I671301

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I671301 B

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：104111236 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/4188 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61K31/46 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/501 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*

(30)優先權：2014/04/10 中國大陸 201410144173.0
2015/03/13 中國大陸 201510113090.X

(71)申請人：大陸商湖北生物醫藥產業技術研究院有限公司 (中國大陸) (CN)
中國大陸
大陸商人福醫藥集團股份公司 (中國大陸) (CN)
中國大陸

(72)發明人：王學海 (CN) ；丁照中 (US) ；許勇 (US) ；陳曙輝 (US) ；李莉娥 (CN) ；李剛 (CN) ；涂榮華 (CN) ；王才林 (CN) ；樂洋 (CN) ；張志博 (CN) ；陳海靚 (CN) ；孫文潔 (CN) ；黃璐 (CN)

(74)代理人：楊長峯

審查人員：蔡明秀

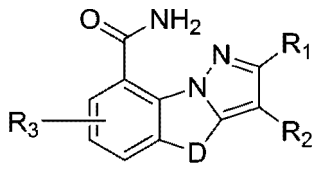
申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 199 頁

(54)名稱

作為 PARP 抑制劑的 4H-吡唑並[1,5-α]苯並咪唑化合物的類似物

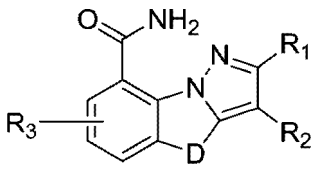
(57)摘要

本發明公開了一系列作為 PARP 抑制劑的 4H-吡唑並[1,5-α]苯並咪唑化合物的類似物。具體地，本發明公開了作為 PARP 抑制劑的式(I)所示化合物或其藥學上可接受的鹽。



(I)

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為PARP抑制劑的4H-吡唑並[1,5-α]苯並咪唑化合物的類似物

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一系列作為PARP抑制劑的4H-吡唑並[1,5-α]苯並咪唑化合物的類似物。具體地，本發明涉及作為PARP抑制劑的式(I)所示化合物或其藥學上可接受的鹽。

【先前技術】

【0002】 PARP是一個酶家族，其催化加成ADP-核糖殘基到各種靶蛋白上。到目前為止，已鑒定和表徵了多達18個亞型。儘管該家族中酶的數量眾多，PARP-1負責了細胞內 90%以上的ADP-核糖基化。

【0003】 PARP-1一直與DNA修復和基因組功能維護相關聯。DNA損傷後，PARP-1通過結合到DNA斷裂處被瞬間啟動。結構發生變化後，它開始利用NAD+ 合成聚(ADP)核糖作為其他修復酶(如DNA連接酶III、DNA聚合酶β)的信號。PARP-1的結合和啟動(稱為鹼基切除修復)這一過程有助於擴增修復過程，其目標是單鏈DNA斷裂(SSB)。SSB是通常由氧化損傷所啟動，該氧化性損傷由細胞本身的代謝過程，以及外源化學治療劑和輻射所引起。眾所周知地，許多類型的抗癌療法例如DNA烷化劑、鉑類藥物、拓撲異構酶抑制劑和放射治療都會伴隨著DNA損傷。耐藥性的出現給這些療法帶來了陰影，特別是在PARP-1主導的DNA修復路徑中。最近的研究證實，選擇性PARP-1抑制劑大大提高了TMZ和順鉑的抗腫瘤功效。

【0004】 BRCA1和BRCA2在同源重組中發揮重要作用(HR)。DNA複製過程中所產生的DNA斷裂只能通過HR來修復。在2005年，Bryant和Farmer(Nature, 2005, 913 and 917)獨立地發現缺乏BACA1和BACA2的細胞株對PARP-1抑制劑非常敏感，這導致了細胞死亡。乳腺癌基因BRCA1/2早已被定性為抑癌基因，其在DNA雙鏈斷裂的修復中起到了不可或缺的作用。卵巢癌和前列腺癌中BRCA1 / 2的突變載體也處於高風險。因此，對於已缺乏某些類型的DNA修復機制的腫瘤類型而言，PARP-1抑制劑也可作為一個獨立的療法。

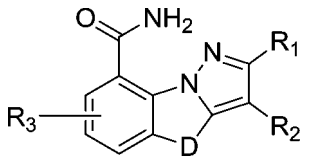
【0005】 作為抗腫瘤的靶點，PARP-1已被積極探索了30年，Ferraris完整總結了這一領域的進展(J. Med. Chem. 2010, 4561)。一系列的化合物正處於臨床研究中，無論是作為單劑還是增效劑，比如veliparib(ABT-888)、niraparib(MK-4827)、BMN-673、CEP-977、BGP-15、E-7016 MP-124、和IND-1022。最近，一些專利公開了可以有效治療多種癌症的某些雜環化合物，比如WO2014009872(A1)、WO2014019468(A1)、WO2014023390(A2)、WO2013182580、WO2013164061(A1)、EP2656843(A1)。

【0006】 此外，PARP-1抑制一直是被積極探索的藥物靶標，治療領域圍繞中風、心肌缺血、炎症和糖尿病(Pharmacol. Rev. 2002, 54, 375.)。

【0007】 雖然開發PARP-1抑制劑用於治療癌症和其他疾病的努力一直持續，但令人滿意的治療一直沒有實現，因此需要開發新的PARP-1抑制劑。

【發明內容】

【0008】 本發明的目的在於提供式(I)所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I)

其中，

D 選自-C(R_{d1})(R_{d2})-、-C(=O)N(R_{d3})-、-N(R_{d4})-、-C(=NR_{d5})-、-S(=O)$_2$ N(R_{d6})-、-S(=O) N(R_{d7})-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-；

R_{1-3}、R_{d1}、R_{d2} 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2，或選自任選被 R_{01} 取代的 C_{1-10} 烷基或雜烷基、C_{3-10} 環烴基或雜環烴基、被 C_{3-10} 環烴基或雜環烴基取代的 C_{1-10} 烷基或雜烷基；

R_{01} 選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、R_{02}；

R_{02} 選自 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氨基、N,N-二(C_{1-10} 烷基) 氨基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 烷醯基、C_{1-10} 烷氧羰基、C_{1-10} 烷基磺醯基、C_{1-10} 烷基亞磺醯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烷氨基、C_{3-10} 雜環烷氨基、C_{3-10} 環烷氧基、C_{3-10} 環烷基醯基、C_{3-10} 環烷氧羰基、C_{3-10} 環烷基磺醯基、C_{3-10} 環烷基亞磺醯基；

雜原子或雜原子團分別獨立地選自-C(=O)N(R_{d3})-、-N(R_{d4})-、-C(=NR_{d5})-、-S(=O)$_2$ N(R_{d6})-、-S(=O) N(R_{d7})-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-和/或-S(=O)$_2$-；

R_{d3-d7} 分別獨立地選自 H、R_{03}；

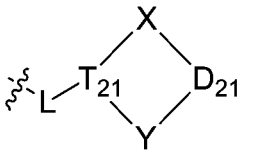
R_{03} 選自 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷基醯基、C_{1-10} 烷氧羰基、C_{1-10} 烷基磺醯基、C_{1-10} 烷基亞磺醯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烷基醯基、C_{3-10} 環烷氧羰基、C_{3-10} 環烷基磺醯基、C_{3-10} 環烷基亞磺醯基；

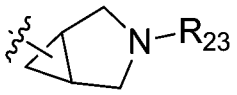
R_{02}、R_{03} 任選地被 R_{001} 取代；

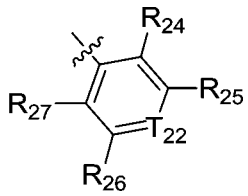
R_{001}選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、$N(CH_3)_2$、$NH(CH_3)$、NH_2、三氟甲基、氨甲基、羥甲基、甲基、甲氧基、甲醯基、甲氧羰基、甲磺醯基、甲基亞磺醯基；R_{01}、R_{001}、雜原子或雜原子團的數目分別獨立地選自 0、1、2 或 3。

【0009】本發明的一個方案中，所述D選自-NH-、$-N(CH_3)-$、$-C(F)_2-$、-C(H)(F)-、-C(H) (OH)-。

【0010】本發明的一個方案中，所述R_{1-3}分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、苄氧基、$-CH_2N(R_{21})(R_{22})$、



、


、


，

其中，

L、D_{21}分別獨立地選自$-C(R_{d1})(R_{d2})-$、$-C(=O)N(R_{d3})-$、$-N(R_{d4})-$、$-C(=NR_{d5})-$、$-S(=O)_2N(R_{d6})-$、$-S(=O)N(R_{d7})-$、-O-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=S)-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$；

L 還可以是僅起連接作用的單鍵；

T_{21-22}分別獨立地選自 $C(R_t)$、N；

X 選自任選被 R_{01}取代的$(CH2)_n$，n 選自 0、1、2 或 3，優選 0、1、或 2；

Y 選自任選被 R_{01}取代的$(CH2)_m$，m 選自 0、1、2 或 3，優選 1、2、或 3；

R_{21-23}、R_{d3-d7}分別獨立地選自 H、R_{03}；

R_{24-27}、R_{d1}、R_{d2}、R_t分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2，或選自任選被 R_{01}取代的 C_{1-10}烷基或雜烷基、C_{3-10}環烴基或雜環烴基、被 C_{3-10}環烴基或雜環烴基取代的 C_{1-10}烷基或雜烷基；

R_{01}選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、R_{02}；

R_{02}選自C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氨基、N,N-二(C_{1-10}烷基)氨基、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}烷醯基、C_{1-10}烷氧羰基、C_{1-10}烷基磺醯基、C_{1-10}烷基亞磺醯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烷氨基、C_{3-10}雜環烷氨基、C_{3-10}環烷氧基、C_{3-10}環烷基醯基、C_{3-10}環烷氧羰基、C_{3-10}環烷基磺醯基、C_{3-10}環烷基亞磺醯基；

雜原子或雜原子團分別獨立地選自-C(=O)N(R_{d3})-、-N(R_{d4})-、-C(=NR_{d5})-、-S(=O)$_2$N(R_{d6})-、-S(=O) N(R_{d7})-、-O-、-S-、C(=O)O、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-和/或-S(=O)$_2$-；

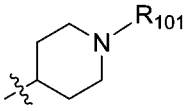
R_{d3}-$_{d7}$分別獨立地選自H、R_{03}；

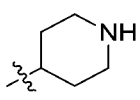
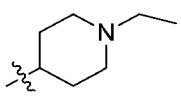
R_{03}選自C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷基醯基、C_{1-10}烷氧羰基、C_{1-10}烷基磺醯基、C_{1-10}烷基亞磺醯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烷基醯基、C_{3-10}環烷氧羰基、C_{3-10}環烷基磺醯基、C_{3-10}環烷基亞磺醯基；

R_{02}、R_{03}任選地被R_{001}取代；

R_{001}選自F、Cl、Br、I、CN、OH、N(CH_3)$_2$、NH(CH_3)、NH_2、三氟甲基、氨甲基、羥甲基、甲基、甲氧基、甲醯基、甲氧羰基、甲磺醯基、甲基亞磺醯基；

R_{01}、R_{001}、雜原子或雜原子團的數目分別獨立地選自0、1、2或3。

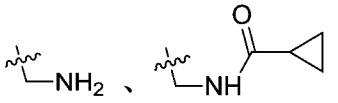
【0011】本發明的一個方案中，所述R_1、R_3分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、苄氧基或，R_{101}選自H、甲基、乙基、正丙基或異丙基。

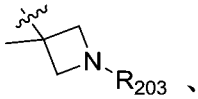
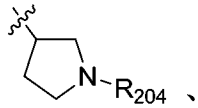
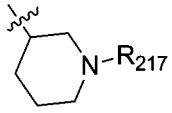
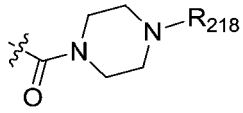
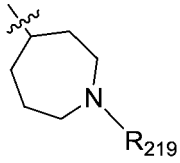
【0012】本發明的一個方案中，所述R_1選自H、甲基、甲氧基、苄氧基、、。

【0013】本發明的一個方案中，R_3選自H、F、Cl、Br、CN、甲基。

【0014】本發明的一個方案中，所述R_2選自-$CH_2N(R_{201})(R_{202})$，R_{201}、R_{202}分別獨立地選自H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基醯基、C_{3-6}環烷基醯基或C_{3-6}環烷基；

【0015】本發明的一個方案中，所述R_{201}、R_{202}分別獨立地選自H或環丙醯基。

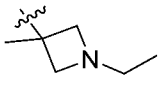
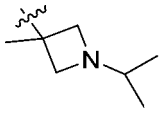
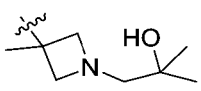
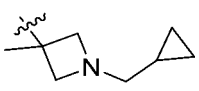
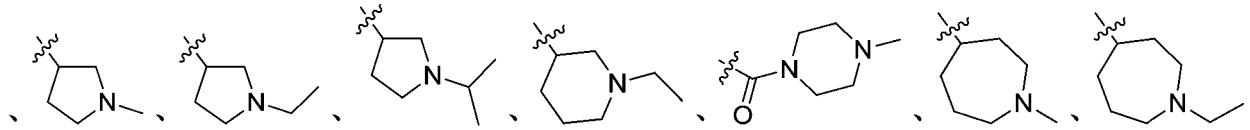
【0016】本發明的一個方案中，所述R_2選自。

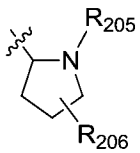
【0017】本發明的一個方案中，所述R_2選自、、、、，R_{203}、R_{204}、R_{217}、R_{218}分別獨立地選自H、任選被取代的C_{1-3}烷基、環丙基或環丙基亞甲基，取代基選自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基或甲氧基，取代基的數目為0、1、2或3。

【0018】本發明的一個方案中，所述R_{203}選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、-$CH_2C(CH_3)(CH_3)(OH)$、環丙基亞甲基。

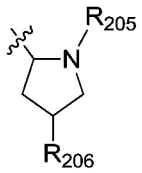
【0019】本發明的一個方案中，所述R_{204}選自甲基、乙基、正丙基、異丙基。

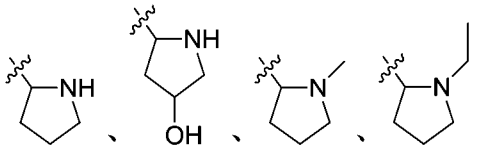
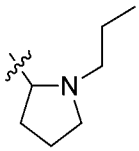
【0020】本發明的一個方案中，所述$R_{217-219}$分別獨立選自乙基、甲基。

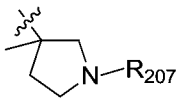
【0021】本發明的一個方案中，所述R_2選自、、、、、。

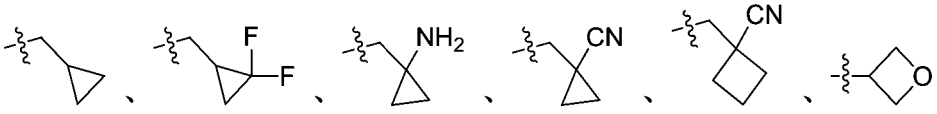
【0022】 本發明的一個方案中，所述R_2選自  ，R_{205}、R_{206}分別獨立地選自H、任選被取代的C_{1-3}烷基、環丙基或環丙基亞甲基，取代基選自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基或甲氧基，取代基的數目為0、1、2或3。

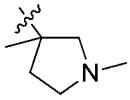
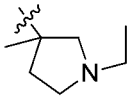
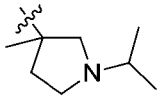
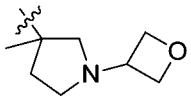
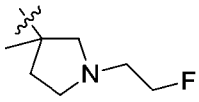
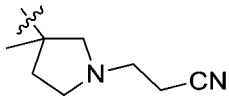
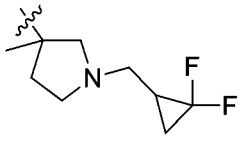
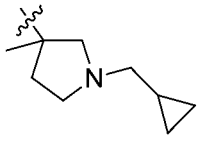
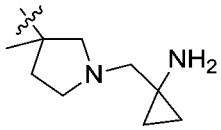
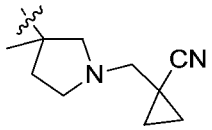
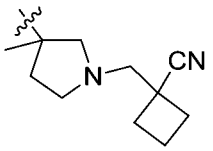
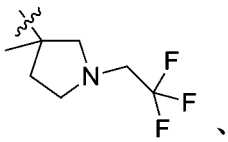
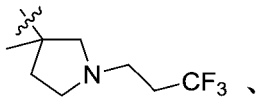
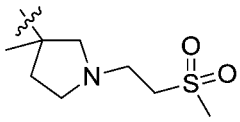
【0023】 本發明的一個方案中，所述R_{205}、R_{206}分別獨立地優選H、甲基、乙基、正丙基、異丙基，R_{206}還可優選F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2。

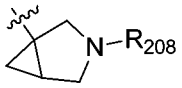
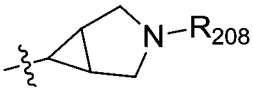
【0024】 本發明的一個方案中，所述R_2選自  。

【0025】 本發明的一個方案中，所述R_2選自  、  。

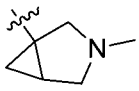
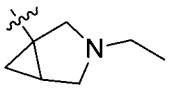
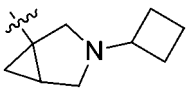
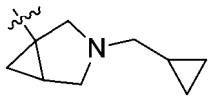
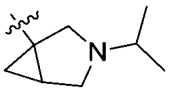
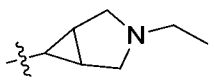
【0026】 本發明的一個方案中，所述R_2選自  ，R_{207}選自H、任選被取代的C_{1-3}烷基、環丙基、環丙基亞甲基、環丁基、環丁基亞甲基、氧雜環丁基或氧雜環丁基亞甲基，取代基選自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、三氟甲基、甲氧基、甲磺醯基，取代基的數目為0、1、2或3。

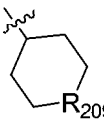
【0027】 本發明的一個方案中，所述R_{207}選自H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$、$-CH_2CH_2CN$、  。

【0028】 本發明的一個方案中，所述R_2選自、、、、、、、、、、、、、。

【0029】 本發明的一個方案中，所述R_2選自或，R_{208}選自H、任選被取代的C_{1-4}烷基，取代基選自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、三氟甲基、甲氧基、甲磺醯基，取代基的數目為0、1、2或3。

【0030】 本發明的一個方案中，所述R_{208}選自H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基亞甲基、環丁基。

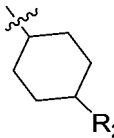
【0031】 本發明的一個方案中，所述R_2選自、、、、、、。

【0032】 本發明的一個方案中，所述R_2選自，R_{209}選自

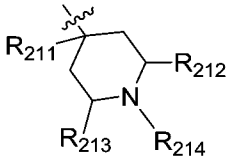
$-C(R_{d1})(R_{d2})-$、$-C(=O)N(R_{d3})-$、$-N(R_{d4})-$、$-C(=NR_{d5})-$、$-S(=O)_2N(R_{d6})-$、$-S(=O)$

$N(R_{d7})$-、-O-、-S-、C(=O)O、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-, R_{d1-d7}如上述所定義。

【0033】　本發明的一個方案中，所述R_{209}選自O、$S(=O)_2$。

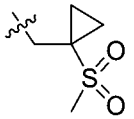
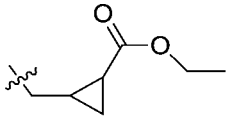
【0034】 本發明的一個方案中，所述R_2選自  ，R_{210}選自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、N,N-二(C_{1-3}烷基)氨基、C_{1-3}烷基氨基。

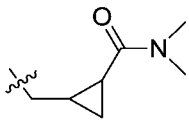
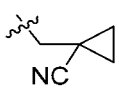
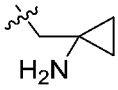
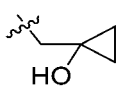
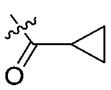
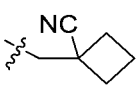
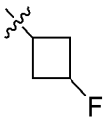
【0035】　本發明的一個方案中，所述R_{210}選自二甲基氨基、甲氨基、H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2。

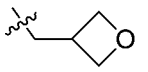
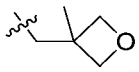
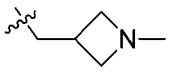
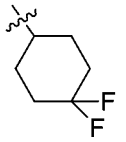
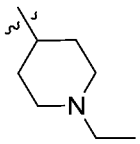
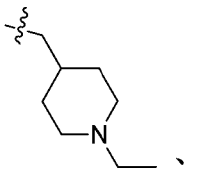
【0036】 本發明的一個方案中，所述R_2選自  ，$R_{211-214}$選自H或任選被R_{215}取代的C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-4}烷基、3-6員環烷基、3-6員環烷基亞甲基或5-6員不飽和雜環烴基，$R_{211-213}$還選自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2，所述環烷基或不飽和雜環烴基上含有0、1或2個O、S或NR_{216}，R_{216}選自任選H、R_{215}取代的C_{1-4}烷基，R_{215}選自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲醯基、乙醯基、甲磺醯基、乙磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、氧代，R_{215}的數目為1、1、2或3，任選地，R_{212}與R_{213}共同形成連接鍵-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-。

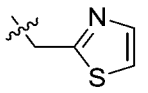
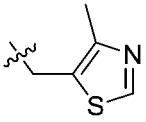
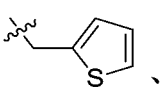
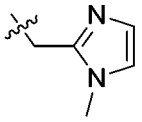
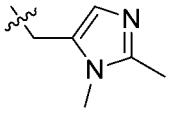
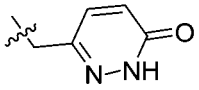
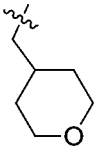
【0037】　本發明的一個方案中，所述R_{211}選自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、乙基、羥甲基、甲氧羰基，R_{212}選自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基，R_{213}選自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2，R_{214}選自H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$、-$CH_2C(F)(CH_3)_2$、-CH_2CH_2F、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2NH_2$、-CH_2CH_2OH、

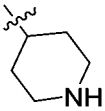
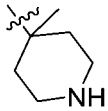
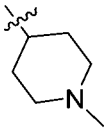
-CH_2CH_2CN、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$S(=O)_2CH_3$、

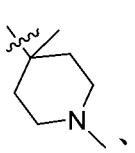
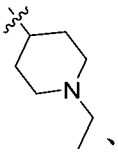
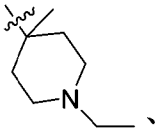
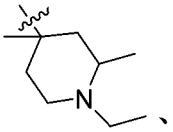
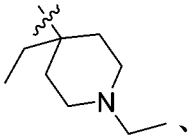
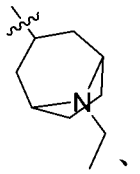
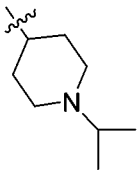
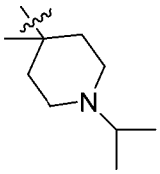
-$CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$、、環丙基、環丙基亞甲基、、

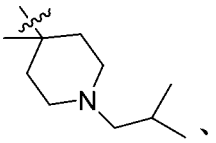
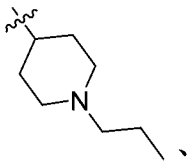
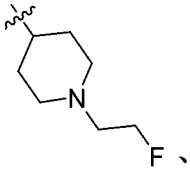
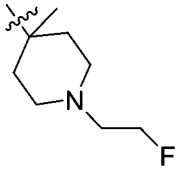
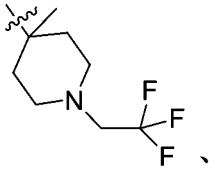
、、、、、、、、

、、、、、、、

、、、、、、。

【0038】　本發明的一個方案中，所述R_2選自、、、

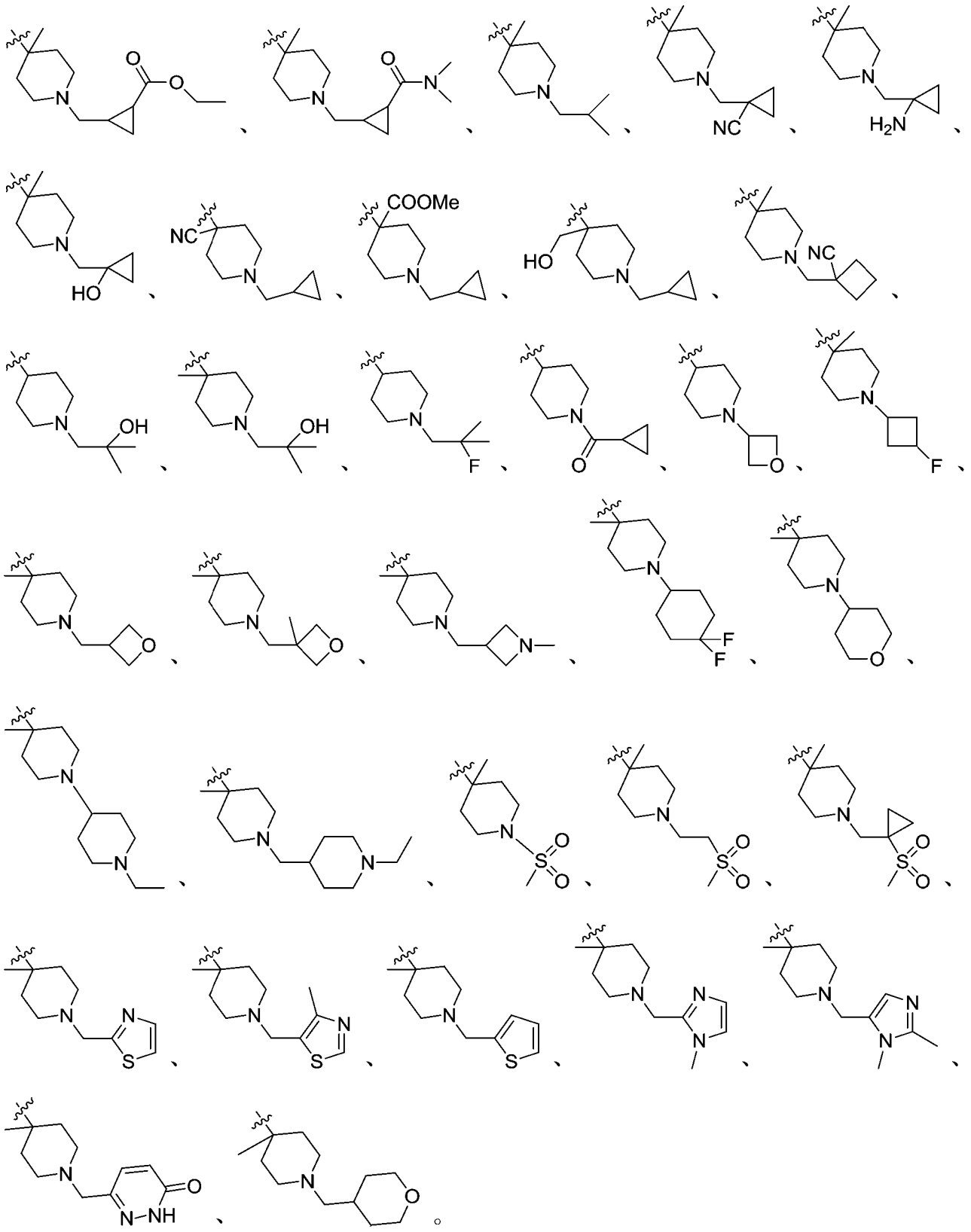
、、、、、、、、

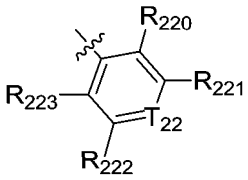
、、、、、、

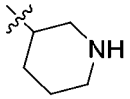
、、、、、

、、、、、

、、、、、

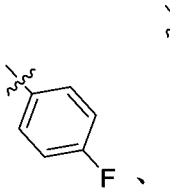


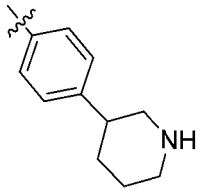
【0039】 本發明的一個方案中，所述R_2選自 

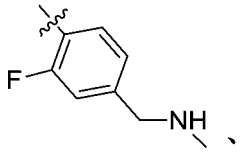
，T_{22}選自N或C(R_{224})；$R_{220-224}$分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、C_{1-3}烷氨基C_{1-3}烷基、 

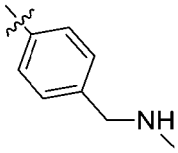
。

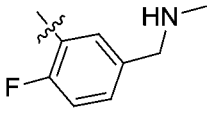
【0040】 本發明的一個方案中，所述C_{1-3}烷氨基C_{1-3}烷基選自甲氨基亞甲基。

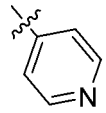
【0041】 本發明的一個方案中，所述R_2選自 

、 

、 

、 

、 

、 

。

【0042】 本發明的一個方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽選自：

(1) 6-氟代-3-(吼啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(2) 3-(1-乙基吼啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(3) 6-氟-3-(1-(2-氟乙基)吼啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(4) 3-(1-環丙基吼啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(5) 3-(1-(環丙基甲基)吼啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(6) 6-氟-3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)吼啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(7) 6-氟-3-(1-(2-氟-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(8) 3-(1-(環丙基甲醯基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(9) 6-氟-3-(1-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(10)6-氟-3-(1-異丙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(11)6-氟-3-(1-(氧雜環丁烷-3-基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(12)6-氟-3-(1-丙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(13)6-氟-3-(1-(2-氨乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(14)3-(1-(2-(二甲胺基)乙基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(15)6-氟-3-(1-(2-甲氧基乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(16)6-氟-3-(1-(2-羥乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(17)3-(1-乙基呱啶-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(18)3-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(19)6-氟-3-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(20)6-氟-3-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(21)3-(1-乙基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(22)6-氟-3-(1-異丙基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(23)6-氟-3-(吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(24)6-氟-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(25)3-(1-乙基吡咯烷-2-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(26)3-(1-乙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(27)6-氟-3-(1-丙基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(28)6-氟-3-(3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(29)3-(3-乙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(30)3-(3-環丁基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(31)3-(3-環丙亞甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(32)6-氟-3-(3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(33)3-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(34)3-(3-乙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]

吡唑-8-甲醯胺；

(35)3-(8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(36)6-氟-3-(4-羥基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(37)3-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(38)3-氰基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(39)3-氨甲基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(40)3-(環丙甲醯胺亞甲基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(41)6-氟-3-(4-氟苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(42)6-氟-3-(2-氟-4-((甲胺亞甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(43)6-氟-3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(44)6-氟-3-(2-氟-5-((甲基氨基)甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(45)6-氟-3-(吡啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(46)6-氟-3-(4-(呱啶-3-基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(47)6-氟-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(48)3-(4-(二甲基氨基)環己基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(49)6-氟-3-(4-甲基呱嗪-1-羰基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(50)3-(1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯

胺；

(51)3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-羥基-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺；

(52)3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(53)6-氟-3-(4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(54)3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(55)3-(1-環丙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(56)6-氟-3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(57)3-(1-環丙基亞甲基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(58)3-(1-(4,4-二氟環己基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(59)6-氟-3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(60)6-氟-3-(1-(2-氟乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(61)6-氟-3-(4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(62)6-氟-3-(4-甲基-1-(2,2,2-三氟丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]

吡唑-8-甲醯胺；

(63)3-(1-((1-氰基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(64)3-(1-((1-氰基環丁基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(65)6-氟-3-(4-甲基-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(66)6-氟-3-(4-甲基-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(67)3-(1-((1-氨基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(68)6-氟-3-(4-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(69)6-氟-3-(1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(70)6-氟-3-(1-((1-羥基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(71)6-氟-3-(4-甲基-1-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(72)6-氟-3-(1-(3-甲氧基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(73)6-氟-3-(4-甲基-1-((1-(甲基磺醯基)環丙基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]

咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(74)6-氟-3-(4-甲基-1-(噻唑-2-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(75)6-氟-3-(4-甲基-1-(甲磺醯基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(76)6-氟-3-(1-(3-氟環丁基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(77)6-氟-3-(4-甲基-1-(噻吩-2-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(78)3-(1-((1-乙基呱啶-4-基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(79)6-氟-3-(4-甲基-1-((1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(80)2-((4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4H 苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-基)甲基)環丙烷羧酸乙酯；

(81)3-(1-((2-(二甲基氨基甲基)環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(82)6-氟-3-(1-異丁基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

(83)6-氟-3-(4-甲基-1-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(84)6-氟-3-(4-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪

唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(85)3-(1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(86)3-(1'-乙基-4-甲基-[1,4'-聯呱啶]-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(87)6-氟-3-(4-甲基-1-((6-氧代-1,6-二氫噠嗪-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(88)3-(1-(2-氰基乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(89)6-氯-3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(90)3-(1-乙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(91)3-(1,3-二甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(92)6-氟-3-(1-異丙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(93)3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(94)6-氟-3-(3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(95)6-氟-3-(1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑

-8-甲醯胺；

(96)3-(1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(97)6-氟-3-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(98)6-氟-3-(3-甲基-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(99)6-氟-3-(3-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(100) 3-(1-((1-氨基環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(101) 3-(1-((1-氰基環丁基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(102) 3-(1-((1-氰基環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(103) 3-(1-(2-氰基異基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(104) 3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(105) 6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(106) 6-氟-3-(4-甲基-1,1-二氧-2H-噻喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡

唑-8-甲醯胺；

(107) 3-(1,4-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(108) 3-(4-氰基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(109) 3-(4-羥甲基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(110) 4-(8-甲醯氨-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-1-(環丙基甲基)呱啶-4-羧酸乙酯；

(111) 3-(1-(環丙基甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(112) 3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(113) 3-(1-異丁基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(114) 3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(115) 3-(1,4-二甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(116) 3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(117) 3-(1-乙基-2,4-二甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並

[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(118) 3-(1-乙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(119) 3-(1-異丙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(120) 3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(121) 3-(1,3-二甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(122) 3-(1-乙基-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(123) 3-(1-異丙基-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(124) 3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(125) 3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(126) 6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-2-甲氧基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(127) 2-苄甲氧基-6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(128) 6-氟-2-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；和

(129)　2-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺。

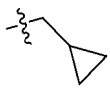
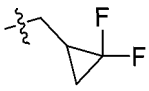
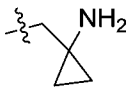
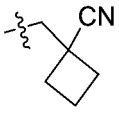
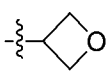
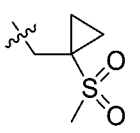
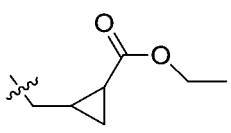
有關定義：

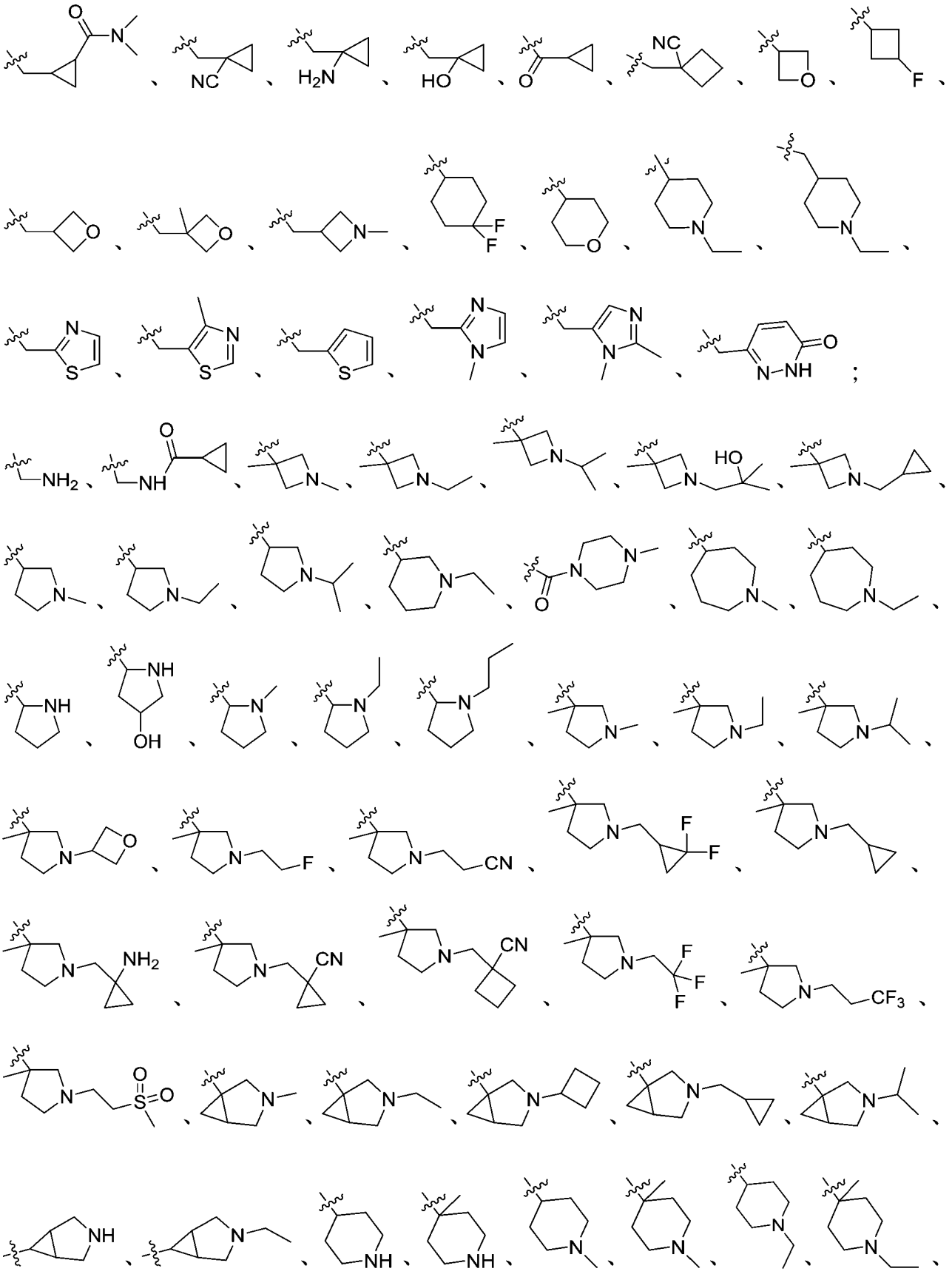
【0043】C_{1-10}選自C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9和C_{10}；C_{3-10}選自C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9和C_{10}。

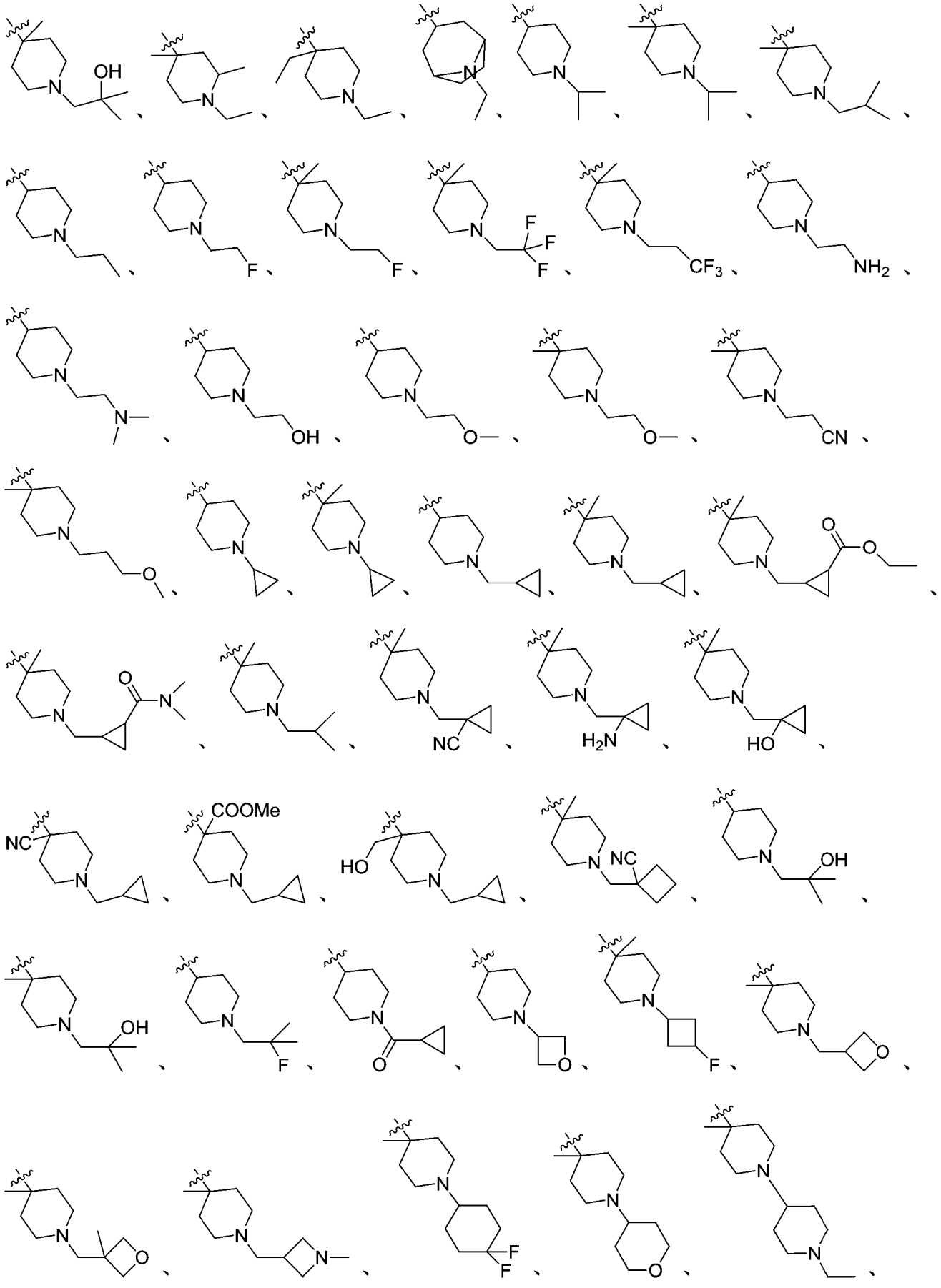
【0044】C_{1-10}烷基或雜烷基、C_{3-10}環基或雜環烴基、被C_{3-10}環烴基或雜環烴基取代的C_{1-10}烷基或雜烷基包括但不限於：

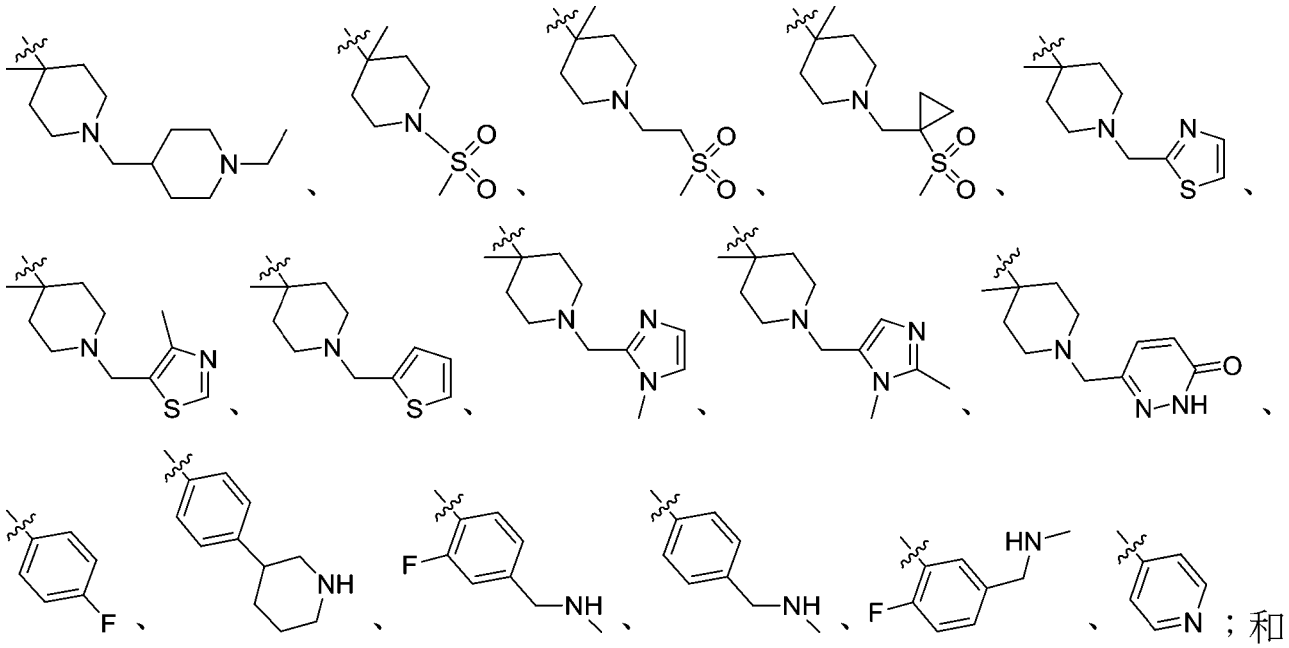
【0045】C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氨基、N,N-二(C_{1-10}烷基) 氨基、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}烷醯基、C_{1-10}烷氧羰基、C_{1-10}烷基磺醯基、C_{1-10}烷基亞磺醯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烷氨基、C_{3-10}雜環烷氨基、C_{3-10}環烷氧基、C_{3-10}環烷基醯基、C_{3-10}環烷基氧羰基、C_{3-10}環烷基磺醯基、C_{3-10}環烷基亞磺醯基；

【0046】甲基、乙基、正丙基、異丙基、$-CH_2C(CH_3)(CH_3)(OH)$、環丙基、環丁基、丙基亞甲基、環丙醯基、苄氧基、三氟甲基、氨甲基、羥甲基、甲氧基、甲醯基、甲氧羰基、甲磺醯基、甲基亞磺醯基、乙氧基、乙醯基、乙磺醯基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基；

【0047】$N(CH_3)_2$、$NH(CH_3)$、$-CH_2CF_3$、$-CH2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$、$-CH_2CH_2CN$、、、、、、、$-CH_2CH(OH)(CH3)_2$、$-CH_2CH(F)(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-S(=O)_2CH_3$、$-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$,、、







【0048】 苯基、噻唑基、聯苯基、萘基、環戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五環基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、4*H*-吡喃基、吡啶基、呱啶基、1,4-二氧六環基、嗎啉基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呱嗪基、1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基或喹喔啉基；

【0049】 這裡所採用的術語“藥學上可接受的”，是針對那些化合物、材料、組合物和/或劑型而言，它們在可靠的醫學判斷的範圍之內，適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其它問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0050】 術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得鹼加成鹽。藥學上可接受的鹼加成

鹽包括鈉、鉀、鈣、銨、有機氨或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得酸加成鹽。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括無機酸鹽，所述無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氫根，磷酸、磷酸一氫根、磷酸二氫根 、硫酸、硫酸氫根、氫碘酸、亞磷酸等；以及有機酸鹽，所述有機酸包括如乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸和甲磺酸等類似的酸；還包括氨基酸(如精氨酸等)的鹽，以及如葡糖醛酸等有機酸的鹽(參見Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977))。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。

【0051】 優選地，以常規方式使鹽與鹼或酸接觸，再分離母體化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母體形式與其各種鹽的形式的不同之處在於某些物理性質，例如在極性溶劑中的溶解度不同。

【0052】 本文所用的“藥學上可接受的鹽”屬於本發明化合物的衍生物，其中，通過與酸加成鹽或與鹼加成鹽的方式修飾所述母體化合物。藥學上可接受的鹽的實例包括但不限於：鹼基比如胺的無機酸或有機酸鹽、酸根比如羧酸的鹼金屬或有機鹽等等。藥學上可接受的鹽包括常規的無毒性的鹽或母體化合物的季銨鹽，例如無毒的無機酸或有機酸所形成的鹽。常規的無毒性的鹽包括但不限於那些衍生自無機酸和有機酸的鹽，所述的無機酸或有機酸選自2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氫根、碳酸、檸檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、

乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸鹽、羥基、羥萘、羥乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、對氨基苯磺酸、硫酸、單寧、酒石酸和對甲苯磺酸。

【0053】本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。一般地，優選醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水介質。

【0054】除了鹽的形式，本發明所提供的化合物還存在前藥形式。本文所描述的化合物的前藥容易地在生理條件下發生化學變化從而轉化成本發明的化合物。此外，前體藥物可以在體內環境中通過化學或生化方法被轉換到本發明的化合物。

【0055】本發明的某些化合物可以以非溶劑化形式或者溶劑化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化的形式相當，都包含在本發明的範圍之內。本發明的某些化合物可以以多晶或無定形形式存在。

【0056】本發明的某些化合物可以具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵。外消旋體、非對映異構體、幾何異構體和單個的異構體都包括在本發明的範圍之內。

【0057】本文中消旋體、雙非外消旋(ambiscalemic)及非外消旋(scalemic)或者純的對映體化合物的圖示法來自Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。1985年，62：114-120。除非另有說明，用楔形鍵和虛線鍵表示一個立體中心的絕對

構型。當本文所述化合物含有烯屬雙鍵或其它幾何不對稱中心，除非另有規定，它們包括*E*、*Z*幾何異構體。同樣地，所有的互變異構形式均包括在本發明的範圍之內。

【0058】 本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和 (+)-對映體、(*R*)-和 (*S*)-對映體、非對映異構體、(*D*)-異構體、(*L*)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。烷基等取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物，均包括在本發明的範圍之內。

【0059】 可以通過的掌性合成或掌性試劑或者其他常規技術製備光學活性的(*R*)-和(*S*)-異構體以及*D*和*L*異構體。如果想得到本發明某化合物的一種對映體，可以通過不對稱合成或者具有掌性助劑的衍生作用來製備，其中將所得非對映體混合物分離，並且輔助基團裂開以提供純的所需對映異構體。 或者，當分子中含有鹼性官能團(如氨基)或酸性官能團(如羧基)時，與適當的光學活性的酸或鹼形成非對映異構體的鹽，然後通過本領域所公知的分步結晶法或色譜法進行非對映異構體拆分，然後回收得到純的對映體。此外，對映異構體和非對映異構體的分離通常是通過使用色譜法完成的，所述色譜法採用掌性固定相，並任選地與化學衍生法相結合(例如由胺生成氨基甲酸鹽)。

【0060】 本發明的化合物可以在一個或多個構成該化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素標記化合物，比如氚(^{3}H)，碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本發明的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本發明的範圍之內。

【0061】術語“藥學上可接受的載體”是指能夠遞送本發明有效量活性物質、不干擾活性物質的生物活性並且對宿主或者患者無毒副作用的任何製劑或載體介質代表性的載體包括水、油、蔬菜和礦物質、膏基、洗劑基質、軟膏基質等。這些基質包括懸浮劑、增粘劑、透皮促進劑等。它們的製劑為化妝品領域或局部藥物領域的技術人員所周知。關於載體的其他資訊，可以參考

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，該文獻的內容通過引用的方式併入本文。

【0062】術語“賦形劑”通常是指配製有效的藥物組合物所需要載體、稀釋劑和/或介質。

【0063】針對藥物或藥理學活性劑而言，術語“有效量”或“治療有效量”是指無毒的但能達到預期效果的藥物或藥劑的足夠用量。對於本發明中的口服劑型，組合物中一種活性物質的“有效量”是指與該組合物中另一種活性物質聯用時為了達到預期效果所需要的用量。有效量的確定因人而異，取決於受體的年齡和一般情況，也取決於具體的活性物質，個案中合適的有效量可以由本領域技術人員根據常規試驗確定。

【0064】術語“活性成分”、“治療劑”，“活性物質”或“活性劑”是指一種化學實體，它可以有效地治療目標紊亂、疾病或病症。

【0065】術語“被取代的”是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，包括重氫和氫的變體，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。當取代基為酮基(即=O)時，意味著兩個氫原子被取代。酮取代不會發生在芳香基上。術語“任選被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有規定，取代基的種類和數目在化學上可以實現的基礎上可以是任意的。

【0066】 當任何變數(例如R)在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被0-2個R所取代，則所述基團可以任選地至多被兩個R所取代，並且每種情況下的R都有獨立的選項。此外，取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0067】 當一個取代基的鍵可以交叉連接到一個環上的兩個原子時，這種取代基可以與這個環上的任意原子相鍵合。當所列舉的取代基中沒有指明其通過哪一個原子連接到化學結構通式中包括但未具體提及的化合物時，這種取代基可以通過其任何原子相鍵合。取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0068】 烴基和雜烴基原子團(包括通常被稱為亞烷基、鏈烯基、亞雜烷基、雜烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基和雜環烯基的那些基團)的取代基一般被稱為“烴基取代基”，它們可以選自但不限於下列基團中的一個或多個：-R’、-OR’、 =O、=NR’、=N-OR’、-NR’R”、-SR’、鹵素、-SiR’R”R”’、OC(O)R’、-C(O)R’、-CO_2R’、-CONR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、NR’ C(O)NR”R”’、-NR”C$(O)_2$R’、-NR””-C(NR’R”R”’)=NR””、NR”” C(NR’R”)=NR”’、-S(O)R’、-S$(O)_2$R’、-S$(O)_2$NR’R”、NR”SO_2R’、-CN、–NO_2、-N_3、-CH$(Ph)_2$和氟代(C_1-C_4)烷基，取代基的數目為0～(2m’+1),其中m’是這類原子團中碳原子的總數。R'、R”、R”'、R’’’’和R’’’’’各自獨立地優選氫、被取代或未被取代的雜烷基、被取代或未被取代的芳基(例如被1～3個鹵素取代芳基)、被取代或未被取代的烷基、烷氧基、硫代烷氧基基團或芳烷基。當本發明的化合物包括一個以上的R基團時，例如，每一個R基團是獨立地加以選擇的，如同當存在一個以上的R'、R”、R”'、

R’’’’和R’’’’’基團時的每個這些基團。當R'和R”附著於同一個氮原子時，它們可與該氮原子結合形成5-、6-或7-員環。例如，-NR'R“意在包括但不僅限於1-吡咯烷基和4-嗎啉基。根據上述關於取代基的討論中，本領域技術人員可以理解，術語“烷基”意在包括碳原子鍵合於非氫基團所構成的基團，如鹵代烷基(例如$-CF_3$、$-CH_2CF_3$)和醯基(例如$-C(O)CH_3$、$-C(O)CF_3$、$-C(O)CH_2OCH_3$等)。

【0069】 與烷基原子團所述取代基相似，芳基和雜芳基取代基一般統稱為“芳基取代基”，選自例如-R’、-OR’、-NR’R”、-SR’、-鹵素、-SiR’R”R”’、OC(O)R’、-C(O)R’、-CO2R’、-CONR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、NR’ C(O)NR”R”’、-NR”C(O)2R’、-NR””’-C(NR’R”R”’)=NR””、NR”” C(NR’R”)=NR”’、-S(O)R’、$-S(O)_2R$’、$-S(O)_2NR$’R”、NR”SO_2R’、-CN、–NO_2、$-N_3$、$-CH(Ph)_2$、氟(C_1-C_4)烷氧基和氟(C_1-C_4)烷基等，取代基的數量為0到芳香環上開放化合價的總數之間；其中R’、R”、R”’、R”” 和R””’獨立地優選自氫、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的雜烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的雜芳基。當本發明的化合物包括一個以上的R基團時，例如，每個R基團是獨立地加以選擇的，如同當存在一個以上R’、R”、R”’、R”” 和R””’基團時的每個這些基團。

【0070】 芳基或雜芳基環的相鄰原子上的兩個取代基可以任選地被通式為–T-C(O)-(CRR’)q-U-的取代基所取代，其中T和U獨立地選自-NR-、-O-、CRR'-或單鍵，q是0到3的整數。作為替代選擇，芳基或雜芳基環的相鄰原子上的兩個取代基可以任選地被通式為–A (CH_2)r B-的取代基所取代，其中A和B獨立的選自–CRR’-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$-、$-S(O)_2NR$’-或單鍵，r是1～4的整數。任選地，由此形成的新環上的一個單鍵可以替換為雙鍵。作為替代選擇，芳基

或雜芳基環的相鄰原子上的兩個取代基可以任選地被通式為–A (CH_2)r B-的取代基所取代，其中s和d分別獨立的選自0～3的整數，X是–O-、-NR’、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或 –$S(O)_2$NR’-。取代基R、R’、R”和R”’分別獨立地優選自氫和被取代或未被取代的(C_1-C_6)烷基。

【0071】除非另有規定，術語“烴基”或者其下位概念(比如烷基、烯基、炔基、苯基等等)本身或者作為另一取代基的一部分表示直鏈的、支鏈的或環狀的烴原子團或其組合，可以是完全飽和的、單元或多元不飽和的，可以是單取代、二取代或多取代的，可以包括二價或多價原子團，具有指定數量的碳原子(如C_1-C_{10}表示1至10個碳)。“烴基”包括但不限於脂肪烴基和芳香烴基，所述脂肪烴基包括鏈狀和環狀，具體包括但不限於烷基、烯基、炔基，所述芳香烴基包括但不限於6-12員的芳香烴基，例如苯、萘等。在一些實施例中，術語“烴基”表示直鏈的或支鏈的原子團或它們的組合，可以是完全飽和的、單元或多元不飽和的，可以包括二價和多價原子團。飽和烴原子團的實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、仲丁基、異丁基、環己基、(環己基)甲基、環丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子團的同系物或異構體。不飽和烴基具有一個或多個雙鍵或三鍵，其實例包括但不限於乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基，以及更高級的同系物和異構體。

【0072】除非另有規定，術語“雜烴基”或者其下位概念(比如雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜芳基等等)本身或者與另一術語聯合表示穩定的直鏈的、支鏈的或環狀的烴原子團或其組合，有一定數目的碳原子和至少一個雜原子組成。在

一些實施例中，術語“雜烷基”本身或者與另一術語聯合表示穩定的直鏈的、支鏈的烴原子團或其組合物，有一定數目的碳原子和至少一個雜原子組成。在一個典型實施例中，雜原子選自B、O、N和S，其中氮和硫原子任選地被氧化，氮雜原子任選地被季銨化。雜原子B、O、N和S可以位於雜烴基的任何內部位置(除該烴基基附著於分子其餘部分的位置之外)。實例包括但不限於 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$和$–CH=CH-N(CH_3)-CH_3$。至多兩個雜原子可以是連續的，例如$-CH_2-NH-OCH_3$。

【0073】 術語“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)屬於慣用表達，是指分別通過一個氧原子、氨基或硫原子連接到分子的其餘部分的那些烷基基團。

【0074】 除非另有規定，術語“環烴基”、“雜環烴基”、“環烴雜基”或者其下位概念(比如芳基、雜芳基、芳雜基、環烷基、雜環烷基、環烷雜基、環烯基、雜環烯基、環烯雜基、環炔基、雜環炔基、環炔雜基等等)本身或與其他術語聯合分別表示環化的“烴基”、“雜烴基”或“烴雜基”。此外，就雜烴基或雜環烴基(比如雜烷基、雜環烷基)而言，雜原子可以佔據該雜環附著於分子其餘部分的位置。環烴基的實例包括但不限於環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基等。雜環基的非限制性實例包括1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-呱啶基、2-呱啶基、3-呱啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃吲哚-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-呱嗪基和2-呱嗪基。

【0075】 除非另有規定，術語“鹵代素”或“鹵素”本身或作為另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，術語“鹵代烷基”意在包括單鹵代烷基和

多鹵代烷基。例如，術語“鹵代(C_1-C_4)烷基”意在包括但不僅限於三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。

【0076】 除非另有規定，術語“芳基”表示多不飽和的芳族烴取代基，可以是單取代、二取代或多取代的，它可以是單環或多環(優選1至3個環)，它們稠合在一起或共價連接。術語“雜芳基”是指含有一至四個雜原子的芳基(或環)。在一個示範性實例中，雜原子選自B、N、O和S，其中氮和硫原子任選地被氧化，氮原子任選地被季銨化。雜芳基可通過雜原子連接到分子的其餘部分。芳基或雜芳基的非限制性實施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯並噻唑基、嘌呤基、2-苯並咪唑基、5-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一個芳基和雜芳基環系的取代基選自下文所述的可接受的取代基。

【0077】 為簡便起見，芳基在與其他術語聯合使用時(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定義的芳基和雜芳基環。因此，術語“芳烷基”意在包括芳基附著於烷基的那些原子團(例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等)，包括其中碳原子(如亞甲基)已經被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-(1-萘氧基)丙基等。

【0078】 “環”表示被取代或未被取代的環烷基、被取代或未被取代的雜環烷基、被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的雜芳基。所謂的環包括

稠環。環上原子的數目通常被定義為環的員數，例如，“5～7員環”是指環繞排列5～7個原子。除非另有規定，該環任選地包含1～3個雜原子。因此，“5～7員環”包括例如苯基、吡啶基和呱啶基；另一方面，術語“5～7員雜環烷基環”包括吡啶基和呱啶基，但不包括苯基。術語“環”還包括含有至少一個環的環系，其中的每一個“環”均獨立地符合上述定義。

【0079】 本文所用術語“雜原子”包括碳(C)和氫(H)以外的原子，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、矽(Si)、鍺(Ge)、鋁(Al)和硼(B)等。

【0080】 術語“離去基團”是指可以被另一種官能團或原子通過取代反應(例如親和取代反應)所取代的官能團或原子。例如，代表性的離去基團包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、對溴苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯等；醯氧基，如乙醯氧基、三氟乙醯氧基等等。

【0081】 術語“保護基”包括但不限於“氨基保護基”、“羥基保護基”或“巰基保護基”。術語“氨基保護基”是指適合用於阻止氨基氮位上副反應的保護基團。代表性的氨基保護基包括但不限於：甲醯基；醯基，例如鏈烷醯基(如乙醯基、三氯乙醯基或三氟乙醯基)；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和9-芴甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲矽烷基(TBS)等等。術語“羥基保護基”是指適合用於阻止羥基副反應的保護基。代表性羥基保護基包括但不限於：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；醯基，例如鏈烷醯基(如乙醯基)；芳基甲基，如苄基(Bn)，對甲氧基苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基，DPM)；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲矽烷基(TBS)等等。

【0082】 鹵代烷基的實例包括但不僅限於：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。“烷氧基”代表通過氧橋連接的具有特定數目碳原子的上述烷基。C_{1-6}烷氧基包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限於：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和*S*-戊氧基。“環烷基”包括飽和環基，如環丙基、環丁基或環戊基。3-7環烷基包括C_3、C_4、C_5、C_6和C_7環烷基。“鏈烯基”包括直鏈或支鏈構型的烴鏈，其中該鏈上任何的穩定位點上存在一個或多個碳-碳雙鍵，例如乙烯基和丙烯基。術語“鹵”或“鹵素”是指氟、氯、溴和碘。

【0083】 術語“雜環”或“雜環基”意指穩定的單環或雙環雜環，它們可以是飽和的、部分不飽和的或不飽和的(芳族的)，它們包含碳原子和1、2、3或4個獨立地選自N、O和S的環雜原子，其中上述任意雜環可以稠合到一個苯環上形成雙環。氮和硫雜原子可任選被氧化(即NO和S (O) p)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR，其中R是H或本文已經定義過的其他取代基)。該雜環可以附著到任何雜原子或碳原子的側基上從而形成穩定的結構。如果產生的化合物是穩定的，本文所述的雜環可以發生碳位或氮位上的取代。雜環中的氮原子任選地被季銨化。一個優選方案是，當雜環中S及O原子的總數超過1時，這些雜原子彼此不相鄰。另一個優選方案是，雜環中S及O原子的總數不超過1。如本文所用，術語“芳族雜環基團”或“雜芳基”意指穩定的5、6、7員單環或雙環或7、8、9或10員雙環雜環基的芳香環，它包含碳原子和1、2、3或4個獨立地選自N、O和S的環雜原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR，其中R是H或本文已經定義過的其他取代基)。氮和硫雜原子可任選被氧化(即NO和S (O) p)。值得注意的是，芳香雜環上S和O原子的總數不超過1。橋環也包含在雜環的定義中。

當一個或多個原子(即C、O、N或S)連接兩個不相鄰的碳原子或氮原子時形成橋環。優選的橋環包括但不限於：一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子和一個碳-氮基。值得注意的是，一個橋總是將單環轉換成三環。橋環中，環上的取代基也可以出現在橋上。

【0084】雜環化合物的實例包括但不限於：吖啶基、吖辛因基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並異噁唑基、苯並噁唑基、苯並噁唑啉基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑啉基、哢唑基、4a*H*-哢唑基、哢啉基、苯並二氫吡喃基、色烯基、噌啉基十氫喹啉基、2*H*, 6*H*-1, 5,2-二噻嗪基、二氫呋喃並[2,3-*b*]四氫呋喃基、呋喃基、呋唅基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1*H*-吲唑基、吲哚烯基、二氫吲哚基、中氮茚基、3*H*-吲哚基、isatino基、異苯並呋喃基、異二氫吲哚基、異吲哚基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、亞甲二氧基苯基、嗎啉基、萘啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、異噁唑基、羥吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪、苯並黃嘌呤基、酚噁嗪基、酞嗪基、呱嗪基、呱啶基、呱啶酮基、4-呱啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、噠嗪基、吡啶並噁唑基、吡啶並咪唑基、吡啶並噻唑基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、吡唑基、喹唑啉基、喹啉基、4*H*-喹嗪基、喹喔啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四唑基、6*H*-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、異噻唑基噻吩基、噻吩並噁唑基、

噻吩並噻唑基、噻吩並咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和呫噸基。還包括稠環和螺環化合物。

【0085】 本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0086】 本發明所使用的所有溶劑是市售的，無需進一步純化即可使用。反應一般是在惰性氮氣下、無水溶劑中進行的。質子核磁共振資料記錄在Bruker Avance III 400 (400 MHz)分光儀上，化學位移以四甲基矽烷低場處的δ (ppm)表示。質譜是在安捷倫1200系列加6110(&1956A)上測定。 LC/ MS或Shimadzu MS包含一個DAD：SPD-M20A(LC)和Shimadzu Micromass 2020檢測器。質譜儀配備有一個正或負模式下操作的電噴霧離子源(ESI)。

【0087】 本發明採用下述縮略詞：aq代表水；HATU代表O-7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽；EDC代表N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；m-CPBA代表3-氯過氧苯甲酸；eq代表當量、等量；CDI代表羰基二咪唑；DCM代表二氯甲烷；PE代表石油醚；DIAD代表偶氮二羧酸二異丙酯；DMF 代表N，N-二甲基甲醯胺；DMSO代表二甲亞碸；EtOAc代表乙酸乙酯；EtOH代表乙醇；MeOH代表甲醇；CBz代表苄氧羰基，是一種胺保護基團；BOC代表叔丁基羰基是一種胺保護基團；HOAc代表乙酸； $NaCNBH_3$代表氰基硼氫化鈉；r.t.代表室溫；O/ N代表過夜；THF代表四氫呋喃；Boc_2O代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA代表三氟乙酸；DIPEA代表二異丙基乙基胺；$SOCl_2$ 代表氯化亞碸；CS_2代表二硫化碳；TsOH代表對甲苯磺酸；NFSI代表N-氟-N-(苯磺醯

基)苯磺醯胺；NCS代表1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu_4NF代表氟化四丁基銨；iPrOH代表2-丙醇；mp代表熔點。

【0088】 化合物經手工或者ChemDraw®軟體命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

【0089】 用配有Shimadzu SIL-20A自動進樣器和日本島津DAD：SPD-M20A探測器的島津LC20AB系統進行高效液相色譜分析，採用Xtimate C18(3μm填料，規格為2.1 x 300 mm)色譜柱。0-60AB_6分鐘的方法：應用線性梯度，以100%A (A為0.0675% TFA的水溶液)開始洗脫，並以60% B (B為0.0625% TFA 的 MeCN溶液)結束洗脫，整個過程為4.2分鐘，然後以60% B洗脫1分鐘。將色譜柱再平衡0.8分鐘達到100:0，總執行時間為6分鐘。10-80AB_6分鐘的方法：應用線性梯度，以90%A(A為0.0675%TFA的水溶液)開始洗脫，並以80%B(B為0.0625%TFA的乙腈溶液)結束洗脫，整個過程為4.2分鐘，然後以80% B洗脫1分鐘。將色譜柱再平衡0.8分鐘達到90:10，總執行時間為6分鐘。柱溫為50℃，流速為0.8 mL/min。二極體陣列檢測器掃描波長為200-400 nm。

【0090】 在Sanpont-group的矽膠GF254上進行薄層色譜分析(TLC)，常用紫外光燈照射檢出斑點，在某些情況下也採用其他方法檢視斑點，在這些情況下，用碘(10g矽膠中加入約1g碘並徹底混合而成)、香草醛(溶解大約1g香草醛於100 mL 10% H_2SO_4中制得)、茚三酮(從Aldrich購得)或特殊顯色劑(徹底混合$(NH_4)_6Mo_7O_{24}•4H_2O$、5 g $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$、450 mL H_2O 和 50 mL濃H2SO_4而制得)展開薄層板，檢視化合物。採用Still, W. C.； Kahn, M.； and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925.中所公開技術的類似方法，在Silicycle

的40-63μm(230-400目)矽膠上進行快速柱色譜。快速柱色譜或薄層色譜的常用溶劑是二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

【0091】 在Gilson-281 Prep LC 322系統上採用吉爾森UV/VIS-156探測器進行製備色譜分析，所採用的色譜柱是Agella Venusil ASB Prep C18, 5μm、150 x 21.2 mm；Phenomenex Gemini C18、5μm、150 x 30 mm；Boston Symmetrix C18, 5μm、150 x 30 mm；或者 Phenomenex Synergi C18、4μm、150 x 30 mm。在流速約為25 mL/min時，用低梯度的乙腈/水洗脫化合物，其中水中含有0.05% HCl、0.25% HCOOH 或0.5% NH_3•H_2O，總執行時間為8-15分鐘。

【0092】 用帶有Agilent1260自動進樣器和Agilent DAD：1260檢測器的Agilent 1260 Infinity SFC系統進行SFC分析。色譜柱採用Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm I.D., 5um或者Chiralpak AS-H 250 x 4.6mm I.D., 5μm或者Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm I.D., 5μm。OD-H_5_40_2.35ML的色譜條件：Chiralcel OD-H色譜柱(規格為250 x 4.6 mm I.D., 5μm填料)，流動相為40%乙醇(0.05%DEA)-CO_2；流速為2.35 mL/min；檢測波長為220 nm。AS-H_3_40_2.35ML色譜條件：Chiralpak AS-H色譜柱(規格為 250 x 4.6 mm I.D., 5μm填料)；流動相為40% 甲醇(0.05% DEA)-CO_2；流速為2.35 mL/min，檢測波長為220 nm。OD-H_3_40_2.35M色譜條件：Chiralcel OD-H色譜柱(規格為250 x 4.6 mm I.D，5μm填料)，流動相為40% 甲醇(0.05% DEA)-CO_2，流速為2.35 mL/min，檢測波長為220 nm。AD-H_2_50_2.35ML色譜條件：Chiralpak AD-H色譜柱(規格為250 x 4.6 mm I.D，5 μm填料)，流動相為50% 甲醇 (0.1% MEA)-CO_2，流速為2.35 mL/min，檢測波長為220 nm。

【0093】 在使用Gilson UV 檢測器的Waters Thar 80 Pre-SFC系統上進行製備型SFC分析，所採用的色譜柱為Chiralcel OD-H(規格為250 x 4.6 mm I.D，5μm填料)或者Chiralpak AD-H(規格為250 x 4.6mm I.D，5μm 填料)。在流速約為40-80 mL/min時，用低梯度的乙醇-二氧化碳或者甲醇-二氧化碳洗脫化合物，其中甲醇或乙醇含有0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 、0.05% DEA 或者0.1% MEA，總執行時間為20-30分鐘。

【0094】 本發明所提供的PARP-1抑制劑可以用於治療廣泛的疾病，包括癌症、中風、心肌缺血、炎症和糖尿病。PARP-1抑制劑可以用作單劑，或與其他化學治療劑聯用，以增強這些標準化學治療劑的效果。

PARP-1抑制劑可以治療的癌症包括但不限於乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、克隆癌(Clonal Cancer)以及白血病等。

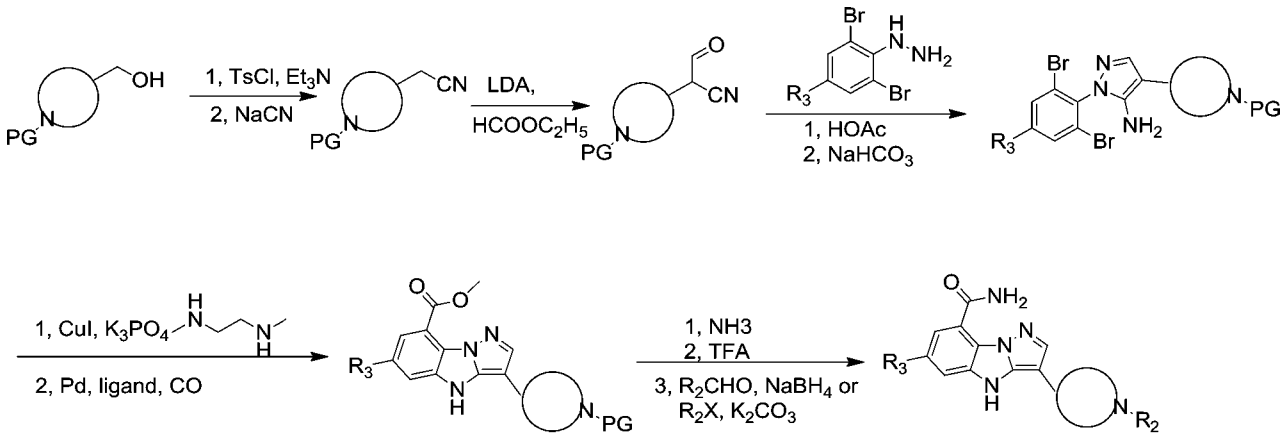
【圖式簡單說明】

【0095】 無。

【實施方式】

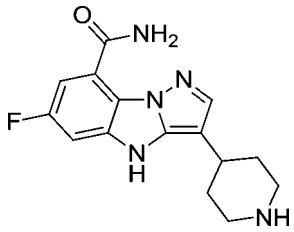
【0096】 為了更詳細地說明本發明，給出下列實例，但本發明的範圍並非限定於此。

流程A



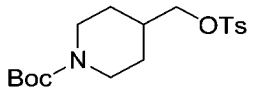
【0097】 實施例1

6-氟-3-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0098】 實施例1A

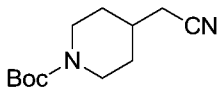
4-(對甲苯磺醯氧甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0099】 0 ℃氮氣保護下，向4-(羥甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯(10克，46.5毫莫耳)、三乙胺(5.64克，55.8毫莫耳)和DMAP (1.13克，9.3毫莫耳)的二氯甲烷 (100毫升)溶液中分批加入TosCl(9.73克，51.2毫莫耳)，在17 ℃下攪拌2小時後，加入水(100毫升)淬滅，水層用二氯甲烷 (100毫升×2)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(白色固體，17克，99 %產率)。LCMS (ESI) m/z: 370 (M+1)。

【0100】 實施例1B

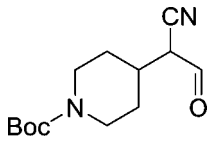
4-(氰基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0101】 實施例1A (19克，55.7毫莫耳)、氰化鈉 (8.19克，167毫莫耳)的二甲基亞碸(100毫升)混合物在100 ℃ 反應16小時。冷卻至室溫後，用水(200ml)稀釋，水層用乙酸乙酯(100毫升× 3)萃取，合併的有機層用水(50毫升)、鹽水(50mL)洗滌後，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，提供標題化合物(11克)可直接用於下一步驟而無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 225 (M+1)。

【0102】 實施例1C

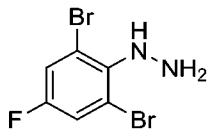
4-(1-氰基-2-氧代乙基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0103】 -10℃氮氣保護下，向實施例1B (11克，49毫莫耳)，叔丁醇鉀(32.9克，294毫莫耳)的DMF(80mL)混合物中滴加甲酸乙酯(21.7克，294毫莫耳)的DMF(50mL)溶液。滴加完畢後在17 ℃下攪拌16小時後，1N鹽酸中和，水層用乙酸乙酯(100毫升×4)萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，提供標題化合物(11g，89%)可直接用於下一步驟而無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 253 (M+1)。

【0104】 實施例1D

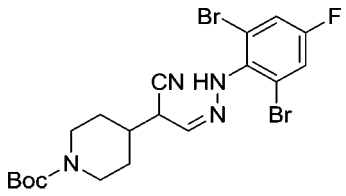
(2,6-二溴-4-氟苯基)肼



【0105】 零下5 ℃，向2,6-二溴-4-氟苯胺(5克，18.6毫莫耳)的35毫升20% 鹽酸水溶液滴加溶有亞硝酸鈉(1.41克，20.45毫莫耳)的水(40mL)溶液。滴加速度保持內溫低於5 ℃，0.5小時後，在-15 ℃將上述溶液滴加到氯化亞錫(10.49克，46毫莫耳)的濃鹽酸(40mL)溶液中，滴加完畢混合物加熱至35 ℃並攪拌12小時，冷卻至0℃並用濃氨水調Ph=9，水層用乙酸乙酯(150毫升× 3)萃取，合併有機層用水(100毫升)洗，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(4克，收率： 76 %)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d):δppm 3.91(br.s.,1H), 5.37(br.s.,1H), 7.31 (d, J=7.37Hz, 2H)。

【0106】 實施例1E

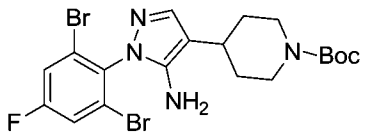
4-(1-氰基-2-(2-(2,6-二溴-4-氟苯基)亞肼基)乙基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0107】 實施例1C (3.5克，13.87毫莫耳)和實施例1D (3.94克，13.87毫莫耳)的乙醇 (30mL)混合物80 ℃攪拌0.5小時。真空除去溶液後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為白色固體(3.8克，53%)。 LCMS (ESI) m/z: 519 (M+1)。

【0108】 實施例1F

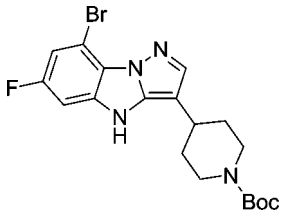
4-(5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0109】 實施例1E (3.8克，7.33毫莫耳)和三乙胺(1.48克，14.67毫莫耳)的乙醇 (30mL)混合物在80 ℃下攪拌16小時。真空除去溶液後，提供標題化合物(3.8克，100%)可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0110】 實施例1G

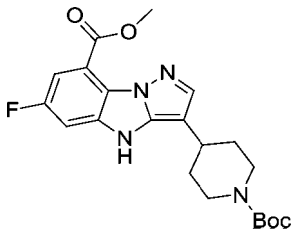
4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0111】 氮氣保護下，實施例1F (2.4克，4.63毫莫耳)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(40.83毫克，0.463毫莫耳)、碘化亞銅(88毫克，0.463毫莫耳)和磷酸鉀(983毫克，4.63毫莫耳)的DMF(30mL)混合物60 ℃用微波加熱1小時。冷卻至室溫後將混合物通過矽藻土過濾，真空除去溶液後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為白色固體(0.4克，15%)。LCMS (ESI) m/z: 437, 439 (M, M+2)。

【0112】 實施例1H

3-(1-(叔丁氧羰基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-羧酸甲酯

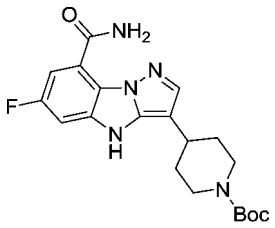


【0113】 實施例1G(200毫克，0.457毫莫耳)、鈀醋酸(10.27毫克，0.0457毫莫耳)、$Pd(dppf)Cl_2$(33.46毫克，0.0457毫莫耳)、Xantphos(53毫克，0.0914毫莫耳)、DPPP (38毫克，0.0914毫莫耳)、三苯基膦 (24毫克，0.0914毫莫耳)和三乙胺 (232

毫克，2.29毫莫耳)的DMF (40mL)和甲醇(20ml)混合溶液在120 ℃一氧化碳氛圍(3兆帕)下攪拌12小時。冷卻至室溫後，矽藻土墊過濾，將濾液蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為白色固體(100毫克，52%)。LCMS (ESI) m/z: 417 (M+1)。

【0114】 實施例1I

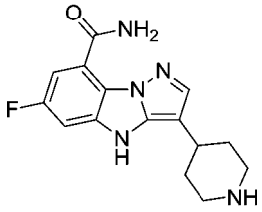
4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0115】 實施例1H (100毫克，0.24毫莫耳)和氨氣 /甲醇(30毫升)的DMF (100mL)混合物在120 ℃悶罐反應16小時。冷卻後真空除去溶液，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為白色固體(70毫克，73%)。 LCMS (ESI) m/z: 402 (M+1)。

【0116】 實施例1J

6-氟-3-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

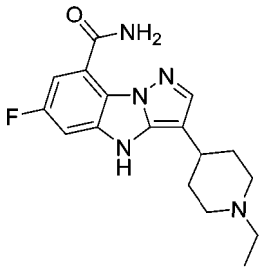


【0117】 將實施例1I (70毫克，0.174毫莫耳)的二氯甲烷(3mL)和三氟乙酸(1mL)混合溶液在15 ℃攪拌1小時，真空除去溶液，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(25mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm

1.93-1.96 (m, 2 H), 2.37 – 2.36 (d, 2 H), 3.09 – 3.22 (m, 3 H), 3.31 – 3.53 (t, 2 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.74 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 302 (M+1)。

【0118】 實施例2

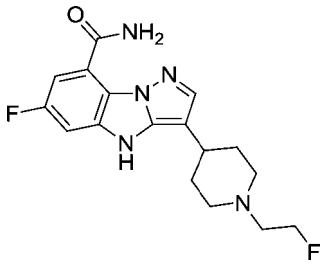
3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0119】 實施例1J(750毫克，2.49毫莫耳)和乙醛(1.1克，24.9毫莫耳)的甲醇(15mL)混合物在50 ℃攪拌0.5小時後，加入氰基硼氫化鈉(3.13克，49.8毫莫耳)。將所得混合物在50 ℃攪拌16小時。真空除去溶液後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為白色固體(563.1克，69%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.31-1.34 (t, 3 H), 1.94-1.97 (m, 2 H), 2.27-2.31 (d, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.97-3.02 (m, 3H), 3.47-3.48 (d, 2 H), 7.34-7.37 (m, 1 H), 7.67-7.72 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)。

【0120】 實施例3

6-氟-3-(1-(2-氟乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

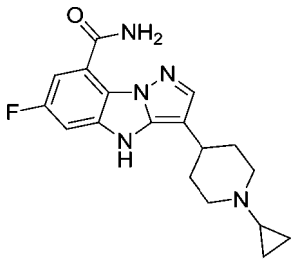


【0121】 實施例1J(112毫克，0.372毫莫耳)、1-溴-2-甲氧基乙烷(71毫克，0.558毫莫耳)和碳酸鉀(154毫克，1.116毫莫耳)的乙腈(20mL)混合物在40 ℃下攪

拌16個小時。冷卻過濾，真空除去溶液後，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(4.6毫克，3.6 %)。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.94-2.15 (m, 2 H), 2.17-2.37 (m, 2 H), 2.86-3.07 (m, 3 H), 3.27-3.32 (m, 1 H), 3.35-3.39 (m, 1 H), 3.46-3.61 (m, 2 H), 4.71-4.80 (m, 1 H), 4.89 (br. s., 1 H), 7.28-7.41 (m, 1 H), 7.60-7.76 (m, 2 H), 8.24-8.69 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 348 (M+1).

【0122】 實施例4

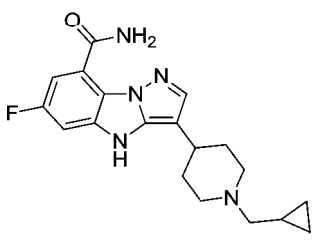
3-(1-環丙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0123】 將(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(115毫克，0.663毫莫耳)、實施例1J (40毫克，0.133毫莫耳)、乙酸(79毫克，1.33毫莫耳)和氰基硼氫化鈉 (83毫克，1.33毫莫耳)的甲醇(10mL)混合物在66 ℃下攪拌7小時。冷卻真空除去溶液後，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(19.6毫克，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 0.70-0.79 (m, 4 H), 1.84-1.92 (m, 2 H), 2.18-2.28 (t, 3 H), 2.85-2.94 (m, 3 H), 3.42-3.45 (d, 2H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.395 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 342 (M+1)。

【0124】 實施例5

3-(1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

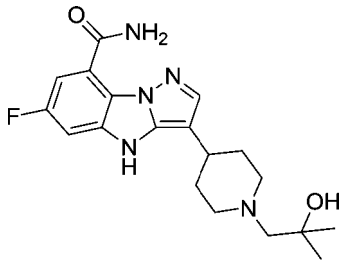


【0125】 實施例1J的(12毫克，0.04毫莫耳)、環丙烷甲醛(5.58毫克，0.08mmol)、氰基硼氫化鈉(50毫克，0.8毫莫耳)的甲醇 (2mL)混合物在10 ℃下攪拌16小時後，加入四異丙氧基鈦(17毫克，0.06毫莫耳)並繼續攪拌1小時。真空除去溶液後，殘餘物通過製備型HPLC純化得到提供標題化合物(5.2毫克，37%)。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) ppm 0.40-0.44 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 1H), 1.12-1.13 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 2.32-2.36 (d, 2H), 2.9-3.12 (m, 5 H), 3.68 (s, 2H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 2 H), 8.50 (s, 1H). LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)。

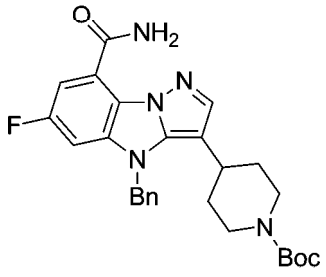
【0126】 實施例6

6-氟-3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0127】 實施例6A

4-(4-苄基-8-氨基甲醯基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯

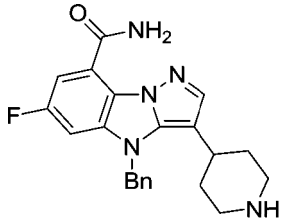


【0128】 實施例1I (100毫克，0.25毫莫耳)、苄溴(127毫克，0.748毫莫耳)和碳酸鉀(103毫克，0.748毫莫耳)的乙腈(4mL)混合物在60 ℃下攪拌4小時。冷卻

過濾，真空除去溶液後，殘餘物通過矽膠色譜法純化得到標題化合物(112.6毫克，91.8 %)。LCMS (ESI) m/z: 492 (M+1)。

【0129】 實施例6B

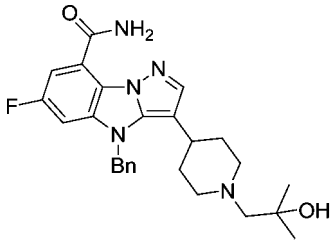
4-苄基-6-氟-3-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0130】 實施例6A(112.6毫克，0.229毫莫耳)的二氯甲烷 (10毫升)和三氟乙酸(3毫升)混合溶液中12 ℃下攪拌2小時。真空除去溶液後，提供標題化合物(115毫克，100 %)可直接用於下一步驟而無需進一步純化，為黃色固體。LCMS(ESI)M / Z ：392(M +1)。

【0131】 實施例6C

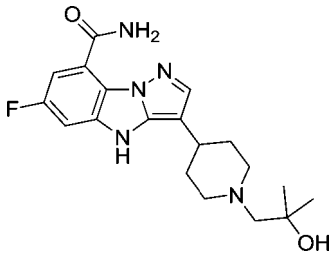
4-苄基-6-氟-3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0132】 實施例6B(115毫克，0.229毫莫耳)、2,2-二甲基環氧乙烷(50毫克，0.690毫莫耳)和三乙胺(116毫克，1.15mmol)的乙醇(5ml)混合物在120 ℃下微波加熱1小時。冷卻真空除去溶液後，殘餘物通過矽膠色譜法純化得到標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 464 (M+1)。

【0133】 實施例6D

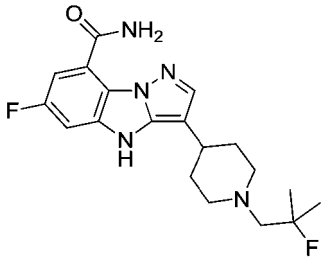
6-氟-3-(1-2-羥基-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0134】 實施例6C(32毫克，0.069mmol)和Pd / C(25毫克)的甲醇(30mL)混合物在50 ℃下氫化4小時(1大氣壓) 。冷卻過濾，真空除去溶液後，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(8.2毫克，32.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.38 (s, 6 H), 2.10-2.30 (m, 4 H), 3.12 (s, 5 H), 3.57-3.73 (m, 2 H), 7.29-7.39 (m, 1 H), 7.61-7.69 (m, 1 H), 7.69-7.75 (m, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 374 (M+1)。

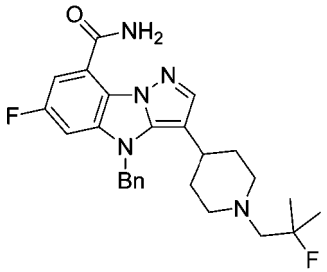
【0135】 實施例7

6-氟-3-(1-(2-氟-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0136】 實施例7A

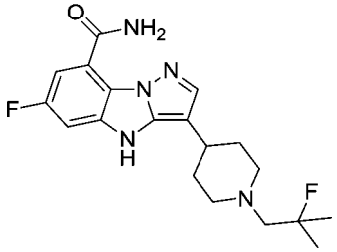
4-苄基-6-氟-3-(1-(2-氟-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0137】 0 ℃下氮氣保護下，向實施例6C(32毫克，0.069毫莫耳)的二氯甲烷(10mL)溶液中逐滴加入DAST(33毫克，0.207毫莫耳)的二氯甲烷(2毫升)溶液。滴加完畢後在17 ℃攪拌16小時後，用飽和碳酸氫鈉溶液(10mL)淬滅反應，水層用乙酸乙酯(10毫升×2)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過矽膠色譜法得到標題化合物(27mg，84.4 %)。LCMS (ESI) m/z: 466 (M+1)。

【0138】 實施例7B

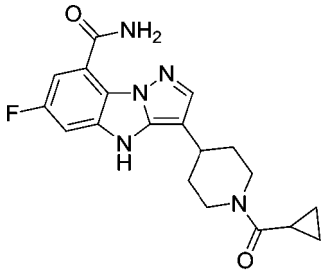
6-氟-3-(1-(2-氟-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0139】 實施例7A (27毫克，0.058mmol)和Pd / C (30毫克)的甲醇(20毫升)混合物在45 ℃下氫化16小時(1大氣壓) 。冷卻過濾，將濾液蒸發，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(2.1毫克，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.42 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.90-2.03 (m, 2 H), 2.04-2.16 (m, 2 H), 2.51-2.67 (m, 2 H), 2.72-2.90 (m, 3 H), 3.23-3.31 (m, 2 H), 7.32-7.41 (m, 1 H), 7.63-7.75 (m, 2 H), 8.27-8.59 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 376 (M+1)。

【0140】 實施例8

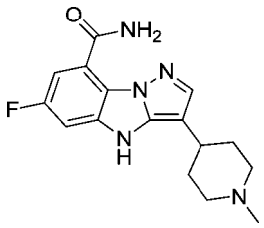
3-(1-(環丙基甲醯基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0141】 實施例1J(52毫克，0.125毫莫耳)、環丙烷甲酸(13毫克，0.150毫莫耳)、三乙胺(50.5毫克，0.5毫莫耳)和HATU(47.5毫克，0.125毫莫耳)的乙腈(5mL)混合物在50℃下攪拌3小時。冷卻真空除去溶液後，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(12.7毫克，27.3%)。LCMS: 370 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.72 (d, J=7.53 Hz, 4 H), 1.42-1.69 (m, 2 H), 1.88-2.07 (m, 3 H), 2.65-2.77 (m, 1 H), 2.86-2.98 (m, 1 H), 3.14-3.29 (m, 1 H), 4.26-4.50 (m, 2 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.51-7.59 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 370 (M+1)。

【0142】 實施例9

6-氟-3-(1-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

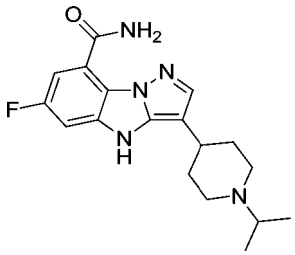


【0143】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.98-2.01 (d, 2 H), 2.29-2.31 (d, 2 H), 2.83 (s, 1 H), 3.01-3.04

(d, 2 H), 3.48 (d, 2H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 316 (M+1)。

【0144】 實施例10

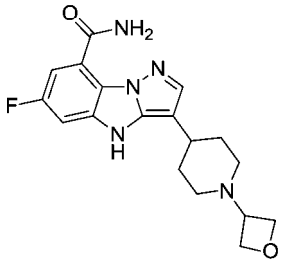
6-氟-3-(1-異丙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0145】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.38-1.40 (d, 6 H), 2.02-2.05 (d, 2 H), 2.36-2.40 (d, 2 H), 3.06 (m, 1 H), 3.19-3.22 (t, 2H), 3.51-3.55 (m, 3 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.66-7.72 (m, 2 H), 8.51(s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

【0146】 實施例11

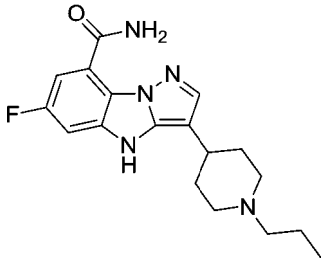
6-氟-3-(1-(氧雜環丁烷-3-基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0147】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66-1.79 (m, 2 H), 1.82-1.99 (m, 4 H), 2.58-2.69 (m, 1 H), 2.70-2.81 (m, 2 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.51-4.58 (m, 2 H), 7.36-7.44 (m, 1 H), 7.45-7.53 (m, 1 H), 7.65-7.75 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 358 (M+1)。

【0148】 實施例12

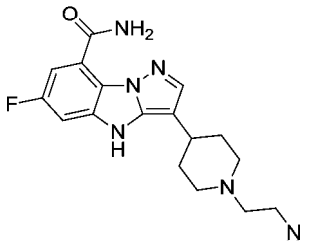
6-氟-3-(1-丙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0149】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.02-1.06 (t, 3H), 1.76-1.82 (m, 2 H), 2.00-2.03 (d, 2 H), 2.31-2.34 (d, 2 H), 3.01-3.05 (m, 5 H), 3.57-3.58 (d, 2 H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 2 H), 8.51(s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

【0150】 實施例13

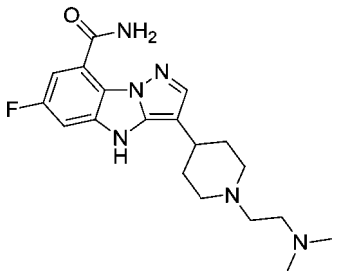
6-氟-3-(1-(2-氨乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0151】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.80-1.98 (m, 2 H), 2.06-2.17 (m, 2 H), 2.30-2.46 (m, 2 H), 2.68-2.85 (m, 3 H), 3.05-3.19 (m, 4 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.69 (br. s., 2 H), 8.28-8.67 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 345 (M+1)。

【0152】 實施例14

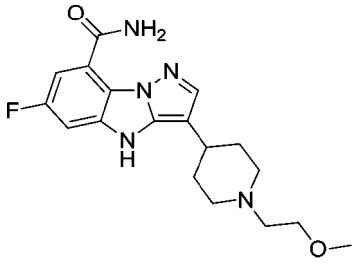
3-(1-(2-(二甲胺基)乙基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0153】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.83-1.98 (m, 2 H), 2.05-2.18 (m, 2 H), 2.36-2.48 (m, 2 H), 2.68 (s, 6 H), 2.80 (t, *J*=6.46 Hz, 3 H), 2.97-3.07 (m, 2 H), 3.11-3.25 (m, 2 H), 7.25-7.40 (m, 1 H), 7.57-7.75 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 373 (M+1)。

【0154】 實施例15

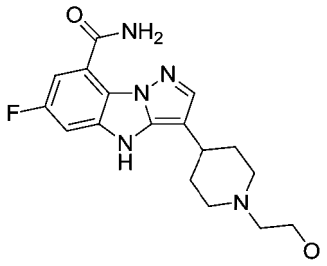
6-氟-3-(1-(2-甲氧基乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0155】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) ppm 2.00-2.18 (m, 2 H), 2.22-2.38 (m, 2 H), 2.94-3.08 (m, 1 H), 3.08-3.22 (m, 2 H), 3.33-3.38 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.56-3.70 (m, 2 H), 3.71-3.82 (m, 2 H), 7.19-7.38 (m, 1 H), 7.53-7.64 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.42-8.66 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 360 (M+1)。

【0156】 實施例16

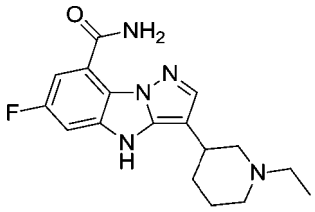
6-氟-3-(1-(2-羥乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0157】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.04-2.20 (m, 2 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.98-3.10 (m, 1 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.25-3.31 (m, 2 H), 3.62-3.75 (m, 2 H), 3.89-3.99 (m, 2 H), 7.25-7.38 (m, 1 H), 7.57-7.66 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.50-8.62 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 346 (M+1)。

【0158】 實施例17

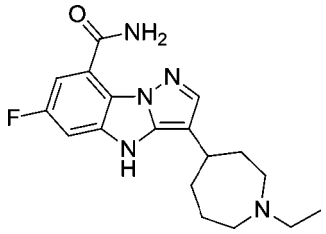
3-(1-乙基呱啶-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0159】 本實施例以如實施例1和2中所述的方法製備，其中用3-(羥甲基)呱啶-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.38 (t, 3 H), 1.85-2.00 (m, 2 H), 2.13-2.26 (m, 2 H), 2.94-3.03 (m, 2 H), 3.21-3.24 (m, 3 H), 3.59-3.73 (m, 2 H), 7.37-7.39 (dd, 1 H), 7.66-7.69 (dd, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.52 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 331 (M+1)。

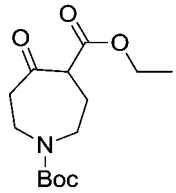
【0160】 實施例18

3-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0161】 實施例18A

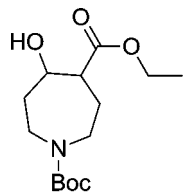
1-叔丁基-4-乙基-5-氧代氮雜環庚烷-1,4-二羧酸二酯



【0162】 -40 ℃氮氣保護下，向4-氧代呱啶-1-甲酸叔丁酯(50克，251毫莫耳)和三氟化硼乙醚(49.86克，351毫莫耳)的THF(500毫升)溶液中滴加乙基-2-重氮基(40.09克，351毫莫耳)。滴加完畢後在-40℃攪拌2小時後，升溫至15 ℃ 下攪拌16小時，反應完畢後用碳酸鉀水溶液(500mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(500毫升×2)萃取，將合併的有機層用水和鹽水洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過矽膠柱色譜法純化得到標題化合物(45克，產率： 63%)。LCMS (ESI) m/z: 286 (M+1)。

【0163】 實施例18B

1-叔丁基-4-乙基-5-羥基氮雜-1,4-二羧酸二酯

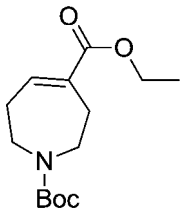


【0164】 在0 ℃下，向實施例18A(45克，157.7毫莫耳)的甲醇 (420毫升)溶液中分批加入硼氫化鈉(7.16 x克，189毫莫耳)。0 ℃下攪拌1小時後，將得到的混合物用水(400毫升)淬滅，水相用乙酸乙酯(400毫升×2)萃取，將合併的有機層，

用水,鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過矽膠柱色譜法純化以提供標題化合物(22.3 g，收率： 49％)。 LCMS (ESI) m/z: 288 (M+1)。

【0165】 實施例18C

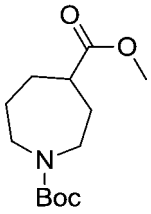
1-叔丁基-4-乙基2,3,6,7-四氫-1H-吖庚因-1,4-二羧酸二酯



【0166】 室溫下向實施例18B(21克，73毫莫耳)、DBU (22克，146毫莫耳)的甲苯(200mL)溶液中滴加入MsCl (14.56克，128毫莫耳)，滴加完畢後在110 ℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，加入水(200毫升)淬滅，水層用乙酸乙酯(200毫升×2)萃取，將合併的有機層，用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過矽膠柱色譜純化以提供標題化合物(13克，產率： 66％)。LCMS (ESI) m/z: 270 (M+1)。

【0167】 實施例18D

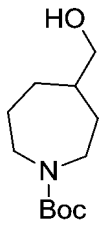
1-叔丁基-4-甲基氮雜環庚烷-1,4-二羧酸二酯



【0168】 實施例18C (13克，48.27毫莫耳)和Pd / C (1克)的甲醇(130毫升)混合物在15℃氫化16小時(1大氣壓)。將混合物過濾，將濾液蒸發，得到標題化合物(10.7 g，收率： 82 ％)可直接用於下一步驟而無需純化。LCMS (ESI) m/z: 258 (M+1)。

【0169】 實施例18E

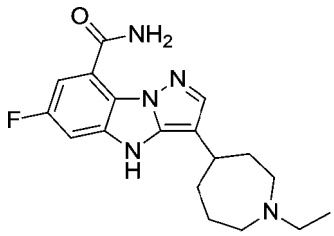
4-(羥甲基)氮雜環庚烷-1-羧酸叔丁酯



【0170】 在0 ℃下，向實施例18D (10.7克，39毫莫耳)的THF(200毫升)溶液中分批加入四氫鋁鋰 (1.48克，39毫莫耳)。在0 ℃下攪拌30分鐘後，將得到的混合物用水(10毫升)、15% NaOH水溶液(10毫升)、水(30毫升)淬滅。將混合物過濾，濾液蒸發，殘餘物通過矽膠柱色譜法純化得到標題化合物(7克，收率： 77%)。LCMS (ESI) m/z: 230 (M+1)。

【0171】 實施例18F

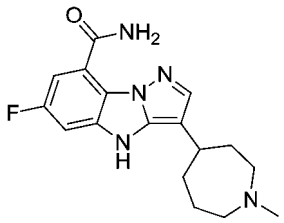
3-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0172】 本實施例以如實施例1和2中所述的方法製備，其中用4-(羥甲基)氮雜環庚烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥甲基)呱啶-1-羧酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.38-1.42 (t, 3 H), 1.93-1.96 (m, 2 H), 1.99-2.12 (m, 2 H), 2.32-2.34 (m, 2 H), 3.15-3.30 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 2 H), 3.33-3.53 (m, 4 H), 7.38-7.40 (dd, 1 H), 7.69-7.73 (dd, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.50 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

【0173】 實施例19

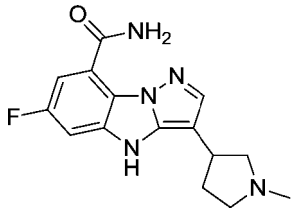
6-氟-3-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0174】 本實施例以如實施例18中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.95-2.10 (m, 3 H), 2.26-2.35 (m, 3 H), 2.96 (s, 1 H), 3.14-3.17 (m, 1 H), 3.36-3.49 (m, 4 H), 7.38-7.40 (dd, 1 H), 7.69-7.72 (dd, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.47 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)。

【0175】 實施例20

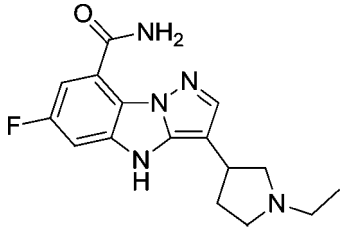
6-氟-3-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0176】 本實施例以如實施例1和2中所述的方法製備，其中用3-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥甲基)呱啶-1-羧酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 2.29-2.35 (m, 1 H), 2.59-2.62 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.53-3.55 (m, 2 H), 3.76-3.81 (m, 2 H), 7.40-7.42 (dd, 1 H), 7.70-7.73 (dd, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.50 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 302 (M+1)。

【0177】 實施例21

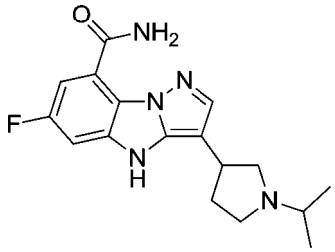
3-(1-乙基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0178】 本實施例以如實施例20中所述的方法製備，其中用3-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 2.29-2.35 (m, 1 H), 2.59-2.62 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.53-3.55 (m, 2 H), 3.76-3.81 (m, 2 H), 7.40-7.42 (dd, 1 H), 7.70-7.73 (dd, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.50 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 316 (M+1)。

【0179】 實施例22

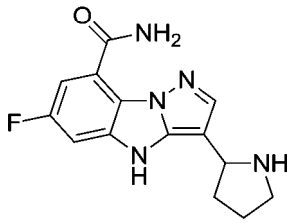
6-氟-3-(1-異丙基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0180】 本實施例以如實施例20中所述的方法製備，其中用3-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.42-1.44 (d, 6 H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 1 H), 3.44-3.55 (m, 3 H), 3.68-3.71 (m, 1 H), 7.41-7.43 (dd, 1 H), 7.71-7.74 (dd, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.55 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)。

【0181】 實施例23

6-氟-3-(吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

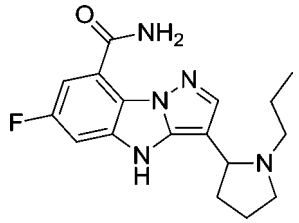


【0182】 本實施例以如實施例1中所述的方法製備，其中用-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (400 MHz,

MethanoL-d_4) δ ppm 2.17-2.31 (m, 1 H), 2.33-2.51 (m, 2 H), 2.52-2.67 (m, 1 H), 3.48 (t, *J*=7.28 Hz, 2 H), 7.40 (dd, *J*=8.03, 2.26 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=10.79, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 288 (M+1)。

【0183】 實施例24

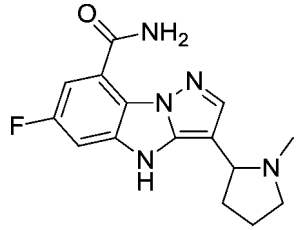
6-氟-3-(1-丙基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0184】 這個實施例如實施例2中所述的方法製備，其中用-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 0.93 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.54-1.79 (m, 2 H), 2.23 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H), 2.37-2.53 (m, 2 H), 2.76 (br. s., 1 H), 3.05 (br. s., 2 H), 3.65 (br. s., 1 H), 4.31 (br. s., 1 H), 7.44 (dd, *J*=8.09, 2.32 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J*=10.92, 2.38 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)。

【0185】 實施例25

6-氟-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

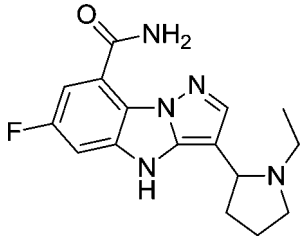


【0186】 這個實施例如實施例2中所述的方法製備，其中用2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 2.25-2.41 (m, 2 H), 2.47-2.67 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 3.23-3.30

(m, 1 H), 3.66-3.79 (m, 1 H), 4.50-4.58 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=10.73, 2.57 Hz, 1 H), 7.95-8.02 (m, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 302 (M+1)。

【0187】 實施例26

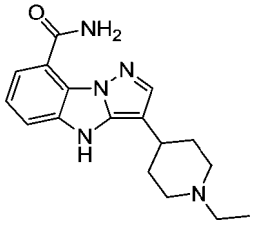
3-(1-乙基吡咯烷-2-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0188】 這個實施例如實施例2中所述的方法製備，其中用2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯。 ^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.30 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H), 2.26-2.37 (m, 2 H), 2.46-2.61 (m, 2 H), 2.98-3.09 (m, 1 H), 3.25 (d, *J*=10.29 Hz, 2 H), 3.68-3.80 (m, 1 H), 4.55 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.16, 2.26 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=10.73, 2.32 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 316 (M+1)。

【0189】 實施例27

3-(1-乙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

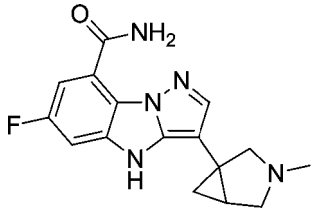


【0190】 這個實施例是如在實施例1中所述的方法製備，用 2,6-二溴苯基肼替代2,6-二溴-4-氟苯基肼製備。1H-NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.16-1.20 (t, 3H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.07-2.11 (d, 2H), 2.16-2.19 (d, 2H), 2.51-2.56

(q, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.11-3.13 (d, 2H), 7.40-7.44 (t, 1 H), 7.61-7.63 (m, 1 H), 7.70 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 312 (M+1)。

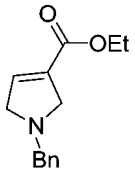
【0191】 實施例28

6-氟-3-(3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0192】 實施例28A

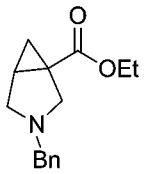
1-苄基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯



【0193】 在0 ℃，向N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基矽烷基)甲基)甲胺(4.5克，61毫莫耳)和丙炔酸乙酯(5.0克，51毫莫耳)的二氯甲烷 (150mL)溶液中滴加入三乙胺(0.4毫升，5.2毫莫耳)。滴加完畢之後，在0 ℃下攪拌1小時，升溫至20 ℃ 攪拌24h，反應混合物用飽和NaHCO 3 (100mL)淬滅，水相用二氯甲烷(250毫升×2)萃取，將合併的有機層用鹽水(150毫升×2)洗滌並用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(10g，收率： 80 %)，為黃色油狀物。 LCMS (ESI) m/z: 232 (M+1)。

【0194】 實施例28B

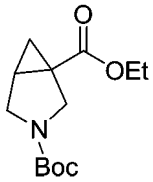
3-苄基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯



【0195】 在0 ℃-5℃下氮氣保護下，向$(CH_3)_3SOI$ (21.5克，97.7毫莫耳)的DMSO(150毫升)混合物中分批加入60%氫化鈉(3.5克，87.5毫莫耳)，加完後在19 ℃下攪拌2小時後，0 ℃-5℃分批加入實施例28A (9克，38.9毫莫耳)。混合反應液在19 ℃下攪拌15小時後，用飽和碳酸氫鈉 (300毫升)淬滅，水相用二氯甲烷(500毫升×2)萃取，將合併的有機層用鹽水(200毫升×2)洗滌並用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化以提供的標題化合物(5.4 g，收率：32%)，為黃色油狀物。 LCMS (ESI) m/z: 246 (M+1)。

【0196】 實施例28C

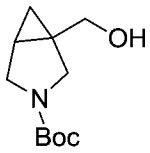
3-叔丁基-1-乙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1,3-二羧酸二酯



【0197】 將實施例28B的(5.4克，22毫莫耳)、BOC_2O (10克，46毫莫耳)和10 %的Pd / C (600毫克)的甲醇(100毫升)混合液在19 ℃氫化 15小時(1大氣壓)。將混合物過濾，濾液蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(5.3 g，收率：94 %)，為無色油狀物。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 (t, J=4.96 Hz, 1 H), 1.25 (t, J=7.15 Hz, 3 H), 1.39-1.48 (m, 9 H), 1.56 (dd, J=8.34, 4.58 Hz, 1 H), 1.79 (s, 1 H), 1.94-2.10 (m, 1 H), 3.41 (dd, J=10.73, 3.45 Hz, 1 H), 3.50-3.82 (m, 3 H), 4.07-4.19 (m, 2 H), 4.25 (d, J=7.15 Hz, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 6.61 (t, J=1.88 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.28-7.38 (m, 1 H)。

【0198】 實施例28D

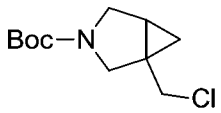
1-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



【0199】 實施例28C的(5.3克，20.7毫莫耳)和1N氫氧化鋰(50毫升，50毫莫耳)的四氫呋喃(25mL)和甲醇(50mL)混合溶液在60 ℃下攪拌2小時。冷卻至室溫，將混合物用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(50毫升×2)、鹽水(50毫升×2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，蒸發得到殘餘物溶解在四氫呋喃(100毫升)中，在0 ℃下氮氣保護下滴加10M 硼烷二甲硫醚(10毫升，100毫莫耳)，滴加完畢後混合物在19 ℃下攪拌15小時，反應完畢後用甲醇(100mL)淬滅，真空蒸發溶液，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(3.5g，收率： 89 %)，為無色油狀物。 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.51 (br. s., 1 H, 0.78 (dd, J=8.09, 5.08 Hz, 1 H), 1.37-1.47 (m, 10 H), 3.42 (d, J=10.29 Hz, 2 H, 3.48-3.78 (m, 4 H)。

【0200】 實施例28E

1-(氯甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯

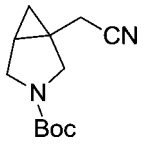


【0201】 在0 ℃下，向實施例28D (3.5克，16.43毫莫耳)、DMAP(200毫克，1.6毫莫耳)和三乙胺 (5毫升，36.14毫莫耳)的二氯甲烷中(100毫升)混合物中分批加入TosCl (3.7克，19.47毫莫耳)。混合物在24 ℃下攪拌15小時後，用水(100毫升)淬滅。水層用二氯甲烷(250毫升×2)萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(2.6克收率：68

%)，為無色油狀物。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68 (t, J=4.64 Hz, 1 H), 0.90 (dd, J=8.16, 5.27 Hz, 1 H), 1.39-1.55 (m, 10 H), 3.36-3.46 (m, 2 H), 3.48-3.77 (m, 4 H)。

【0202】 實施例28F

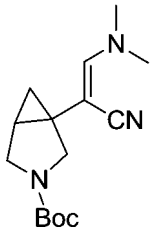
1-(氰基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



【0203】 實施例28E(2.6克，11毫莫耳)、氰化鈉(1.57克，32毫莫耳)和碘化鉀(1.87克，11毫莫耳)的DMSO (40mL)混合物在100-120 ℃攪拌2小時。冷卻至室溫後，將混合物分散在乙酸乙酯 (200mL)和碳酸鈉水溶液(120毫升)中，水層用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(2.4g，收率： 96 %)，為無色油狀物。 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.47-0.72 (m, 1 H), 0.81-0.96 (m, 1 H), 1.34-1.55 (m, 10 H), 2.53-2.80 (m, 2 H), 3.30 (d, J=10.54 Hz, 1 H), 3.38-3.84 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 167 (M-55)。

【0204】 實施例28G

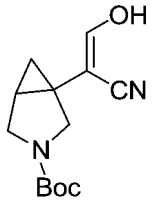
1-(1-氰基-2-(二甲基氨基)乙烯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



【0205】 1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(3.8克，21.8毫莫耳)和實施例28F (2.4克，10.8毫莫耳)的DMF (20mL)混合物在70 ℃攪拌約10小時。冷卻至室溫後，真空蒸除溶劑，提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0206】 實施例28H

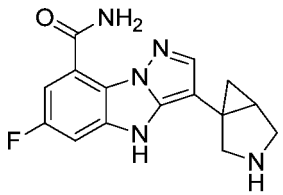
1-(1-氰基-2-羥基乙烯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



【0207】 實施例28G (3.0克，粗，10.8毫莫耳)的四氫呋喃/乙酸/水(1/1/1) (45毫升)混合溶液中在24 ℃攪拌5小時。真空除去溶液後，將殘餘物分散在飽和碳酸氫鈉(100毫升)和乙酸乙酯(100mL)中，水相用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(100毫升×2)、鹽水(100毫升×2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.4g，收率： 52 %)，為黃色油狀物。 LCMS (ESI) m/z: 195 (M-55)。

【0208】 實施例28I

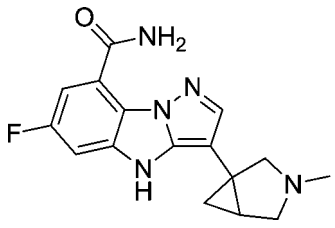
3-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0209】 這個實施例如實施例1E-1J中所述的方法製備。

【0210】 實施例28J

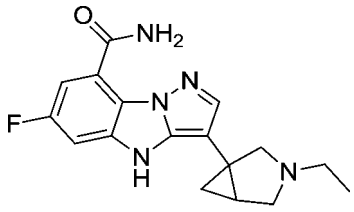
6-氟-3-(3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0211】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.32 (d, J=6.40 Hz, 2 H), 2.05 (td, J=6.37, 3.95 Hz, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 3.47 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J=11.11, 3.83 Hz, 1 H), 3.67-3.76 (m, 1 H), 3.85 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=10.79, 2.51 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 314 (M+1)。

【0212】 實施例29

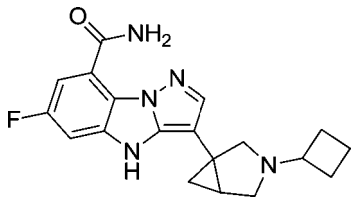
3-(3-乙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0213】 本實施例以如實施例28中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.27-1.37 (m, 5 H), 1.95-2.11 (m, 1 H), 3.22 (q, J=7.19 Hz, 2 H), 3.41 (d, J=10.92 Hz, 1 H), 3.48-3.57 (m, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.86 (d, J=10.92 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 328 (M+1)。

【0214】 實施例30

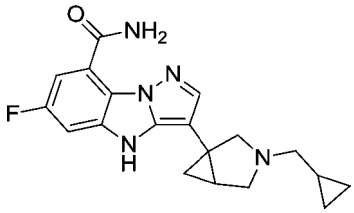
3-(3-環丁基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0215】 本實施例以如實施例28中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6+ D_2O) 0.77 (dd, J=7.91, 4.14 Hz, 1 H), 1.22 (t, *J*=4.14 Hz, 1 H), 1.51-1.68 (m, 3 H), 1.77-1.96 (m, 4 H), 2.47 (br. s., 2 H), 2.88 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 2.98-3.13 (m, 2 H), 7.44 (dd, *J*=8.41, 2.51 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J*=10.98, 2.57 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 354 (M+1)。

【0216】 實施例31

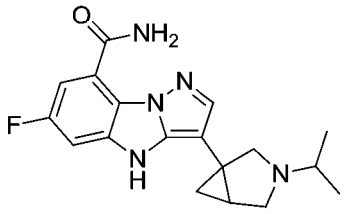
3-(3-環丙亞甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0217】 本實施例以如實施例28中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 0.32-0.35 (m, 2 H), 0.65-0.68 (m, 2 H), 1.06 (m, 1 H), 1.16-1.19 (m, 1 H), 1.39-1.42 (t, 1 H), 1.92 – 1.94 (m, 1 H), 2.84-2.85 (d, 2 H), 3.18-3.21 (m, 1 H), 3.56-3.59 (d, 2 H), 3.73-3.75 (d, 2 H), 7.35-7.39 (dd, 1 H), 7.68-7.71 (dd, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 354 (M+1)。

【0218】 實施例32

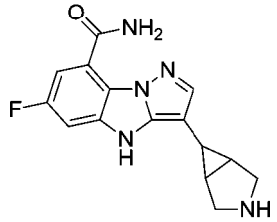
6-氟-3-(3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0219】 本實施例以如實施例28中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) 1.25-1.43 (m, 8 H), 2.00-2.15 (m, 1 H), 3.39 (s, 1 H), 3.49 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=3.89 Hz, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 3.90 (d, J=10.92 Hz, 1 H), 7.29-7.40 (m, 1 H), 7.64 (dd, J=10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 342 (M+1)。

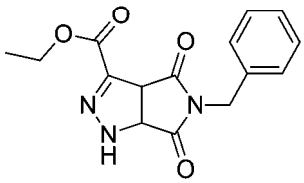
【0220】 實施例33

3-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0221】 實施例33A

5-苄基-4,6-二氧代-1，4,5,6,6 a-六氫[3,4-c]吡唑-3-羧酸乙酯

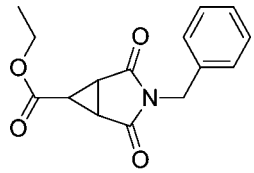


【0222】 1-苄基-1H-吡咯--2,5-二酮(5.0克，26.7毫莫耳)和2-propionyldiazenecarbaldehyde (2.9毫升，28.0毫莫耳)的甲苯(30mL)混合物在30

℃攪拌5h 。真空除去溶液後，殘餘物用矽膠色譜純化得到標題化合物(7.67克，產率95.4 %)。LCMS (ESI) m/z: 302 (M+1)。

【0223】 實施例33B

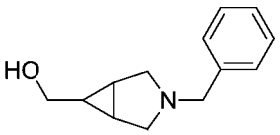
3-苄基-2,4-二氧代-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸乙酯



【0224】 實施例33A (7.67克，25.5毫莫耳)加熱至190 ℃ 1小時。殘餘物通過色譜法純化得到標題化合物(5.353克，76.9 %)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 274 (M+1)。

【0225】 實施例33C

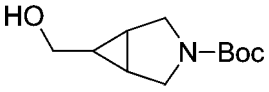
(3-苄基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)甲醇



【0226】 0℃在氮氣保護下，向四氫鋁鋰(3.055克，80.4毫莫耳)的四氫呋喃(50mL)懸浮液中逐滴加入實施例33B(5.353克，19.6毫莫耳)的30毫升四氫呋喃溶液。回流16小時後，反應混合物用飽和硫酸鈉水溶液(5mL)淬滅，將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到殘餘物通過色譜法純化得到標題化合物(1.42克，35.8 %)。LCMS (ESI) m/z: 204 (M+1)。

【0227】 實施例33D

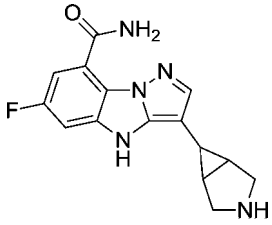
6-(羥甲基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



【0228】 實施例33C (1.42克，7.0毫莫耳)、Boc_2O (1.81克，8.4毫莫耳)和10％Pd / C(200毫克)的甲醇(80 mL)混合物在25℃氫化16小時(1大氣壓)。將混合物過濾，將濾液蒸發，得到殘餘物用色譜法純化得到標題化合物(1.14克，76％)。LCMS (ESI) m/z: 214 (M+1)。

【0229】 實施例33E

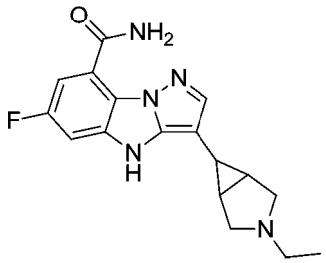
3-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0230】 這個實施例是如實施例1E-1J中所述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) ppm 1.86-1.95 (m, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 3.49-3.65 (m, 4 H), 7.34-7.42 (m, 1 H), 7.64-7.74 (m, 2 H), 8.42-8.61 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 300 (M+1)。

【0231】 實施例34

3-(3-乙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

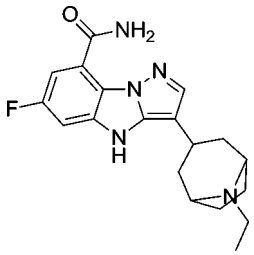


【0232】 本實施例以如實施例28中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.26 (s, 3 H), 1.95-2.02 (m, 2 H), 2.11-2.18 (m, 1 H), 2.85-2.95

(m, 2 H), 2.96-3.08 (m, 2 H), 3.42-3.58 (m, 2 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.60-7.65 (m, 1 H), 7.65-7.70 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 328 (M+1)。

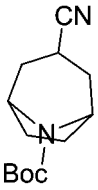
【0233】 實施例35

3-(8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0234】 實施例35A

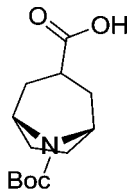
3-氰基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



【0235】 在0 ℃氮氣保護下，向3-氧代-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(10克，44.389毫莫耳)的二甲基乙二醇(300mL)和乙醇(6.7毫升)混合液中分批加入叔丁醇鉀(20克，177.557毫莫耳)和TOSMIC (17.33克，88.778毫莫耳)。在60 ℃下攪拌16小時後，混合物用水(100毫升)淬滅，水層用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(6.08 g，收率： 57.96 %)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 327 (M+1)。

【0236】 實施例35B

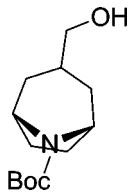
8-(叔-丁氧基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸



【0237】 實施例35A的(6.58克，27.845毫莫耳)和氫氧化鉀(9.36克，167.069毫莫耳)的乙醇/水 (1:1，200mL)混合溶液在80 ℃下攪拌4小時。將得到的混合物用水稀釋(100毫升)，水相用2N鹽酸調節pH至3 ～ 4 後用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到標題化合物(6.01克，收率： 84.53 %)，為白色固體，將其直接用於用於下一步驟而無需進一步純化。

【0238】 實施例35C

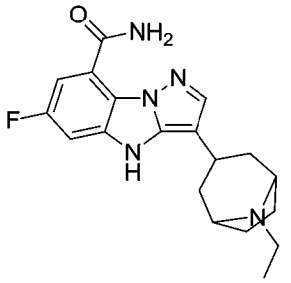
3-(羥甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



【0239】 在0 ℃下氮氣保護下，向實施例35B (6克，23.529毫莫耳)的四氫呋喃中(60mL)溶液中加入硼烷二甲硫醚。在25℃下攪拌16小時後，加入甲醇(100mL)淬滅，將得到的混合物蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(5.2 g，收率： 92.69 %)。LCMS (ESI) m/z: 242 (M+1)。

【0240】 實施例35D

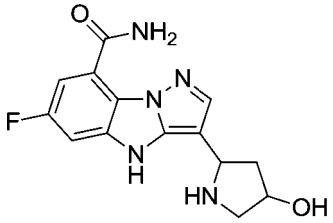
3-(8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0241】 這個實施例是如實施例1E-1J及2中所述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.42-1.45 (t, 3 H), 2.18-2.36 (m, 8 H), 3.16-3.18 (m, 2 H), 3.36-3.42 (m, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 7.36-7.37 (dd, 1 H), 7.61-7.66 (dd, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.62 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)。

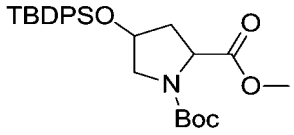
【0242】 實施例36

6-氟-3-(4-羥基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0243】 實施例36A

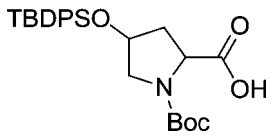
1-(叔丁基)-2-甲基4-((叔丁基二苯基矽烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二羧酸二酯



【0244】 0℃氮氣保護下，向1-叔丁基2-甲基4-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸二酯(2克，8.13毫莫耳)、咪唑(1.1克，16.26毫莫耳)的無水二氯甲烷(50mL)混合物中分批加入TBDPSCl (2.68克，9.76毫莫耳)。在15℃下攪拌4小時後，將反應液用水(10毫升×2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發以提供標題化合物(3.9 g，收率： 99 %)，為無色油狀物，可直接使用無需進一步純化。

【0245】 實施例36B

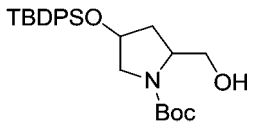
1-(叔丁氧基羰基)-4-((叔丁基二苯基矽烷基)氧基)吡咯烷-2-羧酸



【0246】 實施例36A (3.9克，8.1毫莫耳)和氫氧化鋰(1克，24.2毫莫耳)的水(20mL)、甲醇(5mL)和四氫呋喃(20mL)混合溶液在15 ℃下攪拌16小時。用水(50mL)稀釋並用1N鹽酸調節pH至4-5，水層用乙酸乙酯萃取(50mL ×3)，將合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發,以提供標題化合物(3.7 g，收率：97%)直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0247】 實施例36C

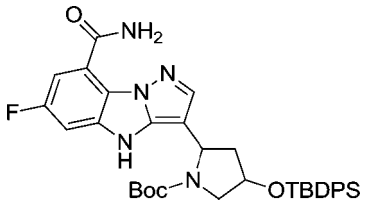
4-((叔丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



【0248】 在0 ℃下氮氣保護下，向實施例36B的(3.7克，7.89毫莫耳)、三乙胺(2.2克，15.8毫莫耳)的四氫呋喃(100毫升)混合溶液中加入異丙基碳醯氯(1.2克，9.5毫莫耳)。在15 ℃攪拌 4小時後，降溫至0 ℃，硼氫化鈉(1.2克，31.56毫莫耳)加入，該反應混合物在15 ℃攪拌64小時。真空除去溶液後，將殘餘物分散在水(50mL)和二氯甲烷(50 mL)中，水層用二氯甲烷(50毫升×2)萃取，合併的有機層，用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過在柱色譜法純化得到標題化合物(3.5g，收率： 100 %)。 LCMS (ESI) m/z: 456 (M+1)。

【0249】 實施例36D

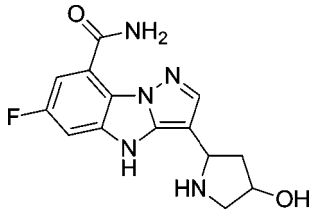
4-((叔丁基二苯基矽烷基)氧基)-2(8-甲醯胺-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-1-吡咯烷甲酸叔丁酯



【0250】 這個實施例是如實施例1E-1J描述的方法製備。LCMS (ESI) m/z: 642 (M+1)。

【0251】 實施例36E

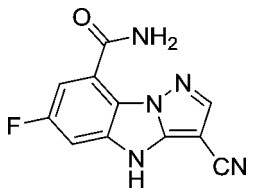
6-氟-3-(4-羥基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0252】 實施例36D(50毫克，0.078毫莫耳)的溴化氫/乙酸(0.5毫升)混合物在15 ℃下攪拌6小時。將得到的混合物蒸發，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(10 mg，收率：43%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) = 8.36 (br. s., 1 H), 8.06-7.86 (m, 1 H), 7.53 (d, *J*=9.9 Hz, 2 H), 4.91 (dd, *J*=6.1, 11.5 Hz, 1 H), 4.56 (br. s., 1 H), 3.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.06 (d, *J*=12.7 Hz, 1 H), 2.48-2.41 (m, 1 H), 2.21 (dd, *J*=5.8, 13.0 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z: 304 (M+1)。

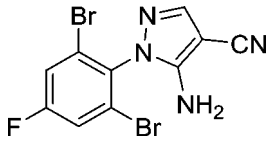
【0253】 實施例37

3-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0254】 實施例37A

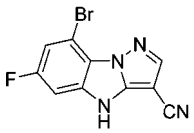
5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0255】 實施例1D (4克，14毫莫耳)和2-乙氧亞甲基丙二腈(2.24克，18.31 mmol)的乙醇(30毫升)混合液在80 ℃下攪拌1.5小時。真空將混合物蒸發，以提供標題化合物可直接用於下一步驟的而無需進一步純化(2.8g，56%)。

【0256】 實施例37B

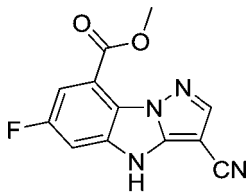
8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-甲腈



【0257】 氮氣保護下，實施例37A (2.8克，7.78毫莫耳)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(68毫克，0.777毫莫耳)、碘化亞銅(148毫克，0.777毫莫耳)和磷酸鉀(1.65克，7.78毫莫耳)的DMF (30mL)混合物在60 ℃下攪拌在24小時。冷卻至室溫，混合物過濾，將濾液蒸發得到殘餘物用甲醇和水洗滌，真空乾燥後以提供標題化合物直接用於下一步驟而無需進一步純化(1.7克，78%)。

【0258】 實施例37C

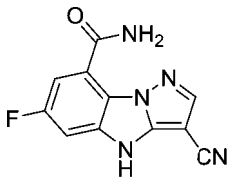
甲基3-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-羧酸乙酯



【0259】 實施例37B (1克，3.58毫莫耳)、鈀醋酸(161毫克，0.72毫莫耳)、Pd(dppf)Cl_2 (526毫克，0.72毫莫耳)、Xantphos(420毫克，0.72毫莫耳)、DPPP (296毫克，0.72毫莫耳)、三苯基膦 (188毫克，0.72毫莫耳)和三乙胺 (1.8克，18毫莫耳)的DMF(30mL)和甲醇(10ml)溶液在CO氛圍(3兆帕)下120 ℃攪拌12小時。冷卻至室溫後，將混合物過濾，濾液蒸發得到殘餘物用二氯甲烷洗滌，乾燥，所得標題化合物直接用於下一步驟而無需進一步純化(0.5克，54%) 。

【0260】 實施例37D

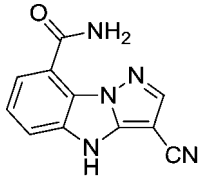
3-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0261】 實施例37C(20毫克，0.077毫莫耳)、氨水(5mL)的DMF (1mL)和甲醇(1毫升)混合物在120 ℃攪拌4小時。真空除去溶液後，所得殘餘物通過製備型HPLC純化，得到標題化合物(2.99毫克，16%)。 ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD-d4) δppm 7.52(dd,J=7.91Hz,1 H), 7.80 (dd, J=10.67Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 244 (M+1)。

【0262】 實施例38

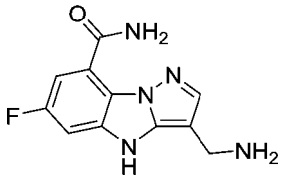
3-氰基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0263】 本實施例以如實施例37中所述的方法製備。 ^{1}H NMR (400 MHz, D2O) ppm 7.54-7.58 (t, 1H), 7.75-7.77 (d, 1 H), 8.10-8.12 (d, 1H), 8.23 (S, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 226 (M+1)。

【0264】 實施例39

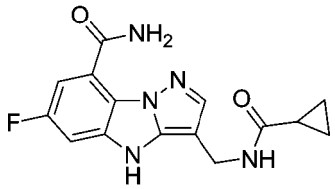
3-(氨甲基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0265】 0 ℃下，向實施例37D (100毫克，0.4毫莫耳)的二氯甲烷 (20mL)和甲醇(50mL)混合物中分批加入六水合氯化鎳(200毫克，0.8毫莫耳)和硼氫化鈉(47毫克，1.2毫莫耳)。在0 ℃進行5分鐘攪拌後，反應混合物蒸發，得到殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(45mg，45%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, D2O) ppm 4.2 (S, 2 H), 7.269-7.318 (t, 2 H), 7.796 (S, 1 H), 8.399(S, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 248 (M+1)。

【0266】 實施例40

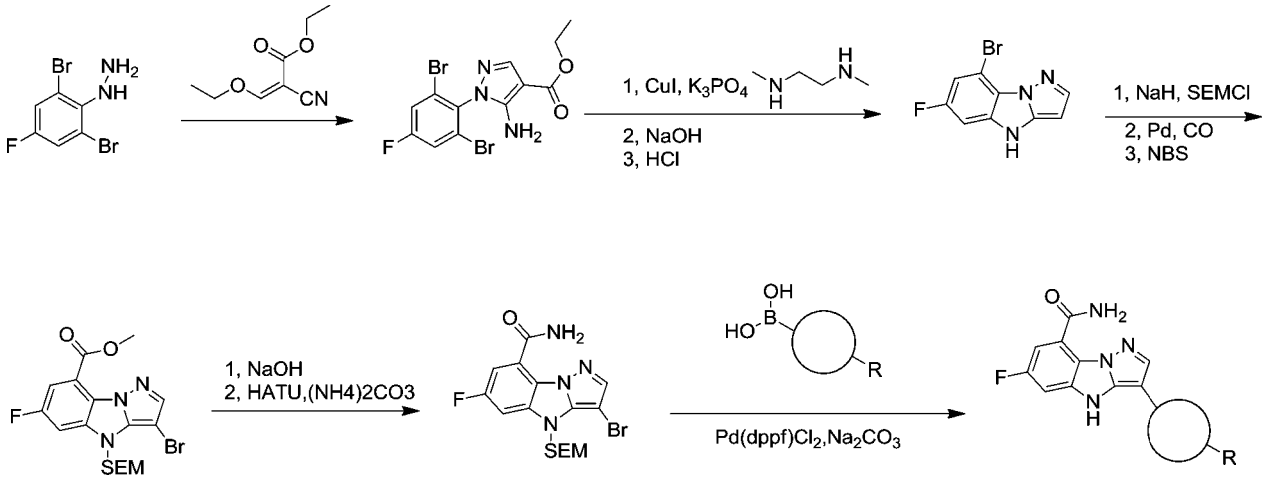
3-(環丙甲醯胺亞甲基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0267】 實施例39 (20毫克，0.081毫莫耳)、環丙烷甲酸(8.36毫克，0.098毫莫耳)、HOBT (13.12毫克，0.0979毫莫耳)、EDCI(18.61毫克，0.097毫莫耳)和三乙胺(25毫克，0.242毫莫耳)的 DMF (5毫升)混合物在30 ℃攪拌6小時 。真空除去在溶液後，殘餘物通過製備型HPLC純化以提供標題化合物(11.9mg，48%)。

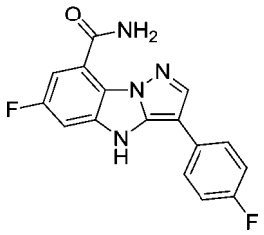
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.64-0.72 (m, 4 H), 1.52-1.57 (m, 1 H), 4.25-2.50 (d, 2 H), 7.57-7.61 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.44-8.46 (t, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 11.93(br, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 316 (M+1)。

流程 B



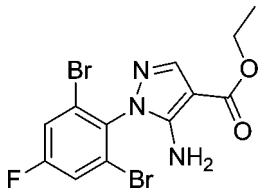
【0268】 實施例41

6-氟-3-(4-氟苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0269】 實施例41A

5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

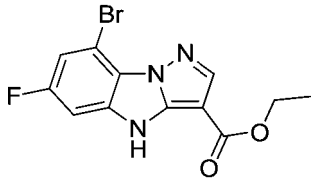


【0270】 實施例1D (5克，17.61毫莫耳)和2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯(2.98克，17.61毫莫耳)的乙醇 (100mL)的混合物在78 ℃下攪拌16小時。真空除去溶液

後，殘餘物用柱色譜純化得到標題化合物(2.7 g，收率：38%)，可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0271】 實施例41B

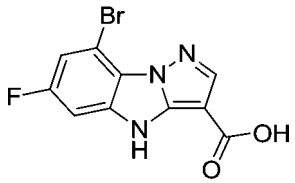
8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-羧酸乙酯



【0272】 氮氣保護下，實施例41A (2.7克，6.63毫莫耳)、碘化亞銅(252毫克，1.33毫莫耳)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(233.9毫克，2.65毫莫耳)和磷酸鉀(4.22克，19.9毫莫耳)的DMF (60mL)混合物在70 ℃下攪拌16小時。冷卻至室溫，混合物過濾，真空蒸除溶劑，所得殘餘物可直接用於下一步驟而無需進一步純化(2.16克)。

【0273】 實施例41C

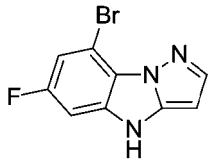
8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-羧酸



【0274】 向實施例41B的(2.16克，6.62毫莫耳)和氫氧化鈉(1.06克，26.49毫莫耳)的甲醇(40mL)和水(10毫升)混合物在70 ℃攪拌16小時。真空蒸除溶劑，所得殘餘物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0275】 實施例41D

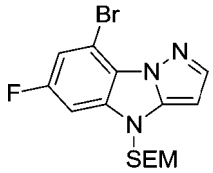
8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑



【0276】 實施例41C (1.97克，6.61毫莫耳)的濃鹽酸(20毫升)和水(20毫升)混合溶液在80 ℃下攪拌16小時。用濃氨水中和後，將所得混合物過濾，濾餅用甲醇洗滌並在真空下乾燥，所得固體(1.58 克)可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0277】 實施例41E

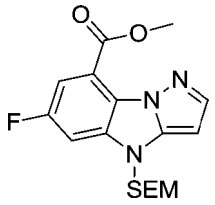
8-溴-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑



【0278】 0 ℃氮氣下，向NaH (0.746克，18.66毫莫耳)的四氫呋喃(10mL)溶液中滴加入實施例41D (1.58克，6.22毫莫耳)的四氫呋喃溶液(20mL)。在0 ℃下攪拌0.5小時後，滴加入SEMCl (1.56克，9.33毫莫耳)，混合物在0℃下再攪拌1小時後，用水(20mL)淬滅，水層用二氯甲烷(20毫升× 3)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(0.43 g，四步收率： 17%，)。 LCMS (ESI) m/z: 384, 386 (M, M+2)。

【0279】 實施例41F

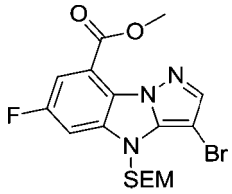
6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-羧酸甲酯



【0280】 實施例41E (0.43克，1.12毫莫耳)、鈀醋酸(50毫克，0.233毫莫耳)、Pd(dppf)Cl_2(164毫克，0.233毫莫耳)、Xantphos(194毫克，0.335毫莫耳)、DPPP (138毫克，0.335毫莫耳)、三苯基膦(88毫克，0.335毫莫耳)和三乙胺(566毫克，5.59毫莫耳)的DMF (10mL)和甲醇(10ml)溶液中在80 ℃一氧化碳氛圍(3大氣壓)下攪拌24小時。冷卻至室溫後，將混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(0.265克，產率： 63%)。LCMS (ESI) m/z: 364 (M+1)。

【0281】 實施例41G

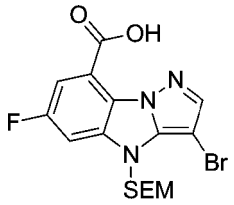
3-溴-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-羧酸甲酯



【0282】 實施例41F(0.265克，729毫莫耳)和NBS (117毫克，656毫莫耳)的二氯甲烷 (20毫升)混合物在10 ℃攪拌20分鐘。真空除去溶液後，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(75 %0.24克，產率)。LCMS (ESI) m/z: 442, 444 (M, M+2)。

【0283】 實施例41H

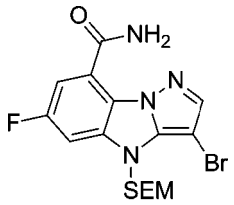
3-溴-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-羧酸



【0284】 實施例41G(240毫克，0.542毫莫耳)和氫氧化鈉(108毫克，2.71毫莫耳)的甲醇 (6mL)和水(1.5mL)混合液在60 ℃攪拌0.5小時。冷卻至室溫後，混合物的PH值用1N 鹽酸調節至4，水相用乙酸乙酯(20毫升× 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥並蒸發得到標題化合物(196 mg，收率：84%)，直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0285】 實施例41I

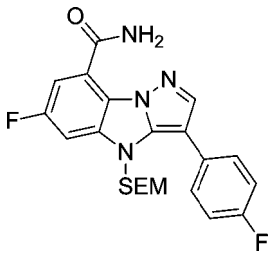
3-溴-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯氨



【0286】 氮氣保護下，實施例41H (0.196克，0.46毫莫耳)、HATU (0.226毫克，0.595毫莫耳)、碳酸銨 (0.439克，4.6毫莫耳)和三乙胺 (0.138克，1.37毫莫耳)的DMF(8毫升)混合液在40 ℃下攪拌16小時。真空除去溶液後，殘餘物用水稀釋(10mL)，水層用乙酸乙酯(15毫升× 3)萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(0.125 g，收率：64%)。LCMS (ESI) m/z: 427, 429 (M, M+2)。

【0287】 實施例41J

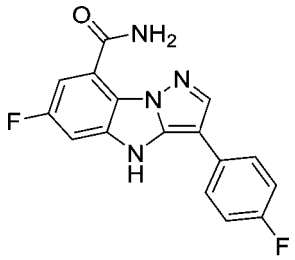
6-氟-3-(4-氟苯基)-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯氨



【0288】 氮氣保護下，實施例41I(50毫克，0.117毫莫耳)、Pd (dppf)Cl_2(17毫克，0.023毫莫耳)、碳酸鈉(31毫克，0.292毫莫耳)和(4-氟苯基)硼酸(24毫克，0.175毫莫耳)的DMF (3mL)和水(0.5mL)的混合物在100 ℃攪拌16小時。真空除去溶液後，將殘餘物用水(10mL)稀釋，水層用乙酸乙酯(10毫升× 3)萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過製備型TLC純化得到標題化合物(40mg，收率： 77%)。LCMS (ESI) m/z: 443 (M+1)。

【0289】 實施例41K

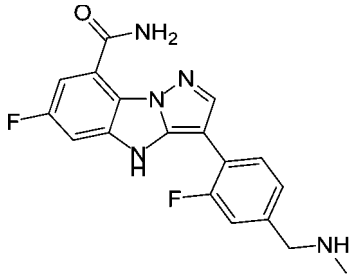
6-氟-3-(4-氟苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0290】 實施例41J (40毫克，0.090毫莫耳)的三氟乙酸(0.5毫升)和二氯甲烷(0.5mL)混合物在10 ℃攪拌5小時。真空除去溶液後，殘餘物中加入甲醇(3毫升)和碳酸鉀 (0.037克，0.271毫莫耳)在10 ℃攪拌2小時，混合物過濾，真空蒸除溶劑，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(6.3毫克，收率：24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.32 (s, 1 H), 7.67-7.71 (m, 2 H), 7.59-7.61 (d, 1 H), 7.55-7.57 (d, 1 H), 7.22-7.27 (t, 2H). LCMS (ESI) m/z: 313 (M+1)。

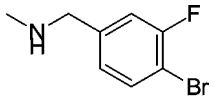
【0291】 實施例42

6-氟-3-(2-氟-4-((甲胺亞甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0292】 實施例42A

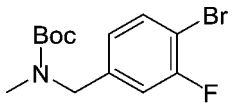
1-(4-溴-3-氟苯基)-N-甲基甲胺



【0293】 4-溴-3-氟苯甲醛(2克，9.8毫莫耳)和甲胺(在EtOH中30%-40%)(10毫升，16.7毫莫耳)的乙醇(10mL)混合物在75 ℃下攪拌15小時。冷卻至室溫後，一次性加入硼氫化鈉(745毫克，19.6毫莫耳)後再攪拌30分鐘。真空除去溶液後，將殘餘物用飽和碳酸氫鈉(20mL)稀釋，水層用乙酸乙酯(50毫升× 3)萃取。將合併的有機層，用水(50毫升)、鹽水(50mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(1.47 g，收率：74%)。LCMS (ESI) m/z: 218, 220 (M, M+2)。

【0294】 實施例42B

(4-溴-3-氟苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

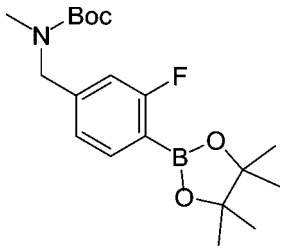


【0295】 實施例42A (1.47克，6.77毫莫耳)、Boc_2O (1.77克，8.12毫莫耳)和三乙胺(1.37克，13.54毫莫耳)的二氯甲烷 (15毫升)混合物於18 ℃下攪拌2小

時。真空去除溶液後，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(85% 1.83克，收率)。 LCMS (ESI) m/z: 319 (M+1)。

【0296】 實施例42C

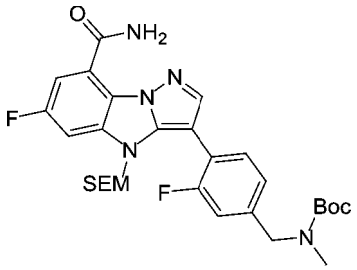
(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



【0297】 N_2保護下，4,4,4 ',4',5,5,5 ',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼戊環)(1.76克，6.92毫莫耳)、實施例42B(1.83克，5.77毫莫耳)、醋酸鉀 (1.13克，11.54毫莫耳)和Pd(dppf)Cl_2(422毫克，0.577毫莫耳)的DMSO (15mL)混合物在80 ℃下攪拌在15小時。冷卻至室溫後，將混合物過濾，濾液用水(20毫升)稀釋，水層用乙酸乙酯(50毫升×2)萃取，將合併的有機層，用水(30毫升)、鹽水(30mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(2克，收率： 95 %)，為無色油。

【0298】 實施例42D

(4-(-8-甲醯氨-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-3-氟甲苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

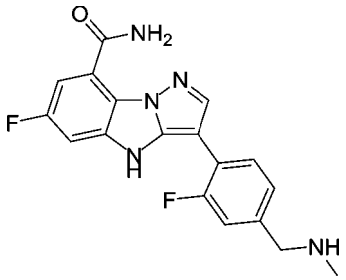


【0299】 氮氣保護下，實施例41I (100毫克，0.23毫莫耳)、實施例42C (85.7毫克，0.23毫莫耳)、碳酸鈉(50毫克，0.47毫莫耳)和Pd(dppf)Cl_2(17.1毫克，0.023

毫莫耳)的DMF (5mL)和水(1毫升)混合物在80 ℃下攪拌在15小時。冷卻至室溫後，將混合物過濾，濾液用水(20毫升)稀釋，水層用乙酸乙酯(50毫升×2)萃取，將合併的有機層，用水(30毫升)、鹽水(30mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到殘餘物通過製備型TLC純化提供標題化合物(110mg，收率： 97 %)。LCMS (ESI) m/z: 586 (M+1)。

【0300】 實施例42E

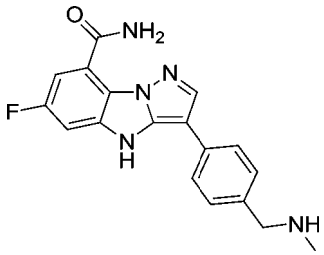
6-氟-3-(2-氟-4-((甲胺亞甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0301】 實施例42D(110毫克，0.19毫莫耳)的三氟乙酸(5mL)和二氯甲烷(5mL)混合液在10℃下攪拌15小時。真空除去溶液後，殘餘物中加入甲醇(15mL)和碳酸鉀 (53毫克，0.38毫莫耳)。混合物在18 ℃攪拌15小時。將混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物分散在水(10mL)和乙酸乙酯 (10毫升)之間。水層用乙酸乙酯 / 四氫呋喃 = 3/1 (20毫升×2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(22.45毫克，收率： 34%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.79 (s, 3 H), 4.24 (s, 2 H), 4.48-5.29 (m, 27 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.52 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H), 7.78 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)。

【0302】 實施例43

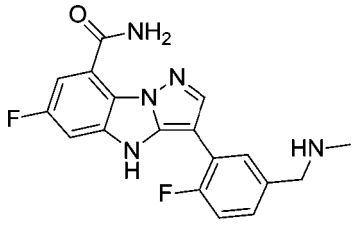
6-氟-3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0303】 本實施例以如實施例42中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4+D_2O) 2.77 (s, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 7.46-7.62 (m, 3 H), 7.75 (d, *J*=8.16 Hz, 3 H), 8.26 (s, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 338 (M+1)。

【0304】 實施例44

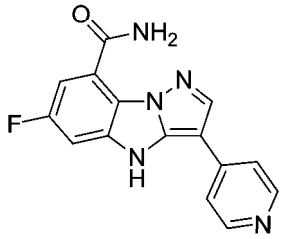
6-氟-3-2-氟-5-((甲基氨基)甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0305】 本實施例以如實施例42中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) 2.59 (br. s., 3 H), 4.13 (br. s., 2 H), 7.15-7.41 (m, 2 H), 7.47-7.68 (m, 2 H), 7.95-8.09 (m, 1 H), 8.16-8.27 (m, 1 H), 8.36 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)。

【0306】 實施例45

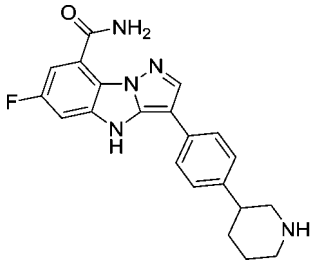
6-氟-3-(吡啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0307】 本實施例以如實施例42中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.73-7.79 (m, 1 H), 8.11-8.14 (m, 1 H), 8.15-8.19 (m, 1 H), 8.48-8.54 (m, 2 H), 8.55-8.59 (m, 1 H), 10.28-10.36 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 296 (M+1)。

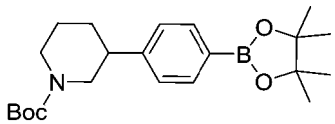
【0308】 實施例46

6-氟-3-(4-(吼啶-3-基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0309】 實施例46A

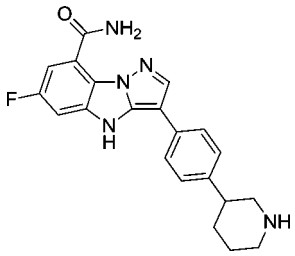
【0310】 (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基)吼啶-1-甲酸叔丁酯



【0311】 在N_2保護下，3-(4-氨基苯基)吼啶-1-羧酸叔丁酯(0.1克，0.362毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼戊環) (0.101克，0.398毫莫耳)、BPO (1.75克，0.00724毫莫耳)和t-BuONO (0.056克，0.542毫莫耳)的乙腈(3mL)混合物在10℃攪拌16小時。真空蒸除溶劑，殘餘物通過製備型TLC純化得到標題化合物(0.095克，收率： 68%)。

【0312】 實施例46B

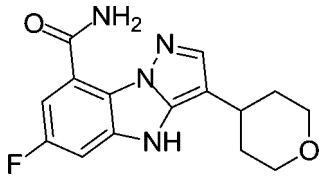
6-氟-3-(4-(呱啶-3-基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0313】 本實施例以如實施例42中描述的方法製備。 ^{1}H NMR (300 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.189 (m, 2 H), 2.10-2.01 (m, 2 H), 3.03-3.14 (m, 3 H), 3.45-3.49 (m, 2 H), 7.37 – 7.40 (d, 2 H), 7.44-7.47 (dd, 1 H), 7.66-7.68 (d, 2 H), 7.74-7.79 (dd, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 378 (M+1)。

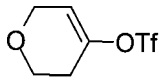
【0314】 實施例47

6-氟-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0315】 實施例47A

3,6-二氫-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯

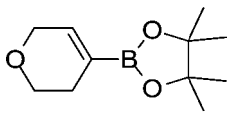


【0316】 -78℃氮氣保護下，向二氫-2H-吡喃-4 (3H)-酮(1.8克，18.0莫耳)的四氫呋喃 (20ml)溶液滴加入LiHMDS (1M，21.6毫升，21.6毫莫耳)。在-78攝氏度下攪拌1小時後，$(CF_3SO_2)_2NPh$ (6.4克，18.0毫莫耳)分批加入，混合物在15℃攪拌16小時後，用氯化銨水溶液(20mL)淬滅。水層用乙酸乙酯(30毫升×2)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，殘餘物通過柱

色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(1.5克，收率：35.7 %)。LCMS (ESI) m/z: 233 (M+1)。

【0317】 實施例47B

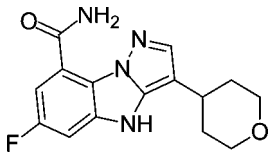
2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環



【0318】 本實施例以如實施例42C描述的方法製備。

【0319】 實施例47C

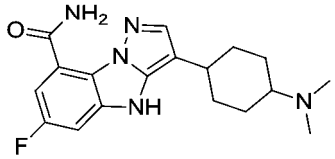
6-氟-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0320】 本實施例以如實施例46B所述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.82-2.03 (m, 4 H), 2.93-3.04 (m, 1 H), 3.62 (td, J=11.70, 2.45 Hz, 2 H), 4.04-4.11 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.66-7.75 (m, 2 H), 8.51-8.55 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 303 (M+1)。

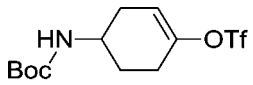
【0321】 實施例48

3-(4-(二甲基氨基)環己基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0322】 實施例48A

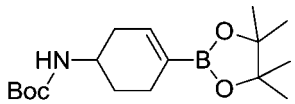
4-((叔丁氧基羰基)氨基)環己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯



【0323】 -78℃下氮氣保護下，向(4-氧環己基)氨基甲酸叔丁酯(1克，4.689莫耳)的四氫呋喃 (20mL)溶液中滴加入LiHMDS (1M，9.4毫升，9.378毫莫耳)。在-78攝氏度下攪拌1小時後，滴加$(CF_3SO_2)_2NPh$ (1.84克，5.158毫莫耳)的四氫呋喃(5mL)溶液。將混合物在15攝氏度下攪拌16小時後，用氯化銨水溶液(20mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(20毫升×2)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物用矽膠柱色譜純化得到標題化合物，為白色固體(1.16克，收率： 71.60 %)。LCMS (ESI) m/z: 347 (M+1)。

【0324】 實施例48B

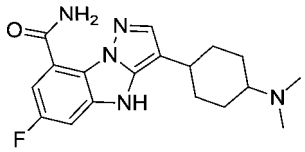
(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)環己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



【0325】 本實施例以如實施例47B所述的方法製備.

【0326】 實施例48C

3-(4-(二甲基氨基)環己基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

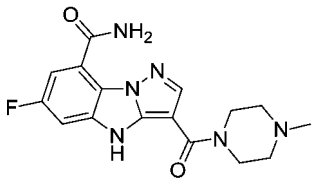


【0327】 這個實施例是以在實施例47C和實施例2描述的方法製備。

^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.63-1.87 (m, 3H), 1.91-2.10 (m, 2H), 2.20-2.46 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.38-8.73 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

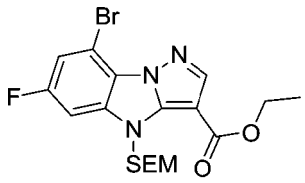
【0328】 實施例49

6-氟-3-(4-甲基呱嗪-1-羰基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0329】 實施例49A

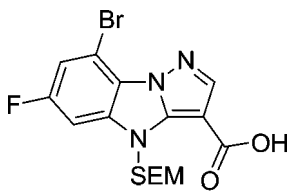
8-溴-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-甲酸乙酯



【0330】 在0 ℃下氮氣保護下，向實施例41B(3.2克，9.812莫耳)的四氫呋喃(50mL)溶液溶液中分批加入NaH (785毫克，19.625毫莫耳)。在15℃下攪拌0.5小時後降溫至0 ℃，滴加入SEMCl (3.3克，19.625毫莫耳)。將混合物在15攝氏度下攪拌16小時後用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(30毫升× 3)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物，為黃色固體(2.16克收率： 48.21 %)。LCMS (ESI) m/z: 456, 458 (M, M+2)。

【0331】 實施例49B

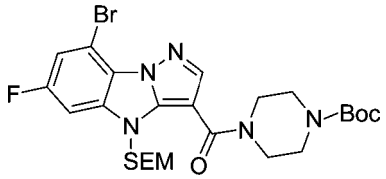
8-溴-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-甲酸



【0332】 實施例49A(2.16克，4.726毫莫耳)和氫氧化鈉 (950毫克，23.632毫莫耳)的甲醇/水 (2:1)(30mL)混合溶劑在80攝氏度攪拌16小時。將所得混合物用1N鹽酸調節pH至3 ～ 4，水層用乙酸乙酯(30毫升×2)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，蒸發，得到標題化合物(1.73 g，收率： 85.22 %)可用於下一步驟而無需進一步純化。

【0333】 實施例49C

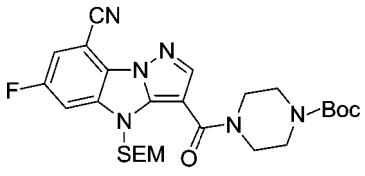
4-(8-溴-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-羰基)呱嗪-1-羧酸叔丁酯



【0334】 N_2保護下，呱嗪-1-羧酸叔丁酯(415毫克，2.241毫莫耳)、實施例49B(800毫克，1.868毫莫耳)、HATU (1.42克，3.735毫莫耳)和三乙胺(567毫克，5.603毫莫耳)的DMF(15毫升)混合物在15攝氏度下攪拌16小時。混合物用水(10mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(20毫升×2)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(1克，收率： 90%)。LCMS (ESI) m/z: 596, 598 (M, M+2)。

【0335】 實施例49D

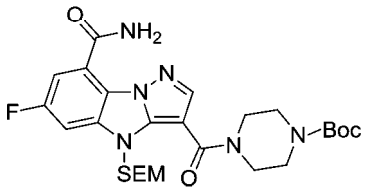
4-(8-氰基-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-羰基)呱嗪-1-羧酸叔丁酯



【0336】 氮氣保護下,實施例49C(400毫克，0.671毫莫耳)、鋅(87毫克，1.341毫莫耳)、氰化鋅(158毫克，1.341毫莫耳)、DPPF (75毫克，0.134毫莫耳)和$Pd_2(DBA)_3$(61毫克，0.0671毫莫耳)的DMF (10mL)混合物在120℃下攪拌10小時。冷卻至室溫後，將所得混合物用水(20mL)稀釋，水層用乙酸乙酯(30毫升× 3)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(350 mg，收率： 96.15 %)。LCMS (ESI) m/z: 543 (M+1)。

【0337】 實施例49E

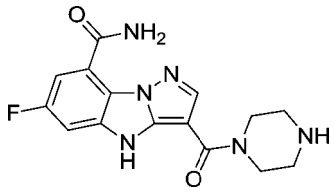
4-(8-氨基甲醯-6-氟-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-羰基)呱嗪-1-羧酸叔丁酯



【0338】 0-5℃下，向實施例49D(400毫克，0.737毫莫耳)和碳酸鉀 (510毫克，3.685毫莫耳) 的DMSO(10毫升)混合物滴加入過氧化氫 (5mL)。滴加完畢在15℃下攪拌1小時後，用亞硫酸鈉水溶液(20mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(30毫升× 3)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(400mg，產率： 96.85 %)。LCMS (ESI) m/z: 561 (M+1)。

【0339】 實施例49F

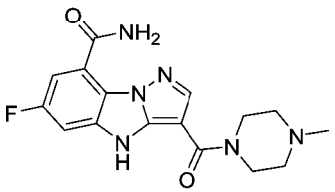
6-氟-3-(呱嗪-1-羰基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0340】 實施例49E(100毫克，0.178毫莫耳)的三氟乙酸(1毫升)和二氯甲烷(1毫升)混合物在15℃下攪拌16小時。真空除去溶液後，殘餘物中加入碳酸鉀(123毫克，0.892毫莫耳)和甲醇(2毫升)，混合物在15℃下攪拌2小時，將混合物過濾，濾液蒸發，得到標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0341】 實施例49G

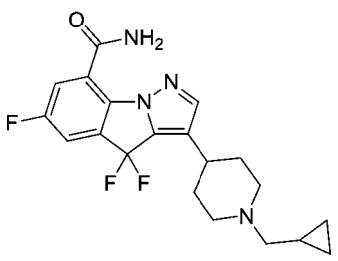
6-氟-3-(4-甲基呱嗪-1-羰基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0342】 實施例49F(59毫克，0.179毫莫耳)、甲醛(40毫克，0.358毫莫耳)、氰基硼氫化鈉(56毫克，0.894毫莫耳)的甲醇 (2mL)混合物在15℃下攪拌16小時。真空蒸除溶劑，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(8.14毫克，收率：13.23 %)，為白色固體。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 2.68 (s, 3 H), 2.99 (d, J=4.64 Hz, 4 H), 4.00 (br.s., 4 H), 7.46-7.54 (m, 1 H), 7.74-7.84 (m, 1 H), 8.12-8.20 (m, 1 H), 8.24-8.35 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 345 (M+1)。

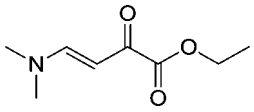
【0343】 實施例50

3-(1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺



【0344】 實施例50A

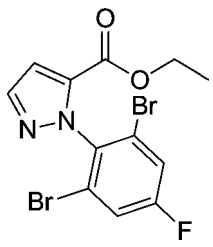
(E)-4-(二甲基氨基)-2-氧代丁-3-烯酸乙酯



【0345】 乙基-2-氧代丙酸乙酯(5.0克，43.1毫莫耳)的DMF-DMA(5.0克，42.0毫莫耳)溶液在20℃攪拌16小時。將所得混合物蒸發，得到標題化合物(7.0克，粗產物)，為棕色油狀物，可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0346】 實施例50B

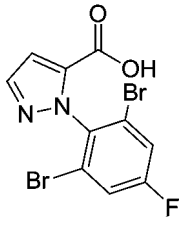
1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯



【0347】 實施例1D(5.0克，17.6毫莫耳)、實施例50A(6.0克，35.2毫莫耳)的乙醇(100毫升)和濃鹽酸(2.4毫升)混合物在80℃攪拌16小時。真空除去溶液後，殘餘物用柱色譜法純化以提供標題化合物(3.6克，收率：46.8%)，為黃色固體。

【0348】 實施例50C

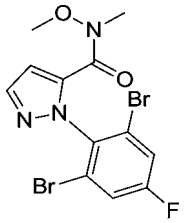
1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-甲酸



【0349】 實施例50B(3.6克，9.18毫莫耳)和氫氧化鈉(2.2克，55.1毫莫耳)的甲醇(20mL)和水(2mL)混合物在20℃攪拌1小時。真空除去溶液後，將殘餘物用水(50mL)稀釋並用2N 鹽酸調節pH至3，水層用二氯甲烷(50mL×3)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化(3.2克，97.0%)。

【0350】 實施例50D

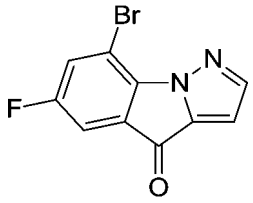
1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0351】 氮氣保護下,實施例50C(3.2克，8.82毫莫耳)、O,N-二甲基羥胺(1.7克，17.6毫莫耳)、HATU(4.0克，10.6毫莫耳)和三乙胺(3.6克，35.3毫莫耳)的無水DMF(2 mL)混合物在20℃攪拌16小時。真空除去溶液後，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(3.4克，收率：94.4%)，為黃色固體。

【0352】 實施例50E

8-溴-6-氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-4-酮

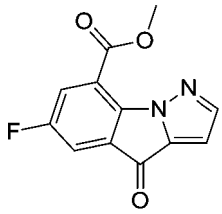


【0353】 在-78℃氮氣保護下，向實施例50D(3.2克，7.90毫莫耳)的無水四氫呋喃(5mL)混合物中在滴加正丁基鋰(2.8毫升，7.11毫莫耳)，-78℃下攪拌0.5小時後，混合物用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬滅，水層用二氯甲烷(50毫升×2)

萃取，將合併的有機層蒸發，殘留物用甲醇(30毫升)洗滌，所得亮黃色固體為標題化合物(1.5g，收率：71.4%)。 LCMS (ESI) m/z: 267, 269 (M, M+2)。

【0354】 實施例50F

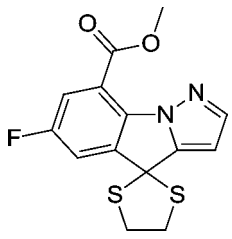
6-氟-4-氧代-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-羧酸甲酯



【0355】 實施例50E(1.3克，4.89毫莫耳)、Pd(dppf)Cl_2(0.71克，0.98毫莫耳)、鈀醋酸(0.22克，0.98毫莫耳)、DPPP(0.81克，1.96毫莫耳)、三苯基膦(的混合物0.51克，1.96毫莫耳)、Xantphos(1.13克，1.96毫莫耳)和三乙胺(3毫升)的甲醇(20ml)和DMF(60mL)混合物80℃在一氧化碳氛圍下(3大氣壓)攪拌16小時。冷卻至20℃後，將混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(0.9克，收率：75.0 %)，為黃色固體。LCMS (ESI) m/z: 247 (M+1)。

【0356】 實施例50G

6-氟螺[吡唑並[1,5-a]吲哚-4,2'-[1,3]二硫戊環]-8-甲酸甲酯

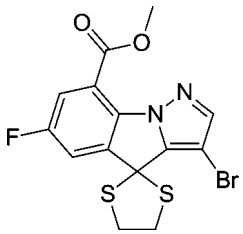


【0357】 氮氣保護下，實施例50F(0.9克，3.66毫莫耳)、2-乙二硫醇(0.69克，7.32毫莫耳)和三氟化硼乙醚(1.0克，7.32毫莫耳)的乾燥二氯甲烷(30mL)混合物50℃下攪拌下24小時。冷卻至室溫後，用二氯甲烷(30毫升)稀釋，將合併的有機層用水,10%氫氧化鈉(30mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物用矽

膠柱色譜純化得到標題化合物(0.5克，收率：42.4%)，為黃色固體。LCMS (ESI) m/z: 323 (M+1)。

【0358】 實施例50H

3-溴-6-氟螺[吡唑並[1,5-a]吲哚-4,2'-[1,3]二硫戊環]-8-甲酸甲酯

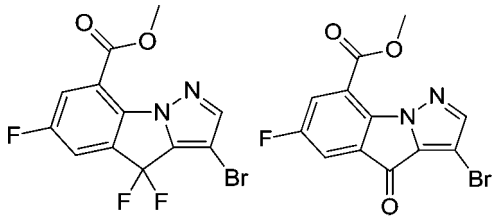


【0359】 實施例50G(500毫克，1.55毫莫耳)和NBS(276毫克，1.55毫莫耳)的四氫呋喃(20mL)混合物在40℃下攪拌16小時。冷卻至20℃後，將混合物蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(470 mg，收率：75.7%)，為淺黃色固體。 LCMS (ESI) m/z: 401, 403 (M, M+2)。

【0360】 實施例50I

3-溴-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-羧酸甲酯

3-溴-6-氟-4-氧代-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-羧酸甲酯



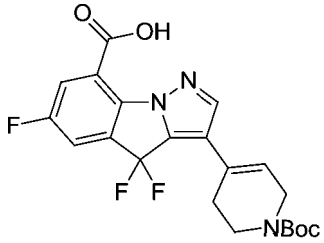
50IA 50IB

【0361】 -78℃下氮氣保護下，向NIS(2.1克，9.38毫莫耳)的DCM(20mL)溶液中滴加入HF-Py(3.5毫升)。在-78℃下攪拌10分鐘後，加入實施例50H(470毫克，1.17毫莫耳)。將所得混合物在-78℃攪拌16小時後，用飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(30毫升×2)萃取，將合併的有機層，用飽和亞硫酸

鈉水溶液(30mL)洗滌，真空蒸除溶劑，殘餘物通過柱色譜法純化以提供實施例50IA，為黃色固體(250毫克，收率：61.6%)，並提供實施例50IB(110毫克，收率：27.2%)，為白色固體。

【0362】 實施例50J

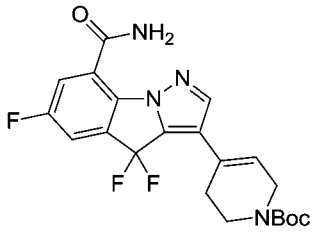
4-(8-甲酸基-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



【0363】 N_2保護下，實施例50IA(200毫克，0.499毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(185毫克，0.598毫莫耳)、$Pd(dppf)Cl_2$(37毫克，0.050毫莫耳)和碳酸鉀(138毫克，0.997毫莫耳)的DMF(9毫升)和水(3mL)混合物在90℃下攪拌為16小時。冷卻至室溫後，真空濃縮，殘餘物溶解於水(20mL)並用1N HCl調節pH至3，水層用二氯甲烷(50毫升×3)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，提供標題化合物(220mg，粗產物)無需進一步純化。

【0364】 實施例50K

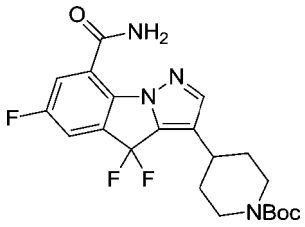
4-(8-氨基甲醯基-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



【0365】 實施例50J(220毫克，0.51毫莫耳)、碳酸銨(97毫克，1.01毫莫耳)、三乙胺(0.2毫升，1.53毫莫耳)和HATU(252毫克，0.66毫莫耳)的DMF(8毫升)混合物在20℃攪拌16小時。真空濃縮，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物，為黃色固體(70 mg，收率：32.0%)。 LCMS (ESI) m/z: 435 (M+1)。

【0366】 實施例50L

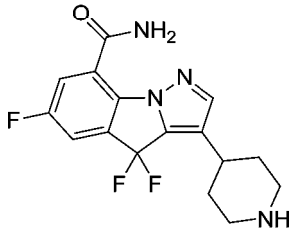
4-(8-氨基甲醯基-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-3-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0367】 實施例50K(35毫克，0.08毫莫耳)和10%Pd / C(20毫克)的乾燥二氯甲烷(20mL)和甲醇(10mL)混合物在50℃氫化16小時(1大氣壓)。將混合物過濾，將濾液蒸發，得到標題化合物(30mg，收率：85.7%)可直接用於下一步驟而無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 437 (M+1)。

【0368】 實施例50M

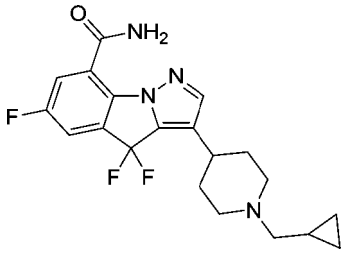
4,4,6-三氟-3-(呱啶-4-基)-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺



【0369】 實施例50L(200毫克，0.466毫莫耳)的三氟乙酸(2mL)和二氯甲烷(6mL)混合物在20℃下攪拌2小時。將得到的混合物蒸發，以提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化(30毫克，粗產物)。

【0370】 實施例50N

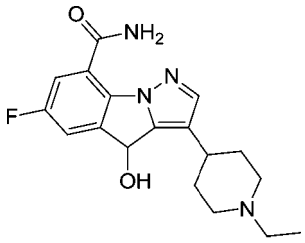
3-(1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺



【0371】 N_2保護下，實施例50M(30毫克，0.069毫莫耳)、環丙烷(10毫克，0.138毫莫耳)、四異丙基氧鈦(39毫克，0.138毫莫耳)和氰基硼氰化鈉(13毫克，0.207毫莫耳)的甲醇(8mL)混合物在60℃下攪拌16小時。用水(10mL)淬滅反應，水層用二氯甲烷(20毫升×3)萃取，將合併的有機層，蒸發，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物，為白色固體(5毫克，收率：18.5%)。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 0.41 (d, *J*=4.89 Hz, 2 H), 0.72-0.81 (m, 2 H), 1.13 (br. s., 1 H), 1.93-2.13 (m, 2 H), 2.31 (d, *J*=13.93 Hz, 2 H), 2.87-3.12 (m, 5 H), 3.66 (d, *J*=11.17 Hz, 2 H), 7.78-7.82 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.97 (dd, *J*=9.91, 2.64 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 391 (M+1)。

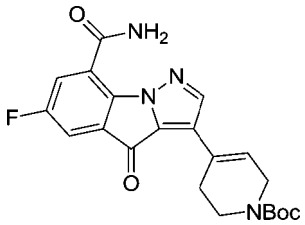
【0372】 實施例51

3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-羥基-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺



【0373】 實施例51A

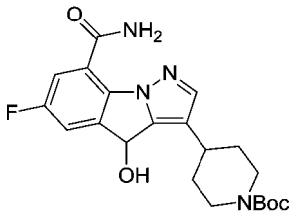
4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4-氧代-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



【0374】 這個實施例是以在實施例50K中所述的方法製備。LCMS (ESI) m/z: 413 (M+1)。

【0375】 實施例51B

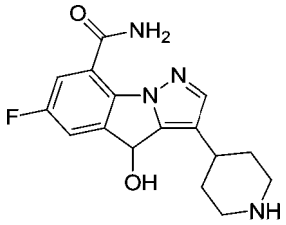
4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4-羥基-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-3-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0376】 實施例51A(50毫克，0.121毫莫耳)和10％Pd / C(10毫克)的無水甲醇 (10mL)混合物在50 ℃氫化16小時(1大氣壓)。將混合物過濾，將濾液蒸發，得到標題化合物(40mg，收率： 80.0％)可直接用於下一步驟而無需進一步純化. LCMS (ESI) m/z: 417 (M+1)。

【0377】 實施例51C

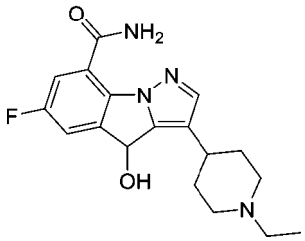
6-氟-4-羥基-3-(呱啶-4-基)-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺



【0378】 這個實施例是以在實施例50M中描述的方法製備。

【0379】 實施例51D

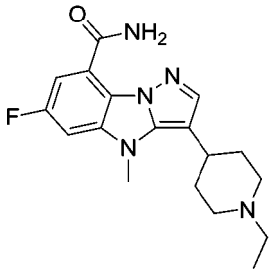
3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-羥基-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺



【0380】 實施例51C(25毫克，0.079毫莫耳)、40%的乙醛(0.1毫升)和氰基硼氰化鈉 (20毫克，0.316毫莫耳)的甲醇 (5毫升)混合物在10 ℃下攪拌16小時。將得到的混合物用水(10mL)稀釋，水層用二氯甲烷 (20毫升×3)萃取，將合併的有機層蒸發，得到殘留物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(9.40毫克，收率：34.8%)，為白色固體。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.11-1.18 (m, 3 H), 1.77-1.96 (m, 2 H), 2.01-2.16 (m, 2 H), 2.61 (br. s., 2 H), 2.81 (br. s., 3 H), 3.27 (br. s., 2 H), 5.72 (s, 1 H), 7.59 (dd, *J*=7.22, 2.45 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=10.42 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 8.32 (br. s., 1 H), 10.09 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 345 (M+1)。

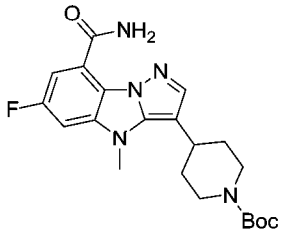
【0381】 實施例52

3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0382】 實施例52A

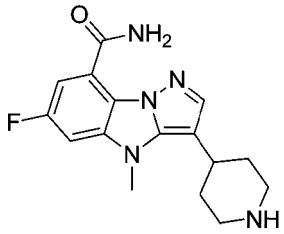
4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0383】 實施例1I(30毫克，0.075毫莫耳)、碳酸鉀 (31毫克，0.224毫莫耳)和碘甲烷(32毫克，0.224毫莫耳)的DMF (3mL)混合物在10℃下攪拌1小時。反應物用水(10mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(10毫升× 3)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0384】 實施例52B

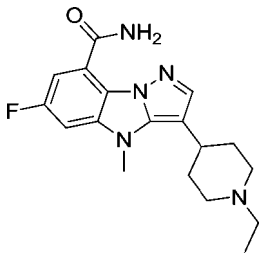
6-氟-4-甲基-3-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0385】 實施例52A(31毫克，0.074毫莫耳)的二氯甲烷(1毫升)和三氟乙酸(0.2毫升)混合物在10℃下攪拌2小時。將混合物蒸發，以提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

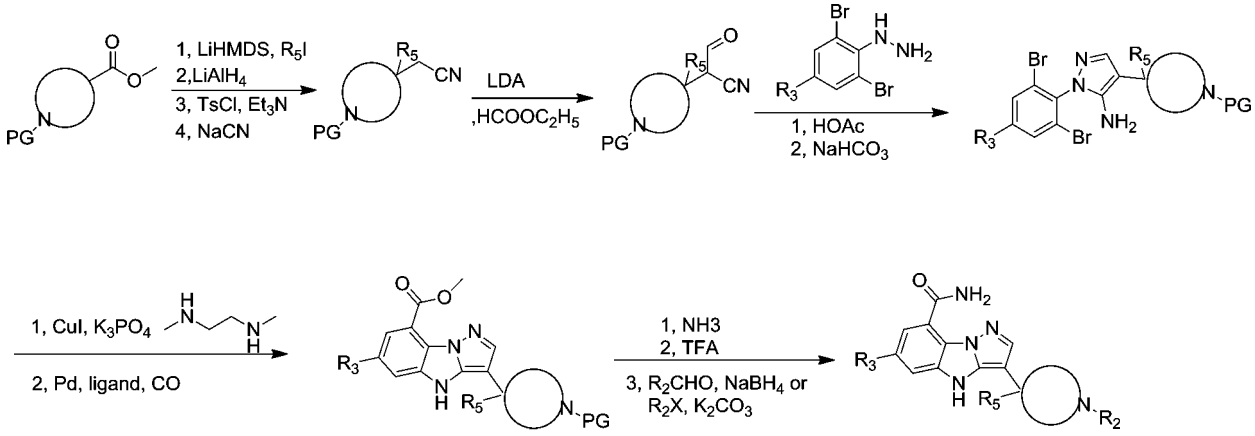
【0386】 實施例52C

3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



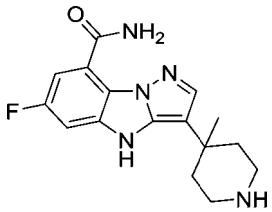
【0387】 本實施例以如實施例51D所述的方法製備。 ^{1}H-NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.23-1.26 (t, 3 H), 1.91-1.97 (m, 2 H), 2.11-2.14 (d, 2 H), 2.55 (t, 2 H), 2.78-2.80 (m, 2H), 3.04-3.07 (m, 2 H), 3.32 (2 H), 3.87 (s,2 H), 7.48-8.50 (m, 1 H), 7.64-7.67 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

流程 C



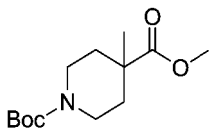
【0388】 實施例53

6-氟-3-(4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0389】 實施例53A

1-(叔丁基)-4-甲基-4-甲基呱啶-1,4-二羧酸二甲酯

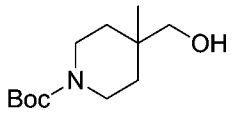


【0390】 -78 ℃ N_2保護下，向1-叔丁基-4-甲基呱啶-1,4-二羧酸酯(36.5克，0.15莫耳)的無水四氫呋喃(400毫升)溶液中滴入LiHMDS (1M，300毫升)。在-78 ℃下攪拌30分鐘後，滴加入碘甲烷(42.6克，0.3莫耳)的四氫呋喃(100mL)溶液，反

應混合物在-78 ℃攪拌 2小時後升溫至15℃下再攪拌20小時。反應完畢後用飽和氯化銨水溶液(500mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(500毫升× 3)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(30克，收率： 78 %) 。 LCMS (ESI) m/z: 258 (M+1)。

【0391】 實施例53B

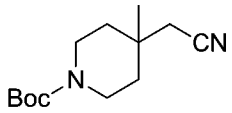
4-(羥基甲基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0392】 0 ℃在氮氣保護下，向四氫鋁鋰(3.7克，97.5毫莫耳)的無水四氫呋喃 (40mL)溶液中逐滴加入實施例53A (10克，39毫莫耳)的無水四氫呋喃(80mL)溶液。滴加完畢在0 ℃攪拌2.5小時後，將反應混合物用水(4mL)，15% 氫氧化鈉水溶液(4mL)和水(12毫升)淬滅，混合物在0 ℃再攪拌20分鐘後過濾，固體用乙酸乙酯(50ml ×4)洗滌，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供標題化合物(9克，粗產物)可直接用於下一步而無需進一步純化。

【0393】 實施例53C

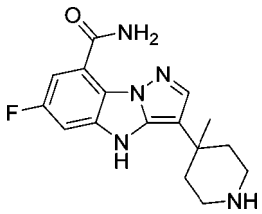
4-(羥基甲基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0394】 這個實施例是在實施例1A-1B描述的方法製備。

【0395】 實施例53D

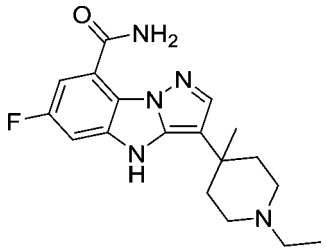
6-氟-3-(4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0396】 這個實施例是如實施例1E-1J中所述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.51 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=2.4 Hz / *J*=10.2 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J*=2.4 Hz / *J*=8.0 Hz, 1 H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.12-3.32(m, 2H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.46 (s, 3 H). LCMS (ESI) m/z: 316 (M+1)。

【0397】 實施例54

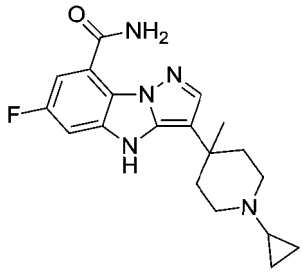
3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0398】 這個實施例是以在實施例52C (10毫克，38%產率)中所述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 10.58 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=2.8 Hz / *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 4H), 2.18-2.20 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.05 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

【0399】 實施例55

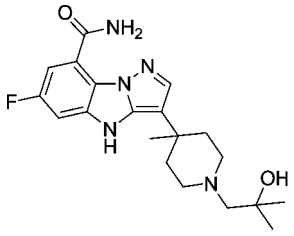
3-(1-環丙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0400】 本實施例以如實施例4中所述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) 0.77 (d, *J*=5.40 Hz, 4 H), 1.41-1.45 (m, 3 H), 1.90-2.01 (m, 2 H), 2.28-2.44 (m, 3 H), 3.03 (br. s., 2 H), 3.27 (br. s., 2 H), 7.39 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J*=10.92, 2.38 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.41 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)。

【0401】 實施例56

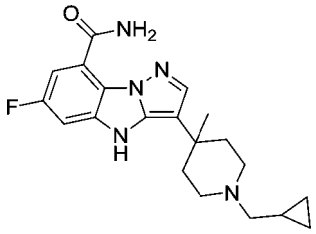
6-氟-3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0402】 本實施例以如實施例6中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_4) δ ppm 1.13 (s, 6 H), 1.28 (s, 3 H), 1.86 (t, *J*=10.23 Hz, 2 H), 2.20 (d, *J*=15.43 Hz, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 2.76 (br. s., 2 H), 3.04 (d, *J*=4.02 Hz, 2 H), 7.48 (dd, *J*=8.34, 2.57 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J*=10.92, 2.64 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 388 (M+1)。

【0403】 實施例57

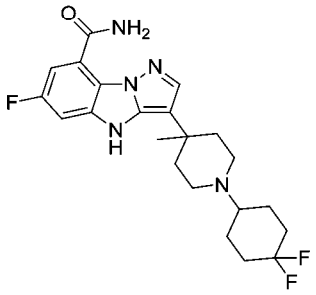
3-(1-環丙基亞甲基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0404】 本實施例中以實施例5中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 0.37 (d, *J*=3.89 Hz, 2 H), 0.73 (d, *J*=7.53 Hz, 2 H), 1.02-1.14 (m, 1 H), 1.44 (br. s., 3 H), 2.08 (d, *J*=11.29 Hz, 2 H), 2.37-2.66 (m, 2 H), 2.94 (br. s., 3 H), 3.34-3.63 (m, 3 H), 7.38 (dd, *J*=8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J*=10.92, 2.51 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.77-7.81 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 370 (M+1)。

【0405】 實施例58

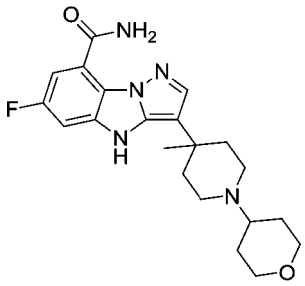
3-(1-4,4-二氟環己基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0406】 本實施例以如實施例5中描述的方法製備。 ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_4) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 1.33-1.49 (m, 1 H), 1.70 (br. s., 6 H), 1.92-2.12 (m, 1 H), 2.31-2.38 (m, 1 H), 2.59-2.64 (m, 1 H), 7.40-7.62 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 434 (M+1)。

【0407】 實施例59

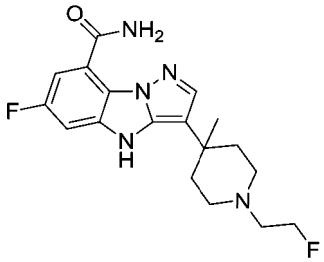
6-氟-3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0408】 本實施例以如實施例5中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.05 (t, J=7.22 Hz, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.50-1.60 (m, 1 H), 1.82 (d, J=11.92 Hz, 3 H), 2.21-2.27 (m, 1 H), 2.44-2.56 (m, 1 H), 2.79 (br. s., 2 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.90-4.05 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 400 (M+1)。

【0409】 實施例60

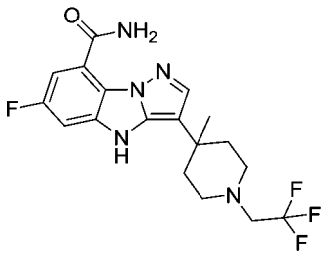
6-氟-3-(1-2-氟乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0410】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.45 (s, 3 H), 2.01-2.05(m, 2 H), 2.24-2.47 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 3.24-3.25 (m, 1 H), 3.26-3.27 (m, 1 H), 3 .33-3.34 (m, 1 H), 4.70-4.72 (m, 1 H), 4.82-4.93 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.79 (d ,1 H), 7.81(s, 1H), 8.45 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 362 (M+1)。

【0411】 實施例61

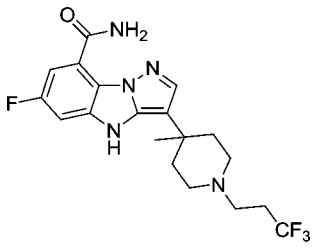
6-氟-3-(4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0412】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.37 (s, 3 H), 1.79-1.91 (m, 2 H), 2.16-2.27 (m, 2 H), 2.58-2.69 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 2.98-3.10 (m, 2 H), 7.33-7.39 (m, 1 H), 7.66-7.75 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 398 (M+1)。

【0413】 實施例62

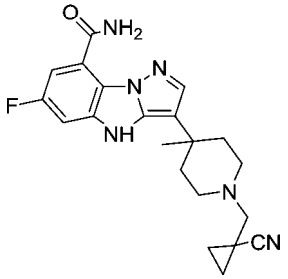
6-氟-3-(4-甲基-1-(2,2,2-三氟丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0414】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.42 (s, 3 H), 1.92-2.05 (m, 2 H), 2.38 (d, *J*=14.93 Hz, 2 H), 2.54-2.71 (m, 2 H), 2.86 (d, *J*=9.79 Hz, 2 H), 2.93-3.07 (m, 2 H), 3.14 (d, *J*=11.17 Hz, 2 H), 7.37 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J*=10.92, 2.51 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 412 (M+1).

【0415】 實施例63

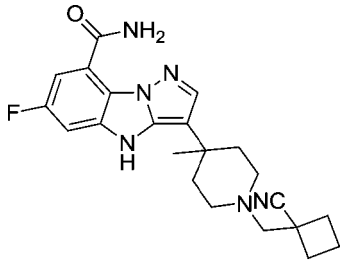
3-(1-((1-氰基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0416】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.05 (d, *J*=2.26 Hz, 2 H), 1.32-1.38 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.89-2.05 (m, 2 H), 2.33 (d, *J*=15.69 Hz, 2 H), 2.69 (s, 4 H), 3.02 (br. s., 2 H), 7.38 (dd, *J*=8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.68-7.83 (m, 2 H), 8.28 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 395 (M+1)。

【0417】 實施例64

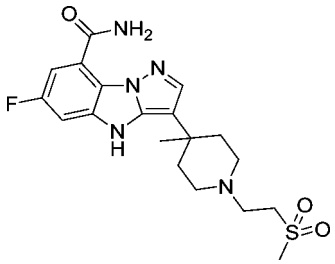
3-(1-((1-氰基環丁基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0418】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.38 (s, 3 H), 1.85-1.94 (m, 2 H), 2.00-2.09 (m, 1 H), 2.18-2.31 (m, 5 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 2.63 (t, *J*=9.22 Hz, 2 H), 2.81 (s, 2 H), 2.88 (d, *J*=5.65 Hz, 2 H), 7.36 (dd, *J*=8.03, 2.26 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.30 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 409 (M+1)。

【0419】 實施例65

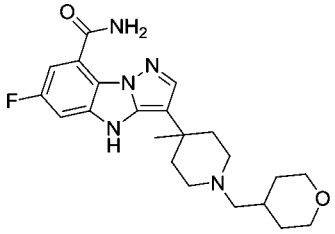
6-氟-3-(4-甲基-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0420】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.40 (s, 3 H), 1.87-1.98 (m, 2 H), 2.28-2.38 (m, 2 H), 2.63-2.80 (m, 2 H), 2.95-3.05 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.07-3.14 (m, 2 H), 3.38-3.47 (m, 2 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.66-7.73 (m, 1 H), 7.73-7.77 (m, 1 H), 8.20-8.37 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 422 (M+1)。

【0421】 實施例66

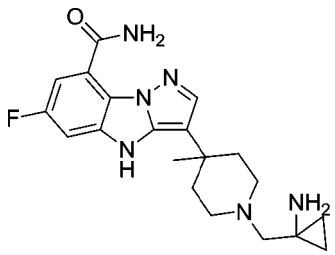
6-氟-3-(4-甲基-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0422】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.25-1.33 (m, 2 H), 1.37 (s, 3 H), 1.70 (d, *J*=13.30 Hz, 2 H), 1.80-1.89 (m, 3 H), 2.22 (br. s., 2 H), 2.23 (br. s., 2 H), 2.38 (br. s., 2 H), 2.67 (br. s., 2 H), 3.40-3.47 (m, 2 H), 3.94 (dd, *J*=11.67, 2.89 Hz, 2 H), 7.36 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 414 (M+1)。

【0423】 實施例67

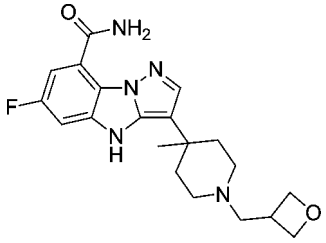
3-(1-((1-氨基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0424】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 0.72-0.82 (m, 2 H), 0.93-1.00 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.91-2.03 (m, 2 H), 2.26-2.37 (m, 2 H), 2.66 (s, 4 H), 2.94-3.06 (m, 2 H), 7.33-7.41 (m, 1 H), 7.67-7.73 (m, 1 H), 7.73-7.77 (m, 1 H), 8.22-8.48 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 385 (M+1)。

【0425】 實施例68

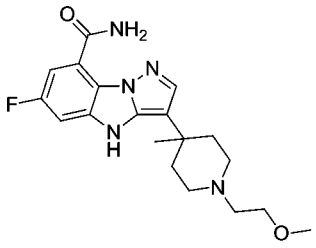
6-氟-3-(4-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0426】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.36 (s, 3 H), 1.78-1.88 (m, 2 H), 2.17-2.25 (m, 2 H), 2.36 (br. s., 2 H), 2.57-2.68 (m, 2 H), 2.72 (d, *J*=7.03 Hz, 2 H), 4.38-4.47 (m, 2 H), 4.60-4.63 (m, 1 H), 4.80-4.82 (m, 2 H), 7.33-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.76 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 386 (M+1)。

【0427】 實施例69

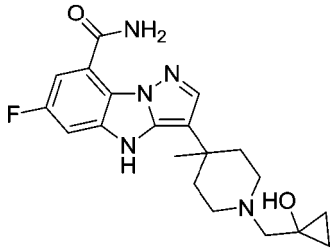
6-氟-3-(1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0428】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.45 (s, 3 H), 2.07 (ddd, *J*=14.68, 10.85, 3.58 Hz, 2 H), 2.46 (d, *J*=14.81 Hz, 2 H), 3.12 (br. s., 2 H), 3.23 (t, *J*=4.83 Hz, 2 H), 3.41 (s, 5 H), 3.66-3.73 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J*=10.92, 2.51 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 374 (M+1)。

【0429】 實施例70

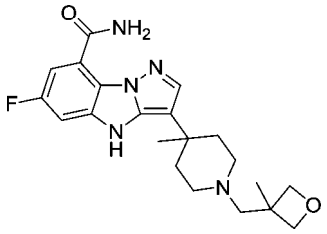
6-氟-3-(1-((1-羥基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0430】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.64-0.74 (m, 2 H), 0.84-0.93 (m, 2 H), 1.46 (s, 3 H), 2.04-2.18 (m, 2 H), 2.50 (d, *J*=15.18 Hz, 2 H), 3.16 (br. s., 4 H), 3.47-3.68 (m, 2 H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 7.68-7.75 (m, 1 H), 7.79-7.84 (m, 1 H), 8.48-8.65 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 386 (M+1)。

【0431】 實施例71

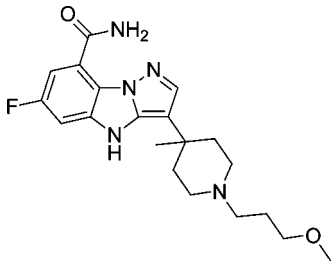
6-氟-3-(4-甲基-1-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0432】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.38 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.81-1.93 (m, 2 H), 2.18-2.29 (m, 2 H), 2.33-2.54 (m, 2 H), 2.54-2.84 (m, 4 H), 4.31-4.35 (m, 2 H), 4.49-4.54 (m, 2 H), 7.34-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.75 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 400 (M+1)。

【0433】 實施例72

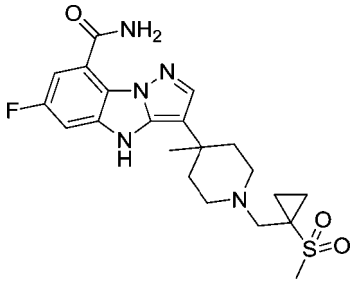
6-氟-3-(1-(3-甲氧基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0434】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.45 (s, 3 H), 1.94-2.01 (m, 2 H), 2.02-2.12 (m, 2 H), 2.47 (d, *J*=13.05 Hz, 2 H), 2.89-3.20 (m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 3.39 (br. s., 2 H), 3.45-3.52 (m, 2 H), 7.38 (dd, *J*=8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J*=10.92, 2.51 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 434 (M+1)。

【0435】 實施例73

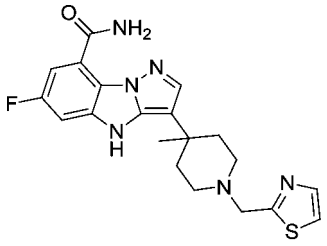
6-氟-3-(4-甲基-1-((1-(甲基磺醯基)環丙基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0436】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 0.95-1.01 (m, 2 H), 1.38 (s, 3 H), 1.41-1.49 (m, 2 H), 1.83-1.96 (m, 2 H), 2.27 (d, *J*=13.30 Hz, 2 H), 2.55 (br. s., 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.92 (br. s., 2 H), 3.24 (s, 3 H), 7.36 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.67-7.78 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 448 (M+1)。

【0437】 實施例74

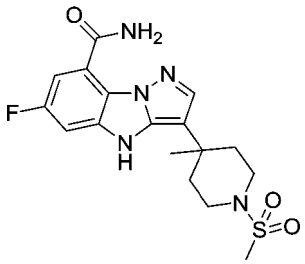
6-氟-3-(4-甲基-1-(噻唑-2-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0438】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.36-1.42 (m, 3 H), 1.86-1.97 (m, 2 H), 2.23-2.33 (m, 2 H), 2.63-2.73 (m, 2 H), 2.89-2.98 (m, 2 H), 4.02-4.07 (m, 2 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 7.58-7.63 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.75-7.79 (m, 1 H), 8.25-8.35 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 413 (M+1)。

【0439】 實施例75

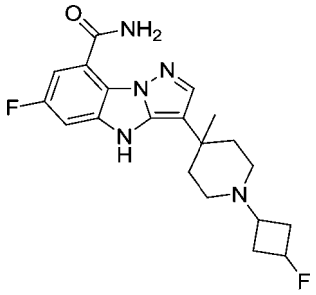
6-氟-3-(4-甲基-1-(甲磺醯基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0440】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.38-1.46 (m, 3H), 1.88 (ddd, J=13.68, 9.66, 3.76 Hz, 2H), 2.32 (d, J=15.06 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.00-3.17 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 8.46-8.53(m, 1H). LCMS (ESI) m/z: 394 (M+1)。

【0441】 實施例76

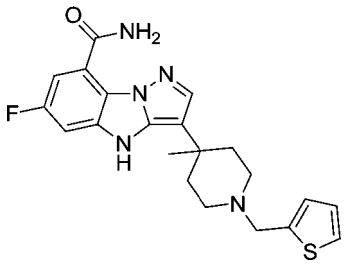
6-氟-3-(1-(3-氟環丁基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0442】 本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.45 (s, 3 H), 1.96-2.18 (m, 2 H), 2.38-2.74 (m, 6 H), 2.94 (br. s., 4 H), 3.74-3.93 (m, 1 H), 5.12-5.32 (m, 1 H), 7.41 (dd, *J*=8.16, 2.38 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=10.79, 2.26 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 388 (M+1)。

【0443】 實施例77

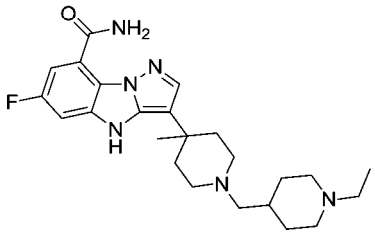
6-氟-3-(4-甲基-1-(噻吩-2-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0444】本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.34 (s, 3 H), 1.82 (ddd, *J*=13.36, 9.41, 3.45 Hz, 2 H), 2.13-2.27 (m, 1 H), 2.32-2.53 (m, 1 H), 2.69 (br. s., 2 H), 3.72 (s, 2 H), 6.87-7.01 (m, 2 H), 7.25-7.39 (m, 2 H), 7.62-7.75 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 412 (M+1)。

【0445】實施例78

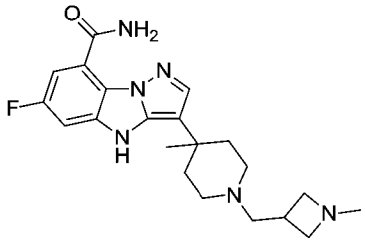
3-(1-((1-乙基呱啶-4-基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0446】本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.32-1.35 (t, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.47-1.51 (d, 2 H), 1.99-2.08 (m, 5 H), 2.35-2.38 (d, 2 H), 2.64-2.65 (d, 2H), 2.89 (m, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 3.11-3.15 (m, 4 H), 3.51-3.54 (d, 2 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.446 (s, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 441 (M+1)。

【0447】實施例79

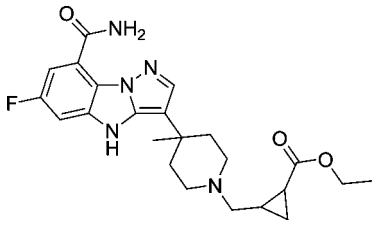
6-氟-3-(4-甲基-1-((1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0448】 本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.32 (s, 3 H), 1.89-1.95 (m, 2 H), 2.29-2.33 (d, 2 H), 2.60 (d, 2 H), 2.86-2.91, 2.64-2.65 (m, 7 H), 3.18 (m, 1 H), 3.84-3.88 (t, 2 H), 4.15-4.20 (t, 2 H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 7.70-7.73 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.41 (s, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 399 (M+1)。

【0449】 實施例80

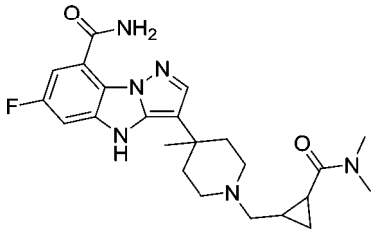
2-((4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4H苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-基)甲基)環丙烷羧酸乙酯



【0450】 本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 0.86-1.34 (m, 6 H), 1.35-1.49 (m, 2 H), 1.57-2.01 (m, 4 H), 2.09-2.28 (m, 2 H), 2.44-2.70 (m, 2 H), 2.99-3.27 (m, 2 H), 3.36-3.47 (m, 2 H), 3.53-3.75 (m, 2 H), 4.06-4.26 (m, 3 H), 7.50-7.65 (m, 1 H), 7.74-7.85 (m, 1 H), 8.05 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 442 (M+1)。

【0451】 實施例81

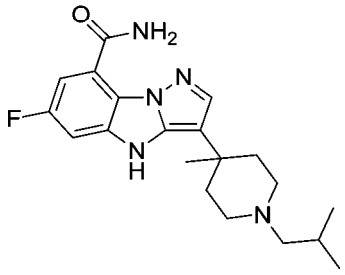
3-(1-((2-(二甲基氨基甲基)環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0452】本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) 0.97-1.29 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.65 (s, 1H), 2.08-2.30 (m, 3H), 2.63 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.92-3.01(m, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.55-3.77 (m, 2H), 7.56-7.70 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.12 (d, *J*=6.5 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z: 441 (M+1)。

【0453】實施例82

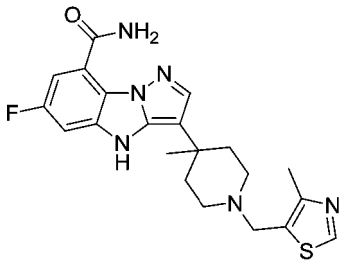
6-氟-3-(1-異丁基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0454】本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.00-1.02 (d, 6H), 1.43 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 3H), 2.10-2.11 (d, 2H), 2.81-2.83 (d, 2H), 3.03 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 7.35-7.38 (dd, 1H), 7.67-7.71 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H). LCMS (ESI) m/z: 372 (M+1)。

【0455】實施例83

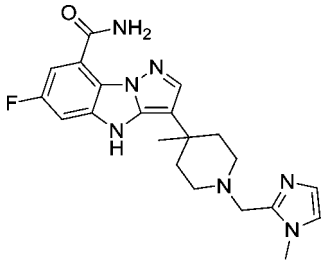
6-氟-3-(4-甲基-1-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0456】本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 1.89-2.01 (m, 2 H), 2.30-2.39 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.73-2.86 (m, 2 H), 2.97-3.15 (m, 2 H), 4.01-4.20 (m, 2 H), 7.30-7.47 (m, 1 H), 7.65-7.86 (m, 2 H), 8.90-9.04 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 427 (M+1)。

【0457】實施例84

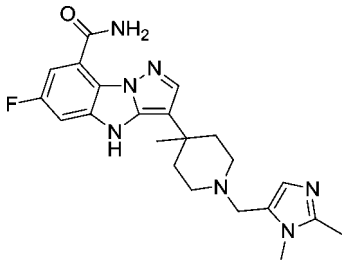
6-氟-3-(4-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0458】本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.32-1.44 (m, 3 H), 1.78-1.96 (m, 2 H), 2.18-2.33 (m, 2 H), 2.46-2.62 (m, 2 H), 2.71-2.88 (m, 2 H), 3.73-3.77 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.01-7.11 (m, 1 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 8.28-8.44 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 410 (M+1)。

【0459】實施例85

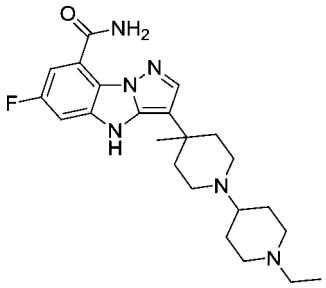
3-(1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0460】 本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.38 (s, 3 H), 1.83-1.92 (m, 2 H), 2.27 (d, *J*=13.80 Hz, 2 H), 2.54 (s, 5 H), 2.86 (d, *J*=10.92 Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.66-7.80 (m, 2 H), 8.38 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 424 (M+1)。

【0461】 實施例86

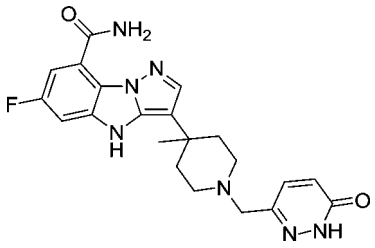
3-(1'-乙基-4-甲基-[1,4'-聯呱啶]-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0462】 本實施例以如實施例2中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) 1.09 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.50-1.70 (m, 2 H), 1.72-1.85 (m, 2 H), 1.92 (d, *J*=11.54 Hz, 2 H), 2.34 (br. s., 2 H), 2.75 (d, *J*=7.40 Hz, 7 H), 2.86 (br. s., 2 H), 3.23 (d, *J*=10.42 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J*=8.41 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J*=10.85, 2.20 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 427 (M+1)。

【0463】 實施例87

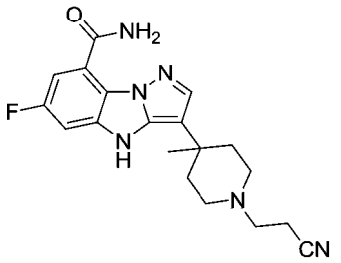
6-氟-3-(4-甲基-1-((6-氧代-1,6-二氫噠嗪-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0464】 這個實施例如實施例2中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.35 (s, 1 H), 7.70-7.74 (m, 2 H), 7.57-7.60 (d, 1 H), 7.36-7.38 (t, 1 H), 6.98-7.00 (d, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 2.61-2.63 (m, 2 H), 2.26-2.30 (d, 2 H), 1.87-1.94 (m, 2 H), 1.39 (s, 3 H). LCMS (ESI) m/z: 424 (M+1)。

【0465】 實施例88

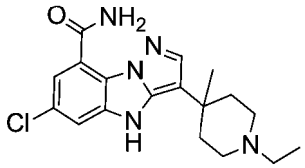
3-(1-(2-氰基乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0466】 實施例53D(52毫克，0.125毫莫耳)、丙烯腈(66毫克，1.25毫莫耳)和碳酸鉀(172毫克，1.25毫莫耳)的DMF (18mL)混合物在28℃下攪拌1小時。反應完畢後用水(10mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(20毫升× 3)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(31毫克，產率66.0 %)。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.39 (s, 3 H), 1.86-1.97 (m, 2 H), 2.25-2.36 (m, 2 H), 2.60-2.70 (m, 2 H), 2.74 (s, 2 H), 2.84-2.98 (m, 4 H), 7.33-7.41 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.21-8.32 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 369 (M+1)。

【0467】 實施例89

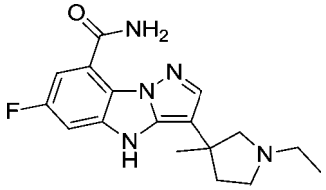
6-氯-3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0468】 本實施例以如實施例53中所述，用2,6-二溴-4-氯苯基肼替代2,6-二溴-4-氟苯基肼製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.32-1.39 (t, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 2.52-2.55 (s, 3 H), 2.06-2.08 (m, 2 H), 2.47-2.48 (m, 2 H), 3.09-3.11 (m, 3 H), 3.34-3.41 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.97-7.97 (d, 1 H), 8.54 (bs, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 360 (M+1)。

【0469】 實施例90

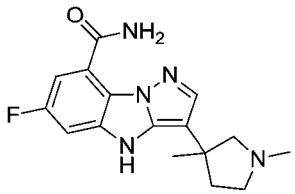
3-(1-乙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0470】 本實施例以如實施例53中所述的方法製備，其中用3-(羥甲基)-3-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代4-(羥甲基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.38 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.25-2.42 (m, 1 H), 2.59-2.76 (m, 1 H), 3.27-3.32 (m, 2 H), 3.39-3.53 (m, 1 H), 3.54-3.71 (m, 2 H), 3.71-3.88 (m, 1 H), 7.33-7.39 (m, 1 H), 7.57-7.70 (m, 1 H), 7.76-7.90 (m, 1 H), 8.28-8.80 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)。

【0471】 實施例91

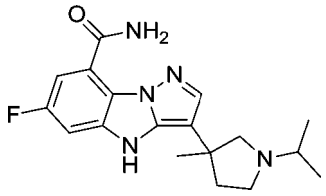
3-(1,3-二甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0472】 這個實施例如實施例90中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 8.52 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.67 (dd, *J*=2.5, 10.9 Hz, 1 H), 7.38 (dd, *J*=2.5, 8.0 Hz, 1 H), 3.74 (d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.67-3.49 (m, 2 H), 3.40 (d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.73-2.60 (m, 1 H), 2.34 (td, *J*=7.8, 13.4 Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H). LCMS (ESI) m/z: 316 (M+1)。

【0473】 實施例92

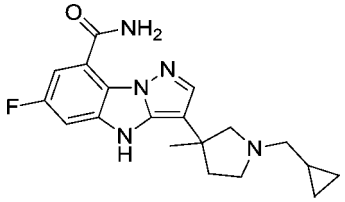
6-氟-3-(1-異丙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0474】 這個實施例如實施例90中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.38-1.52 (m, 6 H), 1.71 (d, *J*=2.26 Hz, 3 H), 2.32-2.46 (m, 1 H), 2.63-2.82 (m, 1 H), 3.38-3.70 (m, 3 H), 3.76-4.11 (m, 2 H), 7.58-7.70 (m, 1 H), 7.76-7.86 (m, 1 H), 8.15-8.29 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

【0475】 實施例93

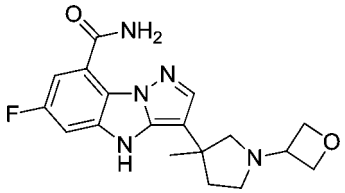
3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0476】 這個實施例如實施例5中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 0.41-0.52 (m, 2 H), 0.70-0.82 (m, 2 H), 1.10-1.26 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 2.27-2.39 (m, 1 H), 2.63-2.75 (m, 1 H), 3.17 (d, *J*=7.15 Hz, 2 H), 3.44-3.58 (m, 1 H), 3.59-3.78 (m, 2 H), 3.79-3.94 (m, 1 H), 7.27-7.40 (m, 1 H), 7.55-7.67 (m, 1 H), 7.77-7.89 (m, 1 H), 8.43-8.69 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)。

【0477】 實施例94

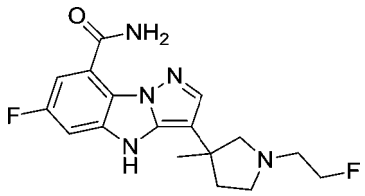
6-氟-3-(3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0478】 這個實施例如實施例5中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.58 (s, 3 H), 2.01-2.10 (m, 1 H), 2.26-2.35 (m, 1 H), 2.68-2.74 (m, 1 H), 2.79-2.87 (m, 1 H), 2.87-2.96 (m, 1 H), 2.96-3.03 (m, 1 H), 3.78-3.85 (m, 1 H), 4.62-4.72 (m, 1 H), 4.74-4.81 (m, 1 H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 7.64-7.71 (m, 1 H), 7.72-7.77 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 358 (M+1)。

【0479】 實施例95

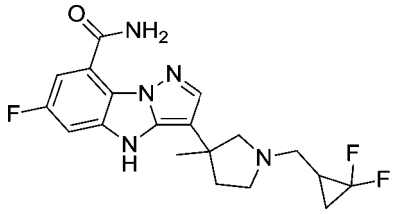
6-氟-3-(1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0480】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.635 (s, 1H), 2.243-2.263 (m, 1H), 2.522-2.554 (m, 1H), 3.288-3.321 (d, 1H), 3.325 (s, 2H), 3.329-3.337 (m, 1H), 3.391-3.414 (m, 1H), 3.632-3.659 (d, 1H), 4.730-4.860 (dt, 2H), 7.291-7.317 (dd, 1H), 7.586-7.619 (dd, 1H), 7.788 (s, 1H), 8.445 (bs, 1H), LCMS (ESI) m/z: 348 (M+1)。

【0481】 實施例96

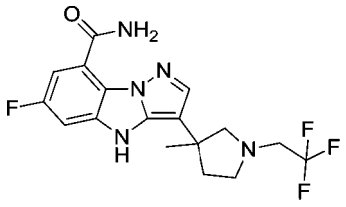
3-(1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0482】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.34-1.46 (m, 1 H) 1.64 (s, 3 H) 1.67-1.79 (m, 1 H) 2.03-2.11 (m, 1 H) 2.20-2.31 (m, 1 H) 2.52-2.63 (m, 1 H) 3.13-3.24 (m, 1 H) 3.24-3.31 (m, 2 H) 3.37-3.48 (m, 1 H) 3.48-3.58 (m, 1 H) 3.59-3.67 (m, 1 H) 7.29-7.39 (m, 1 H) 7.57-7.67 (m, 1 H) 7.76-7.84 (m, 1 H) 8.35-8.54 (m, 1 H) LCMS (ESI) m/z: 392 (M+1)。

【0483】 實施例97

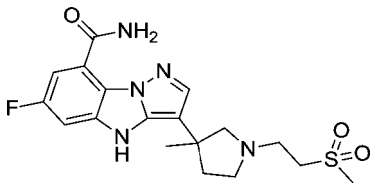
6-氟-3-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0484】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.74 (s, 3 H), 2.39-2.54 (m, 1 H), 2.74-2.88 (m, 1 H), 3.69-3.82 (m, 1 H), 3.82-3.95 (m, 2 H), 3.97-4.14 (m, 1 H), 4.36-4.50 (m, 2 H), 7.55-7.64 (m, 1 H), 7.73-7.83 (m, 1 H), 8.12-8.20 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 384 (M+1)。

【0485】 實施例98

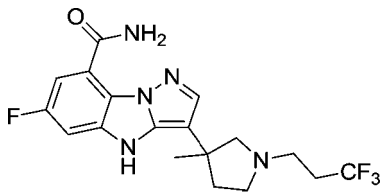
6-氟-3-(3-甲基-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0486】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.60 (s, 3 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 2.63-2.69 (m, 1 H), 2.69-2.78 (m, 1 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 3.26-3.31 (m, 1 H), 3.34-3.41 (m, 2 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 7.35-7.45 (m, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 408 (M+1)。

【0487】 實施例99

6-氟-3-(3-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

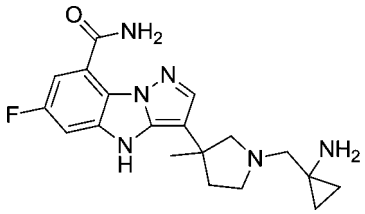


【0488】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.62 (s, 3 H), 2.16-2.25 (m, 1 H), 2.43-2.53 (m, 1 H), 2.58-2.72

(m, 1 H), 3.08-3.14 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 1 H), 3.34-3.39 (m, 1 H), 3.41-3.47 (m, 1 H), 7.32-7.41 (m, 1 H), 7.63-7.71 (m, 1 H), 7.74-7.83 (m, 1 H), 8.24-8.34 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 398 (M+1)。

【0489】 實施例100

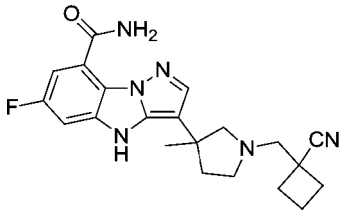
3-(1-((1-氨基環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0490】 這個實施例如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 0.85 (s, 1 H), 1.00 (s, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 2.07-2.17 (m, 1 H), 2.34-2.44 (m, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 3.04-3.12 (m, 1 H), 3.20 (d, *J*=9.41 Hz, 1 H), 7.33-7.39 (m, 1 H), 7.64-7.70 (m, 1 H), 7.75-7.80 (m, 1 H), 7.83-7.85 (m, 1 H), 8.02-8.05 (m, 1 H), 8.34-8.47 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 371 (M+1)。

【0491】 實施例101

3-(1-((1-氰基環丁基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

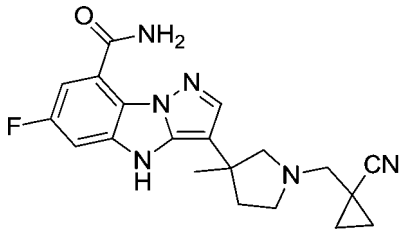


【0492】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 1.60 (s, 3 H), 2.00-2.11 (m, 2 H), 2.13-2.23 (m, 1 H), 2.25-2.40 (m, 3 H), 2.45-2.58 (m, 2 H), 2.65-2.70 (m, 1 H), 2.72-2.80 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.99-3.06

(m, 1 H), 3.14-3.23 (m, 2 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.69 (dd, *J*=10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.33 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 395 (M+1)。

【0493】 實施例102

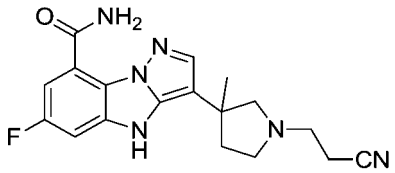
3-(1-((1-氰基環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0494】 本實施例以如實施例3中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.92 (d, *J*=2.26 Hz, 2 H), 1.16-1.24 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H), 1.87-1.97 (m, 1 H), 2.05 (s, 1 H), 2.55 (d, *J*=7.53 Hz, 4 H), 2.91 (s, 2 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.51-7.61 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 381 (M+1)。

【0495】 實施例103

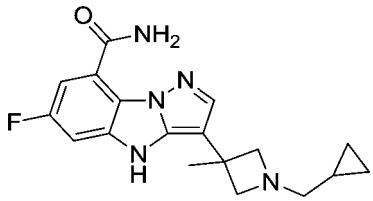
3-(1-(2-氰基異基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0496】 本實施例以如實施例88中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) ppm 1.61 (s, 3 H), 2.06-2.16 (m, 1 H), 2.23-2.33 (m, 1 H), 2.80 (d, *J*=6.40 Hz, 1 H), 2.83-2.91 (m, 1 H), 2.93-3.02 (m, 1 H), 3.03-3.12 (m, 1 H), 3.27 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H), 7.37-7.44 (m, 1 H), 7.64-7.72 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.14-8.26 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 355 (M+1)。

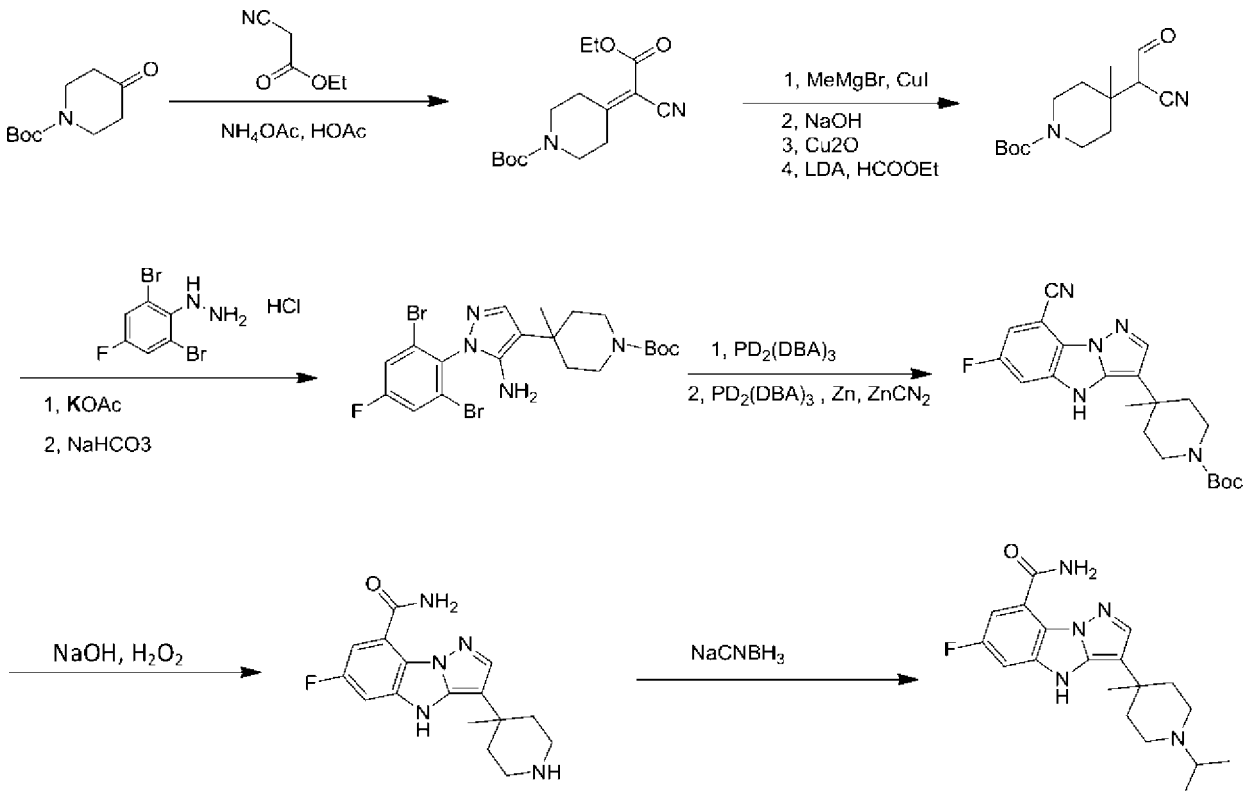
【0497】 實施例104

3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



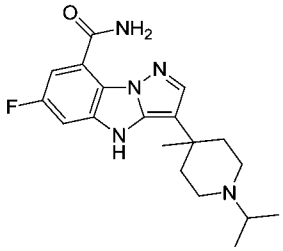
【0498】 本實施例以如實施例93中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.51 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.70-7.73 (dd, 1 H), 7.39-7.41 (dd, 1 H), 4.39-4.32 (d, 2 H), 4.23-4.26 (d, 2 H), 3.15-3.17 (d, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 1.06-1.08(m, 1 H), 0.69-0.74 (m, 2 H), 0.42-0.46 (m, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 342 (M+1)。

流程 D



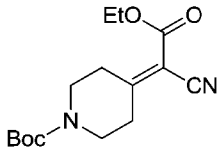
【0499】 實施例105

6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0500】 實施例105A

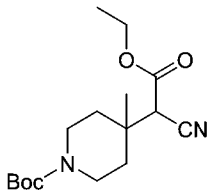
4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亞乙基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0501】 4-氧代呱啶-1-羧酸叔丁酯(100克，0.5莫耳)、乙基-2-氰基乙酸酯(56.5克，0.5莫耳)、乙酸銨(19.2克，0.25莫耳)和乙酸(15克，0.25莫耳)的甲苯(1升)混合物在120 ℃下攪拌5-6小時，由Dean-Stark分水器以除去水。真空除去溶劑後，殘餘物溶解在乙酸乙酯(500mL)和水(500mL)中，水層用乙酸乙酯(500毫升× 3)萃取，合併有機層用鹽水(500毫升)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物用石油醚 /乙酸乙酯= 10/1 (300mL)打漿純化。白色固體通過過濾收集，得到標題化合物(90克，61 %產率) 。^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H), 1.50 (s, 9 H), 2.79 (t, *J*=5.90 Hz, 2 H), 3.15 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H), 3.56 (t, *J*=5.71 Hz, 2 H), 3.63 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H), 4.31 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H). LCMS (ESI) m/z: 295 (M+1)。

【0502】 實施例105B

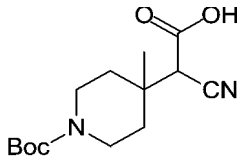
4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0503】 在-60-70 ℃氮氣保護下，向碘化亞銅(86.3克，0.454莫耳)的無水四氫呋喃(1.7升)混合物中滴加入3M甲基溴化鎂(378毫升，1.13莫耳)。在-10℃～0℃下攪拌1小時後，降溫至-60-70 ℃，滴加實施例105A (133.5克，0.454莫耳)的四氫呋喃(300mL)溶液，混合物在20 ℃下攪拌15小時後，降溫至0 ℃用飽和的氯化銨水溶液(1.2升)淬滅，矽藻土過濾後，水層用乙酸乙酯(600毫升×3)萃取，將合併的有機層用鹽水(500毫升)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到粗標題化合物(142克)，為黃色油狀物，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0504】 實施例105C

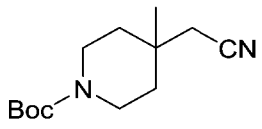
2-(1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基吡啶-4-基)-2-氰基乙酸



【0505】 0 ℃下，向實施例105B (142克，粗，0.458莫耳)的四氫呋喃/甲醇= 10:1 (1.2升)混合溶液中滴加入氫氧化鈉(73.3克，1.82莫耳)的水(320毫升)溶液。滴加完畢在20℃攪拌2小時後，加入水(320毫升)稀釋，水層用乙酸乙酯(500毫升×3)萃取，將合併的有機層用水(200毫升×2)洗滌。合併的水層用1N 鹽酸調節pH至3-4中並用二氯甲烷/甲醇= 10:1 (300毫升×6)萃取。將合併的二氯甲烷/甲醇有機層用鹽水(800毫升)洗後，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到粗標題化合物(111.5克)，為黃色黃色，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0506】 實施例105D

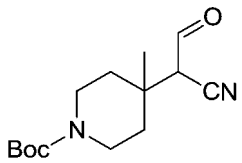
4-(氰基甲基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0507】 實施例105C(111.5克，粗，0.395莫耳)和氧化亞銅(11.4克，79.08毫莫耳)的乙腈(900毫升)混合物在80 ℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，將混合物蒸發，殘餘物用乙酸乙酯(1L)溶解，矽藻土過濾濾除不溶物，濾渣用乙酸乙酯(250毫升×2)洗滌，濾液中加入四氫呋喃(150ml)溶解析出物。將有機層用水,水/鹽水 = 1:1 (300mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物用石油醚/乙酸乙酯= 10/1 (300mL)打漿純化。白色固體通過過濾收集，得到標題化合物(98克)。LCMS (ESI) m/z: 239 (M+1)。

【0508】 實施例105E

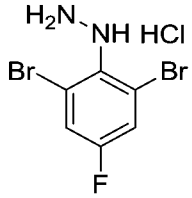
4-(1-氰基-2-氧代乙基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0509】 -60-70 ℃在氮氣保護下，向實施例105D(50克，0.21莫耳)的四氫呋喃(400mL)混合物中滴加2M LDA (160毫升，0.32莫耳)。在-60-70 ℃ 1小時攪拌後，滴加甲酸乙酯(32克，0.43莫耳)，滴加完畢後緩慢升溫至15℃下再攪拌4小時。反應完畢後用氯化銨水溶液(500mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(200毫升× 3)萃取，合併的有機層用水(200 mL)、1N 鹽酸(300毫升× 3)、鹽水(200毫升)洗滌後，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到殘餘物用石油醚/乙酸乙酯= 10 /1(200mL)打漿純化。白色固體通過過濾收集，得到標題化合物(45克，80 %產率)。LCMS (ESI) m/z: 267 (M+1)。

【0510】 實施例105F

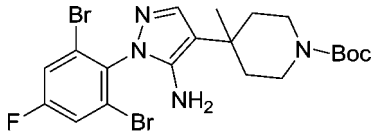
(2,6-二溴-4-氟苯基)肼鹽酸鹽



【0511】 -5-0 ℃下，向2,6-二溴-4-氟苯胺(50克，0.186莫耳)的濃鹽酸(190毫升)溶液中滴入亞硝酸鈉(14.1克，0.205莫耳)的水(70毫升)溶液。在-5-0 ℃進行40分鐘攪拌後，在-5-0 ℃下將上述反應混合物中滴加入二水合氯化亞錫(62.95克，0.279莫耳)的濃鹽酸(240毫升)溶液中，所得混合物緩慢升溫至20 ℃左右並攪拌12小時，固體通過過濾收集，用異丙醇(200毫升)洗滌後真空乾燥，得到標題化合物(47克，78 %產率)可用下一步驟而無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.37-2.68 (m, 1 H), 6.94-7.28 (m, 1 H), 7.80 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 10.13 (br. s., 3 H).

【0512】 實施例105G

4-(5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

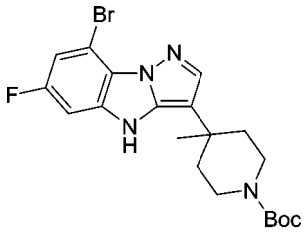


【0513】 實施例105E(50克，187.73毫莫耳)、醋酸鉀(27.64克，281.73毫莫耳)和實施例105F (72.17克，225.28毫莫耳)的乙醇(500ml)混合物在60 ℃下攪拌5小時。反應完成後向該混合物中加入$NaHCO_3$ (31.57克，375.78毫莫耳)，並在80 ℃下再攪拌15小時，冷卻至室溫後，將所得混合物蒸發，殘餘物用乙酸乙酯(200ml)和水(200mL)溶解，水層用乙酸乙酯(200毫升× 3)萃取，將合併的有機層

用鹽水(200mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物用石油醚/乙酸乙酯= 10/1 (200mL)打漿純化。白色固體通過過濾收集，以提供標題化合物(75克，75 %產率)可用於下一步驟而無需進一步純化。

【0514】 實施例105H

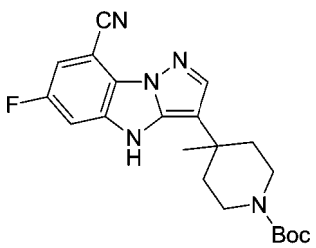
4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0515】 氮氣保護下，實施例105G (35克，65.78毫莫耳)、$PD_2(DBA)_3$ (6.02克，6.57毫莫耳)、Xantphos(7.61克，13.16毫莫耳)和碳酸銫(42.77克，131.58毫莫耳)的DMF (300毫升)混合物在130 ℃下攪拌9小時。冷卻至室溫後，將所得混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物溶解在乙酸乙酯(500mL)中，用水(200毫升×2)、鹽水(200毫升×2)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，提供粗產物標題化合物可用於下一步驟而無需進一步純化，為棕色油狀物。LCMS (ESI) m/z: 451, 453 (M, M+2)。

【0516】 實施例105I

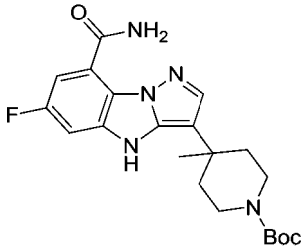
4-(8-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0517】 氮氣保護下，實施例105H (29.7克，65.8毫莫耳)、氰化鋅(15.4克，131.71毫莫耳)、$PD_2(DBA)_3$ (6.02克，6.58毫莫耳)、DPPF (7.30克，13.17 mmol)和鋅(8.65克，131.71毫莫耳)的DMF(300 mL))混合物在120 ℃攪拌下 5小時。冷卻至室溫後，將混合物過濾，將濾液蒸發，得到殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物粗產物(35克，粗產物)，為黃色泡沫狀物。 LCMS (ESI) m/z: 398 (M+1)。

【0518】 實施例105J

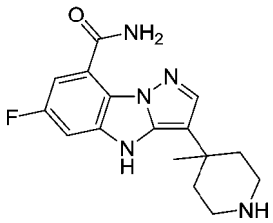
4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0519】 在0 ℃下，向實施例105I (35克，粗，88.17毫莫耳)的1N氫氧化鈉(140毫升，140毫莫耳)和DMSO (100毫升)溶液中滴加入30 %過氧化氫(40毫升)。滴加完畢升溫至40-50 ℃下攪拌2小時後，反應液用水(200毫升)稀釋，乙酸乙酯 / 四氫呋喃 = 3/1 (200毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(150毫升×2)、鹽水(150毫升×2)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(12.2 g，收率： 45 %)，為黃色的固體。LCMS (ESI) m/z: 416 (M+1)。

【0520】 實施例105K

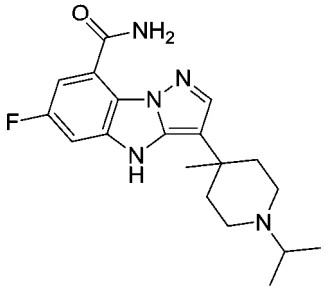
6-氟-3-(4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0521】 實施例105J (5克，12毫莫耳)的二氯甲烷 / 三氟乙酸(50毫升/ 10毫升)混合溶液在20 ℃攪拌2小時。將所得混合物蒸發，提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化，為黃色油狀物。

【0522】 實施例105L

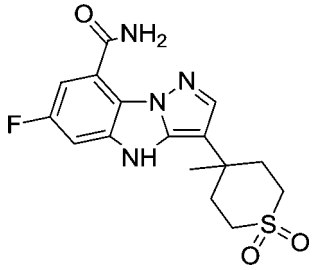
6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0523】 實施例105K的(3.8克，粗，12毫莫耳)、氰基硼氰化鈉 (2.8，60 mmol)的丙酮(2.0克，34毫莫耳)和甲醇(50毫升)混合液在25 ℃下攪拌3小時。真空除去溶液後，殘餘物溶於乙酸乙酯 /四氫呋喃 = 5/1 (200mL)中，有機層用水(50毫升×2)、鹽水(50mL)洗滌後，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化以提供標題化合物(4克，收率：90%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11-1.61 (m, 9 H), 1.89-2.29 (m, 2 H), 2.47 (br. s., 1 H), 2.55 (br. s., 1 H), 2.77 (d, *J*=12.05 Hz, 1 H), 3.09-3.66 (m, 4 H), 7.53 (dd, *J*=8.28, 2.51 Hz, 1 H), 7.63 (dt, *J*=10.92, 2.26 Hz, 1 H), 7.79-7.99 (m, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 10.23-10.75 (m, 2 H), 12.49-12.93 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 358 (M+1)。

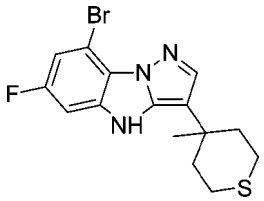
【0524】 實施例106

6-氟-3-(4-甲基-1,1-二氧-2H-噻喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0525】 實施例106A

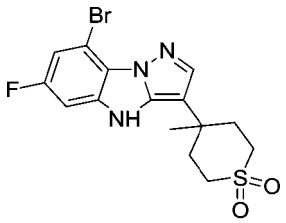
8-溴-6-氟-3-(4-甲基四氫-2H-噻喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑



【0526】 本實施例以如實施例105A-105H中所述的方法製備，二氫-2H-噻喃-4 (3H)-酮替代4-氧代呱啶-1-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI) m/z: 368, 370 (M, M+2)。

【0527】 實施例106B

4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物

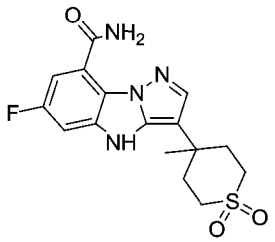


【0528】 實施例106A(0.1克，0.271毫莫耳)和mCPBA (0.94克，0.542毫莫耳)的二氯甲烷(15mL)和四氫呋喃(3mL)混合物在25 ℃攪拌3小時。該混合物用飽和亞硫酸鈉水溶液(20mL)淬滅，水層用二氯甲烷(15毫升×3)萃取，合併的有機層

用飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)、鹽水(15毫升)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0529】 實施例106C

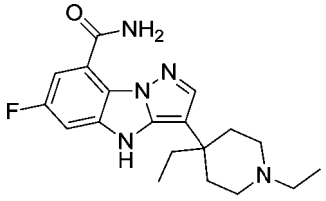
6-氟-3-(4-甲基-1,1-二氧-2H-噻喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0530】 這個實施例是以在實施例105I和105J中所述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.8798 (s, 1 H), 7.56-7.59 (d, 1 H), 7.46-7.48 (d, 1 H), 3.11 (m, 2 H), 2.95-3.01 (m, 2 H), 2.52 (m, 2 H), 2.13-2.19 (m, 2 H), 1.35 (s, 3 H). LCMS (ESI) m/z: 365 (M+1)。

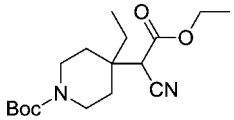
【0531】 實施例107

3-(1,4-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0532】 實施例107A

4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-乙基呱啶-1-甲酸叔丁酯

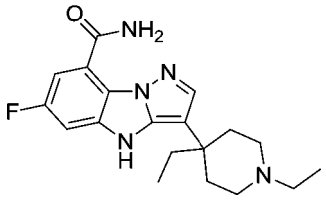


【0533】 -78 ℃氮氣保護下1,4-乙基呱啶-4-基向實施例105A (1.0克，3.4毫莫耳)的四氫呋喃(20mL)混合物中滴加乙基溴化鎂(2.83毫升，8.49毫莫耳)。在-78

℃下攪拌1小時後，升溫至32 ℃下攪拌15小時，用飽和的氯化銨水溶液(100mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用鹽水(200mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(0.8 g，收率：73%)，為無色油狀物。LCMS (ESI) m/z: 325 (M+1)。

【0534】 實施例107B

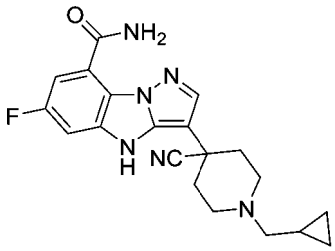
3-(1,4-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0535】 本實施例以如實施例105中所述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 0.80 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.72 (d, *J*=7.40 Hz, 1 H), 1.89-2.14 (m, 1 H), 2.41-2.61 (m, 1 H), 3.06 (d, *J*=7.28 Hz, 3 H), 3.37-3.58 (m, 1 H), 7.35 (dd, *J*=8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=10.92, 2.64 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 358 (M+1)。

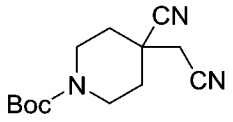
【0536】 實施例108

3-(4-氰基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0537】 實施例108A

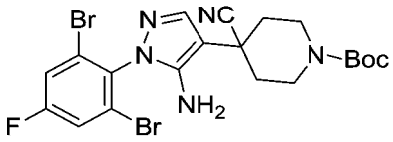
4-氰基-4-(氰基甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0538】 向實施例105A (2.0克，6.8毫莫耳)和氰化鉀(1.71克，26.3毫莫耳)的乙醇(20毫升)/水(4mL)混合溶液在70-80 ℃下攪拌15小時。真空除去溶液後，殘餘物加入水(100ml)溶解，水相用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用鹽水(200mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(1.3g，收率： 79 %)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 250 (M+1)。

【0539】 實施例108B

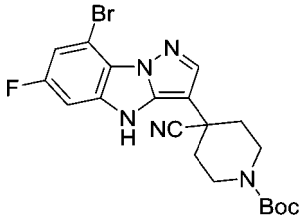
4-(5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-氰基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0540】 這個實施例是以在實施例105E-105G描述的方法製備。

【0541】 實施例108C

4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-氰基呱啶-1-甲酸叔丁酯

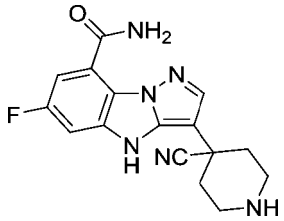


【0542】 在氮氣保護下，實施例108B(660毫克，1.22毫莫耳)、碘化亞銅(70毫克，0.37毫莫耳)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(65毫克，0.74毫莫耳)和磷酸鉀(780毫克，3.68毫莫耳)的DMF (15mL)混合液在70 ℃下攪拌10小時。冷卻至室

溫，將所得混合物矽藻土過濾，濾液蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(470 mg，收率：78 %)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 462, 464 (M, M+2)。

【0543】 實施例108D

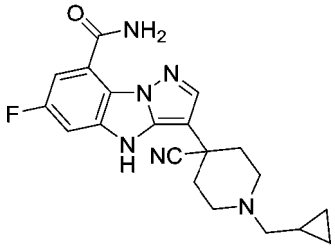
3-(4-氰基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0544】 本實施例以如實施例1G-1J中所述的方法製備。LCMS (ESI) m/z: 327 (M+1).

【0545】 實施例108E

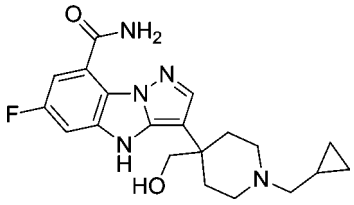
3-(4-氰基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0546】 本實施例以如實施例5中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 0.34 (d, *J*=5.90 Hz, 2 H), 0.67-0.75 (m, 2 H), 0.99-1.13 (m, 1 H), 2.37 (br. s., 2 H), 2.58 (br. s., 2 H), 2.75 (d, *J*=6.90 Hz, 2 H), 2.89-3.07 (m, 2 H), 3.39-3.61 (m, 2 H), 7.44 (dd, *J*=8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J*=10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.34-8.47 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 381 (M+1)。

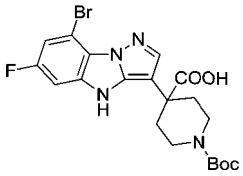
【0547】 實施例109

3-(4-羥甲基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0548】 實施例109A

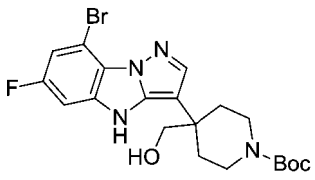
4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-1-(叔丁氧基羰基)呱啶-4-羧酸



【0549】 實施例108C(800毫克，1.73毫莫耳)和40 %的氫氧化鈉水溶液 (5毫升)的乙醇(25毫升)混合物在80-90 ℃下攪拌15小時。冷卻至室溫後，用1N的HCl將混合物酸化至pH值為3 ～ 4，用乙酸乙酯 (100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(50毫升×2)、鹽水(50毫升×2)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供標題化合物直接用於下一步驟而無需進一步純化. (850毫克，純度： 79 %產率：98%)，為黃色固體LCMS (ESI) m/z: 481, 483 (M, M+2)。

【0550】 實施例109B

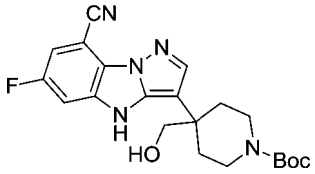
4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-4-(羥甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0551】 在0 ℃氮氣保護下，向實施例109A (800毫克，1.56毫莫耳)的四氫呋喃(15mL)混合物中滴加入101M硼烷二甲硫醚(1毫升，10毫莫耳)。滴加完畢後在0 ℃下攪拌2小時後，用甲醇(20mL)淬滅，真空蒸除溶劑，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物，為白色固體。(508毫克，收率： 70%)。LCMS (ESI) m/z: 467, 469 (M, M+2)。

【0552】 實施例109C

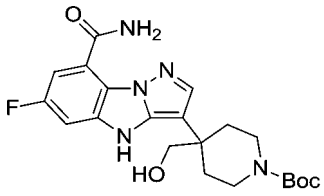
4-(8-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-4-(羥甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0553】 氮氣保護下，實施例109B(450毫克，0.96毫莫耳)、氰化鋅(225毫克，1.92毫莫耳)、$PD_2(DBA)_3$(176毫克，0.19毫莫耳)、DPPF (215毫克，0.38毫莫耳)和Zn(125毫克，1.92毫莫耳)的DMF (5mL)混合物在120 ℃攪拌下15小時。冷卻至室溫後，將所得混合物過濾，濾液真空濃縮,殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物，為褐色固體(387 mg，收率： 87%)。LCMS (ESI) m/z: 414 (M+1)。

【0554】 實施例109D

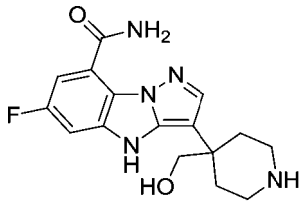
4-(8-甲醯氨-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-4-(羥甲基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0555】 在0 ℃下，向實施例109C(350毫克，0.85毫莫耳)和碳酸鉀 (600毫克，4.34毫莫耳)的DMSO(10mL)混合物溶液中滴加入30 %H_2O_2(10mL)。滴加完畢在25 ℃下攪拌10小時後，用水(50mL)稀釋，水層用乙酸乙酯 (100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(50毫升×2)、鹽水(50毫升×2)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物，為黃色固體(270 mg，收率： 68%)。LCMS (ESI) m/z: 432 (M+1)。

【0556】 實施例109E

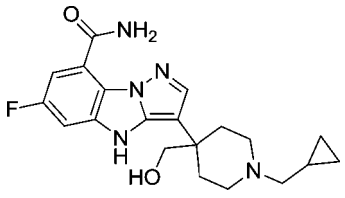
6-氟-3-(4-(羥甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0557】 實施例109D (100毫克，0.23毫莫耳)的二氯甲烷(10mL)和三氟乙酸(3mL)混合物在25 ℃攪拌3小時。將得到的混合物蒸發，得到標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化，為黃色油狀物。LCMS (ESI) m/z: 332 (M+1)。

【0558】 實施例109F

3-(4-羥甲基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

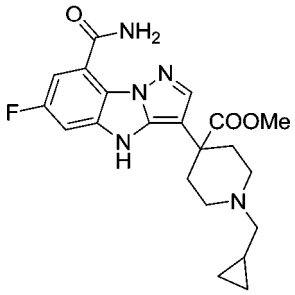


【0559】 這個實施例是以在實施例108E所述的方法製備。 ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ ppm 0.06-0.35 (m, 2 H), 0.44-0.70 (m, 2 H), 0.81-1.14 (m, 1 H), 1.57-2.01 (m, 1 H), 2.05-2.47 (m, 1 H), 2.57-2.98 (m, 1 H), 3.08-3.28 (m, 1 H),

3.32-3.52 (m, 1 H), 7.38-7.69 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 386 (M+1)。

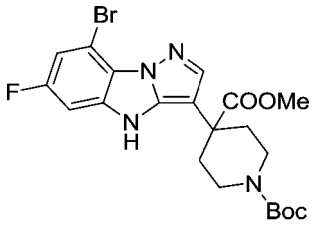
【0560】 實施例110

4-(8-甲醯氨-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-1-(環丙基甲基)呱啶-4-羧酸乙酯



【0561】 實施例110A

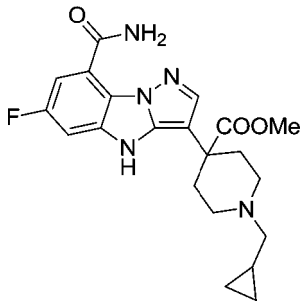
1-(叔丁基)-4-甲基4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)呱啶-1,4-二羧酸二甲酯



【0562】 在0℃氮氣保護下，向實施例109A (250毫克，0.52毫莫耳)的甲醇/二氯甲烷 = 10/1 (1毫升)混合溶液中滴加入TMSCH2N2 (0.52毫升，1.04毫莫耳)。0℃下攪拌5分鐘後，用醋酸/水 = 1/10 (20毫升)淬滅，水層用二氯甲烷(50毫升×2)萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過在柱色譜純化得到標題化合物(200mg，收率： 78 %)LCMS (ESI) m/z: 495, 497 (M, M+2)。

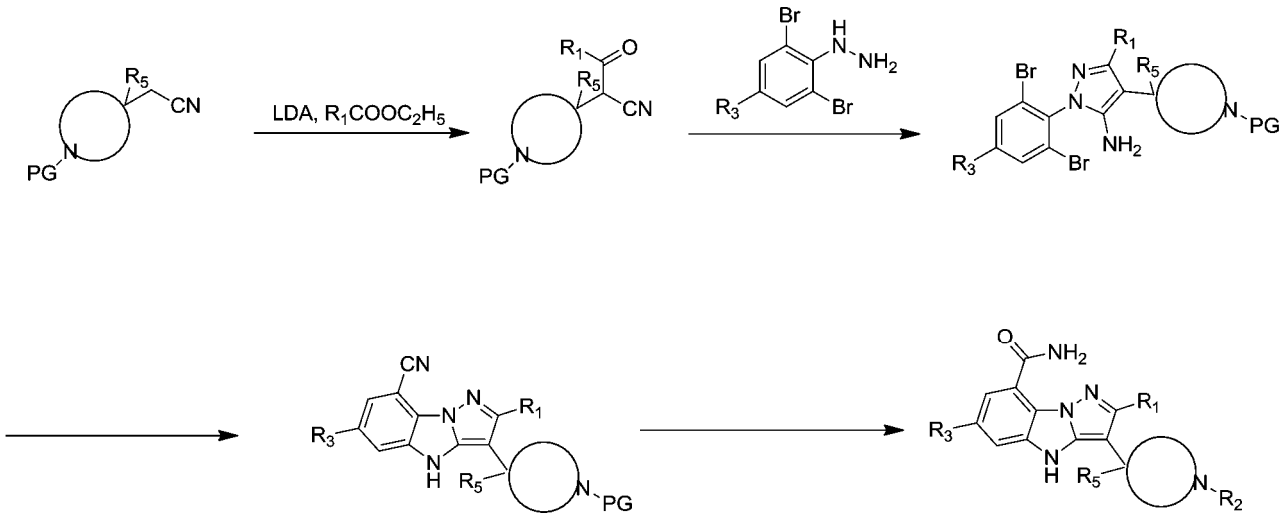
【0563】 實施例110B

4-(8-甲醯氨-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-1-(環丙基甲基)呱啶-4-羧酸乙酯



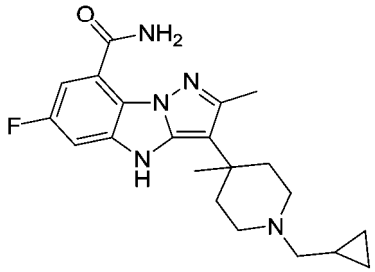
【0564】 這個實施例是以在實施例109C-109F描述的方法製備。 (11 mg，收率: 37%). LCMS (ESI) m/z: 414 (M+1). ^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d4) δ ppm 0.34 (d, J=5.90 Hz, 2 H), 0.67-0.75 (m, 2 H), 0.99-1.13 (m, 1 H), 2.37 (br. s., 2 H), 2.58 (br. s., 2 H), 2.75 (d, J=6.90 Hz, 2 H), 2.89-3.07 (m, 2 H), 3.39-3.61 (m, 2 H), 7.44 (dd, J=8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.34-8.47 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 414 (M+1)。

流程 E



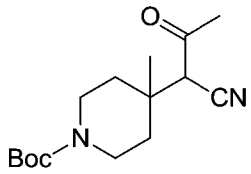
【0565】 實施例111

3-(1-(環丙基甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0566】 實施例111A

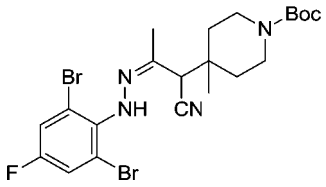
4-(1-氰基-2-氧代丙基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0567】 在-78 ℃下氮氣保護下，向實施例53C (5.0克，21.0毫莫耳)的無水四氫呋喃(60mL)溶液中滴加入LDA(26毫升，52.0毫莫耳)。在-78 ℃下攪拌1小時後，滴加入醋酐 (5.4克，52.0毫莫耳)，將所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌30分鐘，混合物用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(30毫升×2)萃取，將合併的有機層蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(4.5克，收率： 76.5 %)，為黃色油狀物。LCMS (ESI) m/z: 281 (M+1)。

【0568】 實施例111B

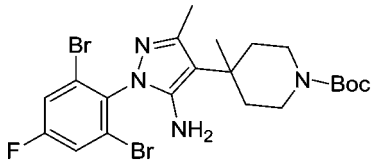
4-(1-氰基-2-(2-(2,6-二溴-4-氟苯基)亞肼基)丙基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0569】 實施例111A (2.0克，7.14毫莫耳)、乙酸(0.2毫升)和實施例1D (2.4克，8.57毫莫耳)的乙醇(30mL)混合物在70 ℃下攪拌16小時。真空去除溶液後，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(2.1g，收率： 53.8 %)，為淺黃色固體：

【0570】 實施例111C

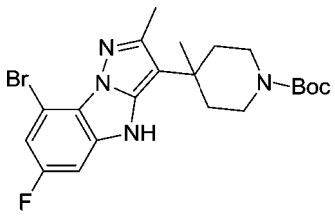
4-(5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0571】 實施例111B (2.1克，3.84毫莫耳)和碳酸鉀 (2.1克，15.4毫莫耳)的乙醇(30mL)混合物加熱至80 ℃攪拌 4小時。真空去除溶液後，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(0.8克，收率： 54.4 %)，為淡紅色固體。

【0572】 實施例111D

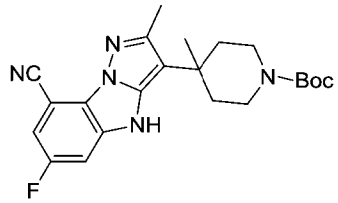
4-(8-溴-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0573】 氮氣保護下，實施例111C(700毫克，1.28毫莫耳)、碘化亞銅(73毫克，0.38毫莫耳)、磷酸鉀(814毫克，3.84毫莫耳)和N,N-二甲基-1,2-乙烷-1,2-二胺(68毫克，0.76毫莫耳)的DMF (15mL)混合物在70 ℃下攪拌在5小時。冷卻至室溫後，將混合物過濾，將濾液真空濃縮1,2殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(400mg，收率： 67.0 %)，為黃色固體。LCMS (ESI) m/z: 465, 467 (M, M+2)。

【0574】 實施例111E

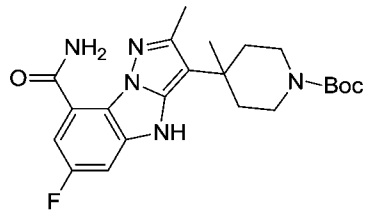
4-(8-氰基-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0575】 N_2保護下，實施例111D(650毫克，1.39毫莫耳)、氰化鋅(326毫克，2.78毫莫耳)、$PD_2(DBA)_3$(254毫克，0.28毫莫耳)、DPPF (309毫克，0.56毫莫耳)和Zn(181毫克，2.78毫莫耳)的DMF(8毫升)混合物在120 ℃下攪拌在3小時。冷卻至室溫後，將所得混合物過濾，並真空濃縮，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(450 mg，收率： 78.5 %)，為黃色的固體。LCMS (ESI) m/z: 412 (M+1)。

【0576】 實施例111F

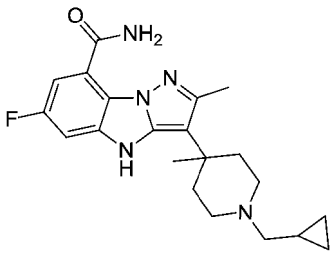
4-(8-甲醯氨-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0577】 在0 ℃下，向實施例111E (450毫克，1.09毫莫耳)和碳酸鉀 (906毫克，6.56毫莫耳)的DMSO (10mL)混合物滴加入30 % H_2O_2(6mL)。滴加完畢在25 ℃下攪拌16小時後，用水(50mL)稀釋，水相用乙酸乙酯(50毫升×2)萃取，將合併的有機層，用飽和亞硫酸鈉溶液(50mL ×2)、鹽水(100mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法得到標題化合物(450 mg，收率： 95.7 %)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 430 (M+1)。

【0578】 實施例111G

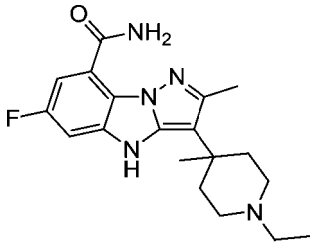
3-(1-(環丙基甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0579】 這個實施例是以在實施例109E和109F中所述的方法製備。(50 mg, yield: 56.2%). ^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 0.41 (d, *J*=4.52 Hz, 2 H), 0.64-0.83 (m, 2 H), 1.12 (br. s., 1 H), 1.47 (br. s., 3 H), 2.09 (br. s., 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.54-2.71 (m, 2 H), 2.84-3.29 (m, 4 H), 3.52 (br. s., 2 H), 7.28 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.48-7.69 (m, 1 H), 8.63 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 384 (M+1)。

【0580】 實施例112

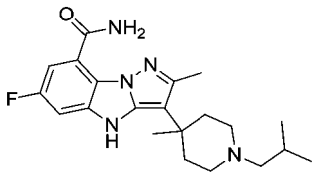
3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0581】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。 ^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.20-1.61 (m, 6 H), 2.09 (br. s., 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.52-2.77 (m, 2 H), 3.17 (br. s., 4 H), 3.49 (br. s., 2 H), 7.16-7.34 (m, 1 H), 7.46-7.63 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 358 (M+1)。

【0582】 實施例113

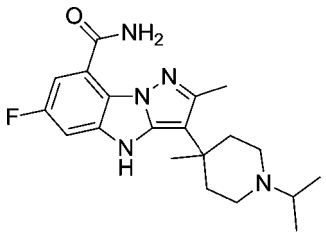
3-(1-異丁基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0583】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 0.84 (d, *J*=6.5 Hz, 7 H), 1.26 (s, 3 H), 1.76 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.00 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.13-2.29 (m, 3 H), 2.34 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.68 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=2.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*=2.5, 11.0 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.29 (br, s, 1 H), 10.63 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 386 (M+1)。

【0584】 實施例114

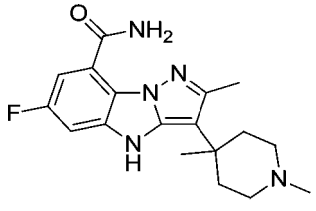
3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0585】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) d ppm 1.34 (d, *J*=5.52 Hz, 6 H), 1.47 (br. s., 3 H), 2.11 (br. s., 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.53-2.72 (m, 2 H), 3.11 (br. s., 2 H), 3.44 (br. s., 3 H), 7.20-7.38 (m, 1 H), 7.59 (dd, *J*=10.92, 2.64 Hz, 1 H), 8.66 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 372 (M+1)。

【0586】 實施例115

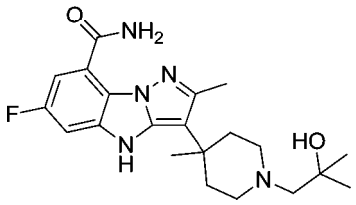
3-(1,4-二甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0587】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 2.05 (br. s., 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.56 (d, *J*=11.67 Hz, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 3.09 (br. s., 2 H), 3.34-3.41 (m, 2 H), 7.31 (dd, *J*=8.09, 2.32 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=10.98, 2.20 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1) 。

【0588】 實施例116

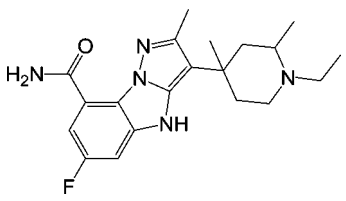
3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0589】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。 ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 1.02-1.14 (m, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.69-1.81 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 2.32-2.44 (m, 6H), 2.68 (br, s, 2H), 7.37 (dd, *J*=2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.5, 11.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.65 (s, 1H). LCMS (ESI) m/z: 402 (M+1) 。

【0590】 實施例117

3-(1-乙基-2,4-二甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

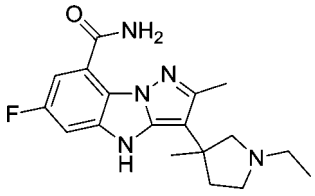


【0591】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.97 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 2H), 2.77

(br, s, 1H), 2.90 – 3.03 (m, 2H), 7.41 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=2.5, 11.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.63 (s, 1H). LCMS (ESI) m/z: 372 (M+1) 。

【0592】 實施例118

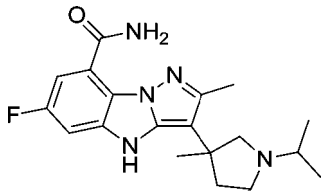
3-(1-乙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0593】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.37-1.41 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.34-3.67 (m, 4H), 7.33-7.35 (d, 1H), 7.66-7.69 (d, 1H), 8.52 (bs, 1H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

【0594】 實施例119

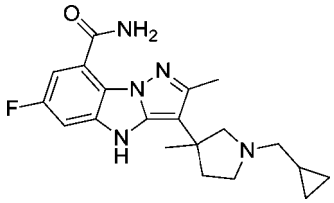
3-(1-異丙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0595】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.36-1.45 (m, 6H), 1.52-1.59 (m, 3H), 2.48 (s, 4H), 2.61-2.73 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.55-3.82 (m, 4H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.56-7.68(m, 1H), 8.40-8.55 (bs, 1H). LCMS (ESI) m/z: 358 (M+1)。

【0596】 實施例120

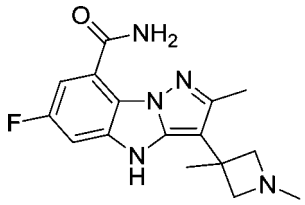
3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0597】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 0.59 (d, 2H), 0.96-1.06 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.48 (s, 5H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.61-7.74 (m, 1H). LCMS (ESI) m/z: 370 (M+1)。

【0598】 實施例121

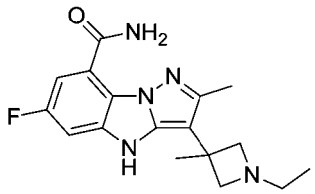
3-(1,3-二甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0599】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.74 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 4.27 (d, *J*=9.79 Hz, 2 H), 4.43 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=10.92 Hz, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 316 (M+1)。

【0600】 實施例122

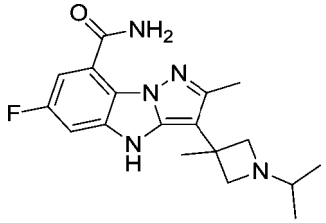
3-(1-乙基-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0601】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.01-1.08 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.59-3.66 (m, 2H), 7.28-7.36 (dd, 1H), 7.63-7.73 (dd, 1H). LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)。

【0602】 實施例123

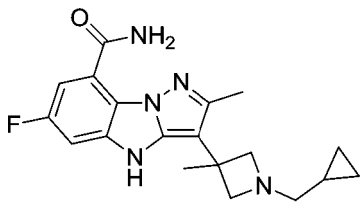
3-(1-異丙基-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0603】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1.26 (d, J=6.53 Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.38 (d, J=5.90 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 7.27-7.43 (dd, 1H), 7.62-7.76 (dd, 1H), 8.43-8.58 (bs, 1H). LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1)。

【0604】 實施例124

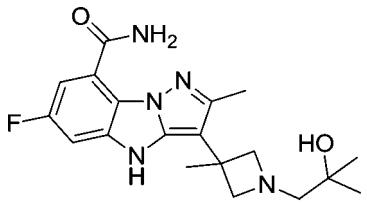
3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0605】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 0.46 (d, *J*=4.02 Hz, 2 H), 0.66-0.82 (m, 2 H), 1.09 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.19 (br. s., 2 H), 4.19-4.40 (m, 2 H), 4.54 (d, *J*=9.16 Hz, 2 H), 7.24 (br. s., 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 8.53 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)。

【0606】 實施例125

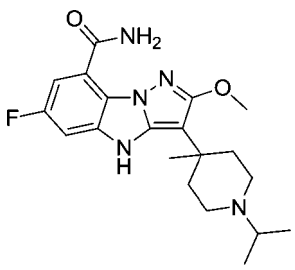
3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0607】 本實施例以如實施例111中描述的方法製備。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.32 (s, 6 H), 1.75 (s, 3 H), 2.30-2.43 (m, 3 H), 3.24 (s, 2 H), 4.35 (d, *J*=9.91 Hz, 2 H), 4.52 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 374 (M+1)。

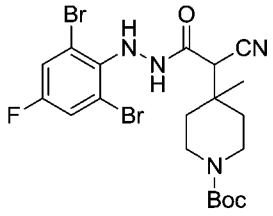
【0608】 實施例126

6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-2-甲氧基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0609】 實施例126A

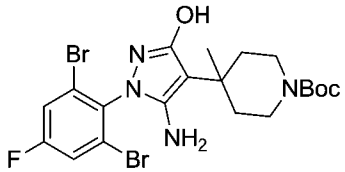
4-(1-氰基-2-(2-(2,6-二溴-4-氟苯基)肼基)-2-氧代乙基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0610】 氮氣保護下，實施例105C (2.73克，粗，9.67毫莫耳)、HATU (5.51克，0.26毫莫耳)、實施例1D(3.29克，11.60毫莫耳)和三乙胺 (2.84克，29.01毫莫耳)的DMF(20mL)混合物在25 ℃攪拌10小時。反應完畢後用水(100毫升)淬滅，用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(50毫升×2)和鹽水(50mL ×2)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(4.50 g，收率： 85 %)，為黃色的固體。

【0611】 實施例126B

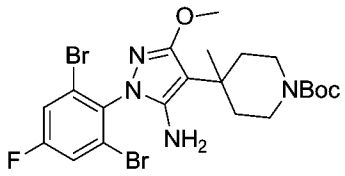
4-(5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-3-羥基-1H-吡唑-4-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0612】 實施例126A (4.50克，8.21毫莫耳)和碳酸鉀(2.27克，16.42毫莫耳)的乙醇(100mL)混合物在80 ℃下攪拌15小時。真空除去溶液後，殘餘物用水(100毫升)稀釋，水層用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(50毫升×2)和鹽水(50mL ×2)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物用柱色譜法純化得到標題化合物(3.81 g，收率：84%)，為黃色固體。

【0613】 實施例126C

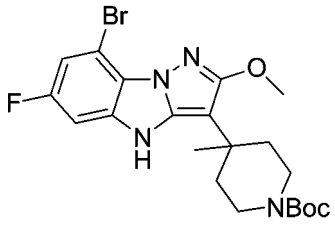
4-(5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0614】 實施例126B(2.3克，3.65毫莫耳)、碘甲烷(517.80毫克，3.65毫莫耳)和碳酸鉀(1.51克，10.94毫莫耳)的DMF(50ml)混合物在25 ℃下攪拌15小時。真空除去溶液後，將殘餘物用水(100毫升)稀釋，水層用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(50毫升×2)、鹽水(50毫升×2)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(590 mg，收率： 28.76 %)，為黃色固體。

【0615】 實施例126D

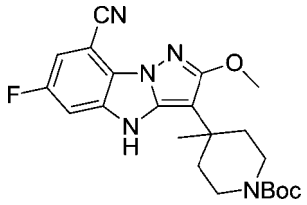
4-(8-溴-6-氟-2-甲氧基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0616】 N_2保護下，實施例126C(680毫克，1.21毫莫耳)、碘化亞銅(69毫克，0.36毫莫耳)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(64毫克，0.73毫莫耳)和磷酸鉀(770毫克，3.63毫莫耳)的DMF (15mL)混合物在70 ℃下攪拌在10小時。冷卻至室溫後，將所得混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(455毫克收率： 78 %)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 481, 483 (M, M+2) 。

【0617】 實施例126E

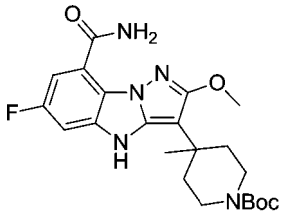
4-(8-氰基-6-氟-2-甲氧基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0618】 氮氣保護下，實施例126D(400毫克，0.83毫莫耳) 、氰化鋅(108毫克，1.69毫莫耳) 、$PD_2(DBA)_3$(152毫克，0.16毫莫耳) 、DPPF (185毫克，0.33毫莫耳)和Zn(108毫克，1.66毫莫耳)的DMF(8毫升)混合物中在120 ℃攪拌15小時。冷卻至室溫後，將所得混合物過濾，濾液蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(330毫克，收率： 81 %)，為黃色的固體。 LCMS (ESI) m/z: 428 (M+1)。

【0619】 實施例126F

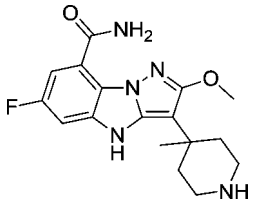
4-(8-甲醯氨基-6-氟-2-甲氧基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0620】 在0 ℃下，向實施例126E(200毫克，0.47毫莫耳)和碳酸鉀(300毫克，2.17毫莫耳)的DMSO(5mL)混合溶液中滴加入30% H_2O_2(5mL)。在25 ℃下攪拌15小時後，用水(50mL)稀釋，水層用乙酸乙酯(50毫升× 3)萃取，將合併的有機層用水(50mL)和鹽水(50mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化以提供標題化合物(195 mg，收率： 93 %)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 446 (M+1)。

【0621】 實施例126G

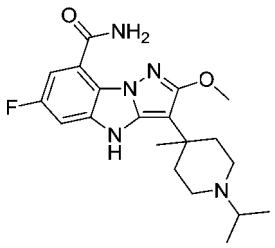
6-氟-2-甲氧基-3-(4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0622】 實施例126F (100毫克，0.22毫莫耳)在二氯甲烷/三氟乙酸 (10毫升/ 3毫升)的混合溶液在25 ℃攪拌3小時。真空除去溶液後，提供標題化合物直接用於下一個步驟而無需不進一步純化。

【0623】 實施例126H

6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-2-甲氧基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

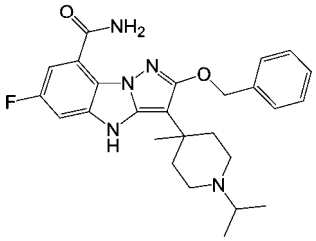


【0624】 實施例126G(78毫克，原油，0.22毫莫耳)、氰基硼氰化鈉(140毫克，2.22毫莫耳)和丙酮(70毫克，1.2毫莫耳)的四氫呋喃/甲醇 (15毫升/ 10毫升)混合液在24 ℃下攪拌15小時。將混合物用水(20mL)稀釋，水層用乙酸乙酯(30毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(20mL)和鹽水(20mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(35毫克，產率：41％)，為白色固體。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.27-1.52 (m, 9 H), 1.77-2.19 (m, 2 H), 2.69 (br. s., 2 H), 2.84-3.28 (m, 2 H), 3.39-3.55 (m, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 7.31

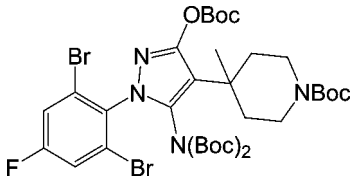
(dd, *J*=8.03, 2.51 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=10.98, 2.45 Hz, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 388 (M+1)。

【0625】 實施例127

2-苄甲氧基-6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

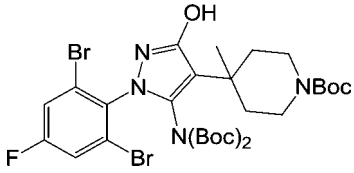


【0626】 實施例127A



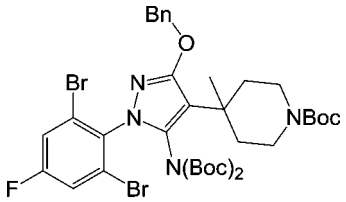
【0627】 實施例126B (3.0克，5.48毫莫耳)、Boc_2O (10.0克，45.8毫莫耳)和DMAP (670毫克，5.48毫莫耳)混合物在80 ℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，混合物用碳酸氫鈉水溶液(30mL)稀釋，水層用二氯甲烷(100毫升× 3)萃取，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供標題化合物可直接用於下一步驟而無需進一步純化(4.5克粗產物)。

【0628】 實施例127B



【0629】 實施例127A (4.5克，5.31毫莫耳)和碳酸鉀(1.46克，10.62毫莫耳)的甲醇(40mL)混合物在20 ℃攪拌4小時。將混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物用色譜法在矽膠上純化以提供標題化合物(3.1 g，收率： 80 %)，為黃色固體。

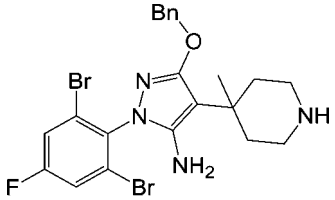
【0630】 實施例127C



【0631】 實施例127B (2.5克，3.35毫莫耳)、碳酸鉀 (925毫克，6.7毫莫耳)和苄溴 (626毫克，3.68毫莫耳)的甲醇(30mL)混合物在60 ℃下攪拌8小時。將混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物用色譜法純化得到標題化合物(1.4g粗產物)，為白色固體。

【0632】 實施例127D

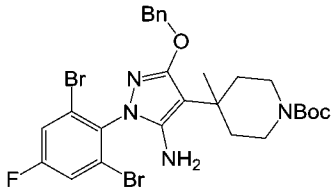
3-(苄氧基)-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-4-(4-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺



【0633】 實施例127C (1.4克，1.63毫莫耳)的4M 鹽酸/乙酸乙酯(20mL)溶液在10 ℃下攪拌3小時。真空除去溶液後，以提供標題化合物(1.0g，收率： 100%)直接用於下一步驟而無需進一步純化，為黃色固體。

【0634】 實施例127E

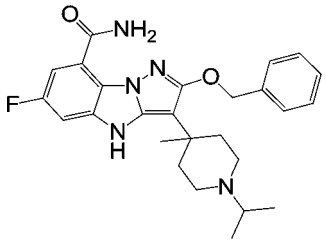
4-(5-氨基-3-(苄氧基)-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-甲基呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0635】 實施例127D (1.0克，1.78毫莫耳)、三乙胺(362毫克，3.56毫莫耳)和Boc_2O (776毫克，3.56毫莫耳)的二氯甲烷(15mL)混合物在10℃下攪拌4小時。該混合物用H_2O(20mL)稀釋，水層用二氯甲烷(15毫升×2)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化得到標題化合物(1.0g粗產物)，為白色固體。

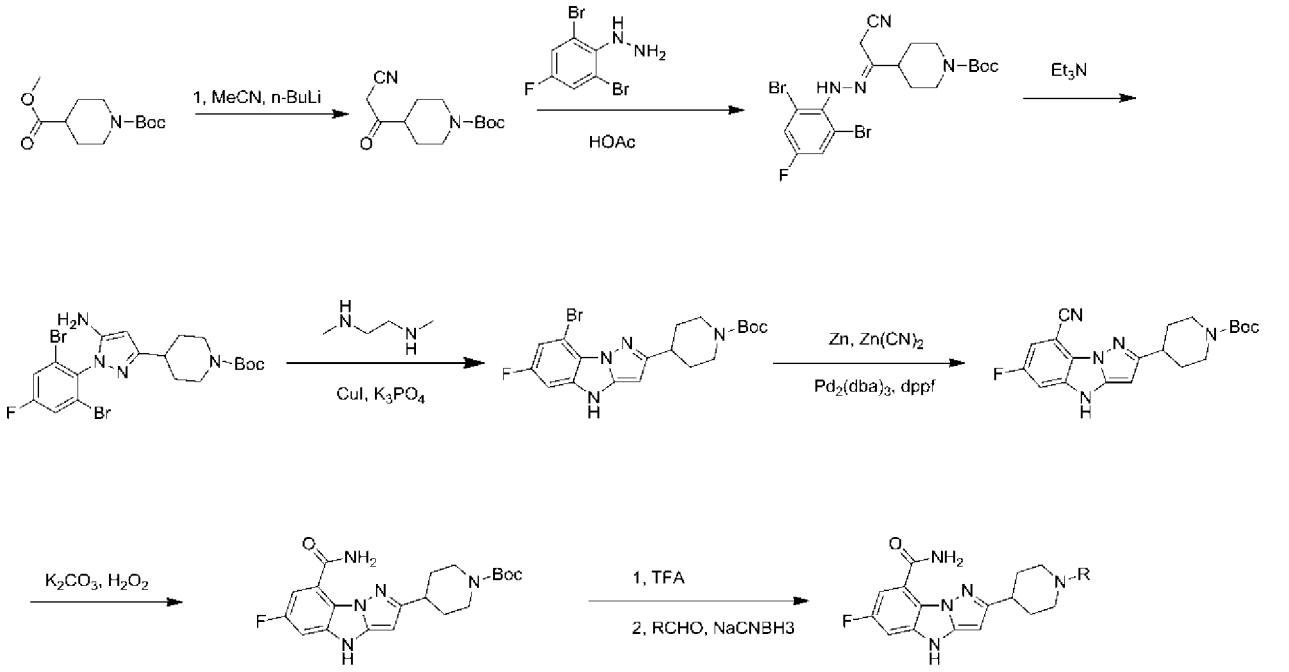
【0636】 實施例127F

2-苄甲氧基-6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



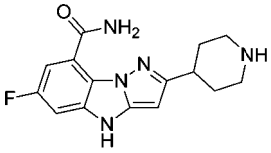
【0637】 這個實施例是以在實施例126D-126H中所述的方法製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.95 (d, *J*=6.5 Hz, 6 H), 1.24 (s, 3 H), 1.60-1.72 (m, 2 H), 2.34 (br, s, 4 H), 2.66-2.77 (m, 3 H), 5.32 (s, 2 H), 7.29-7.55 (m, 7 H), 8.04 (s, 1 H), 8.34 (br, s, 1 H), 10.20 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 464 (M+1)。

流程 F



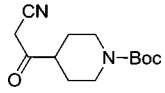
【0638】 實施例128

6-氟-2-(吡啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2- b]吡唑-8-甲醯胺



【0639】 實施例128A

4-(2-氰基乙醯基)吡啶-1-甲酸叔丁酯

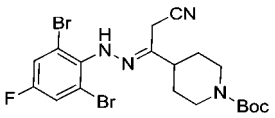


【0640】 在-78℃氮氣氛下，向乙腈(5.06克，123.4毫莫耳)的無水四氫呋喃(200毫升)溶液中滴加入n-BuLi(39.5毫升，98.6毫莫耳)。在-78℃攪拌2小時後，將1-(叔丁基)-4-甲基吡啶-1,4-二羧酸酯(20克，82.2毫莫耳)的四氫呋喃(100毫升)滴加到上述混合物中，滴加完畢升溫至15℃攪拌下16小時後，用飽和氯化銨水溶液(100mL)淬滅，水相用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取，合併的有機層用硫酸鈉乾

燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜法純化提供標題化合物(7.9克，收率：38.1%)，為黃色固體。 LCMS (ESI) m/z: 253 (M+1)。

【0641】 實施例128B

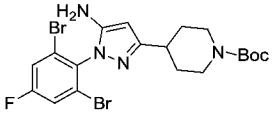
4-(2-氰基-1-(2 -(2,6 -二溴-4-氟苯基)亞肼基)乙基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0642】 實施例128A (6.35克，25.16毫莫耳)和實施例1D(10克，35.2毫莫耳)的乙醇(80毫升)和HOAc(80毫升)混合溶液在85℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，將混合物蒸發，所得標題化合物將可直接用於下一步而無需進一步純化(15克，粗品) 。

【0643】 實施例128C

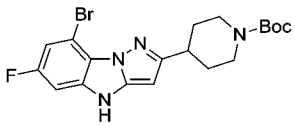
4-(5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0644】 實施例128B (13克，25.1毫莫耳)和三乙胺 (12.7克，125.5毫莫耳)的乙醇(100mL)混合物加熱到80℃約16小時。冷卻至室溫後，將混合物蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(11克，收率：84.6%)，為黃色固體。

【0645】 實施例128D

4-(8-溴-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2 -B]吡唑-2-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯

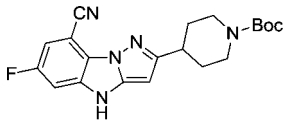


【0646】 氮氣保護下，實施例128C(1.5克，2.9毫莫耳)、碘化亞銅(166毫克，0.87毫莫耳)、磷酸鉀(1.8克，8.7毫莫耳)和N1,N2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(153毫克，

1.74毫莫耳)的DMF (8mL)混合物在55℃下攪拌在18小時。冷卻至室溫後，用水(20mL)稀釋，水層用乙酸乙酯(20毫升×2)萃取，將合併的有機層用水(20毫升)，鹽水(20mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物用柱色譜純化以提供標題化合物(350 mg，收率：27.6%)，為黃色固體。LCMS (ESI) m/z: 437, 439 (M, M+2)。

【0647】 實施例128E

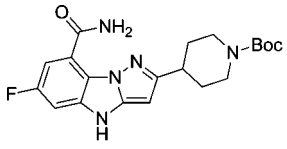
4-(8-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-2-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯



【0648】 氮氣保護下，實施例128D(350毫克，0.8毫莫耳)、氰化鋅(188毫克，1.6毫莫耳) 、$Pd_2(dba)_3$(110毫克，0.12毫莫耳)、DPPF(133毫克，0.24毫莫耳)和鋅粉(104毫克，1.6毫莫耳)的DMF(4mL)混合物在120℃攪拌下2小時。冷卻至室溫後，將所得混合物過濾，將濾液蒸發，殘餘物通過製備型TLC純化得到標題化合物(50mg ，收率：16.2%)為黃色固體。LCMS (ESI) m/z: 384 (M+1)。

【0649】 實施例128F

4-(8-甲醯氨基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2 -B]吡唑-2-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯

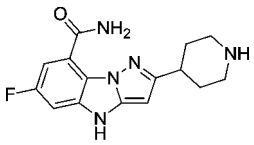


【0650】 在0 ℃下，向實施例128E(50毫克，0.13毫莫耳)和碳酸鉀(300毫克，2.17毫莫耳)的DMSO(5mL)混合溶液中滴加入30% H_2O_2(5mL)。在25℃下攪拌15小時後，用水(20mL)稀釋，水層用乙酸乙酯(20毫升× 3)萃取，將合併的有機層用水(20mL)和鹽水(20mL)洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱

色譜法純化以提供標題化合物(50 mg，收率：96%)，為白色固體。LCMS (ESI) m/z: 402 (M+1)。

【0651】 實施例128G

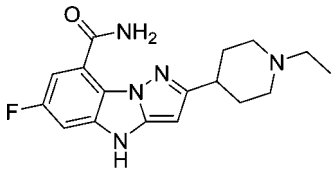
6-氟-2-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0652】 實施例128F(50毫克，0.125毫莫耳)的三氟乙酸(1毫升)和二氯甲烷(6mL)混合溶液中在20 ℃攪拌2小時。將得到的混合物蒸發，殘留物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(23毫克，收率： 59.0 %)，為白色固體。^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) ppm 1.07 - 1.27 (m, 9 H), 2.51 (d, *J*=1.51 Hz, 2 H), 2.76 - 2.97 (m, 2 H), 3.34 (d, *J*=3.26 Hz, 2 H), 5.74 (br. s., 1 H), 7.36~7.39 (m, 1 H), 7.68~7.72 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z: 302 (M+1)。

【0653】 實施例129

2-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺



【0654】 實施例128F(20毫克，0.066毫莫耳)、40%的乙醛(0.2毫升)和氰基硼氰化鈉 (17毫克，0.264毫莫耳)的甲醇 (5mL)混合溶液在10℃下攪拌16小時。反應完畢後用水(5ml)稀釋，水層用二氯甲烷(20毫升×2)萃取，將合併的有機層蒸發，殘留物通過製備型HPLC純化得到標題化合物(17.36毫克，收率： 78.9 %)，為淺黃色固體。 ^{1}H-NMR (400 MHz, MethanoL-d_4) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H), 1.98-2.23 (m, 2 H), 2.28-2.49 (m, 2 H), 2.92-3.25 (m, 5 H), 3.57 (d, *J*=11.54 Hz, 2 H),

5.83 (s, 1 H), 7.29 (dd, *J*=8.28, 2.51 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J*=10.92, 2.51 Hz, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)。

體外研究

細胞PARylation分析

【0655】 HCC1937細胞接種到96孔板，4×10^4個細胞/孔，37℃培養箱中培養過夜。細胞用被測試化合物處理30分鐘後，用1mM過氧化氫處理10分鐘。細胞用200UL預冷的PBS洗兩次，並用100ul預先冷卻的甲醇/丙酮(7:3)在冰浴下固定30分鐘。風乾後，用溶有5%脫脂奶粉的PBS-Tween-20封閉液(0.05%)在室溫下封閉30分鐘。細胞和anti-PAR 10H抗體按1：100比例在封閉液中室溫下溫育1小時，然後用PBS-Tween-20沖洗三次，然後加入含有羊抗小鼠的螢光素-5(6)-異硫氰酸酯 (FITC)-聯用的二抗和1μg/mL DAPI的封閉液中室溫下避光溫育1小時。PBS-Tween-20沖洗三次後，用螢光微型版計數器(Flexstation III，Molecular Device)分析資料。

PARP酶試驗(依照HT通用PARP1比色法分析試劑盒說明書)。

【0656】 組蛋白被包在96孔板中並4℃孵育過夜。用200UL PBST溶液洗滌該板3次後，將其用封閉液封閉，室溫孵育30分鐘後，用PBST溶液洗滌3次。將被測試化合物處理加入孔板中，之後將20 μl 稀釋的PARP1(1 nM)或20 μl PARP2(3nM)溶液中加入到反應體系中孵育1或2小時。50μl鏈黴親和素-HRP(1:50)的混合液加入到孔板中並室溫孵育30分鐘後，PBST緩衝液洗滌三次。100μl(HRP)(化學發光底物A和底物B(1:1))加入孔板。立即到酶標儀(Envision，PerkinElmer)上讀數。

抗增殖試驗

【0657】 MDA-MB-436和MDA-MB-231細胞分別以每孔500和2000細胞的密度接種於96孔板中，過夜培養。培養基為RPMI 1640，內含有10%(V/V) FBS和1%(V/V)青黴素-鏈黴素. 加入待測化合物後，處理8天。細胞生存力通過CCK8試劑盒測量。具體方法為10UL CCK8試劑加入到每個孔中，37℃在5%CO2培養箱並孵育3小時。振搖10分鐘後，用Flexstation III(Molecular Device)450nm測定光吸收值(OD值)。

【0658】 針對化合物組合試驗(與DNA損傷藥物聯用)，PF50值被用來計算藥物的協同作用。 PF50 = [被測化合物的IC 50] /[該化合物在固定DNA損傷藥物濃度時的IC50]。在本研究中替莫唑胺(TMZ)被用作DNA損傷的藥物。

【0659】 本發明的化合物的PARP-1抑制酶的IC 50和細胞PARylation IC50資料在下面表I中提供。化合物的IC 50在1至100nM之間被標示為+ + + ；化合物的IC50在101到1000nm之間被標示為+ +，化合物的IC50大於1000 nm被標示為+。

表1

供試品/實施例標題化合物	IC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)	供試品/實施例標題化合物	IC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)
ABT-888	+++	+++	64	+++	++
MK-4827	+++	+++	65	+++	+++
BMN-673	+++	+++	66	+++	+++
1	+++	++	67	+++	+++
2	+++	+++	68	+++	+++
3	+++	+++	69	+++	+++
4	+++	+++	70	+++	+++
5	+++	+++	71	+++	+++
6	+++	+++	72	+++	+++
7	+++	+++	73	+++	+++
8	+++	++	74	+++	++
9	+++	+++	75	+++	++
10	+++	+++	76	+++	+++
11	+++	++	77	+++	+++
12	+++	+++	78	+++	+++
13	+++	++	79	+++	+++
14	+++	+++	80	+++	+++

15	+++	+++	81	+++	+++
16	+++	+++	82	+++	+++
17	+++	++	83	+++	+++
18	+++	+++	84	+++	+++
19	+++	+++	85	+++	+++
20	+++	+++	86	+++	+++
21	+++	+++	87	+++	++
22	+++	+++	88	+++	+++
23	+++	+++	89	+++	++
24	+++	++	90	+++	+++
25	+++	+++	91	+++	+++
26	+++	++	92	+++	+++
27	+++	+++	93	+++	+++
28	+++	+++	94	+++	++
29	+++	+++	95	+++	+++
30	+++	+++	96	+++	+++
31	+++	+++	97	+++	++
32	+++	+++	98	+++	++
33	+++	++	99	+++	+++
34	+++	++	100	+++	+++
35	+++	++	101	+++	++
36	+++	++	102	+++	++
37	+++	+	103	+++	++
38	++	+	104	+++	+++
39	+++	++	105	+++	+++
40	+++	+	106	+++	++
41	++	+	107	+++	+++
42	+++	++	108	+++	+++
43	+++	++	109	+++	++
44	++	++	110	+++	++
45	++	+	111	+++	+++
46	++	+	112	+++	+++
47	+++	+	113	+++	+++
48	+++	+++	114	+++	+++
49	+++	++	115	+++	+++
50	++	+	116	+++	+++

【符號說明】

無。

專利案號：104111236

申請日： 108年3月22日修正本

IPC 分類：

公告本

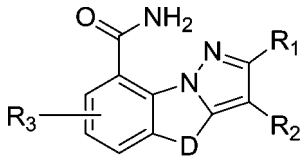
I671301

【發明摘要】

【中文發明名稱】 作為PARP抑制劑的4H-吡唑並[1,5-α]苯並咪唑化合物的類似物

【中文】

本發明公開了一系列作為PARP抑制劑的4H-吡唑並[1,5-α]苯並咪唑化合物的類似物。具體地，本發明公開了作為PARP抑制劑的式(I)所示化合物或其藥學上可接受的鹽。

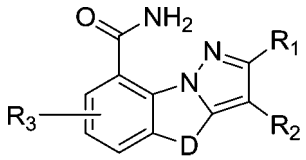


(I)

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

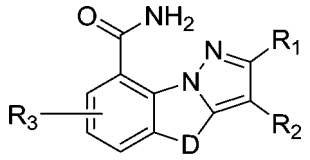
【特徵化學式】



(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式(I)所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I)

其中，

D 選自-C(R_{d1})(R_{d2})-、-N(R_{d4})-、-C(=NR_{d5})-、-O-、-S-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-；

R_{1-3}、R_{d1}、R_{d2}分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2，或選自任選被 R_{01}取代的 C_{1-10}烷基或雜烷基、C_{3-10}環烴基或雜環烴基、被 C_{3-10}環烴基或雜環烴基取代的 C_{1-10}烷基或雜烷基；

R_{01}選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、R_{02}；

R_{02}選自 C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氨基、N,N-二(C_{1-10}烷基) 氨基、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}烷醯基、C_{1-10}烷氧羰基、C_{1-10}烷基磺醯基、C_{1-10}烷基亞磺醯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烷氨基、C_{3-10}雜環烷氨基、C_{3-10}環烷氧基、C_{3-10}環烷基醯基、C_{3-10}環烷氧羰基、C_{3-10}環烷基磺醯基、C_{3-10}環烷基亞磺醯基；

雜原子或雜原子團分別獨立地選自-C(=O)N(R_{d3})-、-N(R_{d4})-、-C(=NR_{d5})-、-S(=O)$_2$N(R_{d6})-、-S(=O) N(R_{d7})-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-和/或-S(=O)$_2$-；

R_{d3-d7}分別獨立地選自 H、R_{03}；

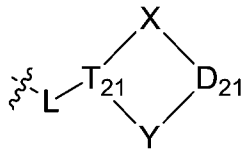
R_{03}選自 C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷基醯基、C_{1-10}烷氧羰基、C_{1-10}烷基磺醯基、C_{1-10}烷基亞磺醯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烷基醯基、C_{3-10}環烷氧羰基、C_{3-10}環烷基磺醯基、C_{3-10}環烷基亞磺醯基；

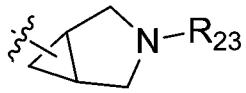
R_{02}、R_{03}任選地被 R_{001}取代；

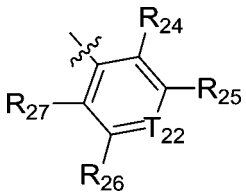
R_{001}選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、N(CH_3)$_2$、NH(CH_3)、NH_2、三氟甲基、氨甲基、羥甲基、甲基、甲氧基、甲醯基、甲氧羰基、甲磺醯基、甲基亞磺醯基；

R_{01}、R_{001}、雜原子或雜原子團的數目分別獨立地選自 0、1、2 或 3。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 D 選自-NH-、-N(CH_3)-、-C($F)_2$-、-C(H) (F)-、-C(H) (OH)-。

【第3項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_{1-3}分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6} 烷氧基、苄氧基、-$CH_2N(R_{21})(R_{22})$、

、

、

，

其中，

L、D_{21} 分別獨立地選自-C(R_{d1})(R_{d2})-、-C(=O)N(R_{d3})-、-N(R_{d4})-、-C(=NR_{d5})-、-S(=O)$_2$N(R_{d6})-、-S(=O) N(R_{d7})-、-O-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-；

或者 L 是僅起連接作用的單鍵；

T_{21-22} 分別獨立地選自 C(R_t)、N；

X 選自任選被 R_{01} 取代的(CH2)$_n$，n 選自 0、1、2 或 3；

Y 選自任選被 R_{01} 取代的(CH2)$_m$，m 選自 0、1、2 或 3；

R_{21-23}、R_{d3-d7} 分別獨立地選自 H、R_{03}；

R_{24-27}、R_{d1}、R_{d2}、R_t 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2，或選自任選被 R_{01} 取代的 C_{1-10} 烷基或雜烷基、C_{3-10} 環烴基或雜環烴基、被 C_{3-10} 環烴基或雜環烴基取代的 C_{1-10} 烷基或雜烷基；

R_{01} 選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、R_{02}；

R_{02} 選自 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氨基、N,N-二(C_{1-10} 烷基) 氨基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 烷醯基、C_{1-10} 烷氧羰基、C_{1-10} 烷基磺醯基、C_{1-10} 烷基亞磺醯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10}

環烷氨基、C_{3-10}雜環烷氨基、C_{3-10}環烷氧基、C_{3-10}環烷基醯基、C_{3-10}環烷氧羰基、C_{3-10}環烷基磺醯基、C_{3-10}環烷基亞磺醯基；

雜原子或雜原子團分別獨立地選自-C(=O)N(R_{d3})-、-N(R_{d4})-、-C(=NR_{d5})-、-S(=O)$_2$N(R_{d6})-、-S(=O) N(R_{d7})-、-O-、-S-、C(=O)O、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-和/或-S(=O)$_2$-；

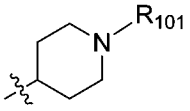
R_{03}選自 C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷基醯基、C_{1-10}烷氧羰基、C_{1-10}烷基磺醯基、C_{1-10}烷基亞磺醯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烷基醯基、C_{3-10}環烷氧羰基、C_{3-10}環烷基磺醯基、C_{3-10}環烷基亞磺醯基；

R_{02}、R_{03}任選地被 R_{001}取代；

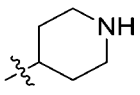
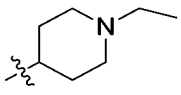
R_{001}選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、$N(CH_3)_2$、$NH(CH_3)$、NH_2、三氟甲基、氨甲基、羥甲基、甲基、甲氧基、甲醯基、甲氧羰基、甲磺醯基、甲基亞磺醯基；

R_{01}、R_{001}、雜原子或雜原子團的數目分別獨立地選自 0、1、2 或 3。

【第4項】如申請專利範圍第 3 項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 X 選自任選被 R_{01}取代的$(CH_2)_n$，n 選自 0、1 或 2；Y 選自任選被 R_{01}取代的$(CH_2)_m$，m 選自 1、2 或 3。

【第5項】如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_1、R_3分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、苄氧基或，R_{101}選自 H、甲基、乙基、正丙基或異丙基。

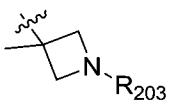
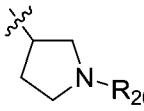
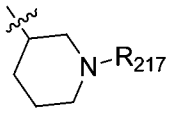
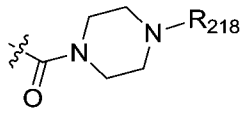
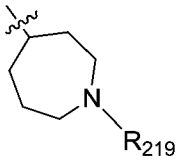
【第6項】如申請專利範圍第 5 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

R_1選自 H、甲基、甲氧基、苄氧基、、；

R_3選自 H、 F、Cl、Br、CN、甲基。

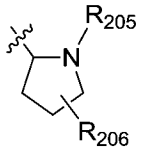
【第7項】如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2選自-$CH_2N(R_{201})(R_{202})$，R_{201}、R_{202}分別獨立地選自 H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基醯基、C_{3-6}環烷基醯基或 C_{3-6}環烷基。

【第8項】如申請專利範圍第 7 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_{201}、R_{202} 分別獨立地選自 H 或環丙醯基。

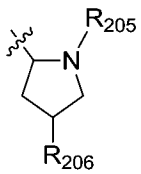
【第9項】如申請專利範圍第 3 項所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 選自 、、、、，R_{203}、R_{204}、R_{217}、R_{218} 分別獨立地選自 H、任選被取代的 C_{1-3} 烷基、環丙基或環丙基亞甲基，取代基選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基或甲氧基，取代基的數目為 0、1、2 或 3；R_{219} 選自乙基或甲基。

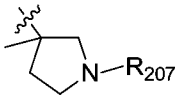
【第10項】如申請專利範圍第 9 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_{203} 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、$-CH_2C(CH_3)(CH_3)(OH)$、環丙基亞甲基，R_{204} 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基；

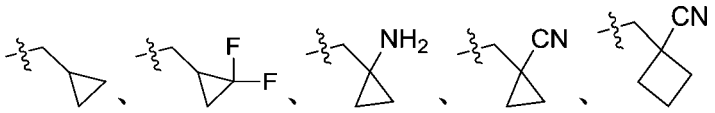
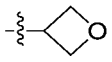
$R_{217-219}$ 分別獨立選自乙基、甲基。

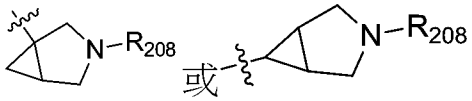
【第11項】如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 選自 ，R_{205}、R_{206} 分別獨立地選自 H、任選被取代的 C1-3 烷基、環丙基或環丙基亞甲基，取代基選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基或甲氧基，取代基的數目為 0、1、2 或 3；或者 R_{206} 選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2。

【第12項】如申請專利範圍第 11 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_{205}、R_{206} 分別獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基，或者 R_{206} 選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2。

【第13項】如申請專利範圍第 12 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 選自 。

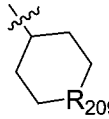
【第14項】如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 選自 ，R_{207} 選自 H、任選被取代的 C_{1-3} 烷基、環丙基、環丙基亞甲基、環丁基、環丁基亞甲基、氧雜環丁基或氧雜環丁基亞甲基，取代基選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、三氟甲基、甲氧基、甲磺醯基，取代基的數目為 0、1、2 或 3。

【第15項】如申請專利範圍第 12 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_{207} 選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$、$-CH_2CH_2CN$、、。

【第16項】如申請專利範圍第 3 項所述化之合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 選自 ，R_{208} 選自 H、任選被取代的 C_{1-4} 烷基、環丙基亞甲基、環丁基，取代基選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、三氟甲基、甲氧基、甲磺醯基，取代基的數目為 0、1、2 或 3。

【第17項】如申請專利範圍第 16 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_{208} 選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基亞甲基、環丁基。

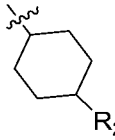
【第18項】如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 選自

，R_{209} 選自 $-C(R_{d1})(R_{d2})-$、$-C(=O)N(R_{d3})-$、$-N(R_{d4})-$、$-C(=NR_{d5})-$、$-S(=O)_2N(R_{d6})-$、$-S(=O)N(R_{d7})-$、-O-、-S-、C(=O)O、$-C(=O)-$、$-C(=S)-$、$-S(=O)-$或$-S(=O)_2-$，R_{d1-d7} 如申請專利範圍第 1 項所定義。

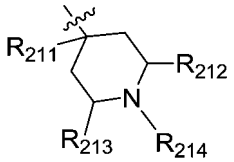
【第19項】如申請專利範圍第 18 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

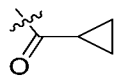
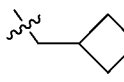
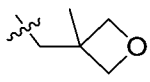
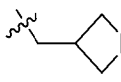
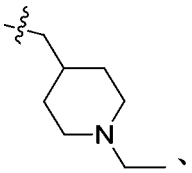
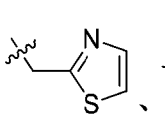
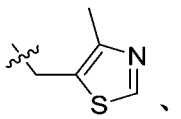
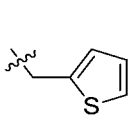
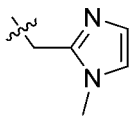
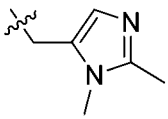
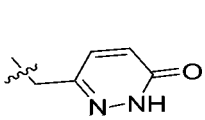
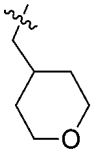
R_{209}選自 O、$S(=O)_2$。

【第20項】如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

R_2選自  ，R_{210}選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、N,N-二(C_{1-3}烷基)氨基、C_{1-3}烷基氨基。

【第21項】如申請專利範圍第 20 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R_{210}選自二甲基氨基、甲氨基、H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2。

【第22項】如申請專利範圍第 3 項所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2選自  ，

$R_{211-214}$選自 H 或任選被 R_{215}取代的 C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-4}烷基、3-6 員環烷基、3-6 員環烷基亞甲基或 5-6 員不飽和雜環烴基，$R_{211-213}$還選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2，R_{214}還選自$-S(=O)_2CH_3$、、、、、、、、、、、、、；

環烷基或不飽和雜環烴基上含有 0、1 或 2 個 O、S 或 NR_{216}，

R_{216}選自 H、R_{215}取代的 C_{1-4}烷基，

R_{215}選自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲醯基、乙醯基、甲磺醯基、乙磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、氧代，

R_{215}的數目為 1、2 或 3，

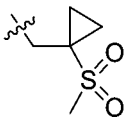
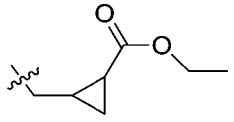
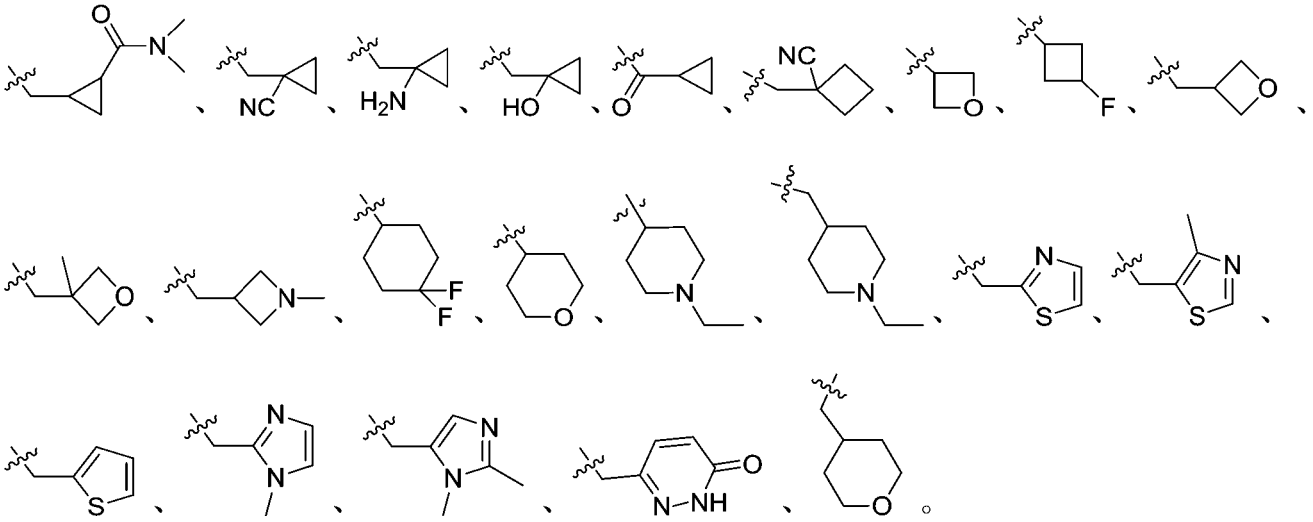
任選地，R_{212}與 R_{213}共同形成連接鍵-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-。

【第23項】如申請專利範圍第 22 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

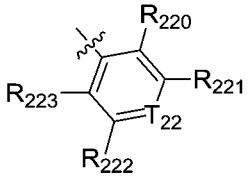
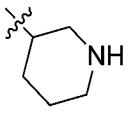
R_{211}選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基、乙基、羥甲基、甲氧羰基，

R_{212}選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2、甲基，

R_{213}選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH_2，

R_{214}選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$、-$CH_2C(F)(CH_3)_2$、-CH_2CH_2F、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2NH_2$、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2CN、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$S(=O)_2CH_3$、-$CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$、、環丙基、環丙基亞甲基、、。

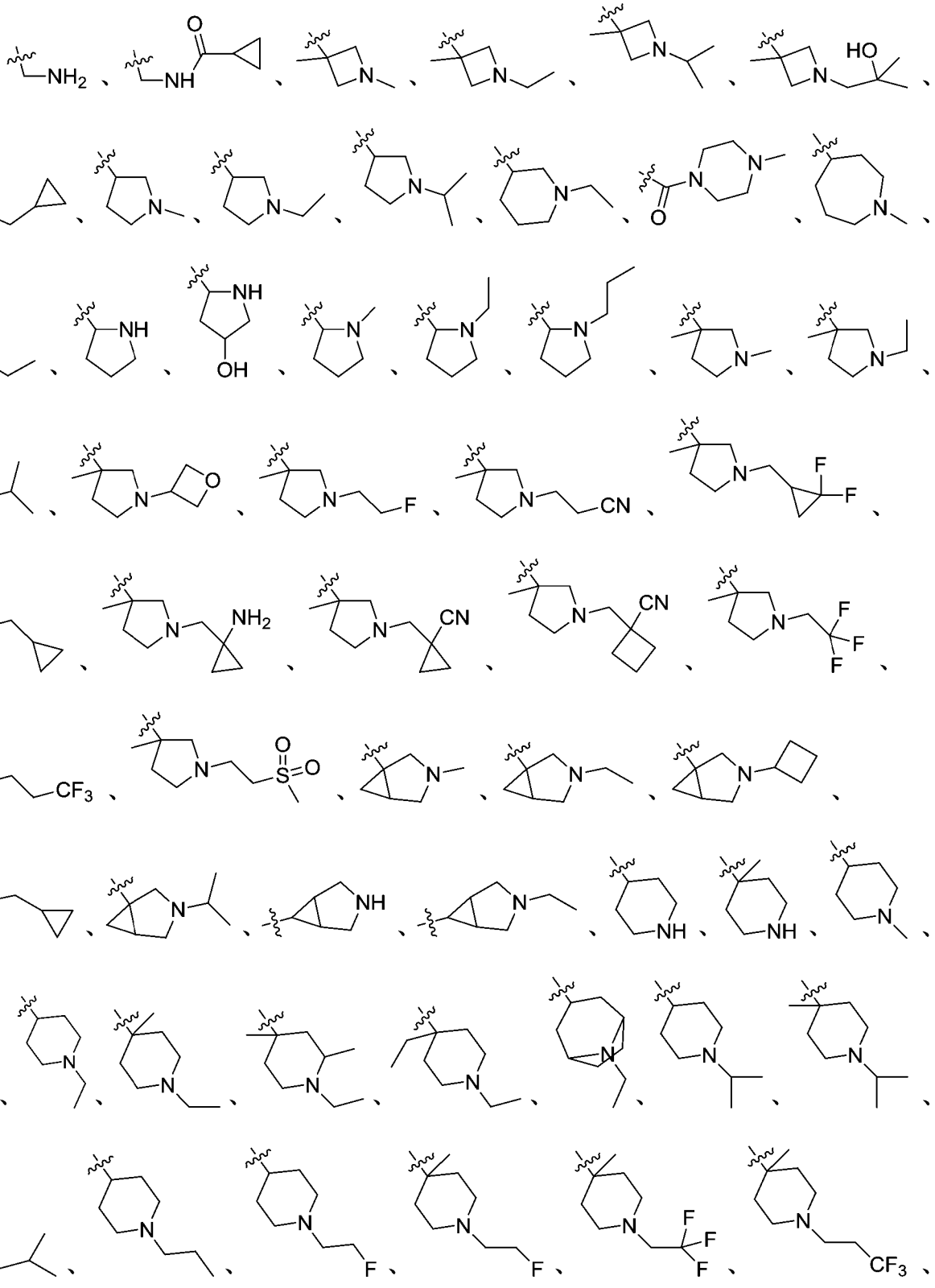
【第24項】如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

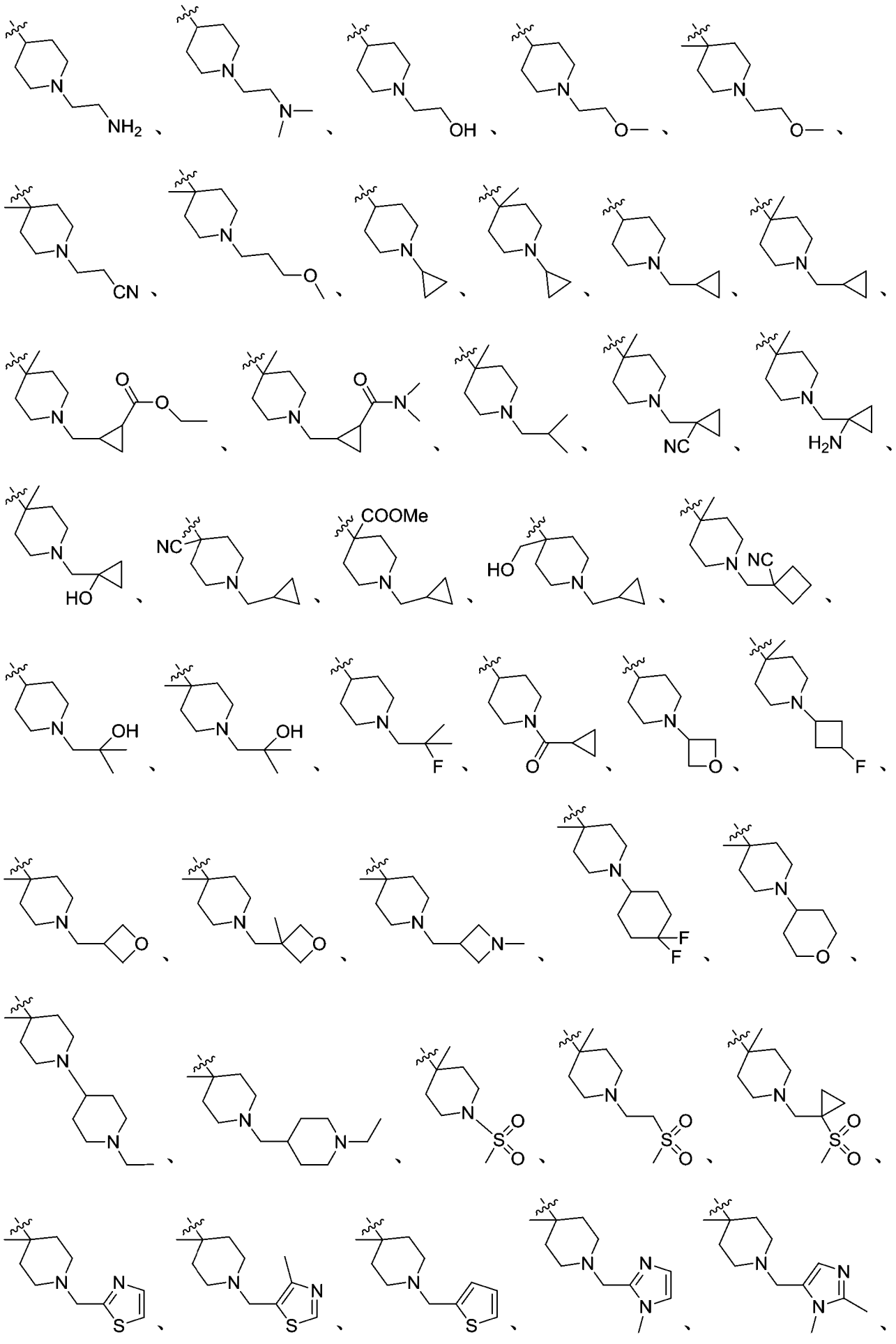
R_2選自，T_{22}選自 N 或 C(R_{224})；$R_{220-224}$分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH_2、C_{1-3}烷氨基 C_{1-3}烷基、。

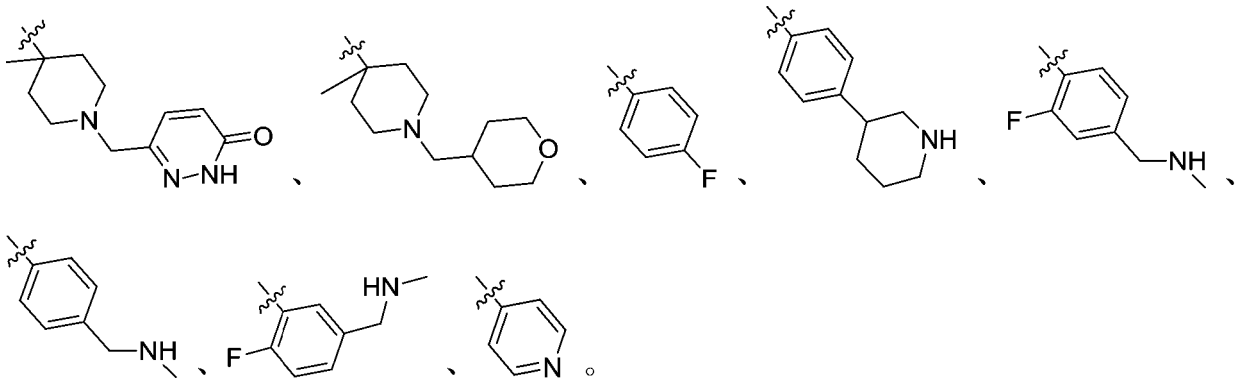
【第25項】如申請專利範圍第 24 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

C_{1-3}烷氨基 C_{1-3}烷基選自甲氨基亞甲基。

【第26項】如申請專利範圍第 24 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

R_2選自 





【第27項】一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自：

(1) 6-氟代-3-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(2) 3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(3) 6-氟-3-(1-(2-氟乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(4) 3-(1-環丙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(5) 3-(1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(6) 6-氟-3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(7) 6-氟-3-(1-(2-氟-2-甲基丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(8) 3-(1-(環丙基甲醯基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(9) 6-氟-3-(1-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(10) 6-氟-3-(1-異丙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(11) 6-氟-3-(1-(氧雜環丁烷-3-基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(12) 6-氟-3-(1-丙基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(13) 6-氟-3-(1-(2-氨乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(14) 3-(1-(2-(二甲胺基)乙基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-

甲醯胺；

(15) 6-氟-3-(1-(2-甲氧基乙基)吖啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(16) 6-氟-3-(1-(2-羥乙基)吖啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(17) 3-(1-乙基吖啶-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(18) 3-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(19) 6-氟-3-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(20) 6-氟-3-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(21) 3-(1-乙基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(22) 6-氟-3-(1-異丙基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(23) 6-氟-3-(吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(24) 6-氟-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(25) 3-(1-乙基吡咯烷-2-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(26) 3-(1-乙基吖啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(27) 6-氟-3-(1-丙基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(28) 6-氟-3-(3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(29) 3-(3-乙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(30) 3-(3-環丁基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(31) 3-(3-環丙亞甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(32) 6-氟-3-(3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]

吡唑-8-甲醯胺；

(33) 3-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(34) 3-(3-乙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(35) 3-(8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(36) 6-氟-3-(4-羥基吡咯烷-2-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(37) 3-氰基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(38) 3-氰基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(39) 3-氨甲基-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(40) 3-(環丙甲醯胺亞甲基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(41) 6-氟-3-(4-氟苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(42) 6-氟-3-(2-氟-4-((甲胺亞甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(43) 6-氟-3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(44) 6-氟-3-(2-氟-5-((甲基氨基)甲基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(45) 6-氟-3-(吡啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(46) 6-氟-3-(4-(呱啶-3-基)苯基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(47) 6-氟-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(48) 3-(4-(二甲基氨基)環己基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(49) 6-氟-3-(4-甲基呱嗪-1-羰基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(50) 3-(1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-4,4,6-三氟-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺 ；

(51) 3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-羥基-4H-吡唑並[1,5-a]吲哚-8-甲醯胺；

(52) 3-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(53) 6-氟-3-(4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(54) 3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(55) 3-(1-環丙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(56) 6-氟-3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(57) 3-(1-環丙基亞甲基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(58) 3-(1-(4,4-二氟環己基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(59) 6-氟-3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(60) 6-氟-3-(1-(2-氟乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(61) 6-氟-3-(4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(62) 6-氟-3-(4-甲基-1-(2,2,2-三氟丙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(63) 3-(1-((1-氰基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(64) 3-(1-((1-氰基環丁基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(65) 6-氟-3-(4-甲基-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並

[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(66) 6-氟-3-(4-甲基-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(67) 3-(1-((1-氨基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(68) 6-氟-3-(4-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(69) 6-氟-3-(1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(70) 6-氟-3-(1-((1-羥基環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(71) 6-氟-3-(4-甲基-1-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(72) 6-氟-3-(1-(3-甲氧基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(73) 6-氟-3-(4-甲基-1-((1-(甲基磺醯基)環丙基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(74) 6-氟-3-(4-甲基-1-(噻唑-2-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(75) 6-氟-3-(4-甲基-1-(甲磺醯基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(76) 6-氟-3-(1-(3-氟環丁基)-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(77) 6-氟-3-(4-甲基-1-(噻吩-2-基甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(78) 3-(1-((1-乙基呱啶-4-基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並

[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(79) 6-氟-3-(4-甲基-1-((1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(80) 2-((4-(8-氨基甲醯基-6-氟-4H 苯並[4,5]咪唑並[1,2-B]吡唑-3-基)-4-甲基呱啶-1-基)甲基)環丙烷羧酸乙酯；

(81) 3-(1-((2-(二甲基氨基甲基)環丙基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(82) 6-氟-3-(1-異丁基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺

(83) 6-氟-3-(4-甲基-1-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(84) 6-氟-3-(4-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(85) 3-(1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(86) 3-(1'-乙基-4-甲基-[1,4'-聯呱啶]-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(87) 6-氟-3-(4-甲基-1-((6-氧代-1,6-二氫噠嗪-3-基)甲基)呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(88) 3-(1-(2-氰基乙基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(89) 6-氯-3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(90) 3-(1-乙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(91) 3-(1,3-二甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯

胺；

(92) 6-氟-3-(1-異丙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(93) 3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(94) 6-氟-3-(3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(95) 6-氟-3-(1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(96) 3-(1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(97) 6-氟-3-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(98) 6-氟-3-(3-甲基-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(99) 6-氟-3-(3-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯烷-3-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(100) 3-(1-((1-氨基環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(101) 3-(1-((1-氰基環丁基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(102) 3-(1-((1-氰基環丙基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(103) 3-(1-(2-氰基異基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(104) 3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡

唑-8-甲醯胺；

(105) 6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(106) 6-氟-3-(4-甲基-1,1-二氧四氫-2H-噻喃-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(107) 3-(1,4-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(108) 3-(4-氰基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(109) 3-(4-羥甲基-1-(環丙基甲基)呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(110) 4-(8-甲醯氨-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-3-基)-1-(環丙基甲基)呱啶-4-羧酸乙酯；

(111) 3-(1-(環丙基甲基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(112) 3-(1-乙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(113) 3-(1-異丁基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(114) 3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(115) 3-(1,4-二甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(116) 3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(117) 3-(1-乙基-2,4-二甲基呱啶-4-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(118) 3-(1-乙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(119) 3-(1-異丙基-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(120) 3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基吡咯烷-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(121) 3-(1,3-二甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(122) 3-(1-乙基-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(123) 3-(1-異丙基-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(124) 3-(1-(環丙基甲基)-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(125) 3-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基氮雜-3-基)-6-氟-2-甲基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(126) 6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-2-甲氧基-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(127) 2-苄甲氧基-6-氟-3-(1-異丙基-4-甲基呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；

(128) 6-氟-2-(呱啶-4-基)-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺；和

(129) 2-(1-乙基呱啶-4-基)-6-氟-4H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-b]吡唑-8-甲醯胺。