味剂和调味剂。糖浆和酞剂可与甜味剂诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖一起配制。此类配制物还可含有缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0480] 另外,本文所述的药物组合物可呈无菌可注射制剂,诸如无菌可注射水性乳液或油性悬浮液的形式。此类乳液或悬浮液可根据已知技术,使用上文已提到的那些适合的分散剂或润湿剂,和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如,1,2-丙二醇中的溶液。无菌可注射制剂还可制备为冻干粉末。可采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,可采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸,诸如油酸,同样可用于制备注射剂。

[0481] 本文所述的化合物可基本上不溶于水中,且微溶于大多数药学上可接受的质子溶剂和植物油中,但通常可溶于中链脂肪酸(例如,辛酸和癸酸)或甘油三酯中,且可溶于中链

脂肪酸的丙二醇酯中。因此,本文中涵盖已通过化学或生物化学部分的取代或添加而修饰的化合物,例如通过酯化、糖基化、聚乙二醇化(PEGylation)进行修饰,使所述化合物更适于递送(例如,增加溶解度、生物活性、可口性,减少不良反应等)。

[0482] 在某些方面,本文所述的化合物经配制,以适于低溶解度化合物的脂质基组合物口服施用。脂质基配制物通常可增强此类化合物的口服生物利用度。因此,本文所述的药物组合物可包含有效量的式(I)化合物或其形式,连同选自中链脂肪酸或其丙二醇酯(例如,可食用脂肪酸诸如辛酸和癸酸的丙二醇酯)的至少一种药学上可接受的赋形剂,和药学上可接受的表面活性剂,诸如聚山梨糖醇酯20或80(也分别称为Tween®20或Tween®80)或聚氧乙烯40氢化蓖麻油(polyoxyl 40hydrogenated castor oil)。

[0483] 在其它方面,低溶解度化合物的生物利用度可使用粒径优化技术来增强,包括使用本领域技术人员已知的技术制备纳米粒子或纳米悬浮液。存在于此类制剂中的化合物形式包括无定形式、部分无定形式、部分结晶形式或结晶形式。

[0484] 在替代方面,药物组合物可进一步包含一种或多种水性溶解度增强剂,诸如环糊精。环糊精的非限制性实例包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精和 $\gamma$ -环糊精的羟丙基衍生物、羟乙基衍生物、葡萄糖基衍生物、麦芽糖基衍生物和麦芽三糖基衍生物,以及羟丙基- $\beta$ -环糊精(HPBC)。在某些方面,药物组合物进一步包含约0.1%至约20%、约1%至约15%或约2.5%至约10%范围内的HPBC。所采用的溶解度增强剂的量可取决于化合物在组合物中的量。

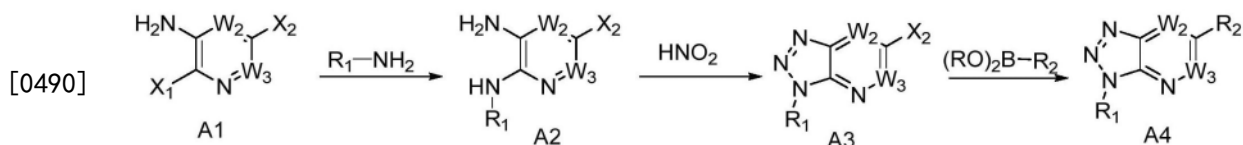
[0485] 化合物的制备

[0486] 一般合成方法

[0487] 如本文所公开的,用于制备如本文所述的式(I)化合物或其形式的一般方法可经由标准的、众所周知的合成方法获得。许多起始材料是可商购的,或者当不可获得时,可使用本领域技术人员已知的技术,使用下述途径制备。本文所提供的合成方案包括多个反应步骤,每个步骤均意在独立进行,并且可在有或没有任何在前或在后步骤的情况下进行。换句话说,涵盖本文单独提供的合成方案的每个单个的反应步骤。

[0488] 方案A:

[0489] 式(I)化合物(其中 $R_1$ 是 $C_{3-10}$ 环烷基或杂环基环系并且 $R_2$ 是苯基、杂环基或杂芳基环系)可如下面的方案A中所描述的制备。

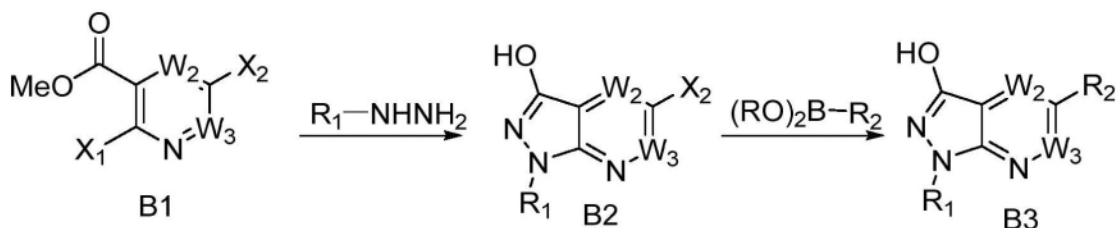


[0491] 通过在适合的碱(诸如 $\text{Et}_3\text{N}$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如癸醇等)中,用伯胺进行亲核取代,将化合物A1(其中 $X_1$ 和 $X_2$ 独立地为溴、氯等; $W_2$ 和 $W_3$ 独立地为CH或N)转化为化合物A2。可替代地,经由在适合的催化剂(诸如RuPhos Pd G2等)和碱(诸如叔丁醇钠等)存在下,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与伯胺交叉偶合,将化合物A1转化为化合物A2。通过在适当的溶剂中(诸如乙酸等)中,用适当的试剂(诸如亚硝酸钠等)处理后进行重氮化/环化序列,将化合物A2转化为化合物A3。通过在催化剂(诸如Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 等)和碱(诸如含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合(Suzuki coupling),将化合物A3转化为化合物A4。可替代地,通过在催化剂(诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等)、配体(诸如X-Phos等)和碱(诸如CsF等)存在下,在适合的溶

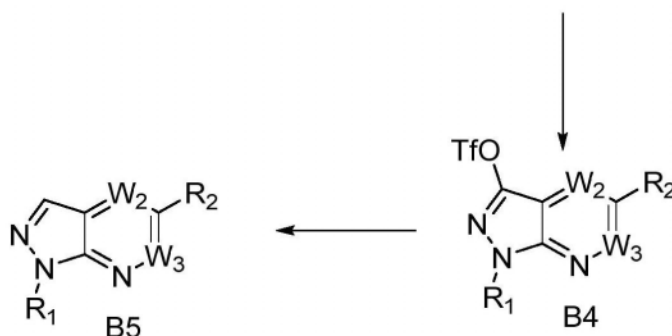
剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合(Stille coupling),将化合物A3转化为化合物A4。在适合的溶剂(诸如二噁烷等)中,用适合的试剂(诸如对于Boc保护基团,于二噁烷中的HCl等)处理后去除 $R_1$ 和 $R_2$ 上的任何保护基团。

[0492] 方案B:

[0493] 式(I)化合物(其中 $R_1$ 是 $C_{3-10}$ 环烷基或杂环基环系并且 $R_2$ 是苯基、杂环基或杂芳基环系)可如下面的方案B中所描述的制备。



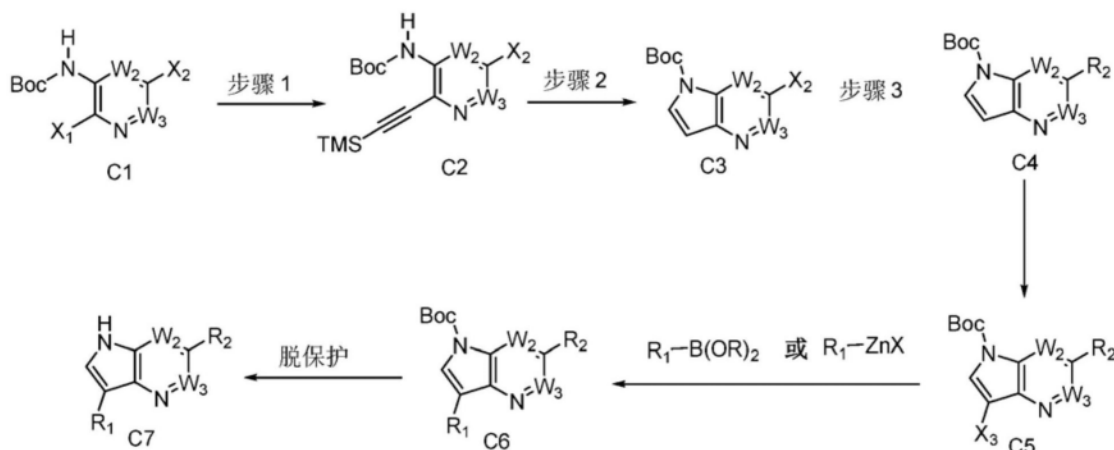
[0494]



[0495] 通过在适合的溶剂(诸如甲醇等)中,用肼( $R_1\text{NH}_2\text{NH}_2$ )和适合的碱(诸如 $\text{Et}_3\text{N}$ 等)处理,通过亲核取代/环化序列,将化合物B1(其中 $X_1$ 和 $X_2$ 独立地为溴、氯等; $W_2$ 和 $W_3$ 独立地为CH或N)转化为化合物B2。通过在催化剂(诸如Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 等)和碱(诸如含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合,将化合物B2转化为化合物B3。可替代地,通过在催化剂(诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等)、配体(诸如X-Phos等)和碱(诸如CsF等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合,将化合物B2转化为化合物B3。通过在适合的碱(诸如 $\text{Et}_3\text{N}$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如二氯甲烷等)中,用活化的三氟甲磺酸酯(诸如 $\text{Tf}_2\text{O}$ 或 $\text{Tf}_2\text{NPh}$ 等)处理,将化合物B3转化为化合物B4。通过在适合的催化剂(诸如Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如四氢呋喃等)中,使用适当的氢源(诸如甲酸铵等)氢化,将化合物B4转化为化合物B5。在适合的溶剂(诸如二噁烷等)中,用适合的试剂(诸如对于Boc保护基团,于二噁烷中的HCl等)处理后去除 $R_1$ 和 $R_2$ 上的任何保护基团。

[0496] 方案C:

[0497] 式(I)化合物(其中 $R_1$ 是 $C_{3-10}$ 环烷基或杂环基环系并且 $R_2$ 是苯基、杂环基或杂芳基环系)可如下面的方案C中所描述的制备。

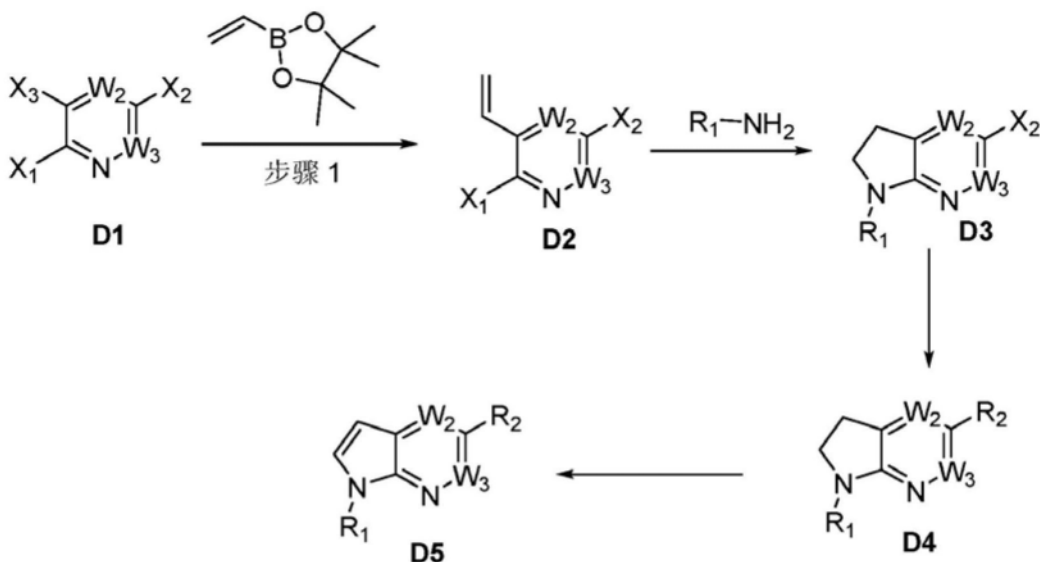


[0498]

[0499] 通过在适合的催化剂 (诸如Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等和CuI等) 和适合的碱 (诸如Et<sub>3</sub>N等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如乙腈等) 中, 与TMS保护的乙炔的菌头偶合 (Sonogashira coupling), 将化合物C1 (其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>独立地为溴、氯等; W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>独立地为CH或N) 转化为化合物C2。通过在适合的溶剂 (诸如DMF等) 中, 在适合的碱 (诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下加热, 将化合物C2转化为化合物C3。通过在催化剂 (诸如Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>等) 和碱 (诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与芳基硼酸或杂芳基硼酸 (或频哪醇硼酸酯) 的铃木偶合, 将化合物C3转化为化合物C4。可替代地, 通过在催化剂 (诸如Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub>等)、配体 (诸如X-Phos等) 和碱 (诸如CsF等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合, 将化合物C3转化为化合物C4。通过在适合的溶剂 (诸如DMF等) 中, 用适合的试剂 (诸如NIS等) 卤化, 将化合物C4转化为化合物C5 (其中X<sub>3</sub>是碘、溴等)。通过在催化剂 (诸如Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>等) 和碱 (诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基/环烯基频哪醇硼酸酯的铃木偶合, 将化合物C5转化为化合物C6。可替代地, 通过在催化剂 (诸如Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基卤化锌的根岸偶合 (Negishi coupling), 将化合物C5转化为化合物C6。在用适于保护基团的脱保护剂 (诸如对于Boc保护基团, 于二噁烷中的HCl等) 处理后, 将化合物C6转化为化合物C7。在含有碱性氨基的环中存在不饱和的情况下, 可在H<sub>2</sub>气氛下, 在适合的溶剂 (诸如甲醇等) 中并且在催化剂 (诸如10% Pd/C等) 存在下, 将化合物转化为完全饱和的类似物。

[0500] 方案D:

[0501] 式 (I) 化合物 (其中R<sub>1</sub>是C<sub>3-10</sub>环烷基或杂环基环系并且R<sub>2</sub>是苯基、杂环基或杂芳基环系) 可如下面的方案D中所描述的制备。

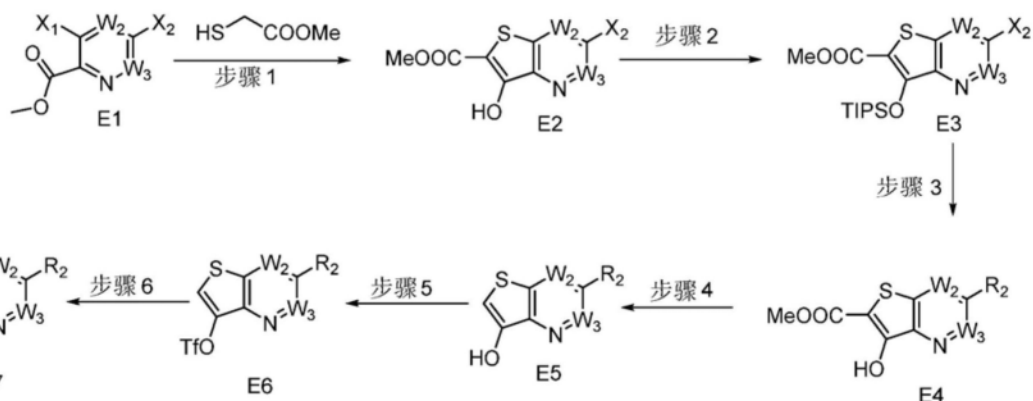


[0502]

[0503] 通过在催化剂 (诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等) 和碱 (诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与乙烯基频哪醇硼酸酯的铃木偶合, 将化合物D1 (其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>独立地为溴、氯等; W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>独立地为CH或N) 转化为化合物D2。通过在适合的溶剂 (诸如乙腈等) 中, 与伯胺 (R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>) 加热, 将化合物D2转化为化合物D3。通过在催化剂 (诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等) 和碱 (诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与芳基硼酸或杂芳基硼酸 (或频哪醇硼酸酯) 的铃木偶合, 将化合物D3转化为化合物D4。可替代地, 通过在催化剂 (诸如Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>等)、配体 (诸如X-Phos等) 和碱 (诸如CsF等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如1,4-二噁烷等) 中, 与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合, 将化合物D3转化为化合物D4。通过在适合的溶剂 (诸如甲苯等) 中, 用适合的氧化剂 (诸如二氧化锰等) 处理, 将化合物D4转化为化合物D5。在适合的溶剂 (诸如二噁烷等) 中, 用适合的试剂 (诸如对于Boc保护基团, 于二噁烷中的HCl等) 处理后去除R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>上的任何保护基团。

[0504] 方案E:

[0505] 式(I) 化合物 (其中R<sub>1</sub>是C<sub>3-10</sub>环烷基或杂环基环系并且R<sub>2</sub>是苯基、杂环基或杂芳基环系) 可如下面的方案E中所描述的制备。



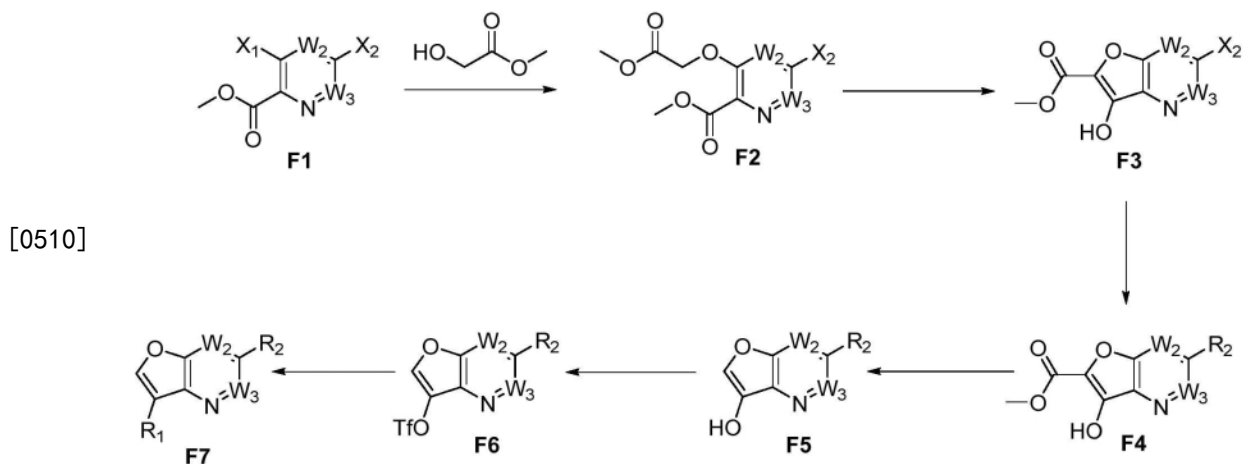
[0506]

[0507] 通过在适合的碱 (诸如Et<sub>3</sub>N等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如乙腈等) 中进行缩合/环化序列, 将化合物E1 (其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>独立地为溴、氯等; W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>独立地为CH或N) 转化为化合物E2。通过在适合的碱 (诸如咪唑等) 存在下, 在适合的溶剂 (诸如DMF等) 中, 使用适当的试剂 (诸如TIPSCl或TIPSOTf等) 进行羟基的TIPS保护, 将化合物E2转化为化合物E3。通过在催化

剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合,将化合物E3转化为化合物E4。可替代地,通过在催化剂(诸如Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>等)、配体(诸如X-Phos等)和碱(诸如CsF等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合,将化合物E3转化为化合物E4。通过在适合的碱(诸如含水NaOH等)存在下,在适合的溶剂(诸如甲醇等)中将甲酯水解,之后将所得羧酸在适当的溶剂(诸如DMSO等)中加热后脱羧,将化合物E4转化为化合物E5。通过在适合的碱(诸如Et<sub>3</sub>N等)存在下,在适合的溶剂(诸如二氯甲烷等)中,用活化的三氟甲磺酸酯(诸如Tf<sub>2</sub>O或Tf<sub>2</sub>NPh等)处理,将化合物E5转化为化合物E6。通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基/环烯基频哪醇硼酸酯的铃木偶合,将化合物E6转化为化合物E7。可替代地,通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基卤化锌的根岸偶合,将化合物E6转化为化合物E7。在含有碱性氨基的环中存在不饱和的情况下,可在H<sub>2</sub>气氛下,在适合的溶剂(诸如甲醇等)中并且在催化剂(诸如10%Pd/C等)存在下,将化合物转化为完全饱和的类似物。在适合的溶剂(诸如二噁烷等)中,用适合的试剂(诸如对于Boc保护基团,于二噁烷中的HCl等)处理后去除R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>上的任何保护基团。

[0508] 方案F:

[0509] 式(I)化合物(其中R<sub>1</sub>是C<sub>3-10</sub>环烷基或杂环基环系并且R<sub>2</sub>是苯基、杂环基或杂芳基环系)可如下面的方案F中所描述的制备。



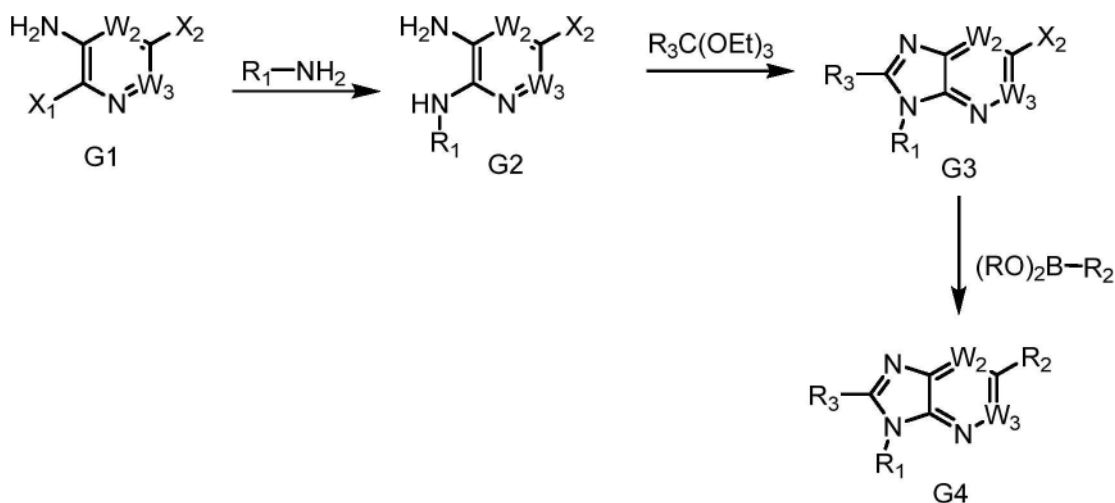
[0511] 通过在适合的碱(诸如NaH等)存在下,在适合的溶剂(诸如THF等)中,用2-羟基乙酸甲酯进行亲核取代,将化合物F1(其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>独立地为溴、氯等;W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>独立地为CH或N)转化为化合物F2。在适合的溶剂(诸如THF等)中,用适当的碱(诸如NaOMe等)处理后,通过环化将化合物F2转化为化合物F3。通过在催化剂(诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)和碱(诸如含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合,将化合物F3转化为化合物F4。可替代地,通过在催化剂(诸如Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>等)、配体(诸如X-Phos等)和碱(诸如CsF等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合,将化合物F3转化为化合物F4。通过在适合的碱(诸如含水NaOH等)存在下,在适合的溶剂(诸如DMSO等)中进行水解/脱羧序列,将化合物F4转化为化合物F5。通过在适合的碱(诸如Et<sub>3</sub>N等)存在下,在适合的溶剂(诸如二氯甲烷等)中,用活



化的三氟甲磺酸酯(诸如 $\text{Tf}_2\text{O}$ 或 $\text{Tf}_2\text{NPh}$ 等)处理,将化合物F5转化为化合物F6。通过在催化剂(诸如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 等)和碱(诸如含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基/环烯基频哪醇硼酸酯的铃木偶合,将化合物F6转化为化合物F7。可替代地,通过在催化剂(诸如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与任选取代且适当保护的含氨基的环烷基卤化锌的根岸偶合,将化合物F6转化为化合物F7。在含有碱性氨基的环中存在不饱和的情况下,可在 $\text{H}_2$ 气氛下,在适合的溶剂(诸如甲醇等)中并且在催化剂(诸如10% $\text{Pd/C}$ 等)存在下,将化合物转化为完全饱和的类似物。在适合的溶剂(诸如二噁烷等)中,用适合的试剂(诸如对于Boc保护基团,于二噁烷中的 $\text{HCl}$ 等)处理后去除 $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 上的任何保护基团。

[0512] 方案G:

[0513] 式(I)化合物(其中 $\text{R}_1$ 是 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基或杂环基环系并且 $\text{R}_2$ 是苯基、杂环基或杂芳基环系)可如下面的方案F中所描述的制备。

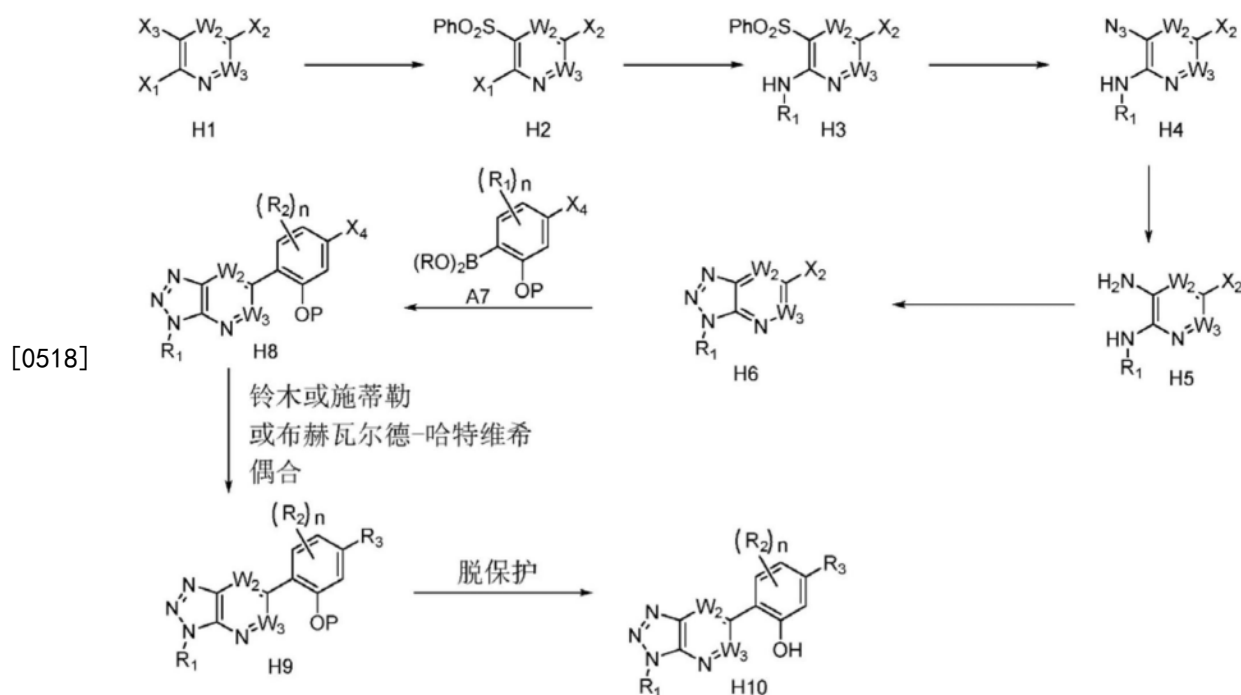


[0514]

[0515] 通过在适合的碱(诸如 $\text{Et}_3\text{N}$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如癸醇等)中,用伯胺进行亲核取代,将化合物G1(其中 $\text{X}_1$ 和 $\text{X}_2$ 独立地为溴、氯等; $\text{W}_2$ 和 $\text{W}_3$ 独立地为CH或N)转化为化合物G2。可替代地,经由在适合的催化剂(诸如 $\text{RuPhos Pd G2}$ 等)和碱(诸如叔丁醇钠等)存在下,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与伯胺交叉偶合,将化合物G1转化为化合物G2。经由使用适当的试剂(诸如原甲酸三乙酯等),在适当的催化剂(诸如 $\text{HCl}$ 等)存在下进行环化,将化合物G2转化为化合物G3(其中 $\text{R}_3$ 是H、Me、Et等)。通过在催化剂(诸如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 等)和碱(诸如含水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合,将化合物G3转化为化合物G4。可替代地,通过在催化剂(诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等)、配体(诸如X-Phos等)和碱(诸如 $\text{CsF}$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合,将化合物G3转化为化合物G4。在适合的溶剂(诸如二噁烷等)中,用适合的试剂(诸如对于Boc保护基团,于二噁烷中的 $\text{HCl}$ 等)处理后去除 $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 上的任何保护基团。

[0516] 方案H:

[0517] 式(I)化合物(其中 $\text{R}_1$ 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, $\text{R}_2$ 是氢、氟、氯、羟基、甲氧基、芳基或杂芳基,并且 $\text{R}_3$ 是单环或二环杂环基或杂芳基环系)可如下面的方案H中所描述的制备。



[0519] 通过在适合的溶剂(诸如THF、DMSO等)中,用苯亚磺酸钠进行亲核取代,将化合物H1(其中 $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地为溴、氯等; $W_2$ 和 $W_3$ 独立地为CH或N)转化为化合物H2。通过在适合的碱(诸如 $K_2CO_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如二噁烷等)中,用伯胺进行亲核取代,将化合物H2转化为化合物H3。可替代地,经由在适合的催化剂(诸如RuPhos Pd G2等)和碱(诸如叔丁醇钠等)存在下,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与伯胺交叉偶合,将化合物H2转化为化合物H3。通过在适当的溶剂(诸如DMSO等)中,用叠氮化钠处理,将化合物H3转化为化合物H4。通过在适当的酸(诸如乙酸等)存在下,在适当的溶剂(诸如 $CH_2Cl_2$ 等)中,用适当的试剂(诸如锌金属等)处理后进行还原,将化合物H4转化为化合物H5。经由在适当的溶剂中(诸如乙酸等)中,用适当的试剂(诸如亚硝酸钠等)处理后进行重氮化/环化序列,将化合物H5转化为化合物H6。通过在催化剂(诸如Pd(dppf) $Cl_2$ 等)和碱(诸如含水 $K_2CO_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)H7(其中 $X_4$ 是溴、氯等; $R_2$ 是氢、氟、氯、羟基、甲氧基、芳基或杂芳基;并且P是保护基团,诸如MOM等)的铃木偶合,将化合物H6转化为化合物H8。通过在催化剂(诸如Pd(dppf) $Cl_2$ 等)和碱(诸如含水 $K_2CO_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基硼酸或杂芳基硼酸(或频哪醇硼酸酯)的铃木偶合,将化合物H8转化为化合物H9。可替代地,通过在催化剂(诸如 $Pd_2(dba)_3$ 等)、配体(诸如X-Phos等)和碱(诸如CsF等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与芳基锡烷或杂芳基锡烷的施蒂勒偶合,将化合物H8转化为化合物H9。或者,通过在催化剂(诸如Pd(dppf) $Cl_2$ 等)存在下,在适当的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中用频哪醇基二硼和碱(诸如KOAc等)处理,之后在催化剂(诸如Pd(dppf) $Cl_2$ 等)和碱(诸如含水 $K_2CO_3$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中添加芳基卤或杂芳基卤,将化合物H8转化为化合物H9。可替代地,通过在催化剂(诸如 $Pd_2(dba)_3$ 等)、配体(诸如tBuX-Phos等)和碱(诸如 $K_3PO_4$ 等)存在下,在适合的溶剂(诸如1,4-二噁烷等)中,与杂芳基或胺的布赫瓦尔德-哈特维希偶合(Buchwald-Hartwig coupling),将化合物H8转化为化合物H9。在适合的溶剂(诸如二噁烷等)中,用适于去除保护基团的条件(诸如对于MOM保护基团,于二噁烷中的HCl)处理后,将

化合物H9转化为化合物H10。

[0520] 具体合成实施例

[0521] 为了更详细地描述并有助于理解,提供以下非限制性实施例以更充分地说明本文所述化合物的范围,并且不应解释为明确地限制其范围。可在现在已知或稍后开发的本文所述化合物的此类变化形式(其将在本领域技术人员确定的范围内)被认为落在如本文所述和下文要求保护的化合物的范围内。这些实施例说明某些化合物的制备。本领域技术人员将理解,这些实施例中所述的技术代表了如本领域普通技术人员所描述的在合成实践中很好地起作用的技术,并且因此构成了用于其实践的优选模式。然而,应当了解,本领域技术人员根据本公开应当了解,可在不脱离本文精神和范围的情况下对所公开的具体方法作出许多改变,并且仍然获得相同或类似的结果。

[0522] 除了在所具体化的化合物的以下实施例中,除非相反地指出,否则在说明书和权利要求书中所用的表示成分的量、反应条件、实验数据等的所有数字均应理解为被术语“约”修饰。因此,所有此类数字均代表近似值,其可根据通过反应或作为可变实验条件的结果寻求获得的期望性质而变化。因此,在实验再现性的预期范围内,术语“约”在所得数据的背景下是指所提供的可根据与平均值的标准偏差而变化的数据范围。同样,对于所提供的实验结果,所得数据可向上或向下舍入以一致地呈现数据,而不会丢失有效数字。至少,并且不试图将等同原则的应用限制于权利要求的范围,每个数值参数应当根据有效数字的数目和本领域技术人员所用的舍入技术来解释。

[0523] 虽然陈述本文的宽范围的数值范围和参数是近似值,但尽可能精确地报告在以下所述的实施例中所述的数值。然而,任何数值固有地含有某些误差,这些误差必然是由在其各自的测试测量中发现的标准偏差引起的。

[0524] 化合物实施例

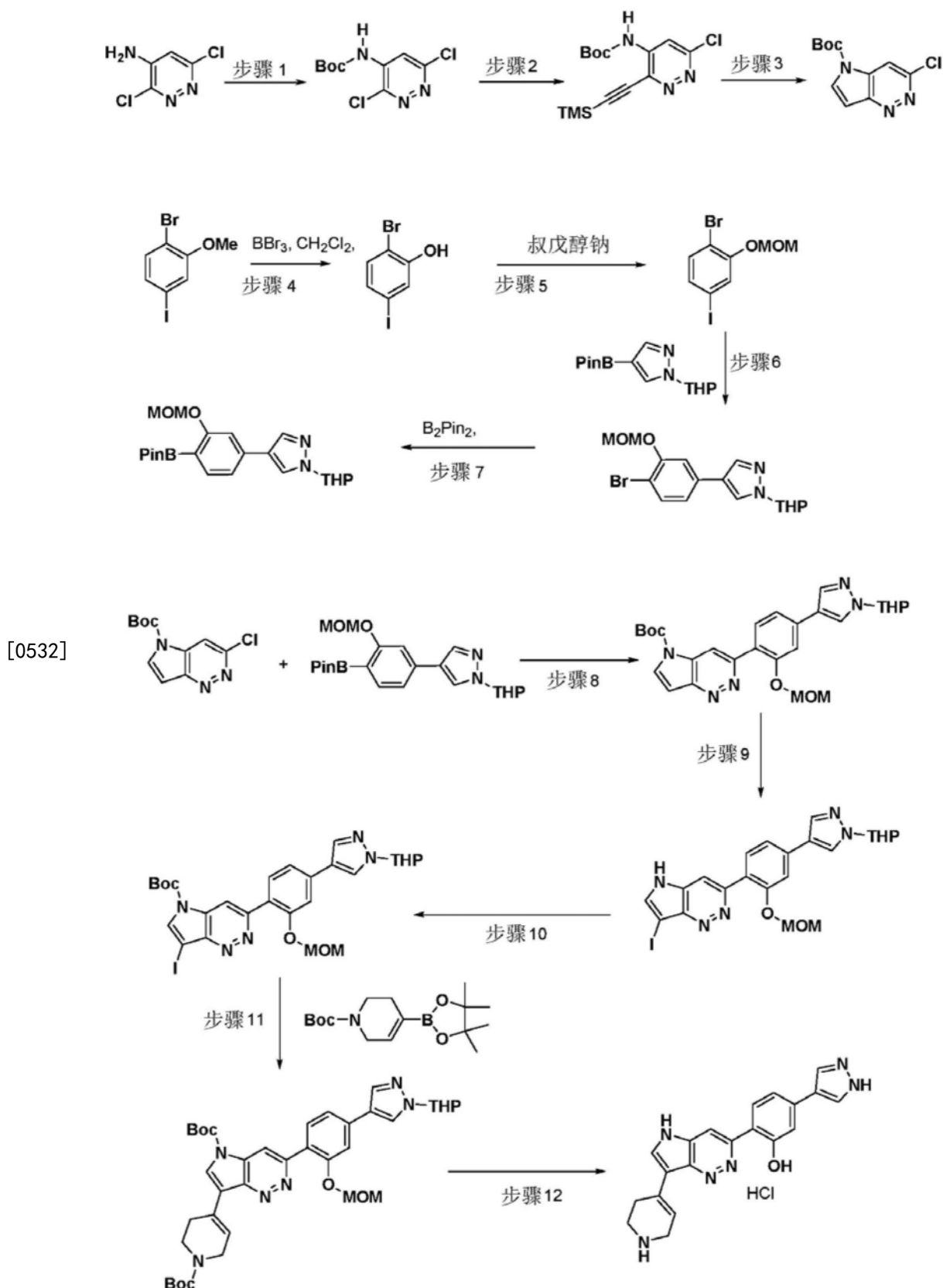
[0525] 如上文及整个本文中所用,除非另有说明,否则以下缩写应理解为具有以下含义:

缩写	含义
$\Delta$	加热(化学)或缺失(生物学)
AcOH 或 HOAc	乙酸
Ac <sub>2</sub> O	乙酸酐

缩写	含义
Ar	氩气
ACN 或 CH <sub>3</sub> CN 或 MeCN	乙腈
atm	大气压
BBr <sub>3</sub>	三溴化硼
BnOH	苯甲醇
Boc	叔丁氧基-羰基
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二叔丁酯
B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	双(频哪醇基)二硼
BuOH	正丁醇
(t-Bu) <sub>3</sub> P HBF <sub>4</sub>	三叔丁基四氟硼酸磷
°C	摄氏度
Celite <sup>®</sup> 或 Celite	硅藻土
(COCl) <sub>2</sub>	草酰氯
CsCl	氯化铯
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
CsF	氟化铯
CuI	碘化铜(I)
[0527] d/h/hr/hrs/min/s	天(d)/小时(h、hr 或 hrs)/分钟(min)/秒(s)
DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
DCM 或 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷
DIEA 或 DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EtI	碘乙烷
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et <sub>2</sub> O	二乙醚
H <sub>2</sub>	氢气
HCl	盐酸
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸
HCOOH	甲酸
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾

缩写	含义
KOAc	乙酸钾
KOtBu	叔丁醇钾
KOH	氢氧化钾
KSCN	硫氰酸钾
LAH	氢化铝锂
LC/MS、LCMS 或 LC-MS	液相色谱质谱
LDA	二异丙胺锂
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MeI	碘甲烷
MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
MOM	甲氧基甲基
MOMCl	氯甲基甲基醚
MS	质谱
NBS	<i>N</i> -溴琥珀酸亚胺
NCS	<i>N</i> -氯琥珀酸亚胺
[0528]	NH <sub>4</sub> Cl 氯化铵
	NH <sub>4</sub> OAc 乙酸铵
	NH <sub>4</sub> OH 氢氧化铵或氨水
	NH <sub>2</sub> OH·HCl 羟胺盐酸盐
	NaBH <sub>4</sub> 硼氢化钠
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 碳酸钠
	NaH 氢化钠
	NaHCO <sub>3</sub> 碳酸氢钠
	NaH 氢化钠
	NaOAc 乙酸钠
	NaOH 氢氧化钠
	NaOMe 甲醇钠
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 硫酸钠
	N <sub>2</sub> 氮气
	NH <sub>4</sub> Cl 氯化铵
	NMP <i>N</i> -甲基吡咯烷酮
	NMR 核磁共振
	NOESY 核欧沃豪斯增强谱(Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy)
	Pd 钯

缩写	含义
Pd/C	碳载钯
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 或 Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> 或 Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苺基膺基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 或 Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	四(三苺基膺)钯(0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 、 PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 或 PdCl <sub>2</sub> (Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>	双(三苺基膺)二氯化钯(II)
PhMe	甲苯
Psi	磅每平方英寸压力
Pt <sub>2</sub> O	氧化铂(IV)
PyBOP	(苺并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基膺六氟膺酸盐
PyBroP <sup>®</sup>	溴三吡咯烷基膺六氟膺酸盐
RT	保留时间
RuPhos Pd G2	氯(2-二环己基膺基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苺)[2-(2'-氨基-1,1'-联苺)]钯(II)
SOCl <sub>2</sub>	亚磺酰氯
SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	磺酰氯
[0529] TEA、Et <sub>3</sub> N 或 NEt <sub>3</sub>	三乙胺
TFA	三氟乙酸
Tf <sub>2</sub> NPh	<i>N</i> -苺基-双(三氟甲磺酰亚胺)或 1,1,1-三氟- <i>N</i> -苺基- <i>N</i> [(三氟甲基)磺酰基]甲磺酰胺或 <i>N,N</i> -双(三氟甲基磺酰基)苺胺或 <i>N</i> -苺基-三氟甲磺酰亚胺
Tf <sub>2</sub> O	三氟甲磺酸酐
THF	四氢呋喃
THP	四氢吡喃基
TIPS	三异丙基硅烷
TIPSCl	三异丙基甲硅烷基氯
TIPSOTf	三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate)或三氟甲磺酸三异丙基甲硅烷基酯或三氟甲磺酸三异丙基甲硅烷酯(triisopropylsilyl triflate)
TLC	薄层色谱
TMEDA	四甲基乙二胺
TMS	三甲基硅烷
TMSCl	三甲基氯硅烷或三甲基甲硅烷基氯
t-Bu	叔苺基
UPLC	超高效液相色谱
[0530] 实施例1	
[0531] 化合物11的制备	



[0533] 步骤1: 向3,6-二氯吡嗪-4-胺 (1.48g, 9.02mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) 中的悬浮液中一次性添加二碳酸二叔丁酯 (2.2g, 10mmol), 之后添加少量DMAP晶体。将反应物在室温下搅拌4h。观察到几乎完全转化, 伴随二-Boc材料的形成。在减压下去除溶剂并通过硅胶柱色谱 (用EtOAc/己烷梯度 (0-20% EtOAc) 洗脱) 分离产物, 得到呈白色固体的N-(3,6-二氯吡嗪-

4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.71g,72%)。

[0534] 步骤2:在氩气氛下向N-(3,6-二氯哒嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.71g,6.47mmol)、CuI(75mg,0.39mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(140mg,0.20mmol)于CH<sub>3</sub>CN(25mL)中的混合物中添加Et<sub>3</sub>N(4.50mL,32.3mmol),之后添加乙炔基(三甲基)硅烷(1.10mL,7.78mmol)。将混合物在氩气氛下加热1h,此后通过UPLC检测不到起始材料。将溶剂浓缩并用EtOAc处理残余物。将固体过滤,用EtOAc充分洗涤并丢弃。将母液浓缩并通过硅胶柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-20%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到呈油状物的N-[6-氯-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)哒嗪-4-基]氨基甲酸叔丁酯(1.12g,53%),将其静置后固化。

[0535] 步骤3:向N-[6-氯-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)哒嗪-4-基]氨基甲酸叔丁酯(1.1g,3.4mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加粉末K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.00g,7.24mmol)。将混合物在60℃下加热30min。然后将反应物用水稀释并用EtOAc萃取。在经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并浓缩溶剂后,通过硅胶柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-50%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的3-氯吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯(0.600g,70%)。MS m/z 254.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0536] 步骤4:将1-溴-4-碘-2-甲氧基苯(50g,160mmol)在-10℃下悬浮于二氯甲烷(75mL)中。经超过30分钟,用套管加入于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1N BBr<sub>3</sub>(250mL,250mmol),在整个添加过程中保持低于0℃的内部温度。在添加后,将混合物在0℃下搅拌1h,然后在室温下再搅拌16h。将混合物在冰浴中冷却。逐份添加10%含水Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(250mL)。然后使混合物在H<sub>2</sub>O和二氯甲烷之间分配。将二氯甲烷层经MgSO<sub>4</sub>干燥,然后过滤。从滤液获得呈粉红白色固体的2-溴-5-碘苯酚(46g,96%)。

[0537] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ:9.24(br s,1H),7.38(d,J=2Hz,1H),7.31(d,J=8.5Hz,1H),7.17(dd,J=8.5Hz,2Hz,1H)。

[0538] 步骤5:在0℃下将2-溴-5-碘苯酚(54.9g,184mmol)溶解于DMF(240mL)中。然后逐滴添加于THF中的2.5M叔戊醇钠(90mL,230mmol)。在添加完成后,将反应物在0℃下搅拌15分钟。经30分钟逐滴添加氯甲基甲基醚(18mL,225mmol)。将混合物升温至环境温度并搅拌16h。将混合物用H<sub>2</sub>O(1500mL)稀释并萃取至EtOAc(2×400mL)中。将合并的有机层用H<sub>2</sub>O(300mL)洗涤,然后用盐水洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。使用己烷中的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0-10%)通过二氧化硅塞冲洗粗制产物,得到呈透明液体的1-溴-4-碘-2-(甲氧基甲氧基)苯(61g,97%)。

[0539] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ:7.56(d,J=2Hz,1H),7.38(d,J=8Hz,1H),7.33(dd,J=8Hz,2Hz,1H),5.35(s,2H),3.50(s,3H)。

[0540] 步骤6:将1-溴-4-碘-2-(甲氧基甲氧基)苯(49g,143mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(48.4g,174mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-二氯甲烷加合物(3.1g,3.6mmol)、二噁烷(500mL)和含水的1N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(350mL,350mmol)在90℃下加热2h。然后使反应混合物在H<sub>2</sub>O和EtOAc之间分配。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱(于己烷中的EtOAc,20-50%)纯化,之后用己烷研磨,得到呈灰白色固体的4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(40.4g,77%)。

[0541] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ:8.22(s,1H),7.88(s,1H),7.55(d,J=8.5Hz,1H),7.47(d,J=2Hz,1H),7.23(dd,J=8.5Hz,2Hz,1H),5.44(dd,J=9.5Hz,2.5Hz,1H),5.38(s,2H),4.01



(m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.1-2.23 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H)。

[0542] 步骤7: 将乙酸钾 (22g, 224mmol) 在180℃下干燥泵送2h, 然后用氩气填充烧瓶。添加4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑 (20g, 54.5mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-二氯甲烷加合物 (1.22g, 1.47mmol)、双(频哪醇基)二硼 (20.8g, 81.9mmol) 和无水甲苯 (200mL)。将该混合物在110℃下加热2天。将混合物通过Celite®过滤, 用醚洗脱。将滤液在真空下浓缩, 再溶解于醚中, 并再次通过Celite®过滤以去除固体杂质。通过硅胶色谱 (EtOAc, 于己烷中, 20-50%) 纯化得到基本上无质子脱硼化 (protodeboronated) 副产物的粗制产物 (12g)。将其溶解于醚 (100mL) 中并用含水的NaHCO<sub>3</sub> (2×1.5L) 和盐水洗涤, 然后经MgSO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤。将滤液浓缩以提供呈玻璃状半固体的纯净产物 (7.05g, 32%)。

[0543] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>): δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J=8Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8Hz, 1.5Hz, 1H), 5.45 (dd, J=10Hz, 2.5Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.15-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.68 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。

[0544] 步骤8: 将3-氯吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯 (150mg, 0.59mmol)、4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑 (0.300g, 0.724mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (25mg, 0.033mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250mg, 1.81mmol) 于小瓶中的混合物抽真空并用氩气回填。将1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.5mL) 添加至混合物中并将其在90℃下加热5h。将混合物冷却至室温, 用水稀释, 并将产物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取 (3次)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱 (用EtOAc/己烷梯度 (70-100% EtOAc) 洗脱) 纯化残余物, 得到呈白色固体的3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯 (0.15g, 0.297mmol, 100质量%, 50.2%)。

[0545] MS m/z 506.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (丙酮-d<sub>6</sub>) δ: 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.10 (d,

J=4.1Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=3.8, 0.9Hz, 1H), 5.49 (dd, J=9.8, 2.5Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.74 (s, 9H), 1.57-1.68 (m, 2H)。

[0547] 步骤9: 将3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯 (140mg, 0.28mmol) 于二苯醚 (1.6mL) 中的混合物在200℃下加热15min并通过UPLC监测。在完成后, 将反应物冷却至室温, 并形成沉淀。然后将混合物用戊烷稀释。将固体过滤并用另外的戊烷洗涤。在干燥后, 将3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪 (110mg, 0.27mmol) 溶解于DMF (1.5mL) 中并添加N-碘代琥珀酰亚胺 (68mg, 0.30mmol)。将反应物在室温下搅拌15min, 并且产物从溶液中沉淀出来。将反应物用水稀释并将固体过滤并且用水洗涤并干燥。获得呈棕褐色固体的7-碘-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪 (140mg, 97%)。MS m/z 532.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0548] 步骤10: 将7-碘-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-

5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪(140mg, 0.26mmol)悬浮于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中并添加二碳酸二叔丁酯(80mg, 0.37mmol),之后添加少量DMAP晶体。将反应物在室温下搅拌并通过UPLC监测,直至观察到起始材料完全消耗(20min)。在减压下去除溶剂并通过硅胶柱色谱(60-100%于己烷中的EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色泡沫的7-碘-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯(122mg, 71%)。

[0549] MS m/z 632.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ: 8.66(s, 1H), 8.31(d, J=0.6Hz, 1H), 8.27(s, 1H),

[0550] 8.03(d, J=7.9Hz, 1H), 7.98(d, J=0.9Hz, 1H), 7.58(d, J=1.6Hz, 1H), 7.49(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 5.49(dd, J=9.8, 2.5Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 3.98-4.06(m, 1H), 3.69-3.80(m, 1H), 3.45(s, 3H), 2.14-2.28(m, 1H), 2.02-2.08(m, 2H), 1.77-1.84(m, 1H), 1.75(s, 9H), 1.60-1.69(m, 2H)。

[0551] 步骤11: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入7-碘-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯(122mg, 0.19mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(75mg, 0.24mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(25mg, 0.022mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(80mg, 0.58mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(3×)。添加1,4-二噁烷(1.2mL)和水(0.3mL),并将反应物加热至90°C保持6h。将反应物冷却至室温,用水(5mL)稀释,然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(60-100% EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到7-(1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯(38mg, 29%)和4-[3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(25mg, 22%)。

[0552] 步骤12: 向7-(1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯(38mg, 0.055mmol)中添加于二噁烷中的4N HCl(1mL, 4.0mmol),之后添加MeOH(1mL)。将反应物在55°C下加热8h。在减压下去除溶剂并将残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨。将所得固体过滤,用过量Et<sub>2</sub>O充分洗涤并在氮气流下干燥,得到呈亮黄色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-鎓-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐(15mg, 71%)。

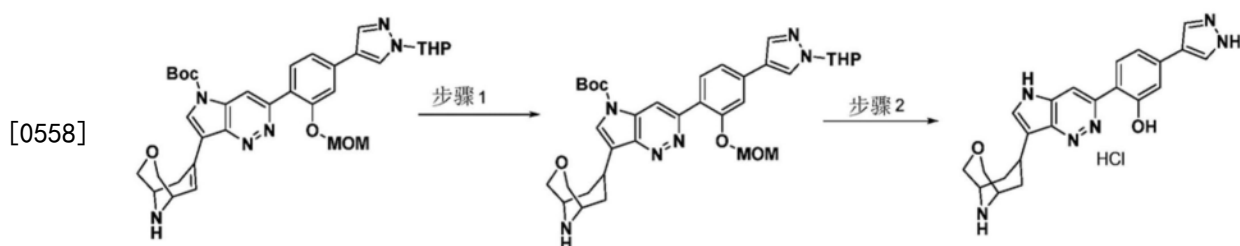
[0553] MS m/z 359.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.26(br s, 1H), 9.49(s, 2H), 8.60(s, 1H), 8.50(br s, 1H), 8.20(s, 2H), 7.82(d, J=8.5Hz, 1H), 7.41(td, J=4.3, 1.9Hz, 2H), 6.97-7.16(m, 1H), 3.81-4.00(m, 2H), 3.35-3.55(m, 2H), 2.77-2.97(m, 2H); <sup>1</sup>H未观测到(NH或OH)。

[0554] 使用以上针对实施例1所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
20	MS $m/z$ 415.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.77 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.73-3.79 (m, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.57-3.63 (m, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 4 Hs 未观测到(3 NHs 和 OH)。
27	MS $m/z$ 385.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.60 (s, 1H), 8.42-8.49 (m, $J=2.5$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=6.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=7.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 2.87 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 1H); 4 Hs 未观测到(3 NHs 和 OH)。
28	MS $m/z$ 401.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.06 (dd, $J=12.6, 1.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J=18.6, 8.2$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=18.3, 1.6$ Hz, 1H); 4 Hs 未观测到(3 NHs 和 OH)。

[0556] 实施例2

[0557] 化合物30的制备



[0559] 步骤1:将7-[5-叔丁氧基羰基-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-7-基]-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-6-烯-9-羧酸叔丁酯(按照实施例1的步骤11中所述的方法制备)(100mg,0.14mmol)于MeOH(2mL)和EtOAc(0.2mL)中的溶液在帕尔(Parr)振荡器中在50psi H<sub>2</sub>下在10%Pd/C(20mg,0.02mmol,10质量%)和10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(20mg,0.014mmol,10质量%)上经72h氢化。将催化剂过滤并用MeOH洗涤。将母液浓缩并通过硅胶柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-10%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈淡黄色泡沫的7-[5-叔丁氧基羰基-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-7-基]-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸叔丁酯(46mg,46%)。MS m/z631.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0560] 步骤2:向7-[5-叔丁氧基羰基-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]吡嗪-7-基]-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸叔丁酯(46mg, 0.063mmol)中添加于二噁烷中的4N HCl (0.5mL, 2mmol), 之后添加MeOH(1mL)。将反应物在50℃下搅拌16h。然后在减压下去除挥发物, 然后用Et<sub>2</sub>O研磨残余物, 并将固体过滤并且在氮气流中干燥, 得到呈黄色固体的2-[7-(3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)-5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐(16mg, 58%)。基于NOESY数据指定立体化学。

[0561] MS m/z 403.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.26 (d, J = 0.6Hz,

[0562] 1H), 7.75 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J=8.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J=12.6, 1.9$  Hz, 2H), 3.90 (d,  $J=12.6$  Hz, 2H), 3.85 (dd,  $J=9.4, 3.2$  Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.82 (ddd,  $J=14.5, 9.4, 6.0$  Hz, 2H), 2.51 (ddd,  $J=14.5, 11.4, 3.2$  Hz, 2H); 4Hs 未观测到 (3NHs 和 OH)。

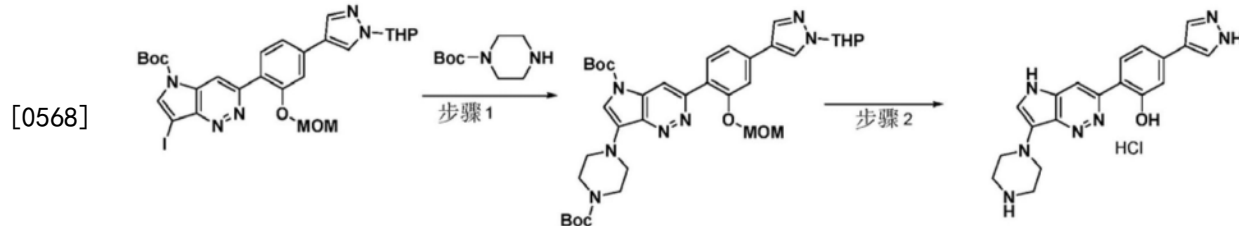
[0563] 使用以上针对实施例2所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
12	MS $m/z$ 361.3 $[M+H]^+$
[0564] 29	MS $m/z$ 387.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.20 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.20-4.27 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, $J=2.5$ Hz, 3H), 2.25-2.32 (m, 3H); 4 Hs 未观测到 (3 NHs 和 OH)。

化合物	数据
[0565] 31	MS $m/z$ 417.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.01 (dd, $J=14.2, 2.8$ Hz, 2H), 1.70 (t, $J=14.2$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.40 (s, 6H); 4 Hs 未观测到 (3 NHs 和 OH)。

[0566] 实施例3

[0567] 化合物43的制备



[0569] 步骤1: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入7-碘-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯 (43mg, 0.07mmol)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (15mg, 0.08mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (6.3mg, 0.007mmol)、S-Phos (5.7mg, 0.014mmol) 和  $Cs_2CO_3$  (45mg, 0.14mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加DME (3mL) 并将反应物加热至80 $^{\circ}C$ 保持2h。将反应物冷却至室温,通过硅藻土过滤,然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(40-80% EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到呈微棕色固体的7-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯 (18mg, 38%)。MS  $m/z$  690.4  $[M+H]^+$ 。

[0570] 步骤2: 向7-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡咯并[3,2-c]哒嗪-5-羧酸叔丁酯 (18mg, 0.026mmol) 于  $CH_2Cl_2$  (0.5mL) 加1滴MeOH中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的4M HCl (0.03mL, 0.12mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$  (0%至30% MeOH)洗脱)纯化残余物,提供呈橙色固体的2-(7-哌嗪-1-基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-

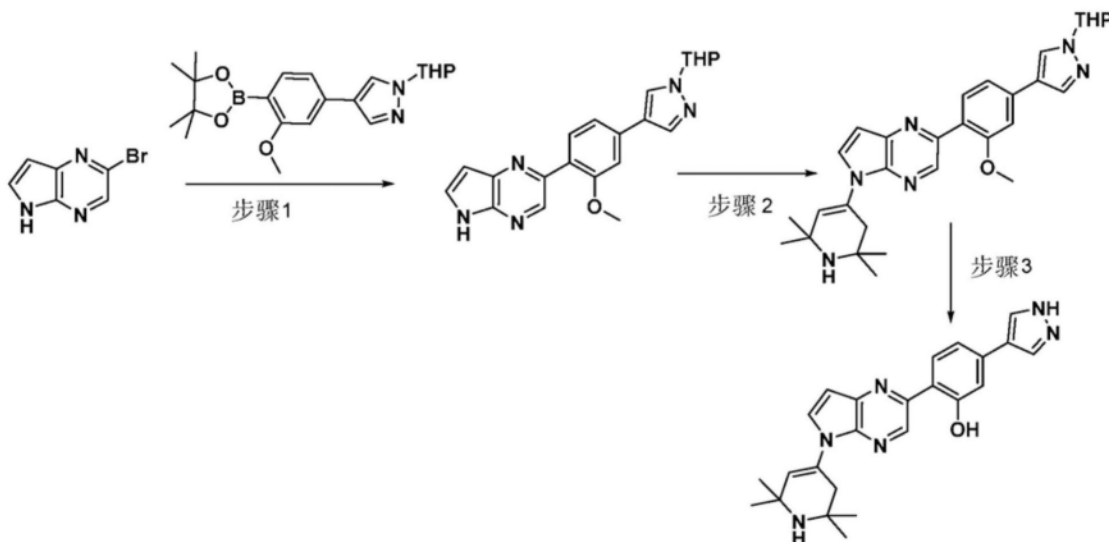
3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚(5mg,53%)。

[0571] MS  $m/z$  362.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ :8.45(s,1H),8.15(br s,2H),7.80(s,1H),7.70(d,J=8.0Hz,1H),7.42(dd,J=8.0,1.9Hz,1H),7.33(d,J=1.9Hz,1H),3.69-3.76(m,4H),3.50-3.56(m,4H);4Hs未观测到(3NHs和OH)。

[0572] 实施例4

[0573] 化合物8的制备

[0574]



[0575] 步骤1:用氩气吹扫2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50mg,0.25mmol)、4-[3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(107mg,0.28mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(19mg,0.025mmol)的混合物。添加1,4-二噁烷(2mL)和含水的2M  $K_2CO_3$ (0.35mL,0.7mmol)并将反应物在90℃下加热16h。然后将反应混合物冷却至室温并用水稀释。将水层用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥并在减压下浓缩。使用硅胶色谱(用EtOAc/己烷梯度(50-100%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到呈黄色泡沫的2-[2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(76mg,80%)。

[0576] MS  $m/z$  376.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :8.67(s,1H),8.51(s,1H),8.06(s,1H),7.82-7.88(m,1H),7.71-7.76(m,1H),7.39-7.44(m,1H),7.32-7.38(m,1H),6.63-6.69(m,1H),5.41-5.46(m,1H),3.94-4.00(m,1H),3.93(s,3H),3.63-3.71(m,1H),2.10-2.20(m,2H),1.94-1.98(m,2H),1.52-1.60(m,2H)。

[0577] 步骤2:将2-[2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(76mg,0.20mmol)、三氟甲磺酸(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)酯(120mg,0.42mmol)、含水的1M  $K_3PO_4$ (0.1mL,0.1mmol)、XPhos(18mg,0.04mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(19mg,0.02mmol)和1,4-二噁烷(2mL)的混合物在氩气氛下在90℃下加热16h。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。将水层用 $CH_2Cl_2$ 萃取(3×)。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩。使用硅胶色谱(用MeOH/EtOAc梯度(0-10%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈橙色泡沫的5-[2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶(40mg,39%)。

[0578] MS  $m/z$  513.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :8.73(s,1H),7.87(s,1H),7.81(d,J=

0.8Hz, 1H),

[0579] 7.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.51 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.06 (t, J=1.5Hz, 1H), 5.37 (dd, J=9.1, 3.3Hz, 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63-3.73 (m, 1H), 2.56 (d, J=1.4Hz, 2H), 2.00-2.16 (m, 3H), 1.54-1.71 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)。

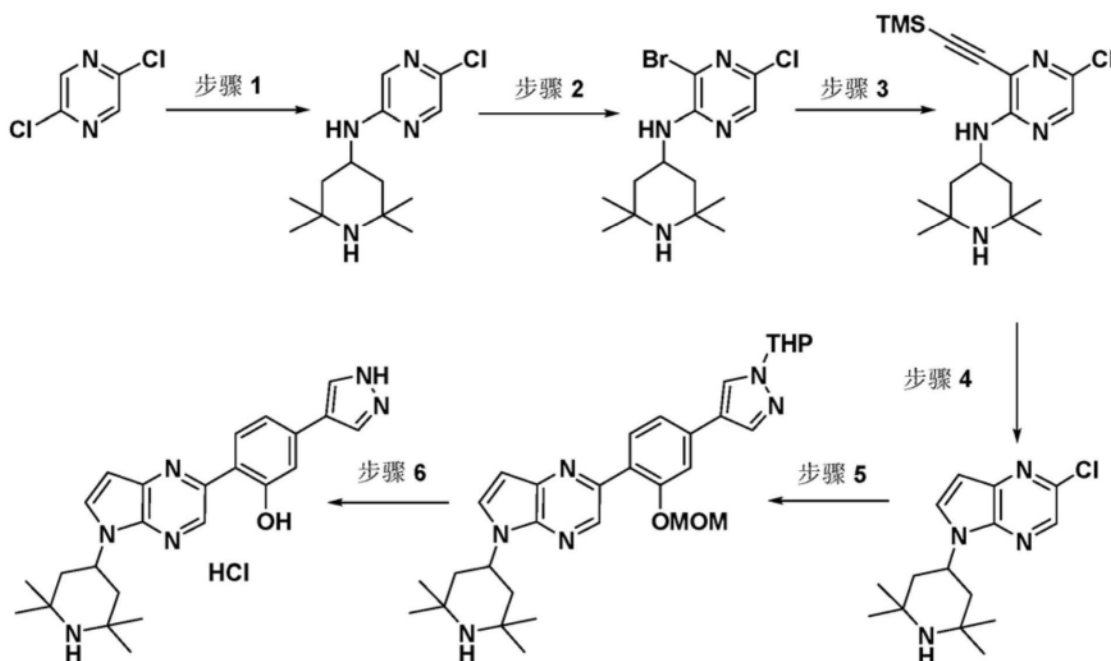
[0580] 步骤3: 将2-[2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)苯基]-5-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)吡咯并[2,3-b]吡嗪(40mg, 0.08mmol)和NaSEt(85mg, 0.8mmol)于NMP(2mL)中的溶液在微波中加热至180℃保持30min。然后将反应混合物冷却至室温并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)稀释。将沉淀通过真空过滤加以过滤。将滤液浓缩且进一步纯化即使用。

[0581] 将粗制5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]苯酚(0.039g, 0.08mmol)和4M HCl于二噁烷(0.5mL, 2mmol)中的混合物在室温下搅拌1h。将所形成的沉淀通过真空过滤收集并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)冲洗, 得到呈黄色固体的5-(1H-吡啶-4-基)-2-[5-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]苯酚盐酸盐(7mg, 43%)。

[0582] MS m/z 415.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.15-9.25 (m, 2H), 8.16-8.20 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.40-6.46 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.56 (s, 6H)。

[0583] 实施例5

[0584] 化合物10的制备



[0586] 步骤1: 向2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺(4.2g, 27mmol)于乙腈(10mL)中的混合物中添加2,5-二氯吡啶(4.0g, 27mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16h。然后将反应混合物冷却至室温并通过真空过滤收集沉淀, 得到呈浅黄色固体的5-氯-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡啶-2-胺(3.1g, 43%)。

[0587] MS m/z 269.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.02 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H),

[0588] 7.09 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (dd,  $J=7.7, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 1.77 (dd,  $J=12.4, 3.7\text{Hz}$ , 2H), 1.16 (s, 6H), 1.03 (s, 6H), 0.95-0.99 (m, 2H)。

[0589] 步骤2: 在室温下向5-氯-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡嗪-2-胺 (0.7g, 3mmol) 于乙酸 (5mL) 中的悬浮液中添加NBS (0.5g, 3mmol)。在搅拌30min后, 形成黄色沉淀。通过真空过滤收集沉淀, 得到呈黄色固体的3-溴-5-氯-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡嗪-2-胺 (0.7g, 80%)。

[0590] MS  $m/z$  347.2, 349.2  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.19 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 12H)。

[0591] 步骤3: 用氩气吹扫3-溴-5-氯-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡嗪-2-胺 (1.4g, 4.0mmol)、CuI (0.05g, 0.3mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.17g, 0.24mmol) 的混合物。依序添加THF (20mL)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (2.2mL, 16mmol) 和乙炔基(三甲基)硅烷 (0.8mL, 6mmol)。将所得混合物在氩气氩下在60°C下搅拌1h。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。使用硅胶色谱(用MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度 (0-10% MeOH) 洗脱) 纯化粗制残余物, 得到呈深黄色固体的5-氯-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡嗪-2-胺 (1.42g, 97%)。

[0592] MS  $m/z$  365.3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.19 (s, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.40 (s, 6H), 0.26 (s, 9H)。

[0593] 步骤4: 向5-氯-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡嗪-2-胺 (1.42g, 3.89mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加于THF中的1M TBAF溶液 (12mL)。将反应混合物在氩气下在60°C下搅拌2h, 然后冷却至室温, 并浓缩。使用硅胶色谱(用MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度 (0-10% MeOH) 洗脱) 纯化粗制残余物, 得到呈深红色油状物的2-氯-5-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡嗪 (450mg, 56%)。

[0594] MS  $m/z$  293.3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.36 (s, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

[0595] 步骤5: 用氩气吹扫2-氯-5-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡嗪 (50mg, 0.1708mmol)、4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑 (85mg, 0.2052mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (13mg, 0.01741mmol) 的混合物。添加含水的2N  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.5mL, 1mmol) 和1,4-二噁烷 (2mL) 并将反应物在氩气下在100°C下加热16h。然后将反应混合物冷却至室温并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀释, 然后通过相分离柱过滤, 然后浓缩。使用硅胶色谱(用MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度 (0-10% MeOH) 洗脱) 纯化粗制残余物, 得到呈深棕色油状物的2-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-5-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡嗪 (55mg, 59%), 其被约20%的2-氯-5-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡嗪污染。MS  $m/z$  545.5  $[M+H]^+$ 。

[0596] 步骤6: 向2-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-5-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡嗪 (55mg, 0.10mmol) 于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 中的溶液中添加于二噁烷中的4N HCl (0.5mL, 2mmol) 并将反应物在室温下搅拌1h。将所沉淀的黄色固体通过真空过滤收集, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 冲洗并干燥, 提供5-(1H-吡唑-4-基)-2-(5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯酚盐酸盐 (18mg, 23%)。

[0597] MS  $m/z$  417.4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.10 (s, 1H), 8.06-8.19 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 2H),

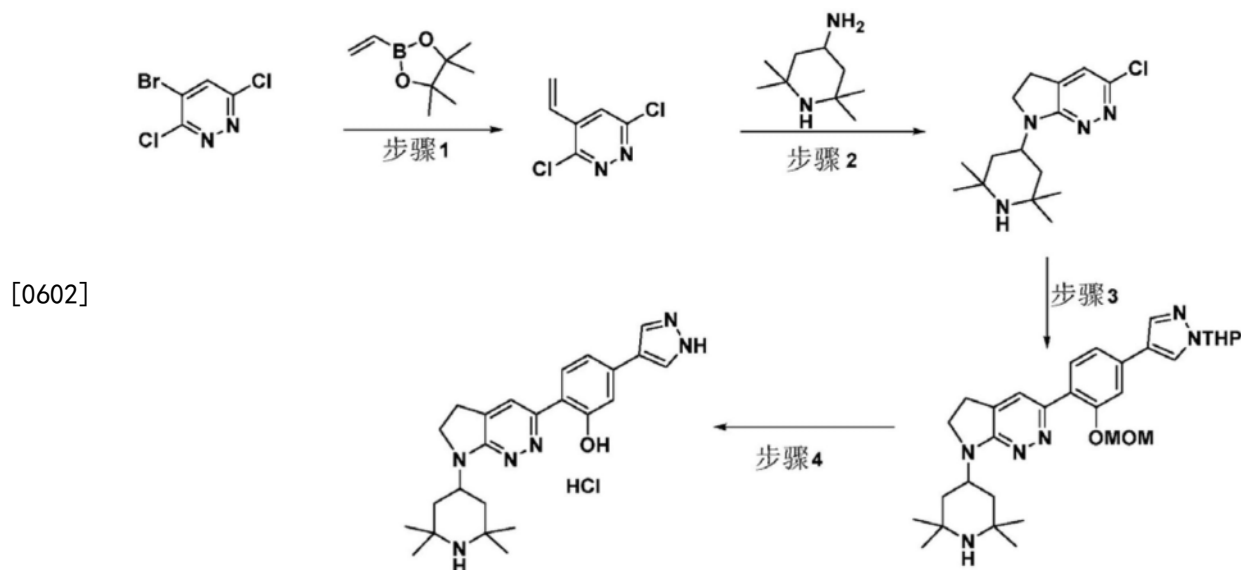
1.59 (s, 6H), 1.50 (s, 6H)。

[0598] 使用以上针对实施例5所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0599] 16	MS $m/z$ 437.2 $[M+H]^+$ , $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=11.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=11.3, 6.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.34-5.46 (m, 1H), 2.49 (t, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J=13.9, 3.8$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.58 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(2 NHs)。

[0600] 实施例6

[0601] 化合物23的制备



[0603] 步骤1:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入4-溴-3,6-二氯吡嗪(0.227g, 1.0mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(75.0mg,0.1mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.171mL,1.0mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加二噁烷(6mL)和2N  $K_2CO_3$ 水溶液(1.5mL, 3.0mmol)并将反应物加热至50℃保持3h。将反应物冷却至室温,用水(2mL)稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-50%EtOAc)洗脱)纯化,提供3,6-二氯-4-乙烯基吡嗪(0.145g,82%)。

[0604] 步骤2:将3,6-二氯-4-乙烯基吡嗪(0.34g,1.94mmol)和2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺(0.72mL,4.6mmol)的混合物溶解于乙腈(5mL)中并将所得溶液加热至90℃保持16h。将反应混合物浓缩并通过硅胶柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-50%EtOAc)洗脱)纯化残余物,提供3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪(0.29g,62%)。MS  $m/z$  295.4  $[M+H]^+$ 。

[0605] 步骤3:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪(0.15g,0.5mmol)、4-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0.32mg,0.76mmol,在实施例1的步骤7中制备)、四(三苯基膦)钯(0)(58mg,0.05mmol)和



$\text{Na}_2\text{CO}_3$  (160mg, 1.5mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加1,4-二噁烷(10mL)和水(1.5mL),并将反应物加热至90 $^\circ\text{C}$ 保持16h。将反应物冷却至室温,用水(2mL)稀释,并用EtOAc萃取(3 $\times$ )。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化,得到呈橙色固体的3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪(0.145mg, 52%)。MS  $m/z$  547.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0606] 步骤4:将3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪(20mg, 0.037mmol)溶解于1mL甲醇中,然后添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(0.5mL, 2mmol)并将反应物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩,然后用20%MeOH/醚研磨。将沉淀过滤并干燥,提供呈黄色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-(7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚盐酸盐(10mg, 66%)。

[0607] MS  $m/z$  419.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ ,

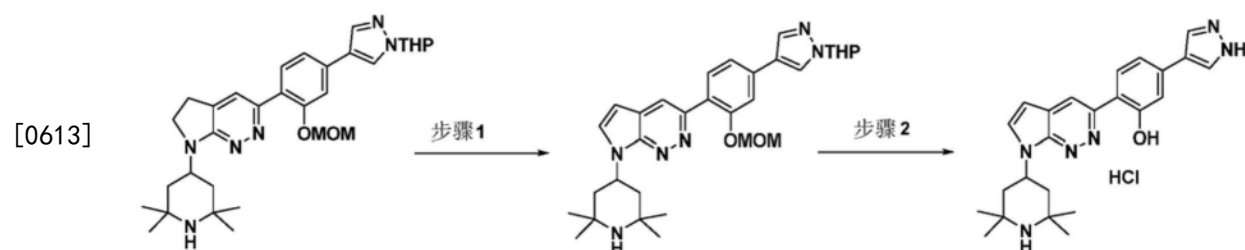
[0608] 1H), 7.36 (dd,  $J=8.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.49-4.58 (m, 1H), 3.94 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 3.42 (dd,  $J=8.5, 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.12 (dd,  $J=13.9, 3.5\text{Hz}$ , 2H), 2.00 (t,  $J=13.9\text{Hz}$ , 2H), 1.61 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); 3Hs未观测到(10H和2NHs)。

[0609] 使用以上针对实施例6所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
[0610]	<b>32</b> MS $m/z$ 439.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.23 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.57 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(2 NHs)。
	<b>36</b> MS $m/z$ 409.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.17 (s, 2H), 7.89 (d, $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 2H), 3.99 (t, $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.39-3.43 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 6H), 2.08-2.16 (m, 2H); 2 Hs 未观测到(2 NHs)。

[0611] 实施例7

[0612] 化合物26的制备



[0614] 步骤1:将3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪(0.28g, 0.49mmol, 在实施例6的步骤3中制备)和二氧化锰(0.28g, 3.21mmol)于甲苯(10mL)中的混合物在密封管中在125 $^\circ\text{C}$ 下加热24h。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土小垫过滤并浓缩。通过柱色谱

(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化粗制化合物,提供呈棕褐色固体的3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪(0.2g,71%)。MS *m/z* 545.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0615] 步骤2:向3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪(0.2g,0.36mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(0.5mL,2mmol)并将反应物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩,用20%MeOH/醚研磨,并且将沉淀过滤并干燥,提供呈橙色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-(7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚盐酸盐(120mg,78%)。

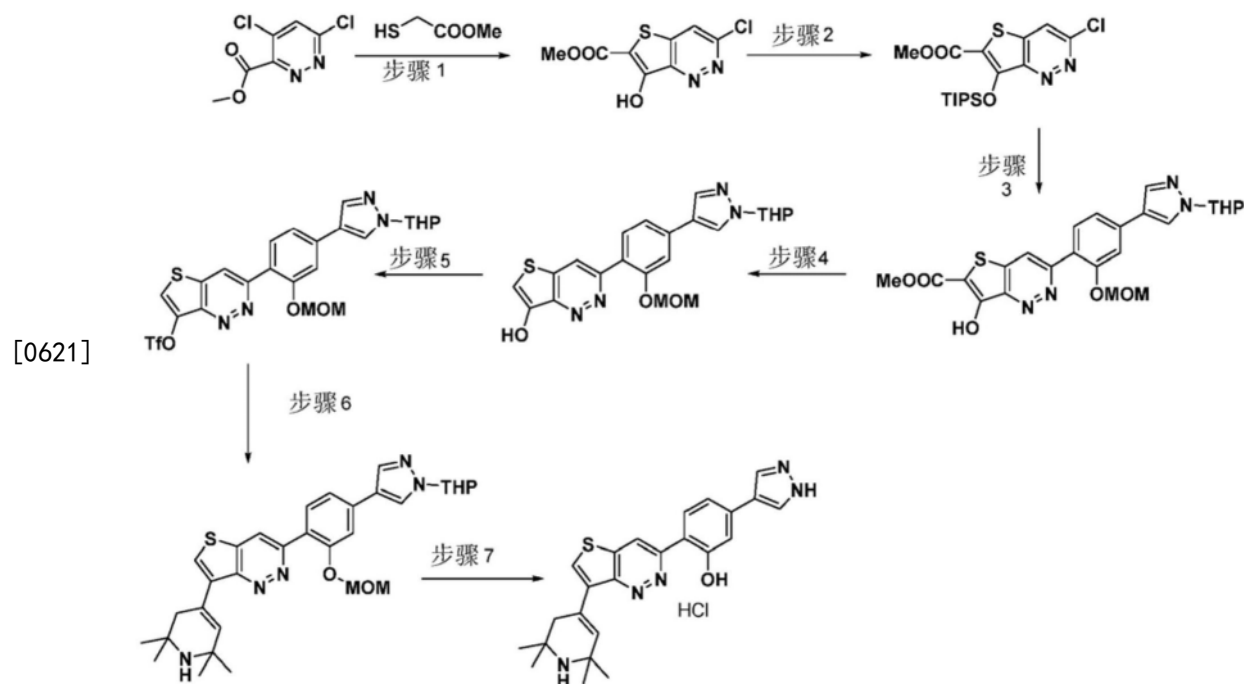
[0616] MS *m/z* 417.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.84(s,1H),8.68(d,J=3.5Hz,1H),8.39(br s,2H),7.74(d,J=7.9Hz,1H),7.45(d,J=8.2Hz,1H),7.33-7.39(m,1H),7.14(d,J=3.5Hz,1H),5.42-5.58(m,1H),2.53(t,J=13.6Hz,2H),2.42(dd,J=13.6,3.2Hz,2H),1.72(s,6H),1.63(s,6H);3Hs未观测到(10H和2NHs)。

[0617] 使用以上针对实施例7所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0618] 176	MS <i>m/z</i> 418.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇-d <sub>4</sub> ) δ: 8.64 (s, 1H), 8.09-8.19 (m, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 6.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.37 (br d, J=13.7 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.60 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。

[0619] 实施例8

[0620] 化合物17的制备



[0622] 步骤1:在0℃下向4,6-二氯哒嗪-3-羧酸甲酯(2.05g,9.9mmol)于CH<sub>3</sub>CN(26mL)中的溶液中逐滴添加2-巯烷基乙酸甲酯(0.90mL,10.0mmol)于CH<sub>3</sub>CN(8.5mL)中的溶液。在完

成添加后,逐滴添加Et<sub>3</sub>N(1.40mL,10.0mmol)。将反应物在0℃下搅拌15min。在15min后,添加另外一份Et<sub>3</sub>N(1.40mL,10.0mmol)并将混合物升温至室温并且搅拌过夜。将反应物用水稀释并浓缩。将混合物用4N HCl酸化至pH≈3并且亮黄色溶液变成无色且形成白色沉淀。将固体通过过滤收集并用水洗涤,得到呈白色固体的3-氯-7-羟基-噻吩并[3,2-c]哒嗪-6-羧酸甲酯(2.26g,93.1%产率)。MS m/z 245.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0623] 步骤2:向3-氯-7-羟基-噻吩并[3,2-c]哒嗪-6-羧酸甲酯(2.26g,9.24mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加咪唑(1.0g,15mmol)和TIPSCl(2.25mL,10mmol)。将混合物在室温下搅拌15min,然后加热至50℃保持24h。在完成,将反应物冷却至室温,然后用水稀释并将产物用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并通过硅胶柱色谱(用EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-5%EtOAc)洗脱)纯化残余物,提供呈灰白色固体的3-氯-7-三异丙基甲硅烷基氧基-噻吩并[3,2-c]哒嗪-6-羧酸甲酯(2.04g,55.1%产率)。

[0624] 步骤3:将3-氯-7-三异丙基甲硅烷基氧基-噻吩并[3,2-c]哒嗪-6-羧酸甲酯(800mg,1.9mmol)、4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,1.00g,2.4mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的络合物(85mg,0.10mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(830mg,6.0mmol)于小瓶中的混合物抽真空并用N<sub>2</sub>回填(重复3×),添加1,4-二噁烷(7mL)和水(1.8mL)并且将混合物在90℃下加热16h。将反应物冷却至室温,用水稀释并用4N HCl酸化。将产物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×)。将有机相合并,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗制7-羟基-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]噻吩并[3,2-c]哒嗪-6-羧酸甲酯不纯化即直接用于下一步骤中。

[0625] 步骤4:将以上获得的粗制7-羟基-3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]噻吩并[3,2-c]哒嗪-6-羧酸甲酯与5N NaOH(3mL,15mmol)和MeOH(15mL)混合并在95℃下加热,直至观察到完全水解(6h)。在完成,将反应物冷却至室温并用4N HCl小心地酸化至pH 3-4。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH萃取中间体羧酸。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下去除挥发物并将残余物溶解于DMSO(10mL)中。将混合物在80℃下加热60min,此后观察到中间体α-酮酸的完全脱羧。在冷却至室温后,将混合物用水稀释并将产物用EtOAc萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并去除溶剂。通过硅胶柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-5%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈黄色固体的3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]噻吩并[3,2-c]哒嗪-7-醇(0.64g,76%产率)。MS m/z 439.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0626] 步骤5:向3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]噻吩并[3,2-c]哒嗪-7-醇(204mg,0.47mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.16mL,0.92mmol)。将反应物冷却至0℃并逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.09mL,0.53mmol)。将反应物在0℃下搅拌30min,然后用水稀释并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取产物。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下去除挥发物并通过硅胶柱色谱(用MeOH/EtOAc梯度(0-5%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈白色泡沫的三氟甲磺酸[3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]噻吩并[3,2-c]哒嗪-7-基]酯(0.13g,48%产率)。MS m/z 571.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0627] 步骤6:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入三氟甲磺酸[3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]噻吩并[3,2-c]哒嗪-7-基]酯(127mg,0.22mmol)、2,2,6,6-四甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢吡啶

(64mg, 0.24mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (18mg, 0.02mmol) 和  $K_2CO_3$  (100mg, 0.72mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封, 然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加二噁烷(1.2mL)和水(0.8mL), 并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温, 用水(5mL)稀释, 然后用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用MeOH(具有2.5%  $NH_4OH$ )/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0至10% MeOH/ $NH_4OH$ )洗脱)纯化残余物, 得到呈微棕色泡沫的3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪(55.6mg, 45%产率)。MS  $m/z$  560.5  $[M+H]^+$ 。

[0628] 步骤7: 向3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪(13.8mg, 0.025mmol)中添加于二噁烷(0.5mL, 2mmol)和MeOH(0.5mL)中的4N HCl。将反应物在室温下搅拌30min, 然后在50℃下搅拌约2h。然后将挥发物在减压下去除, 将残余物用 $Et_2O$ 研磨, 并且将固体过滤并干燥, 提供呈黄色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪-3-基]苯酚盐酸盐(7mg, 60%产率)。

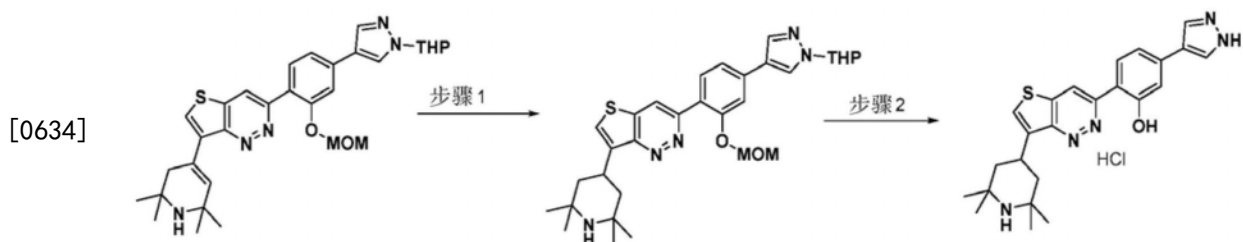
[0629] MS  $m/z$  432.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.37(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.22(s, 2H), 7.93(d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.42(dd,  $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.36(d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 3.56-3.77(m, 2H), 1.72(s, 6H), 1.65(s, 6H); 3Hs未观测到(2NHs和OH)。

[0630] 使用以上针对实施例8所述的程序, 本文所述的另外的化合物可通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备, 获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
15	MS $m/z$ 376.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.41 (br s, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.11 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H), 7.40 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 3.84-4.03 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H); 1H 未观测到(NH 或 OH)。
18	MS $m/z$ 402.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J=6.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=6.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=6.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 2.84-3.01 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H); 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
25	MS $m/z$ 418.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.51 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=12.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=12.6, 1.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=18.3, 1.9$ Hz, 1H); 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。

[0632] 实施例9

[0633] 化合物24的制备



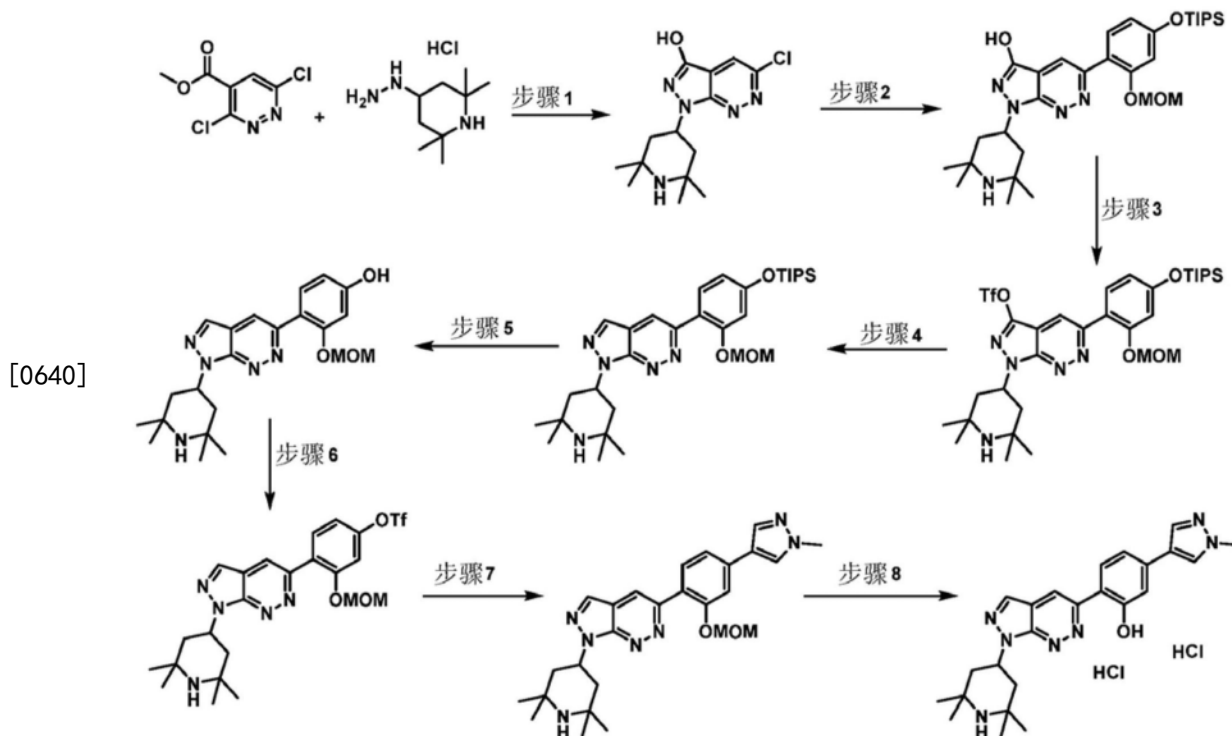
[0635] 步骤1: 将3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基-1,3-二氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪(50mg, 0.089mmol, 来自实施例8的步骤6)于MeOH(3mL)中的溶液在帕尔振荡器中在Pt<sub>2</sub>O(100mg, 0.44mmol)上在50psi的H<sub>2</sub>下氢化72h。然后将催化剂过滤并用MeOH洗涤。将母液浓缩并将残余物(粗制3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻吩并[3,2-c]哒嗪)直接用于下一步骤中。

[0636] 步骤2: 用于二噁烷中的4N HCl(0.5mL, 2mmol)处理从以上步骤1获得的粗制3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)噻吩并[3,2-c]哒嗪于MeOH(1mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌30min, 然后在50°C下搅拌约2h。然后将挥发物在减压下去除, 将残余物用Et<sub>2</sub>O研磨, 并且将固体过滤并用Et<sub>2</sub>O洗涤。将粗制产物通过制备型HPLC, 使用极性方法(20-65%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化。在将期望的级分浓缩并用于二噁烷中的4N HCl(0.5mL, 2mmol)处理残余物后, 获得呈黄色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-(7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-c]哒嗪-3-基)苯酚二盐酸盐(2.4mg, 6%产率)。

[0637] MS m/z 434.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.32(br s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.19(s, 2H), 8.15(br s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.27-7.36(m, 2H), 3.91-4.00(m, 1H), 2.18(dd, J=12.3, 2.5Hz, 2H), 1.89-2.07(m, 2H), 1.60(s, 6H), 1.50(s, 6H); 1H未观测到(NH或OH)。

[0638] 实施例10

[0639] 化合物98的制备



[0641] 步骤1:将3,6-二氯吡嗪-4-羧酸甲酯(500mg, 2.42mmol)、(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)肼二盐酸盐(590mg, 2.84mmol)和DIPEA(1.3mL, 7.26mmol)混合于MeOH(2mL)中并加热至70℃过夜。UPLC显示大约2:3比率的具有期望质量的2个峰。在减压下去除溶剂并使用硅胶色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至30%))洗脱纯化残余物,提供呈深紫色固体的5-氯-2-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]吡嗪-3-醇(230mg, 31%)和呈微棕橙色固体的5-氯-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]吡嗪-3-醇(200mg, 13.4%)。

[0642] MS m/z 310.8[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:7.84(s, 1H), 5.24(tt, J=12.3, 3.8Hz, 1H), 2.30(dd, J=14.2, 12.3Hz, 2H), 2.05(dd, J=14.2, 3.8Hz, 2H), 1.66(s, 6H), 1.54(s, 6H); 2Hs未观测到(NH和OH)。

[0643] 步骤2:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入5-氯-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]吡嗪-3-醇(500mg, 1.61mmol)、三异丙基-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]硅烷(775mg, 1.78mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(121mg, 0.16mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(451mg, 3.23mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加二噁烷(2mL)和水(0.5mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至30%MeOH))洗脱纯化残余物,提供呈微棕色固体的5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-三异丙基甲硅烷基氧基-苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]吡嗪-3-醇(200mg, 21%)。MS m/z 584.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0644] 步骤3:向5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-三异丙基甲硅烷基氧基-苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]吡嗪-3-醇(200mg, 0.34mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)中的悬浮液中添加N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(247mg, 0.69mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.15mL, 1.03mmol)并将反应物在室温下搅拌16h。将反应物在减压下浓缩,并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯

度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化残余物,提供呈棕褐色固体的三氟甲磺酸[5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-三异丙基甲硅烷基氧基-苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-基]酯(236mg,96%)。MS  $m/z$  716.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0645] 步骤4:向三氟甲磺酸[5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-三异丙基甲硅烷基氧基-苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-基]酯(236mg,0.33mmol)、dppf(38mg,0.066mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(49mg,0.066mmol)和甲酸铵(104mg,1.65mmol)于无水THF(4mL)中的混合物中添加Et<sub>3</sub>N(0.23mL,1.65mmol)。将混合物用氩气吹扫,然后在密封管中在60℃下加热6h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至15%MeOH)洗脱)纯化残余物,提供呈灰色固体的三异丙基-[3-(甲氧基甲氧基)-4-[1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯氧基]硅烷(170mg,91%)。

[0646] MS  $m/z$  568.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.45(s,1H),8.32(s,1H),7.67(d,J=8.2Hz,1H),6.96(d,J=2.5Hz,1H),6.77(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),5.74(tt,J=12.6,3.8Hz,1H),5.22(s,2H),3.42(s,3H),2.06-2.33(m,4H),1.56(s,6H),1.39(s,6H),1.35(spt,J=7.6Hz,3H),1.19(d,J=7.6Hz,18H);1H未观测到(NH)。

[0647] 步骤5:向三异丙基-[3-(甲氧基甲氧基)-4-[1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯氧基]硅烷(273mg,0.48mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加于THF中的1.0M TBAF(0.53mmol,0.53mL)并将反应物在室温下搅拌30min。在减压下去除溶剂,并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化残余物,提供呈透明固体的3-(甲氧基甲氧基)-4-[1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚(101mg,51%)。MS  $m/z$  412.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0648] 步骤6:向3-(甲氧基甲氧基)-4-[1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚(101mg,0.25mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的悬浮液中添加N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(133mg,0.37mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.104mL,0.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。UPLC显示完全转化。在减压下去除溶剂并通过硅胶上的柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(20%至100%EtOAc)洗脱)纯化残余物,提供呈透明固体的三氟甲磺酸[3-(甲氧基甲氧基)-4-[1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯基]酯(121mg,91%)。

[0649] MS  $m/z$  544.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.53(s,1H),8.38(s,1H),7.94(d,J=8.5Hz,1H),7.40(d,J=2.5Hz,1H),7.24(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),5.79(tt,J=12.6,3.8Hz,1H),5.31(s,2H),3.44(s,3H),2.39(t,J=13.6Hz,2H),2.28(dd,J=13.6,3.8Hz,2H),1.66(s,6H),1.50(s,6H);1H未观测到(NH)。

[0650] 步骤7:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入三氟甲磺酸[3-(甲氧基甲氧基)-4-[1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯基]酯(51mg,0.094mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(23mg,0.11mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(7mg,0.009mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(26mg,0.19mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(1mL)和水(0.25mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化残余物,提供呈橙色固体的5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪(40mg, 89%)。MS *m/z* 476.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0651] 步骤8:向5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪(40mg, 0.084mmol)于1mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和2滴MeOH中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(42μL, 0.17mmol)并将反应物搅拌5h直至UPLC显示起始材料完全消耗。在减压下去除溶剂并将残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨,并且通过过滤收集沉淀。将固体进一步用二乙醚洗涤并干燥,提供呈黄色固体的5-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基]苯酚二盐酸盐(32mg, 75%)。

[0652] MS *m/z* 432.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ: 9.11(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.86(d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.35(dd, *J*=8.2, 1.5Hz, 1H), 7.29(d, *J*=1.5Hz, 1H), 5.74(tt, *J*=12.6, 4.0Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 2.52(t, *J*=13.8Hz, 2H), 2.44(dd, *J*=13.8, 4.0Hz, 2H), 1.76(s, 6H), 1.62(s, 6H); 2NH未观测到(NH和OH)。

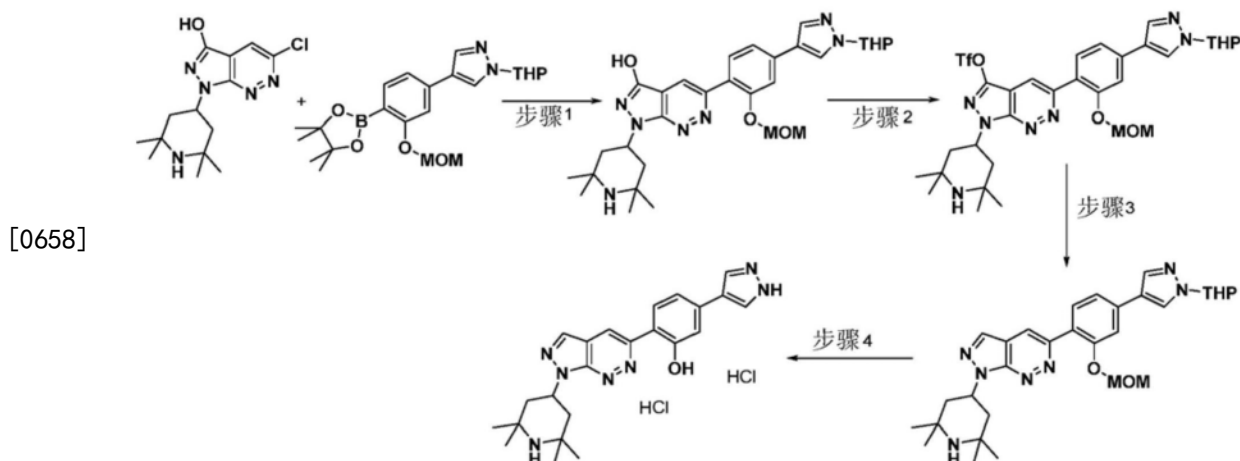
[0653] 使用以上针对实施例10所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

	化 合 物	数 据
[0654]	<b>21</b>	MS <i>m/z</i> 362.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 9.12(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.42(s, 2H), 7.89(d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.44(dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.38(d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 5.52(tt, <i>J</i> =10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.67-3.72(m, 2H), 3.43(td, <i>J</i> =12.3, 3.2 Hz, 2H), 2.58-2.70(m, 2H), 2.46-2.55(m, 2H); 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
	化 合 物	数 据
	<b>102</b>	MS <i>m/z</i> 435.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8.84(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.97(d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.25(d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 5.78(tt, <i>J</i> =12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.51(t, <i>J</i> =13.7 Hz, 2H), 2.40(dd, <i>J</i> =13.7, 3.4 Hz, 2H), 1.76(s, 6H), 1.60(s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
[0655]	<b>148</b>	MS <i>m/z</i> 450.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8.81(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.77-7.86(m, 2H), 7.25-7.32(m, 1H), 6.91-7.00(m, 1H), 5.56-5.72(m, 1H), 3.26(s, 3H), 2.42(t, <i>J</i> =13.4 Hz, 2H), 2.28(dd, <i>J</i> =13.4, 2.8 Hz, 2H), 1.65(s, 6H), 1.50(s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。
	<b>161</b>	MS <i>m/z</i> 436.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8.81(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.86-8.07(m, 2H), 7.23-7.31(m, 1H), 7.04(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 5.61-5.74(m, 1H), 1.98-2.18(m, 4H), 1.48(s, 6H), 1.30(s, 6H), 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。

[0656] 实施例11

[0657] 化合物22的制备





[0659] **步骤1:**将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入5-氯-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-醇(186mg,0.60mmol)、4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,298.5mg,0.72mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(45mg,0.06mmol)和 $K_2CO_3$ (252mg,1.80mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(2mL)和水(0.5mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0-30%MeOH)洗脱)纯化,提供呈深黄色固体的5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-醇(229mg,68%)。MS  $m/z$  562.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0660] **步骤2:**向5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-醇(229mg,0.41mmol)于 $CH_2Cl_2$ (4mL)中的溶液中添加N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(294mg,0.82mmol)和 $Et_3N$ (0.17mL,1.22mmol)并将反应物在室温下搅拌16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用 $CH_2Cl_2$ 萃取(3×)。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩并通过柱色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0-25%MeOH)洗脱)纯化,提供呈透明固体的三氟甲磺酸5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-基酯(166mg,59%)。

[0661] MS  $m/z$  694.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(丙酮- $d_6$ )  $\delta$ : 8.50(s,1H), 8.17(d,J=0.6Hz,1H), 7.91(d,J=8.2Hz,1H), 7.83(d,J=0.6Hz,1H), 7.47(d,J=1.6Hz,1H), 7.37(dd,J=8.2,1.6Hz,1H), 5.73(tt,J=12.3,4.0Hz,1H), 5.34(dd,J=9.8,2.5Hz,1H), 5.27(s,2H), 3.85-3.92(m,1H), 3.54-3.64(m,1H), 3.30(s,3H), 2.15-2.27(m,4H), 1.60-1.68(m,2H), 1.54(s,6H), 1.45-1.52(m,4H), 1.37(s,6H), 1H未观测到(NH)。

[0662] **步骤3:**向三氟甲磺酸5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-基酯(166mg,0.24mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (11mg,0.048mmol)、dppf(27mg,0.048mmol)和 $Et_3N$ (0.17mL,1.2mmol)于无水THF(0.5mL)中的溶液中添加甲酸铵(77mg,1.2mmol)。将混合物用氩气吹扫并在密封管中在60℃下加热2.5h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0%至

20%MeOH)洗脱)纯化残余物,提供呈透明泡沫的5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪(115mg,88%)。MS  $m/z$  546.5  $[M+H]^+$ 。

[0663] 步骤4:向5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪(115mg,0.21mmol)于1ml  $CH_2Cl_2$ 和1滴MeOH中的溶液中添加于二噁烷中的4N HCl(0.11mL,0.44mmol)并将反应物在室温下搅拌2h。将所沉淀的黄色固体通过真空过滤收集,用 $CH_2Cl_2$ 、 $Et_2O$ 冲洗并干燥,提供呈黄色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚盐酸盐(78mg,89%):

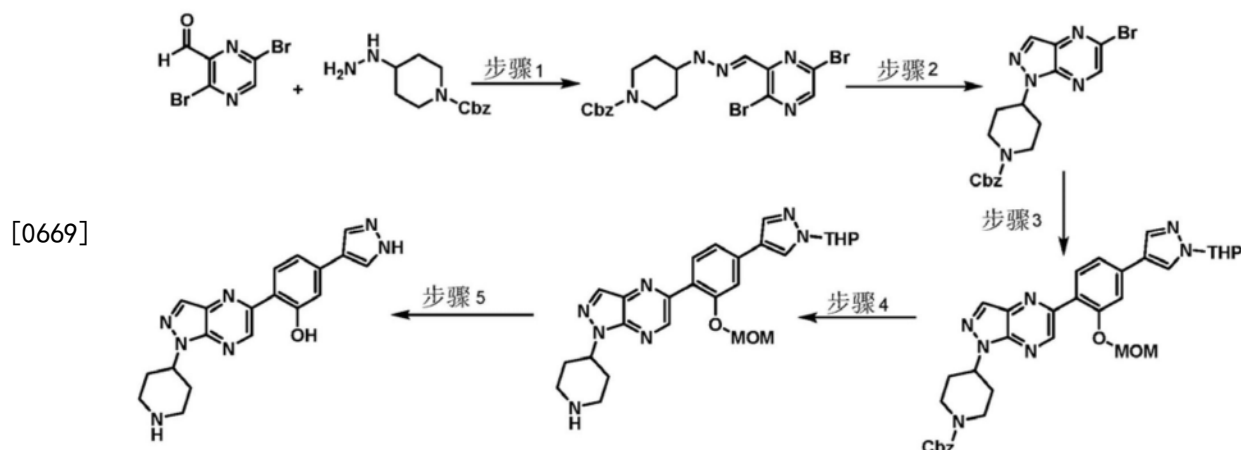
[0664] MS  $m/z$  418.5  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.20(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.62(s, 2H), 7.91(d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49(dd,  $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.43(d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 5.75(tt,  $J=12.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.53(t,  $J=14.2$ Hz, 2H), 2.46(dd,  $J=14.2, 4.1$ Hz, 2H), 1.76(s, 6H), 1.63(s, 6H); 3Hs未观测到(2NHs和OH)。

[0665] 使用以上针对实施例11所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
165	MS $m/z$ 429.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR(甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.90(s, 1H), 8.61(d, $J=4.6$ Hz, 2H), 8.41(s, 1H), 8.06(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.79(br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.35(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.61-5.75(m, 1H), 1.94-2.16(m, 4H), 1.45(s, 6H), 1.26(s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
166	MS $m/z$ 429.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR(甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.31(br s, 1H), 9.01-9.10(m, 2H), 8.92(br d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.17-8.31(m, 2H), 7.56(br s, 2H), 5.71-5.88(m, 1H), 2.49-2.60(m, 2H), 2.35-2.48(m, 2H), 1.77(s, 6H), 1.63(s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
167	MS $m/z$ 430.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR(甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.19(s, 1H), 9.16(br s, 2H), 8.93(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.17(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.35-7.50(m, 2H), 5.76-5.89(m, 1H), 2.49-2.56(m, 2H), 2.42(br dd, $J=13.6, 3.2$ Hz, 2H), 1.77(s, 6H), 1.61(s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
169	MS $m/z$ 432.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR(甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.83(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.93-8.05(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.35-7.54(m, 2H), 6.65-6.78(m, 1H), 5.54-5.83(m, 1H), 3.95(s, 3H), 2.12-2.46(m, 4H), 1.61(br s, 6H), 1.44(br s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
174	MS $m/z$ 419.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR(甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.77-8.95(m, 1H), 8.38(br s, 1H), 8.01-8.14(m, 1H), 7.97(s, 2H), 7.55-7.78(m, 2H), 5.58-5.73(m, 1H), 1.94-2.22(m, 4H), 1.46(s, 6H), 1.26(s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。

[0667] 实施例12

[0668] 化合物19的制备



[0670] 步骤1:将3,6-二溴吡嗪-2-醛(340mg,1.28mmol)和4-胍基哌啶-1-羧酸苄酯二盐酸盐(412mg,1.28mmol)混合于DMF(3mL)中并且在室温下搅拌5min。使反应混合物在EtOAc和水之间分配。将合并的有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过硅胶上的柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0%至30%EtOAc)洗脱)纯化残余物,提供呈黄色固体的4-[(2E)-2-[(3,6-二溴吡嗪-2-基)亚甲基]胍基]哌啶-1-羧酸苄酯(550mg,87%)。

[0671] MS  $m/z$  496.0,498.0,500.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(丙酮- $d_6$ )  $\delta$ :8.27-8.33(m,1H),8.17(d, $J=4.7\text{Hz}$ ,1H),7.90(s,1H),7.36-7.45(m,4H),7.29-7.36(m,1H),5.14(s,2H),4.05-4.15(m,2H),3.64-3.74(m,1H),2.08-2.10(m,2H),2.01-2.05(m,2H),1.49-1.64(m,2H)。

[0672] 步骤2:将4-[(2E)-2-[(3,6-二溴吡嗪-2-基)亚甲基]胍基]哌啶-1-羧酸苄酯(550mg,1.11mmol)于 $\text{CH}_3\text{CN}$ (2mL)中的溶液在微波中在200°C下加热1h。在减压下去除溶剂并通过硅胶上的柱色谱(用EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0%至60%EtOAc)洗脱)纯化残余物,提供4-(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)哌啶-1-羧酸苄酯(78mg,16%)。MS  $m/z$  416.0,418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0673] 步骤3:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入4-(5-溴吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)哌啶-1-羧酸苄酯(78mg,0.19mmol)、4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,93mg,0.23mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(14mg,0.019mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (78mg,0.56mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(2mL)和水(0.5mL),并将反应物加热至90°C保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0-60%EtOAc)洗脱)纯化,提供呈微棕色固体的4-(5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)哌啶-1-羧酸苄酯(69mg,59%)。MS  $m/z$  624.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

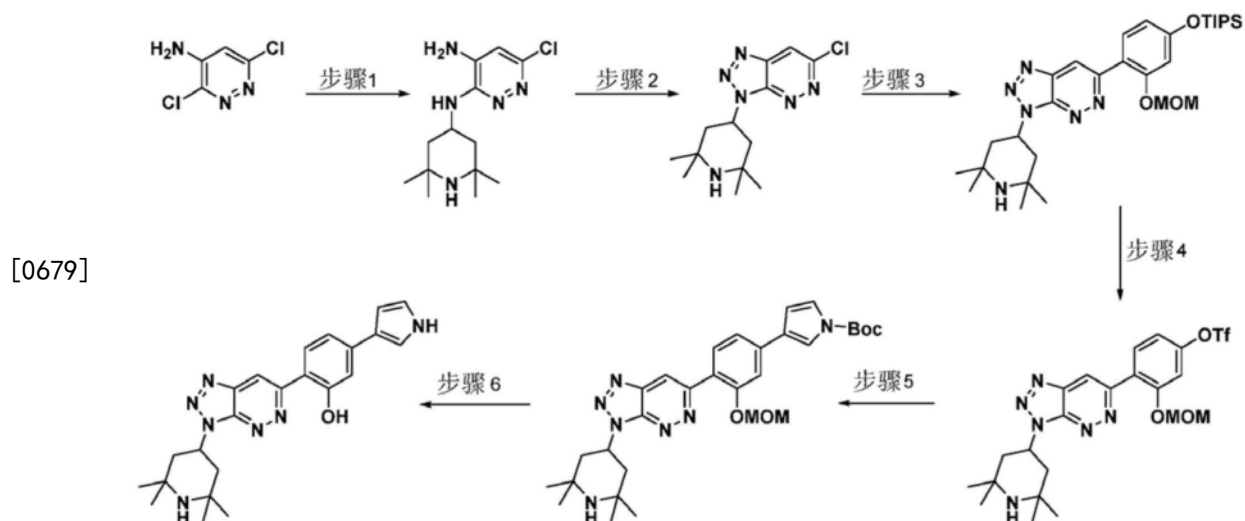
[0674] 步骤4:向4-[5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]哌啶-1-羧酸苄酯(69mg,0.11mmol)于EtOH(3mL)中的溶液中添加10%Pd/C(10mg)并将反应混合物在1atm的 $\text{H}_2$ 下氢化16h。通过过滤去除催化剂,在减压下蒸发溶剂,并通过柱色谱(用MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0-30%MeOH)洗脱)纯化残余物。获得呈白色固体的5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-1-(4-哌啶基)吡唑并[3,4-b]吡嗪(15mg,28%)。MS  $m/z$  490.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0675] 步骤5:向5-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-1-(4-哌啶基)吡唑并[3,4-b]吡嗪(15mg,0.031mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL,含一滴MeOH)中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(15μL,0.06mmol)并且将反应物在室温下搅拌2h。将沉淀通过过滤收集,用Et<sub>2</sub>O洗涤(3×)并干燥,提供呈黄色固体的2-[1-(4-哌啶基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚;盐酸盐(8mg,66%)。

[0676] MS m/z 362.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:11.68(br s,1H),10.09(br s,1H),9.38(d,J=1.6Hz,1H),8.95(br s,1H),8.68(br s,1H),8.56(s,1H),8.14(br s,1H),8.05(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.27(s,2H),5.18-5.28(m,1H),3.58-3.66(m,1H),3.42-3.53(m,1H),3.17-3.39(m,2H),2.76-2.88(m,1H),2.34-2.45(m,1H),2.14-2.31(m,2H)。

[0677] 实施例13

[0678] 化合物80的制备



[0680] 步骤1:在60mL密封螺旋盖管中向3,6-二氯吡嗪-4-胺(2.0g,12.2mmol)于1-癸醇(3.5mL)中的悬浮液中添加2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺(2.3mL,1.1当量)和N,N-二异丙基乙胺(3mL,1.4当量)。将反应物在150℃下搅拌72h,此后借助于甲醇将部分固化的反应混合物转移至圆底烧瓶。将有机组分浓缩以提供厚油状物,将其用己烷冲洗以去除1-癸醇(其可导致固化)。通过柱色谱(用MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(5%至30%MeOH/NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化粗制产物。洗脱的第一种化合物是未反应的起始材料3,6-二氯吡嗪-4-胺。然后,6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-3,4-二胺和6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-3,5-二胺的混合物洗脱(它们共洗脱),之后N3,N6-双(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-3,4,6-三胺洗脱。柱色谱通常得到50-60%产率的6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-3,4-二胺和6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-3,5-二胺(2:1比率)。在色谱后获得的6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-3,4-二胺和6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-3,5-二胺(2.7g,77%)的混合物不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0681] 步骤2:向6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡嗪-3,4-二胺和6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡嗪-3,5-二胺(2.7g,9.5mmol)的混合物于AcOH(8mL)中的溶液中逐份添加NaNO<sub>2</sub>(1.3g,19mmol)并将混合物在室温下搅拌1h。通过缓慢添加饱和含水碳酸氢钠直至达到pH~7来淬灭反应。将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化粗制产

物,得到呈微棕色固体的6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(1.22g, 43%):

[0682] MS  $m/z$  295.8  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.56(s, 1H), 5.76(tt,  $J=12.6$ , 4.1Hz, 1H), 2.30(dd,  $J=12.6$ , 4.1Hz, 2H), 2.23(t,  $J=12.6$ Hz, 2H), 1.47(s, 6H), 1.32(s, 6H)。

[0683] 步骤3: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(1.11g, 3.77mmol)、三异丙基(3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)硅烷(1.81g, 4.15mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(138mg, 0.19mmol)和 $K_2CO_3$ (1.56g, 11.31mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加1,4-二噁烷(18mL)和水(4mL),并将反应物加热至90 $^{\circ}C$ 保持16h。将反应物冷却至室温,用水(5mL)稀释,并用EtOAc萃取(3 $\times$ )。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥并在减压下浓缩,提供呈棕色固体的粗制6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(1.67g, 78%),其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0684] 步骤4: 向6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(1.67g, 2.94mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加于THF中的1.0M TBAF(3.1mL, 3.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,直至TLC显示起始材料完全消耗。在减压下去除溶剂并通过硅胶上的柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(10-80%EtOAc)洗脱)纯化粗制产物,得到呈棕褐色油状物的3-(甲氧基甲氧基)-4-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚(985mg, 81%)。向3-(甲氧基甲氧基)-4-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚(985mg, 2.39mmol)于 $CH_2Cl_2$ (8mL)中的溶液中添加N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(1.71g, 4.78mmol)和 $Et_3N$ (1.0mL, 7.2mmol)。将反应物搅拌5h直至UPLC显示完全转化。在减压下去除溶剂并通过硅胶上的柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-60%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到三氟甲磺酸3-(甲氧基甲氧基)-4-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯基酯(20mg, 71%)。

[0685] MS  $m/z$  545.6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(丙酮- $d_6$ )  $\delta$ : 8.68(s, 1H), 8.04(d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.35(d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.21(dd,  $J=8.8$ , 2.5Hz, 1H), 5.67(tt,  $J=11.2$ , 5.4Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.35(s, 3H), 2.04-2.27(m, 4H), 1.36(s, 6H), 1.16(s, 6H), 1H未观测到(NH)。

[0686] 步骤5: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入三氟甲磺酸[3-(甲氧基甲氧基)-4-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基]酯(50mg, 0.092mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡咯-1-羧酸叔丁酯(32mg, 0.11mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(7mg, 0.009mmol)和 $K_2CO_3$ (26mg, 0.18mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加1,4-二噁烷(18mL)和水(4mL),并将反应物加热至90 $^{\circ}C$ 保持16h。将反应物冷却至室温,用水(5mL)稀释,并用EtOAc萃取(3 $\times$ )。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,并使用硅胶色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化,提供呈橙色固体的3-[3-(甲氧基甲氧基)-4-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基]吡咯-1-羧酸叔丁酯(40mg, 78%)。MS  $m/z$  562.3  $[M+H]^+$ 。

[0687] 步骤6: 向3-[3-(甲氧基甲氧基)-4-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基]吡咯-1-羧酸叔丁酯(40mg, 0.071mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)加2滴MeOH中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(36μL)。将反应物搅拌5h直至UPLC显示起始材料完全消耗。在减压下去除溶剂并通过柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)(5%至30% MeOH/NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化产物,提供呈橙色固体的5-(1H-吡咯-3-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚(22mg, 74%)。

[0688] MS *m/z* 418.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ: 9.00 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.18 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*=2.8, 1.9Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.8, 1.6Hz, 1H), 5.89 (tt, *J*=10.4, 5.5Hz, 1H), 2.47-2.68 (m, 4H), 1.72 (s, 6H), 1.57 (s, 6H); 3Hs未观测到(2NHs和OH)。

[0689] 使用以上针对实施例13所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数据
37	MS <i>m/z</i> 460.6 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 9.15 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> =6.9, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (tt, <i>J</i> =10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
[0690] 38	MS <i>m/z</i> 445.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9.17 (s, 1H), 8.97-9.06 (m, 1H), 8.15 (br. s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.80-6.96 (m, 2H), 5.93 (tt, <i>J</i> =12.0, 4.4 Hz, 1H), 2.53-2.67 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.53 (s, 6H); 1H 未观测到(NH)。
39	MS <i>m/z</i> 433.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 9.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 5.97 (tt, <i>J</i> =12.3, 4.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.56-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。

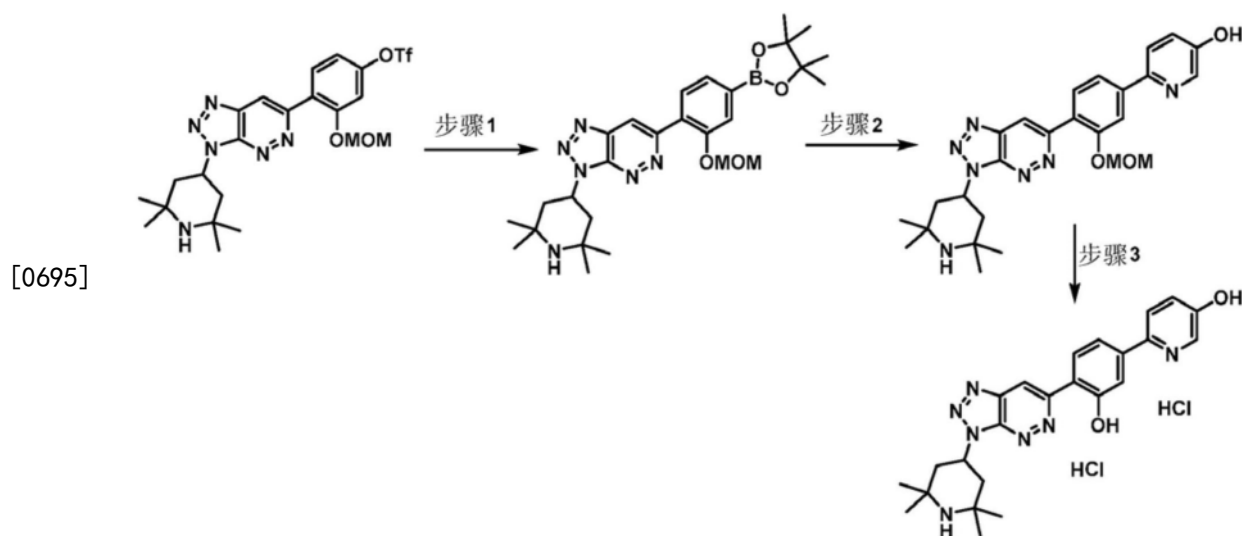
[0691]

化 合 物	数 据
<b>46</b>	MS $m/z$ 447.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.21 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J=10.1, 6.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.55-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.55 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>47</b>	MS $m/z$ 461.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.03 (s, 1H), 8.11 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.82 (tt, $J=12.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.23-2.45 (m, 4H), 1.95 (sxt, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>48</b>	MS $m/z$ 419.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.15 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.97 (tt, $J=12.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
<b>50</b>	MS $m/z$ 433.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.19 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.95-8.06 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 2H), 6.72-6.81 (m, 1H), 5.99 (tt, $J=11.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.59-2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>51</b>	MS $m/z$ 433.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.20 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.98 (tt, $J=10.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>65</b>	MS $m/z$ 430.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.29 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>66</b>	MS $m/z$ 430.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.82 (d, $J= 6.9$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J= 6.9$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J= 7.9$ Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 5.88-6.02 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>69</b>	MS $m/z$ 436.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.17 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J=11.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。

化合物	数据
71	MS $m/z$ 469.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J=10.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.56-2.73 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
[0692] 77	MS $m/z$ 460.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.22 (s, 1H), 8.40 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=6.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 5.97-6.02 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.62-2.78 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
93	MS $m/z$ 446.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.17 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.89-6.05 (m, 1H), 2.58-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(NH 和 2 OHs)。

[0693] 实施例14

[0694] 化合物67的制备



[0696] 步骤1: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入三氟甲磺酸[3-(甲氧基甲氧基)-4-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基]酯(在实施例13的步骤4中制备, 60mg, 0.11mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(35mg, 0.14mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(5mg, 0.006mmol)和乙酸钾(33mg, 0.33mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封, 然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加1,4-二噁烷(1mL)并将反应物在90 $^{\circ}$ C下加热90分钟, 此后UPLC显示完全转化为硼化产物。将粗制产物冷却至室温并直接用于下一步骤中。

[0697] 步骤2: 向粗制6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(约



0.11mmol) 中添加6-溴吡啶-3-醇 (25mg, 0.14mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(9mg, 0.011mmol)和含水的2M  $K_2CO_3$  (141 $\mu$ L, 0.282mmol)。将混合物用氩气吹扫5min, 然后加热至85°C保持16h。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 并用EtOAc萃取(3 $\times$ )。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥, 在减压下浓缩, 并使用硅胶色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化, 提供呈浅棕色固体的6-[3-(甲氧基甲氧基)-4-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基]吡啶-3-醇(37.5mg, 68%)。MS  $m/z$  490.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0698] 步骤3: 将6-[3-(甲氧基甲氧基)-4-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基]吡啶-3-醇(37.5mg, 0.077mmol)溶解于1mL甲醇中, 然后添加于1,4-二噁烷中的4N HCl (0.5mL, 2mmol)并将反应在室温下搅拌2h。将反应物浓缩, 用20%MeOH/醚研磨, 并将所得沉淀过滤, 提供呈浅棕色固体的6-[3-羟基-4-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯基]吡啶-3-醇二盐酸盐(31mg, 78%)。

[0699] MS  $m/z$  446.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.23 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 8.34 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J=9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 5.95-6.04 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 1.75 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3Hs未观测到(NH和2OHs)。

[0700] 使用以上针对实施例14所述的程序, 通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物, 获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
60	MS $m/z$ 431.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.23 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79-8.00 (m, 2H), 5.95-6.02 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
[0701] 61	MS $m/z$ 430.5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.25 (s, 1H), 8.91 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.76 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 2.59-2.79 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
68	MS $m/z$ 447.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.13-8.19 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 5.92-6.04 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(NH 和 2 OHs)。

[0702]

化 合 物	数 据
73	MS $m/z$ 444.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.23 (s, 1H), 8.75 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.32-8.37 (m, 2H), 8.26 (dd, $J=6.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.64-2.75 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
74	MS $m/z$ 498.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.82 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.89-6.05 (m, 1H), 2.57-2.79 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
75	MS $m/z$ 431.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.42 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.97-9.03 (m, 1H), 8.35 (dd, $J=6.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.98-6.02 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
76	MS $m/z$ 431.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.96 (dd, $J=2.4, 1.1$ Hz, 1H), 9.57 (dd, $J=6.0, 0.9$ Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.71 (dd, $J=5.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 2.57-2.78 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
78	MS $m/z$ 431.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 3H), 8.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.68 (tt, $J=12.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=12.5, 3.4$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
79	MS $m/z$ 447.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.74-5.90 (m, 1H), 2.27-2.44 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2 OH 和 NH)。
84	MS $m/z$ 473.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.19 (s, 1H), 8.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 2H), 6.75 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.67 (tt, $J=12.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.09 (s, 6H), 2.20 (dd, $J=12.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.28-1.42 (m, 6H), 1.18 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。

[0703]

化 合 物	数 据
<b>85</b>	MS $m/z$ 470.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.72 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 5.69 (tt, $J=12.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J=12.2, 3.7$ Hz, 2H), 2.13 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.20 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>86</b>	MS $m/z$ 486.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.13 (s, 1H), 8.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 2H), 6.67 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.64-5.82 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.08-2.33 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 0.98-1.07 (m, 2H), 0.83-0.95 (m, 2H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>88</b>	MS $m/z$ 469.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.69 (br s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.45 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.68 (tt, $J=13.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=12.5, 3.7$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H)。
<b>89</b>	MS $m/z$ 435.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.94-9.13 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.76-5.96 (m, 1H), 2.42-2.58 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.48 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。
<b>90</b>	MS $m/z$ 469.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.64 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.67 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.12-8.24 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.75 (tt, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.17-2.36 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.28 (s, 6H)。
<b>91</b>	MS $m/z$ 419.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 12.64 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.67 (tt, $J=12.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J=12.2, 3.7$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>95</b>	MS $m/z$ 419.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.10 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 5.92-6.03 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。

[0704]

化 合 物	数 据
96	MS $m/z$ 436.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.16 (s, 1H), 8.16-8.29 (m, 1H), 7.96-8.07, (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 5.84-6.06 (m, 1H), 2.67 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.62 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。
99	MS $m/z$ 445.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.50 (br s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 2H), 6.81 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.60-5.77 (m, 1H), 2.20 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H)。
100	MS $m/z$ 473.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.17 (s, 1H), 8.08-8.22 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=5.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.67 (tt, $J=12.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.20 (dd, $J=12.2, 3.7$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
101	MS $m/z$ 448.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=7.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.69 (tt, $J=12.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=12.2, 4.2$ Hz, 2H), 2.12 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
103	MS $m/z$ 496.7 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.14 (s, 1H), 8.62 (d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.71 (d, $J= 6.4$ Hz, 1H), 7.21-7.58 (m, 1H), 5.69-5.72 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); 1 H 未观测到(NH 或 OH)。
104	MS $m/z$ 459.8 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.13 (s, 1H), 8.15 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J= 5.2$ Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.81 (dd, $J= 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 5.63-5.72 (m, 1H), 2.83 (d, $J= 4.8$ Hz, 3H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H)。
106	MS $m/z$ 437.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.10 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.93-6.01 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 3Hs 未观测到(1 OH 和 2 NHs)。
107	MS $m/z$ 436.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.58 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=10.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.90-6.04 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 未观测到(1 OH 和 1 NH)。

[0705]

化 合 物	数 据
108	MS $m/z$ 433.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.41-9.58 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.23-8.37 (m, 1H), 8.8 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 5.83-5.95 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); 1H 未观测到(NH 或 OH)。
109	MS $m/z$ 444.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.17 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18(d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 5.65-5.83 (m, 1H), 2.11-2.34 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.24 (s, 6H); 3Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
110	MS $m/z$ 461.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.16 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 5.95-6.02 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 未观测到(OH 和 NH)。
111	MS $m/z$ 420.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.10 (s, 1H), 8.30-8.39 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.68-5.71 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。
112	MS $m/z$ 420.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.13 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.66-5.69 (m, 1H), 2.06-2.23 (m, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
113	MS $m/z$ 461.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.14 (s, 1H), 8.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.07-2.22 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
114	MS $m/z$ 496.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.15 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.63 - 7.78 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=5.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.99 (tt, $J=10.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 - 2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
115	MS $m/z$ 419.1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 12.27 (s, 1H), 11.59 (m, 1H), 9.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10-7.76 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 5.61-5.70 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 1 H 未观测到(NH 或 OH)。

[0706]

化 合 物	数 据
116	MS $m/z$ 437.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.53 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H), 2.57 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 1.70 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。
118	MS $m/z$ 469.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.22 (s, 1H), 8.52 (d, $J= 6.1$ Hz, 1H), 8.33 - 8.38 (m, 1H), 7.83 (d, $J= 3.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J= 6.1$ Hz, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.13 (d, $J= 3.4$ Hz, 1H), 5.96 -6.05 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
119	MS $m/z$ 461.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.24 (s, 1H), 8.70 (d, $J= 6.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J= 8.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J= 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J= 6.7$ Hz, 1H), 6.00 (tt, $J= 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 2.61 - 2.77 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
120	MS $m/z$ 420.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.19-9.22 (m, 1H), 9.12-9.15 (m, 1H), 8.91-8.95 (m, 1H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=14.2, 8.4$ Hz, 2H), 5.94-6.02 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
121	MS $m/z$ 451.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.09 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.91-6.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
122	MS $m/z$ 465.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.04 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 5.74-5.88 (m, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24-2.41 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.50 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.40 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
123	MS $m/z$ 474.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.21 (s, 1H), 8.38 (d, $J= 6.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J= 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J= 6.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 5.99 (tt, $J= 10.7, 5.6$ Hz, 1H), 4.65 (q, $J= 6.9$ Hz, 2H), 2.63 - 2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.59 (t, $J= 7.0$ Hz, 3H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
124	MS $m/z$ 475.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.23 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.36 (d, $J= 8.2$ Hz, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 3H), 5.98 - 6.02 (m, 1H), 4.71 - 4.79 (q, $J= 7.2$ Hz, 2H), 2.59 - 2.79 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.54 (t, $J= 7.2$ Hz, 3H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。

[0707]

化 合 物	数 据
<b>125</b>	MS $m/z$ 470.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.17 (s, 1H), 9.01 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.98 (ddd, $J=16.3, 10.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.60 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>126</b>	MS $m/z$ 470.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.21 (s, 1H), 9.14 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 2H), 7.97 (dd, $J=7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 6.00 (tt, $J=10.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.64 - 2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>127</b>	MS $m/z$ 467.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.12 (s, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28-7.44 (m, 2H), 5.89-6.05 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 3H), 2.63-2.71 (m, 4H), 1.76-1.80 (s, 6H), 1.59-1.66 (s, 6H); 1H 未观测到(NH 或 OH)。
<b>128</b>	MS $m/z$ 447.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.17 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (tt, $J=10.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.61 - 2.77 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 3 Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
<b>129</b>	MS $m/z$ 453.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.08 (s, 1H), 8.01-8.11 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 5.86-5.99 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 4H), 1.71 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 3Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
<b>130</b>	MS $m/z$ 451.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.00-9.11 (m, 1H), 8.07-8.07 (m, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 8.04-8.10 s, 1H), 7.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.93-7.99 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 5.67-5.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.28-2.42 (m, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.37 (s, 6H); 1 H 未观测到(NH 或 OH)。
<b>131</b>	MS $m/z$ 449.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.06 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.39 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
<b>132</b>	MS $m/z$ 458.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.06-9.15 (m, 1H), 8.11-8.23 (m, 1H), 7.98-8.07 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 5.78-5.93 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 3H), 2.39-2.53 (m, 4H), 1.56 (s, 6H), 1.44 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。

[0708]

化 合 物	数 据
<b>133</b>	MS $m/z$ 450.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.20 (s, 1H), 8.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>134</b>	MS $m/z$ 437.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.16 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 5.87-5.97 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.51 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>135</b>	MS $m/z$ 488.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.15 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.95 - 6.02 (m, 1H), 2.63 - 2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 3 Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
<b>137</b>	MS $m/z$ 497.4, 499.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.92-6.01 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
<b>138</b>	MS $m/z$ 434.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 5.92-6.03 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 3H), 2.66-2.71 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>139</b>	MS $m/z$ 487.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.09 (s, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 2.40-2.53 (m, 4H), 1.57-1.66 (m, 6H), 1.42-1.50 (m, 6H); 3Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>142</b>	MS $m/z$ 470.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.12-9.15 (m, 3H), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.83-5.95 (m, 1H), 2.23-2.69 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>145</b>	MS $m/z$ 471.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.65 (br s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); 1H 未观测到(NH 或 OH)。



[0709]

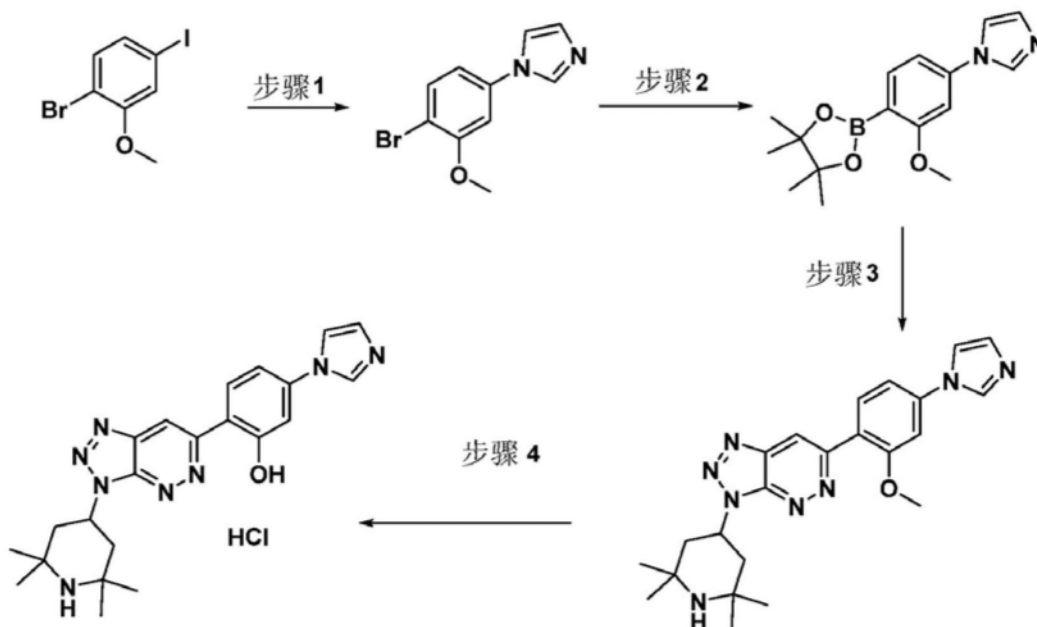
化 合 物	数 据
<b>146</b>	MS $m/z$ 471.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.89 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.59 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.00 (tt, $J=10.8, 5.6$ Hz, 1H), 2.62 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
<b>147</b>	MS $m/z$ 471.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.48 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.99 (tt, $J=10.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.61 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
<b>150</b>	MS $m/z$ 450.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.51 (br s, 2H), 9.27 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.23 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.92 (tt, $J=12.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52-2.66 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.54 (s, 6H)。
<b>151</b>	MS $m/z$ 434.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.09-9.13 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 5.91-6.05 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>152</b>	MS $m/z$ 471.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.56 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 5.83-5.91 (m, 1H), 2.42 (d, $J=2.9$ Hz, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.42 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>153</b>	MS $m/z$ 451.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.14 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.39 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>154</b>	MS $m/z$ 468.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (1:1 $CDCl_3$ : 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.88 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.66-5.77 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 4H), 1.47 (s, 6H), 1.32 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>158</b>	MS $m/z$ 434.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.89 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 5.76 (tt, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (t, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J=13.1, 4.0$ Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.47 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。

化合物	数据
159	MS $m/z$ 462.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.92-8.46 (m, 3H), 5.89-6.08 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.54-2.79 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
160	MS $m/z$ 470.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.23-8.28 (m, 2H), 8.14 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 5.94-6.03 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 4H), 1.79 (s, 6H); 1.63 (s, 6H), 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
162	MS $m/z$ 470.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.25-9.29 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 5.80-5.85 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.39 (s, 6H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。

[0711] 实施例15

[0712] 化合物70的制备

[0713]



[0714] 步骤1: 将咪唑 (0.1g, 1.47mmol)、1-溴-4-碘-2-甲氧基苯 (0.5g, 1.6mmol)、2-(2-吡啶基) 苯并咪唑 (58.0mg, 0.3mmol)、碳酸铯 (1.2g, 3.66mmol)、碘化铜(I) (56mg, 0.29mmol) 于DMF (2mL) 中的混合物在100°C下加热48h。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 用EtOAc洗涤, 并浓缩。通过硅胶色谱 (用EtOAc/己烷梯度 (0-80% EtOAc) 洗脱) 纯化粗制材料, 提供1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑 (0.25g, 62%)。

[0715] MS  $m/z$  253.3, 255.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.19 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J=8.5$ , 2.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0716] 步骤2: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑 (127.0mg, 0.5mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (254.0mg, 1.0mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化

钪(II)二氯甲烷络合物(38.0mg, 0.05mmol)和乙酸钾(200.0mg, 2.0mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加二噁烷(1mL)并将反应物在90°C下加热90min,此后UPLC显示完全转化为硼化产物。将粗制混合物冷却至室温并直接用于下一步骤中。

[0717] 步骤3:向来自以上反应的粗制混合物中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钪(II)二氯甲烷络合物(38.0mg, 0.05mmol)和6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]吡嗪(在实施例13的步骤2中制备,100.0mg, 0.34mmol)。将管用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加含水的2.0M  $K_2CO_3$  (0.75mL, 1.5mmol)并将反应物加热至90°C保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化,提供6-(4-(1H-咪唑-1-基)-2-甲氧基苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪(85mg, 39%)。MS  $m/z$  433.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0718] 步骤4:向6-(4-(1H-咪唑-1-基)-2-甲氧基苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪(50mg, 0.115mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加于 $CH_2Cl_2$ 中的1M  $BBr_3$  (0.6mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加甲醇(3mL)并将反应物再搅拌3h。将混合物在减压下浓缩。通过柱色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(具有2.5% $NH_4OH$ )(0%至30%MeOH/ $NH_4OH$ )洗脱)纯化残余物,提供呈黄色固体的5-(1H-咪唑-1-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)苯酚(33mg, 70%)。

[0719] MS  $m/z$  419.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.08 (s, 1H), 8.25 (t,  $J=1.3$ Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.67 (t,  $J=1.3$ Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=1.6$ Hz, 2H), 7.19 (t,  $J=0.9$ Hz, 1H), 5.72-5.87 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.35 (s, 6H); 2Hs未观测到(OH和NH)。

[0720] 使用以上针对实施例15所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
[0721] 63	MS $m/z$ 420.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.75-5.91 (m, 1H), 2.30-2.47 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.40 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。

[0722]

化 合 物	数据
<b>64</b>	MS $m/z$ 420.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.17 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.30 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 5.93-6.03 (m, 1H), 2.67 (s, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。
<b>72</b>	MS $m/z$ 420.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.63 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.77-5.87 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(OH 和 NH)。
<b>143</b>	MS $m/z$ 437.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 12.05 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.14 (d, $J= 11.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J= 12.8$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J= 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J= 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J= 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 5.92 (tt, $J= 12.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.02-4.16 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)。
<b>144</b>	MS $m/z$ 433.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.33 (d, $J= 9.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 5.93-6.05 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 4H), 2.45-2.54 (m, 3H), 1.80 (s, 6H), 1.67 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>149</b>	MS $m/z$ 447.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.19 (s, 1H), 8.34 (d, $J= 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J= 1.2$ Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.43 (d, $J= 1.2$ Hz, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Ns 未观测到(NH 和 OH)。
<b>155</b>	MS $m/z$ 433.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.28 (d, $J= 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J= 2.1$ Hz, 1H), 7.27 (sxt, $J= 2.1$ Hz, 2H), 6.52-6.55 (m, 1H), 5.99 (spt, $J= 5.5$ Hz, 1H), 2.64-2.75 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
<b>156</b>	MS $m/z$ 433.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.70 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.92-9.04 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, $J= 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J= 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.65 (s, 6H), 1.52 (s, 6H)。

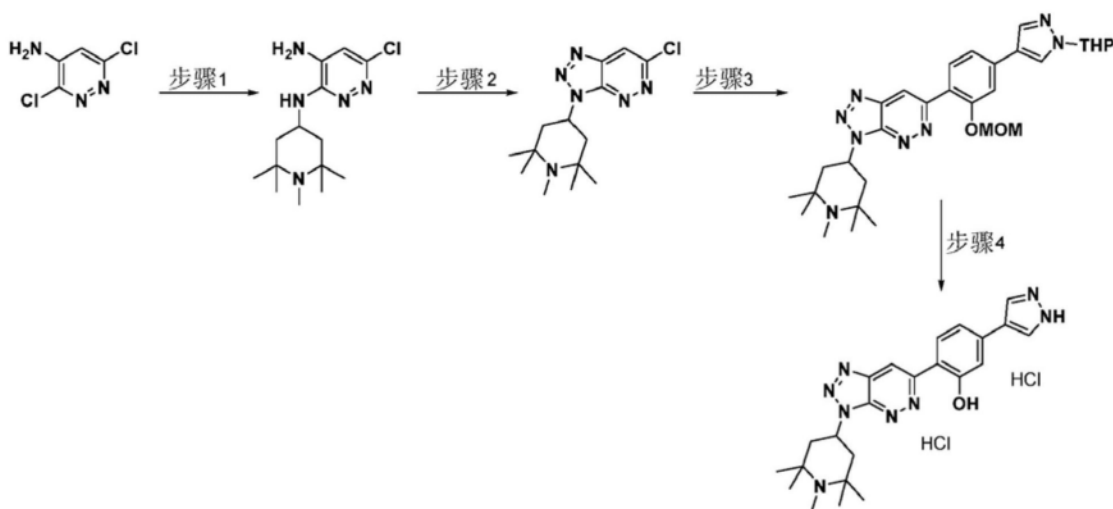
[0723]

化 合 物	数据
<b>157</b>	MS $m/z$ 433.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.14 (s, 1H), 8.23 (d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (dd, $J= 10.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J= 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.64-2.75 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。

[0724] 实施例16

[0725] 化合物52的制备

[0726]



[0727] 步骤1:将3,6-二氯吡啶-4-胺(1.0g,6.0mmol)、1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-胺(1.0g,6.1mmol)和DIPEA(1.6mL,9.1mmol)于癸醇(10mL)中的混合物在150℃下加热7天。通过吹送空气来去除溶剂并使用硅胶色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(2.5%NH<sub>4</sub>OH)(0%至30%MeOH/NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化残余物,提供呈棕色固体的6-氯-N3-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吡啶-3,5-二胺和6-氯-N3-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吡啶-3,4-二胺(0.85g,47%)的混合物,其按原样用于下一步骤中。

[0728] 步骤2:向以上制备的6-氯-N3-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吡啶-3,4-二胺(0.85g,2.9mmol,约59%纯)于AcOH(4mL)中的溶液中添加NaNO<sub>2</sub>(0.50g,1.21mmol)并将混合物在室温下搅拌1h。通过缓慢添加饱和含水碳酸氢钠直至pH≈7来淬灭反应。将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化粗制产物,得到呈棕褐色固体的6-氯-3-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]吡啶(375g,43%)。MS m/z 309.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0729] 步骤3:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入[6-氯-3-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]吡啶(72mg,0.23mmol)、4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,116mg,0.28mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(17mg,0.023mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(65mg,0.47mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(2mL)和水(0.5mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并使用硅胶色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化,提供6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(75mg,57%)。MS m/z 561.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0730] 步骤4:向6-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-3-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]吡啶(61mg,0.11mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(0.14mL,0.54mmol)并将反应混合物搅拌16h。将在此期间形成的沉淀通过过滤收集,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤(3×),并干燥,提供呈黄色固体的2-[3-(1,2,2,6,6-

五甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐(41mg, 75%)。

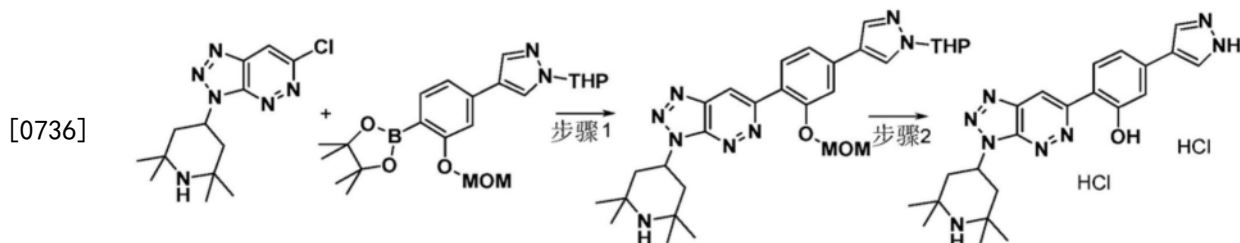
[0731] MS  $m/z$  433.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.13 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.12 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=8.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 5.95 (tt,  $J=12.9, 3.5$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (t,  $J=14.2$  Hz, 2H), 2.77 (dd,  $J=14.2, 3.5$  Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.70 (s, 6H); 2Hs未观测到(NH和OH)。

[0732] 使用以上针对实施例16所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0733] 56	MS $m/z$ 391.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.09 (s, 1H), 8.37 (br s, 2H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.70-5.90 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 2H), 2.70 (br. s., 4H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); 3 Hs 未观测到(OH 和 2 NHs)。
57	MS $m/z$ 417.6 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.09 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.80-5.92 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=13.6, 12.6$ Hz, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 2.50 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 2.17 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(OH 和 2 NHs)。

[0734] 实施例17

[0735] 化合物7的制备



[0737] 步骤1:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例13的步骤2中制备,75mg,0.25mmol)、4-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,150mg,0.36mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(25mg,0.029mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加1,4-二噁烷(4mL)和含水的2.0M  $K_2CO_3$  (0.3mL,0.60mmol)并将反应物加热至90 $^{\circ}C$ 保持16h。将反应物冷却至室温,用水(2mL)稀释,并用EtOAc萃取(3 $\times$ )。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化,提供呈黄色固体的6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(125mg,90%)。MS  $m/z$  547.4  $[M+H]^+$ 。

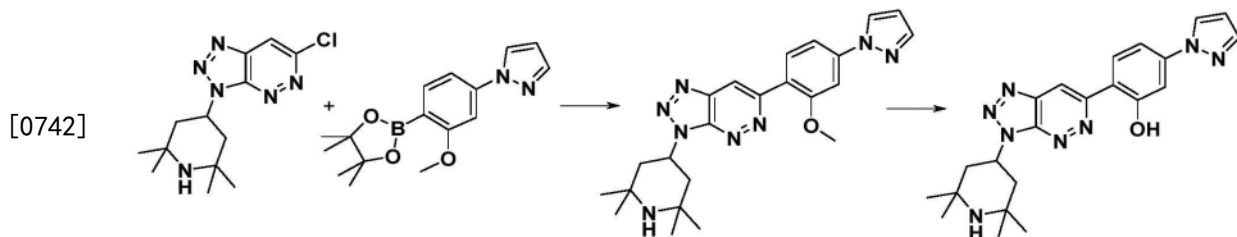
[0738] 步骤2:向6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(125mg,0.23mmol)于

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 中的溶液中添加于二噁烷中的 4N HCl (3mL, 12mmol) 并将反应物在室温下搅拌 2h。将所沉淀的黄色固体通过真空过滤收集, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤并干燥, 提供 5-(1H-吡唑-4-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基) 苯酚二盐酸盐 (95mg, 91%)。

[0739] MS  $m/z$  419.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.11 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dd,  $J=8.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 5.97 (tt,  $J=11.0, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.62-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 3Hs 未观测到 (2NHs 和 OH)。

[0740] 实施例18

[0741] 化合物34的制备



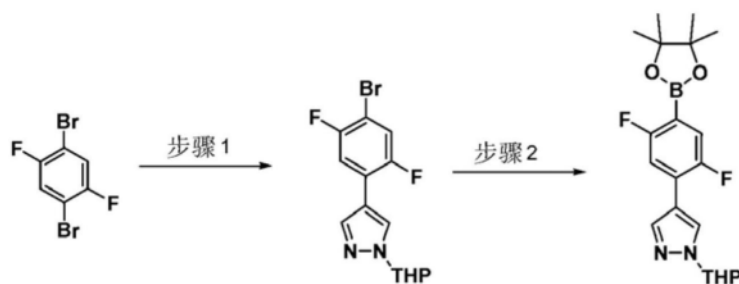
[0743] 步骤1: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入 6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪 (在实施例13的步骤2中制备, 50mg, 0.17mmol)、1-[3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑 (61mg, 0.20mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (13mg, 0.17mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (71mg, 0.51mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封, 然后抽真空并用氩气回填 (重复总共3 $\times$ )。添加二噁烷 (4mL) 和水 (0.5mL), 并将反应物加热至  $90^\circ\text{C}$  保持 16h。将反应物冷却至室温, 用水 (2mL) 稀释, 并用  $\text{EtOAc}$  萃取 (3 $\times$ )。将合并的有机相经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下浓缩, 并通过柱色谱 (用  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  梯度 (0-20%  $\text{MeOH}$ ) 洗脱) 纯化, 提供呈黄色固体的 6-(2-甲氧基-4-吡唑-1-基-苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪 (55mg, 75%)。MS  $m/z$  433.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0744] 步骤2: 向 6-(2-甲氧基-4-吡唑-1-基-苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪 (55mg, 0.13mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 中的溶液中添加于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 1M  $\text{BBr}_3$  (0.64mL, 0.64mmol) 并将反应物在室温下搅拌 16h, 此后, UPLC 显示起始材料完全消耗。将反应物用  $\text{MeOH}$  (10mL) 淬灭, 在减压下浓缩, 并使用硅胶色谱 (用  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  梯度 (2.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) (0% 至 30%  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) 洗脱) 纯化, 提供呈黄色固体的 5-吡唑-1-基-2-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚 (38mg, 71%)。

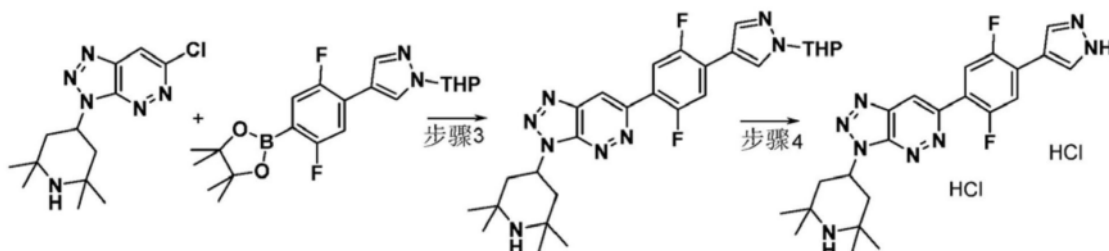
[0745] MS  $m/z$  419.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.97-9.07 (m, 1H), 8.58 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.81 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dd,  $J=8.7, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (dd,  $J=2.4, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 5.93 (tt,  $J=12.3, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.52-2.65 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)。

[0746] 实施例19

[0747] 化合物14的制备



[0748]



[0749] 步骤1: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入1,4-二溴-2,5-二氟-苯(3.2g, 12mmol)、1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(2.95g, 10.6mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(430mg, 0.50mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封, 然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(50mL)和含水的2.0M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15mL, 30mmol)并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下浓缩, 并通过柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-50%EtOAc)洗脱)纯化, 提供呈棕色油状物的4-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(1.51g, 42%)。MS m/z 343.0, 345.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0750] 步骤2: 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mg, 0.23mmol)、4-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(1.51g, 4.40mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.90g, 11.4mmol)和KOAc(1.73g, 17.6mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封, 然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(22mL)并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下浓缩, 并通过柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(5-50%EtOAc)洗脱)纯化, 提供呈微棕色固体的4-[2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(1.54g, 89%)。

[0751] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.09(d, J=1.9Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.47(dd, J=10.7, 4.7Hz, 1H), 7.23(dd, J=9.5, 5.7Hz, 1H), 5.38-5.51(m, 1H), 4.01-4.16(m, 1H), 3.73-3.78(m, 1H), 2.05-2.20(m, 3H), 1.66-1.79(m, 3H), 1.39(s, 12H)。

[0752] 步骤3: 将烘干的反应管装配磁性搅拌棒且装入6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例13的步骤2中制备, 75mg, 0.25mmol)、4-[2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(199mg, 0.51mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mg, 0.029mmol)。将管用橡胶螺旋盖密封, 然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(1mL)和含水的2.0M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.3mL, 0.6mmol)并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 并用EtOAc萃取(3×)。将



合并的有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0%至30%  $\text{MeOH}$ )洗脱)纯化,提供呈棕色固体的6-[2,5-二氟-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(96mg,72%)。MS  $m/z$  523.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0753] 步骤4:向6-[2,5-二氟-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(96mg,0.18mmol)于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1mL)中的溶液中添加于二噁烷中的4N  $\text{HCl}$ (2mL,8mmol)并将反应物在室温下搅拌1h。将所沉淀的黄色固体通过真空过滤收集,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 和 $\text{Et}_2\text{O}$ 冲洗并干燥,提供6-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪二盐酸盐。

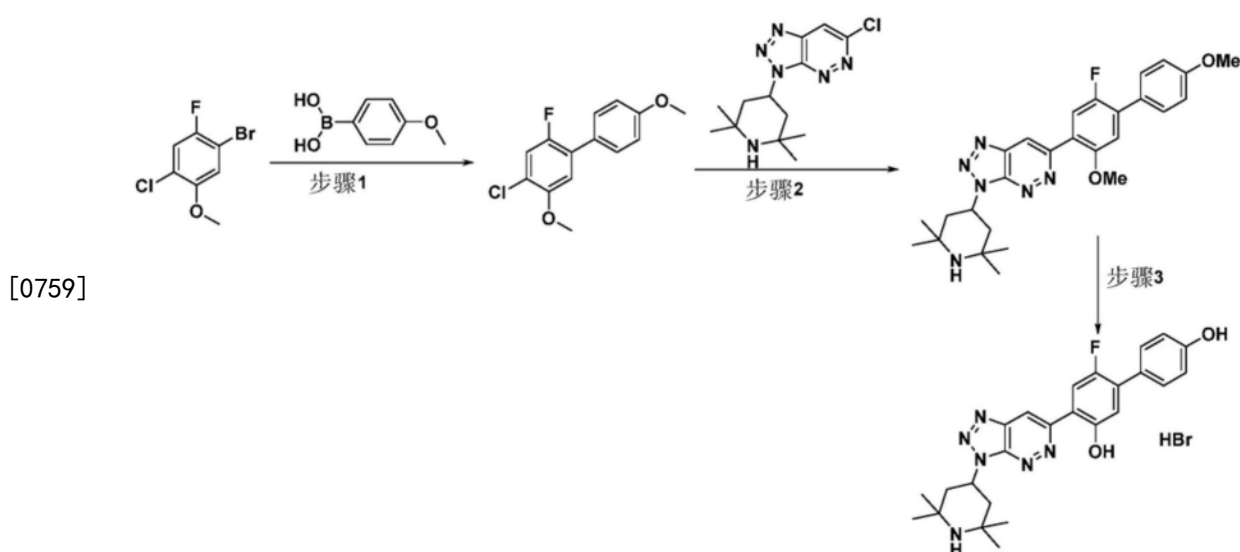
[0754] MS  $m/z$  439.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.56 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 8.97 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70-7.91 (m, 1H), 5.93 (tt,  $J=12.9$ , 4.1Hz, 1H), 2.59-2.67 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 2Hs未观测到(2NHs)。

[0755] 使用以上针对实施例19所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0756] 13	MS $m/z$ 439.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 9.64 (d, $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 8.95 (d, $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d, $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (d, $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.92-7.99 (m, 1H), 5.93 (tt, $J=12.3$ , 3.8 Hz, 1H), 2.58-2.65 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(2 NHs)。
58	MS $m/z$ 435.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.02 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.97 (tt, $J=11.7$ , 4.7 Hz, 1H), 2.60-2.77 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 4 Hs 未观测到(2 NHs 和 2 OHs)。

[0757] 实施例20

[0758] 化合物53的制备



[0760] 步骤1:向装配有磁性搅拌棒的烘干烧瓶中装入1-溴-4-氯-2-氟-5-甲氧基-苯(100mg,0.42mmol)、(4-甲氧基苯基)硼酸(69.8mg,0.46mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二

茂铁]二氯钪(II)与二氯甲烷的络合物(17.1mg,0.021mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(1.0mL)和含水的1M  $K_2CO_3$ (0.5mL,0.5mmol)并将反应物加热至90℃保持2h。将反应物冷却至室温,用水(5mL)稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-10%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-氯-5-氟-2-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)苯(89.2mg,80%)。

[0761] MS  $m/z$  267.8[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :7.39(dd, J=8.8,1.6Hz,2H),7.13(d, J=9.5Hz,1H),6.92(d, J=8.8Hz,2H),6.85(d, J=6.9Hz,1H),3.85(s,3H),3.79(s,3H)。

[0762] 步骤2:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入1-氯-5-氟-2-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)苯(56mg,0.21mmol)、双(频哪醇基)二硼(66.6mg,0.26mmol)、乙酸钾(61.8mg,0.63mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钪(II)(8.3mg,0.011mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(1.4mL)并将反应物加热至120℃保持64h。将反应物冷却至室温并添加1M  $K_2CO_3$ 水溶液(0.7mL,0.7mmol),之后添加6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例13的步骤2中制备,40.9mg,0.14mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钪(II)二氯甲烷络合物(8.6mg,0.011mmol)。将混合物用氩气吹扫并在90℃下加热3h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-30%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到6-[5-氟-2-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(28.5mg,29%)。MS  $m/z$  491.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0763] 步骤3:将6-[5-氟-2-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(28.5mg,0.058mmol)与二氯甲烷(2mL)和于二氯甲烷中的1N BBr<sub>3</sub>(0.6mL,0.6mmol)合并。将混合物在室温下搅拌3h。添加甲醇(0.5mL)并将反应物搅拌3h。将混合物在减压下浓缩并将残余物用MeOH(3×2mL)研磨并且在真空下干燥,得到呈灰白色固体的6-氟-4-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-[1,1'-联苯]-3,4'-二醇氢溴酸盐(11.3mg,36%)。

[0764] MS  $m/z$  463.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :11.22(s,1H),9.75(s,1H),9.20(s,1H),8.95(d, J=12.0Hz,1H),8.11(d, J=12.0Hz,1H),7.98(d, J=11.7Hz,1H),7.45(dd, J=8.5,1.6Hz,2H),7.13(d, J=6.9Hz,1H),6.91(d, J=8.5Hz,2H),5.94(tt, J=12.3,4.1Hz,1H),2.59(d, J=12.0Hz,2H),2.54(d, J=10.1Hz,2H),1.66(s,6H),1.52(s,6H)。

[0765] 使用以上针对实施例20所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

[0766]

化合物	数据
33	MS $m/z$ 437.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.13-10.31 (m, 1H), 9.55-9.70 (m, 1H), 8.82 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.32-8.42 (m, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.70 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.91 (tt, $J=12.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.56-2.70 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.56 (s, 6H)。
55	MS $m/z$ 478.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.03 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dt, $J=6.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.99 (tt, $J=11.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3 H), 2.63-2.71 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH 和 OH)。
59	MS $m/z$ 437.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.04 - 7.18 (m, 2H), 5.99 (tt, $J=12.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.62 - 2.74 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
62	MS $m/z$ 451.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.51 (br s, 2H), 9.48 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.31 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.35 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.91 (tt, $J=12.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.55 (s, 6H)。
87	MS $m/z$ 448.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.26 (s, 1H), 8.96-9.03 (m, 2H), 8.44 (dd, $J=6.9, 1.3$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.01 (tt, $J=10.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.63-2.73 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 未观测到(NH,和 OH)。

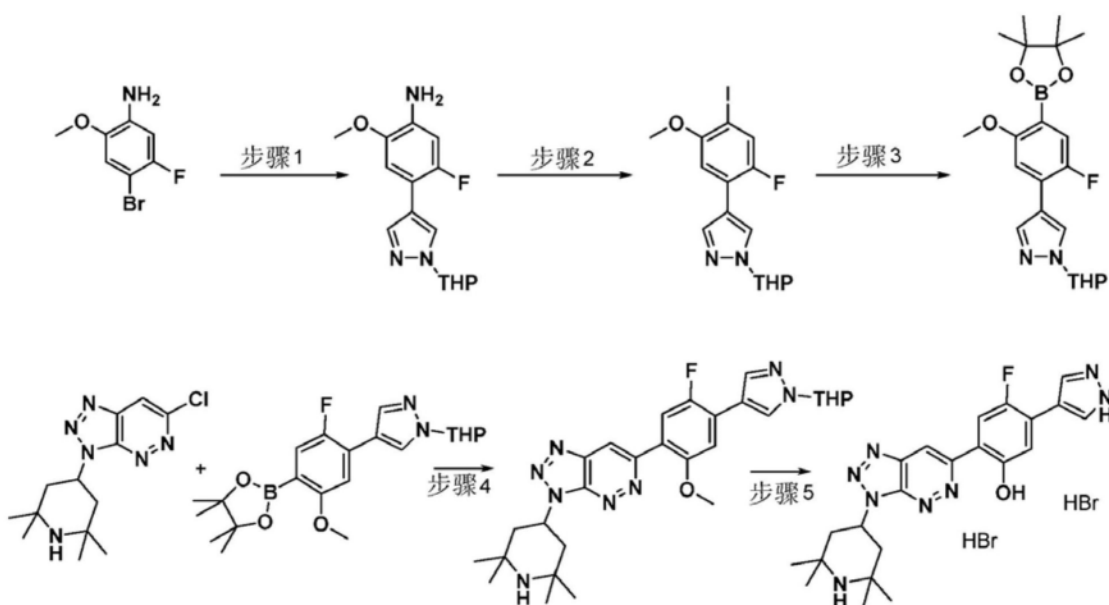
[0767]

实施例21

[0768]

化合物35的制备

[0769]



[0770] 步骤1:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入4-溴-5-氟-2-甲氧基-苯胺(1.0g, 4.5mmol)、1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(1.6g, 5.5mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(340mg, 0.45mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9g, 14mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(20mL)和水(2mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-60%EtOAc)洗脱)纯化,提供呈无色油状物的5-氟-2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯胺(1.25g, 94%)。MS m/z 292.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0771] 步骤2:在氮气流下向5-氟-2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯胺(1.25g, 4.29mmol)于THF(40mL)中的充分搅拌的悬浮液中依序添加CsI(1.67g, 6.44mmol)、I<sub>2</sub>(1.09g, 4.29mmol)、CuI(0.41g, 2.15mmol)和tBuON(1.33mL, 10.7mmol)。将反应混合物在65-70℃下剧烈搅拌6h。在冰水浴中冷却后,滤出固体。将滤液用二氯甲烷(500mL)稀释,用30%氢氧化铵水溶液(150mL)、硫代硫酸钠(300mL)、盐水洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩。通过柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-80%EtOAc)洗脱)纯化残余物,提供呈微棕色固体的4-(2-氟-4-碘-5-甲氧基-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(0.92g, 53%)。MS m/z 403.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0772] 步骤3:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入4-(2-氟-4-碘-5-甲氧基-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(0.92g, 2.23mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(171mg, 0.23mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.17g, 4.57mmol)和KOAc(0.68g, 6.85mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(10mL)并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-50%EtOAc)洗脱)纯化,提供呈透明油状物的4-(2-氟-5-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0.745g, 81%)。MS m/z 403.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0773] 步骤4:将烘干的反应管装配磁性搅拌棒且装入6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例13的步骤2中制备, 98mg, 0.33mmol)、4-(2-氟-5-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(267mg, 0.66mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mg, 0.066mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276mg, 2.0mmol)。将管用橡胶螺旋盖密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(2mL)和水(0.5mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至25%MeOH)洗脱)纯化,提供呈微棕色固体的6-(5-氟-2-甲氧基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(150mg, 42%)。MS m/z 535.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0774] 步骤5:将6-(5-氟-2-甲氧基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(80mg, 0.15mmol)溶解于二氯甲烷(2mL)中并用于二氯甲烷中的1N BBr<sub>3</sub>(0.74mL, 0.74mmol)处理。将混合物在室温下搅拌3h。添加甲醇(0.5mL)并将反应物搅拌1h。将反应物在减压下浓缩。将残余物在MeOH

中研磨,将所得固体过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤并在真空下干燥,得到呈橙色固体的4-氟-5-(1H-吡唑-4-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酚二氢溴酸盐(33mg,41%)。

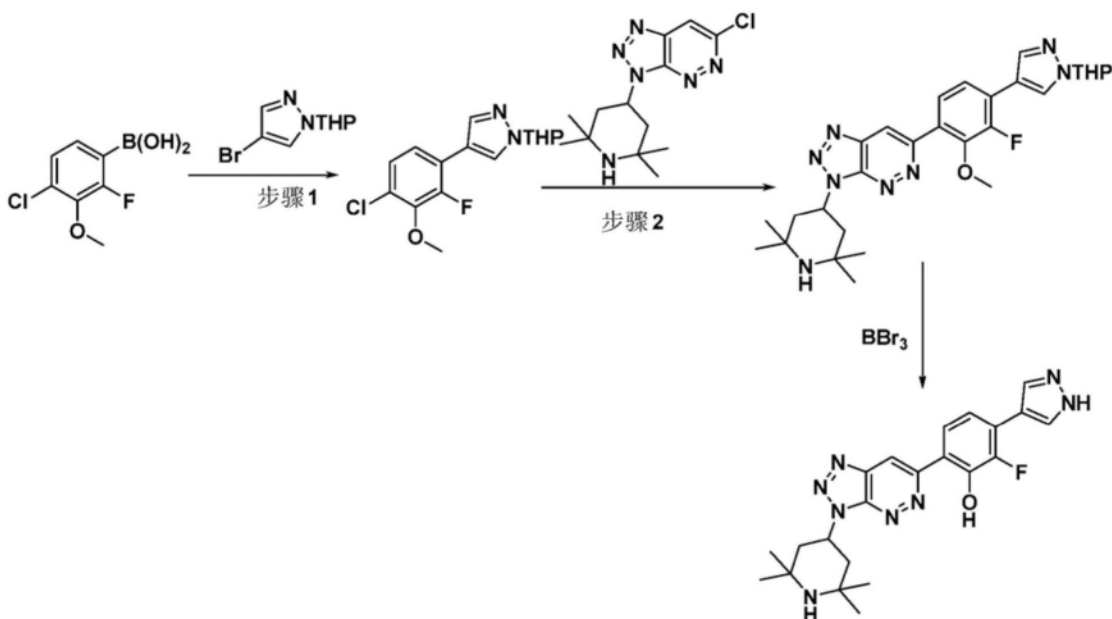
[0775] MS *m/z* 437.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.51 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92-9.03 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 2H), 8.03 (d, *J*=12.3Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 5.93 (tt, *J*=12.3, 4.8Hz, 1H), 2.53-2.63 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.52 (s, 6H); 1H未观测到(NH或OH)。

[0776] 使用以上针对实施例21所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0777] <b>83</b>	MS <i>m/z</i> 453.9 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 9.18 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.98 (tt, <i>J</i> =12.0, 4.5 Hz, 1H), 2.61-2.79 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。

[0778] 实施例22

[0779] 化合物54的制备



[0781] 步骤1:将(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)硼酸(200mg,0.98mmol)与4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(271mg,1.17mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(80.0mg,0.098mmol)合并,之后添加1,4-二噁烷(2.0mL)和含水的1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mL,1.0mmol)。将混合物在110℃下搅拌2h。然后使混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。用EtOAc萃取水层,并且将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。在硅胶上对残余物进行色谱,用0-20%于己烷中的EtOAc洗脱,得到呈灰白色固体的4-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(165.7mg,54%)。

[0782] MS *m/z* 311.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.93 (d, *J*=1.9Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.13 (dd, *J*=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=8.5, 1.3Hz, 1H), 5.37 (dd, *J*=9.0, 3.0Hz, 1H), 4.02

(d,  $J=9.8\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (td,  $J=11.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.57 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H)。

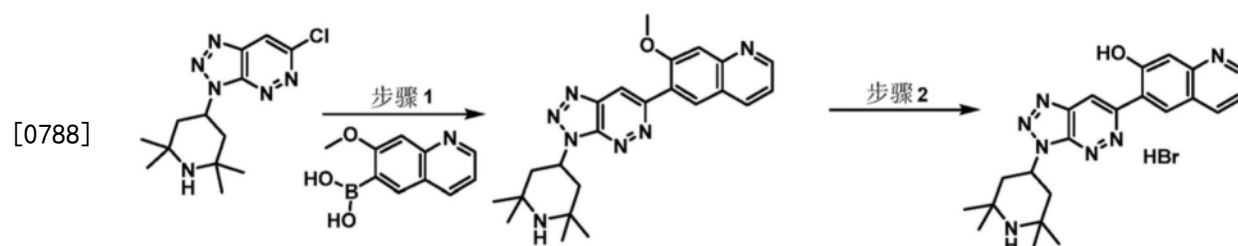
[0783] **步骤2:** 将4-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(48.0mg, 0.15mmol)与双(频哪醇基)二硼(49.0mg, 0.19mmol)、乙酸钾(45.5mg, 0.46mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(5.6mg, 0.008mmol)和1,4-二噁烷(1.0mL)合并。将混合物在120℃下搅拌24h。将混合物冷却至室温。向混合物中添加含水的1M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.5mL, 0.5mmol)、6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例13的步骤2中制备, 30.0mg, 0.102mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(4.2mg, 0.008mmol)。将混合物在90℃下搅拌6h。然后使混合物在EtOAc和 $\text{H}_2\text{O}$ 之间分配。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩。在硅胶上对残余物进行色谱, 用0-30%于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的MeOH洗脱, 得到6-[3-氟-2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(10.6mg, 20%)。MS  $m/z$  535.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0784] **步骤3:** 将6-[3-氟-2-甲氧基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(11mg, 0.02mmol)与二氯甲烷(0.5mL)和于二氯甲烷中的1N  $\text{BBr}_3$  (0.10mL, 0.10mmol)合并。将混合物在室温下搅拌5h。添加甲醇(0.5mL)并将反应物搅拌16h。将反应物在减压下浓缩。使残余物在EtOAc和饱和含水 $\text{NaHCO}_3$ 之间分配。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩。在硅胶上对材料进行色谱, 用0-30%于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的MeOH洗脱, 然后通过C18硅胶上的反相色谱(用10-100%于 $\text{H}_2\text{O}$ 中的MeCN洗脱)进一步纯化, 提供2-氟-3-(1H-吡唑-4-基)-6-[3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基]苯酚二盐酸盐(1.1mg, 11%)。

[0785] MS  $m/z$  437.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.11 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.90 (dd,  $J=8.5, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=8.2, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 5.88-5.95 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 4H), 1.71 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 2Hs未观测到(NH和OH)。

[0786] **实施例23**

[0787] 化合物81的制备



[0789] **步骤1:** 将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例13的步骤2中制备, 85mg, 0.29mmol)、(7-甲氧基-6-喹啉基)硼酸(70mg, 0.35mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(22mg, 0.029mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (811mg, 0.58mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封, 然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加二噁烷(2mL)和水(0.5mL), 并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 并用EtOAc萃取(3 $\times$ )。将合并的有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 在减压下浓缩, 并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0%至30%MeOH)洗脱)纯化残余物, 提供呈棕褐色固

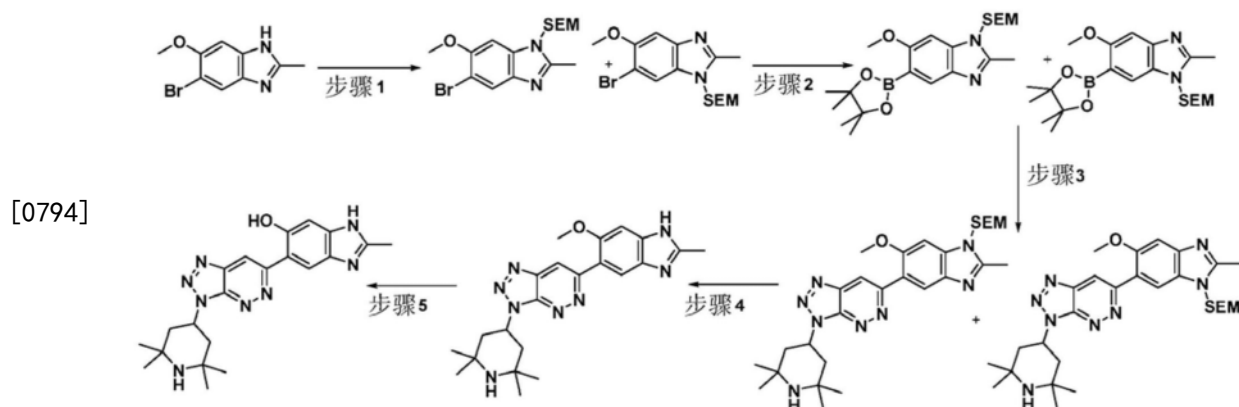
体的7-甲氧基-6-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)喹诺酮(110mg, 91%)。MS  $m/z$  418.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0790] 步骤2: 将7-甲氧基-6-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)喹诺酮(110mg, 0.26mmol)溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中并逐滴添加于二氯甲烷中的1N BBr<sub>3</sub>(1.3mL, 1.3mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。添加甲醇(5mL)并将反应物搅拌2h。将反应物在减压下浓缩, 将残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨, 并将所得沉淀通过真空过滤收集, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Et<sub>2</sub>O洗涤并干燥, 提供呈橙色固体的6-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)喹啉-7-醇氢溴酸盐(97mg, 76%)。

[0791] MS  $m/z$  404.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 9.21-9.25(m, 2H), 9.11(dd, J=5.7, 1.3Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 7.94(dd, J=8.2, 5.7Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 6.00-6.08(m, 1H), 2.60-2.80(m, 4H), 1.81(s, 6H), 1.66(s, 6H); 2Hs未观测到(NH和OH)。

[0792] 实施例24

[0793] 化合物97的制备



[0795] 步骤1: 在0℃下在N<sub>2</sub>下向5-溴-6-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(360mg, 1.5mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加60%于矿物油中的NaH(90mg, 2.25mmol)。将混合物在0℃下搅拌15min, 然后添加SEMCl(400μL, 2.25mmol)。将反应物在室温下搅拌2h并用冰水(10mL)淬灭混合物。用EtOAc(50mL×2)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(2%至5%MeOH)洗脱)纯化, 获得呈棕色油状物的5-溴-6-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑和(5-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)溴鎓的混合物(416mg, 75%)。MS  $m/z$  371[M+H]<sup>+</sup>。

[0796] 步骤2: 将5-溴-6-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑和(5-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)溴鎓(370mg, 1mmol)、B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>(280mg, 1.1mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(73mg, 0.1mmol)和KOAc(196mg, 2mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌3h。将溶液浓缩, 得到粗制6-甲氧基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑和2-(5-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-1-鎓的混合物, 其不纯化即用于下一步骤中。

[0797] 步骤3: 将以上的粗制6-甲氧基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂

环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑和2-(5-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-1-鎓(150mg,0.51mmol)、6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪(在实施例13的步骤2中制备,147mg,0.5mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(73mg,0.1mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(178mg,1.3mmol)于1,4-二噁烷-H<sub>2</sub>O(4mL,3/1,v/v)中的混合物在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌3h。将溶液浓缩并通过硅胶上的柱色谱(用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH梯度(0%至5%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈棕色油状物的6-(6-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪和6-(5-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪的混合物(220mg,79%)。MS m/z 551[M+H]<sup>+</sup>。

[0798] 步骤4:向6-(6-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪和6-(5-甲氧基-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪(220mg,0.4mmol)的混合物于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的溶液中添加TFA(912mg,8mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩,得到粗制6-(6-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪(151mg,90%),其不进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z 421[M+H]<sup>+</sup>。

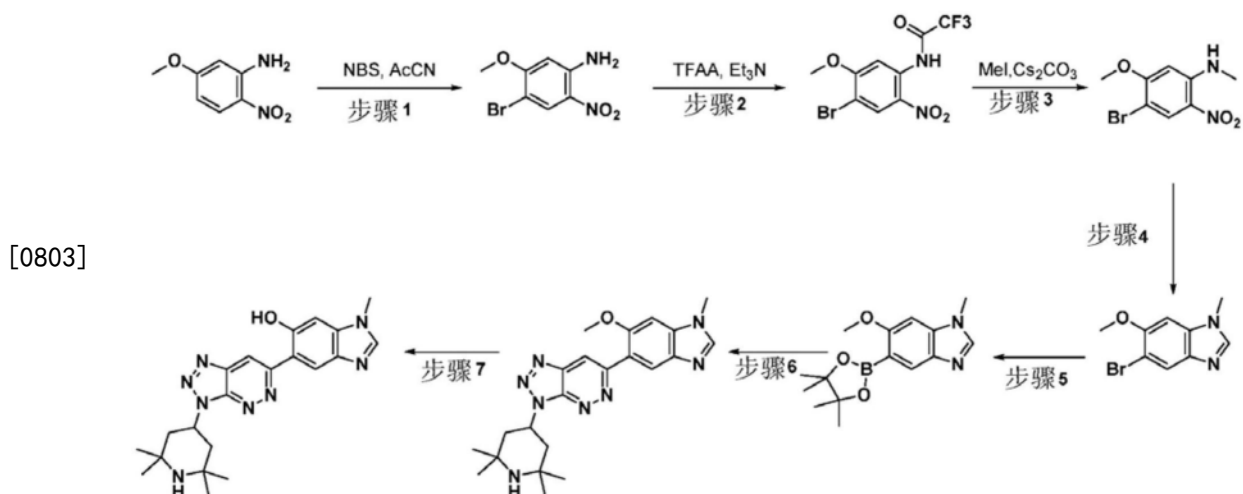
[0799] 步骤5:向6-(6-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪(150mg,0.36mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中的溶液中添加于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1.0M BBr<sub>3</sub>(3mL,3mmol)。将反应物在室温下搅拌16h,然后用MeOH(5mL)淬灭并浓缩。将残余物溶解于MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)中,过滤,浓缩并通过制备型-HPLC纯化,获得呈黄色固体的2-甲基-5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(30mg,21%)。

[0800] MS m/z 407.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.00(s,1H),8.11(s,1H),7.09(s,1H),5.83-5.79(m,1H),2.58(s,3H),2.39-2.24(m,4H),2.18(s,1H),1.50(s,6H),1.35(s,6H); 2Hs未观测到(NH和OH)。

[0801] 实施例25

[0802] 化合物92的制备





[0804] 步骤1:将5-甲氧基-2-硝基苯胺(7.2g, 43mmol)和NBS(7.5g, 43mmol)溶解于乙腈(70mL)中并冷却至0℃。然后将TFA(3.2mL, 43mmol)逐滴添加至混合物中。去除冰-浴并将反应物在室温下搅拌4h。添加水(100mL)并通过添加2.5M NaOH将pH调整至8。使所形成的沉淀从甲醇重结晶,得到呈黄色固体的4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯胺(9.65g, 82%)。MS  $m/z$  247, 249[M+H]<sup>+</sup>

[0805] 步骤2:在0℃下向4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯胺(4.92g, 20mmol)和TEA(5.6mL, 40mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中的溶液中添加TFAA(5.6mL, 40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将溶液浓缩,得到粗制中间体,将其通过硅胶上的柱色谱(用EtOAc/己烷梯度(4%至10%EtOAc)洗脱)纯化,获得呈黄色固体的N-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(4.5g, 66%)。MS  $m/z$  343, 345[M+H]<sup>+</sup>。

[0806] 步骤3:向N-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(3.42g, 10mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.78g, 3mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加MeI(3.8mL, 25mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加1M NaOH(10mL)并将反应物再搅拌1h。使混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。将有机层用盐水洗涤并浓缩,得到不进一步纯化呈黄色油状物的4-溴-5-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺(2.34g, 90%)。MS  $m/z$  261, 263[M+H]<sup>+</sup>。

[0807] 步骤4:将4-溴-5-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺(2.0g, 7.7mmol)和Fe(4.3g, 77mmol)于甲酸(20mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物用MeOH(100mL)稀释。将滤液浓缩,然后在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。将有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(1.63g, 88%),其不进一步纯化即用于下一步骤。

[0808] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.97(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.83(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.81(s, 3H)。

[0809] 步骤5:将5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(240mg, 1mmol)、B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>(280mg, 1.1mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(73mg, 0.1mmol)和KOAc(196mg, 2mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌3小时。将溶液通过硅藻土过滤并浓缩,得到粗制6-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑,其不纯化即用于进一步步骤。MS  $m/z$  289[M+H]<sup>+</sup>。

[0810] 步骤6:将以上的粗制6-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑、6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并

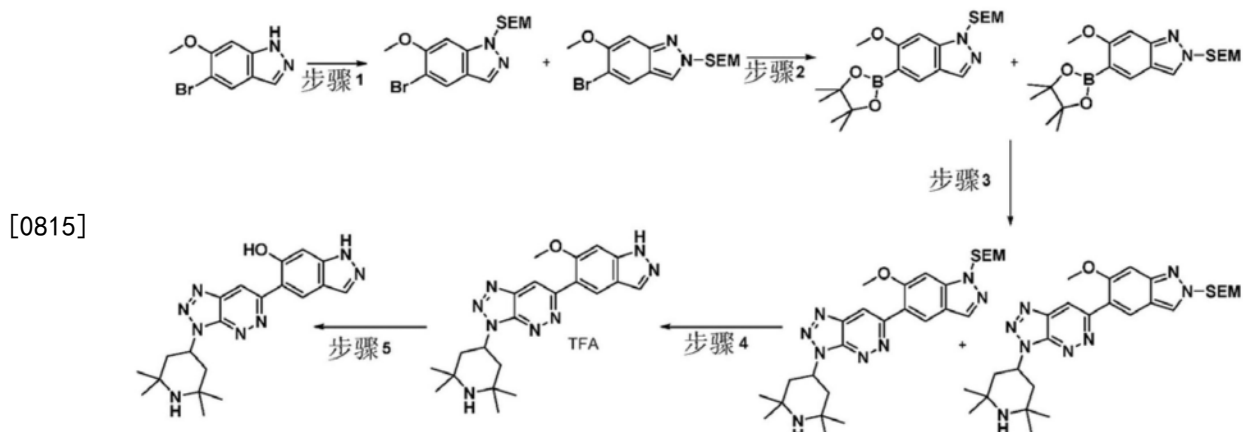
[4,5-c]呋嗪(在实施例13的步骤2中制备,200mg,0.68mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(50mg,0.068mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(188mg,1.36mmol)于1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下搅拌3h。将溶液浓缩并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至5%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈棕色油状物的6-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]呋嗪(228mg,80%)。MS m/z 421[M+H]<sup>+</sup>。

[0811] 步骤7:向6-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]呋嗪(100mg,0.24mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中的溶液中添加于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1M BBr<sub>3</sub>(3mL,3mmol)。将反应物在室温下搅拌16h。将反应物用MeOH(5mL)淬灭并浓缩。将残余物溶解于MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)中,过滤并浓缩并且通过制备型-TLC(用CH<sub>2</sub>Cl/30%MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化,获得呈黄色固体的1-甲基-5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]呋嗪-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(48mg,50%)。

[0812] MS m/z 407.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.95(s,1H),8.30(s,1H),7.92(s,1H),7.41(s,2H),7.11(s,1H),5.74(tt,J=11.0,5.5Hz,1H),3.87(s,3H),2.10-2.39(m,4H),1.48(s,6H),1.33(s,6H)。

[0813] 实施例26

[0814] 化合物94的制备



[0816] 步骤1:在0°C下在N<sub>2</sub>下向5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑(250mg,1.1mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加60%于矿物油中的NaH(66mg,1.65mmol)。将混合物在0°C下搅拌15min,然后添加SEMC1(300μL,1.65mmol)。将反应物在室温下搅拌2h,然后用冰水(10mL)淬灭。用EtOAc(50mL×2)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到粗制残余物,将其通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至3%MeOH)洗脱)纯化,得到呈棕色油状物的5-溴-6-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑和5-溴-6-甲氧基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑的混合物(315mg,80%)。MS m/z 357,359[M+H]<sup>+</sup>。

[0817] 步骤2:将5-溴-6-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑和5-溴-6-甲氧基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑(300mg,0.84mmol)、B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>(235mg,0.924mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(61mg,0.084mmol)和KOAc(165mg,1.68mmol)于1,

4-二噁烷(5mL)中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下搅拌3h。将溶液浓缩,得到6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑和6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑的粗制混合物,其不进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>。

[0818] 步骤3: 将6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑和6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑、6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例13的步骤2中制备, 170mg, 0.58mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(42mg, 0.058mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(199mg, 1.45mmol)于1,4-二噁烷-H<sub>2</sub>O(4mL)中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下搅拌3h。将溶液浓缩并通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0%至3%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈棕色油状物的6-(6-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪和6-(6-甲氧基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪的混合物(217mg, 70%)。MS m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>。

[0819] 步骤4: 向6-(6-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪和6-(6-甲氧基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(217mg, 0.4mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的溶液中添加TFA(912mg, 8mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩,得到粗制6-(6-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪三氟乙酸盐(150mg, 90%),其不进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>。

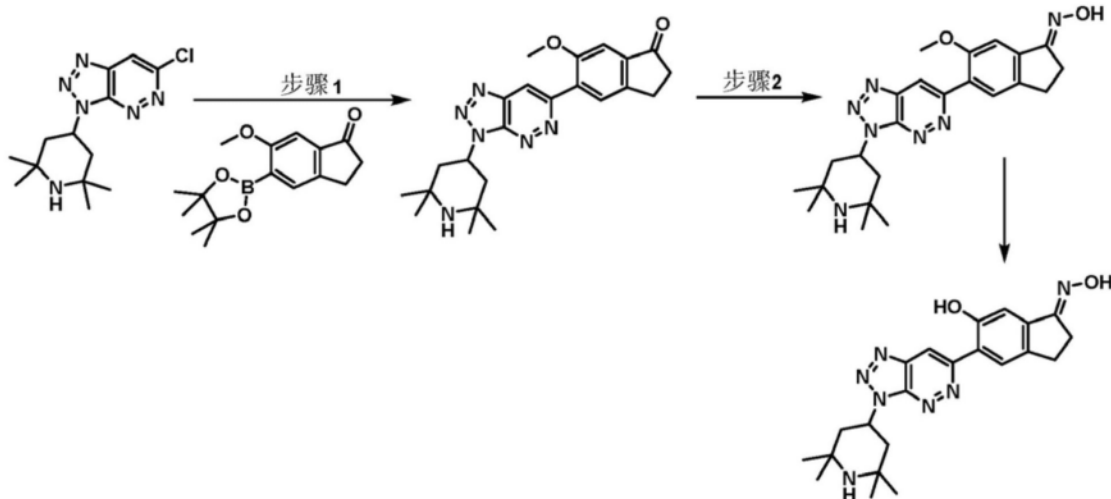
[0820] 步骤5: 向6-(6-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(150mg, 0.37mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中的溶液中添加于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1M BBr<sub>3</sub>(3mL, 3mmol)。将反应物在室温下搅拌16h。将反应物用MeOH(5mL)淬灭并浓缩。将残余物溶解于MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)中,过滤并浓缩,得到粗制产物,将其通过制备型-TLC(用CH<sub>2</sub>Cl/30%MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化,获得呈黄色固体的5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-6-醇(70mg, 48%)。

[0821] MS m/z 393.8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.79(br s, 1H), 11.00(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.06(s, 1H), 5.58-5.87(m, 1H), 2.17-2.35(m, 4H), 1.43(s, 6H), 1.26(s, 6H); 1H未观测到(NH)。

[0822] 实施例27

[0823] 化合物82的制备

[0824]



[0825] 步骤1:将6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.04g, 3.6mmol)、6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪(在实施例13的步骤2中制备, 882mg, 3mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(220mg, 0.3mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(828mg, 6mmol)于1,4-二噁烷(12mL)和水(3mL)中的混合物在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌3h。将溶液浓缩并通过硅胶柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0至5% MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈橙黄色固体的6-甲氧基-5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1g, 79%)。

[0826] MS m/z 421[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ8.75(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.40(d, J=5.0Hz, 1H),

[0827] 5.85-5.67(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.26-3.13(m, 2H), 2.88-2.72(m, 2H), 2.28(d, J=7.3Hz, 4H), 1.27(d, J=21.2Hz, 12H)。

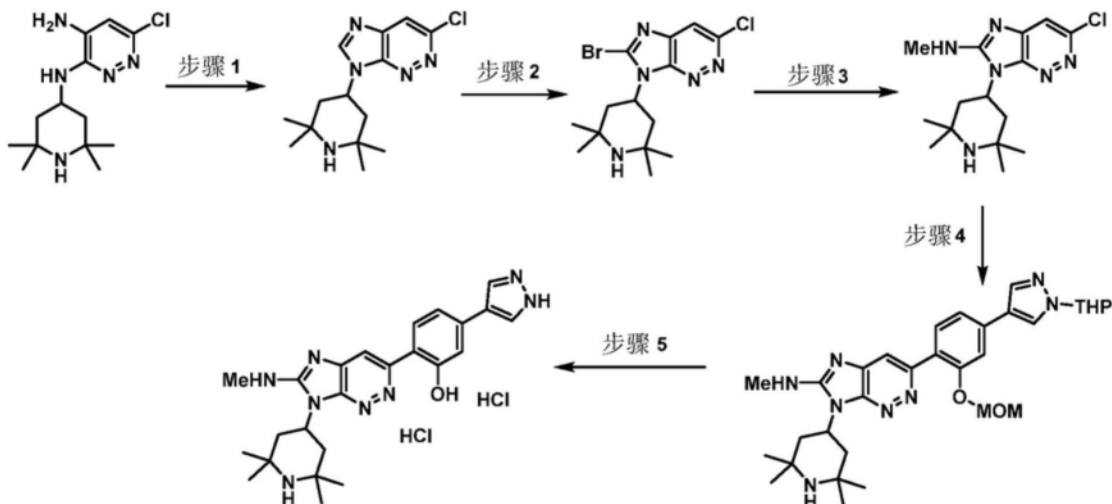
[0828] 步骤2:将6-甲氧基-5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(210mg, 0.5mmol)、NH<sub>2</sub>OH·HCl(69mg, 1mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.17mL, 1.25mmol)于EtOH(4mL)中的混合物在90℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温。将沉淀通过过滤收集,用Et<sub>2</sub>O洗涤并干燥,提供呈白色固体的6-甲氧基-5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮肟(174mg, 80%)。MS m/z 436[M+H]<sup>+</sup>;

[0829] 步骤3:向6-甲氧基-5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮肟(66mg, 0.15mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中的溶液中添加于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1M BBr<sub>3</sub>(2mL, 2mmol)。将反应物在室温下搅拌16h,然后用MeOH(5mL)淬灭并浓缩。将残余物溶解于MeOH(具有2.5% NH<sub>4</sub>OH)中,过滤,浓缩,然后通过制备型-HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-羟基-5-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮肟(33mg, 52%)。

[0830] MS m/z 421.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:10.93-11.19(m, 2H), 9.02(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.22(s, 1H), 5.67(tt, J=12.3, 3.4Hz, 1H), 2.91-3.08(m, 2H), 2.74-2.91(m, 2H), 2.20(dd, J=12.1, 3.3Hz, 2H), 2.11(t, J=12.3Hz, 2H), 1.35(s, 6H), 1.18(s, 6H); <sup>1</sup>H未观测到(NH或OH)。

[0831] 实施例28

## [0832] 化合物42的制备



[0834] **步骤1:**将6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪-3,4-二胺(在实施例13的步骤1中制备,200mg,0.35mmol)于原甲酸三乙酯(8mL)和4N HCl水溶液(1滴)中的混合物在100℃下搅拌24h。将粗制反应混合物用MeOH稀释以得到透明溶液并浓缩。通过硅胶柱色谱(用MeOH(2.5%NH<sub>4</sub>OH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0至20%MeOH/NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化残余物,得到呈透明油状物的3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪(144mg,70%),其在高真空下固化。MS m/z 294.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0835] **步骤2:**向3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪(95mg,0.32mmol)于CHCl<sub>3</sub>(0.5mL)和MeOH(0.5mL)中的悬浮液中添加N-溴琥珀酰亚胺(178mg,0.98mmol)。将反应物在70℃下加热48h。在减压下去除溶剂并通过硅胶柱色谱(用MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0至10%MeOH/NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的6-溴-3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪(80mg,66%)。

[0836] **步骤3:**向6-溴-3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪(25mg,0.07mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中添加于MeOH中的8M甲胺(63μL,0.5mmol)。在50℃下搅拌反应物直至获得起始材料的完全转化。将反应物浓缩并通过硅胶柱色谱(用MeOH(具有2.5%NH<sub>4</sub>OH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0至30%MeOH/NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化,得到呈透明固体的3-氯-N-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪-6-胺(20mg,65%)。MS m/z 323.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0837] **步骤4:**将3-氯-N-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪-6-胺(20mg,0.062mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(3.3mg,0.004mmol)和4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,32mg,0.077mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物用氩气吹扫10min。然后添加碳酸钾(15mg,0.11mmol)于水(0.2mL)中的溶液并将反应混合物加热至90℃保持3h。将反应物用EtOAc稀释并通过小硅藻土垫(用20%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤)过滤。将有机溶液浓缩并通过硅胶柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化,得到呈浅棕色固体的3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]噻嗪-6-胺(17mg,68%)。MS m/z 575.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0838] 步骤5:向3-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)苯基]-N-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺(17mg,0.03mmol)中添加于二噁烷中的4N HCl(1mL,4mmol)。将反应物搅拌4h,然后过滤以收集固体沉淀。将固体进一步用二乙醚洗涤并干燥,提供呈黄色固体的2-[6-(甲基氨基)-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚二盐酸盐(12.6mg,60%)。

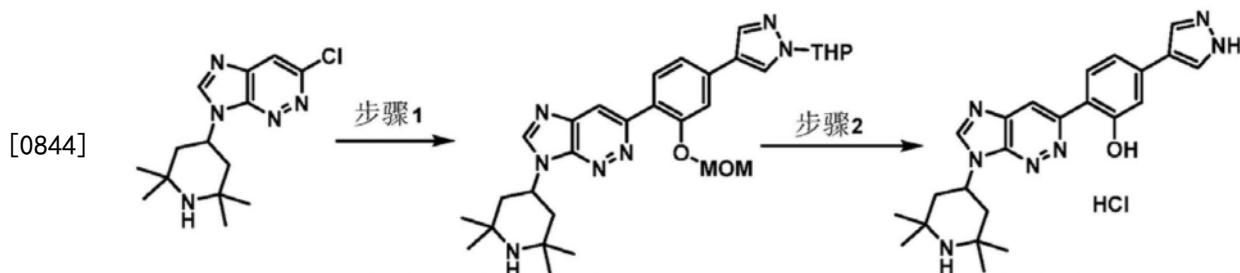
[0839] MS  $m/z$  447.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.79 (s, 1H), 8.50-8.62 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.26-5.41 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.32-2.49 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 4Hs未观测到(3NHs和OH)。

[0840] 使用以上针对实施例28所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
9	MS $m/z$ 434.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.15 (br s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 2.71 (t, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.18 (dd, $J=13.6, 3.5$ Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.58 (s, 6H); 4 Hs 未观测到(2 OH 和 2 NH)。
[0841] 40	MS $m/z$ 448.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.40-5.51 (m, 1H), 4.79 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 4H), 1.73 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。
49	MS $m/z$ 461.9 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.78 (s, 1H), 8.28-8.36 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.25-5.41 (m, 1H), 4.11-4.15 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.38-1.41 (t, $J=6.0$ Hz, 3H); 4 Hs 未观测到(3 NHs 和 OH)。

[0842] 实施例29

[0843] 化合物3的制备



[0845] 步骤1:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(在实施例29的步骤1中制备,60mg,0.15mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(25mg,0.015mmol)和4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,75mg,0.15mmol)和 $Na_2CO_3$ (46mg,0.45mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3 $\times$ )。添加1,4-二噁烷(3mL)和水(0.4mL),并将反应物加热至90 $^{\circ}C$ 保持16h。将反应物冷却至

室温,用水(2mL)稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化,提供呈黄色固体的3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(60mg,75%)。MS *m/z* 546.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0846] 步骤2:将3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(35mg,0.05mmol)溶解于1mL甲醇中。添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(500μL,2mmol)并将反应物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩,用20%MeOH/醚研磨,并将沉淀过滤,并且干燥,提供5-(1H-吡唑-4-基)-2-(7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚(25mg,86%)。

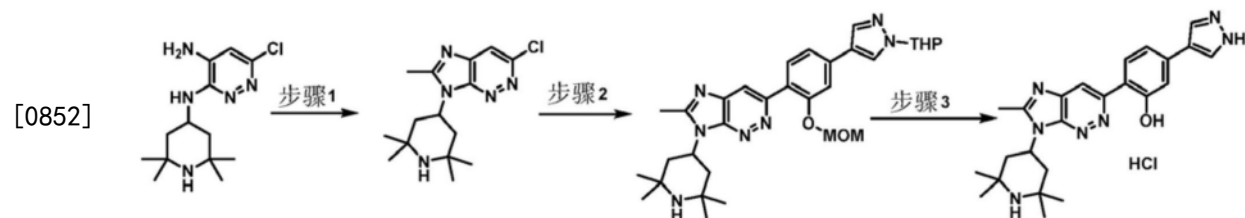
[0847] MS *m/z* 418.1[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 9.19(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.15(s, 2H), 7.86(d, J=8.2Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.32(d, J=1.6Hz, 1H), 5.39-5.58(m, 1H), 2.68(t, J=13.9Hz, 2H), 2.48(dd, J=13.9, 3.5Hz, 2H), 1.72(s, 6H), 1.63(s, 6H); 3Hs 未观测到(OH和2NHs)。

[0848] 使用以上针对实施例29所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
[0849] 4	MS <i>m/z</i> 438.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(甲醇-d <sub>4</sub> ) δ: 9.29(s, 1H), 8.74(d, J=0.9 Hz, 1H), 8.41(d, J=1.3 Hz, 2H), 7.84-7.95(m, 2H), 5.44-5.65(m, 1H), 2.73(t, J=13.9 Hz, 2H), 2.51(dd, J=13.9, 3.2 Hz, 2H), 1.74(s, 6H), 1.65(s, 6H); 2 Hs 未观测到(2 NHs)。

[0850] 实施例30

[0851] 化合物5的制备



[0853] 步骤1:将6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]哒嗪-3,4-二胺(在实施例13的步骤1中制备,180mg,0.63mmol)于原乙酸三乙酯(4mL)和HCOOH(0.2mL)中的混合物在100℃下搅拌24h。然后将反应物冷却至室温并将沉淀通过过滤收集并且在真空下干燥,得到3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]哒嗪(112mg,56%)。MS *m/z* 308.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0854] 步骤2:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入3-氯-6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]哒嗪(50mg,0.14mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(25mg,0.015mmol)、4-[3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,75mg,0.15mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46mg,0.45mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(1mL)和水(0.25mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取三次。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  梯度 (0-20% MeOH) 洗脱) 纯化, 提供呈黄色固体的 3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (60mg, 66%)。MS  $m/z$  560.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0855] 步骤3: 向 3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (45mg, 0.05mmol) 于 1mL 甲醇中的溶液中添加于 1,4-二噁烷中的 4N HCl (500 $\mu\text{L}$ , 2mmol)。将反应物在室温下搅拌 2h。将反应物浓缩, 将残余物在 20% MeOH/醚中研磨, 并且将沉淀过滤并干燥, 提供呈黄色固体的 2-(6-甲基-7-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯酚盐酸盐 (30mg, 88%)。

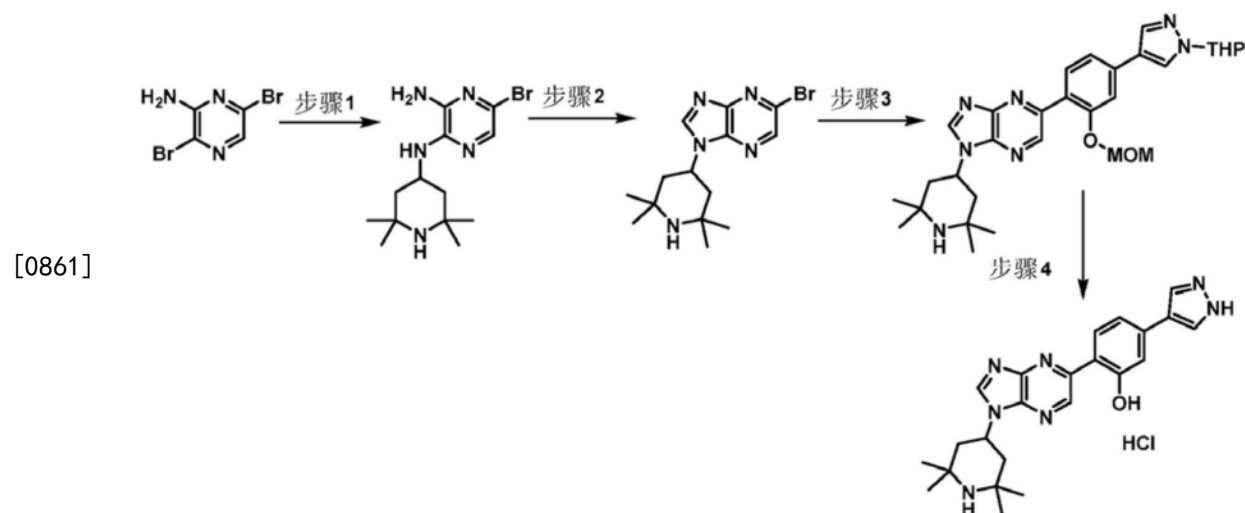
[0856] MS  $m/z$  432.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.74 (s, 1H), 8.31-8.44 (m, 2H), 7.79 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (dd,  $J=8.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (s, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.96 (t,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3Hs 未观测到 (OH 和 2NHs)。

[0857] 使用以上针对实施例30所述的程序, 通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物, 获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化合物	数据
[0858] <b>6</b>	MS $m/z$ 452.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.90 (dd, $J=11.3, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (dd, $J=10.7, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 5.09-5.22 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (t, $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 2.37 (dd, $J=13.6, 3.8\text{Hz}$ , 2H), 1.72 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs 未观测到 (2 NHs)。

[0859] 实施例31

[0860] 化合物1的制备



[0862] 步骤1: 向 3,6-二溴吡嗪-2-胺 (504mg, 2mmol) 和 2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺 (0.35mL, 2mmol) 于 EtOH (2mL) 中的溶液中添加 DIEA (0.38mL, 2mmol)。将反应混合物在 180°C 下微波辐照 3.5h。将反应混合物冷却并浓缩。通过硅胶柱色谱 (用 MeOH (2.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  梯度 (0-30% MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 洗脱) 纯化残余物, 提供 5-溴-N2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) 吡



嗪-2,3-二胺(0.35g,54%)。MS  $m/z$  328.0,330.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0863] 步骤-2:将5-溴-N2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)吡嗪-2,3-二胺(0.18mg,0.54mmol)溶解于甲酸(0.36mL)中并将所得溶液加热至100℃保持3h。将溶液浓缩,得到粗制5-溴-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪(0.18g,97%)。MS  $m/z$  338.1,340.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0864] 步骤-3:将烘干的烧瓶装配磁性搅拌棒且装入5-溴-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪(50mg,0.15mmol)、4-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(在实施例1的步骤7中制备,62mg,0.15mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(25mg,0.015mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46mg,0.45mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封,然后抽真空并用氩气回填(重复总共3×)。添加1,4-二噁烷(3mL)、水(0.4mL),并将反应物加热至90℃保持16h。将反应物冷却至室温,用水(2mL)稀释,并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-20%MeOH)洗脱)纯化,提供呈黄色固体的5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪(60mg,75%)。MS  $m/z$  546.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0865] 步骤-4:将5-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪(30mg,0.05mmol)溶解于甲醇(1mL)中,然后添加于1,4-二噁烷中的4N HCl(500μL,2mmol)并将反应在室温下搅拌2h。将反应物浓缩,用20%MeOH/醚研磨,并且将沉淀过滤并干燥,提供呈黄色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯酚盐酸盐(22mg,86%)。

[0866] MS  $m/z$  418.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:9.29(s,1H),8.96-9.07(m,1H),8.32(s,2H),8.08-8.15(m,1H),7.21-7.39(m,2H),5.29-5.44(m,1H),2.59-2.72(m,2H),2.39-2.49(m,2H),1.70(s,6H),1.59(s,6H);3Hs未观测到(OH和2NHs)。

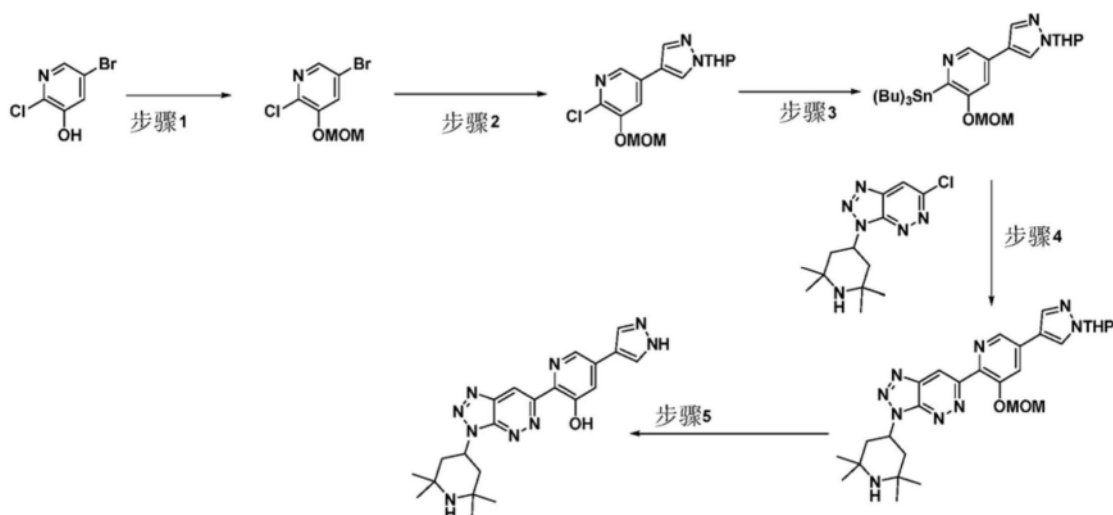
[0867] 使用以上针对实施例31所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

	化 合 物	数 据
[0868]	<b>2</b>	MS $m/z$ 438.4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (甲醇-d <sub>4</sub> ) δ: 9.33 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 2H), 7.97 (dd, <i>J</i> =11.7, 6.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> =12.0, 6.3 Hz, 1H), 5.39-5.49 (m, 1H), 2.67 (t, <i>J</i> =13.9 Hz, 2H), 2.46 (dd, <i>J</i> =13.9, 3.5 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.61 (s, 6H)。2 Hs 未观测到(2 NHs)。

[0869] 实施例32

[0870] 化合物140的制备

[0871]



[0872] 步骤1:向5-溴-2-氯-吡啶-3-醇 (5g, 23.9mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加氢化钠 (1.2g, 30mmol, 60质量%, 于矿物油中), 并将反应混合物在室温下搅拌30min。添加MOMCl (2.2mL, 29.1mmol) 并将反应物再搅拌1小时。将反应物用水淬灭并在EtOAc和水之间分配。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱 (用EtOAc/己烷梯度 (0-25% EtOAc) 洗脱) 纯化粗制产物, 得到呈白色固体的5-溴-2-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶 (4.8g)。

[0873] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.14 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55 (s, 3H)。

[0874] 步骤2:用氩气吹扫5-溴-2-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶 (1g, 3.96mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (1.5g, 5.40mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷络合物 (0.33g, 0.40mmol) 和乙酸钾 (1.3g, 13mmol) 的混合物。添加1,4-二噁烷 (12mL) 和水 (3mL) 并将反应混合物加热至90℃保持2h。将反应物冷却至室温并通过硅藻土过滤, 并且用MeOH洗涤。将有机层浓缩并在硅胶上对残余物进行色谱, 用EtOAc/己烷梯度 (0-50% EtOAc) 洗脱, 得到2-氯-3-(甲氧基甲氧基)-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)吡啶 (1.2g, 93%)。

[0875] MS m/z 324.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.42 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.74 (td, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.03-2.18 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 3H)。

[0876] 步骤3:向微波小瓶中添加2-氯-3-(甲氧基甲氧基)-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)吡啶 (110mg, 0.34mmol)、三丁基(三丁基甲锡烷基)锡烷 (410mg, 0.71mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (40mg, 0.03mmol) 和氯化锂 (90mg, 2.0mmol)。将混合物用氩气吹扫。添加1,4-二噁烷 (2mL), 并将反应物在微波中在150℃下加热1.5h。将反应物冷却至室温并通过硅藻土过滤, 并且用MeOH洗涤。将有机层浓缩并使用硅胶柱色谱 (用EtOAc/己烷梯度 (0-50% EtOAc) 洗脱) 纯化残余物, 得到3-(甲氧基甲氧基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (106mg, 55%)。

[0877] MS m/z 580.6 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.38-5.45 (m, 1H), 4.03 (br d, J=11.6Hz, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.26-1.40 (m, 18H), 1.11-1.18 (m, 6H), 0.90 (t, J=7.3Hz, 9H)。

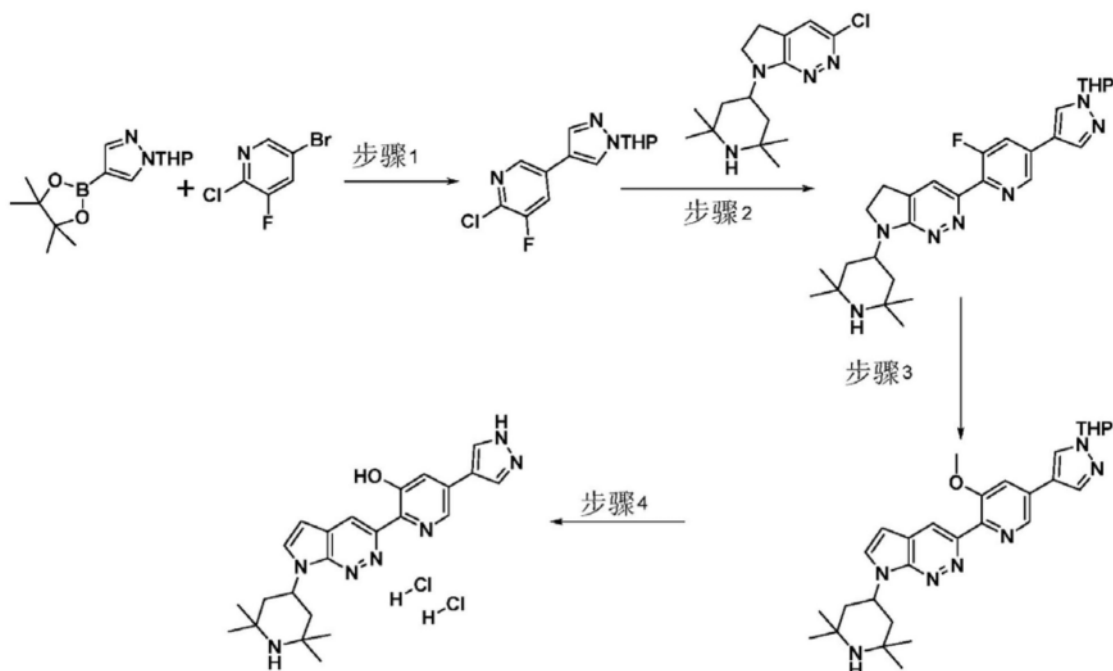
[0878] **步骤4:**向微波小瓶中添加3-(甲氧基甲氧基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(0.11g,0.19mmol)、6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪(300mg,0.10mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(12mg,0.01mmol)和1,4-二噁烷(2mL)。将混合物用氩气吹洗并在微波中在150℃下加热1.5h。去除溶剂,并通过硅胶色谱(使用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-15%MeOH))纯化粗制混合物,得到含微量杂质的6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(0.04g,72%)。MS m/z 548.6[M+H]<sup>+</sup>。将化合物不另外纯化即用于下一步骤中。

[0879] **步骤5:**向6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N-甲基-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(0.02g,0.04mmol)于MeOH(0.5mL)中的溶液中添加于二噁烷中的4.0M HCl(1mL)。将混合物在室温下搅拌1h。去除溶剂,并通过硅胶色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-15%MeOH)洗脱)纯化粗制混合物,得到呈黄色固体的5-(1H-吡唑-4-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)吡啶-3-醇(7mg)。

[0880] MS m/z 420.5[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:9.13-9.20(m,1H), 8.48(s,1H), 8.17(d, J=8.9Hz,1H), 7.56(m,2H), 5.97(dt, J=11.1,5.5Hz,1H), 2.65-2.75(m,4H), 1.77-1.80(m,6H), 1.64(s,6H); 3Hs未观测到(10H和2NH)。

[0881] **实施例33**

[0882] **化合物136的制备**



[0884] **步骤1:**将1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(5.57g,20.0mmol)、5-溴-2-氯-3-氟-吡啶(4.01g,19.05mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(二氯钯(II))(493.4mg,0.60mmol)、1,4-二噁烷(20.0mL)和含水碳酸钾(2.0M,12.0mL)合并,用氩气吹扫并在80℃下搅拌3h。将反应物浓缩,并通过硅胶色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-60%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到2-氯-3-氟-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)吡啶(3.89g,73%)。MS m/z 282.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0885] 步骤2:将氯化镍(II) (484.4mg, 2.04mmol)、三苯基膦(2.14g, 8.14mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(11.0mL)合并,用氩气脱气,然后在50℃下搅拌45min。添加2-氯-3-氟-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)吡啶(286.7mg, 1.02mmol)和3-氯-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-c]哒嗪(300.0mg, 1.02mmol),将反应物用氩气脱气,然后在50℃下搅拌16h。使将反应物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、MeOH、盐水和含水氢氧化铵(30%) (大约9:1:5:5)之间分配。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9:1)萃取两次并将合并的有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后过滤并浓缩。通过硅胶色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-30%MeOH,具有2.5%v/v 30%含水氢氧化铵添加剂)洗脱)纯化残余物,得到3-[3-氟-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-2-吡啶基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-c]哒嗪(735.0mg, 19%)。MS m/z 506.4[M+H]<sup>+</sup>。

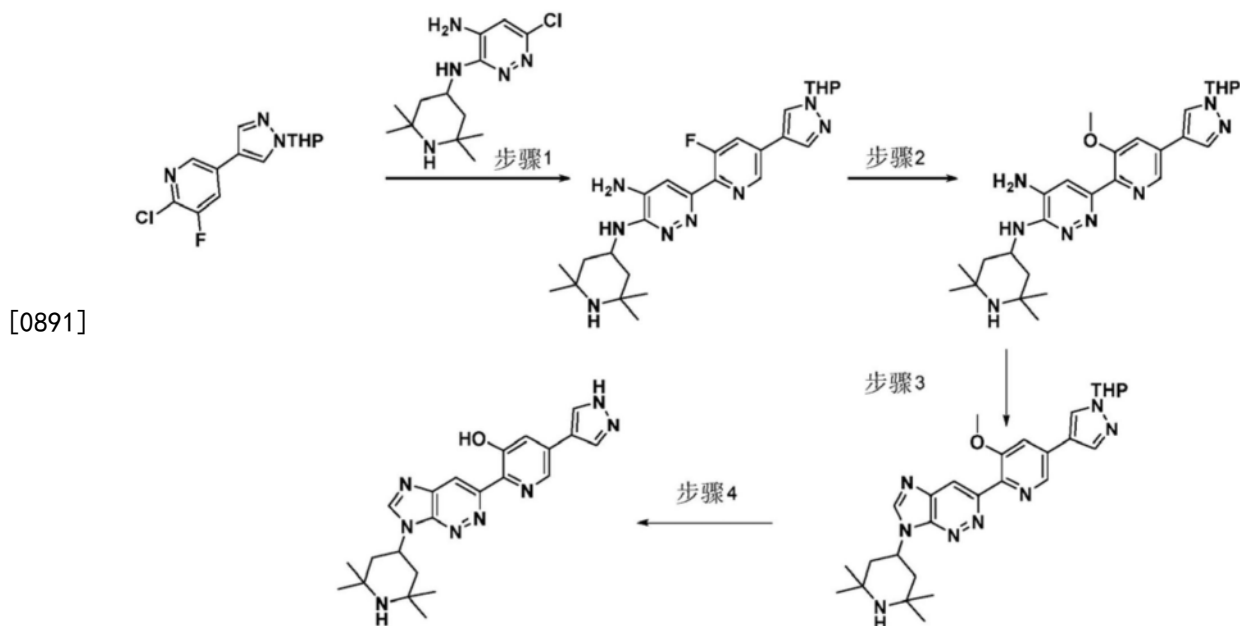
[0886] 步骤3:将3-[3-氟-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-2-吡啶基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-c]哒嗪(413.7mg, 0.82mmol)溶解于甲醇的甲醇钠(25wt%, 15.0mL)中并在50℃下搅拌3h。使反应物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和H<sub>2</sub>O之间分配,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水层并且将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物与于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.0mL)中的二氧化锰(活化的, 3.56g, 41.11mmol)中合并并且在密封管中在50℃下搅拌16h。将反应物通过硅藻土过滤并用最少的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>冲洗。将滤液与二氧化锰(活化的, 3.7g, 42.5mmol)合并并且在密封管中在60℃下搅拌24h。将反应物通过硅藻土过滤,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH冲洗,并将滤液浓缩。通过硅胶色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-100%MeOH,具有2.5%v/v 30%含水氢氧化铵添加剂)洗脱)纯化残余物,得到3-[3-甲氧基-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-2-吡啶基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-c]哒嗪(47.3mg, 11%)。MS m/z 516.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0887] 步骤4:将3-[3-甲氧基-5-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-2-吡啶基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-c]哒嗪(47.3mg, 0.09mmol)和三溴化硼(1.0M于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.0mL, 2.0mmol)合并并且在室温下在氩气下搅拌20h。将反应物反向淬灭至MeOH中并浓缩。在反相C18柱上对残余物进行色谱,用0-100%于H<sub>2</sub>O中的CH<sub>3</sub>CN(0.1%v/v TFA添加剂)梯度洗脱,得到5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇二盐酸盐(33.6mg, 75%)。

[0888] MS m/z 418.4[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 9.53(s, 1H), 8.79(d, J=1.8Hz, 1H), 8.71(d, J=3.1Hz, 1H), 8.67(br s, 2H), 7.86(s, 1H), 7.20(d, J=3.4Hz, 1H), 5.57(tt, J=13.1, 2.8Hz, 1H), 2.61(t, J=13.1Hz, 2H), 2.42(dd, J=13.4, 2.7Hz, 2H), 1.74(s, 6H), 5.55(s, 6H), 3Hs未观测到(2NHs和OH)。

[0889] 实施例34

[0890] 化合物141的制备



[0892] 步骤1:将氯化镍(II)六水合物(515.8mg, 10.6mmol)、三苯基膦(11.1g, 42.3mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(52.5mL)合并,用氩气脱气,然后在50℃下搅拌45min。添加2-氯-3-氟-5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)吡啶(1.49g, 5.3mmol)和6-氯-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑-3,4-二胺(1.5g, 5.3mmol),将反应物用氩气脱气,并在50℃下搅拌16h。使将反应物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、MeOH、盐水和含水氢氧化铵(30%) (大约9:1:5:5)之间分配。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9:1)萃取两次并将合并的有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。在反相C18柱上对残余物进行色谱,用0-100%于H<sub>2</sub>O中的CH<sub>3</sub>CN洗脱,得到6-[3-氟-5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-2-吡啶基]-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑-3,4-二胺(540.0mg, 21%)。MS m/z 495.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0893] 步骤2:将6-[3-氟-5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-2-吡啶基]-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑-3,4-二胺(102.0mg, 0.21mmol)溶解于甲醇的甲醇钠(25wt%, 4.0mL)中并在50℃下搅拌2h。使反应物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和H<sub>2</sub>O之间分配,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水层并且将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱(用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-100%MeOH,具有2.5%v/v 30%含水氢氧化铵添加剂)洗脱)纯化残余物,得到6-[3-甲氧基-5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-2-吡啶基]-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑-3,4-二胺(48.1mg, 46%)。MS m/z 507.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0894] 步骤3:将6-[3-甲氧基-5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-2-吡啶基]-N3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑-3,4-二胺(48.1mg, 0.095mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)和Bredereck's试剂(0.2mL, 0.99mmol)合并并且在100℃下搅拌20min。将反应物浓缩至干燥。使残余物在盐水和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>之间分配,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水层。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到3-[3-甲氧基-5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-2-吡啶基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]咪唑(50.9mg, 104%)。MS m/z 517.3[M+H]<sup>+</sup>。

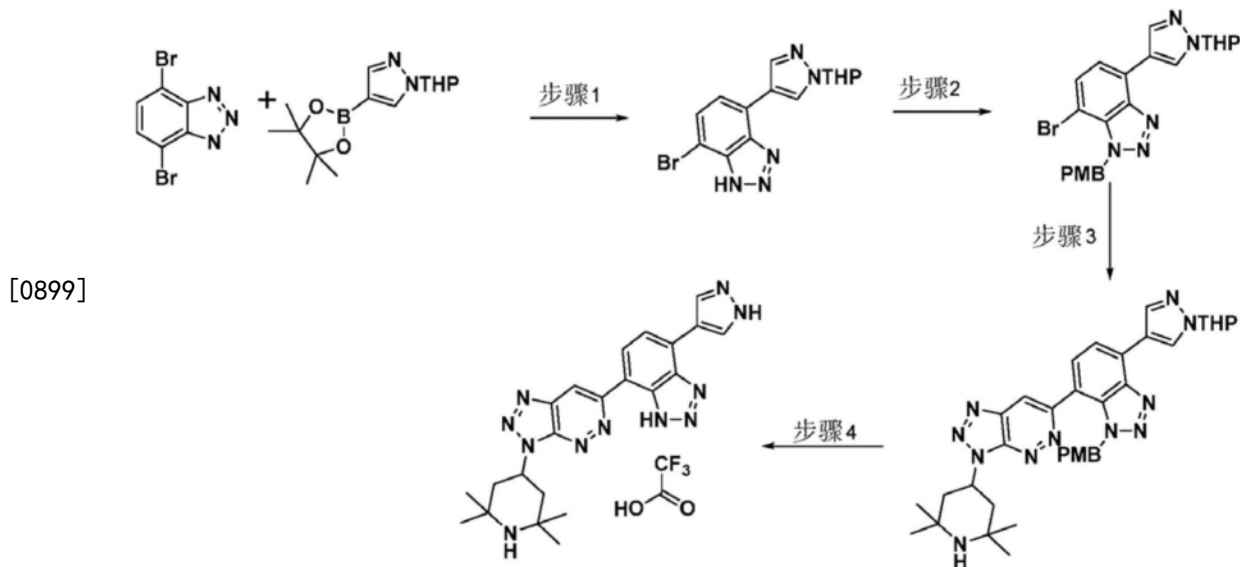
[0895] 步骤4:将3-[3-甲氧基-5-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-2-吡啶基]-7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]咪唑(50.9mg, 0.099mmol)和三溴化硼(1.0M, 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 2.0mL, 2.0mmol)合并并且在室温下在氩气下搅拌16h。将反应物反向淬灭至MeOH中并浓

缩。将残余物在反相C18柱上,用0-100%于H<sub>2</sub>O中的CH<sub>3</sub>CN(0.1%v/v TFA添加剂)洗脱纯化,且随后在硅胶上进行色谱,用0-100%于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的MeOH(2.5%v/v 30%含水氢氧化铵添加剂)洗脱,得到5-(1H-吡唑-4-基)-2-[7-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]吡啶-3-醇(12.3mg,25%)。

[0896] MS m/z 419.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:9.28(s,1H),9.22(s,1H),8.71(s,1H),8.52(s,2H),8.01(s,1H),5.50(br t,J=12.7Hz,1H),2.67(br t,J=13.0Hz,2H),2.41(br d,J=11.6Hz,2H),1.64(s,6H),1.56(s,6H),3Hs未观测到(2NHs和OH)。

[0897] 实施例35

[0898] 化合物117的制备



[0900] 步骤1:将1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(105.0mg,0.38mmol)、4,7-二溴-1H-苯并三唑(195.7mg,0.71mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)(二茂铁)二氯钯(II)](16.1mg,0.020mmol)、1,4-二噁烷(2.0mL)和含水碳酸钾(1.0M,1.0mL)合并并且在80℃下搅拌16h。使反应物在EtOAc、H<sub>2</sub>O和AcOH之间分配,并用EtOAc将水层萃取一次。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使用硅胶色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-100%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到7-溴-4-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-1H-苯并三唑(67.6mg,51%)。MS m/z 348.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0901] 步骤2:将7-溴-4-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)-1H-苯并三唑(67.6mg,0.19mmol)、碳酸铯(238.5mg,0.73mmol)、乙腈(2.0mL)和1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(70.0μL,0.516mmol)合并并且在室温下搅拌18h。将反应物浓缩并使残余物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。用EtOAc将水层萃取一次,并且将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使用硅胶色谱(用EtOAc/己烷梯度(0-100%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到7-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)苯并三唑(26.4mg,29%)。MS m/z 490.3[M+Na]<sup>+</sup>。

[0902] 步骤3:将7-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-四氢吡喃-2-基吡啶-4-基)苯并三唑(26.4mg,0.056mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(4.8mg,0.0065mmol)、双(频哪醇基)二硼(18.5mg,0.072mmol)和乙酸钾(在使用前立即在250℃下在真空下干燥,21.7mg,0.22mmol)和1,4-二噁烷(1.0mL)合并,用氩气脱气,并在110℃下搅拌1h。添加6-氯-3-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)三唑并[4,

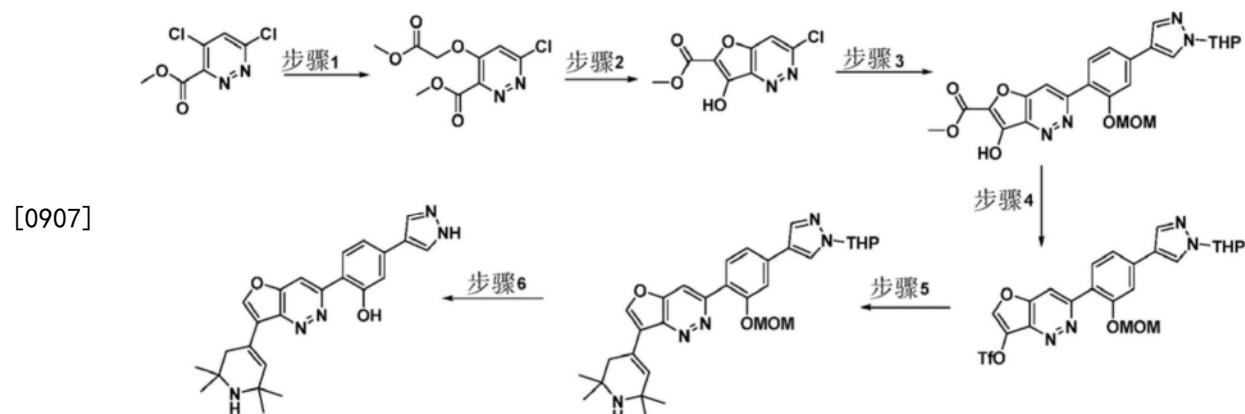
5-c] 哒嗪 (来自实施例13的步骤2, 16.6mg, 0.0563mmol)、氯(2-二环己基膦基-2', 6'-二甲氧基-1, 1'-联苯)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)钼(II) (4.1mg, 0.006mmol) 和含水碳酸钾 (1.0M, 0.5mL), 将溶液用氩气脱气, 然后在80°C下搅拌64h。使反应物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配, 并用EtOAc将水层萃取一次。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。使用硅胶色谱 (用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度 (0-30% MeOH) 洗脱) 纯化残余物, 得到6-[3-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基) 苯并三唑-4-基]-3-(2, 2, 6, 6-四甲基-4-哌啶基) 三唑并[4, 5-c] 哒嗪 (9.2mg, 25%)。MS m/z 648.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0903] 步骤4: 将6-[3-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基) 苯并三唑-4-基]-3-(2, 2, 6, 6-四甲基-4-哌啶基) 三唑并[4, 5-c] 哒嗪 (9.2mg, 0.014mmol) 溶解于三氟乙酸 (2.0mL) 中并在60°C下搅拌2h。将反应物浓缩至干燥并在反相C18柱上对残余物进行色谱, 用0-100%于H<sub>2</sub>O中的CH<sub>3</sub>CN (0.1% v/v TFA添加剂) 洗脱, 得到6-[7-(1H-吡唑-4-基)-3H-苯并三唑-4-基]-3-(2, 2, 6, 6-四甲基-4-哌啶基) 三唑并[4, 5-c] 哒嗪; 2, 2, 2-三氟乙酸 (1.7mg, 21%)。

[0904] MS m/z 444.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 9.24 (br s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.37-8.41 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.03 (ddd, J=16.1, 10.8, 5.5Hz, 1H), 2.66-2.74 (m, 4H), 1.76-1.85 (m, 6H), 1.61-1.70 (m, 6H), 3Hs未观测到 (NHs)。

[0905] 实施例36

[0906] 化合物105的制备



[0908] 步骤1: 在0°C下向2-羟基乙酸甲酯 (218mg, 2.37mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加NaH (93mg, 2.33mmol, 60质量%)。将反应物在0°C下搅拌30min, 并在0°C下将所得浆料缓慢添加至4, 6-二氯哒嗪-3-羧酸甲酯 (500mg, 2.37mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌30min。将反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc和H<sub>2</sub>O稀释。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。使用硅胶色谱 (用EtOAc/己烷梯度 (20-50% EtOAc) 洗脱) 纯化残余物, 得到呈白色固体的6-氯-4-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基) 哒嗪-3-羧酸甲酯 (284mg, 46%)。MS m/z 261.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0909] 步骤2: 向6-氯-4-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基) 哒嗪-3-羧酸甲酯 (284mg, 1.09mmol) 于THF (11.0mL) 中的溶液中逐滴添加甲醇钠 (0.22mL, 1.2mmol, 5.4mol/L, 于MeOH中)。将反应物在室温下搅拌15min, 然后用1M HCl淬灭。使混合物在H<sub>2</sub>O和EtOAc之间分配, 并且将有机相收集并用盐水洗涤并且浓缩, 提供呈灰白色固体的3-氯-7-羟基氟[3, 2-c] 哒嗪-6-羧酸甲酯 (230mg, 92%)。MS m/z 229.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0910] 步骤3: 将1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(18mg, 0.022mmol)、4-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(118mg, 0.29mmol)、3-氯-7-羟基氟[3,2-c]吡嗪-6-羧酸甲酯(50mg, 0.22mmol)和含水的2M  $K_2CO_3$  (0.22mL, 0.44mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物用氩气吹洗10分钟,然后加热至90℃保持3h。将反应物冷却至室温并通过硅藻土过滤,用MeOH洗涤。将有机层浓缩并使用硅胶色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(5-20%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈浅棕色固体的7-羟基-3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氟[3,2-c]吡嗪-6-羧酸甲酯(75mg, 71%)。MS  $m/z$  481.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0911] 步骤4: 向7-羟基-3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氟[3,2-c]吡嗪-6-羧酸甲酯(280mg, 0.58mmol)于DMSO(7mL)中的溶液中添加1M NaOH水溶液(1.5mL, 1.5mmol)。将反应物加热至50℃保持1h,然后冷却至室温。添加DMF(7mL)、 $Cs_2CO_3$  (360mg, 1.1mmol)和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(300mg, 0.84mmol),并将混合物在室温下搅拌1h。使反应混合物在 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 之间分配,并用 $CH_2Cl_2$ 将水层萃取一次。将有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,浓缩,并使用硅胶色谱(用EtOAc/己烷梯度(20-60%EtOAc)洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的三氟甲磺酸3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氟[3,2-c]吡嗪-7-基酯(43mg, 13%)。MS  $m/z$  555.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0912] 步骤5: 将2,2,6,6-四甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(27mg, 0.10mmol)、1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(7mg, 0.0085mmol)、三氟甲磺酸3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氟[3,2-c]吡嗪-7-基酯(43mg, 0.078mmol)和含水的2M  $K_2CO_3$  (0.12mL, 0.24mmol)于二噁烷(0.5mL)中的混合物用氩气吹洗10分钟,然后加热至90℃保持2h。将反应物冷却至室温并经硅藻土过滤,用MeOH洗涤。将有机层收集并使用硅胶色谱(用MeOH/ $CH_2Cl_2$ 梯度(0-50%MeOH)洗脱)纯化残余物,得到呈黄色膜的3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氟[3,2-c]吡嗪(7mg, 16%)。MS  $m/z$  544.5[M+H]<sup>+</sup>。

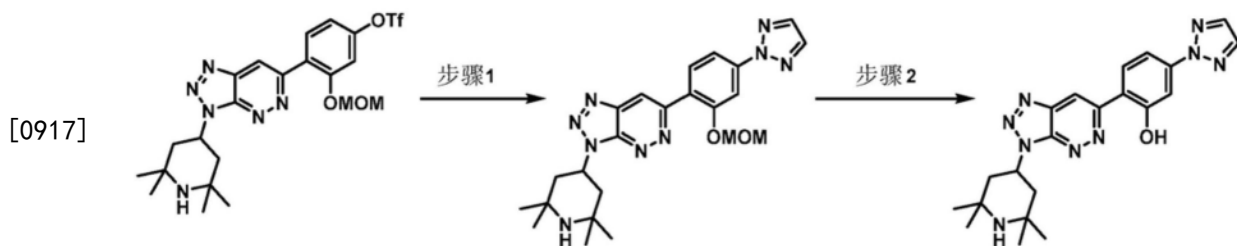
[0913] 步骤6: 将3-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氟[3,2-c]吡嗪(7mg, 0.013mmol)溶解于MeOH(0.5mL)中。添加HCl(0.3mL, 1.2mmol, 4M, 于二噁烷中)并将反应物在40℃下搅拌30min。将反应物浓缩并通过反相柱色谱(用0-100%MeCN/ $H_2O$  (0.1%TFA)洗脱)纯化残余物。将产物溶解于HCl(2mL, 1.25M, 于MeOH中)中并浓缩,提供呈黄色膜的5-(1H-吡唑-4-基)-2-(7-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氟[3,2-c]吡嗪-3-基)苯酚盐酸盐(2.0mg, 34%)。

[0914] MS  $m/z$  416.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.96(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.39(br s, 2H), 7.92(d, J=8.2Hz, 1H), 7.47(d, J=7.6Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.19(s, 1H), 2.85(s, 2H), 1.72(s, 6H), 1.60-1.66(m, 6H), 3Hs未观测到(2NHs和OH)。

[0915] 实施例37

[0916] 化合物163的制备





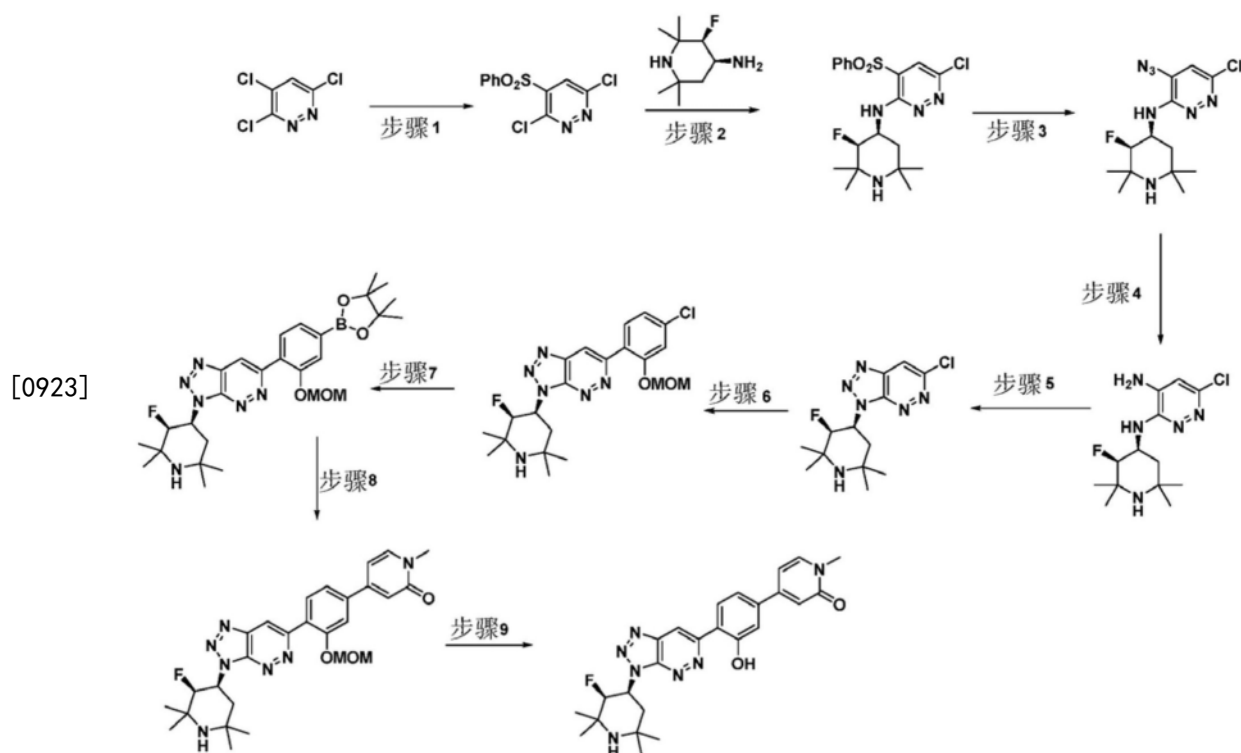
[0918] 步骤1:将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4.3mg, 0.0047mmol)、 $(\text{Me})_4\text{tButylXPhos}$  (5.8mg, 0.012mmol)、甲苯 (0.6mL) 和1,4-二噁烷 (0.15mL) 的混合物用氩气吹洗,然后加热至 $120^\circ\text{C}$ 保持5min并冷却至室温。添加无水 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (41.0mg, 0.19mmol)、三唑 (9.5mg, 0.11mmol) 和三氟甲磺酸3-(甲氧基甲氧基)-4-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)苯酯(实施例13的步骤4, 50.0mg, 0.091mmol) 并将反应混合物用氩气吹洗并且在 $120^\circ\text{C}$ 下搅拌2h。在完成,将混合物冷却至室温,浓缩并通过硅胶上的柱色谱(用 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0-30% $\text{MeOH}$ )洗脱)纯化残余物,得到呈浅黄色固体的6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪 (30.0mg, 71%产率)。MS  $m/z$  464.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0919] 步骤2:将6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪 (30.0mg, 0.065mmol) 溶解于甲醇 (0.5mL) 中并添加于二噁烷中的 $\text{HCl}$  (1.0mL, 4.0mmol, 4.0mol/L)。将反应混合物在 $45^\circ\text{C}$ 下搅拌1h,然后浓缩。通过硅胶上的柱色谱(用 $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度(0-30% $\text{MeOH}/2.5\%\text{NH}_4\text{OH}$ )洗脱)纯化残余物,得到呈黄色固体的2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯酚 (19.0mg, 70%产率)。

[0920] MS  $m/z$  420.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 9.09(s, 1H), 8.19-8.25(m, 1H), 7.98(s, 2H), 7.71-7.83(m, 2H), 5.74-5.94(m, 1H), 2.31-2.41(m, 4H), 1.53(s, 6H), 1.37(s, 6H); 2Hs 未观测到(NH和OH)。

[0921] 实施例38

[0922] 化合物171的制备



[0924] 步骤1:在室温下向3,4,6-三氯哒嗪(20.04g,106mmol)于THF和DMSO的混合物(5:1,200mL)中的溶液中添加苯亚磺酸钠(18.6g,111.1mmol)并剧烈地搅拌混合物。在40分钟内观察到完全转化。在完成,将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并用水和盐水洗涤。将合并的有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥。通过蒸发减少溶剂体积。从EtOAc/己烷再结晶得到呈白色固体的3,6-二氯-4-(苯基磺酰基)哒嗪(28.5g,93%产率)。

[0925] MS m/z 289.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:8.34(s,1H),8.07-7.98(m,2H),7.80-7.74(m,1H),7.68-7.61(m,2H)。

[0926] 步骤2:向圆底烧瓶中添加3,6-二氯-4-(苯基磺酰基)哒嗪(1.0g,3.46mmol)、(3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺(1.3g,5.2mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.18g,15.6mmol)和二噁烷(14.0mL)。将混合物在100℃下搅拌16h,然后冷却至室温。使反应物在EtOAc和水之间分配。将有机相用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在真空中去除溶剂,提供粗制6-氯-N-((3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-4-(苯基磺酰基)哒嗪-3-胺,其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0927] MS m/z 427.2,429.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:8.00-7.93(m,2H),7.77(s,1H),7.76-7.73(m,1H),7.64-7.61(m,2H),6.73(d,J=7.9Hz,1H),5.04-4.88(m,1H),4.34(d,J=50.0Hz,1H),1.81-1.72(m,1H),1.61-1.49(m,1H),1.29(s,6H),1.22(s,6H); <sup>1</sup>H(NH)未观测到。

[0928] 步骤3:将来自步骤2的粗制混合物溶解于二噁烷(8mL)和DMSO(2mL)中。添加NaN<sub>3</sub>(400.0mg,6.15mmol),并将混合物在50℃下搅拌16h,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释并用盐水洗涤(4次)以去除DMSO。将合并的有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩,提供呈深棕色油状物的粗制4-叠氮基-6-氯-N-((3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺,其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0929] MS m/z 328.2,330.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:6.88(s,1H),4.90-4.69(m,2H),

4.33(d, J=50.0Hz, 1H), 1.73-1.63(m, 1H), 1.46-1.35(m, 1H), 1.23(s, 6H), 1.11(s, 6H); 1H(NH) 未观测到。

[0930] 步骤4: 将来自步骤3的粗制产物溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 和AcOH (2mL) 中并将混合物在0℃下冷却。逐份添加锌网 (640.0mg, 9.8mmol) 并将混合物在0℃下搅拌3h。在完成, 将反应物用饱和含水NaHCO<sub>3</sub>淬灭。将有机相用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并在真空中去除溶剂。通过硅胶上的柱色谱 (用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度 (0-30% MeOH) 洗脱) 纯化粗制产物, 得到6-氯-N3-((3S, 4S)-3-氟-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基) 哒嗪-3, 4-二胺 (860.0mg, 82% 产率, 经3个步骤)。

[0931] MS m/z 302.2, 304.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.46(s, 2H), 6.41(s, 1H), 6.02(d, J=7.5Hz, 1H), 4.76-4.62(m, 1H), 4.45(d, J=55.0Hz, 1H), 1.61-1.54(m, 2H), 1.23(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.09(s, 3H); 1H(NH) 未观测到。

[0932] 步骤5: 将6-氯-N3-((3S, 4S)-3-氟-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基) 哒嗪-3, 4-二胺 (860mg, 2.8mmol) 于AcOH (6mL) 中的溶液冷却至0℃。将NaNO<sub>2</sub> (280mg, 4.0mmol) 溶解于水 (1mL) 中并将溶液缓慢逐滴添加至反应混合物中。然后将混合物逐渐升温至室温并在室温下搅拌1h。在完成, 在真空中去除溶剂并通过硅胶上的柱色谱 (用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度 (0-10% MeOH) 洗脱) 纯化残余物, 提供6-氯-3-((3S, 4S)-3-氟-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1, 2, 3]三唑并[4, 5-c]哒嗪双盐酸盐 (450mg, 50% 产率)。

[0933] MS m/z 313.1, 315.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.87(br s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.59(br s, 1H), 6.31-6.16(m, 1H), 5.30(d, J=45.0Hz, 1H), 3.08(t, J=13.6Hz, 1H), 2.61-2.54(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.61(s, 3H), 1.52(s, 3H); 额外的2H归因于双HCl盐。

[0934] 步骤6: 向干燥的螺旋盖小瓶中装入6-氯-3-((3S, 4S)-3-氟-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1, 2, 3]三唑并[4, 5-c]哒嗪 (200.0mg, 0.64mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (70.0mg, 10mol%) 和2-(4-氯-2-(甲氧基甲氧基) 苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷 (270.0mg, 0.90mmol)。将小瓶在真空下抽真空并用氩气吹扫, 之后添加二噁烷 (2.2mL) 和含水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0M, 0.8mL, 1.92mmol)。将混合物在70℃下加热16h。在完成, 在真空中去除溶剂并通过硅胶上的柱色谱 (用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度 (0-15% MeOH) 洗脱) 纯化残余物, 得到呈微棕色固体的6-(4-氯-2-(甲氧基甲氧基) 苯基)-3-((3S, 4S)-3-氟-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1, 2, 3]三唑并[4, 5-c]哒嗪 (279.0mg, 97%)。MS m/z 449.4, 451.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0935] 步骤7: 向干燥的螺旋盖小瓶中装入6-(4-氯-2-(甲氧基甲氧基) 苯基)-3-((3S, 4S)-3-氟-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1, 2, 3]三唑并[4, 5-c]哒嗪 (40.0mg, 0.9mmol)、双(频哪醇基)二硼 (30.0mg, 0.12mmol)、Pd X-Phos G3 (4.0mg, 0.05mmol) 和KOAc (18.0mg, 0.18mmol)。将小瓶在真空下抽真空并用氩气回填。氩气/真空循环进行至少三次, 然后在Ar压力下将二噁烷 (0.5mL) 添加至小瓶中。然后将反应物在100℃下加热2h。将3-((3S, 4S)-3-氟-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基)-6-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基)-3H-[1, 2, 3]三唑并[4, 5-c]哒嗪不分离即用于下一步骤。MS m/z 541.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0936] 步骤8: 向来自步骤7的混合物中添加含水的2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1mL)、Pd X-Phos G3 (4.0mg, 0.05mmol) 和4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (20.0mg, 0.11mmol)。然后将反应物在100℃下加热12h。通过硅胶上的柱色谱 (用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度 (0-30% MeOH) 洗脱) 纯化粗制产物,

得到4-(4-(3-((3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(35mg,75%产率)。MS  $m/z$  522.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0937] 步骤9:向4-(4-(3-((3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(35.0mg, 0.067mmol)于二氯甲烷(1.0mL)和MeOH(100 $\mu$ L)中的溶液中添加于Et<sub>2</sub>O中的2.0M HCl(1.5mL,0.75mmol)并将反应混合物在室温下搅拌5h。通过蒸发减少溶剂体积。通过硅胶上的柱色谱(用MeOH/NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度(0-30%MeOH/2.5%NH<sub>4</sub>OH)洗脱)纯化残余物,得到呈棕褐色固体的4-(4-(3-((3S,4S)-3-氟-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-3-羟基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(16.0mg,50%产率)。

[0938] MS  $m/z$  478.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 9.19(s, 1H), 8.23(d, J=7.9Hz, 1H), 8.00(br d, J=6.9Hz, 1H), 7.49-7.36(m, 2H), 7.15-7.04(m, 2H), 6.30-6.21(m, 1H), 5.42(d, J=50Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.55-3.45(m, 1H), 2.80-2.69(m, 1H), 1.88(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.74(s, 3H), 1.67(s, 3H); 2Hs未观测到(NH和OH)。

[0939] 使用以上针对实施例38所述的程序,通过替换适当的起始材料、适合的试剂和反应条件来制备本文所述的另外的化合物,获得诸如选自以下项的那些化合物的化合物:

化 合 物	数 据
[0940] 164	MS $m/z$ 437.3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 10.74 - 10.49 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.47 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.37 (d, J = 45 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 3H); 1H 未观测到(OH)。

化 合 物	数 据
[0941]	<b>168</b> MS $m/z$ 437.3 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.19 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.16 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.22 - 6.10 (m, 1H), 5.52 (dd, $J$ =50.0, 10.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 3Hs 未观测到(OH 和 2 NHs)。
	<b>170</b> MS $m/z$ 405.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.00 (s, 1H), 8.03 (br d, $J$ =8.2 Hz, 3H), 7.16-7.37 (m, 2H), 5.44-5.61 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.93 (br dd, $J$ =9.2, 2.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H); 3 Hs 未观测到(2NHs 和 OH)。
	<b>172</b> MS $m/z$ 479.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.25 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 1H), 5.42 (d, $J$ = 55.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.75 (br d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); 2Hs 未观测到(NH 和 OH)。
	<b>173</b> MS $m/z$ 455.4 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 12.69 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, $J$ = 10 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.10-5.90 (m, 1H), 5.95 (d, $J$ = 55 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.14 (m, 3H); 1H 未观测到。
	<b>175</b> MS $m/z$ 419.5 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ : 9.00 (s, 1H), 8.02 (br d, $J$ =8.1 Hz, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 5.92-6.00 (m, 1H), 4.30 (br t, $J$ =8.0 Hz, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.75 (br dd, $J$ =8.6, 4.0 Hz, 1H), 2.55-2.67 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); 3 Hs 未观测到(2 NHs 和 OH)。

[0942] 生物实施例

[0943] 以下体外生物实施例证实本文的化合物对于治疗亨廷顿氏病的有用性。

[0944] 为了更详细地描述并有助于理解本文,提供以下非限制性生物实施例以更充分地说明本文的范围,并且不应解释为明确地限制其范围。现在已知或稍后开发出来的本文的这些变化形式(其将在本领域技术人员确定的范围内)被认为落在本文的范围内并且如下文所要求保护。

[0945] 使用国际申请号PCT/US2016/066042中提供的Meso Scale Discovery (MSD) 测定测试式(I)化合物,该国际申请于2016年12月11日提交并且要求于2015年12月10日提交的美国临时申请U.S.62/265,652的优先权,该申请的全部内容通过引用并入本文。

[0946] 使用基于ELISA的MSD电化学发光测定平台,开发用于实施例1中的内源性亨廷顿蛋白质测定。

[0947] 实施例1

[0948] 内源性亨廷顿蛋白质测定

[0949] 将Meso Scale Discovery (MSD) 96孔或384孔板,在4°C,用在PBS中1 $\mu$ g/mL浓度(每孔30 $\mu$ L)的MW1(扩增的聚谷氨酰胺)或MAB2166单克隆抗体(用于捕获)包被过夜。然后将板

用300 $\mu$ L洗涤缓冲液(PBS中的0.05% Tween-20)洗涤三次并且在室温下在旋转振荡下封闭(100 $\mu$ L封闭缓冲液;于PBS中的5% BSA)4~5小时,然后用洗涤缓冲液洗涤三次。

[0950] 将样品(25 $\mu$ L)转移至经抗体包被的MSD板中,并且在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。在去除裂解物之后,用洗涤缓冲液将板洗涤三次,并且将25 $\mu$ L#5656S(细胞信号传导公司(Cell signaling);兔单克隆)二级抗体(封闭缓冲液中的0.05% Tween-20中稀释至0.25 $\mu$ g/mL)添加至每个孔中,并在室温下振荡孵育1小时。在与二级抗体一起孵育之后,用洗涤缓冲液冲洗孔,此后将25 $\mu$ L山羊抗兔SULFO TAG二级检测抗体(MSD系统的所需方面)(封闭缓冲液中的0.05% Tween-20中稀释至0.25 $\mu$ g/mL)添加至每个孔中,并且在室温下振荡孵育1小时。在用洗涤缓冲液冲洗三次之后,将150 $\mu$ L具有表面活性剂的读取缓冲液T(MSD)添加至每个空孔中,并且根据制造商为96孔板或384孔板提供的说明书,在SI 6000成像器(MSD)上对板成像。所测试的化合物的得到的IC<sub>50</sub>值( $\mu$ M)示于表1中。

[0951] 如表1中所示,本文所述的测试化合物具有以下IC<sub>50</sub>值,在>3 $\mu$ M与 $\leq$ 9 $\mu$ M之间的IC<sub>50</sub>值由单个星(\*)指示,在>1 $\mu$ M与 $\leq$ 3 $\mu$ M之间的IC<sub>50</sub>值由两个星(\*\*)指示,在>0.5 $\mu$ M与 $\leq$ 1 $\mu$ M之间的IC<sub>50</sub>值由三个星(\*\*\*)指示,在>0.1 $\mu$ M与 $\leq$ 0.5 $\mu$ M之间的IC<sub>50</sub>值由四个星(\*\*\*\*)指示,并且 $\leq$ 0.1 $\mu$ M的IC<sub>50</sub>值由五个星(\*\*\*\*\*)指示。

[0952] 表1

	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
	1	****	62	*****	121	*****
	2	****	63	*****	122	**
	3	*****	64	**	123	*
[0953]	4	*****	65	***	124	*****
	5	*****	66	*****	125	****
	6	***	67	*****	126	****
	7	*****	68	*****	127	*****
	8	**	69	*****	128	*****

化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
9	**	70	*****	129	*****
10	*****	71	****	130	*****
11	**	72	****	131	*****
12	****	73	*****	132	***
13	****	74	****	133	****
14	****	75	****	134	*****
15	**	76	****	135	*****
16	****	77	*****	136	*****
17	*****	78	**	137	*****
18	*****	79	***	138	****
19	**	80	****	139	****
20	*****	81	**	140	*****
21	**	82	****	141	*****
[0954] 22	*****	83	*****	142	*****
23	*****	84	**	143	*****
24	*****	85	**	144	*****
25	*****	86	**	145	**
26	*****	87	****	146	**
27	*****	88	****	147	**
28	**	89	****	148	*****
29	*****	90	****	149	**
30	***	91	**	150	*****
31	*****	92	**	151	*****
32	****	93	*****	152	****
33	***	94	***	153	*****
34	****	95	****	154	*****
35	*****	96	*****	155	*
36	****	97	*****	156	****

化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
37	*****	98	*****	157	*****
38	*****	99	*****	158	*****
39	*****	100	**	159	*****
40	*	101	***	160	*****
42	*****	102	*****	161	*****
43	***	103	*****	162	*****
46	***	104	*****	163	*****
47	**	105	*****	164	*****
48	*****	107	*****	165	*****
49	**	108	*****	166	*****
[0955] 50	*****	109	*****	167	**
51	*****	110	*****	168	*****
52	***	111	*****	169	*****
53	*****	112	*****	170	**
54	*****	113	*****	171	*****
55	*****	114	**	172	*****
56	*****	115	*****	173	*****
57	*****	116	*****	174	*****
58	*****	117	*	175	*****
59	*****	118	**	176	*****
60	**	119	*****		
61	**	120	*****		

[0956] 不考虑本文所引用的文献是否被明确且个别地指示为通过引用并入,本文所提到的所有文献均出于任何和所有目的通过引用并入本申请中,并入程度就如同本文充分陈述每一个别参考文献一样。

[0957] 现已充分描述权利要求书的主题,本领域普通技术人员将理解,可在宽泛的等同物范围内进行权利要求书的主题,且不会影响本文所述主题或特定方面的范围。所附权利要求书旨在解释为包括所有此类等同物。