(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112279852 B
(45)授权公告日 2023.01.17

(21)申请号 202010657655.1
(22)申请日 2019.09.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112279852 A
(43)申请公布日 2021.01.29
(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/105220 2018.09.12 CN
(62)分案原申请数据
201980006436.2 2019.09.12
(73)专利权人 迪哲(江苏)医药股份有限公司
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园区亮景路199号
(72)发明人 曾庆北 齐长河 徐汉忠 杨振帆 张小林
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
专利代理师 孙倩 赵昊
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

审查员 王江维

权利要求书10页 说明书125页

(54)发明名称

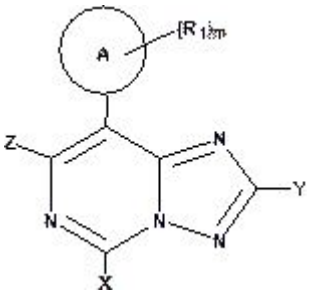
三唑并-嘧啶化合物和其用途

(57)摘要

本公开涉及靶向腺苷受体(尤其A1和A2,确切地说,A2a)的新型三唑并-嘧啶化合物。本公开还涉及包含所述化合物中的一种或多种作为活性成分的药物组合物,和所述化合物在治疗腺苷受体(AR)相关疾病,例如NSCLC、RCC、前列腺癌和乳癌等癌症中的用途。

CN 112279852 B

1.一种式(I)化合物：



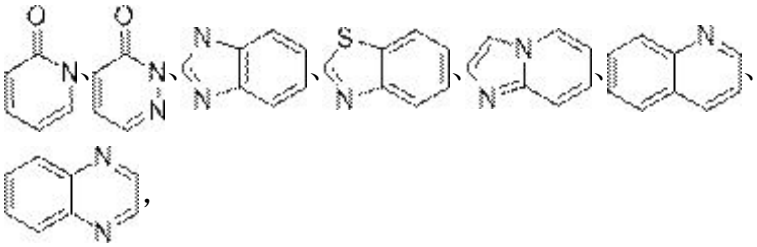
式(I)

或其药学上可接受的盐，

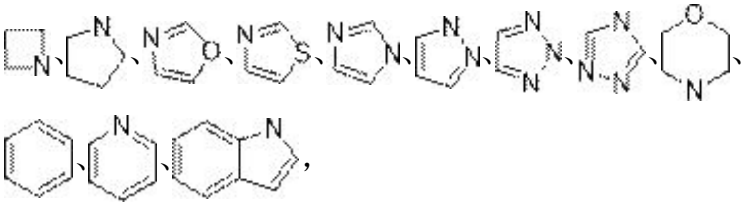
其中，

X是氨基，

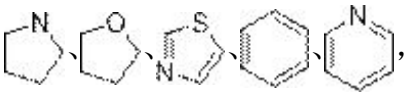
其中A选自



Z选自卤素、氨基、N-(C$_{1-6}$烷基)氨基、N,N-(C$_{1-6}$烷基)$_2$氨基、3-12元不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R$_2$单取代或独立地多取代，所述碳环基和杂环基独立的选在下组：



Y为-W-V，其中W为键、C$_{1-6}$亚烷基，V为C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、氨基、N-(C$_{1-6}$烷基)氨基、N,N-(C$_{1-6}$烷基)$_2$氨基、3-12元不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R$_3$单取代或独立地多取代，其中所述碳环基和杂环基独立的选自下组：



每个R$_1$独立地选自C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷基-OH、3-6元饱和碳环基或3-6元饱和杂环基，

每个R$_2$独立地选自卤素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基，

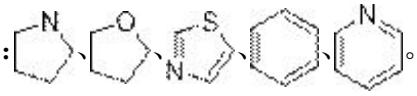
每个R$_3$独立地选自卤素、氨基、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤烷氧基、N-(C$_{1-6}$烷基)氨基、N,N-(C$_{1-6}$烷基)$_2$氨基，

m为0、1、2、3或4。

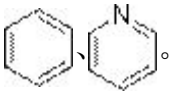
2.根据权利要求1所述的化合物，其中X为氨基。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中W为C$_{1-6}$亚烷基。

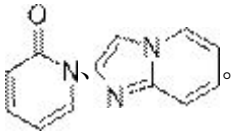
4.根据权利要求1所述的化合物，其中W为C$_{1-3}$亚烷基。

5.根据权利要求1所述的化合物，其中V选自下组：。

6.根据权利要求5所述的化合物，其中V选自：

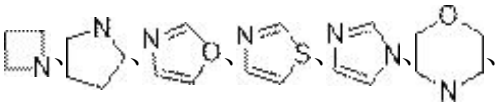
。

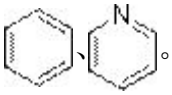
7.根据权利要求1所述的化合物，其中每个R_3独立地选自卤素、氨基、C_{1-6}卤烷氧基。

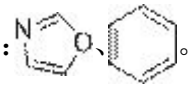
8.根据权利要求1所述的化合物，其中A选自：。

9.根据权利要求1所述的化合物，其中每个R_1独立地选自甲基、乙基、环丙基、羟乙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基。

10.根据权利要求1所述的化合物，其中Z 选自下组：



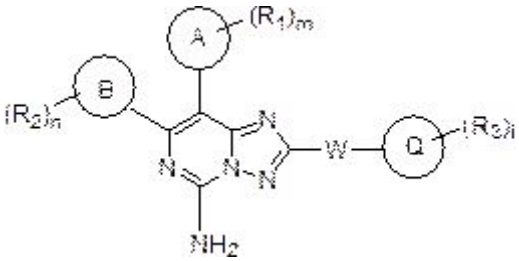
。

11.根据权利要求10所述的化合物，其中Z选自：。

12.根据权利要求1所述的化合物，其中每个R_3独立地选自氟基、氯基、甲基、乙基、二氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、异丙基氨基、三氟乙氧基、乙氨基。

13.根据权利要求1所述的化合物，其中W为亚甲基。

14.一种式(Ia)化合物：

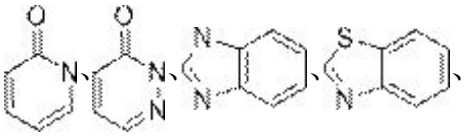


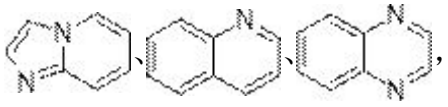
式(Ia)

或其药学上可接受的盐，

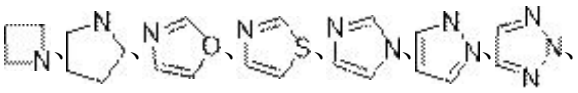
其中，

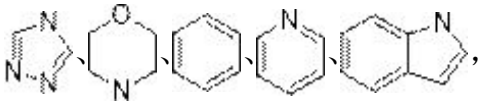
环A选自：



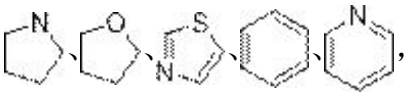
，

环B选自选自下组：





环Q选自下组：



W为键、C_{1-6}亚烷基，

每个R_1独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、3-6元饱和碳环基或3-6元饱和杂环基；

每个R_2独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基；

每个R_3独立地选自卤素、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷氧基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$氨基；

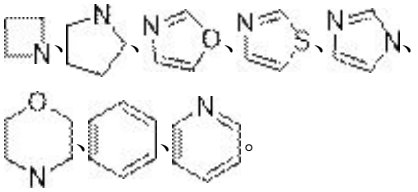
并且

m为0、1、2、3或4；

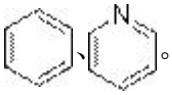
n为0、1、2、3或4；

i为0、1、2、3或4。

15.根据权利要求14所述的化合物，其中环B选自：



16.根据权利要求15所述的化合物，其中环Q选自：



17.根据权利要求14所述的化合物，其中每个R_1独立地选自甲基、乙基、环丙基、羟乙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基。

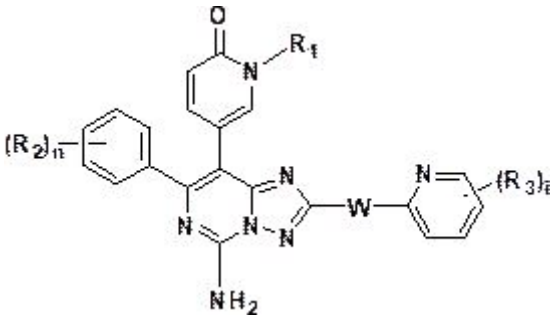
18.根据权利要求14所述的化合物，其中每个R_2独立地选自氟基、氯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基。

19.根据权利要求14所述的化合物，其中每个R_3独立地选自氟基、氯基、甲基、乙基、二氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、异丙基氨基、三氟乙氧基、乙氨基。

20.根据权利要求14所述的化合物，其中环A为吡啶酮基，环B为苯基，环Q为吡啶基。

21.根据权利要求14所述的化合物，其中W为亚甲基。

22.一种式(Ib)化合物：



式(Ib)

或其药学上可接受的盐，

其中，

R_1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、3-6元饱和碳环基或3-6元饱和杂环基；

每个R_2独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基；

每个R_3独立地选自卤素、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷氧基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$氨基；

W为键、C_{1-6}亚烷基，

并且

n为0、1、2、3或4；

i为0、1、2、3或4。

23.根据权利要求22所述的化合物，其中R_1为C_{1-6}烷基。

24.根据权利要求22所述的化合物，其中R_2为卤素，n=1。

25.根据权利要求22所述的化合物，其中R_3为卤素，i=1。

26.根据权利要求22所述的化合物，其中W为亚甲基。

27.一种化合物，其选自由以下组成的群组：

5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2-(二甲氨基)吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-((6-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺、

8-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

6-((5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-2-基)甲基)吡啶腈、

5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮、

5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(5-甲基噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-甲基噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮、

6-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-8-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮、

7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]

三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-环丙基吡啶-2(1H)-酮、

6-[[5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-胺、

5-[5-氨基-7-(3,4-二氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

5-(5-氨基-7-(3-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-7-(4-(二氟甲基)苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噻唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-N2-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺、

7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮、

8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

8-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-(丙烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮、

5-(5-氨基-7-(4-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

4-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基)苯甲腈、

5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(1,1-二氧离子硫杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

5-(5-氨基-7-(2,4-二氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

7-(4-氟苯基)-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-(5-氨基-7-(3-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

8-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-(5-氨基-7-(3,5-二氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-7-(2-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-

8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮、

8-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

4-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶腈、

8-(2-环丙基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

8-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

8-(苯并[d]噻唑-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮

7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(喹喔啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-N7,N7-二甲基-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5,7-二胺、

2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(S)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(R)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(R)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(S)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(R)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(S)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(R)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(S)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(R)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(S)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(R)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(3-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(S)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(3-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-

6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2-(二甲氨基)乙基)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(S)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

7-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

(R)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

2-(2-甲氧基乙基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺。

28.一种药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1到27中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

29.一种或多种根据权利要求1到26中任一项所述的化合物在制造用于治疗腺苷受体相关疾病的药剂中的用途。

30.根据权利要求29所述的用途,其中所述腺苷受体相关疾病为癌症、帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、腺苷脱氨酶-重症联合免疫缺陷(ADA-SCID)、急性心脏衰竭和慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘。

31.根据权利要求30所述的用途,其中所述癌症为NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌。

32.根据权利要求29所述的用途,其中所述药剂与放射疗法、化学疗法或免疫疗法组合使用。

33.根据权利要求1到27中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐与免疫治疗剂或化学治疗剂的组合物。

34.根据权利要求33所述的组合物,其中所述免疫治疗剂选自由以下组成的群组:抗PD-1/PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD73抗体、抗CD39抗体、抗CCR2抗体和其任何组合。

35.根据权利要求33所述的组合物,其中所述化学治疗剂选自由以下组成的群组:铂类化学治疗剂、多西他赛、太平洋紫杉醇、多柔比星、依托泊苷、米托蒽醌和其任何组合。

36.根据权利要求35所述的组合物,其中所述铂类化学治疗剂是顺铂或奥沙利铂。

三唑并-嘧啶化合物和其用途

[0001] 本申请是申请号为201980006436.2、申请日为2019年9月12日、发明名称为“三唑并-嘧啶化合物和其用途”的中国发明专利申请的分案申请。原申请为国际申请号为PCT/CN2019/105591的国家阶段申请，该国际申请要求申请日为2018年9月12日、申请号为PCT/CN2018/105220的PCT专利申请的优先权。上述所有申请均通过引用并入本申请。

发明领域

[0002] 本公开涉及靶向腺苷受体(尤其A1和A2，确切地说，A2a)的新型三唑并-嘧啶化合物。本公开还涉及包含所述化合物中的一种或多种作为活性成分的药物组合物，和所述化合物在治疗腺苷受体(AR)相关疾病，例如如非小细胞肺癌(NSCLC)、肾细胞癌(RCC)、前列腺癌和乳癌的癌症中的用途。

背景技术

[0003] 腺苷为天然存在的核苷，其通过与一类腺苷受体相互作用来引起多种生理反应。在人类中，腺苷受体基于其生物化学和药理学特性，如配体结合特征、糖基化和功能已分为四种亚型(A1、A2a、A2b和A3)。

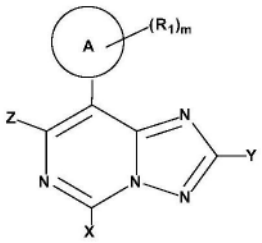
[0004] 炎症反应帮助从身体消除有害物质，但炎症也是一种能够伤害健康组织的非特异性反应。有多种多样的病原性损害能够引发炎症反应，包括感染、过敏原、自身免疫性刺激、对移植组织的免疫反应、有毒化学物质和毒素、局部缺血/再灌注、缺氧、机械和热外伤以及肿瘤生长。

[0005] 据报道，腺苷受体在下调体内炎症方面起非冗余作用，其扮演一个生理性的“制动开关(STOP)”(终止机制)通过限制免疫反应而在不同疾病的发病过程中保护正常组织避免过度免疫损伤。显示如A2a、A2b和A3的腺苷受体在炎症过程中下调免疫反应，并保护组织避免免疫损伤。抑制经由腺苷受体的信号传递可用于加强并延长免疫反应。腺苷抑制经由A2a腺苷受体起作用的长期炎症(Ohta等人，Nature(自然)2001;414:916-920)。A2b腺苷受体与调节细胞生长有关(参见：作为治疗剂的腺苷A2b受体(Adenosine A2b Receptors as Therapeutic Targets)，药物开发研究(Drug Dev Res)45:198;Feoktistov等人，药理科学趋势(Trends Pharmacol Sci)19:148-153)。

[0006] 因此，需要靶向腺苷受体的化合物作为药理学工具，并且其作为用于治疗腺苷受体相关疾病，如癌症(例如，NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌)、帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、ADA-SCID、AHF和慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘的药物受到高度关注。

发明内容

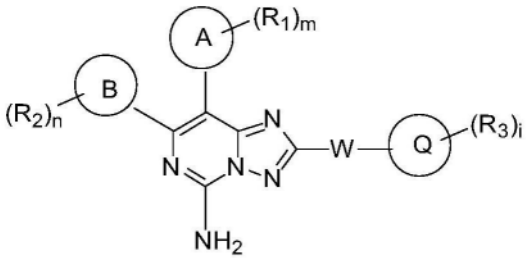
[0007] 在一个方面，本公开提供一种由式(I)表示的化合物：

[0008] 

式（I）

[0009] 或其药学上可接受的盐，其中X、环A、Z、Y、R_1和m如本文中所定义。

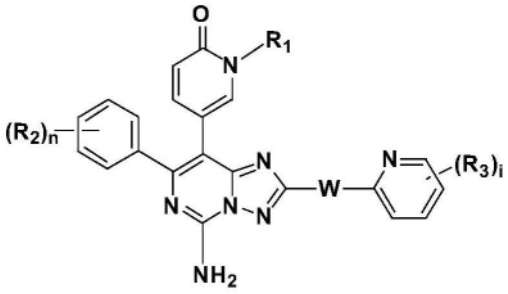
[0010] 在一个方面，本公开提供一种由式(Ia)表示的化合物：

[0011] 

式（Ia）

[0012] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、环Q、W、R_1、R_2、R_3、m、n和i如本文中所定义。

[0013] 在一个方面，本公开提供一种由式(Ib)表示的化合物：

[0014] 

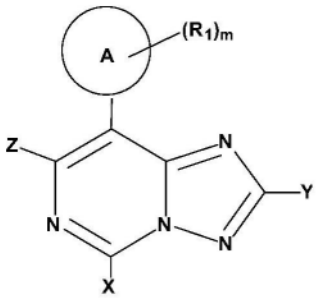
[0015] 式（Ib）

[0016] 或其药学上可接受的盐，其中W、R_1、R_2、R_3、n和i如本文中所定义。

[0017] 在另一方面，本公开还涉及包含所述化合物中的一种或多种或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物，和所述化合物或其药学上可接受的盐在治疗腺苷受体(AR)相关疾病，例如如NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌的癌症中的用途。

具体实施方式

[0018] 在一个方面，本公开提供式(I)化合物：

[0019] 

式（I）

[0020] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0021] 其中，

[0022] X选自氨基、卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、C_{1-12}烷酰氨基，

[0023] 环A为3-12元饱和或不饱和单环或多环杂环基，

[0024] Y为-W-V，其中-W-为键、O、S、-NH-、-C_{1-12}亚烷基-、-C_{1-12}亚烷基-NH-，V为氢、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_3单取代或独立地多取代，

[0025] Z选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_2单取代或独立地多取代，

[0026] 每个R_1独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中所述3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基可任选地经R_4单取代或独立地多取代，

[0027] 每个R_2独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中所述3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基可任选地经R_5单取代或独立地多取代，

[0028] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中所述3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基可任选地经R_6单取代或独立地多取代，

[0029] 其中每个R_4、R_5或R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基，

[0030] m为0、1、2、3或4。

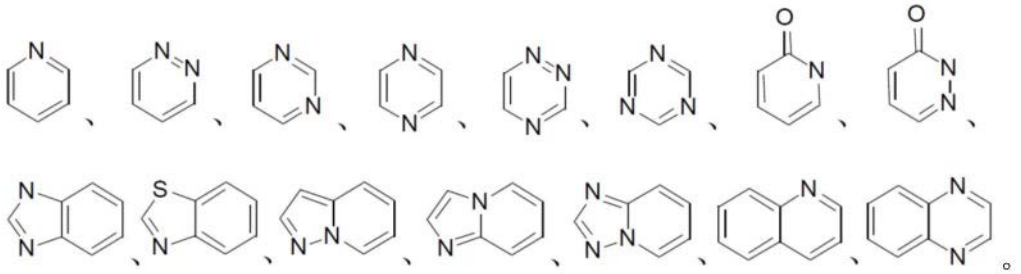
[0031] 在一些实施方式中，X选自氨基、卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基或C_{1-12}烷酰氨基。

[0032] 在一些实施方式中，X为氨基。

[0033] 在一些实施方式中，环A为3-12元饱和或不饱和单环或多环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子。

[0034] 在一些实施方式中，环A为6-10元不饱和单环或多环杂环基，其选自由以下组成的群组：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、吡嗪酮基(pyrazinonyl)、嘧啶酮基、哒嗪酮基(pyridazonyl)、三嗪酮基(triazinonyl)、苯基稠环或吡啶基稠环。

[0035] 在一些实施方式中，环A为6-10元不饱和单环或多环杂环基，其选自

[0036] 

[0037] 在一些实施方式中，每个R_1独立地选自：卤素、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基或3-6元饱和碳环基或杂环基。在一些实施方式中，3-6元饱和碳环基或杂环基为环丙基、环丁基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基。

[0038] 在一些实施方式中，m为0。

[0039] 在一些实施方式中，m为1。

[0040] 在一些实施方式中，m为2。

[0041] 在一些实施方式中，m为3。

[0042] 在一些实施方式中，m为4。

[0043] 在一些实施方式中，Y为-W-V。

[0044] 在一些实施方式中，-W-为C_{1-12}亚烷基、C_{1-12}亚烷基-NH-或-NH-。在一些实施方式中，-W-为C_{1-6}亚烷基。在一些实施方式中，-W-为C_{1-3}亚烷基。

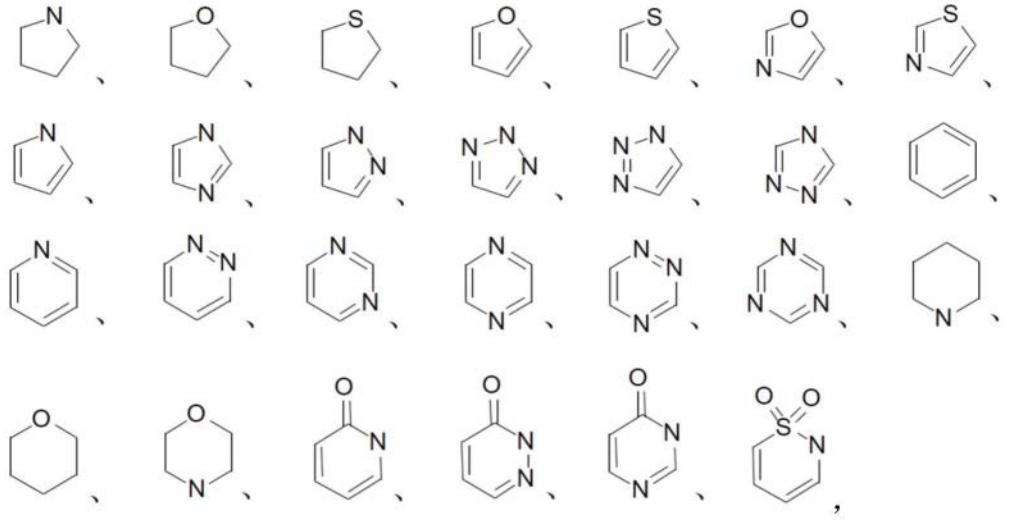
[0045] 在一些实施方式中，-W-为亚甲基或亚乙基。

[0046] 在一些实施方式中，-W-为亚甲基。

[0047] 在一些实施方式中，V为卤素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基，其可任选地经R_3单取代或独立地多取代。

[0048] 在一些实施方式中，V为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_3单取代或独立地多取代。

[0049] 在一些实施方式中，V为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基，其选自：

[0050] 

[0051] 其可任选地经R_3单取代或独立地多取代。

[0052] 在一些实施方式中，V为吡咯烷基、四氢呋喃基、噻吩基、三唑基、噻唑基、苯基或吡啶基，其可任选地经R_3单取代或独立地多取代。

[0053] 在一些实施方式中，每个R_3独立地选自卤素、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中所述3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基可任选地经R_6单取代或独立地多取代。

[0054] 在一些实施方式中，-W-为亚乙基，V为C_{1-12}烷氧基。

[0055] 在一些实施方式中，-W-为亚甲基，V为C_{1-12}烷基，其进一步经C_{1-12}烷氧基取代。

[0056] 在一些实施方式中，-W-为亚乙基，V为甲氧基。

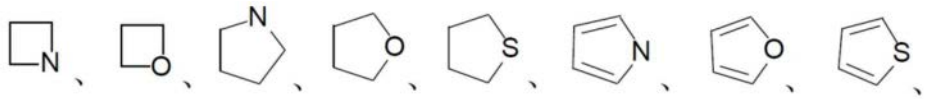
[0057] 在一些实施方式中，-W-为亚甲基，V为吡咯烷基、四氢呋喃基、噻吩基、三唑基、噻唑基、苯基或吡啶基，其可任选地经R_3单取代或独立地多取代，其中每个R_3独立地选自卤素、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、C_{1-12}烷酰氨基。

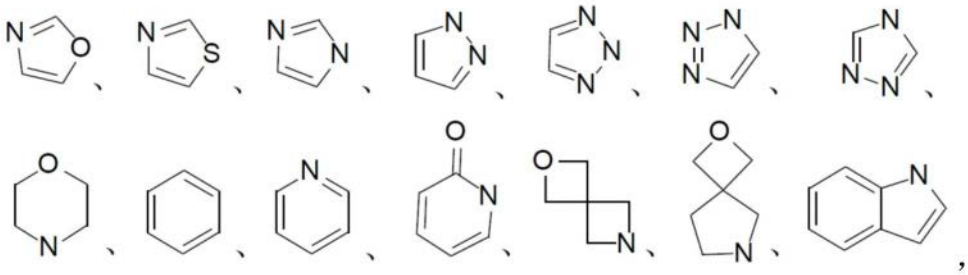
[0058] 在一些实施方式中，Z为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、C_{1-12}烷基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_2单取代或独立地多取代，其中每个R_2独立地选自卤素、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基。

[0059] 在一些实施方式中，Z为卤素、氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨基或N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基。

[0060] 在一些实施方式中，Z为3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_2单取代或独立地多取代。

[0061] 在一些实施方式中，Z为3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其选自：

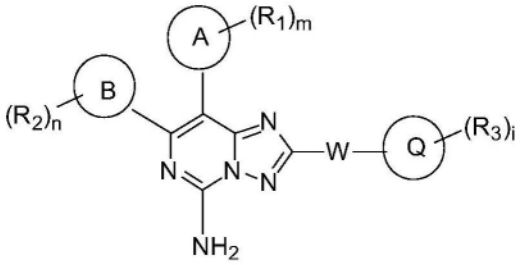


[0062] 

[0063] 其可任选地经R_2单取代或独立地多取代。

[0064] 在一些实施方式中，每个R_2独立地选自卤素、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基。

[0065] 在另一方面，本公开提供式(Ia)化合物：

[0066] 

式（Ia）

[0067] 或其药学上可接受的盐，

[0068] 其中，

[0069] 环A为6-10元不饱和单环或聚环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子；

[0070] 环B选自3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基；

[0071] 环Q为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基；

[0072] W为键、O、S、-NH-、C_{1-12}亚烷基或C_{1-12}亚烷基-NH-，

[0073] 每个R_1独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、氨甲酰基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中所述3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基可任选地经R_4单取代或独立地多取代；

[0074] 每个R_2独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、氨甲酰基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基；

[0075] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、氨甲酰基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基；

[0076] 每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷

基)$_2$氨基、氨甲酰基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基；

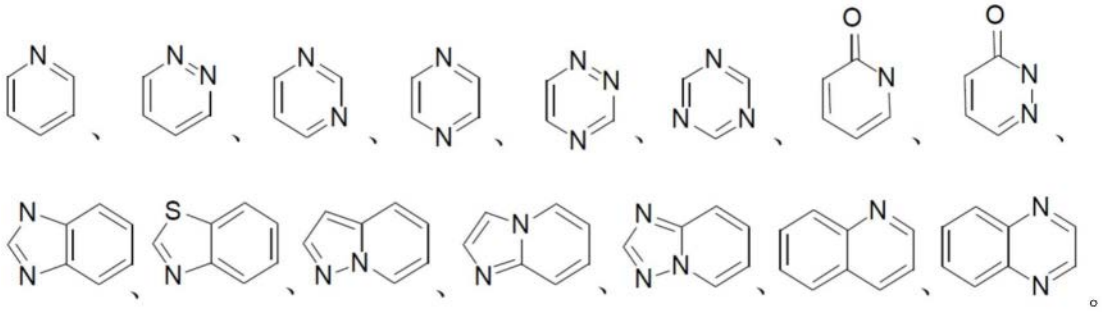
[0077] 并且

[0078] m为0、1、2、3或4；

[0079] n为0、1、2、3或4；

[0080] i为0、1、2、3或4。

[0081] 在一些实施方式中，环A选自

[0082] 

[0083] 在一些实施方式中，环A选自由以下组成的群组：4-吡啶基、4-哒嗪基、5-吡啶基-2-酮、咪唑[1,2-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、6-苯并咪唑基、6-苯并噻唑基、喹啉-6-基或喹喔啉-6-基。

[0084] 在一些实施方式中，每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、异丙烷基氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、3-氧杂环戊烷基、3-氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地多取代。

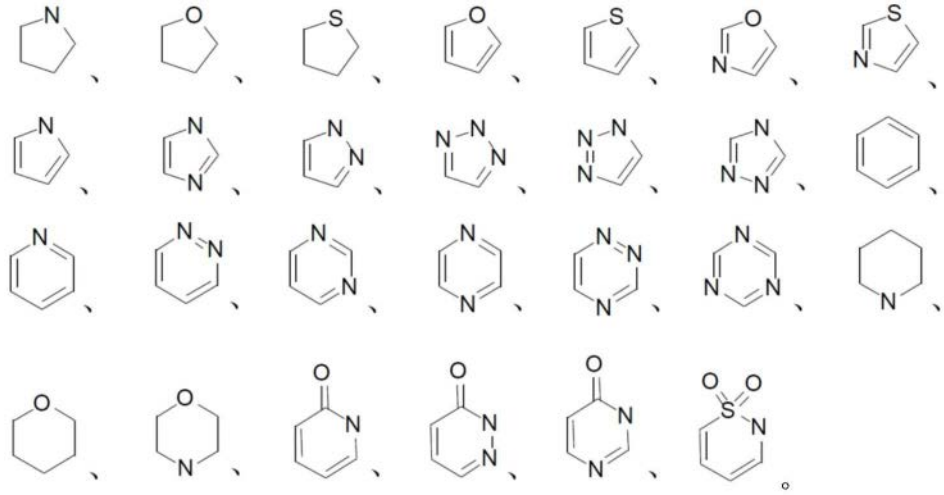
[0085] 在一些实施方式中，R_1中的一个选自环丙基、环丁基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地经R_4单取代或独立地多取代。

[0086] 在一些实施方式中，m为0、1或2。

[0087] 在一些实施方式中，m＝0、1或2；每个R_1独立地选自：羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、3-氧杂环戊烷基、3-氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地多取代；并且每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基或C_{1-12}烷酰氨基。

[0088] 在一些实施方式中，环A为4-吡啶基、4-哒嗪基、5-吡啶基-2-酮、咪唑[1,2-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、6-苯并咪唑基、6-苯并噻唑基、喹啉-6-基或喹喔啉-6-基；m为0、1或2；并且每个R_1独立地选自氟基、氯基、氰基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、3-氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基。

[0089] 在一些实施方式中，环Q为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基，其选自：

[0090] 

[0091] 在一些实施方式中，环Q为吡咯烷基、苯基或吡啶基。

[0092] 在一些实施方式中，每个R_3独立地选自卤素、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基或C_{1-12}烷酰氨基。

[0093] 在一些实施方式中，每个R_3独立地选自氟基、氯基、氰基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、异丙基氨基、乙氧基、三氟乙氧基或乙氨基。

[0094] 在一些实施方式中，每个R_3独立地选自：氨基、氰基、甲基、氟基、氯基、二氟甲氧基、甲氧基或二甲氨基。

[0095] 在一些实施方式中，i为0。

[0096] 在一些实施方式中，i为1。

[0097] 在一些实施方式中，i为2。

[0098] 在一些实施方式中，i为3。

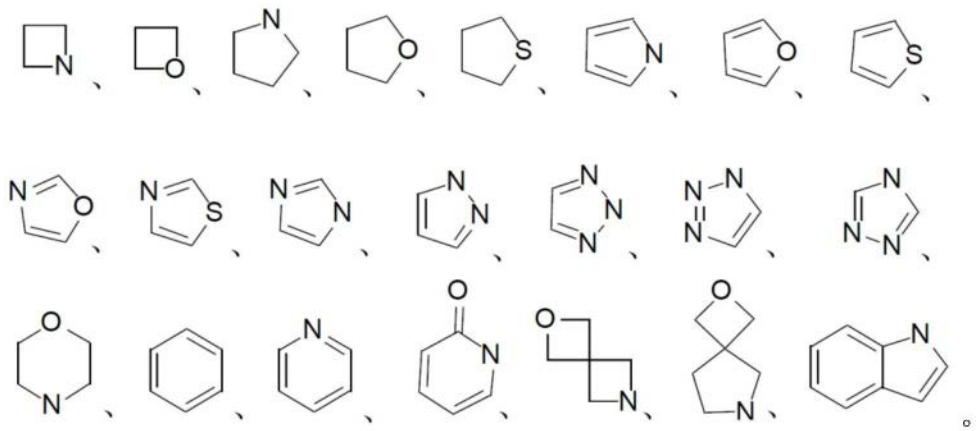
[0099] 在一些实施方式中，i为4。

[0100] 在一些实施方式中，i为0、1或2。

[0101] 在一些实施方式中，i为0、1或2；每个R_3独立地选自氟基、氯基、氰基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、异丙基氨基、乙氧基、三氟乙氧基或乙氨基。

[0102] 在一些实施方式中，环Q为吡咯烷基、苯基或吡啶基；i＝0、1或2；并且每个R_3独立地选自：氨基、氰基、甲基、氟基、氯基、二氟甲氧基、甲氧基或二甲氨基。

[0103] 在一些实施方式中，环B选自：

[0104] 

[0105] 在一些实施方式中，环B选自1-氮杂环丁烷基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛烷-5-基、1-吡咯烷基、1-哌嗪基、2-噁唑基、2-噻唑基、1-吡唑基、4-吡唑基、1-[1,2,3]三唑基、1-[1,2,5]三唑基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吗啉基或5-吲哚基。

[0106] 在一些实施方式中，每个R_2独立地选自氟基、氯基、氰基、甲基、氨基、乙基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、异丙烷基氨基、羟甲基或羟乙基。

[0107] 在一些实施方式中，每个R_2独立地选自氰基、氯基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基或二甲氨基。

[0108] 在一些实施方式中，n为0。

[0109] 在一些实施方式中，n为1。

[0110] 在一些实施方式中，n为2。

[0111] 在一些实施方式中，n为3。

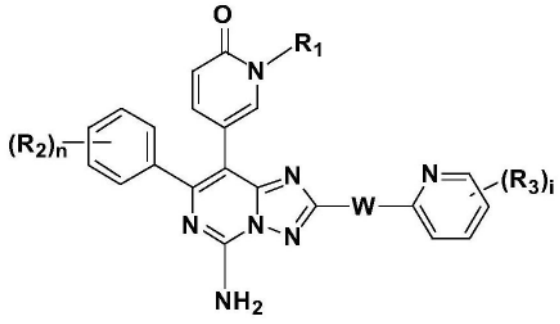
[0112] 在一些实施方式中，n为4。

[0113] 在一些实施方式中，n为0、1或2。

[0114] 在一些实施方式中，n为0、1或2；并且每个R_2独立地选自氰基、氯基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基或二甲氨基。

[0115] 在一些实施方式中，环B选自1-氮杂环丁烷基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛烷-5-基、1-吡咯烷基、1-哌嗪基、2-噁唑基、2-噻唑基、1-吡唑基、4-吡唑基、1-[1,2,3]三唑基、1-[1,2,5]三唑基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吗啉基或5-吲哚基；n为0、1或2；并且每个R_2独立地选自氰基、氯基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基或二甲氨基。

[0116] 在又一方面，本公开提供式(Ib)化合物：

[0117] 

式（Ib）

[0118] 或其药学上可接受的盐，

[0119] 其中，

[0120] R_1选自羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_4单取代或独立地多取代；

[0121] 每个R_2独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基或N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基；

[0122] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基或N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基；

[0123] 每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基或C_{1-12}烷酰氨基；

[0124] W为键、O、S、-NH-、C_{1-12}亚烷基或C_{1-12}亚烷基-NH-，

[0125] 并且

[0126] n为0、1、2、3或4；

[0127] i为0、1、2、3或4。

[0128] 在一些实施方式中，R_1为C_{1-12}烷基。

[0129] 在一些实施方式中，R_1为甲基。

[0130] 在一些实施方式中，R_1为异丙基。

[0131] 在一些实施方式中，n＝1。

[0132] 在一些实施方式中，R_2为卤素。

[0133] 在一些实施方式中，R_2为氟基。

[0134] 在一些实施方式中，R_2为卤素，并且n＝1。

[0135] 在一些实施方式中，R_2为氟基，并且n＝1。

[0136] 在一些实施方式中，R_3为卤素。

[0137] 在一些实施方式中，R_3为氟基。

[0138] 在一些实施方式中，R_3为卤素并且i＝1。

[0139] 在一些实施方式中，R_3为氟基，并且i＝1。

[0140] 在一些实施方式中，W为亚甲基。

[0141] 在一个方面，本公开提供一种式(I)化合物，其选自：

[0142] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0143] 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0144] 8-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0145] 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0146] 2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0147] 2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(哒嗪-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0148] 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0149] 2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0150] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0151] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2-(二甲氨基)吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0152] 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0153] 2-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0154] 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0155] 8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0156] 2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0157] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0158] 2-((6-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺、

[0159] 8-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0160] 6-((5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-2-基)甲基)吡啶腈、

[0161] 5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0162] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0163] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0164] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮、

[0165] 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0166] 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并

[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0167] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(5-甲基噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0168] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-甲基噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0169] 5-(5-氨基-7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0170] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0171] 6-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-8-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮、

[0172] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0173] 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0174] 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0175] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮、

[0176] 5-(5-氨基-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0177] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-环丙基吡啶-2(1H)-酮、

[0178] 6-[[5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-胺、

[0179] 8-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0180] 5-[5-氨基-7-(3,4-二氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0181] 5-(5-氨基-7-(3-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0182] 5-(5-氨基-7-(4-(二氟甲基)苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0183] 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0184] 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2-(甲氨基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0185] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噻唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0186] 7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0187] 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-N2-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺、

[0188] 7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0189] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0190] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮、

[0191] 8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0192] 8-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0193] 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-(丙烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0194] 5-(5-氨基-7-(4-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0195] 4-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基)苯甲腈、

[0196] 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0197] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0198] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(1,1-二氧离子硫杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮、

[0199] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0200] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0201] 5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0202] 5-(5-氨基-7-(2,4-二氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0203] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮、

[0204] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0205] 5-(5-氨基-2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-

c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0206] 7-(4-氟苯基)-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0207] 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0208] 5-(5-氨基-7-(3-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0209] 5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0210] 8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0211] 2-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0212] 2-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0213] 8-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0214] 5-(5-氨基-7-(3,5-二氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0215] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0216] 5-(5-氨基-7-(2-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0217] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮、

[0218] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮、

[0219] 8-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0220] 8-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0221] 4-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶腈、

[0222] 8-(2-环丙基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0223] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0224] 8-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0225] 8-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0226] 8-(苯并[d]噻唑-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0227] 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0228] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0229] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0230] 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮、

[0231] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0232] 2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0233] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮

[0234] 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(喹喔啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0235] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0236] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮、

[0237] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0238] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-N7,N7-二甲基-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5,7-二胺、

[0239] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0240] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0241] (S)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0242] (R)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0243] 7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体1)、

[0244] 7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲

基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体2)、

[0245] 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体1)、

[0246] 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体2)、

[0247] 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体1)、

[0248] 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体2)、

[0249] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0250] 2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0251] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0252] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体1)、

[0253] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体2)、

[0254] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(3-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体1)、

[0255] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(3-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(异构体2)、

[0256] 7-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0257] 7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0258] 7-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0259] 7-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0260] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0261] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0262] 2-(2-(二甲氨基)乙基)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0263] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0264] (S)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0265] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0266] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

[0267] (R)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺、

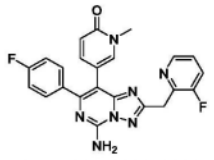
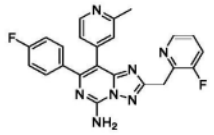
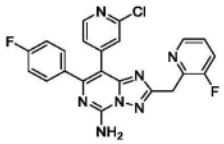
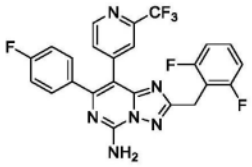
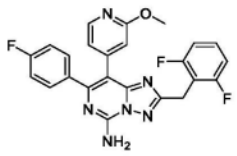
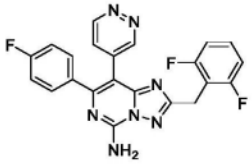
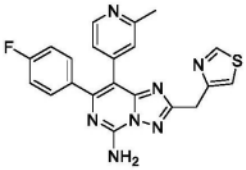
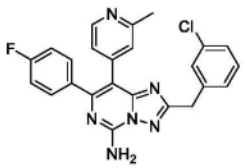
[0268] 2-(2-甲氧基乙基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺,或

[0269] 其药学上可接受的盐。

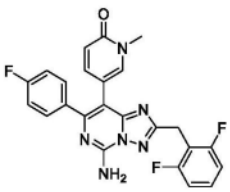
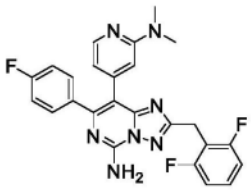
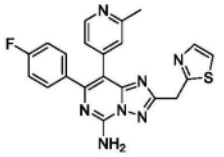
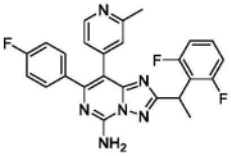
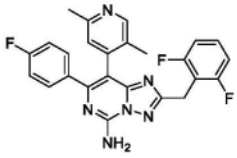
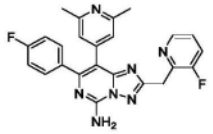
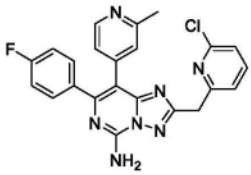
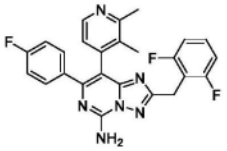
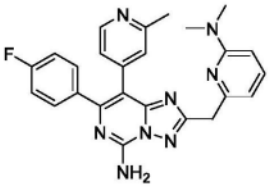
[0270] 示范性式(I)化合物1-126阐述于下表1中。

[0271] 表1.示范性化合物1-126

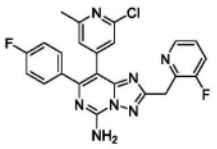
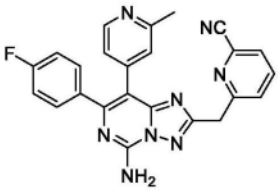
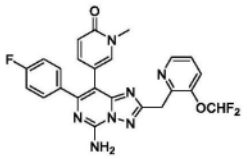
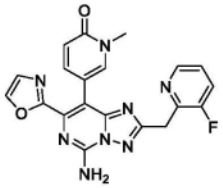
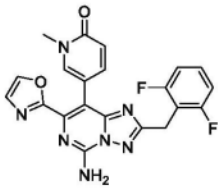
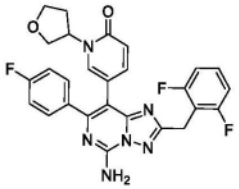
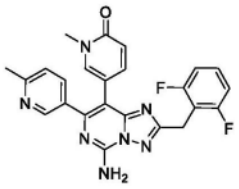
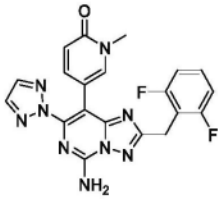
[0272]

化合物编号	化合物结构	化合物名称
1		5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
2		7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
3		8-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
4		2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
5		2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
6		2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(哒嗪-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
7		7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
8		2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

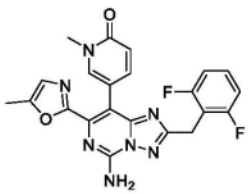
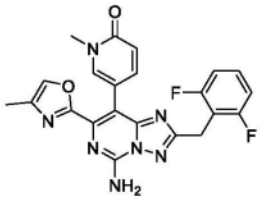
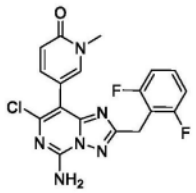
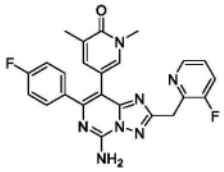
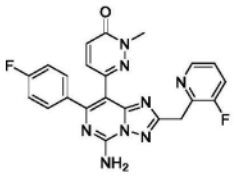
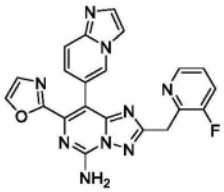
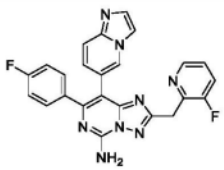
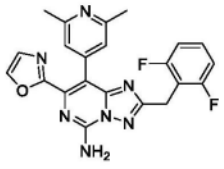
[0273]

9		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
10		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2-(二甲氨基)吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
11		7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
12		2-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
13		2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
14		8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
15		2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
16		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
17		2-((6-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺

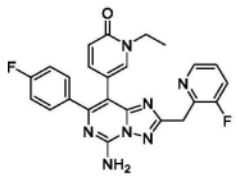
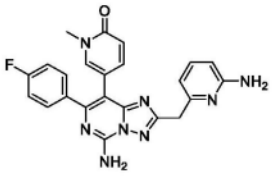
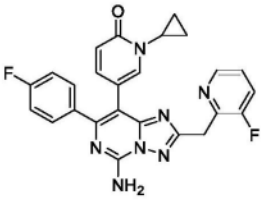
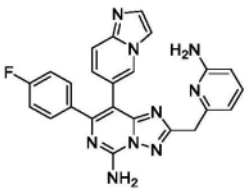
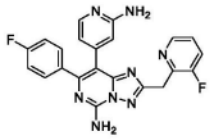
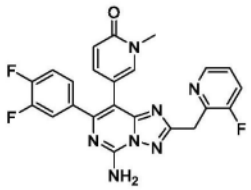
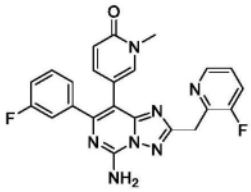
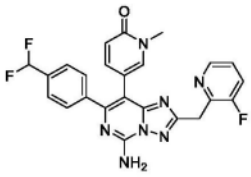
[0274]

18		8-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
19		6-((5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-2-基)甲基)吡啶腈
20		5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
21		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
22		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
23		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮
24		5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
25		5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮

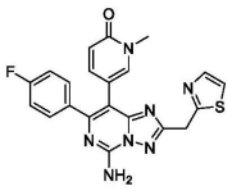
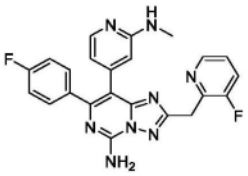
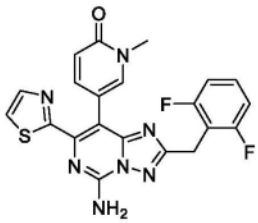
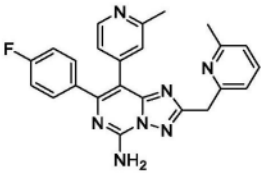
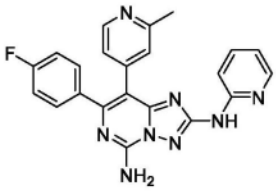
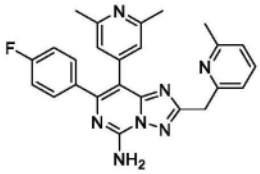
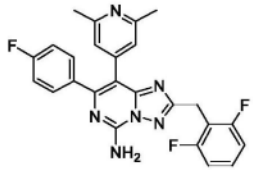
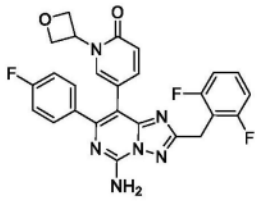
[0275]

26		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(5-甲基噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
27		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-甲基噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
28		5-(5-氨基-7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
29		5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮
30		6-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-8-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮
31		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
32		7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
33		2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

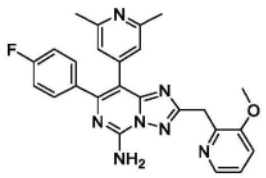
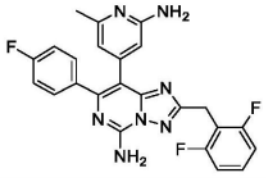
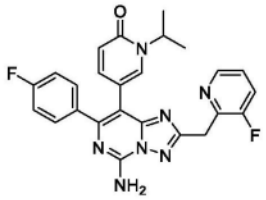
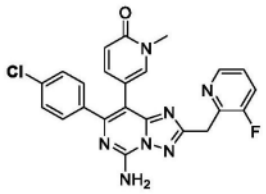
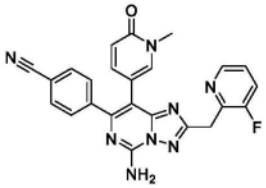
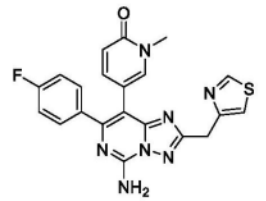
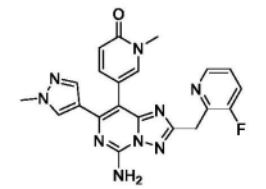
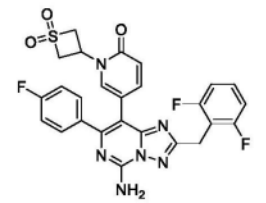
[0276]

34		5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮
35		5-(5-氨基-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
36		5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-环丙基吡啶-2(1H)-酮
37		6-[[5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-胺
38		8-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
39		5-[5-氨基-7-(3,4-二氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
40		5-(5-氨基-7-(3-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
41		5-(5-氨基-7-(4-(二氟甲基)苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

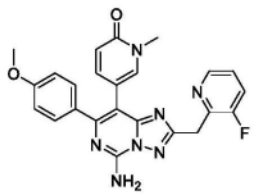
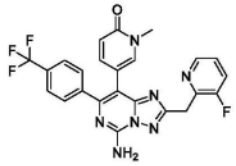
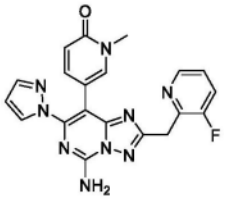
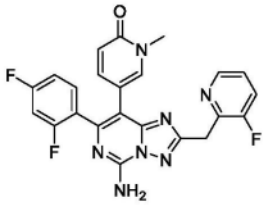
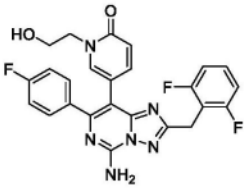
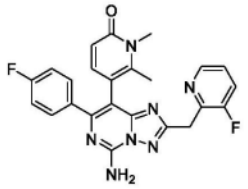
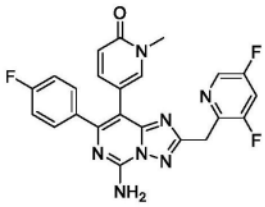
[0277]

42		5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
43		7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2-(甲氨基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
44		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噻唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
45		7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
46		7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-N2-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺
47		7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
48		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
50		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮

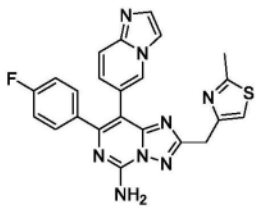
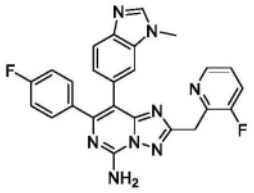
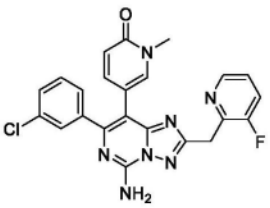
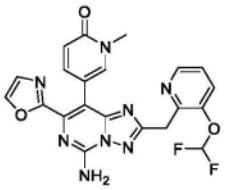
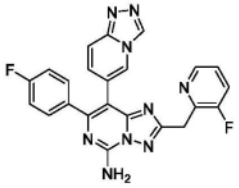
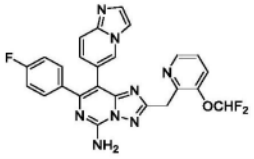
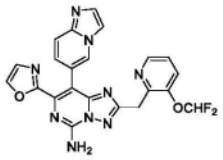
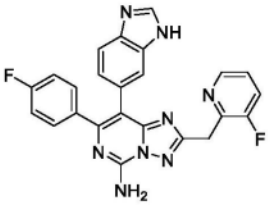
[0278]

51		8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
52		8-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
55		5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-(丙烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮
56		5-(5-氨基-7-(4-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
57		4-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基)苯甲腈
58		5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
59		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
60		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(1,1-二氧离子硫杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮

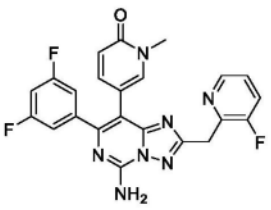
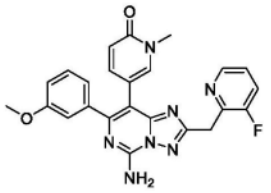
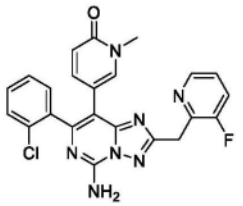
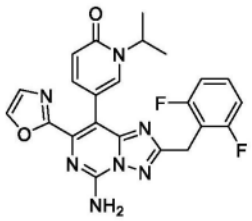
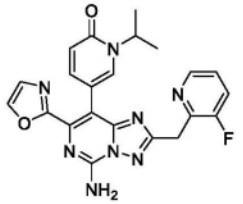
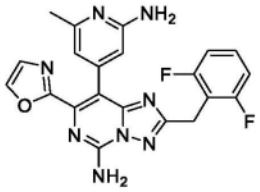
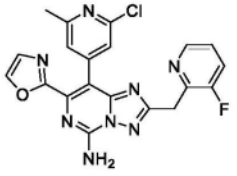
[0279]

61		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
62		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
63		5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
64		5-(5-氨基-7-(2,4-二氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
65		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮
66		5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮
67		5-(5-氨基-2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

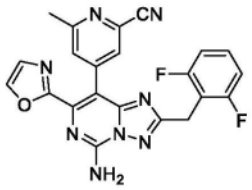
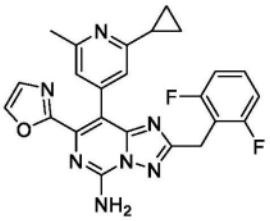
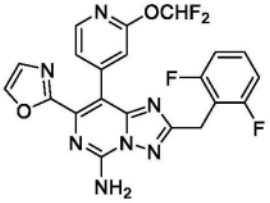
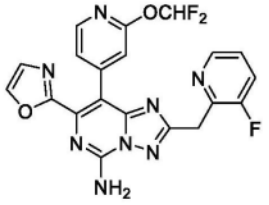
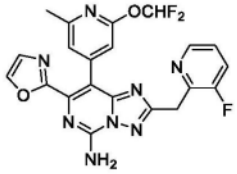
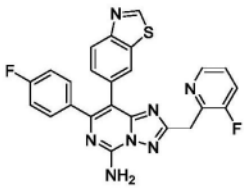
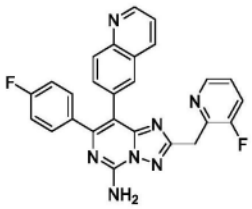
[0280]

68		7-(4-氟苯基)-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
69		7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
70		5-(5-氨基-7-(3-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
71		5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
72		8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
73		2-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
74		2-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
75		8-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

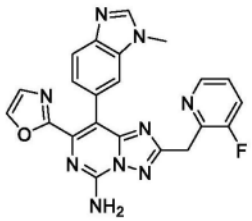
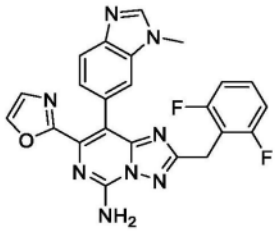
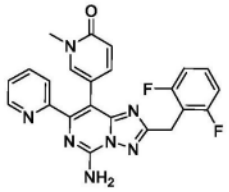
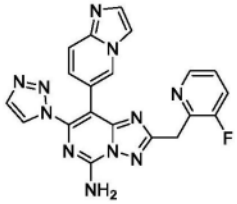
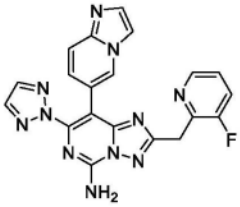
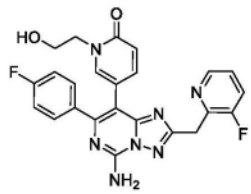
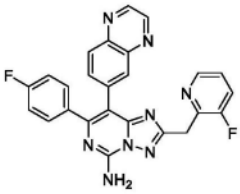
[0281]

76		5-(5-氨基-7-(3,5-二氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
77		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
78		5-(5-氨基-7-(2-氯苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
79		5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮
80		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮
81		8-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
82		8-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

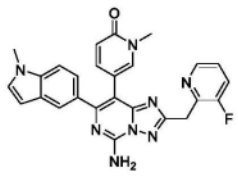
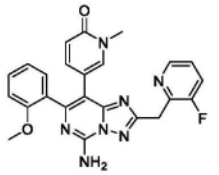
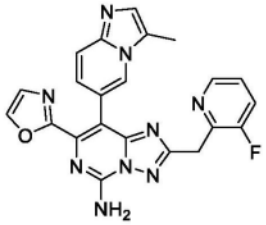
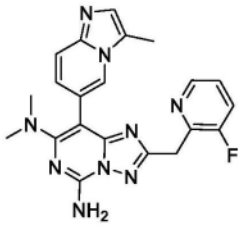
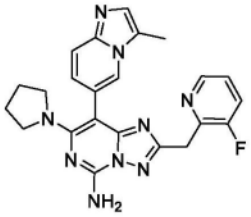
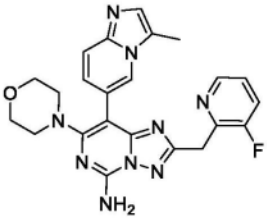
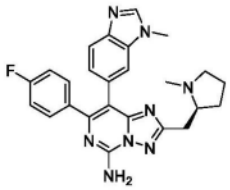
[0282]

83		4-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶腈
84		8-(2-环丙基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
85		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
86		8-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
87		8-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-4-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
88		8-(苯并[d]噻唑-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
89		7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

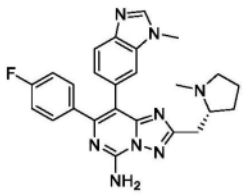
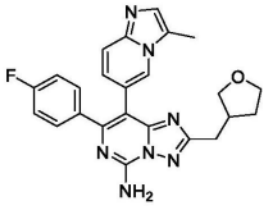
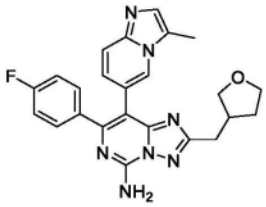
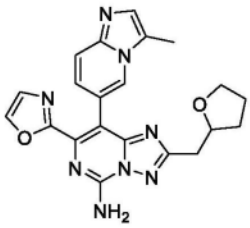
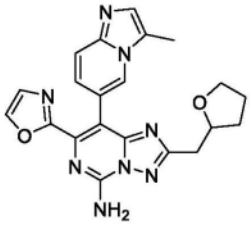
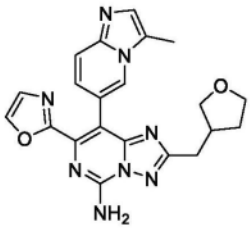
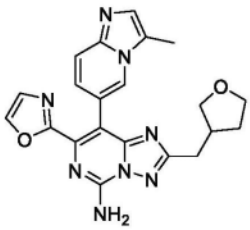
[0283]

90		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
91		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
92		5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮
93		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
94		2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
95		5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮
96		7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(喹喔啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

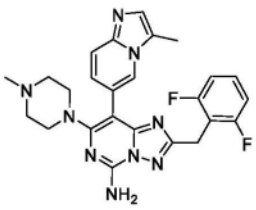
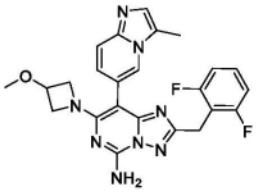
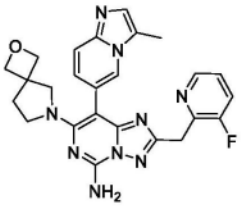
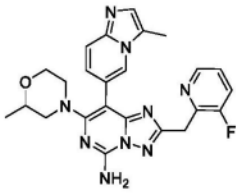
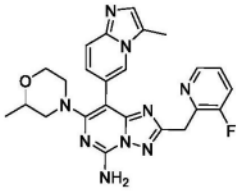
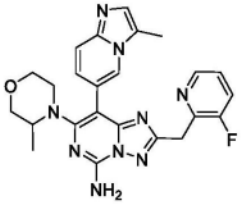
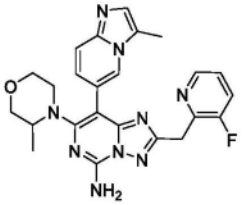
[0284]

97		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
98		5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
99		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
100		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-N7,N7-二甲基-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5,7-二胺
101		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
102		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
103		(S)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

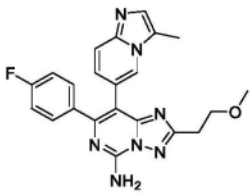
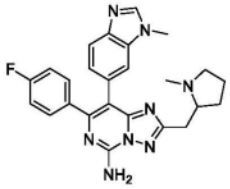
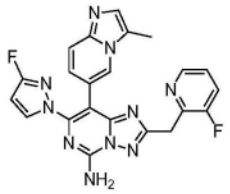
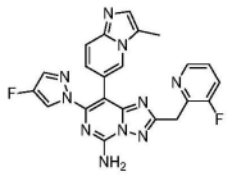
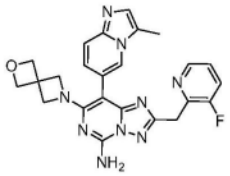
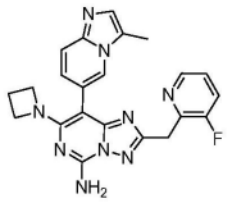
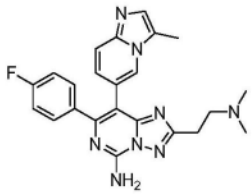
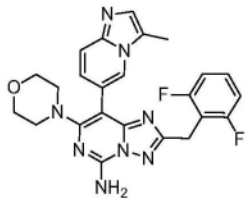
[0285]

104		(R)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
105-1		7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 1）
105-2		7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 2）
106-1		8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 1）
106-2		8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 2）
107-1		8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 1）
107-2		8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 2）

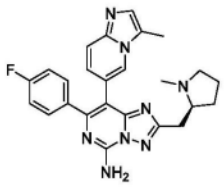
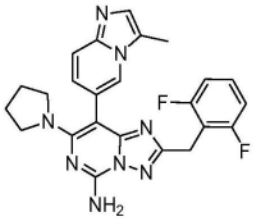
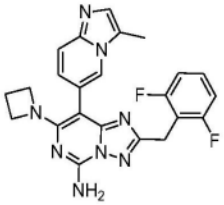
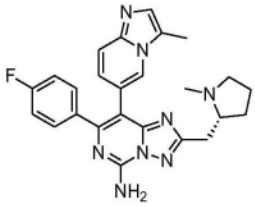
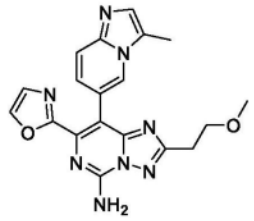
[0286]

108		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
109		2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
110		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
112-1		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 1）
112-2		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 2）
113-1		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(3-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 1）
113-2		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(3-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺（异构体 2）

[0287]

114		7-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
115		(±)7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
116		7-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
117		7-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
118		2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
119		7-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
120		2-(2-(二甲氨基)乙基)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
121		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0288]

122		(S)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
123		2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
124		7-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
125		(R)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
126		2-(2-甲氧基乙基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0289] 应了解，为清楚起见而在单独实施方式的情形中描述的本公开的某些特征也可以组合形式提供于单一实施方式中。相反地，为简洁起见而在单一实施方式的情形中描述的本公开的各种特征还可以分开地或以任何合适的子组合形式提供。

[0290] 在本公开多处，描述了键联取代基。在结构明确需要键联基团的情况下，关于所述基团所列的马库什变量(markush variable)应理解为键联基团。例如，如果结构需要键联基团并且所述变量的马库什群组定义列举“烷基”，那么应理解，所述“烷基”表示键联亚烷基。

[0291] 如本文所用，当提及化学基团时，术语“经取代”意指所述化学基团有一个或多个氢原子被去除并经取代基置换。如本文所用，术语“取代基”具有所属领域中已知的普通含义并且是指共价连接至，或在适当时稠合至母基团的化学部分。如本文所用，术语“任选地经取代”或“任选地……经取代”意指化学基团可不具有取代基(即未经取代)或可具有一个或多个取代基(即经取代)。应理解，在给定原子处的取代受价数限制。

[0292] 如本文所用，术语“C_{i-j}”指示碳原子数目的范围，其中i和j为整数并且碳原子数目的范围包括端点(即i和j)以及之间的每个整数点，且其中j大于i。例如，C_{1-6}指示一到六个碳原子的范围，包括一个碳原子、两个碳原子、三个碳原子、四个碳原子、五个碳原子和六个

碳原子。在一些实施方式中，术语“C_{1-12}”指示1到12个，包括1到10、1到8、1到6、1到5、1到4、1至3或1到2个碳原子。

[0293] 如本文所用，术语“烷基”无论作为另一术语的一部分或独立地使用，均指饱和或不饱和烃链，而后者可以进一步细分成具有至少一个双键或三键的烃链(烯基或炔基)。在一些实施方式中，烷基是指饱和烃链。以上提到的烃链可以为直链或分支链的。术语“C_{i-j}烷基”是指具有i至j个碳原子的烷基。饱和烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基；高级同系物，如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丁基等。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基、乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。“C_{1-12}烷基”的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。“C_{1-3}烷基”的实例为甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0294] 如本文所用，术语“亚烷基”无论作为另一术语的一部分或独立地使用，均指二价烷基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、2,2-亚丙基等。

[0295] 如本文所用，术语“卤基”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0296] 如本文所用，术语“烷氧基”无论是作为另一术语的一部分或独立地使用，均指式-O-烷基的基团。术语“C_{i-j}烷氧基”意指烷氧基的烷基部分具有i至j个碳原子。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。“C_{1-12}烷氧基”的实例为甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0297] 如本文所用，术语“C_{i-j}烷基-OH”是指式“-C_{1-12}烷基-OH”的基团，其中所述基团的烷基部分具有i至j个碳原子，并且一个或多个羟基可键联到烷基部分中的任何碳原子。在一些实施方式中，“C_{i-j}烷基-OH”具有一个羟基。“C_{1-12}烷基-OH”的实例为羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基和1-羟异丙基。

[0298] 如本文所用，术语“C_{i-j}卤烷基”是指卤素取代的(单取代或多取代的)C_{i-j}烷基。“C_{1-12}卤烷基”的实例为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氯乙基和溴异丙基。“二氟乙基”的实例为1,1-二氟乙基。“三氟乙基”的实例为2,2,2-三氟乙基和1,2,2-三氟乙基。

[0299] “C_{i-j}卤烷氧基”的实例为氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。“三氟乙氧基”的实例为2,2,2-三氟乙氧基和1,2,2-三氟乙氧基。

[0300] “N-(C_{1-12}烷基)氨基”的实例为甲氨基和乙氨基。

[0301] “N-(C_{1-12}卤烷基)氨基”的实例为氟甲氨基、二氟甲氨基、三氟甲氨基、2-氯乙氨基和1-溴异丙氨基。

[0302] 如本文所用，术语“C_{i-j}烷酰基”是指C_{i-j}烷基羰基。“C_{1-12}烷酰基”的实例为丙酰基和乙酰基。

[0303] “C_{1-12}烷酰氨基”的实例为甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。

[0304] “C_{1-12}烷酰氧基”的实例为乙酰氧基。

[0305] “C_{1-12}烷氧基羰基”的实例为甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0306] 如本文所用，术语“氨甲酰基”是指氨基羰基。“N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基”的实例为甲氨基羰基和乙氨基羰基。“N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基”的实例为二甲氨基羰基和甲基乙氨

基羰基。

[0307] “N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基”的实例为二-(N-甲基)氨基、二-(N-乙基)氨基和N-乙基-N-甲氨基。

[0308] 如本文所用,术语“碳环基”无论作为另一术语的一部分或独立地使用,均指任何环,包括单环或多环的环(例如具有2或3个稠环、桥环或螺环),其中所有环原子为碳并且含有至少三个成环碳原子。在一些实施方式中,碳环基可含有3到12个成环碳原子(即3-12元碳原子)、3到10个成环碳原子、3到9个成环碳原子或4到8个成环碳原子。碳环基可为饱和、部分不饱和或完全不饱和的。在一些实施方式中,碳环基可为饱和环状烷基。在一些实施方式中,碳环基可为在其环系统中含有至少一个双键的不饱和环状烷基。在一些实施方式中,不饱和碳环基可含有一个或多个芳环。在一些实施方式中,饱和或不饱和碳环基的一个或多个成环-CH_2-基团可经-C(O)-基团置换。

[0309] 在一些实施方式中,碳环基为单环烷基。在一些实施方式中,碳环基为饱和单环烷基。单环饱和或不饱和碳环基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基等。

[0310] 如本文所用,术语“螺环”是指两个环通过一个单一共同原子连接的环系统;术语“稠环”是指两个环共用两个相邻原子的环系统;并且术语“桥环”是指两个环共用三个或更多个原子的环系统。

[0311] 3-12、3-10或5-6“元饱和或不饱和碳环基”为分别具有3到12、3到10或5到6个成环碳原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或多环的环系统,其中一个或多个成环-CH_2-基团可任选地经-C(O)-基团置换。

[0312] “3-12元饱和或不饱和碳环基”的实例为C_{3-4}环烷基、环己基、环己烯基、环戊基、苯基、萘基和双环[1.1.1]戊烷-1-基。“C_{3-4}环烷基”的实例为环丙基和环丁基。“5-6元饱和或不饱和碳环基”的实例为环戊基和苯基。

[0313] 如本文所用,术语“杂环基”是指这样的碳环基,其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子经杂原子置换,所述杂原子包括但不限于O、S、N、P等。在一些实施方式中,杂环基为饱和杂环基。在一些实施方式中,杂环基为在环系统中具有一个或多个双键的不饱和杂环基。在一些实施方式中,杂环基为部分不饱和杂环基。在一些实施方式中,杂环基为完全不饱和杂环基。在一些实施方式中,不饱和杂环基可含有一个或多个芳环。在一些实施方式中,杂环基的一个或多个成环-CH_2-基团可任选地经-C(O)-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-基团置换。在一些实施方式中,杂环基在其环系统中含有硫,所述成环硫原子可任选地氧化以形成S-氧化物。在一些实施方式中,杂环基经由其成环碳键联到化合物的其它部分。在一些实施方式中,杂环基经由其成环氮键联到化合物的其它部分。

[0314] 在一些实施方式中,3-12元饱和或不饱和单环或多环杂环基,其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子。

[0315] 3-12、3-10或5-6“元饱和或不饱和杂环基”为分别具有3到12、3到10或5到6个成环原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或多环的环(例如具有2或3个稠环、桥环或螺环),其至少一个成环原子选自氮、硫或氧,除非另外规定,否则其可经由其成环碳或氮键联到化合物的其它部分,其中饱和或不饱和杂环基的一个或多个成环-CH_2-基团可经-C(O)-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-基团置换,并且其中当杂环基在其环系统中含有硫时,所述环

硫原子可任选地氧化以形成S-氧化物。

[0316] 示范性单环杂环基包括但不限于氧杂环丁烷基、1,1-二氧代硫杂环丁烷基吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、吡嗪酮基(pyrazinonyl)、哒嗪酮基(pyridazonyl)、三嗪酮基(triazinonyl)等。

[0317] 螺杂环基的实例包括但不限于螺吡喃基、螺恶嗪基等。稠合杂环基的实例包括但不限于苯基稠环或吡啶基稠环,如喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹嗪基、喹唑啉基、氮杂吲哚嗪基、喋啶基、色烯基、异色烯基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、咔唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、啡啶基、咪唑[1,2-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[4,3-a]吡啶基等。桥杂环基的实例包括但不限于吗啡烷基(morphanyl)、六亚甲基四胺基、8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷、1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等。

[0318] 除非另外说明,否则本公开的“化合物”意图涵盖所描绘的结构的所有立体异构体、几何异构体和互变异构体。

[0319] 术语“立体异构体”是指不对称化合物(例如具有一个或多个不对称取代的碳原子或“不对称中心”的化合物)的各种立体异构构型(例如对映异构体、非对映异构体和外消旋体)中的任一种。含有不对称中心的本公开化合物可以具有光学活性(对映异构体或非对映异构体)或不具有光学活性(外消旋)的形式分离。术语“对映异构体”包括不互为可重叠的镜像的立体异构体对。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋混合物”。术语“非对映异构体(diastereomer或diastereoisomer)”包括具有至少两个不对称原子但不互为镜像的立体异构体。含有一个或多个不对称中心的某些化合物可产生对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式,其可根据卡恩-英格尔-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)R-S系统,在各不对称中心处关于绝对构型定义为(R)-或(S)-。绝对构型未知的拆分的化合物可在不对称中心处使用术语“或”指示。关于如何自外消旋混合物制备光学活性形式的方法是所属领域中已知的,如通过HPLC拆分或立体选择性合成。

[0320] 术语“几何异构体”或“顺式和反式异构体”是指具有相同式但其官能团在三维空间中旋转至不同取向的化合物。

[0321] 术语“互变异构体”包括处于具有相同式和总电荷的化合物的异构质子化状态的质子转移互变异构体。质子转移互变异构体的实例包括但不限于酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对,以及其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环状形式,例如1H-咪唑和3H-咪唑,1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑,1H-异吲哚和2H-异吲哚,以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构体可处于平衡状态或通过适当取代而空间锁定成一种形式。除非另外规定,否则通过名称或结构识别为一种特定互变异构形式的本公开化合物意图包括其它互变异构形式。

[0322] 本公开的“化合物”还意图涵盖化合物中原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但原子量不同的原子。例如,除非另外规定,否则本公开“化合物”中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘意图还包括其同位素,如但不限于^{1}H、^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{12}C、^{13}C、^{14}C、^{14}N、^{15}N、^{16}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{32}S、^{33}S、^{34}S、^{36}S、^{17}F、^{19}F、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{127}I和^{131}I。在一些实施方式中,氢包括氕、氘和氚。在一些实施方式中,术语“经氘取代”或“氘取代的”用氘置

换化学基团中的另一种氢的同位素(例如氘)。在一些实施方式中,碳包括^{12}C和^{13}C。在一些实施方式中,本公开的“化合物”仅涵盖化合物中氢的同位素。在一些实施方式中,本公开的“化合物”仅涵盖呈天然丰度的原子的同位素。

[0323] 还应理解,本公开的“化合物”可以溶剂化形式以及非溶剂化形式,例如水合形式、固体形式存在,并且本公开意图涵盖所有此类溶剂化形式和非溶剂化形式。

[0324] 还应理解,本公开的“化合物”可以药学上可接受的盐形式存在。

[0325] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触,而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。在一些实施方式中,药学上可接受的化合物、材料、组合物和/或剂型是指被管理机构(如美国食品药品监督管理局(U.S.Food and Drug Administration)、中国食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration)或欧洲药品管理局(European Medicines Agency))批准或公认药典(如美国药典(U.S.Pharmacopoeia)、中国药典(China Pharmacopoeia)或欧洲药典(European Pharmacopoeia))中所列的可用于动物且特别是人类的那些。

[0326] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有酸性部分(例如羧基等)或碱部分(例如胺、碱金属等)转化为其盐形式而加以修饰。在许多情况下,本公开化合物能够因氨基和/或羧基或其类似基团的存在而形成酸和/或碱盐。药学上可接受的盐为保留母体化合物的生物有效性和特性,通常不会在生物学上或其它方面不合需要的酸和/或碱盐。合适的本公开化合物的药学上可接受的盐包括例如酸加成盐,其可衍生自例如无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)或有机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、顺丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、苯均三酸、柠檬酸、乳酸、苯乙酸、苯甲酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘二磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、水杨酸、磺基水杨酸等)。在一些实施方式中,本公开化合物的药学上可接受的盐为甲酸盐。在一些实施方式中,本公开化合物的药学上可接受的盐为TFA盐。

[0327] 合适的本公开化合物的药学上可接受的盐还包括例如碱加成盐,其可衍生自例如无机碱(例如来自周期表的第I至XII栏的金属,如钙、镁、铁、银、锌、铜等的钠、钾、铵盐和氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐)或有机碱(例如伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺、碱性离子交换树脂等)。某些有机胺包括但不限于异丙胺、苯乍生(benzathine)、胆酸盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪以及缓血酸胺。所属领域的技术人员应理解,除了实例中所示以外,添加用于形成其他酸/碱加成盐的酸或碱也是可能的。其它合适盐的列表可见于例如《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第20版,马克出版公司(Mack Publishing Company),宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,Pa.),(1985);以及Stahl和Wermuth的《药用盐手册:特性、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)》(德国魏因海姆的Wiley-VCH(Wiley-VCH,Weinheim,Germany),2002)中。在一些实施方式中,合适的本公开化合物的药学上可接受的盐为无机碱盐。

[0328] 本公开还包括本公开化合物的活性中间物、活性代谢物和前药。如本文所用,“活性中间物”是指合成过程中的中间化合物,其展现与最终合成的化合物相同或基本上相同的生物活性。

[0329] 如本文所用,“活性代谢物”是指通过在动物或人体内代谢或生物转化产生的本公开化合物或其盐或前药的分解或最终产物,其展现与指定化合物相同或基本上相同的生物活性。此类代谢物可由例如所给予的化合物或盐或前药氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯化、酶裂解等产生。

[0330] 如本文所用,“前药”是指当给予动物或人类个体时释放活性母体药物的任何化合物或缀合物。前药可通过以这样一种方式修饰化合物中存在的官能团而制备,所述方式使得所述修饰在常规操作中或在体内可从母体化合物裂解。前药包括这样的化合物,其中羟基、氨基、硫氢基或羧基键结到任何基团,当将其给予哺乳动物个体时可裂解以分别形成游离的羟基、氨基、硫氢基或羧基。前药的实例包括但不限于本公开化合物中醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。前药的制备和使用论述于T.Higuchi和V.Stella,“作为新型递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,《美国化学会会议论文集(A.C.S.Symposium Series)》第14卷,以及《药物设计中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,Edward B.Roche编,美国药剂师协会和培格曼出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1987,二者特此以全文引用的方式并入。

[0331] 合成方法

[0332] 本文提供的化合物,包括其药学上可接受的盐的合成说明于实施例中的合成方案中。本文提供的化合物可使用任何已知的有机合成技术制备并且可根据多种可能的合成途径中的任一种合成,且因此,这些方案只是说明性的并且不打算限制可用于制备本文提供的化合物的其它可能的方法。此外,所述方案中的步骤是为了更好地说明且可在适当时改变。出于研究和可能提交给管理机构的目的而合成了实施例中的所述化合物的具体实施方式。

[0333] 用于制备本公开化合物的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可在反应进行的温度下,例如可在溶剂的凝固温度到溶剂的沸腾温度范围内的温度下,基本上不与起始物质(反应物)、中间物或产物反应。指定反应可在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,用于特定反应步骤的合适溶剂可由所属领域的技术人员选择。

[0334] 本公开化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对于保护和脱保护的需求,以及适当保护基的选择可以由所属领域的技术人员容易地确定。保护基的化学性质可见于例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,威利父子公司(Wiley&Sons,Inc.),纽约(1999),其以全文引用的方式并入本文中。

[0335] 反应可根据所属领域中已知的任何合适方法监测。例如,可通过光谱手段,如核磁共振谱(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱(IR)、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱,或通过层析法,如高效液相层析(HPLC)、液相层析-质谱(LCMS)或薄层层析(TLC)来监测产物形成。所属领域的技术人员可通过多种方法,包括高效液相层析(HPLC)(“制备型LC-MS纯化:改进的化合物特异性方法优化(Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization)”,Karl F.Blom,Brian Glass,Richard Sparks,Andrew P.Combs,《组合化学杂志(J.Combi.Chem.)》,2004,6(6),874-883,其以全文引用的方式并入本文中)

和正相二氧化硅层析来纯化化合物。

[0336] 实施例中的化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和液相层析-质谱(LC-MS)来表征。NMR化学位移(δ)是以10^{-6}(ppm)为单位给出。^{1}H-NMR谱是在Bruker AVANCE NMR(300MHz或400MHz)谱仪上使用ICON-NMR(在TopSpin程序控制下),使用四甲基硅烷作为内标在二甲亚砜-d_6(DMSO-d_6)或$CDCl_3$或CD_3OD或D_2O或丙酮_d_6或CD_3CN(来自伊诺凯(Innochem)或西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)或剑桥同位素实验室公司(Cambridge Isotope Lab.,Inc.))中记录的。

[0337] 使用具有电喷雾源的Shimadzu 2020质谱仪在正离子和负离子模式下进行MS量测。

[0338] 高效液相层析(HPLC)测量是在Shimadzu LC-20AD系统或Shimadzu LC-20ADXR系统或Shimadzu LC-30AD系统上,使用匀浆填装(Shim-pack)XR-ODS C18柱(3.0*50mm,2.2μm),或Ascentis Express C18柱(2.1*50mm,2.7μm),或Agilent Poroshell HPH-C18柱(3.0*50mm,2.7μm)进行。

[0339] 使用国药化学试剂北京有限公司(Sinopharm Chemical Reagent Beijing Co.,Ltd.)和信诺化学(Xinnuo Chemical)硅胶板进行薄层层析。用于薄层层析(TLC)的硅胶板呈175-225μm。通过TLC分离和纯化产物所使用的硅胶板呈1.0mm。

[0340] 纯化层析柱使用硅胶作为载体(100～200、200～300或300～400目,由乳山市上邦新材料有限公司(Rushanshi Shangbang Xincailiao Co.,Ltd.)或乳山太阳干燥剂有限公司(Rushan Taiyang Desiccant Co.,Ltd.etc.)等制造),或Agela Technologies快速系统中的快速柱(反相C18柱20-45μm,由艾杰尔科技公司(Agela Technologies)制造)。层析柱的大小根据化合物的量进行调整。

[0341] 本公开的已知起始物质可通过使用或根据所属领域中已知的方法合成,或可购自阿法埃莎(Alfa Aesar)、梯希爱(TCI)、西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)、书亚医药(Bepharm)、毕得医药科技(Bide pharmatech)、药石(PharmaBlock)、Enamine、伊诺凯和杰达维医药科技(JW&Y PharmLab)等。

[0342] 除非另外规定,否则反应全部在氩气或氮气气氛下进行。氩气或氮气气氛是指,反应烧瓶被连接至体积为约1L的氩气或氮气球。氢化通常是在压力下进行。除非另外规定,否则实例中的反应温度为环境温度,其为10℃～30℃。

[0343] 通过TLC或/和LC-MS监测反应进展。用于反应的洗脱剂系统包括二氯甲烷-甲醇系统和石油醚-乙酸乙酯系统。溶剂的体积比根据化合物的不同极性进行调整。

[0344] 用于纯化化合物的柱层析的洗脱系统以及TLC的洗脱剂系统包括二氯甲烷-甲醇系统和石油醚-乙酸乙酯系统。溶剂的体积比根据化合物的不同极性进行调整。可添加少量碱性或酸性试剂(0.1%～1%),如甲酸、或乙酸、或TFA、或氨以进行调整。

[0345] 在本文提供的化合物的合成中使用的化学物质的缩写列于下:

[0346]

AcOH	乙酸
AcOK	乙酸钾
BnSH	苯甲硫醇
Br_2	溴气
BSA	N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺
CH_3CN	乙腈
$ClCH_2CH_2Cl$	1,2-二氯乙烷
Cs_2CO_3	碳酸铯
$Cu(OAc)_2$	乙酸铜
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dtbpf	1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
ICl	一氯化碘

[0347]

K_2CO_3	碳酸钾
K_3PO_4	磷酸三钾
KF	氟化钾
LiCl	氯化锂
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
Na_2CO_3	碳酸钠
NaCl	氯化钠
NaOH	氢氧化钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
n-BuOH	丁醇
NH_2NH_2-H_2O	水合肼
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基吡咯烷酮
Pd(amphos)Cl_2	双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯钯(II)
Pd(dppf)Cl_2	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
Pd(PPh_3)$_4$	四(三苯基膦)钯
PE	石油醚
$POCl_3$	三氯氧磷
T_3P	1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环已烷,2,4,6-三丙基-, 2,4,6-三氧化物
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
$ZnCl_2$	氯化锌

[0348] 药物组合物

[0349] 本公开提供药物组合物,其包含至少一种本公开化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,药物组合物包含超过一种本公开化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,药物组合物包含一种或多种本公开化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0350] 一般来说,药学上可接受的载体为所属领域中的常规药用载体,其可以药学领域中众所周知的方式制备。在一些实施方式中,本公开化合物或其药学上可接受的盐可与药学上可接受的载体掺合以制备药物组合物。

[0351] 药物组合物的形式取决于多种标准，包括但不限于给药途径、疾病程度或待给予的剂量。所述药物组合物可调配成经口、经鼻、经直肠、经皮、静脉内或肌肉内给予。根据所需的给药途径，所述药物组合物可调配成片剂、胶囊、丸剂、散剂、粒剂、药囊、扁囊剂、口含锭、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或在液体介质中)、喷雾剂、软膏、糊浆、乳膏、洗剂、凝胶、贴片、吸入剂或栓剂形式。

[0352] 在某些实施方式中，药物组合物包含约1mg到约1000mg本公开化合物，或其药学上可接受的盐。

[0353] 在一些实施方式中，药物组合物包含一种或多种本公开化合物或其药学上可接受的盐作为第一活性成分，并且进一步包含第二活性成分。第二活性成分可为所属领域中已知的任何免疫调节剂或抗肿瘤剂，包括但不限于化学治疗剂、免疫治疗剂、细胞信号转导抑制剂、细胞信号转导抑制剂、烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗激素剂等。此类免疫调节剂或抗肿瘤剂的实例为铂类化学治疗剂(例如，顺铂(DDP)、卡铂(CBP)、硫酸根合-1,2-二氨基环己烷铂(SHP)、奈达铂(Nedaplatin)、奥沙利铂(OXA)、乐铂(Laboplatin))、多西他赛(Docetaxel)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、多柔比星(Doxorubicin)、依托泊苷(Etoposide)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、CTLA-4抑制剂、抗CTLA-4抗体、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、抗PD-1/PD-L1抗体、CD39抑制剂、抗CD39抗体、CD73抑制剂、抗CD73抗体、CCR2抑制剂、抗CCR2抗体、EGFR抑制剂、CDK4/6抑制剂、MELK抑制剂、OX40激动剂、抗雄激素抑制剂、IgG4同型抗体、酪氨酸激酶抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂、Hsp90抑制剂、FGFR抑制剂、mTOR抑制剂、芳香酶抑制剂、VEGF抑制剂、LHRH拮抗剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、极光激酶抑制剂、MEK抑制剂、HDAC抑制剂、BET抑制剂、PIK3CA抑制剂、蛋白酶体抑制剂、其它SERD、法呢基转移酶抑制剂、VEGF-A抗体、ErbB3(Her3)抗体、蛋白酶体抑制剂、蛋白激酶Cβ抑制剂、抗IGF-1R抗体、抗HER2抗体、SERM、IGF抑制剂、抗IgG抗体等。用于治疗癌症或肿瘤的抗肿瘤剂的代表性实例可包括但不限于顺铂、卡铂、SHP、奈达铂、奥沙利铂、乐铂、多西他赛、太平洋紫杉醇、多柔比星、依托泊苷、米托蒽醌、长春新碱、长春碱、吉西他滨(gemcitabine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥(chlormabucil)、卡莫司汀(carmustine)、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、放线菌素、表柔比星(epirubicin)、蒽环霉素、博莱霉素、丝裂霉素-C、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、替尼泊甙(teniposide)白介素、干扰素、曲美单抗(tremelimumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐单抗(durvalumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、IPH 52、IPH 53、CPI-006、普洛利单抗(plozalizumab)、MLN1202、西妥昔单抗(cetuximab)、拉帕替尼(lapatinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、来那替尼(neratinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、阿多-曲妥珠单抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、MCLA-128、阿那曲唑(anastrazole)、雷诺昔酚(raloxifene)、G1T38、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、伏立诺他(vorinostat)、恩替诺特(entinostat)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、贝伐单抗(bevacizumab)、兰比珠单抗(ranibizumab)、哌加他尼(pegaptanib)、西地尼布(cediranib)、达沙替尼(dasatinib)、GDC-0980、吉达昔布(gedatolisib)、阿普昔布(alpelisib)、BKM120、考帕昔布(copanlisib)、AZD8835、GDC-0941、塔瑟昔布(taselisib)、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、萨帕塞

替(sapanisertib)、AZD5363、MK2206、帕尼单抗(panitumumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、索拉非尼(sorafenib)、帕博希布(palbociclib)、玻玛西林(abemaciclib)、瑞博西林(ribociclib)、克唑替尼(crizotinib)、多韦替尼(dovitinib)、酪氨酸蛋白激酶抑制剂、阿扎胞苷(azacitidine)、CC-486、HSP90加利特皮(HSP90 ganetespib)、Debio 1347、伊达替尼(erdafitinib)、维瑟塞替(vitusertib)、阿立塞替(alisertib)、司美替尼(selumetinib)、G-5829、GSK525762、MLN9708、GDC-0810、AFP464、替吡法尼(tipifarnib)、塞利班单抗(seribantumab)、硼替佐米(bortezomib)、恩扎妥林(enzastaurin)、AVE1642、森吐珠单抗(xentuzumab)、达罗吐珠单抗(dalotuzumab)、AMG479等。

[0354] 下文中所定义的腺苷受体相关疾病的治疗可以单独疗法形式施加,或除了本发明化合物之外,还可涉及常规手术或放射疗法或化学疗法或免疫疗法。此类化学疗法可包括以下化学治疗剂中的一种或多种:顺铂(DDP)、卡铂(CBP)、硫酸根合-1,2-二氨基环己烷铂(SHP)、奈达铂、奥沙利铂(OXA)、乐铂、多西他赛、太平洋紫杉醇、多柔比星、依托泊苷或米托蒽醌。此类免疫治疗剂可包括以下抗肿瘤剂中的一种或多种:(i)抗CTLA-4抗体;(ii)抗PD-1抗体;(iii)抗PD-L1抗体;(iv)抗CD73抗体;(v)抗CD39抗体;或(vi)抗CCR2抗体。

[0355] 确切地说,抗CTLA-4抗体为曲美单抗(如US 6,682,736中所公开)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗CTLA-4抗体为伊匹单抗(由百时美施贵宝(Bristol Myers Squib)以YERVOY®市售)。

[0356] 确切地说,抗PD-L1抗体为如US 20130034559中所公开的抗体(医学免疫(MedImmune))。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-L1抗体为如US 2010/0203056所公开的抗体(基因泰克(Genentech)/罗氏(Roche))。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-L1抗体为如US 20090055944所公开的抗体(Medarex)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-L1抗体为如US 20130323249所公开的抗体(索伦托医疗公司(Sorrento Therapeutics))。

[0357] 确切地说,抗PD-1抗体为MRK-3475(默克(Merck))。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为纳武单抗或如WO 2006/121168或US 8,008,449中所公开的抗PD-1抗体(Medarex)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如WO2009/101611中所公开的抗体(CureTech)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如WO2012/145493中所公开的抗体(Amplimmune)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如US 7,488,802中所公开的抗体(惠氏(Wyeth)/医学免疫)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如US 20130280275中所公开的抗体(德克萨斯大学(Univ.of Texas)董事会)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如WO 99/42585(Agonox)、WO 95/12673和WO 95/21915中所公开的抗体。

[0358] 确切地说,抗CD39抗体为IPH52(Innate Pharmaceuticals)。

[0359] 确切地说,抗CD73抗体为CPI-006(Corvus Pharmaceuticals)或IPH53(Innate Pharmaceuticals)。

[0360] 确切地说,抗CCR2抗体为普洛利单抗(武田制药国际公司(Takeda Pharmaceuticals International Co.))或MLN1202(千年制药(Millennium Pharmaceuticals))。

[0361] 根据本发明的这一方面，提供适用于治疗腺苷受体相关疾病，尤其癌症的组合，其包含如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐；以及上文所列的化学治疗剂中的任何一种或多种和/或上文(i)-(vi)下所列的免疫治疗剂中的任何一种或多种。

[0362] 举例来说，本公开化合物可与抗PD1/PD-L1抗体组合提供。在一些特定实施方式中，本公开化合物可与抗PD1/PD-L1抗体组合并且进一步与抗CTLA-4、CD38、CD73或CCR2抗体组合提供。

[0363] 根据本公开的这一方面，提供适用于治疗癌症的组合，其包含如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐；以及上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂中的任一种。

[0364] 因此，在本公开的另一方面，提供一种与选自上文所列的免疫调节剂或化学治疗剂的免疫调节剂或化学治疗剂组合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0365] 在本文中，当使用术语“组合”时，应理解，这一术语是指同时、分开或依序给药。在一些实施方式中，“组合”是指同时给药。在本公开的另一方面，“组合”是指分开给药。在本公开的另一方面，“组合”是指依序给药。当依续或分开给药时，给予第二组分的延迟不应使得失去所述组合的有益作用。

[0366] 根据本公开的另一方面，提供一种药物组合物，其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合，与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0367] 根据本公开的另一方面，提供一种供用于产生免疫调节或抗癌作用的药物组合物，其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合，与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0368] 根据本公开的另一方面，提供一种供用于治疗NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌(等)的药物组合物，其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合，与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0369] 根据本公开的另一方面，提供一种试剂盒，其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0370] 根据本公开的另一方面，提供一种试剂盒，其包含：

[0371] a)呈第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐；

[0372] b)呈第二单位剂型的选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂；和

[0373] c)用于容纳第一和第二剂型的容器。

[0374] 除了用于治疗药物以外，式(I)化合物或其药学上可接受的盐还适用作体外和体内测试系统的开发和标准化中的药理学工具，所述测试系统用于评估腺苷受体在如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠等实验动物中的活性或表达，作为探求新型治疗剂的一部分。

[0375] 在以上其它药物组合物、过程、方法、用途和药剂制造特征中，本文所述的本公开化合物的替代和优选实施方式也适用。

[0376] 治疗方法

[0377] 本公开提供一种通过向受试者给予治疗有效量的一种或多种化合物、其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物来治疗与腺苷受体(包括例如A1、A2a和/或A2b，确切地说，A2a)相关的疾病的方法。

[0378] 如本文所用，术语“与腺苷受体相关的疾病”或“AR相关疾病”是指其发作或罹患或

这两者均与AR(包括例如A1、A2a和/或A2b,尤其A2a)的基因组变化、表达、过表达、降解或活性相关(视具体情况而定)的疾病。实例包括但不限于发炎性病症、癌症、帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、ADA-SCID、急性心脏衰竭(AHF)和慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘和其它疾病。在某些实施方式中,AR相关疾病是指将通过抑制腺苷受体的作用来治疗的疾病。

[0379] 在一些实施方式中,AR相关疾病为癌症,优选表达AR的癌症或过表达AR的癌症。“表达AR的癌症”为涉及具有存在于其细胞表面的AR蛋白(如A2a、A1和/或A2b)的癌细胞或肿瘤细胞的癌症。“过表达AR的癌症”为与相同组织类型的非癌性细胞相比,在癌症或肿瘤细胞的细胞表面具有显著更高水平的AR蛋白(如A2a、A1和/或A2b)的癌症。这种过表达可能是由基因扩增或增加的转录或翻译引起的。通过评估细胞表面上存在的AR蛋白水平的增加(例如通过免疫组织化学分析;IHC),可在诊断或预后分析中测定腺苷受体表达或过表达。替代地或另外,可测量细胞中编码AR的核酸的水平,例如通过荧光原位杂交(FISH;参见1998年10月公布的WO98/45479)、DNA印迹或聚合酶链反应(PCR)技术,如实时定量PCR(RT-PCR)(方法(Methods)132:73-80(1990))。除了上述分析之外,所属领域的技术人员可使用各种体内分析。例如,可将患者体内的细胞暴露于抗体,所述抗体任选地用可检测标记(例如放射性同位素)标记,并且可评估抗体与患者细胞的结合,例如,通过外部扫描放射性或通过分析从先前暴露于抗体的患者取得的活组织检查。

[0380] 确切地说,癌症包括不限于肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、肺腺癌、大细胞肺癌、鳞状细胞肺癌)、肾细胞癌(RCC)、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、骨癌、子宫癌、结肠癌、白血病、成胶质细胞瘤、黑素瘤、软骨肉瘤、脑癌、胆管癌、骨肉瘤、淋巴瘤、腺瘤、骨髓瘤、肝细胞癌、肾上腺皮质癌、胰腺癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌、食道癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、间皮瘤、成神经细胞瘤、甲状腺癌、头颈癌、食道癌、眼癌、鼻咽癌或口腔癌。在一些实施方式中,癌症为NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌。除非另外规定,否则如本文中提到的癌症可处于任何分期。在一些实施方式中,癌症为早期癌症。在一些实施方式中,癌症为局部晚期癌症。在一些实施方式中,癌症为局部晚期和/或转移癌。在一些实施方式中,癌症为浸润性癌症。在一些实施方式中,癌症为对现有疗法具有抗性的癌症。

[0381] 在一些实施方式中,本公开化合物或其药学上可接受的盐具有治疗癌症(例如,NSCLC、RCC、前列腺癌、乳癌)的效能。此外,本公开化合物或其药学上可接受的盐也可适用于治疗其它腺苷受体相关疾病,例如帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、ADA-SCID、AHF和慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘。

[0382] 如本文所用,术语“治疗(treatment/treat)”是指逆转、减轻如本文所述的疾病或病症或其一种或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施方式中,治疗可在已出现一种或多种症状之后进行。在其它实施方式中,治疗可在不存在症状的情况下进行。举例来说,治疗可在症状发作之前对易感个体进行(例如根据症状病史和/或根据遗传学或其它易感性因素)。治疗还可在症状已消退之后继续,例如为了预防或延迟其复发。

[0383] 如本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量将取决于所属领域中已知的各种因素,如体重、年龄、既往病史、当前药物、个体的健康状态和交叉反应、过敏、敏感和不良副作用的可能性,以及给药途径和疾病发展程度。如由这些和其它情况或要求

所指示,所属领域的技术人员(例如医生或兽医)可按比例减少或增加剂量。

[0384] 化合物用途

[0385] 在某些实施方式中,本公开提供本公开的化合物其药学上可接受的盐或药物组合物在制造用于治疗AR相关疾病的药剂中的用途。示范性AR相关疾病包括但不限于癌症(例如NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌)和其它疾病。

[0386] 在此类情形中,本公开还提供一种筛选患者的方法,所述患者适合于用单独或与其它成分(例如第二活性成分,例如抗肿瘤剂)组合的本公开的化合物或药物组合物治疗。所述方法包括对来自患者的肿瘤样品进行测序并检测AR的积聚或活化。

[0387] 根据本公开的另一方面,因此提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐用作药剂。

[0388] 根据本公开的另一方面,提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于调节如人类的温血动物中的腺苷受体的药剂中的用途。

[0389] 当与腺苷受体结合使用时,术语“调节(modulate/modulating/modulation)”是指改变腺苷受体的表达、减少和/或活性的作用或结果。

[0390] 根据本公开的另一方面,提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗如人类的温血动物中的AR相关疾病的药剂中的用途。

[0391] 根据本公开的这一方面,提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于在如人类的温血动物中产生抗癌作用的药剂中的用途。

[0392] 根据本公开的另一特征,提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌的药剂中的用途。

[0393] 根据本公开的另一特征,提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗乳癌的药剂中的用途。

[0394] 根据本公开的这一方面的另一特征,提供一种调节需要此类治疗的如人类的温血动物中的腺苷受体的方法,其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0395] 根据本公开的这一方面的另一特征,提供一种治疗需要此类治疗的如人类的温血动物中的AR相关疾病的方法,其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0396] 根据本公开的这一方面的另一特征,提供一种用于在需要此类治疗的如人类的温血动物中产生抗癌作用的方法,其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0397] 根据本公开的这一方面的另一特征,提供一种在需要此类治疗的如人类的温血动物中产生抗癌作用的方法,其包含(1)确定温血动物是否患有表达AR的癌症,和(2)如果患有的话,那么向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0398] 根据本公开的这一方面的另外特征,提供一种治疗需要此类治疗的如人类的温血动物中的NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌的方法,其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0399] 根据本公开的另一方面,提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接

受的盐，其用于调节如人类的温血动物中的AR。

[0400] 根据本公开的另一方面，提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗如人类的温血动物中的AR相关疾病。

[0401] 根据本公开的这一方面，提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于在如人类的温血动物中产生抗癌作用。

[0402] 根据本公开的另一特征，提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌。

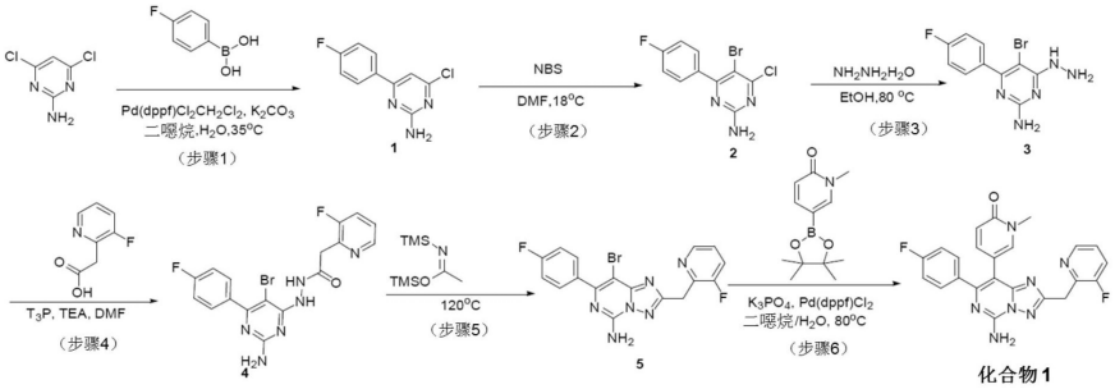
[0403] 实施例

[0404] 以下进一步阐明本公开的通用方法。本公开化合物可通过所属领域中已知的方法制备。以下说明本公开的优选化合物的具体制备方法。然而，这些决不限制本公开化合物的制备方法。

[0405] 实施例1.

[0406] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物1)的制备

[0407] 方案1

[0408] 

[0409] 步骤1. 4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺

[0410] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的2L圆底烧瓶中放置4,6-二氯嘧啶-2-胺(30g，182.9mmol，1当量)、(4-氟苯基)硼酸(25.6g，182.9mmol，1.00当量)、K_2CO_3(50.8g，367.7mmol，2.0当量)、Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(14.9g，18.3mmol，0.10当量)、1,4-二噁烷(1000mL)、H_2O(140mL)。将所得溶液在35℃下搅拌5小时。去除溶剂并用500mL水稀释所得溶液。用3×500mL乙酸乙酯萃取所得溶液并且合并有机层。用2×800mL饱和NaCl洗涤所得溶液并合并有机层，并经无水硫酸钠干燥。从比率为10:1的DCM:MeOH中再结晶粗产物。由此产生30g(60.86%)呈棕色固体状的4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$=224.0。^1H NMR:(300MHz，氯仿-d)δ7.03(1H,s)，7.22-7.10(2H,m)，8.03-7.93(2H,m)。

[0411] 步骤2. 5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺

[0412] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的2L圆底烧瓶中放置DMF(1200mL，15506.1mmol，76.2当量)、4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(45.5g，203.5mmol，1当量)、NBS(43.5g，244.4mmol，1.2当量)。将所得溶液在18℃下搅拌5小时。随后通过添加1000mL水来淬灭反应。过滤反应并合并滤饼。由此产生31.5g(46.1%)呈灰色固体状的5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺。LCMS:m/z(ESI)，M^+=304.0。^1H NMR:(300MHz，甲醇-d_4)δ7.26-7.11(2H,m)，7.69(2H,ddd)。

[0413] 步骤3. 5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺

[0414] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的1L圆底烧瓶中放置EtOH(500mL,8606.8mmol,82.7当量)、5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(31.5g,104.1mmol,1当量)、水合肼(15.6mL,321.0mmol,3.1当量)。将所得溶液在75℃下在油浴中搅拌5小时。通过过滤收集固体。用MTBE将固体制成浆液并通过过滤收集。由此产生28g(88.40%)呈灰色固体状的5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺。LCMS:m/z(ESI),M^+=298.0。^{1}H NMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ7.24-7.11(2H,m),7.63-7.50(2H,m)。

[0415] 步骤4.N'-(2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼

[0416] 在室温下在氮气气氛下将5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(20g,67.1mmol,1当量)、T3P(42.7g,134.2mmol,2当量)、TEA(20.4g,201.3mmol,3当量)和5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(20g,67.1mmol,1当量)于DMF(300mL)中的混合物搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物调整至pH 9。用水(250mL)稀释所得混合物。通过过滤收集沉淀固体并用PE洗涤,得到呈白色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(16.3g,55.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=435.1。

[0417] 步骤5. 8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

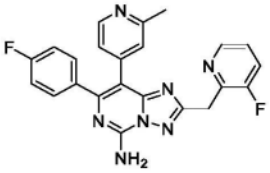
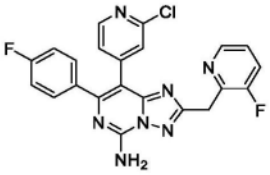
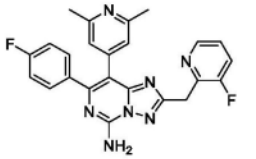
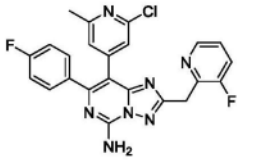
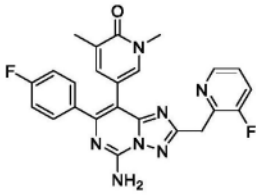
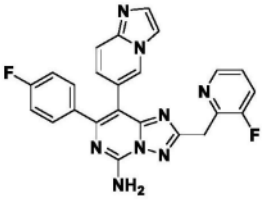
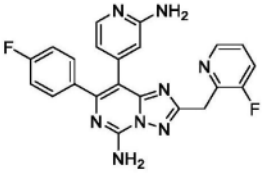
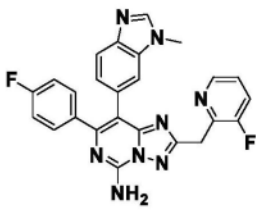
[0418] 在室温下在40ml容器中添加N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(1.0g,2.5mmol,1当量)和(E)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(5.0mL,24.6mmol,10.0当量),在120℃下搅拌2小时,冷却到室温,添加甲醇(5.0ml),加以浓缩,用i-Pr-O-甲醚/甲醇(10/1)洗涤,得到呈灰白色固体状的8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(850mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=417.1。

[0419] 步骤6. 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物1)的制备

[0420] 在80℃下在10mL密封试管中添加8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(120mg,0.29mmol,1当量)、6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-2,4-二烯-1-酮(134.7mg,0.58mmol,2当量)、K_3PO_4(122.1mg,0.58mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(23.5mg,0.03mmol,0.1当量)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液持续2小时。可通过LCMS来检测所需产物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05% NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内25% B到34%B;254/220nm;室温:6.25分钟)来纯化粗产物(80mg),得到呈白色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物1)(20mg,15.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=446。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ3.57(3H,s),4.50(2H,d),6.43(1H,d),7.04-7.15(2H,m),7.19(1H,dd),7.42(1H,dt),7.51-7.61(2H,m),7.66(1H,ddd),7.80(1H,d),8.33(1H,dt)。

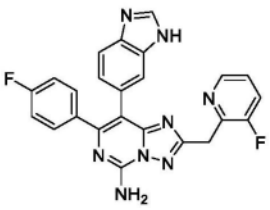
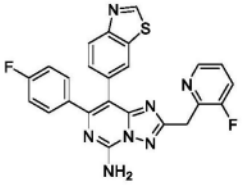
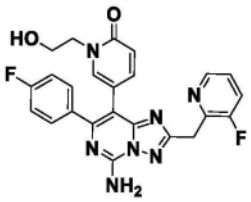
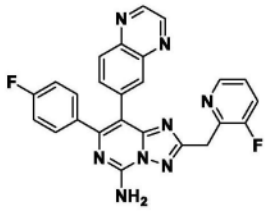
[0421] 使用实施例1中所述的方法制备下表中所列的化合物。

[0422]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
2		430.2	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.46 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.45-7.39(d, m, 3H), 7.67-7.62 (m, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H)。
3		450.2	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 4.50 (s, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.46-7.39(m, 4H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H)。
14		444.2	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.41 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz 1H), 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H)。
18		464.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ2.33 (3 H, s), 4.43 (2 H, d), 7.09 (1 H, d), 7.12 - 7.24 (3 H, m), 7.33 - 7.45 (3 H, m), 7.72 (1 H, ddd), 8.23 (2 H, s), 8.33 (1 H, dt)。
29		460.3	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.90 (3 H, s), 3.34 (3 H, s), 4.42 (2 H, d), 7.07 (1 H, dd), 7.12 - 7.26 (2 H, m), 7.34 - 7.55 (4 H, m), 7.71 (1 H, ddd), 7.96 (2 H, s), 8.34 (1 H, dt)。
32		455.2	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.41 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.07 - 7.22 (2H, m), 7.34 - 7.51 (4H, m), 7.56 (1H, d), 7.70 (1H, ddd), 7.88 - 8.19 (3H, m), 8.32 (1H, dt), 8.53 (1H,t)
38		431.2	^1H NMR (400 MHz, 氧化氘): δ 5.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 8.79 - 8.86 (m, 1H), 8.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 9.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H)。
69		469.2	^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ: 3.34 (s, 1H), 3.78 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 4.06 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 4.29 (s, 4H), 6.45 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.94 - 7.07 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.40 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 2H)。

[0423]

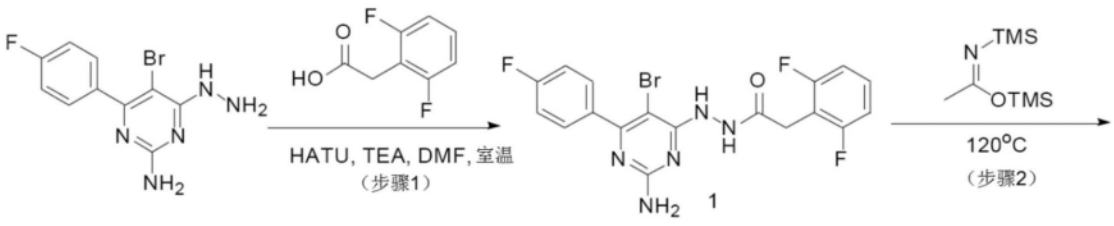
[0424]

75		455.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.88 - 7.09 (m, 3H), 7.27 - 7.58 (m, 5H), 7.66 (ddd, *J* = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.29 (dt, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H)。
88		472.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.25 - 7.41 (m, 4H), 7.61 - 7.72 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 3H), 8.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dt, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)。
95		476.2	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇 -d_4) δ: 3.34 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 2H), 7.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H)。
96		467.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.40 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 8.5, 8.1, 5.0 Hz, 3H), 7.60 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.74 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.30 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 1.9 Hz, 2H)。

[0425] 实施例4.

[0426] 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物4)的制备

[0427] 方案2



[0428]



[0429] 步骤1.N'-(2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼

[0430] 在室温下在氮气气氛下将5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(2.1g,7.04mmol,1当量)、HATU(5.4g,14.1mmol,2.0当量)、TEA(2.9g,28.18mmol,4.0当量)和2-(2,6-二氟苯基)乙酸(1.8g,10.6mmol,1.5当量)于DMF(25mL)中的混合物搅拌3小时。通过在室温下添加水(50mL)来淬灭反应。通过过滤收集产物并真空干燥,得到呈灰色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(2g,62.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=451.9。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ6.38(1H,s),6.93-7.14(3H,m),7.20-7.33(2H,m),7.33-7.44(1H,m),7.48-7.65(2H,m),8.59-8.75(1H,m),10.09-10.16(1H,m)。

[0431] 步骤2. 8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

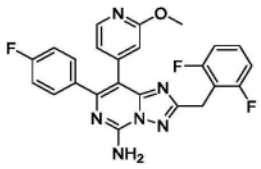
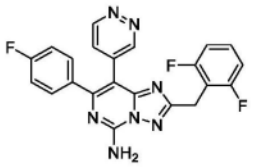
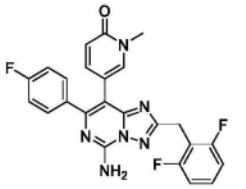
[0432] 在110℃下在氮气气氛下将N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(1.9g,4.3mmol,1当量)和(E)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(4.4g,21.6mmol,5.0当量)于甲苯(35mL)中的混合物搅拌12小时。将所得混合物减压浓缩。从乙酸乙酯/PE(5:1)中再结晶粗产物,得到呈灰色固体状的8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(1.3g,69.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=436.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.55(1H,s),7.11(3H,dt),7.24-7.36(2H,m),7.36-7.47(1H,m),7.67-7.77(2H,m),8.06(2H,s)。

[0433] 步骤3. 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物4)

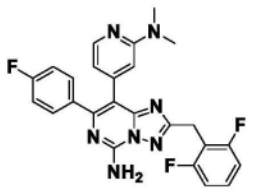
[0434] 在90℃下在氮气气氛下将8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.2mmol,1当量)和[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]硼酸(87.9mg,0.5mmol,2.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(33.7mg,0.05mmol,0.2当量)和K_3PO_4(146.7mg,0.69mmol,3当量)于二噁烷/H_2O(2.4mL)中的混合物搅拌10小时。通过制备型TLC(PE:EtOAc=2:1至1:1)来纯化残余物,随后通过制备型HPLC来纯化粗产物(28mg),得到呈白色固体状的2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物4)(12mg,10.20%)。LCMS:m/z(ESI),$[M-^tBu+H]^+$=501.3。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.30(s,1H),4.32(s,2H),6.96-7.11(m,3H),7.31-7.38(m,1H),7.39-7.45(m,2H),7.59(d,J=5.0Hz,1H),7.74(d,J=1.4Hz,1H),8.59(d,J=5.1Hz,1H)。

[0435] 使用实施例4中所述的方法制备下表中所列的化合物。

[0436]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
5		463.0	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 3.90 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.81 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 4H), 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 ~7.48 (m, 2H), 8.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H)。
6		434.0	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 4.33 (s, 2H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 ~ 7.39 (m, 1H), 7.43 ~7.49 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 9.10 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 1H)。
9		463.2	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ3.29 - 3.40 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 14.9, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H)。

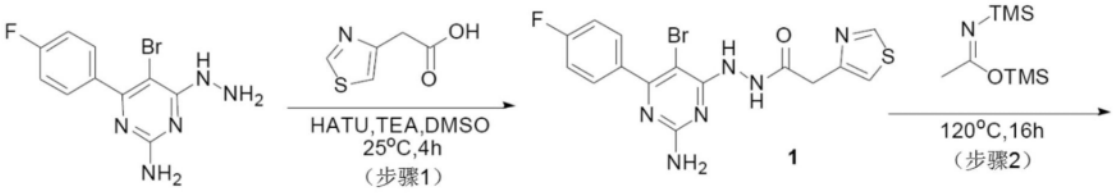
[0437]

10		476.2	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 6.42 - 6.54 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.02 (q, J = 8.3, 7.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H)。

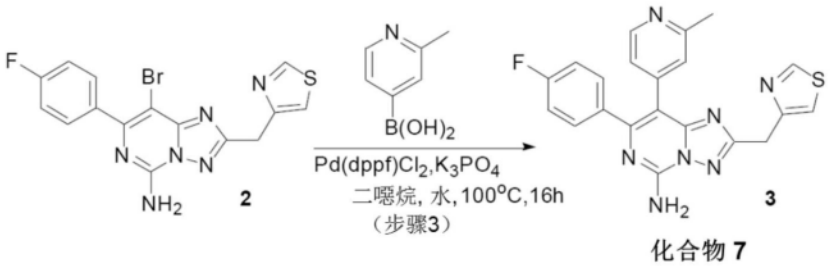
[0438] 实施例7.

[0439] 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物7)的制备

[0440] 方案3



[0441]



化合物 7

[0442] 步骤1.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼

[0443] 向5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(400mg,1.3mmol)、2-(1,3-噻唑-4-基)

乙酸(384mg,2.7mmol)、TEA(543mg,5.4mmol)于DMSO(10mL)中的溶液中添加HATU(1.27g,3.4mmol)。在25℃下搅拌4小时。将所得混合物倒入100mL水中并加以过滤。真空干燥固体,得到呈浅棕色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼(326mg,57.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=425.1。

[0444] 步骤2. 8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0445] 在120℃下将N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼(326mg,0.8mmol)于N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯(4mL)中的混合物搅拌16小时。用15mL水淬灭所得溶液。用EtOAc(3×15mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥。用EtOAc/MeOH(5/1,10mL)洗涤残余固体并加以过滤。真空干燥固体,得到呈棕色固体状的8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(164mg,52.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=405.4。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.40(s,2H),7.33(dd,2H),7.56(d,1H),7.66-7.79(m,2H),8.15(s,2H),9.05(d,1H)。

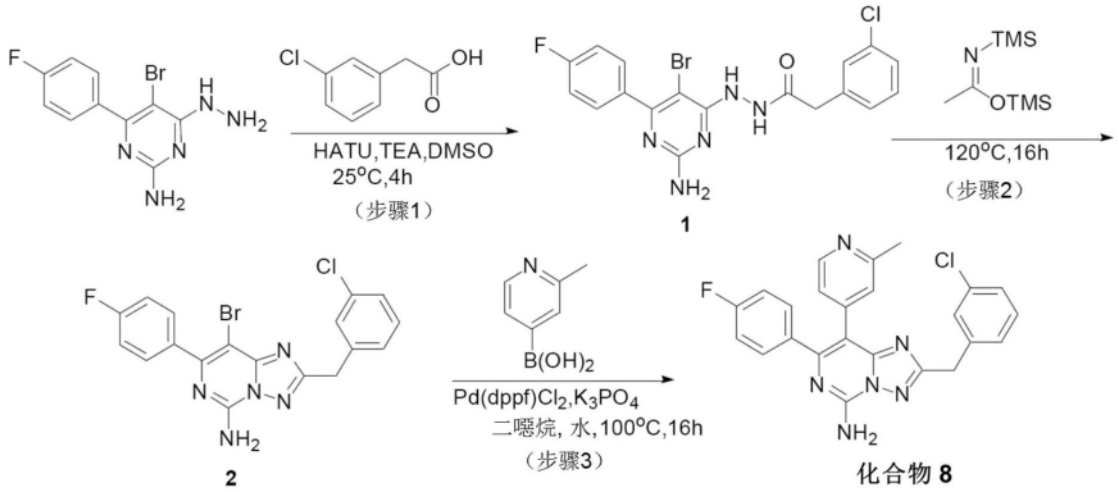
[0446] 步骤3. 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0447] 在100℃下将8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(吡嗪-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(144mg,0.4mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(110mg,0.8mmol)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(66mg,0.1mmol)、K_3PO_4(258mg,1.2mmol)于二噁烷(20mL)和水(5mL)中的混合物搅拌16小时。浓缩至干燥。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱,得到粗产物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于7分钟内30% B到55% B;220/254nm;室温:6.42分钟)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物7)(44.5mg,26%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=418.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.38(s,3H),4.37(s,2H),7.01(dd,1H),7.08-7.22(m,3H),7.31-7.42(m,2H),7.51(dd,1H),8.16(s,2H),8.33(d,1H),9.03(d,1H)。

[0448] 实施例8.

[0449] 2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物8)的制备

[0450] 方案4

[0451] 

[0452] 步骤1.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(3-氯苯基)乙酰酰肼

[0453] 向5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(400mg,1.3mmol)、2-(3-氯苯基)乙酸(458mg,2.7mmol)、TEA(543mg,5.4mmol)于DMSO(10mL)中的溶液中添加HATU(1.3g,3.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌4小时,随后倒入100mL水中并加以过滤。真空干燥固体,得到呈灰绿色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(3-氯苯基)乙酰酰肼(560mg,92%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=452.1。

[0454] 步骤2. 8-溴-2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0455] 在120℃下将N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(3-氯苯基)乙酰酰肼(663mg)于N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯(4mL)中的混合物搅拌16小时。用15mL水淬灭所得溶液。用EtOAc(3×15mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥。用EtOAc/MeOH(5/1,12mL)洗涤残余固体并加以过滤。真空干燥固体,得到呈深灰色固体状的8-溴-2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(305mg,48%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=434.1。

[0456] 步骤3. 2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

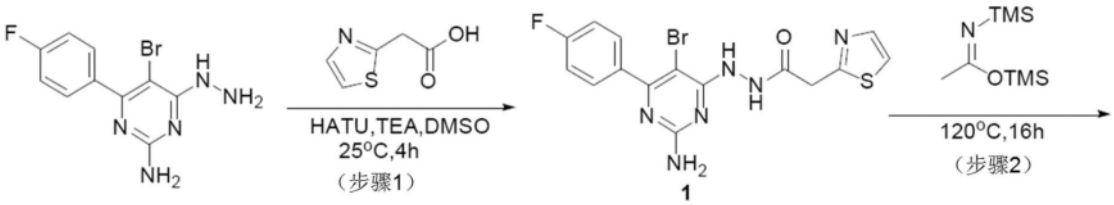
[0457] 在100℃下将8-溴-2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(150mg,0.35mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(95mg,0.7mmol)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(57mg,0.1mmol)、K_3PO_4(220.8mg,1.0mmol)于二噁烷(20mL)和水(5mL)中的混合物搅拌16小时。浓缩至干燥。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(30:1)洗脱,得到粗产物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内40% B到60% B;254/220nm;室温:5.83分钟)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的2-[(3-氯苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物8)(6.8mg,4.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=445.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.39(s,3H),4.23(s,2H),7.00(dd,1H),7.08-7.21(m,3H),7.24-7.46(m,6H),8.16(s,2H),8.33(d,1H)。

[0458] 实施例11.

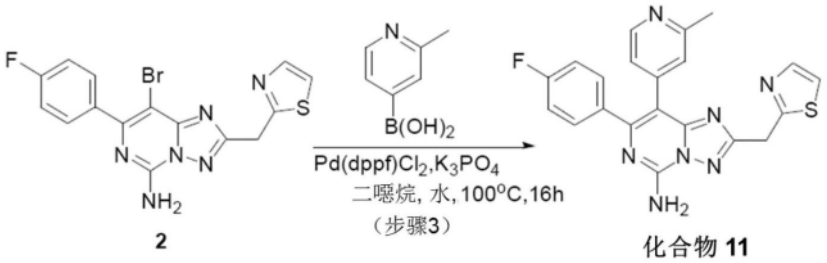
[0459] 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-

c]嘧啶-5-胺(化合物11)的制备

[0460] 方案5



[0461]



2 化合物 11

[0462] 步骤1.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-2-基)乙酰酰肼

[0463] 向5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(400mg,1.3mmol)、2-(1,3-噻唑-2-基)乙酸(384mg,2.7mmol)、TEA(543mg,5.4mmol)于DMSO(10mL)中的溶液中添加HATU(1.3g,3.4mmol)。在25℃下搅拌4小时。将所得混合物倒入100mL水中并加以过滤。真空干燥固体,得到呈深灰色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-2-基)乙酰酰肼(336mg,59%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=423.4。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.05(s,2H),6.42(s,2H),7.28(t,2H),7.54-7.70(m,3H),7.75(d,1H),8.75(s,1H),10.22(s,1H)。

[0464] 步骤2. 8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0465] 在120℃下将N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-2-基)乙酰酰肼(336mg)于N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯(4mL)中的混合物搅拌16小时。用15mL水淬灭所得溶液。用EtOAc(3×15mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥。用EtOAc/MeOH(5/1,12mL)洗涤残余固体并加以过滤。真空干燥固体,得到呈浅棕色固体状的8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(126mg,39%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=405,4。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ4.65(s,2H),7.26-7.40(m,2H),7.63-7.80(m,4H),8.18(s,2H)。

[0466] 步骤3. 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物11)

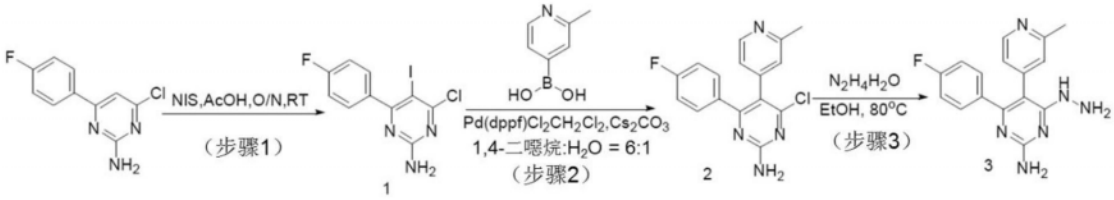
[0467] 在100℃下将8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(126mg,0.31mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(85.2mg,0.62mmol)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(50.8mg,0.06mmol)、K_3PO_4(198.0mg,0.93mmol)于二噁烷(20mL)和水(5mL)中的混合物搅拌16小时。浓缩至干燥。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱,得到粗产物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内30% B到35% B;254/220nm;室温:5.77分钟)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物11)(25.7mg,

15%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=418.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.39(s,4H),4.62(s,2H),6.97-7.05(m,1H),7.09-7.22(m,3H),7.32-7.44(m,2H),7.62-7.78(m,2H),8.22(s,2H),8.33(dd,1H)。

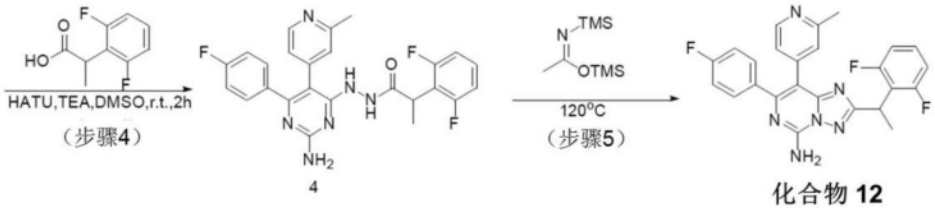
[0468] 实施例12.

[0469] 2-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物12)的制备

[0470] 方案6



[0471]



化合物 12

[0472] 步骤1. 4-氯-6-(4-氟苯基)-5-碘嘧啶-2-胺

[0473] 在室温下向4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(2g,8.94mmol,1当量)于AcOH(30mL)中的搅拌混合物中逐份添加NIS(4.0g,17.89mmol,2当量)。在室温下搅拌所得混合物2天。通过LCMS来监测反应。用水(100mL)稀释所得混合物。通过过滤收集沉淀固体并用水(2×50mL)洗涤,并真空干燥。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(97:3)洗脱,得到呈白色固体状的4-氯-6-(4-氟苯基)-5-碘嘧啶-2-胺(2g,64.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=350.0。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ7.24-7.36(m,4H),7.51-7.73(m,2H)。

[0474] 步骤2. 4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

[0475] 在室温下在氮气气氛下向4-氯-6-(4-氟苯基)-5-碘嘧啶-2-胺(900mg,2.57mmol,1当量)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(705.3mg,5.2mmol,2.0当量)和Cs_2CO_3(2516.8mg,7.7mmol,3当量)于1,4-二噁烷(30mL)和H_2O(5mL)的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(188.4mg,0.26mmol,0.1当量)。将所得混合物在45℃下在氮气气氛下搅拌过夜。通过LCMS来监测反应。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(97:3)洗脱,得到呈棕色黄色状态的4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(800mg,98.71%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=315.2。

[0476] 步骤3. 4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

[0477] 在80℃下将4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(460mg,1.5mmol)、$NH_2NH_2.H_2O$(219mg,4.4mmol)于EtOH(20mL)中的混合物搅拌3小时。浓缩至干燥。用EtOAc/MeOH(5/1,12mL)稀释残余物并加以过滤。真空干燥固体,得到呈灰白色固体状的4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(420mg,92%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=311.2。

[0478] 步骤4.N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)丙烷酰肼

[0479] 向4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(140mg,0.45mmol)、2-(2,6-二氟苯基)丙酸(168mg,0.9mmol)、TEA(183mg,1.8mmol)于DMSO(6mL)中的溶液中添加HATU(429mg,1.1mmol)。在25℃下搅拌1小时。用水(30mL)和饱和$NaHCO_3$(30mL)淬灭并加以过滤。真空干燥固体,得到呈深黄色固体状的N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)丙烷酰肼(160mg,74.12%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=479.3。

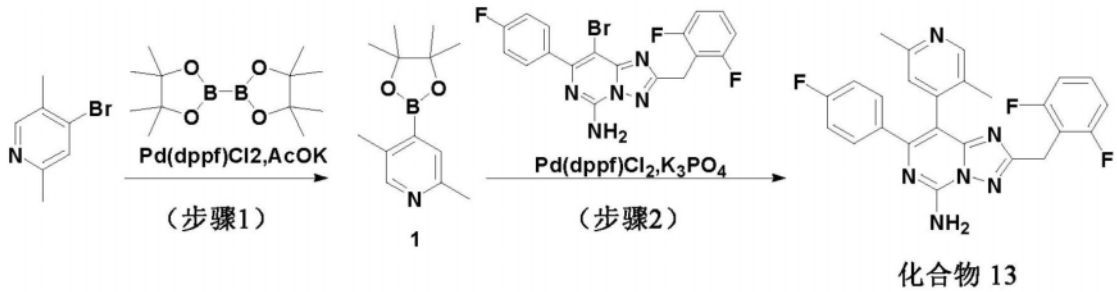
[0480] 步骤5. 2-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物12)

[0481] 在120℃下将N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)丙烷酰肼(90mg,0.18mmol)于N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯(3mL)中的混合物搅拌16小时。用15mL水淬灭。用DCM(3×15mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30/1)来纯化残余物,得到粗产物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内40%B到60% B;254/220nm;室温:6.27分钟)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的2-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物12)(21.1mg,24%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=461.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.77(d,3H),2.34(s,3H),4.71(d,1H),6.95-7.20(m,6H),7.35(ddt,3H),8.06(s,2H),8.30(d,1H)。

[0482] 实施例13.

[0483] 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物13)的制备

[0484] 方案7

[0485] 

化合物 13

[0486] 步骤1. 2,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶

[0487] 在90℃下在氮气气氛下将4-溴-2,5-二甲基吡啶(530mg,2.8mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1085.1mg,4.2mmol,1.5当量)、AcOK(838.7mg,8.5mmol,3当量)、Pd(dppf)Cl_2(208.4mg,0.3mmol,0.1当量)于二噁烷(10mL)中的溶液/混合物搅拌1分钟。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)来纯化残余物,得到呈白色半固体状的2,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(389mg,46.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=234.3。

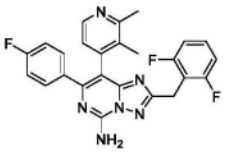
[0488] 步骤2. 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-

[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物13)

[0489] 向8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.23mmol,1当量)和2,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(80.5mg,0.35mmol,1.50当量)于二噁烷(9mL)和水(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(146.7mg,0.69mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(16.9mg,0.02mmol,0.1当量)。在90℃下在氮气气氛下搅拌2分钟之后,减压浓缩所得混合物。通过制备型HPLC用以下条件来纯化粗产物(100mg),得到呈淡黄色固体状的2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物13)(5.8mg,5.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=461.2。^{1}H NMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ2.1(s,3H),2.7(s,3H),4.3(s,2H),6.9-7.1(m,3H),7.3(ddd,J=15.0,8.4,6.5Hz,1H),7.4-7.4(m,2H),7.7(s,1H),8.5(s,1H)。

[0490] 使用实施例13中所述的方法制备下表中所列的化合物。

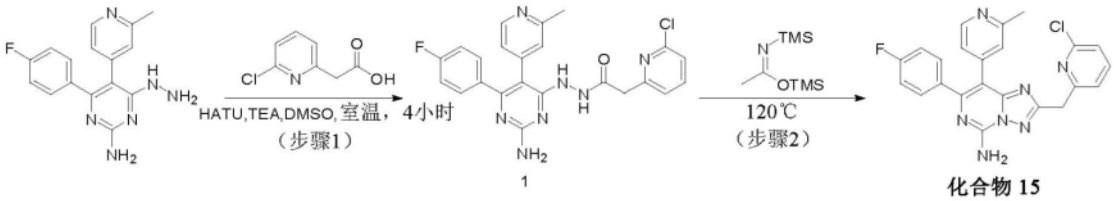
[0491]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
16		461	^{1}H NMR: (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.2 (s, 3H), 2.7 (s, 3H), 4.3 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.9 - 7.1 (m, 4H), 7.3 - 7.5 (m, 3H), 7.6 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.4 (d, J = 6.1 Hz, 1H)。

[0492] 实施例15.

[0493] 2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物15)的制备

[0494] 方案8

[0495] 

[0496] 步骤1.N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-4-基]-2-(6-氯吡啶-2-基)乙酰酰肼

[0497] 向4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(530mg,1.7mmol)、2-(6-氯吡啶-2-基)乙酸(586mg,3.4mmol)、TEA(691mg,6.8mmol)于DMSO(4mL)中的溶液中添加HATU(1.6g,4.3mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。用100mL水淬灭。添加20mL饱和$NaHCO_3$,随后过滤。真空干燥固体,得到呈棕色固体状的N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-4-基]-2-(6-氯吡啶-2-基)乙酰酰肼(600mg,75%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=464.2.

[0498] 步骤2. 2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物15)

[0499] 在120℃下将N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-4-基]-2-(6-氯吡啶-2-基)乙酰酰肼(600mg,1.3mmol)于N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯(4mL)中的混合物搅拌16小时。用15mL水淬灭所得混合物。用DCM(3×15mL)萃取。分离有机层并经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干燥。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=30/1)来纯化残余

物,得到呈浅棕色固体状的2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(330mg)。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内35% B到40% B;254/220nm;室温:6.57分钟)来纯化50mg这一粗产物,得到呈白色固体状的2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物15)(20mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=446.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.37(s,3H),4.35(s,2H),7.00(dd,1H),7.08-7.20(m,3H),7.29-7.43(m,4H),7.81(t,1H),8.17(s,2H),8.32(d,1H)。

[0500] 实施例17.

[0501] 2-((6-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(化合物17)的制备

[0502] 方案9

[0503] 

化合物 17

[0504] 步骤1. 2-((6-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(化合物17)

[0505] 向2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物15,80mg,0.18mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加二甲胺(1mL,2.00mmol,11.15当量)的THF(1mL)溶液。在190℃下用微波辐射照射最终反应混合物90分钟。用15mL EA稀释所得溶液。用3×10ml水和2×10ml饱和盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥。通过制备型HPLC用以下条件来纯化粗产物(20mg):(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:20mL/min)。由此产生10mg(12.26%)呈固体状的6-[[5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]-N,N-二甲基吡啶-2-胺。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=455.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.37(3H,s),2.98(6H,s),4.15(2H,s),6.45(2H,d),7.00(1H,d),7.08-7.22(3H,m),7.31-7.46(3H,m),8.16(2H,s),8.32(1H,d)。

[0506] 实施例19.

[0507] 6-((5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-2-基)甲基)吡啶腈(化合物19)的制备

[0508] 方案10

[0509] 

化合物 19

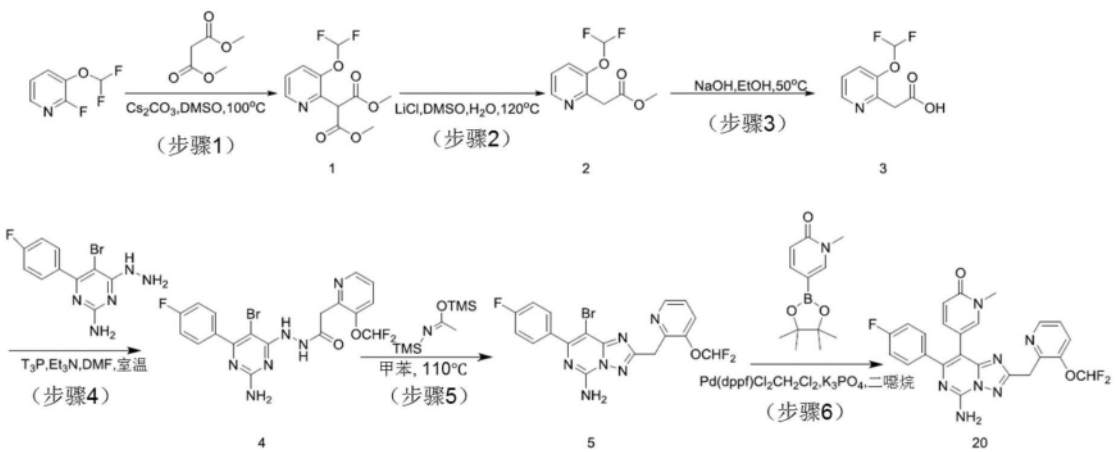
[0510] 步骤1. 6-((5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-2-基)甲基)吡啶腈(化合物19)

[0511] 在8-mL小瓶中放置2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(40mg,0.09mmol,1当量)于THF/H_2O(6/2mL)中的溶液、二甲腈锌(8.4mg,0.07mmol,0.80当量)、tBuXPhos Pd G3(14.3mg,0.02mmol,0.20当量)、tBuXphos(18.6mg,0.03mmol,0.30当量)。将所得溶液在70℃下搅拌12小时。真空浓缩所得混合物。通过TLC(DCM:MeOH=20:1)来纯化混合物,得到黄色固体(50mg)。通过以下来纯化残余物:制备型HPLC柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm:流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于7分钟内40% B到50% B;254,220nm;室温:6.85分钟。蒸发含有产物的洗脱份,得到呈白色固体状的6-[[5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-甲腈(15mg,38.31%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=437.0。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ2.47(3H,s),4.48(2H,s),6.98-7.06(2H,m),7.07-7.11(1H,m),7.27-7.32(1H,m),7.39-7.45(2H,m),7.74(2H,ddd),7.94(1H,t),8.29(1H,dd)。

[0512] 实施例20.

[0513] 5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物20)的制备

[0514] 方案11

[0515] 

[0516] 步骤1. 2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]丙二酸1,3-二甲酯

[0517] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的50mL圆底烧瓶中放置DMSO(20mL)、3-(二氟甲氧基)-2-氟吡啶(1.1g,6.7mmol,1当量)、丙二酸1,3-二甲酯(1.1g,8.1mmol,1.2当量)、Cs_2CO_3(6.6g,20.2mmol,3当量)。在100℃下在油浴中搅拌所得溶液16小时。随后通过添加50mL水来淬灭反应。用2×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并有机层。用3×100mL盐水洗涤所得溶液,并合并有机层,并经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物与乙酸乙酯/石油醚(1:

3)一起施用于硅胶柱上。由此产生1g(51.7%)呈黄色油状的2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]丙二酸1,3-二甲酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=276.0。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ3.71(6H,s),5.21(1H,s),7.29(1H,t),7.52(1H,dd),7.72(1H,dq),8.41(1H,dd)。

[0518] 步骤2. 2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸甲酯

[0519] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的50mL圆底烧瓶中放置DMSO(20mL)、2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]丙二酸1,3-二甲酯(950mg,3.45mmol,1当量)、LiCl(365.9mg,8.6mmol,2.5当量)、H_2O(62.2mg,3.5mmol,1当量)。在120℃下在油浴中搅拌所得溶液5小时。随后通过添加50mL水来淬灭反应。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并有机层。用3×50mL盐水洗涤所得溶液,并合并有机层并经无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:2)来纯化残余物。由此产生480mg(61.5%)呈黄色油状的2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸甲酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=218.0。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ3.63(3H,s),3.89(2H,s),7.06-7.43(1H,m),7.44(1H,dd),7.67(1H,dq),8.39(1H,dd)。

[0520] 步骤3. 2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸钠

[0521] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的50mL圆底烧瓶中放置EtOH(20mL)、2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸甲酯(210mg,1.0mmol,1当量)、NaOH(58.0mg,1.5mmol,1.5当量)。在50℃下搅拌所得溶液2小时。过滤混合溶液并真空干燥滤饼。由此产生160mg(72.0%)的呈白色固体状的2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸钠。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=204.0。^1H NMR:(400MHz,D_2O)δ3.67(2H,s),6.71(1H,t),7.30(1H,dd),7.59(1H,d),8.21(1H,dd)。

[0522] 步骤4.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酰酰肼

[0523] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的100mL圆底烧瓶中放置DMF(20mL)、EtOAc(20mL)、5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(251.6mg,0.8mmol,1.0当量)、2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸钠(190mg,0.8mmol,1当量)、T3P(537.1mg,1.7mmol,2当量)、Et_3N(170.8mg,1.7mmol,2当量)。在15℃下搅拌所得溶液16小时。真空去除溶剂并添加水(20mL),过滤混合物并合并滤饼。由此产生186mg(44.2%)呈灰色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酰酰肼。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=485.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ3.83(1H,s),6.44(1H,s),7.22-7.53(2H,m),7.51-7.74(2H,m),8.41(1H,d),8.68(1H,s),10.10(1H,s)。

[0524] 步骤5. 8-溴-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0525] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的50mL圆底烧瓶中放置甲苯(20mL,187.9mmol,516.1当量)、N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酰酰肼(176mg,0.4mmol,1当量)、(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(222.3mg,1.1mmol,3当量)。在110℃下在油浴中搅拌所得溶液16小时。去除溶剂并通过用DCM:PE(1:1)再结晶来纯化残余物。150mg(92%纯度)呈棕色固体状的8-溴-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=465.0。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ4.42(1H,s),6.70(3H,s),7.33(5H,t),7.73(2H,d),8.13(1H,s),8.38(1H,d)。

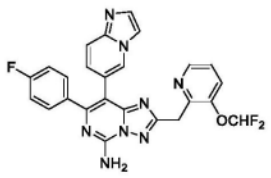
[0526] 步骤6. 5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,

4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物20)

[0527] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的20mL小瓶中放置二噁烷(12mL)、H_2O(2mL)、8-溴-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(140mg,0.3mmol,1当量)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(141.5mg,0.60mmol,2.00当量)、$Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2(24.6mg,0.03mmol,0.1当量)、K_3PO_4(191.6mg,0.9mmol,3当量)。在80℃下搅拌所得溶液6小时。用3×50mL二氯甲烷萃取所得溶液,并合并有机层并经无水硫酸钠干燥。将残余物溶解于5mL DCM中。通过制备型TLC(DCM:MeOH,12:1)和制备型HPLC用以下条件来纯化粗产物:柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱5μm,19*250mm:流动相A:水(10MMOL/L $NH4HCO_3$+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于7分钟内32%B到45% B;254,220nm;室温:6.93分钟。由此产生12mg(7.9%)呈白色固体状的5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物20)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=494.2。^1H NMR:(400MHz,MeOD)δ3.56(3H,s),4.50(2H,s),6.42(1H,d),6.97(3H,s),7.09(2H,m),7.19(1H,m),7.42(1H,dd),7.55(2H,m),7.70(1H,m),7.78(1H,d),8.35(1H,dd)。

[0528] 使用实施例20中所述的方法制备下表中所列的化合物。

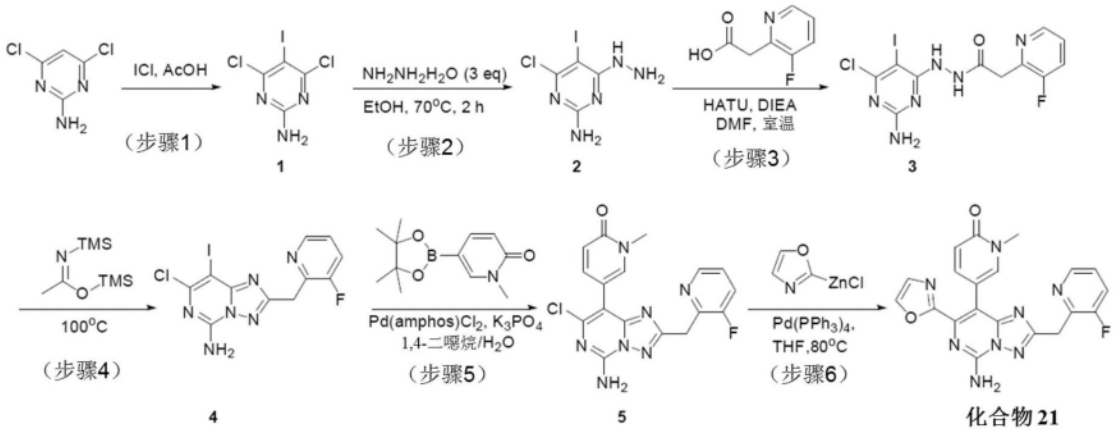
[0529]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
[0530] 73		503.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ4.39 (s, 2H), 6.90 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 3H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H)。

[0531] 实施例21.

[0532] 5-(5-氨基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物21)的制备

[0533] 方案12

[0534] 

[0535] 步骤1. 4,6-二氯-5-碘嘧啶-2-胺

[0536] 在室温下在氮气气氛下向4,6-二氯嘧啶-2-胺(40g,243.9mmol)于AcOH(300mL)中的搅拌混合物中逐滴添加ICl(79.2g,487.8mmol)的AcOH(100mL)溶液。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物过夜。在室温下用水/冰淬灭反应。过滤所得混合物,用乙醇(3×200mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈灰白色固体状的4,6-二氯-5-碘嘧啶-2-胺(50g,70.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=290.0。

[0537] 步骤2. 4-氯-6-肼基-5-碘嘧啶-2-胺

[0538] 在室温下在氮气气氛下向4,6-二氯-5-碘嘧啶-2-胺(10g,34.5mmol)于EtOH(80mL)中的搅拌混合物中逐滴添加肼(3.3mg,0.1mmol)。在80℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物5小时。使混合物冷却到室温。通过过滤收集沉淀固体并用EtOH(3×50mL)洗涤,得到呈灰白色固体状的4-氯-6-肼基-5-碘嘧啶-2-胺(8g,81.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=286.0。

[0539] 步骤3.N'-(2-氨基-6-氯-5-碘嘧啶-4-基)-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼

[0540] 在0℃下在氮气气氛下向4-氯-6-肼基-5-碘嘧啶-2-胺(10g,35mmol)和2-(3-氟吡啶-2-基)乙酸(6.5g,42mmol)于DMF(100mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(13.6g,105.1mmol)和HATU(20g,52.6mmol)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过在室温下添加水(500mL)来淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用MeOH(50mL)和EtOAc(3×50mL)洗涤,得到呈灰色固体状的N-(2-氨基-6-氯-5-碘嘧啶-4-基)-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(7g,47.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=423.1。

[0541] 步骤4. 7-氯-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0542] 在室温下在氮气气氛下向N-(2-氨基-6-氯-5-碘嘧啶-4-基)-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(10g,0.02mol)中加入(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(40mL)并搅拌混合物。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。使混合物冷却到室温。在室温下用水/冰淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用乙醇(2×20mL)和EA(3×50mL)洗涤,得到呈灰色固体状的7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(6g,62.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=405.0。

[0543] 步骤5. 5-(5-氨基-7-氯-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0544] 在室温下在氮气气氛下向7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(1g,2.5mmol)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(871.6mg,3.7mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_3PO_4(1.6g,7.4mmol)和Pd(amphos)Cl_2(350mg,0.5mmol)。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)来纯化残余物,得到呈灰白色固体状的5-[5-氨基-7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(500mg,52.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=386.2。

[0545] 步骤6. 5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物21)

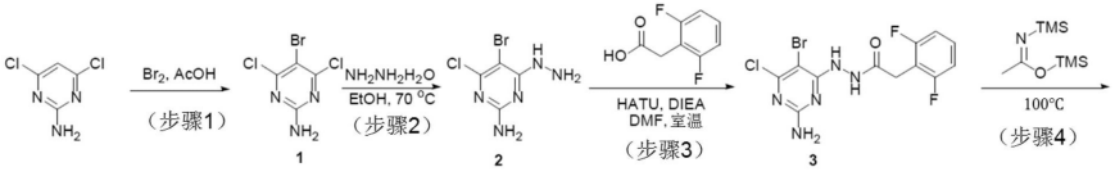
[0546] 在-78℃下在氮气气氛下向1,3-噁唑(200mg,2.9mmol,4.0当量)于THF(3.0ml)中

的搅拌溶液中逐滴添加正丁基锂(1.3mL,3.2mmol,4.4当量),搅拌30分钟,在-78℃下逐滴添加$ZnCl_2$(1M于THF中,5.8mL,5.8mmol,8.0当量),在-30℃下搅拌1小时,升温到室温,添加5-[5-氨基-7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg,0.73mmol,1当量)和Pd(PPh3)4(60mg,1.4mmol,0.2当量),在氮气下脱气,在80℃下加热15小时。使混合物冷却到室温。通过制备型TLC(DCM/MeOH=30/1)来纯化残余物,并用乙醇洗涤,得到呈灰白色固体状的5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物21)(30mg,27.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=419.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ3.41(s,3H),4.43(s,2H),6.36(d,J=9.6Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.42-7.34(m,2H),7.75-7.70(m,2H),8.20-8.16(brs,2H),8.21(s,1H),8.33(d,J=4.8Hz,1H)。

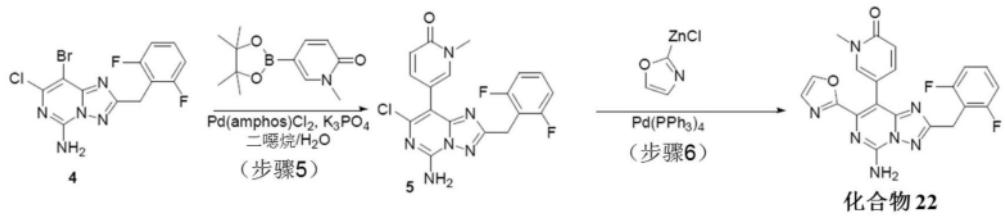
[0547] 实施例22.

[0548] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物22)的制备

[0549] 方案13



[0550]



[0551] 步骤1. 5-溴-4,6-二氯嘧啶-2-胺

[0552] 在室温下在氮气气氛下向4,6-二氯嘧啶-2-胺(2.46g,1当量)、NaOAc(6.15g)于AcOH(150mL)中的搅拌混合物中逐滴添加Br_2(3.24g)。在60℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS来监测反应。将所得混合物减压浓缩。通过添加水(300mL)并搅拌1小时来沉淀粗产物。通过过滤收集沉淀固体并用MTBE(2×50mL)洗涤。真空干燥所得固体,得到呈白色固体状的5-溴-4,6-二氯嘧啶-2-胺(3.4g,93.32%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=242.0。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69(s,2H)。

[0553] 步骤2. 5-溴-4-氯-6-肼基嘧啶-2-胺

[0554] 在80℃下将5-溴-4,6-二氯嘧啶-2-胺(1.9g,7.82mmol,1当量)、$NH_2NH_2.H_2O$(1.2g,23.97mmol,3.06当量)于EtOH(30mL)中的混合物搅拌2小时。浓缩至干燥。用MTBE(50mL)稀释残余物并加以过滤。真空干燥固体,得到呈灰白色固体状的5-溴-4-氯-6-肼基嘧啶-2-胺(1.9g,93.71%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=238.1。

[0555] 步骤3.N'-(2-氨基-5-溴-6-氯嘧啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼

[0556] 向5-溴-4-氯-6-肼基嘧啶-2-胺(1.9g,8.0mmol,1当量)、2-(2,6-二氟苯基)乙酸(2.7g,15.9mmol,2当量)、TEA(3.2g,31.9mmol,4当量)于DMSO(10mL)中的混合物中添加

HATU(6.1g,15.9mmol,2当量)。在25℃下搅拌2小时。倒入150mL水中。将50mL饱和$NaHCO_3$添加到混合物并加以过滤。真空干燥固体,得到呈浅棕色固体状的N-(2-氨基-5-溴-6-氯嘧啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(1.6g,51.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=392.0

[0557] 步骤4. 8-溴-7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0558] 在120℃下将N-(2-氨基-5-溴-6-氯嘧啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(0.6g,1.5mmol,1当量)于(E)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)中(10mL)的混合物搅拌4小时。将混合物冷却到室温并倒入中水,随后加以过滤。真空干燥固体,得到呈棕色固体状的8-溴-7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(450mg,78.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=374.0

[0559] 步骤5. 5-(5-氨基-7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

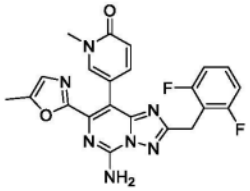
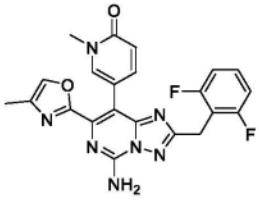
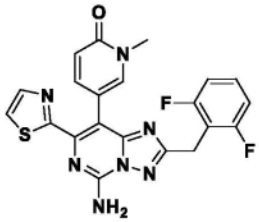
[0560] 在90℃下在氮气气氛下向8-溴-7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(5.0g,13.35mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(7845.3mg,33.37mmol,2.50当量)于二噁烷/H_2O=10:1(50.0mL)中的搅拌溶液中逐份添加K_3PO_4(639.3mg,26.70mmol,2.0当量)和PdAMPHOS(7561.4mg,10.68mmol,0.8当量)。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/EtOAc(3:1)洗脱,得到呈白色固体状的5-[5-氨基-7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(1.5g,27.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=403.2

[0561] 步骤6. 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物22)

[0562] 在-78℃下在N_2下向1,3-噁唑(100mg,1.5mmol)于THF(2.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加正丁基锂(0.7mL,1.6mmol)。搅拌30分钟之后,在-78℃下逐滴添加$ZnCl_2$(1M于THF中,2.9mL,2.9mmol)。在-30℃下将混合物搅拌1小时。随后向其添加5-[7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg,0.25mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(57.4mg,0.05mmol)。在80℃下在N_2下将混合物搅拌15小时。使混合物冷却到室温并通过制备型TLC(DCM/MeOH=30/1)来纯化。用乙醇洗涤粗物质并加以干燥,得到呈白色固体状的5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物22)(20mg,18.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=436.2。^1H NMR(400MHz,DMSO,d_6)δ3.41(s,3H),4.25(s,2H),6.36(d,J=9.2Hz,1H),7.15-7.08(m,2H),7.29-7.26(m,1H),7.44-7.34(m,2H),7.53(d,J=2.4Hz,1H),8.15-8.05(brs,2H),8.20(s,1H)。

[0563] 使用实施例22中所述的方法制备下表中所列的化合物。

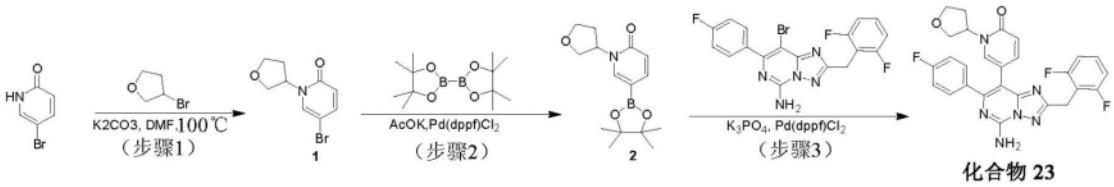
[0564]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
26		450.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO, d_6) δ 2.07(s,3H), 3.42 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10-8.00(brs, 2H)。
27		450.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.32(s,3H), 3.47 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10-8.08(brs, 2H)。
44		452.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.43 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 6.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)。

[0565] 实施例23.

[0566] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物23)的制备

[0567] 方案14

[0568] 

化合物 23

[0569] 步骤1. 5-溴-1-(氧杂环戊烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0570] 在80℃下在40mL密封试管中添加K_2CO_3(4.8g,34.5mmol,3当量)、3-溴氧杂环戊烷(5.2g,34.5mmol,3.00当量)和5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(2g,11.5mmol,1当量)的DMF(3mL)溶液持续6小时。可通过LCMS来检测所需产物。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱层析纯化残余物,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈黄色固体状的5-溴-1-(氧杂环戊烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(600mg,22.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=244.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.24(1H,s),1.99(1H,m),2.42(1H,dtd),3.84-3.66(2H,m),3.88(1H,dd),4.06(1H,td),5.31(1H,ddt),6.39(1H,d),7.53(1H,dd),7.70(1H,d)。

[0571] 步骤2. 1-(氧杂环戊烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0572] 在90℃下在30mL密封试管中添加5-溴-1-(氧杂环戊烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(600mg,2.5mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(936.3mg,3.7mmol,1.50当量)、AcOK(482.5mg,4.92mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(200.7mg,0.3mmol,0.1当量)的二噁烷(2mL)溶液

持续2小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-(氧杂环戊烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(500mg,69.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=292.2。

[0573] 步骤3. 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物23)

[0574] 在80℃下在10mL密封试管中添加8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.2mmol,1当量)、1-(氧杂环戊烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(134.1mg,0.5mmol,2.0当量)、K_3PO_4(122.2mg,0.6mmol,2.5当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(18.8mg,0.023mmol,0.1当量)的二噁烷(7mL)和水(0.7mL)溶液持续2小时。可通过LCMS来检测所需产物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm:流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于8分钟内39% B到39% B;254/220nm;室温:7.7分钟)来纯化粗产物(50mg),得到呈白色固体状的5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物23)(30mg,25.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=519.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.54-1.55(1H,m),2.33(1H,dq),3.53-3.59(3H,m),3.74(1H,dd),4.24(2H,s),5.35(1H,td),6.30(1H,d),7.07-7.18(3H,m),7.18-7.26(2H,m),7.34-7.45(1H,m),7.42-7.51(3H,m),8.00(2H,s)。

[0575] 实施例24

[0576] 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物24)的制备

[0577] 方案15

[0578] 

[0579] 步骤1. 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0580] 在80℃下在氮气气氛下将5-[5-氨基-7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(80mg,0.20mmol,1当量)、K_3PO_4(126.5mg,0.6mmol,3当量)、Pd(dppf)Cl_2(29.1mg,0.04mmol,0.2当量)和2-甲基-5-(3,3,4,4-四甲基硼烷-1-基)吡啶(64.1mg,0.3mmol,1.5当量)于二噁烷(1mL)和水(1mL)中的混合物搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm:流动相A:水(0.05%NH3H2O),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于8分钟内25% B到45% B;254/220nm;室温:7.5分钟)来纯化粗产物(80mg),得到呈白色固体状的5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并

[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物24)(37.7mg,41.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.4(s,3H),3.3(d,J=15.8Hz,3H),6.3(d,J=9.4Hz,1H),7.0-7.2(m,3H),7.2(d,J=8.1Hz,1H),7.3-7.5(m,1H),7.6-7.7(m,2H),7.9(s,1H),8.5(dd,J=2.3,0.8Hz,1H)。

[0581] 实施例25.

[0582] 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物25)的制备

[0583] 方案16

[0584] 

化合物 25

[0585] 步骤1. 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物25)

[0586] 在室温下在空气气氛下向5-[5-氨基-7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(步骤5,化合物22,80mg,0.20mmol,1当量)和2H-1,2,3-三唑(20.6mg,0.30mmol,1.5当量)于DMSO(5mL)中的搅拌混合物中添加K_3PO_4(126.5mg,0.60mmol,3当量)。在100℃下在空气气氛下搅拌所得混合物12小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内23% B到30% B;254/220nm;室温:6.28分钟)来纯化粗产物(50mg),得到呈白色固体状的5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物25)(10mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=436.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO)δ3.35(s,3H),4.28(s,2H),6.25(d,1H),6.84(dd,1H),7.13(t,2H),7.41(t,1H),7.63(d,1H),8.03(s,2H)。

[0587] 实施例28.

[0588] 5-(5-氨基-7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物28)的制备

[0589] 方案17

[0590] 

化合物 28

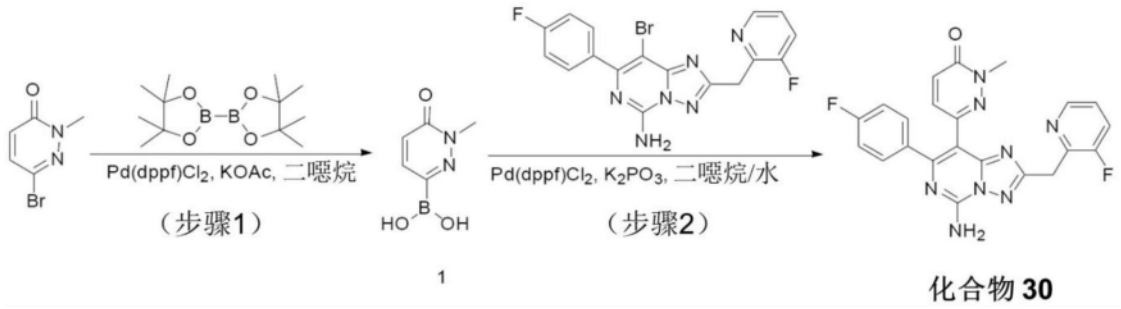
[0591] 步骤1. 5-(5-氨基-7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物28)

[0592] 通过制备型HPLC用以下条件(柱:X Bridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于8分钟内25% B到50% B;254/220nm;室温:7.48分钟)来纯化粗产物(步骤5,化合物22,40mg),得到呈白色固体状的5-[5-氨基-7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物28)(25.8mg,64.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=403.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.20(2H,s),6.45(1H,d),7.11(2H,t),7.39(1H,tt),7.50(1H,dd),7.87(1H,d),8.28(2H,s)。

[0593] 实施例30.

[0594] 6-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-8-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物30)的制备

[0595] 方案18

[0596] 

[0597] 步骤1. 1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基硼酸

[0598] 在8-mL小瓶中放置6-溴-2-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(100mg,0.53mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(161mg,0.63mmol,1.20当量)、Pd(dppp)Cl_2(31mg,0.1mmol,0.10当量)的二噁烷(10mL)溶液、KOAc(156mg,1.6mmol,3.00当量)。在80℃下在氮气气氛下在油浴中搅拌所得混合物3小时。过滤混合物并真空浓缩滤液。将残余物与二氯甲烷/甲醇(10:6)一起施用于硅胶柱上。合并所收集的洗脱份并真空浓缩,得到呈灰白色固体状的(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)硼酸(174mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=155.0。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ3.82(3H,s),6.81(1H,d),7.53(1H,d)。

[0599] 步骤2. 6-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-8-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物30)

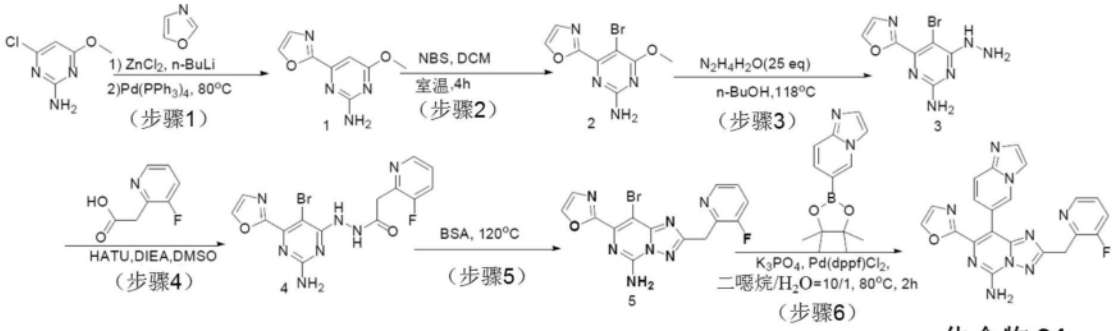
[0600] 在40-mL小瓶中放置(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)硼酸(132.8mg,0.86mmol,3.00当量)、8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(120mg,0.29mmol,1当量)的二噁烷(10mL)溶液、Pd(dppf)Cl_2(63.1mg,0.09mmol,0.30当量)和K_3PO_4(183.2mg,0.86mmol,3.00当量)于水(2.5mL)中的溶液。在80℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物15小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型HPLC用以下条件来纯化粗产物:柱:XBridge RP,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于8分钟内16% B到45%B;254/220nm;室温:6.12分钟。获得产物并真空浓缩,得到呈白色固体状的6-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲

基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-2-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(化合物30)(5mg,3.89%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=447.2。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ3.70(3H,s),4.51(2H,d),6.88(1H,d),7.06-7.15(2H,m),7.34(1H,d),7.41(1H,dt),7.46-7.56(2H,m),7.65(1H,ddd),8.32(1H,dt)。

[0601] 实施例31.

[0602] 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物31)的制备

[0603] 方案19

[0604] 

化合物 31

[0605] 步骤1. 4-甲氧基-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0606] 在-78℃下在氮气气氛下向1,3-噁唑(17g,248mmol,2当量)于THF(150mL)中的搅拌溶液中逐滴添加正丁基锂(2.5M于己烷中)(110mL,272.8mmol,2.2当量),搅拌30分钟,在-78℃下逐滴添加$ZnCl_2$(1M于THF中,496mL,496mmol,4.0当量),在-30℃下搅拌1小时,升温到室温,添加4-氯-6-甲氧基-1,6-二氢嘧啶-2-胺(20g,124mmol,1当量)和$Pd(PPh_3)_4$(7.2g,6.2mmol,0.05当量),在氮气下脱气,在80℃下加热过夜。使混合物冷却到室温。在室温下用水/冰淬灭反应。用$NH_3.H_2O$将混合物/残余物碱化到pH=11。用EtOAc(3×500ml)萃取水层并加以干燥。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(0-1/20)洗脱,得到呈白色固体状的4-甲氧基-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(21g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.87(s,3H),6.59(s,1H),6.93(s,2H),7.44(d,J=0.7Hz,1H),8.27(d,J=0.8Hz,1H)。

[0607] 步骤2. 5-溴-4-甲氧基-6-(噁唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0608] 在室温下向6-甲氧基-4-(1,3-噁唑-2-基)-1,6-二氢嘧啶-2-胺(5.6g,28.84mmol,1当量)于DCM(200mL)中的搅拌混合物中逐份添加NBS(7.7g,43.26mmol,1.5当量),搅拌5小时。通过在室温下添加Na_2SO_3(饱和)水溶液来淬灭反应。用CH_2Cl_2(3×50mL)萃取水层,加以干燥,减压浓缩。用EA/MTBE洗涤残余物,得到呈淡黄色固体状的5-溴-6-甲氧基-4-(1,3-噁唑-2-基)-1,6-二氢嘧啶-2-胺(5.6g,71.11%)。^{1}H NMR:400MHz,DMSO-d_6)δ3.94(s,3H),7.08(s,2H),7.49(d,J=0.7Hz,1H),8.31(d,J=0.7Hz,1H)。

[0609] 步骤3. 5-溴-4-肼基-6-(噁唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0610] 在室温下向5-溴-4-甲氧基-6-(噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(7g,26mmol,1当量)于n-BuOH(70mL)中的搅拌混合物中添加$NH_2NH_2H_2O$(32mL,648mmol,25当量),随后将混合物回流搅拌10分钟。立即过滤混合物。减压浓缩水层。用DCM/MeOH/MTBE洗涤残余物,得到呈淡黄色固体状的物质(8g)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=271.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.47(s,3H),6.58(s,3H),7.44(d,J=0.8Hz,1H),8.26(d,J=0.8Hz,2H)。

[0611] 步骤4.N'-(2-氨基-5-溴-6-(噁唑-2-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼

[0612] 在室温下向5-溴-6-肼基-4-(1,3-噁唑-2-基)-1,6-二氢嘧啶-2-胺(2.5g,9.2mmol,1当量)和2-(3-氟吡啶-2-基)乙酸(2840.2mg,18.3mmol,2.0当量)于DMSO(50mL)中的搅拌溶液中逐份添加HATU(6961.5mg,18.3mmol,2.0当量)和DIEA(3549.4mg,27.5mmol,3.0当量),搅拌1小时。通过反相快速层析用以下条件来纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,CH_3CN/水,梯度于90分钟内0%到25%;检测器,UV 220nm/254nm,加以浓缩,得到呈白色固体状的N'-(2-氨基-5-溴-6-(噁唑-2-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(2.5g,66.6%)。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ3.81(s,1H),6.63(s,2H),7.38(dt,J=8.6,4.5Hz,1H),7.45(d,J=5.4Hz,1H),7.68(t,J=9.1Hz,1H),8.28(d,J=5.3Hz,1H),8.35(d,J=4.7Hz,1H),8.91(s,1H),10.13(s,1H)。

[0613] 步骤5. 8-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

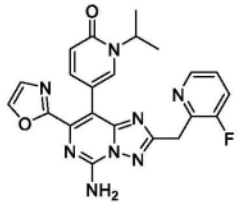
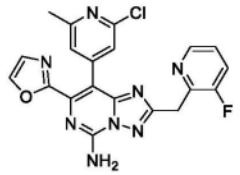
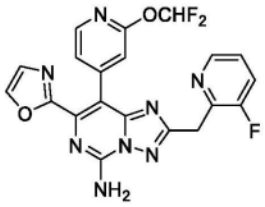
[0614] 在室温下在40ml容器中添加N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(2.5g,6.1mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(10mL),在120℃下加热1小时,缓慢倒入甲醇(35ml)中,过滤并加以干燥,得到呈灰白色固体状的8-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(1.7g,71.1%)。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ4.44(d,J=2.1Hz,2H),7.41(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),7.51(d,J=0.8Hz,1H),7.73(ddd,J=9.9,8.3,1.4Hz,1H),8.27(s,2H),8.30-8.38(m,2H)。

[0615] 步骤6. 2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物31)

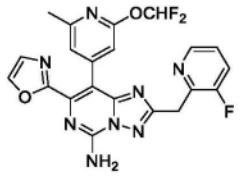
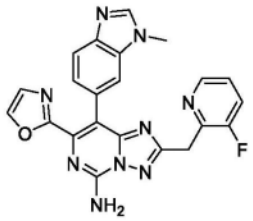
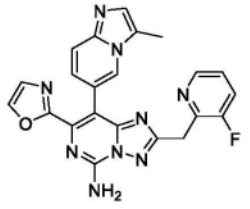
[0616] 在室温下在氮气气氛下向8-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(50.0mg,0.4mmol,2.0当量)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶(62.7mg,0.4mmol,2.0当量)于二噁烷/H_2O(5.5mL)中的搅拌溶液中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(28.1mg,0.038mmol,0.2当量)和K_3PO_4(122.1mg,0.6mmol,3.0当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈深棕色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-乙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(50.0mg,22.7%)。通过制备型HPLC用以下条件(柱:X Bridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%$NH_3\cdot H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内25% B到40% B;254,220nm;室温:6.35分钟)来纯化粗产物(50mg),得到呈白色固体状的2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物31)(8.9mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=428.2。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.42(2H,d),7.05(1H,dd),7.26(1H,d),7.38(1H,dt),7.52-7.77(3H,m),7.95(1H,s),8.11-8.41(4H,m),8.54-8.64(1H,m)。

[0617] 使用实施例31中所述的方法制备下表中所列的化合物。

[0618]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
80		447.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.43 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.04 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H)。
82		437.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.42 (s, 3H), 4.43 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.33 (dt, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H)。
86		455.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.4 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.1 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.4 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 8.2 - 8.3 (m, 2H), 8.33 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H)。

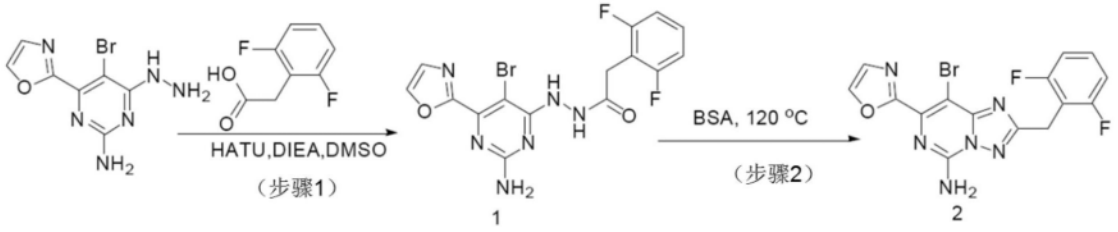
[0619]

87		469.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.39 (s, 3H), 4.42 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 1H), 8.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 2H)。
90		442.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.7 (s, 3H), 4.4 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.1 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.4 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.7 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H)。
99		442.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36 (s, 3H), 4.42 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.70 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 1H)。

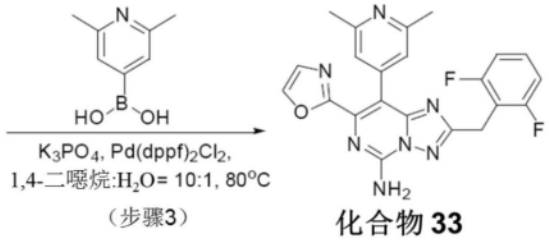
[0620] 实施例33

[0621] 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物33)的制备

[0622] 方案20



[0623]



[0624] 步骤1.N'-(2-氨基-5-溴-6-(噁唑-2-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟吡啶-2-基)乙酰酰肼的制备

[0625] 向5-溴-4-肼基-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(4g,14.756mmol,1当量)、2-(2,6-二氟苯基)乙酸(3.81g,22.134mmol,1.5当量)、DIEA(4.77g,36.890mmol,2.5当量)于DMF(50mL)中的溶液中添加HATU(8.42g,22.134mmol,1.5当量)。在25℃下搅拌1小时。用水(250mL)淬灭。通过过滤收集沉淀固体并用水(2×100mL)和MTBU:MeOH＝5:1(100mL)洗涤。真空干燥所得固体。最后获得呈灰白色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(4.8g,76.50％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝425.1。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.63(s,2H),6.60(s,2H),7.09(d,J＝7.6Hz,2H),7.27-7.39(m,1H),7.45(d,J＝6.0Hz,1H),8.27(s,1H),8.90-8.96(m,1H),10.11-10.20(m,1H)。

[0626] 步骤2. 8-溴-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0627] 在室温下在25ml圆底烧瓶中添加N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(2.5g,5.880mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(10mL),随后在120℃下加热1小时。使混合物冷却到室温。将混合物缓慢倒入甲醇(50ml)中。将所得混合物减压浓缩。通过过滤收集沉淀固体并用MeOH:MTBU＝1:1(20mL)洗涤,并加以干燥,得到呈白色固体状的8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(1.3g,54.30％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝407.0。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.26(s,2H),7.12(t,J＝7.8Hz,2H),7.32-7.53(m,2H),8.21(s,2H),8.33(d,J＝0.8Hz,1H)。

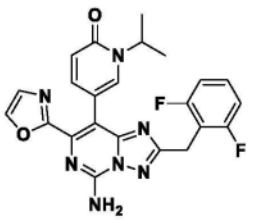
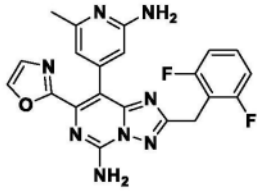
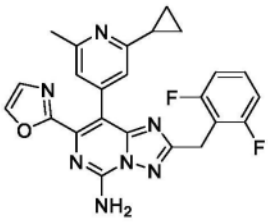
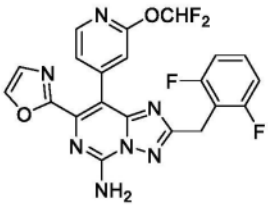
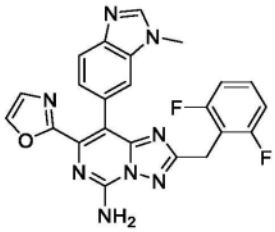
[0628] 步骤3. 2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0629] 向8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(50mg,0.1mmol,1当量)和(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(27.8mg,0.2mmol,1.5当量)于二噁烷(3mL)和H_2O(0.3mL)中的溶液中添加K_3PO_4(78.2mg,0.4mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(18.0mg,0.02mmol,0.2当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,减压浓缩所得混合物。通过制备型TLC/硅胶柱层析来纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(15:1)洗脱。通过制

备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm:流动相A:水(0.05% NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内30% B到40%B;254,220nm;室温:5.9分钟)来纯化粗产物(50mg),得到呈白色固体状的2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物33)(8.6mg,16.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=434.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.4(s,6H),4.2(s,2H),6.9(s,2H),7.1(t,J=7.8Hz,2H),7.3(d,J=0.8Hz,1H),7.3-7.4(m,1H),8.1(d,J=0.8Hz,1H),8.2(s,1H)。

[0630] 使用实施例33中所述的方法制备下表中所列的化合物。

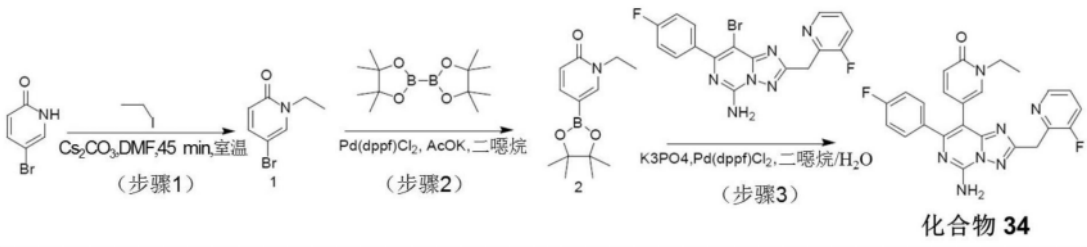
[0631]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
79		464.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.2 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.3 (s, 2H), 5.0 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.1 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.2 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 1H), 7.7 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (d, J = 0.7 Hz, 1H)。
81		435.2	^1H- NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.17 (3H,s), 4.25 (2H,s), 5.80 (2H,s), 6.17 (2H, d), 7.12 (2H,t), 7.30 (1H, d), 7.33 - 7.54 (1H, m), 8.14 (3H, d)。
84		460.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.83 (dt, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H) 0.89 (dt, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 2H)。
85		472.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.3 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1 - 7.2 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.3 - 7.5 (m, 1H), 8.2 - 8.3 (m, 2H)。
91		459.2	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.8 (s, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.5 (s, 1H), 6.4 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.5 -6.6 (m, 1H), 7.3 - 7.5 (m, 1H), 7.5 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 0.8 Hz, 1H)。

[0632] 实施例34.

[0633] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(化合物34)的制备

[0634] 方案21

[0635] 

化合物 **34**

[0636] 步骤1. 5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮

[0637] 在室温下在氮气气氛下将5-溴-1,2,5,6-四氢吡啶-2-酮(3.0g,17.0mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(16.7g,51.3mmol,3.0当量)于DMF中的混合物搅拌5分钟。在5分钟内在室温下向上述混合物中逐滴添加碘乙烷(8.0g,51.3mmol,3.0当量)。在室温下再搅拌所得混合物40分钟。通过制备型TLC(PE/EtOAc 5:1)来纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的5-溴-1-乙基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-酮(1.4g,41.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=202.1。

[0638] 步骤2. 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0639] 在室温下在氮气气氛下向5-溴-1-乙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(500.0mg,2.5mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1256.8mg,4.9mmol,2.0当量)于二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中逐份添加$Pd(dppf)Cl_2$(362.1mg,0.5mmol,0.2当量)和KOAc(728.6mg,7.4mmol,3.0当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈黄绿色固体状的1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(460.0mg,74.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=250.3。

[0640] 步骤3. 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(化合物34)

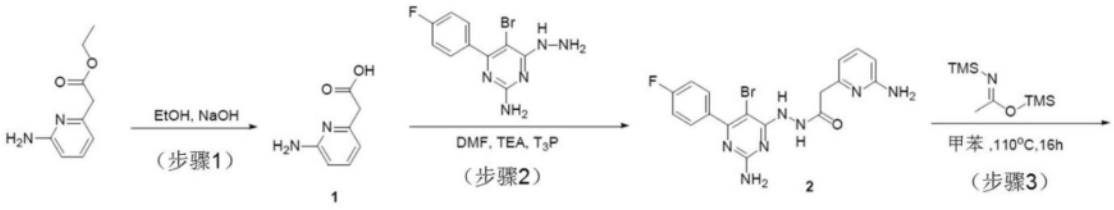
[0641] 在室温下在氮气气氛下向1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(95.5mg,0.4mmol,2.0当量)和8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(80.0mg,0.2mmol,1当量)于1,4-二噁烷/H_2O(5.5mL)中的搅拌溶液中逐份添加$Pd(dppf)Cl_2$(28.1mg,0.038mmol,0.2当量)和K_3PO_4(122.1mg,0.6mmol,3.0当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈深棕色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-乙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(50.0mg,22.7%)。通过制备型HPLC用以下条件(柱:X Bridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/LNH_4HCO_3+0.1%$NH_3\cdot H_2O$))来纯化粗产物(20mg),得到呈白色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-乙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物34)(2.0mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.1。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.00(3H,t),3.76(2H,q),4.42(2H,d),6.31(1H,d),7.14-7.27(3H,m),7.43(4H,ddd),7.72(1H,t),7.99(2H,s),8.34(1H,d)。

[0642] 实施例35.

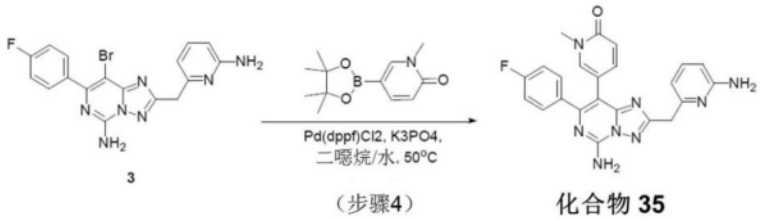
[0643] 5-(5-氨基-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]

嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物35)的制备

[0644] 方案22



[0645]



[0646] 步骤1. 2-(6-氨基吡啶-2-基)乙酸

[0647] 在室温下向2-(6-氨基吡啶-2-基)乙酸乙酯(1g,5.55mmol,1当量)于EtOH(20mL)中的搅拌溶液中逐份添加NaOH(0.3g,8.32mmol,1.5当量)。在50℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过过滤收集沉淀固体,得到呈白色固体状的2-(6-氨基吡啶-2-基)乙酸钠(0.8g,82.79%)。^{1}H NMR(氧化氘,400MHz)δ3.48(2H,s),6.54(1H,d),6.65(1H,d),7.49(1H,t)。

[0648] 步骤2.N'-(2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-2-(6-氨基吡啶-2-基)乙酰酰肼

[0649] 在室温下在氮气气氛下将5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(0.8g,2.68mmol,1当量)、T3P(1.3g,4.0mmol,1.5当量)、TEA(0.8g,8.0mmol,3当量)和2-(6-氨基吡啶-2-基)乙酸钠(0.5g,2.7mmol,1当量)于DMF(15mL)中的混合物搅拌2小时。通过添加水来沉淀产物。真空干燥所得固体,得到呈灰色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(6-氨基吡啶-2-基)乙酰酰肼(0.31g,26.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^{+}$=432.0。

[0650] 步骤3. 2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-8-溴-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0651] 在110℃下在氮气气氛下将N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(6-氨基吡啶-2-基)乙酰酰肼(310mg,0.7mmol,1当量)和(E)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(729.5mg,3.6mmol,5当量)于甲苯(15mL)中的混合物搅拌12小时。真空浓缩所得混合物。从MeOH/MTBE(1/1,12mL)中再结晶粗产物,得到呈灰色固体状的6-[[5-氨基-8-溴-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-胺(150mg,50.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^{+}$=416.2。

[0652] 步骤4. 5-(5-氨基-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

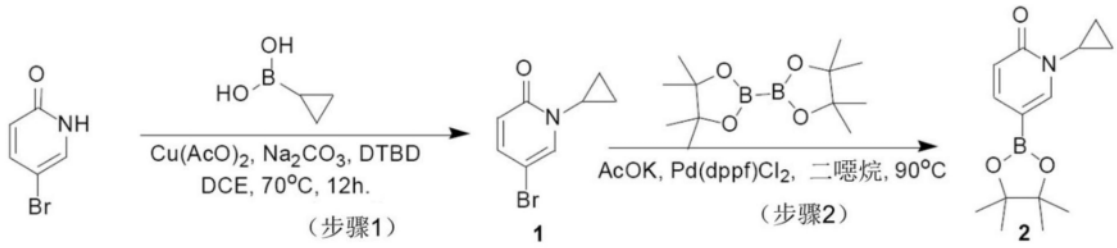
[0653] 在50℃下在氮气气氛下将6-[[5-氨基-8-溴-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-胺(140mg,0.3mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(27.6mg,0.03mmol,0.1当量)、K_3PO_4(215.2mg,1.01mmol,3当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,

2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(158.9mg,0.7mmol,2当量)于1,4-二噁烷(6mL)和水(1mL)中的混合物搅拌15小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH10:1)来纯化残余物,得到粗产物(80mg),通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内15% B到35% B;254,220nm;室温:6.35分钟)来纯化,得到呈白色固体状的5-[5-氨基-2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物35)(50mg,33.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=443.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.08(2H,s),5.84(2H,s),6.28(2H,t),6.40(1H,d),7.13(1H,dd),7.20(2H,t),7.28(1H,t),7.44-7.53(2H,m),7.67(1H,d),8.00(2H,s)。

[0654] 实施例36.

[0655] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-环丙基吡啶-2(1H)-酮(化合物36)的制备

[0656] 方案23



[0657]



[0658] 步骤1. 5-溴-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0659] 将5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(2g,11.49mmol,1当量)和环丙基硼酸(2.0g,23.3mmol,2.0当量)、$Cu(AcO)_2$(2.1g,0.01mmol,1当量)、Na_2CO_3(2.4g,22.6mmol,2当量)、4,4-二叔丁基-2,2'-联吡啶(3.1g,0.01mmol,1当量)于CH_2ClCH_2Cl(50mL)中混合。在70℃下在氮气气氛下将所得混合物搅拌12小时。减压去除溶剂。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱,得到呈白色固体状的5-溴-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(600.0mg,24.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=214.0。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(300MHz,CDCl3)δ0.86(2H,tdd),1.13(2H,m),3.31(1H,tt),6.48(1H,m),7.34(2H,m)。

[0660] 步骤2. 1-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0661] 在90℃下在40mL密封试管中添加5-溴-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(200mg,0.9mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-

1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(355.89mg,1.4mmol,1.5当量)、AcOK(183.4mg,1.9mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(76.3mg,0.1mmol,0.1当量)的二噁烷(10mL)溶液持续2小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg,41.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=262.3。

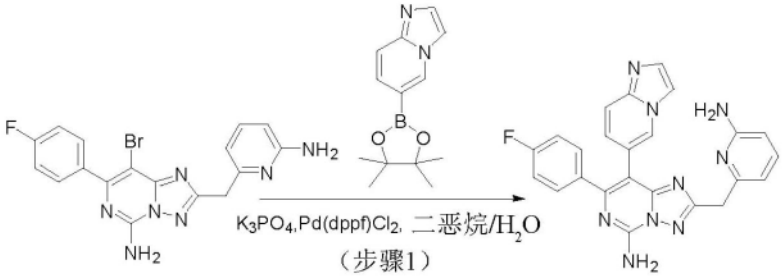
[0662] 步骤3. 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物36)

[0663] 在80℃下在20mL密封试管中添加8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.24mmol,1当量)、1-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(125.2mg,0.48mmol,2.0当量)、K_3PO_4(101.8mg,0.48mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(19.6mg,0.024mmol,0.1当量)的二噁烷(5mL)和水(0.5mL)溶液。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH12:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物36)(5mg,4.42%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=472.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ1.24-0.83(m,4H),1.48(s,2H),3.07(s,1H),3.51(1H,s),4.22(1H,s),4.39(8H,dd),5.00(2H,d),5.73(2H,ddt),6.35(2H,d),7.23(1H,s),7.32-7.13(6H,m),7.41(8H,ddd),7.72(2H,t),8.01(4H,s),8.34(2H d)。

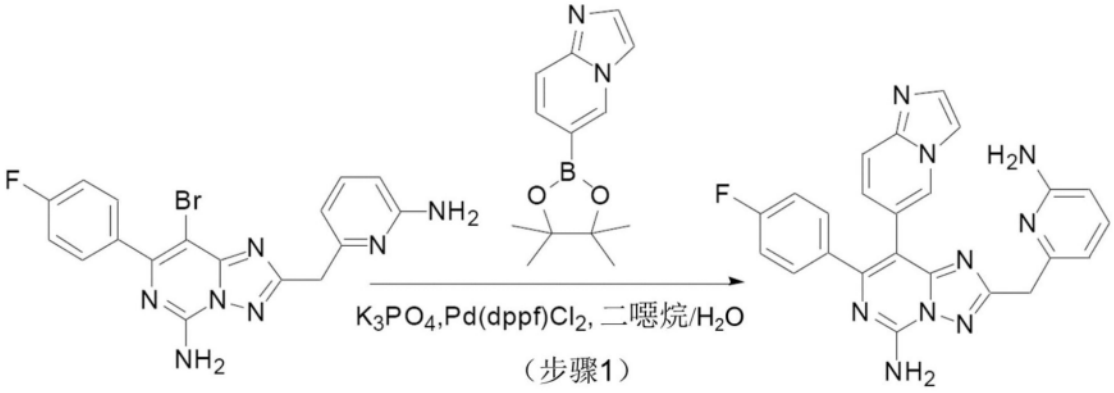
[0664] 实施例37.

[0665] 2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物37)的制备

[0666] 方案24

[0667] 

化合物 37

[0668] 

化合物 37

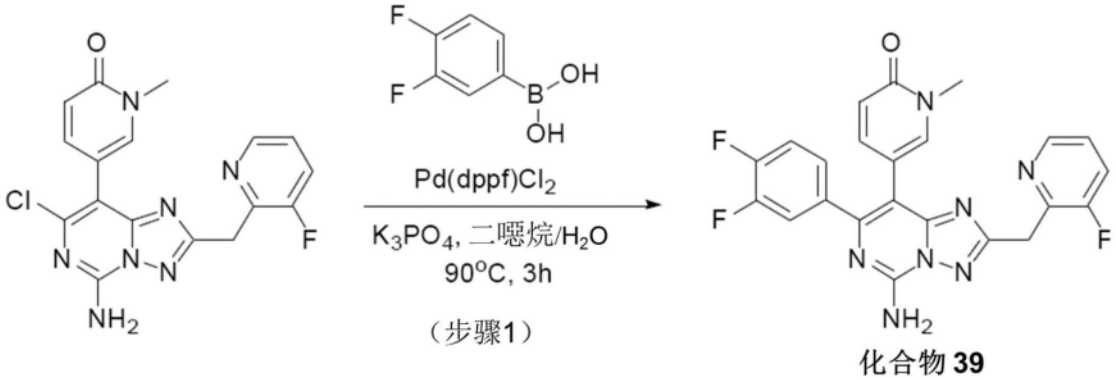
[0669] 步骤1. 6-[[5-氨基-7-(4-氟苯基)-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-胺

[0670] 向6-[[5-氨基-8-溴-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]甲基]吡啶-2-胺(100mg,0.24mmol,1当量)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶(88.4mg,0.4mmol,1.5当量)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(153.7mg,0.7mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(35.3mg,0.05mmol,0.2当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,减压浓缩所得混合物。通过制备型TLC/硅胶柱层析来纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(15:1)洗脱。进一步通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内25% B到35% B;254/220nm;室温:6.1分钟)来纯化粗产物(100mg),得到呈白色固体状的2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-8-(咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物37)(58.1mg,53.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=452.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.3(s,2H),6.6(d,J=6.9Hz,2H),7.1-7.2(m,2H),7.3(d,J=9.4Hz,1H),7.4-7.5(m,2H),7.6(t,J=7.8Hz,1H),7.7(d,J=9.4Hz,1H),7.9(s,1H),8.2(d,J=1.7Hz,2H),8.8(s,1H)。

[0671] 实施例39.

[0672] 5-[5-氨基-7-(3,4-二氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(25mg,27.89%)(化合物39)的制备

[0673] 方案25

[0674] 

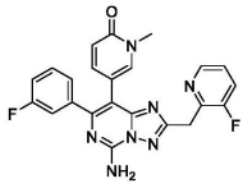
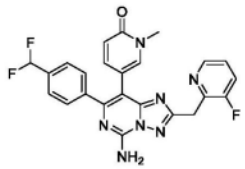
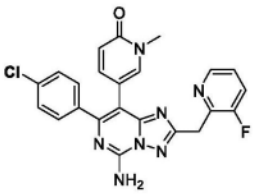
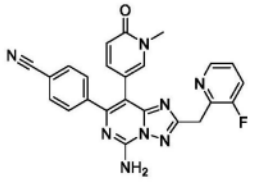
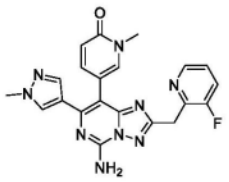
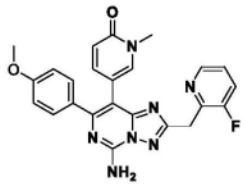
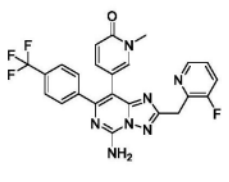
[0675] 步骤1. 5-[5-氨基-7-(3,4-二氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物39)

[0676] 在室温下在10mL小瓶添加5-[5-氨基-7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(90mg,0.233mmol,1当量)和(3,4-二氟苯基)硼酸(73.68mg,0.467mmol,2当量)、Pd(dppf)Cl_2(31.6mg,0.04mmol,0.2当量)、K_3PO_4(148.56mg,0.700mmol,3当量)、二噁烷(1mL)、H_2O(0.2mL)。随后在100℃下在氮气气氛下将混合物搅拌3小时。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。用盐水(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内22%B到32% B;254/220nm;室温:6.55分钟)来纯化粗产物(50mg),得到呈白色固体状的5-[5-氨基-7-(3,4-二氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物

39)(25mg,23.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=464.2。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.41(s,2H),6.29(d,J=8.9Hz,1H),7.18(d,J=26.0Hz,2H),7.43(d,J=24.3Hz,3H),7.68(d,J=13.2Hz,2H),8.02(s,2H),8.32(s,1H)。

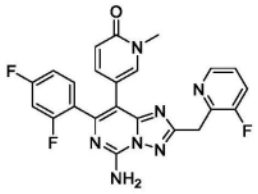
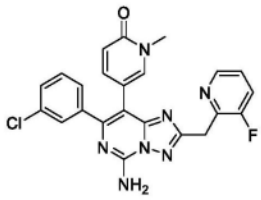
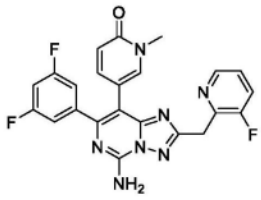
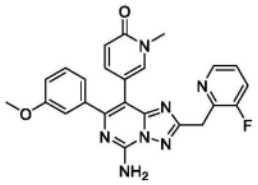
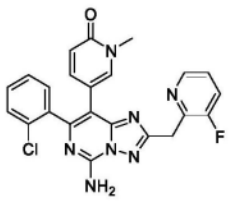
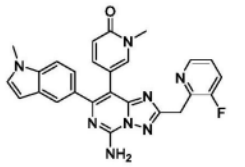
[0677] 使用实施例39中所述的方法制备下表中所列的化合物。

[0678]

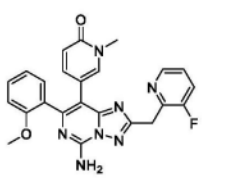
实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
40		446.2	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 3.55 (s, 3H), 6.42 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.04 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.39 (m, 4H), 7.44 (dt, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。
41		478.2	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 3.53 (s, 3H), 4.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.9 Hz, 1H)。
56		462.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.33 (s, 3H), 4.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 5H), 7.62 - 7.74 (m, 2H), 7.95 (s, 2H), 8.31 (dt, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H)。
57		453.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 3.56 (s, 3H), 4.52 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.78 (m, 5H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H)。
59		432.2	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 3.62 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H)。
61		458.1	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 3.55 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.82 - 6.93 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.50 (m, 3H), 7.55 - 7.69 (m, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H)。
62		496.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.79 (m, 6H), 7.99 (d, *J* = 25.8 Hz, 2H), 8.32 (dt, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H)。

[0679]

[0680]

64		464.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 4.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.29 (m, 3H), 7.39 (dt, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 9.9, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.32 (dt, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H)。
70		462.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 4.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.44 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 9.8, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.32 (dt, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H)。
76		464.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 4.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 7.38 (dt, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H)。
77		458.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 3.67 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 7.02 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 9.9, 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.32 (dt, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (s, 4H)。
78		462.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 3.29 (s, 3H), 4.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 5H), 7.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.7, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H)。
97		481.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 3.31 (d, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 2H), 7.70 (td, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 3H), 7.85 (s, 2H), 8.32 (dt, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H)。

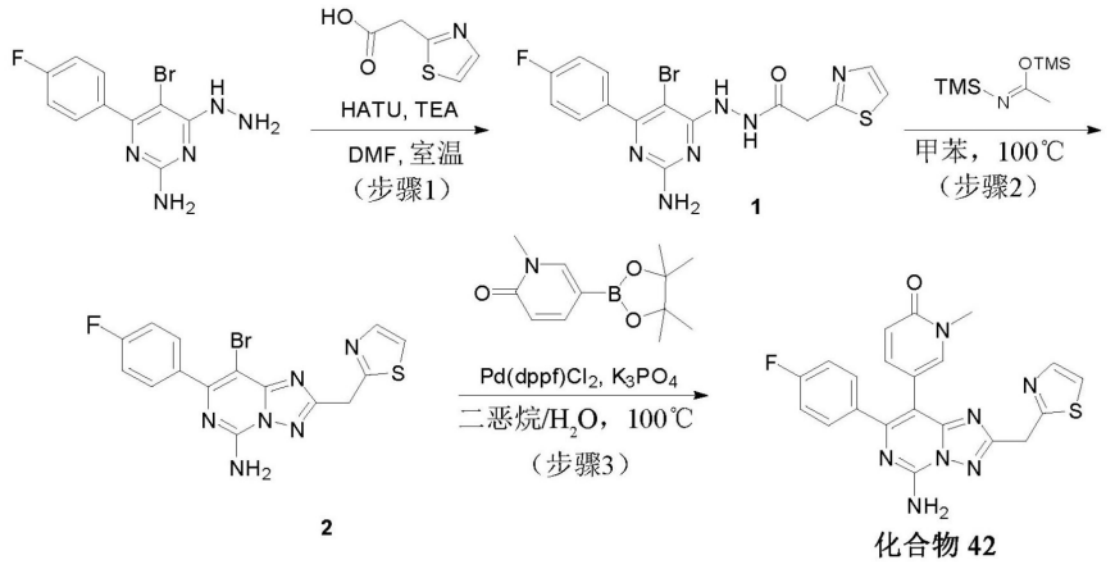
[0681]

98		458.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 3.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 5H), 3.52 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.88 - 7.01 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.44 (m, 3H), 7.70 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

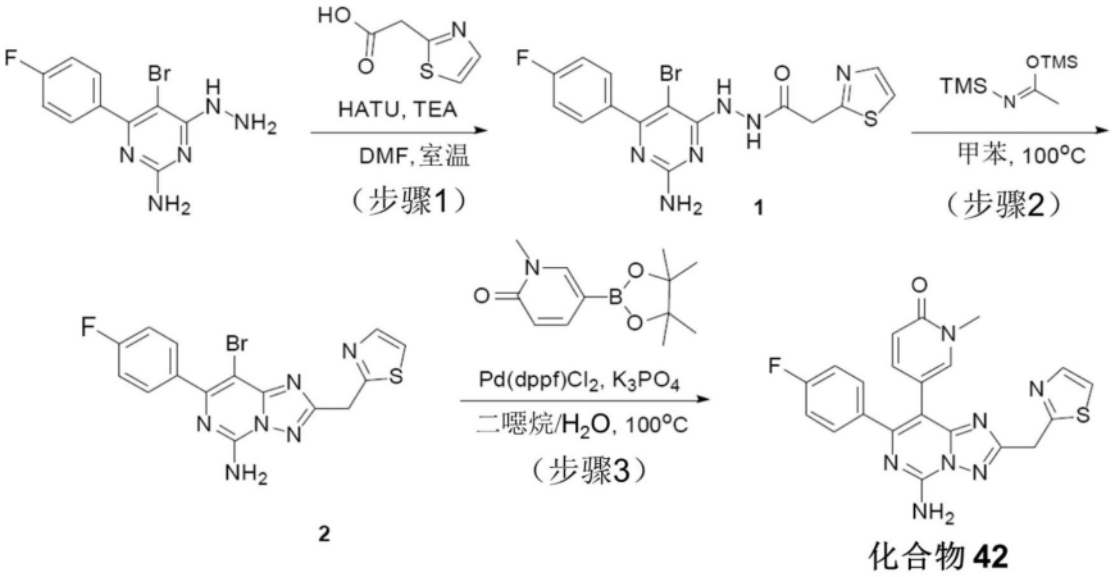
[0682] 实施例42.

[0683] 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物42)的制备

[0684] 方案26



[0685]



[0686] 步骤1.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-2-基)乙酰酰肼

[0687] 在室温下在氮气气氛下向5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(200mg,0.7mmol,1当量)和2-(1,3-噻唑-2-基)乙酸(115.3mg,0.8mmol,1.2当量)于DMF(2mL)中的搅拌混合物逐份添加HATU(382.6mg,1.01mmol,1.5当量)和DIEA(260.1mg,2.0mmol,3当量)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。在室温下用水(20mL)淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用水(3×20mL)洗涤。,得到呈灰色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-2-基)乙酰酰肼(170mg,59.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=423.1。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.05(s,2H),6.44(s,2H),7.28(t,J=8.9Hz,2H),7.55-7.63(m,2H),7.66(d,J=3.3Hz,1H),7.75(d,J=3.3Hz,1H),8.76(s,1H),10.22(s,1H)。

[0688] 步骤2. 8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0689] 在室温下在氮气气氛下向N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-2-基)乙酰酰肼(150mg,0.35mmol,1当量)于甲苯(4mL)中的搅拌混合物逐份添加(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(216.3mg,1.1mmol,3当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈灰色固体状的8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,69.63%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=405.1。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ4.71(s,2H),7.17-7.25(m,2H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),7.75(d,J=3.4Hz,1H),7.78-7.84(m,2H)。

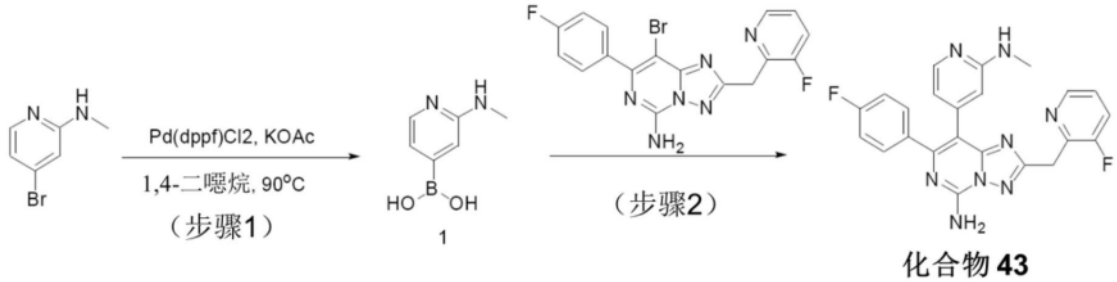
[0690] 步骤3. 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物42)

[0691] 在室温下在氮气气氛下向8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.25mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(116.0mg,0.49mmol,2当量)于1,4-二噁烷(3mL)和H_2O(0.6mL)中的搅拌混合物逐份添加K_3PO_4(156.9mg,0.74mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(36.1mg,0.05mmol,0.2当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。真空浓缩所得混合物。通过以下来纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm:流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于8分钟内25% B到35% B;254/220nm;室温:6.45分钟,得到呈灰白色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物42)(35mg,32.72%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=434.2。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ3.57(s,3H),4.68(s,2H),6.44(d,J=9.3Hz,1H),7.06-7.14(m,2H),7.22(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.57(td,J=5.8,2.5Hz,3H),7.74(d,J=3.4Hz,1H),7.81(d,J=2.4Hz,1H)。

[0692] 实施例43.

[0693] 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2-(甲氨基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物43)的制备

[0694] 方案27

[0695] 

化合物 43

[0696] 步骤1.(2-(甲氨基)吡啶-4-基)硼酸

[0697] 将Pd(dppf)Cl_2(391.2mg,0.5mmol,0.2当量)、K_3PO_4(1134.9mg,5.3mmol,2当量)、4-溴-N-甲基吡啶-2-胺(500mg,2.7mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(821.7mg,3.2mmol,1.2当量)溶解于10mL二噁烷中。在90℃下搅拌混合物2小时。LCMS显示反应完成。通过硅胶柱来纯化粗产物,并用MeOH-DCM(1:10)洗脱,并通过制备型HPLC来进一步纯化产物,得到呈淡黄色固体状的产物。

LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=153.2。

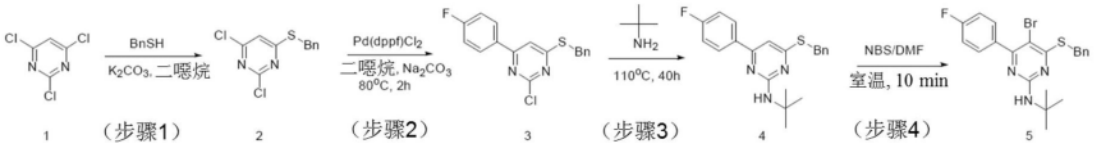
[0698] 步骤2. 7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2-(甲氨基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物43)

[0699] 将(2-(甲氨基)吡啶-4-基)硼酸(100mg,0.66mmol,1当量)、8-溴-7-(4-氟苯基)-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(271.9mg,0.66mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(96.3mg,0.13mmol,0.2当量)、K_3PO_4(419.1mg,1.97mmol,3当量)溶解于5mL二噁烷/H_2O(5:1)中。在80℃下搅拌混合物3小时。LCMS显示反应完成。通过硅胶柱来纯化粗产物,并用MeOH-DCM(1:10)洗脱,并通过制备型HPLC来进一步纯化产物,得到26.6mg呈白色固体状的产物(化合物43)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=445.2。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 2.81(s,3H),4.47(d,J=2.1Hz,2H),6.41(dd,J=5.7,1.6Hz,1H),6.61(s,1H),7.03(t,J=8.8Hz,2H),7.33-7.54(m,3H),7.56-7.69(m,1H),7.74-7.82(m,1H),8.26-8.37(m,2H)。

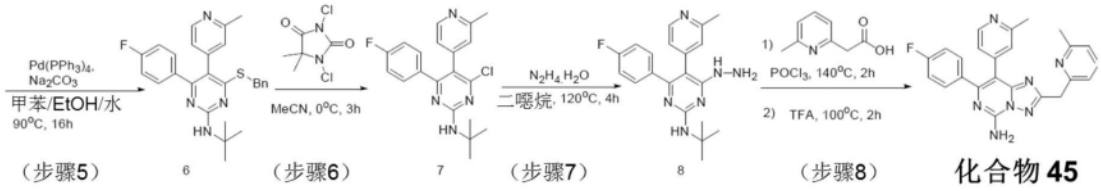
[0700] 实施例45.

[0701] 7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物45)的制备

[0702] 方案28



[0703]



[0704] 步骤1. 4-(苯甲硫基)-2,6-二氯嘧啶的制备

[0705] 在0℃下向2,4,6-三氯嘧啶(6.5g,35.73mmol)于二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加苯基甲硫醇(4.43g,35.73mmol)和K_2CO_3(4.93g,35.73mmol)。随后在室温下搅拌混合物16小时。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。随后浓缩有机溶液,得到呈黄色固体状的粗物质4-(苯甲硫基)-2,6-二氯嘧啶(9.6g,产率:99.5%),其可不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS m/z(ESI),$[M+H]^+$=271.2。

[0706] 步骤2. 4-(苯甲硫基)-2-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶的制备

[0707] 向4-(苯甲硫基)-2,6-二氯嘧啶(9.6g,35.6mmol)、2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.98g,35.56mmol)于二噁烷(100mL)和水(10mL)中的混合物添加Na_2CO_3(9.96g,71.12mmol)和Pd(dppf)Cl_2(2.6g,3.56mmol)。随后在80℃下在N_2气氛下将混合物搅拌4小时。浓缩混合物并向残余物添加水(25mL)和乙酸乙酯(100mL)。随后浓缩有机溶液,得到粗产物,其进一步通过快速柱(0-5%乙酸乙酯于石油醚中)来纯化,得到呈黄色油状的4-(苯甲硫基)-2-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶(11.6g,98%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=331.2

[0708] 步骤3. 4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺的制备

[0709] 在110℃下将4-(苯甲硫基)-2-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶(11.6g,35.15mmol)于2-甲

基丙-2-胺(20.55g,281.8mmol)中的溶液搅拌40小时。随后浓缩混合物,并进一步通过快速柱(330g)(0-5%乙酸乙酯于石油醚中)来纯化残余物,得到呈淡黄色油状的所需产物4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(12g,产率:93.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=368.6。

[0710] 步骤4. 4-(苯甲硫基)-5-溴-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺的制备

[0711] 向4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(10.0g,27.24mmol)于50mL DMF中的搅拌溶液添加NBS(5.3g,29.96mmol)。随后在室温下将混合物搅拌1小时。浓缩混合物,并通过快速柱(0-5%乙酸乙酯于石油醚中)来纯化残余物,得到呈白色固体状的所需4-(苯甲硫基)-5-溴-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(5.50g,产率:41%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=446.2。

[0712] 步骤5. 4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺的制备

[0713] 向4-(苯甲硫基)-5-溴-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(3.7g,8.31mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(1.71g,12.47mmol)于二噁烷(50mL)和水(50mL)中的混合物添加Na_2CO_3(2.28g,16.63mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.96g,0.83mmol)。随后在80℃下在N_2气氛下将混合物搅拌8小时。浓缩混合物并向残余物添加水(25mL)和乙酸乙酯(100mL)。随后浓缩有机溶液,得到粗产物,其进一步通过快速柱(0-5%乙酸乙酯于石油醚中)来纯化,得到呈黄色油状的4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(2.2g,产率:58%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=459.4。

[0714] 步骤6.N-(叔丁基)-4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺的制备

[0715] 向4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(1.7g,3.71mmol)于20mL乙腈中的溶液中添加1滴乙酸和1滴水。随后将溶液冷却到0℃,并添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.45g,7.42mmol)。在这一温度下搅拌混合物3小时。用40mL Na_2SO_3水溶液稀释溶液并随后用DCM(20mL×2)萃取。收集并浓缩有机层。通过柱(0-5%EA于PE中)来纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需N-(叔丁基)-4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(1.0g,73%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=371.2。

[0716] 步骤7.N-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺的制备

[0717] 向N-(叔丁基)-4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.9g,2.34mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加肼(1.17g,23.4mmol)。随后在100℃下将混合物搅拌16小时。向所述溶液中添加20mL饱和盐水并收集所形成的固体,用15mL 20%乙酸乙酯/石油醚洗涤,随后加以干燥,得到呈白色固体状的所需N-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.79g,88%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=367.4。

[0718] 步骤8. 7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物45)的制备

[0719] 在密封试管中在140℃下将N-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.020g,0.05mmol)、2-(6-甲基吡啶-2-基)乙酸(0.019g,0.12mmol)于$POCl_3$(0.5mL)中的混合物搅拌4小时。浓缩混合物并向残余物添加2mL TFA。在100℃下在密

封试管中将所得混合物搅拌2小时。浓缩混合物并通过C18-快速层析，洗脱梯度5％至60％乙腈/水(0.05％氨)来纯化。将纯洗脱份蒸发至干燥，得到7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物45)(5mg，21.8％产率)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝426.4。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.37(s,3H)2.41(s,3H)4.29(s,2H)7.00(d,J＝5.39Hz,1H)7.07-7.18(m,5H)7.35(t,J＝6.64Hz,2H)7.60(t,J＝7.57Hz,1H)8.15(br s,2H)8.31(d,J＝5.04Hz,1H)。

[0720] 实施例46.

[0721] 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-N^2-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺(化合物46)的制备

[0722] 方案29

[0723] 

[0724] 步骤1.N5-(叔丁基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺的制备

[0725] 在0℃下向N-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.2g,0.55mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中添加溴化氰(0.06g,0.6mmol)。随后在这一温度下将混合物搅拌1小时。浓缩混合物并向残余物添加0.2mL DIEA和5mL乙酸乙酯。随后收集固体并加以干燥，得到呈黄色固体状的N5-(叔丁基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺(0.15g,70.2％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝392.4。

[0726] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈的制备

[0727] 向N5-(叔丁基)-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺(0.050g,0.13mmol)、2-溴吡啶(0.041g,0.26mmol)于5mL二噁烷中的混合物添加$Pd(OAc)_2$(0.058g,0.026mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁(0.014g,0.026mmol)和tBuONa(0.036g,0.38mmol)。随后在80℃下在N_2气氛下将混合物搅拌8小时。随后浓缩混合物并将残余物倒入水(20mL)中，并随后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。随后浓缩有机溶液并通过二氧化硅快速层析，洗脱梯度10％至50％乙酸乙酯/石油醚来纯化残余物。将纯洗脱份蒸发至干燥，得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(0.04g,68％产率)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝459.4。

[0728] 步骤3. 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-N^2-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺(化合物46)的制备

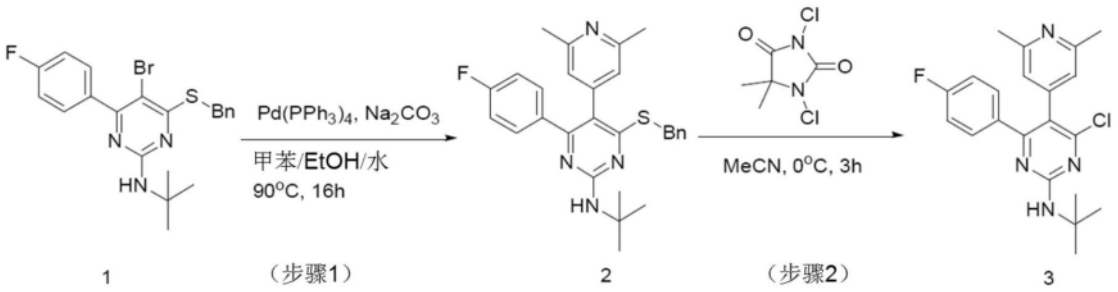
[0729] 在90℃下在微波反应器中将3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(60mg,0.188mmol)于TFA(2mL)中的溶液搅拌1小时。随后浓缩溶液并用30mL甲醇洗涤，得到呈灰色固体状的所需7-(4-氟苯基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-N^2-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2,5-二胺(化合物46)(0.023g,32.9％产率)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝413.5$[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.37-2.43(m,3H)6.88-7.06(m,2H)7.14(br s,2H)7.22-7.28(m,1H)7.35-7.45(m,2H)7.68-7.82(m,1H)7.89-8.15(m,2H)

8.18-8.28(m,1H)8.30-8.43(m,2H)10.11-10.22(m,1H)。

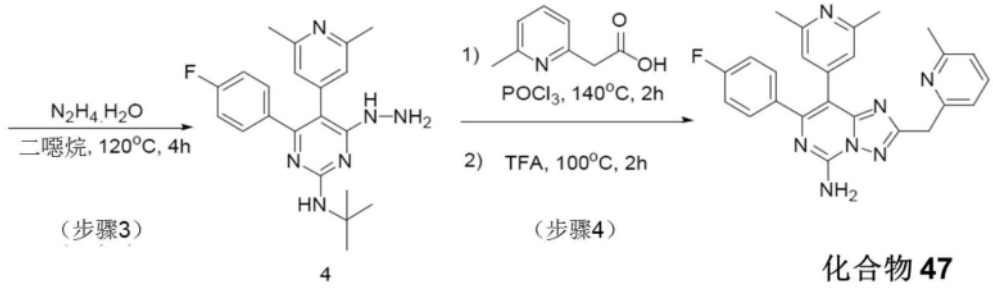
[0730] 实施例47.

[0731] 7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物47)的制备

[0732] 方案30



[0733]



[0734] 步骤1. 4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺的制备

[0735] 向4-(苯甲硫基)-5-溴-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(3.2g,7.19mmol)、(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(1.63g,10.79mmol)于二噁烷(50mL)和水(50mL)中的混合物添加Na_2CO_3(1.52g,14.38mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.83g,0.72mmol)。在80℃下在N_2气氛下将混合物搅拌8小时。浓缩混合物并向残余物添加水(25mL)和乙酸乙酯(100mL)。随后浓缩有机溶液,得到粗产物,其进一步通过快速柱(0-5%乙酸乙酯于石油醚中)来纯化,得到呈黄色油状的4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(2.4g,产率:71%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=474.4。

[0736] 步骤2.N-(叔丁基)-4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺的制备

[0737] 向4-(苯甲硫基)-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(1.35g,2.86mmol)于20mL乙腈的溶液中添加1滴AcOH和1滴水。随后将溶液冷却到0℃,并添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.23g,6.29mmol)。在这一温度下搅拌混合物3小时。随后将溶液倒入40mL Na_2SO_3水溶液并随后用DCM(2×20mL)萃取。收集并浓缩有机层。通过柱(0-5% EA于PE中)来纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需N-(叔丁基)-4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2,6-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.90g,82%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=385.2。

[0738] 步骤3.N-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺的制备

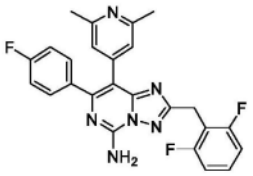
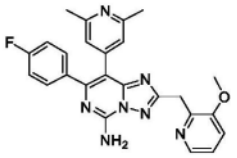
[0739] 向N-(叔丁基)-4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.9g,2.34mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加肼(1.17g,23.4mmol)。随后在100℃下将混合物搅拌16小时。向所述溶液中添加20mL饱和盐水并收集所形成的固体,用15mL 20%乙酸乙酯/石油醚洗涤,随后加以干燥,得到呈白色固体状的所需N-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.8g,88%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=381.3。

[0740] 步骤4. 7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物47)的制备

[0741] 在140℃下在密封试管中将N-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.060g,0.16mmol)、2-(6-甲基吡啶-2-基)乙酸(0.054g,0.36mmol)于$POCl_3$(1mL)中的混合物搅拌2小时。浓缩混合物并向残余物添加2mL TFA。在100℃下在密封试管中将所得混合物搅拌2小时。浓缩混合物并通过C18-快速层析,洗脱梯度5%至60%乙腈/水(0.05%氨)来纯化残余物。将纯洗脱份蒸发至干燥,得到7-(4-氟苯基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物47)(0.02g,37.1%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=440.5。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ ppm2.31(s,6H)2.39-2.45(m,3H)4.29(s,2H)6.89(s,2H)7.04-7.19(m,4H)7.35(t,J=6.48Hz,2H)7.59(t,J=7.72Hz,1H)8.13(br s,2H)。

[0742] 使用实施例47中所述的方法制备下表中所列的化合物。

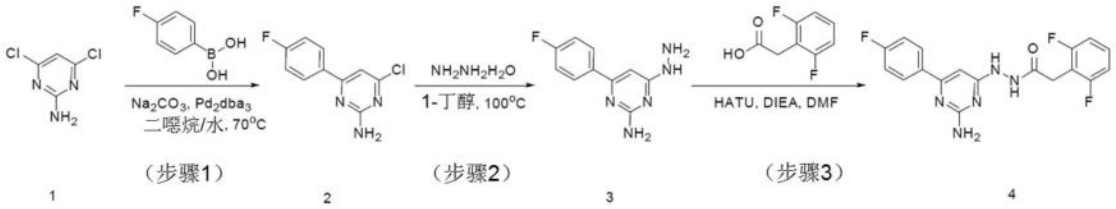
[0743]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
48		461.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 5.70 (s, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 7.00 - 7.10 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 3 H) 7.85 (br s, 1 H)
51		456.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.30 (s, 2 H) 6.90 (s, 2 H) 7.13 (t, *J*=8.25 Hz, 2 H) 7.26 (dd, *J*=8.20, 4.73 Hz, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.99 (dd, *J*= 4.73, 0.95 Hz, 1H) 8.07 (br s, 2 H)

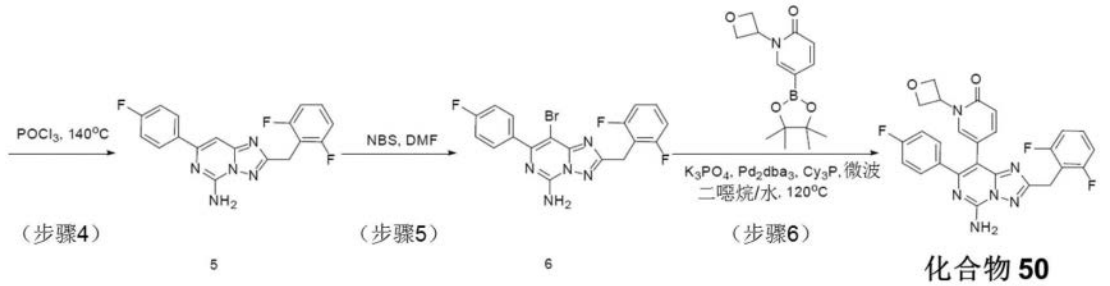
[0744] 实施例50.

[0745] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物50)的制备

[0746] 方案31



[0747]



[0748] 步骤1. 4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺的制备

[0749] 向4,6-二氯嘧啶-2-胺(10g,61mmol)、(4-氟苯基)硼酸(8.8g,63mmol)、$Pd_2(dba)_3$(50mg,0.055mmol)的二噁烷(80mL)溶液、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷代金刚烷(40mg,0.14mmol)的二噁烷(80mL)溶液的混合物中添加水(15mL)。在70℃下在N_2气氛下将所得混合物加热30分钟。随后通过水(300mL)稀释混合物并加以过滤。通过水(100mL)洗涤固体,随后加以干燥,得到呈黄色固体状的粗产物(14g,102%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=224.3。

[0750] 步骤2. 4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺的制备

[0751] 向4-氯-6-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺(600mg,2.7mmol)于1-丁醇(4mL)的混合物中添加水合肼(2mL)。在100℃下将所得混合物加热30分钟。随后过滤混合物。通过1-丁醇(5mL)洗涤固体并加以干燥,得到呈白色固体状的4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(550mg,93%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=220.3。

[0752] 步骤3.N'-(2-氨基-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼的制备

[0753] 在20℃下向4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(550mg,2.5mmol)和2-(2,6-二氟苯基)乙酸(450mg,2.6mmol)于DMF(6mL)中的混合物中添加HATU(1.1g,2.9mmol)和DIEA(500mg,3.9mmol)。在20℃下将所得混合物搅拌10分钟。通过C18-40 g(MeCN/水=5%-70%)来纯化混合物,得到呈黄色固体状的N'-(2-氨基-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(720mg,77%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=374.3。

[0754] 步骤4. 2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺的制备

[0755] 在140℃下在微波中将N'-(2-氨基-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(700mg,1.9mmol)于$POCl_3$(10mL)中的混合物加热45分钟。随后浓缩混合物。通过C18-40 g(MeCN/水=5%-80%)来纯化残余物,得到呈白色固体状的4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(360mg,54%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=356.3。

[0756] 步骤5. 8-溴-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺的制备

[0757] 向2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

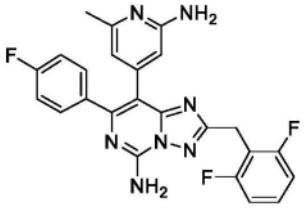
(300mg,0.84mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加NBS(200mg,1.1mmol)。在20℃下将所得混合物搅拌30分钟。随后通过水稀释混合物并加以过滤。通过C18-40 g(MeCN/水＝5%-90%)来纯化固体,得到呈白色固体状的8-溴-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(320mg,87%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝434.1,436.1。

[0758] 步骤6. 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物50)的制备

[0759] 向8-溴-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(30mg,0.069mmol)、1-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(25mg,0.090mmol)、$Pd_2(dba)_3$(5mg,0.0055mmol)、三环己基膦(3mg,0.011mmol)和K_3PO_4(30mg,0.014mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加水(1mL)。将所得混合物密封并在120℃下在微波中加热15分钟。过滤混合物并通过C18-40 g(MeCN/水＝5%-80%)来纯化滤液,得到呈白色固体状的5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物50)(13mg,37%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝505.3。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 4.56(t,J＝6.94Hz,2H)4.72(s,2H)4.91-4.95(m,2H)5.59(quin,J＝7.01Hz,1H)6.42(d,J＝9.46Hz,1H)6.99(br t,J＝8.04Hz,2H)7.11-7.19(m,2H)7.31-7.37(m,1H)7.52(dd,J＝9.46,2.21Hz,1H)7.57(br dd,J＝8.51,5.36Hz,2H)7.72-7.78(m,1H)。

[0760] 使用实施例50中所述的方法制备下表中所列的化合物。

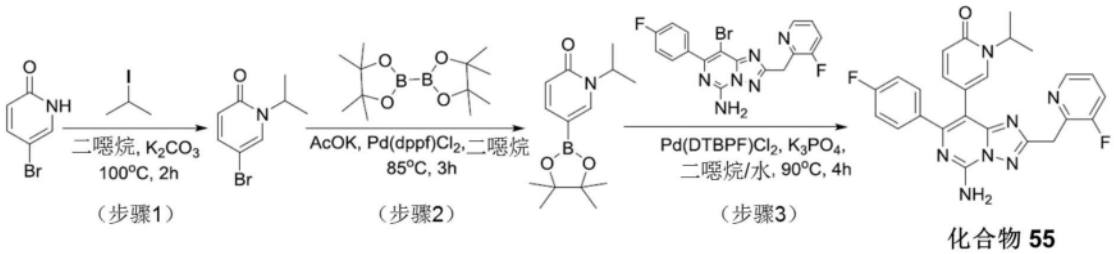
[0761]

实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
52		462.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 5.70 (s, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 7.00 - 7.10 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 3 H) 7.85 (br s, 1 H)

[0762] 实施例55.

[0763] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮(化合物55)的制备

[0764] 方案32

[0765] 

化合物 **55**

[0766] 步骤1. 5-溴-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮

[0767] 在80℃下在40mL密封试管中添加5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(1g,5.74mmol,1当量)、2-碘丙烷(1.95g,11.48mmol,2.00当量)和K_2CO_3(2.38g,17.22mmol,3.00当量)的1,4-二噁烷(25mL)溶液持续2小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱层析纯化残余物,用PE/

EtOAc(5:1)洗脱,得到呈白色固体状的5-溴-1-(丙烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(1g,80.53%)。

[0768] 步骤2. 1-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0769] 在85℃下在50mL 3颈圆底烧瓶中添加5-溴-1-(丙烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(1g,4.63mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.76g,6.94mmol,1.50当量)、AcOK(0.91g,9.26mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(0.38g,0.463mmol,0.1当量)的1,4-二噁烷(10mL)溶液持续3小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱层析纯化残余物,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到呈白色固体状的1-(丙烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(0.9g,73.90%)。

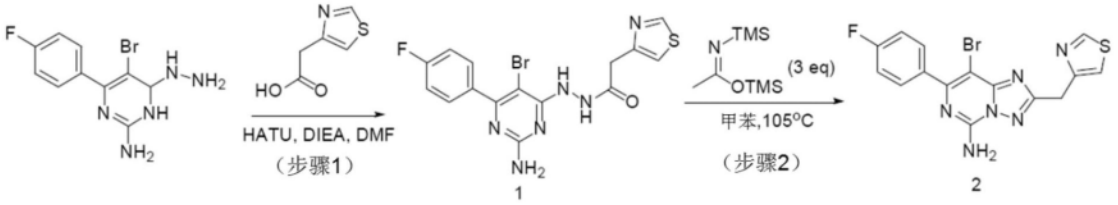
[0770] 步骤3. 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮(化合物55)

[0771] 在90℃下在氮气气氛下在100mL圆底烧瓶中添加8-溴-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(500mg,1.19mmol,1当量)、1-(丙烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(630mg,2.395mmol,2.00当量)、Pd(DtBPF)Cl_2(775mg,0.119mmol,0.10当量)和K_3PO_4(762.5mg,3.59mmol,3.00当量)的1,4-二噁烷(12.5mL)和水(2mL)溶液持续6小时。可通过LCMS来检测所需产物。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱,得到450mg粗产物。将其溶解于DCM/EtOH(1/1,10mL)中,随后减压去除DCM,通过过滤收集沉淀固体并用EtOH(2×5mL)洗涤,得到呈白色固体状的5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮(化合物55)(350mg,61%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=474.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.9(d,J=6.8Hz,6H),4.4(d,J=2.1Hz,2H),4.9(p,J=6.8Hz,1H),6.3(d,J=9.3Hz,1H),7.1-7.2(m,2H),7.3(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.3-7.5(m,4H),7.71(ddd,J=9.8,8.3,1.3Hz,1H),7.97(s,2H),8.3(dt,J=4.7,1.6Hz,1H)。

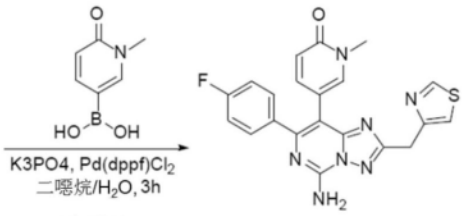
[0772] 实施例58.

[0773] 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物58)的制备

[0774] 方案33



[0775]



化合物 **58**

[0776] 步骤1.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)-3,4-二氢嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼的制备

[0777] 在室温下在40mL小瓶中添加5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基-1,6-二氢嘧啶-2-胺(314.48mg,1.048mmol,1.50当量)和2-(1,3-噻唑-4-基)乙酸(100mg,0.699mmol,1当量)、HATU(398.40mg,1.048mmol,1.50当量)、DIEA(361.12mg,2.794mmol,4当量)、DMF(10mL)。随后在25℃下将混合物搅拌3小时。通过添加水来沉淀产物。通过过滤收集沉淀固体并用MeOH(10mL×3)洗涤,得到呈白色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)-3,4-二氢嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼(140mg,47.13%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=425.1。

[0778] 步骤2. 8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺的制备

[0779] 在室温下在40mL小瓶中添加N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)-3,4-二氢嘧啶-4-基]-2-(1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼(110mg,0.259mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(157.85mg,0.776mmol,3.00当量)、甲苯(5mL)。随后在105℃下将混合物搅拌15小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 12:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(50mg,47.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=407.1。

[0780] 步骤3. 5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物58)的制备

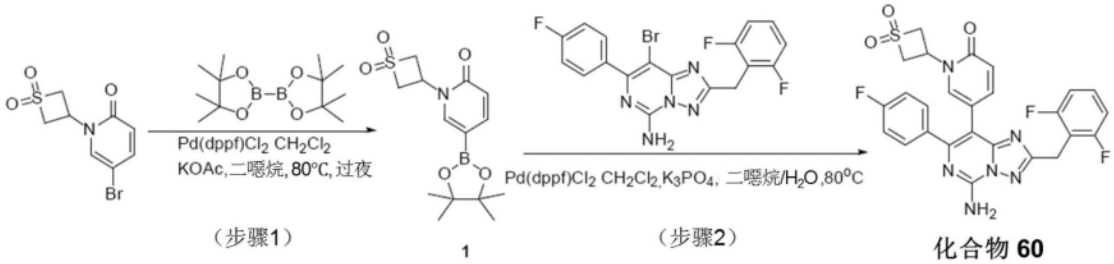
[0781] 在室温下在10mL小瓶中添加8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(40mg,0.10mmol,1当量)和(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硼酸(22.6mg,0.15mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl_2(14.4mg,0.02mmol,0.2当量)、K_3PO_4(41.9mg,0.20mmol,2当量)、二噁烷(1mL)、H_2O(0.2mL)。随后在100℃下在氮气气氛下将混合物搅拌3小时。用EtOAc(20mL×3)萃取所得混合物。用盐水(10mL×3)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过反相快速层析用以下条件(柱,C18硅胶;流动相,MeOH/水,梯度于10分钟内10%到50%;检测器,UV 254nm)来纯化残余物/粗产物,得到呈灰白色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物58)(10mg,23.37%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=434.2,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ3.56(s,3H),4.46(d,J=1.0Hz,

2H),6.43(d,J=9.3Hz,1H),7.02-7.14(m,2H),7.19(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.46-7.61(m,3H),7.79(d,J=2.5Hz,1H),9.01(d,J=2.0Hz,1H)。

[0782] 实施例60.

[0783] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(1,1-二氧离子硫杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物60)的制备

[0784] 方案34

[0785] 

[0786] 步骤1. 1-(1,1-二氧离子硫杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0787] 在室温下在氮气气氛下向3-(5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)-1λ6-硫杂环丁烷-1,1-二酮(800mg,2.876mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(876.54mg,3.452mmol,1.2当量)于二噁烷(20mL)中的搅拌混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(234.90mg,0.288mmol,0.1当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过制备型TLC(PE/EtOAc=12:1)来纯化残余物,得到呈灰白色固体状的3-[2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-1-基]-1λ6-硫杂环丁烷-1,1-二酮(380mg,40.62%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=326.2。

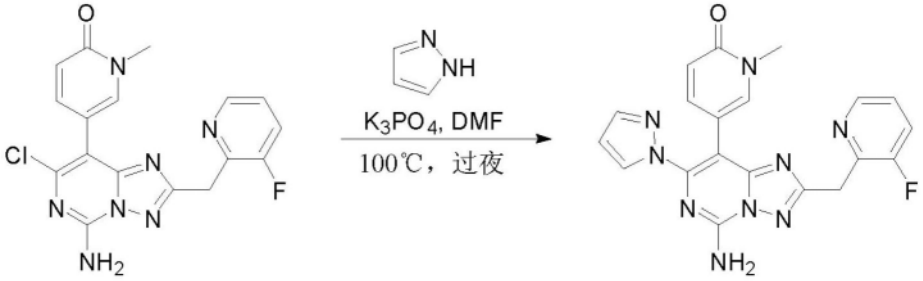
[0788] 步骤2. 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(1,1-二氧离子硫杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物60)

[0789] 在室温下在氮气气氛下向8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(80mg,0.18mmol,1当量)和3-[2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-1-基]-1λ6-硫杂环丁烷-1,1-二酮(119.8mg,0.37mmol,2当量)于二噁烷(6mL)和H_2O(1mL)中的搅拌溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(15.0mg,0.02mmol,0.1当量)和K_3PO_4(117.3mg,0.55mmol,3当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。用EtOAc(5×20mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC用以下条件(柱:X Bridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05% NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内31% B到46% B;254/220nm;t_R=6.80分钟)来纯化粗产物,得到呈灰白色固体状的5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(1,1-二氧离子硫杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(化合物60)(18mg,17.68%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=553.1。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:3.72(s,1H),4.23(s,4H),4.67(s,2H),5.52(s,1H),6.31(d,J=9.5Hz,1H),7.14(dt,J=26.8,8.7Hz,4H),7.44(d,J=38.9Hz,3H),7.94(d,J=41.8Hz,3H)。

[0790] 实施例63.

[0791] 5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物63)的制备

[0792] 方案35

[0793] 

化合物 63

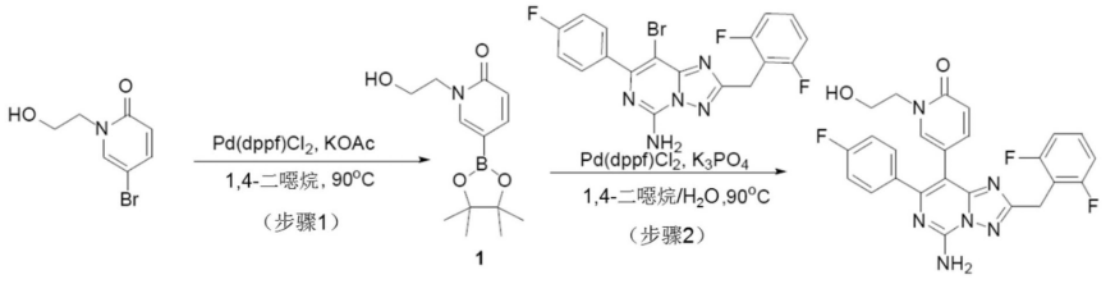
[0794] 步骤1. 5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物63)

[0795] 在室温下在氮气气氛下向5-[5-氨基-7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg,0.3mmol)和1H-吡唑(35.3mg,0.5mmol)于DMF(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_3PO_4(165.1mg,0.8mmol)。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3天。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC用以下条件(柱:Atlantis Prep T3 OBD柱,19*250mm 10μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于10分钟内16% B到16% B;254/220nm;室温:8.22分钟)来纯化粗产物(70mg),得到呈灰白色固体状的5-[5-氨基-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-7-(1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物63)(15mg,13.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=418.2。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ:3.57(s,3H),4.44-4.53(m,1H),6.40-6.50(m,2H),7.12(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.43(dt,J=8.7,4.5Hz,1H),7.60(d,J=1.2Hz,1H),7.68(t,J=9.0Hz,1H),7.77(d,J=2.4Hz,1H),8.22(d,J=2.6Hz,1H),8.33(d,J=4.8Hz,1H)。

[0796] 实施例65.

[0797] 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮(化合物65)的制备

[0798] 方案36

[0799] 

化合物 65

[0800] 步骤1. 1-(2-羟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮.

[0801] 將4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(4.37g,17.2mmol,1.50当量)、5-溴-1-(2-羟乙基)-1,2-二氢吡啶-

2-酮(2.5g,11.465mmol,1当量)、KOAc(2.25g,22.9mmol,2当量)、Pd(dppf)Cl_2(1.68g,2.3mmol,0.2当量)溶解于30mL 1,4-二噁烷/H_2O(10:1)中。在90℃下搅拌混合物3小时。LCMS显示反应完成。通过硅胶柱来纯化粗产物,并用MeOH-DCM(1:10)洗脱,并进一步通过TLC来纯化产物,得到呈白色固体状的1-(2-羟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(600.0mg,19.74%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=266.3。

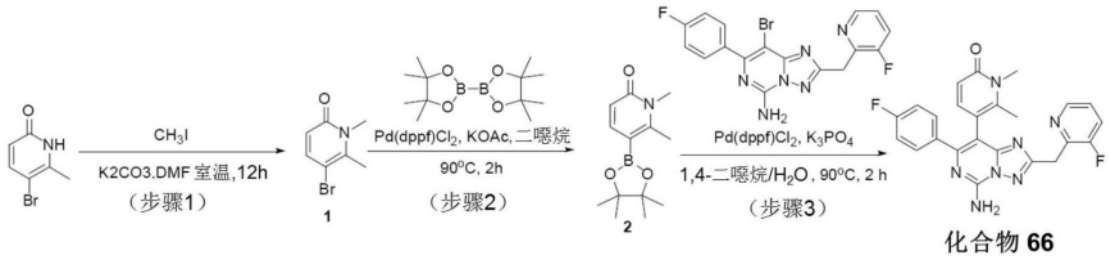
[0802] 步骤2. 5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮.(化合物65)

[0803] 将1-(2-羟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(150mg,0.57mmol,1当量)、8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(245.7mg,0.57mmol,1.00当量)、Pd(dppf)Cl_2(82.8mg,0.11mmol,0.2当量)、K_3PO_4(240.2mg,1.13mmol,2.00当量)溶解于4mL二噁烷/H_2O(5:1)中。在90℃下搅拌混合物2小时。LCMS显示反应完成。通过硅胶柱来纯化粗产物并用DCM:CH_3OH(10:1)洗脱,并通过制备型HPLC来进一步纯化产物,得到呈白色固体状的5-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮(化合物65)(16.5mg,5.92%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=493.3。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:3.78(t,J=5.3Hz,2H),4.06(t,J=5.3Hz,2H),4.29(s,2H),6.45(d,J=9.3Hz,1H),6.94-7.07(m,4H),7.08(d,J=8.8Hz,1H),7.25(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.26-7.40(m,1H),7.54(dd,J=8.8,5.4Hz,2H),7.68(d,J=2.4Hz,1H)。

[0804] 实施例66.

[0805] 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物66)的制备

[0806] 方案37

[0807] 

化合物 66

[0808] 步骤1. 5-溴-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮.

[0809] 在室温下将5-溴-6-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(5g,26.592mmol,1当量)、碘甲烷(7.55g,53.185mmol,2.00当量)、K_2CO_3(7.35g,53.185mmol,2.00当量)于10mLDMF中混合。在80℃下搅拌混合物2小时。LCMS显示反应完成。通过硅胶柱来纯化粗产物并用PE:EA=10:1洗脱,得到呈白色固体状的5-溴-1,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(2.3g,42.81%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=202.2。

[0810] 步骤2. 1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮.

[0811] 在室温下将5-溴-1,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(1.5g,7.42mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环

戊烷(2.26g,8.91mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(1.09g,1.49mmol,0.2当量)、K_3PO_4(3.15g,14.85mmol,2当量)于10mL二噁烷中混合。在80℃下搅拌混合物2小时,LCMS显示反应完成。通过硅胶柱来纯化粗产物并用PE:EA=1:1洗脱,得到呈白色固体状的1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(800mg,43.15%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=493.3。

[0812] 步骤3. 5-(5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物66)

[0813] 将1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(203.0mg,0.81mmol,1.7当量)、8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(200mg,0.48mmol,1当量)、Pd(AMPHOS)$_2Cl_2$(67.9mg,0.10mmol,0.20当量)、K_3PO_4(203.5mg,0.96mmol,2当量)溶解于6mL二噁烷/H_2O(5:1)中。在90℃下搅拌混合物1小时。LCMS显示反应完成。通过硅胶柱来纯化粗产物并用DCM:CH_3OH(10:1)洗脱,并通过制备型HPLC来进一步纯化产物,得到呈白色固体状的5-[5-氨基-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物66)(35.1mg,15.94%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.3。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ:2.15(s,3H),3.57(s,3H),4.46(d,J=2.1Hz,2H),6.38(d,J=9.3Hz,1H),6.99-7.11(m,2H),7.16(d,J=9.3Hz,1H),7.39(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),7.44-7.55(m,2H),7.63(ddd,J=9.7,8.4,1.4Hz,1H),8.30(dt,J=4.8,1.4Hz,1H)。

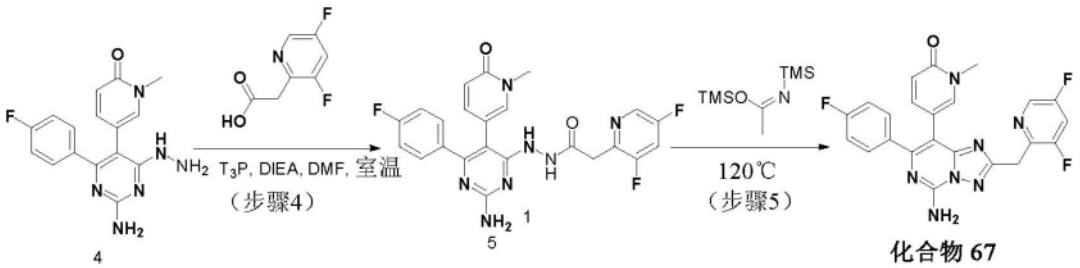
[0814] 实施例67.

[0815] 5-(5-氨基-2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物67)的制备

[0816] 方案38



[0817]



化合物 67

[0818] 步骤1. 2-(3,5-二氟吡啶-2-基)丙二酸1,3-二甲酯

[0819] 在100℃下在氮气气氛下将2,3,5-三氟吡啶(5.0g,37.6mmol,1.0当量)和丙二酸1,3-二甲酯(7.4g,56.0mmol,1.5当量)和Cs_2CO_3(24.5g,75.2mmol,2.0当量)于DMSO(100.0mL)中的混合物搅拌10小时。用EtOAc(4×50mL)萃取所得混合物。用H_2O(3×50mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析纯化残余物,用PE/EtOAc(20:1)洗脱,得到呈黄色油状的基2-(3,5-二氟吡啶-2-基)丙二酸1,3-二甲

酯(8.1g,79.13%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=246.2。

[0820] 步骤2. 2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酸甲酯

[0821] 在110℃下在氮气气氛下将2-(3,5-二氟吡啶-2-基)丙二酸1,3-二甲酯(8.1g,33.0mmol,1当量)和LiCl(2.8g,66.1mmol,2.0当量)于DMSO(100.0mL)和H_2O(10.0mL)的混合物搅拌10小时。用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物。用H_2O(4×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析纯化残余物,用PE/EtOAc(9:1)洗脱,得到呈淡黄色油状的2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酸甲酯(3.3g,48.04%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=188.2。

[0822] 步骤3. 2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酸

[0823] 在室温下在氮气气氛下将2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酸甲酯(3.3g,17.6mmol,1.0当量)和LiOH(0.4g,16.7mmol,1.0当量)于MeOH(30mL)和H_2O(3.0mL)中的混合物搅拌6小时。减压浓缩所得混合物,得到粗产物,用MeCN(10×7mL)洗涤。随后干燥并获得呈白色固体状的2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酸(3.0g,93.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=174.2。

[0824] 步骤4.N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酰酰肼

[0825] 在室温下在氮气气氛下将5-[2-氨基-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-5-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(60mg,0.2mmol,1当量)和2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酸(63.7mg,0.4mmol,2.0当量)和T3P(117.0mg,0.4mmol,2.0当量)和DIEA(71.3mg,0.6mmol,3.0当量)于DMSO(5.0mL)中的混合物搅拌1小时。用CH_2Cl_2(5×20mL)萃取所得混合物。用H_2O(3×5mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(80mg,89.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=482.3。

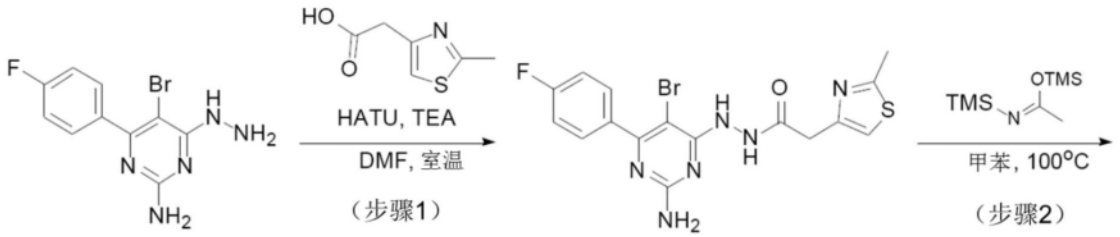
[0826] 步骤5. 5-[5-氨基-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物67)

[0827] 在120℃下在氮气气氛下将N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙酰酰肼(70.0mg,0.2mmol,1.0当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(89.0mg,0.4mmol,3.0当量)的混合物搅拌2小时。将所得混合物添加到MeOH(20mL)中,并加以过滤,用MeOH(5×10mL)洗涤滤饼。通过制备型HPLC来纯化粗产物,得到呈白色固体状的5-[5-氨基-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物67)(18mg,26.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M-t-Bu+H]^+$=464.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 4.28(s,1H),6.30(d,J=9.3Hz,1H),7.11(dd,J=9.3,2.6Hz,1H),7.16-7.27(m,1H),7.41-7.52(m,1H),7.70(d,J=2.6Hz,1H),8.00(td,J=7.9,3.1Hz,2H),8.18(dd,J=3.0,1.9Hz,1H)。

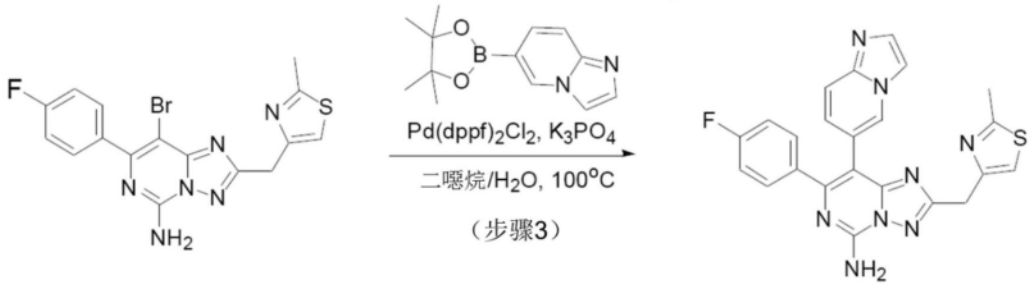
[0828] 实施例68.

[0829] 7-(4-氟苯基)-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物68)的制备

[0830] 方案39



[0831]



[0832] 步骤1.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼

[0833] 在室温下在氮气气氛下向5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(200mg,0.7mmol)和2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙酸(126.5mg,0.8mmol)于DMF(5mL)中的搅拌混合物逐份添加HATU(382.6mg,1.0mmol,1.5当量)和DIEA(260.1mg,2.0mmol)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用水(3×20mL)洗涤。得到呈灰色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼(130mg,44.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=437.0。

[0834] 步骤2. 1-[5-氨基-8-溴-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]-2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙-1-酮

[0835] 将N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙酰酰肼(130mg,0.3mmol)和(E)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(151.2mg,0.7mmol)于甲苯(3mL)中搅拌混合物。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用水(3×20mL)洗涤。,得到呈淡黄色固体状的1-[5-氨基-8-溴-7-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]-2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙-1-酮(100mg,75.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=418.0。

[0836] 步骤3. 7-(4-氟苯基)-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物68)

[0837] 在室温下在氮气气氛下向8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(80mg,0.2mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶(93.2mg,0.4mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和H_2O(0.6mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_3PO_4(127.2mg,0.6mmol)和Pd(dppf)Cl_2(27.9mg,0.04mmol,0.2当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。真空浓缩所得混合物。通过以下来纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm:流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于8分钟内25% B到35% B;254/220nm;室温:6.45分钟,得到呈灰白色固体状的7-(4-氟苯基)-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-

基]-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物68)(5mg,5.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=457.2。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ:2.66(s,3H),4.34(s,2H),7.04(t,J=8.7Hz,2H),7.21(s,1H),7.52(dd,J=8.7,5.4Hz,2H),7.63(d,J=9.7Hz,1H),7.78(d,J=9.3Hz,1H),8.05(d,J=2.1Hz,1H),8.20(s,1H),8.96(s,1H)。

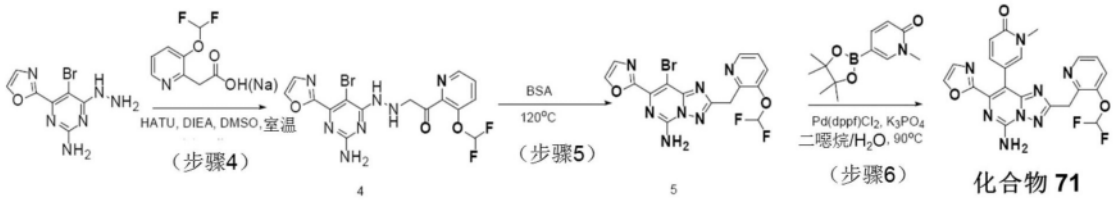
[0838] 实施例71.

[0839] 5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物71)的制备

[0840] 方案40



[0841]



[0842] 步骤1. 2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]丙二酸1,3-二甲酯

[0843] 在100℃下在氮气气氛下将3-(二氟甲氧基)-2-氟吡啶(20g,122.6mmol,1当量)和丙二酸1,3-二甲酯(24.3g,183.9mmol,1.5当量)和Cs_2CO_3(79.9g,245.3mmol,2.0当量)于DMSO(200.0mL)中的混合物搅拌10小时。在室温下用H_2O(300.0mL)淬灭反应。用EA(3×200mL)萃取所得混合物。用H_2O(2×200mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析纯化残余物,用(PE:EtOAc=9:1)洗脱,得到呈黄色油状的2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]丙二酸1,3-二甲酯(27.3g,72.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=276.2。

[0844] 步骤2. 2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸甲酯

[0845] 在110℃下在氮气气氛下将2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]丙二酸1,3-二甲酯(27.3g,99.2mmol,1当量)和LiCl(8.4g,198.1mmol,2.0当量)于DMSO(250.0mL)和H_2O(25mL)中的混合物搅拌10小时。在室温下用H_2O(300.0mL)淬灭反应。用EA(3×250mL)萃取所得混合物。用H_2O(2×250mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析纯化残余物,用(PE:EtOAc=20:1)洗脱,得到呈黄色油状的2-(3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙酸甲酯(14.5g,67.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=218.2。

[0846] 步骤3. 2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸钠

[0847] 在室温下在氮气气氛下将2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸甲酯(5.0g,23.0mmol,1当量)和LiOH(0.6g,25.1mmol,1.1当量)于MeOH(50.0mL)和H_2O(5.0mL)中的混合物搅拌6小时。用HCl水溶液(1.1当量)将混合物酸化到PH=5。真空浓缩所得混合物。用CH_3CN(100.0mL)再溶解残余物。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈白色固体状的2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸(3.0g,59.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=204.2。

[0848] 步骤4. 2-[2-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]肼-1-基]-1-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙-1-酮

[0849] 将2-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙酸(899.3mg,4.4mmol,2.0当量)和HATU(1683.2mg,4.4mmol,2.0当量)于DMSO(20.0mL)中的混合物搅拌10分钟,随后添加5-溴-4-肼基-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(600mg,2.2mmol,1.0当量)和DIEA(858.2mg,6.6mmol,3.0当量),并在室温下在氮气气氛下搅拌1小时。将所得混合物添加到H_2O(50mL)中,并加以过滤,用H_2O(2×10mL)洗涤滤饼。由此产生呈白色固体状的2-[2-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]肼-1-基]-1-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙-1-酮(740.0mg,67.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=458.1。

[0850] 步骤5. 8-溴-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

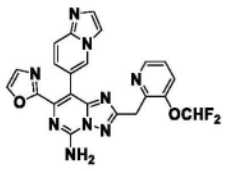
[0851] 在120℃下在氮气气氛下将2-[2-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]肼-1-基]-1-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]乙-1-酮(700mg,1.53mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(939.6mg,4.62mmol,3.01当量)的混合物搅拌1小时。将所得混合物添加到MeOH(20mL)中,并加以过滤,用MeOH(5×10mL)洗涤滤饼。由此产生呈白色固体状的8-溴-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(370.0mg,53.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=440.1。

[0852] 步骤6. 5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物71)

[0853] 在90℃下在氮气气氛下将8-溴-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(150.0mg,0.3mmol,1.0当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(160.9mg,0.7mmol,2.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(50.1mg,0.1mmol,0.2当量)和K_3PO_4(218.0mg,1.0mmol,3.0当量)于二噁烷/H_2O(10/1,0.8mL)中的混合物搅拌10小时。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH20:1)来纯化残余物,用EtOH(3×8mL)洗涤粗产物。由此产生呈白色固体状的5-(5-氨基-2-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物71)(80.0mg,49.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=467.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.43(s,3H),4.41(s,2H),6.28-6.56(m,1H),7.21-7.29(m,1H),7.34(s,1H),7.36-7.48(m,1H),7.67(d,J=8.2Hz,1H),7.76(d,J=2.6Hz,1H),8.15(s,1H),8.21(s,1H),8.36(dd,J=4.7,1.4Hz,1H)。

[0854] 使用实施例71中所述的方法制备下表中所列的化合物。

[0855]

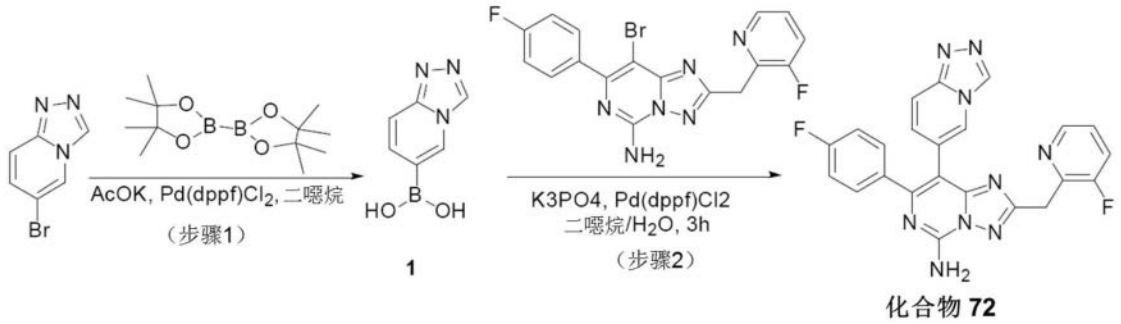
实施例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
74		476.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ4.39 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.51 (dt, J = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H)。

[0856] 实施例72.

[0857] 8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-7-(4-氟苯基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲

基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物72)的制备

[0858] 方案41

[0859] 

[0860] 步骤1. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备

[0861] 在室温下在40mL小瓶中添加6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(500mg,2.525mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(705.31mg,2.777mmol,1.1当量)、AcOK(495.61mg,5.050mmol,2当量)、Pd(dppf)Cl_2(184.75mg,0.252mmol,0.1当量)、二噁烷(3mL)。随后在100℃下在氮气气氛下将混合物搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH20:1)来纯化残余物,得到呈灰白色固体状的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(350mg,56.56%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=164。

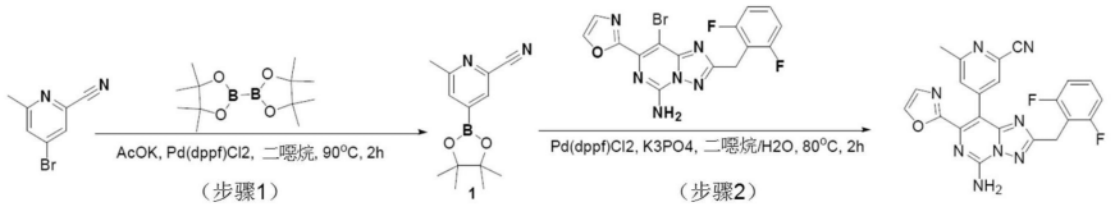
[0862] 步骤2. 7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物72)的制备

[0863] 在室温下在10mL小瓶中添加[[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]硼酸(249.95mg,1.534mmol,8当量)和8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(80mg,0.192mmol,1当量)、K_3PO_4(81.40mg,0.383mmol,2当量)、Pd(dppf)Cl_2(28.06mg,0.038mmol,0.2当量)、二噁烷(2mL)、H_2O(0.4mL)。随后在100℃下在氮气气氛下将混合物搅拌3小时。冷却所得混合物并减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)来纯化残余物,得到粗产物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm:流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:于7分钟内20%B到40%B;254/220nm;室温:6.67分钟)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物72)(20mg,22.90%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=456.3。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.40(d,J=2.1Hz,2H),7.00-7.20(m,3H),7.37(dt,J=8.5,4.4Hz,1H),7.42-7.51(m,2H),7.62-7.74(m,2H),8.12(s,2H),8.30(dt,J=4.7,1.6Hz,1H),8.57(t,J=1.4Hz,1H),9.28(s,1H)。

[0864] 实施例83.

[0865] 4-(5-氨基-2-(2,6-二氟苯甲基)-7-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶腈(化合物83)的制备

[0866] 方案42

[0867] 

化合物 **83**

[0868] 步骤1. 6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈

[0869] 在90℃下在40mL密封试管中添加AcOK(996.2mg,10.2mmol,2当量)、Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(414.5mg,0.51mmol,0.1当量)、4-溴-6-甲基吡啶-2-甲腈(1g,5.1mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.9g,7.6mmol,1.5当量)的二噁烷(20mL)溶液持续2小时。可通过LCMS来检测所需产物。将所得混合物减压浓缩。通过反相快速层析用以下条件来纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,MeOH/水,梯度于10分钟内10％到20％;检测器,UV 254nm,得到呈白色固体状的6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈(700mg,56.5％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=163.3。

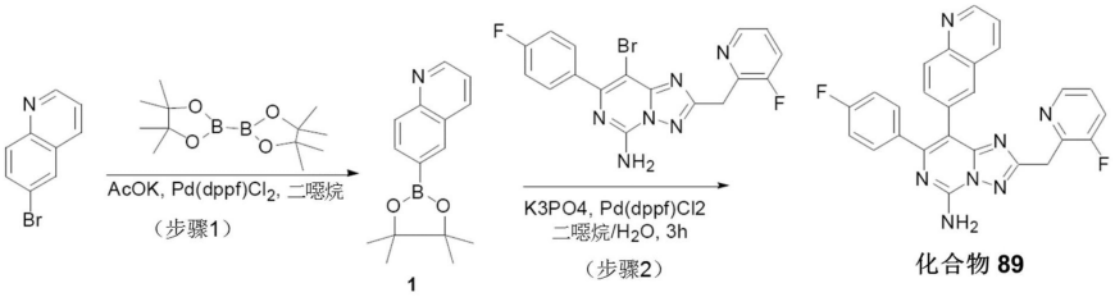
[0870] 步骤2 4-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-6-甲基吡啶-2-甲腈(化合物83)

[0871] 在80℃下在10mL密封试管中添加8-溴-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.25mmol,1当量)、6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈(120.0mg,0.5mmol,2当量)、K_3PO_4(105mg,0.5mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(20mg,0.025mmol,0.1当量)的二噁烷(10mL)和水(1mL)溶液持续2小时。可通过LCMS来检测所需产物。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的4-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-6-甲基吡啶-2-甲腈(化合物83)(50mg,45.8％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=445.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 2.53(3H,s),4.25(2H,s),7.12(2H,t),7.31(1H,s),7.33-7.48(1H,m),7.58(1H,d),7.80(1H,d),8.22(1H,s),8.37(2H,s)。

[0872] 实施例89.

[0873] 7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-(喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物89)的制备

[0874] 方案43

[0875] 

化合物 **89**

[0876] 步骤1. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉的制备

[0877] 在室温下在40mL小瓶中添加6-溴喹啉(300mg,1.442mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(369.82mg,1.456mmol,1.01当量)、AcOK(283.02mg,2.884mmol,2.00当量)、Pd(dppf)Cl_2(211.01mg,0.288mmol,0.20当量)、二噁烷(10mL)。随后在100℃下在氮气气氛下将混合物搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=20:1)来纯化残余物,得到呈灰白色固体状的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉(150mg,40.78%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=257.3。

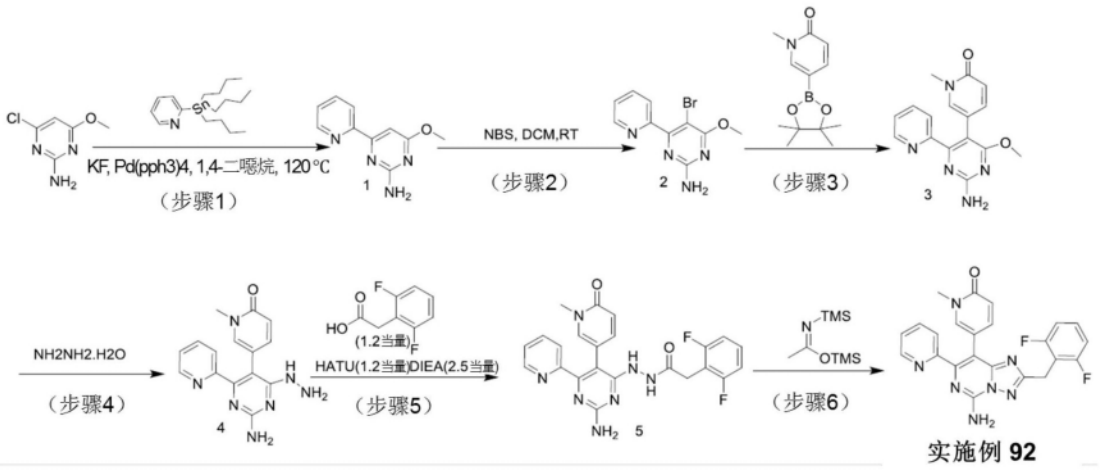
[0878] 步骤2. 7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-(喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物89)的制备

[0879] 在室温下在10mL小瓶中添加6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉(97.8mg,0.38mmol,2当量)和8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(80mg,0.19mmol,1当量)、K_3PO_4(81.4mg,0.38mmol,2当量)、Pd(dppf)Cl_2(28.1mg,0.04mmol,0.2当量)、二噁烷(2mL),H_2O(0.4mL)。随后在100℃下在氮气气氛下将混合物搅拌3小时。用EtOAc(20mL×3)萃取所得混合物。用盐水(10mL×3)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3 H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内30% B到45%B;254/220nm;室温:7.02分钟)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的7-(4-氟苯基)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-(喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物89)(30mg,33.61%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=466.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.39(d,J=2.0Hz,2H),7.04(t,J=8.9Hz,2H),7.36(dd,J=8.7,5.4Hz,3H),7.44-7.56(m,2H),7.67(dd,J=9.9,8.3Hz,1H),7.83-7.92(m,2H),8.02(s,2H),8.22(d,J=8.3Hz,1H),8.29(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),8.86(dd,J=4.2,1.7Hz,1H)。

[0880] 实施例92.

[0881] 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物92)的制备

[0882] 方案44

[0883] 

[0884] 步骤1. 4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0885] 在室温下在1,4-二噁烷(25.00mL)中添加4-氯-6-甲氧基嘧啶-2-胺(500mg,3.133mmol,1当量)、2-(三丁基锡烷基)吡啶(1730.36mg,4.700mmol,1.5当量)、Pd(PPh_3)$_4$

(362.09mg,0.313mmol,0.1当量)和KF(364.08mg,6.267mmol,2当量)。在120℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过在室温下添加KF水溶液(50mL)来淬灭反应。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物5小时。用EtOAc(3×35mL)萃取所得混合物。用水(3×30mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析纯化残余物,用PE/EtOAc(4:1到2:1)洗脱,得到呈灰白色固体状的4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(500mg,78.91%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=203.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.88(s,3H),6.74(s,2H),6.91(s,1H),7.50(ddd,J=7.6,4.7,1.2Hz,1H),7.95(td,J=7.7,1.8Hz,1H),8.26(dt,J=7.8,1.1Hz,1H),8.68(ddd,J=4.8,1.9,0.9Hz,1H)。

[0886] 步骤2. 5-溴-4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0887] 在室温下在氮气气氛下向4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(500mg,2.473mmol,1当量)于DCM(20mL)的搅拌溶液中逐份添加NBS(660.12mg,3.709mmol,1.5当量)。搅拌所得混合物2小时。通过LCMS来监测反应。在室温下用水淬灭反应。用CH_2Cl_2(2×50mL)萃取所得混合物。用水(2×50mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈淡黄色固体状的5-溴-4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(550mg,79.13%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=281.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.94(s,3H),6.95(s,2H),7.46(ddd,J=7.6,4.9,1.2Hz,1H),7.54-7.61(m,1H),7.91(td,J=7.7,1.8Hz,1H),8.62-8.68(m,1H)。

[0888] 步骤3. 5-[2-氨基-4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-5-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0889] 向5-溴-4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(450mg,1.601mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(564.5mg,2.4mmol,1.5当量)于二噁烷(20mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1019.4mg,4.8mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(234.3mg,0.30mmol,0.2当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,通过制备型TLC CH_2Cl_2/MeOH(12/1)来纯化残余物,得到呈深黄色固体状的5-[2-氨基-4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-5-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(230mg,33.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=310.2.

[0890] 步骤4. 5-[2-氨基-4-肼基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-5-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0891] 在110℃下在氮气气氛下向在n-BuOH(3mL)中的5-[2-氨基-4-甲氧基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-5-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg,0.3mmol,1当量)溶液/混合物中搅拌加入$NH_2NH_2.H_2O$(1mL)。真空浓缩所得混合物。用6mL MTBE洗涤所得混合物,得到呈深黄色固体状的5-[2-氨基-4-肼基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-5-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(80mg,80.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=310.2。

[0892] 步骤5.N-[2-氨基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼

[0893] 在0℃下在氮气气氛下向5-[2-氨基-4-肼基-6-(吡啶-2-基)嘧啶-5-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(90mg,0.3mmol,1当量)和2-(2,6-二氟苯基)乙酸(75.1mg,0.4mmol,1.5当量)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加HATU(221.25mg,0.6mmol,2当量)和DIEA(112.8mg,0.9mmol,3当量)。在0℃到10℃下搅拌混合物30分钟。用10mL MeOH洗涤所得混合

物,得到呈深黄色固体状的N-[2-氨基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(50mg,37.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=464.2。

[0894] 步骤6. 5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物92)

[0895] 在100℃下在氮气气氛下将N-[2-氨基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基]-2-(2,6-二氟苯基)乙酰酰肼(40mg,0.09mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(351.2mg,1.7mmol,20.00当量)于甲苯(3mL)中搅拌溶液/混合物中。通过制备型HPLC来纯化粗产物(30mg),得到呈黄色固体状的5-[5-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-7-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物92)(3mg,7.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=446.2。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ3.6(s,3H),4.3(s,2H),6.4(d,J=9.2Hz,1H),6.9-7.1(m,2H),7.2(dd,J=9.3,2.6Hz,1H),7.3-7.4(m,1H),7.4-7.5(m,1H),7.7-7.8(m,2H),7.9(td,J=7.8,1.8Hz,1H),8.5(dd,J=3.9,2.5Hz,1H)。

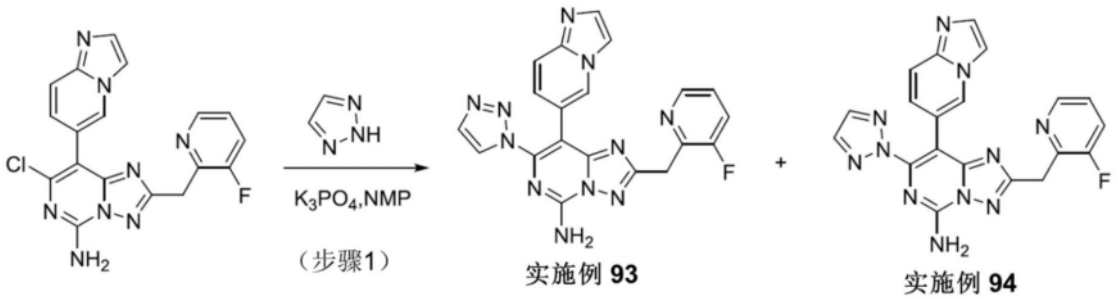
[0896] 实施例93/94.

[0897] 2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物93)和

[0898] 2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物94)

[0899] 的制备

[0900] 方案45

[0901] 

[0902] 步骤1. 2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

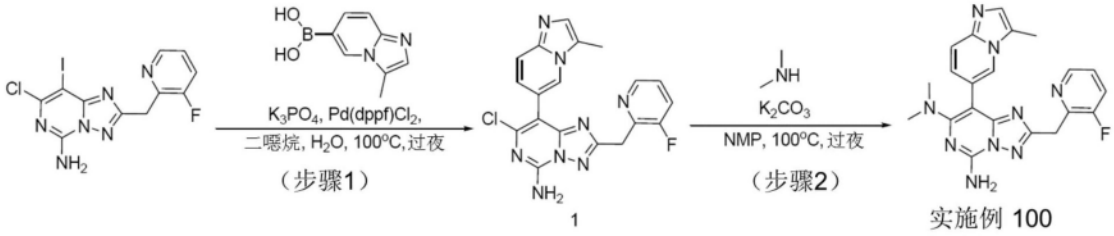
[0903] 在室温下在10mL小瓶中添加7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(130mg,0.329mmol,1当量)和2H-1,2,3-三唑(45.48mg,0.659mmol,2当量)、K_3PO_4(244.63mg,1.152mmol,3.5当量)和NMP(5mL)。随后在100℃下在氮气气氛下将混合物搅拌3小时。用EtOAc(3×10mL)萃取所得混合物。用盐水(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm:流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于7分钟内14%B到32% B;254/220nm;室温:4.67分钟)来纯化粗产物(30mg),得到呈白色固体状的2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺;三氟乙酸(化

合物93)(7mg,3.93%),LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=427.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.43(d,J=2.1Hz,2H),7.38(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),7.55(dd,J=9.4,1.6Hz,1H),7.70(ddd,J=9.9,8.3,1.4Hz,1H),7.82-7.95(m,2H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),8.31(dt,J=4.7,1.6Hz,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),8.48(d,J=1.2Hz,1H),8.67(s,2H),8.95(t,J=1.3Hz,1H)和呈白色固体状的2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物94)(8mg,5.33%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=427.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.43(d,J=2.1Hz,2H),7.38(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),7.55(dd,J=9.4,1.6Hz,1H),7.70(ddd,J=9.9,8.3,1.4Hz,1H),7.82-7.95(m,2H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),8.31(dt,J=4.7,1.6Hz,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),8.48(d,J=1.2Hz,1H),8.67(s,2H),8.95(t,J=1.3Hz,1H)。

[0904] 实施例100.

[0905] 2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-N7,N7-二甲基-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5,7-二胺(化合物100)的制备

[0906] 方案46

[0907] 

[0908] 步骤1. 7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0909] 在室温下在氮气气氛下向7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(3g,7.415mmol,1当量)、K_3PO_4(6.30g,29.661mmol,4当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(2.61g,14.831mmol,2当量)于二噁烷(20mL)和H_2O(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(813.86mg,1.112mmol,0.15当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌混合物过夜。将所得混合物减压浓缩。用水(50mL)洗涤所得混合物。过滤所得混合物,用水(3×20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。用CH_2Cl_2(50mL)洗涤所得混合物。并过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(3×20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈棕色固体状的7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(2g,65.9%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=409.2。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.40(3H,d),4.35(2H,d),7.25(1H,dd),7.31-7.44(2H,m),7.58(1H,dd),7.67(1H,ddd),8.21-8.65(4H,m)。

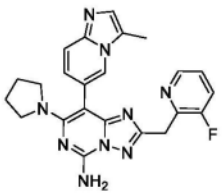
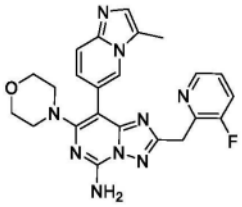
[0910] 步骤2. 2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-N7,N7-二甲基-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5,7-二胺(化合物100)

[0911] 在室温下在氮气气氛下向7-氯-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.245mmol,1当量)和K_2CO_3(135.22mg,0.978mmol,4当量)于NMP(1mL)中的搅拌混合物中逐滴添加二甲胺(165.42mg,3.669mmol,15当量)于THF中的溶液。并在100℃下在氮气气氛下搅拌混合物过夜。过滤所得混合物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:X Bridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动

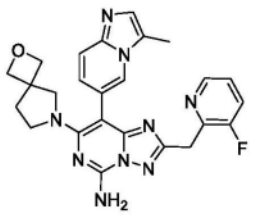
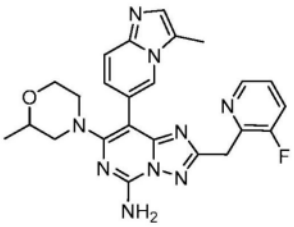
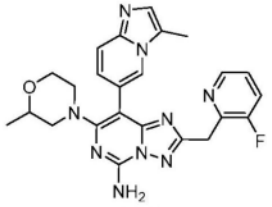
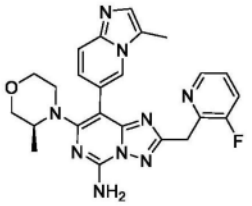
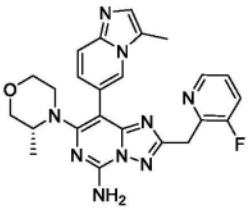
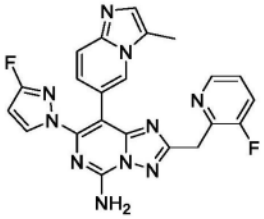
相A:水(0.05% NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内24% B到34% B;254;220nm;室温:6.48分钟)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-N7,N7-二甲基-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5,7-二胺(化合物100)(29mg,28.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=418.2。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.36(3H,d),2.79(6H,s),4.23(2H,d),7.25(1H,dd),7.30-7.39(2H,m),7.49(1H,dd),7.54-7.72(3H,m),8.28(2H,ddd)。

[0912] 使用实施例100中所述的方法制备下表中所列的化合物。

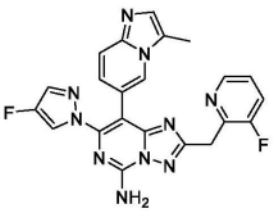
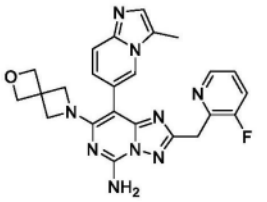
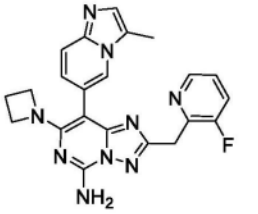
[0913]

实施例编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
101		444.2	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 1.69 - 1.84 (4H, m), 2.50 (3H, d), 4.26 (2H, d), 3.30 (2H, s), 3.32 (2H, s), 7.27 (1H, dd), 7.33 - 7.40 (2H, m), 7.50 (1H, dd), 7.58 (1H, ddd,), 8.22 (1H, dd), 8.28 (1H, dt)。
102		460.3	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 2.64 (3H, d), 3.32 (4H, s), 3.59 - 3.66 (4H, m), 4.9 (2H, s), 7.39 (1H, dt), 7.62 (1H, ddd), 7.82 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.23 (1H, dd), 8.30 (1H, dt), 8.86 - 8.92 (1H, m)。

[0914]

110		486.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 2.01 (2H, t), 2.39 (3H, d), 3.17 (2H, t), 3.51 (2H, s), 4.21 (2H, d), 4.37 - 4.50 (4H, m), 7.20 (1H, dd), 7.32 - 7.40 (2H, m), 7.49 (1H, dd), 7.53 - 7.62 (2H, m), 7.67 (1H, ddd), 8.17 (1H, t), 8.30 (1H, dt)。
112-1	 异构体 1	474.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 0.98 (3H, d), 2.38 (3H, d), 2.53 - 2.62 (1H, m), 2.78 (1H, td), 3.38 - 3.48 (2H, m), 3.48 - 3.70 (3H, m), 4.29 (2H, d), 7.31 - 7.42 (2H, m), 7.47 - 7.58 (2H, m), 7.70 (1H, ddd), 7.80 (2H, s), 8.32 (1H, dt), 8.43 (1H, t)。
112-2	 异构体 2	474.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 0.97 (3H, d), 2.38 (3H, s), 2.53 - 2.60 (1H, m), 2.72 - 2.86 (1H, m), 3.39 - 3.50 (2H, m), 3.50 - 3.69 (3H, m), 4.29 (2H, d), 7.34 - 7.41 (2H, m), 7.46 - 7.57 (2H, m), 7.69 (1H, ddd), 7.81 (2H, s), 8.32 (1H, dt), 8.43 (1H, t)。
113-1		474.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 1.03 (3H, d), 2.35 (3H, s), 3.14 (2H, q), 3.38 (1H, d), 3.41 - 3.58 (2H, m), 3.64 (1H, d), 3.73 (1H, dq), 4.27 (2H, d), 7.27 - 7.41 (2H, m), 7.51 (2H, s), 7.62 - 7.72 (1H, m), 7.78 (2H, s), 8.30 (1H, dt), 8.38 (1H, d)。
113-2		474.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 1.05 (3H, d), 2.38 (3H, d), 3.17 (2H, q), 3.35 - 3.43 (1H, m), 3.43 - 3.53 (1H, m), 3.55 (1H, dd), 3.60 - 3.70 (1H, m), 3.71 - 3.81 (1H, m), 4.29 (2H, d), 7.32 - 7.43 (2H, m), 7.54 (2H, d), 7.70 (1H, ddd), 7.80 (2H, s), 8.32 (1H, dt), 8.40 (1H, t)。
116		459.2	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 2.32 (3H, s), 4.34 - 4.46 (2H, m), 6.22 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.34 - 7.46 (3H, m), 7.69 (1H, t), 8.04 (1H, t), 8.18 (1H, s), 8.27 - 8.52 (3H, m)。

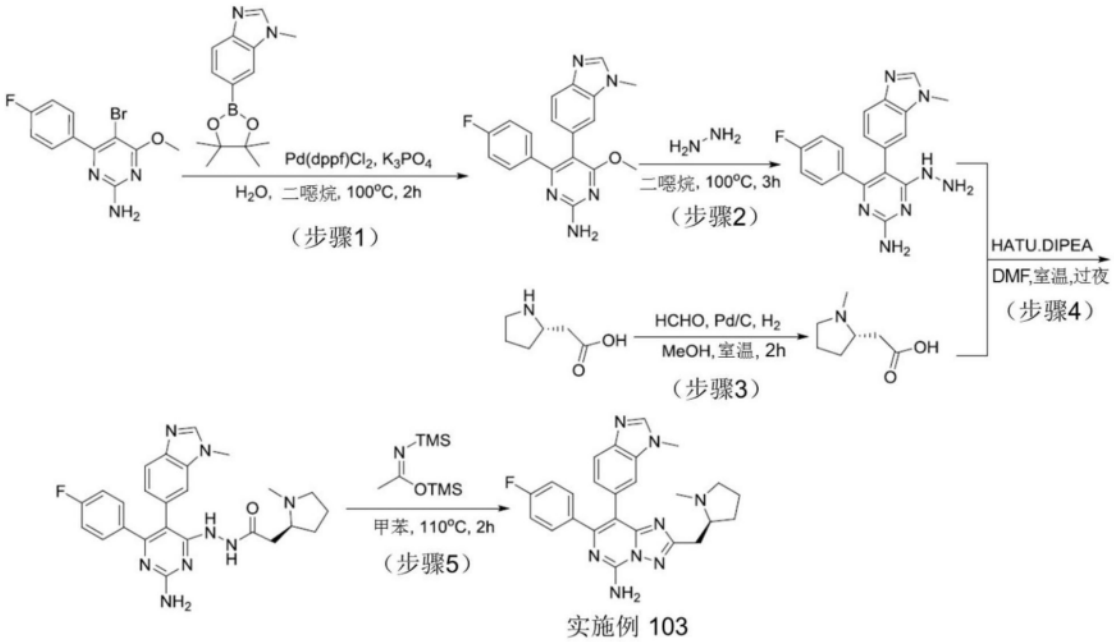
[0915]

117		459.2	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (3H, d), 4.40 (2H, d), 6.80 (1H, dd), 7.31 - 7.45 (3H, m), 7.61 - 7.77 (2H, m), 8.12 - 8.18 (1H, m), 8.22 (1H, dd), 8.27 - 8.59 (3H, m)
118		472.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36 - 2.48 (3H, m), 3.90 (4H, s), 4.22 (2H, d), 4.56 (4H, s), 7.20 (1H, dd), 7.29 - 7.43 (2H, m), 7.52 (1H, dd), 7.57 - 7.82 (3H, m), 8.15 (1H, t), 8.30 (1H, dt)。
119		430.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.96 - 2.16 (2H, m), 2.52 (3H, d), 3.73 (4H, t), 4.22 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 7.36 (2H, q), 7.50 (1H, d), 7.59 - 7.80 (3H, m), 8.17 (1H, t), 8.30 (1H, dt)。

[0916] 实施例103.

[0917] (S)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物103)的制备

[0918] 方案47

[0919] 

实施例 103

[0920] 步骤1. 4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)嘧啶-2-胺

[0921] 向5-溴-4-(4-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶-2-胺(1000mg,3.354mmol,1当量)和1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑(1298.81mg,5.032mmol,1.5当量)于二噁烷(30mL)和H_2O(6mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1424.06mg,6.709mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(490.88mg,0.671mmol,0.2当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,减压浓缩所得混合物。通过硅胶柱层析纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱,得到呈黄色固体状的4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-

基)嘧啶-2-胺(847mg,72.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=350.3。

[0922] 步骤2. 4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺

[0923] 在室温下在小瓶中添加4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)嘧啶-2-胺(450mg,1.288mmol,1当量)、肼(5mL)和二噁烷(5mL)。在100℃下在空气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过添加水来沉淀产物。过滤所得混合物并用甲基叔丁基醚(3×30mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。真空干燥所得固体,得到呈灰白色固体状的4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺(375mg,83.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=350.3。

[0924] 步骤3.(S)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙酸盐酸盐

[0925] 在氮气气氛下在圆底烧瓶中向(S)-2-(吡咯烷-2-基)乙酸盐酸盐(500mg,3.019mmol,1当量)和甲醛(1.5mL,0.050mmol,0.02当量)于MeOH(10mL,0.312mmol,0.10当量)中的溶液中添加10% Pd/C(150mg)。在室温下在氢气气氛下使用氢气球使混合物氢化持续2小时,经由硅藻土垫过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的(S)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙酸盐酸盐(446mg,82.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=144.3。

[0926] 步骤4.(S)-N'-(2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-4-基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙酰酰肼

[0927] 在室温下在小瓶中添加4-(4-氟苯基)-6-肼基-5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)嘧啶-2-胺(150mg,0.429mmol,1当量)、2-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酸(153.69mg,1.073mmol,2.50当量)、HATU(195.90mg,0.515mmol,1.20当量)、DIPEA(166.47mg,1.288mmol,3.00当量)和DMF(5mL)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物过夜。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 12:1)来纯化残余物,得到呈棕色固体状的(S)-N'-(2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-4-基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙酰酰肼(120mg,58.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=475.2。

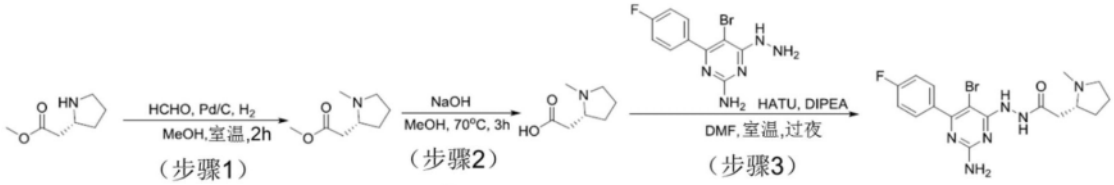
[0928] 步骤5.(S)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物103)

[0929] 在室温下在小瓶中添加N-[2-氨基-6-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)嘧啶-4-基]-2-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酰酰肼(120mg,0.253mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(3mL)。在110℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05% NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于8分钟内29% B到39% B;254/220nm;t_R:6.45分钟)来纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并-[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物103)(8mg,6.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=457.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.61(3H,d),1.74-1.91(1H,m),2.11(1H,q),2.26(3H,s),2.57-2.70(2H,m),2.93(1H,t),3.12(1H,dd),3.74(3H,s),6.96-7.13(3H,m),7.36(2H,dd),7.48-7.59(2H,m),7.95(2H,s),8.19(1H,s)。

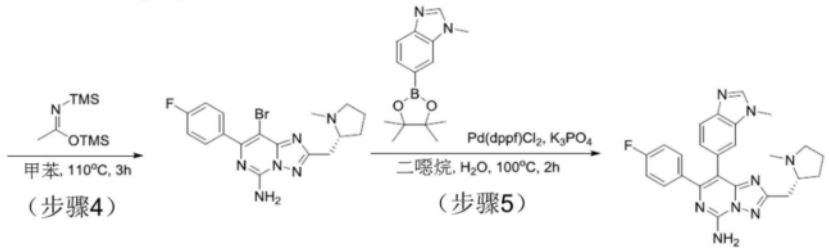
[0930] 实施例104.

[0931] (R)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物104)的制备

[0932] 方案48



[0933]



实施例 104

[0934] 步骤1. 2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酸甲酯盐酸盐

[0935] 在氮气气氛下在圆底烧瓶中向2-[(2R)-吡咯烷-2-基]乙酸甲酯盐酸盐(20mg,0.111mmol,1当量)和甲醛(10.03mg,0.334mmol,3当量,37%)于MeOH(1mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg,0.188mmol,1.69当量)。在室温下在氢气气氛下使用氢气球使混合物氢化持续2小时,经由硅藻土垫过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酸甲酯盐酸盐(14mg,64.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=158.3。

[0936] 步骤2. 2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酸

[0937] 在室温下在小瓶中添加2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酸甲酯(21mg,0.134mmol,1当量)、NaOH(6.41mg,0.160mmol,1.20当量)和MeOH(2mL)。在70℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。用乙酸将混合物中和到pH 7。真空浓缩所得混合物。将残余物溶解于乙酸(5mL)中。真空浓缩所得混合物,得到呈白色固体状的2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酸(12mg,62.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=142.3。

[0938] 步骤3.N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-[(2R)-1-甲基-吡咯烷-2-基]乙酰酰肼

[0939] 在室温下在小瓶中添加5-溴-4-(4-氟苯基)-6-肼基嘧啶-2-胺(200mg,0.671mmol,1当量)、2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酸(288.18mg,2.013mmol,3.00当量)、HATU(306.10mg,0.805mmol,1.20当量)、DIPEA(173.41mg,1.342mmol,2.00当量)和DMF(7mL)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物过夜。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)来纯化残余物,得到呈浅棕色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酰酰肼(130mg,45.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=423.2

[0940] 步骤4. 8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-[1,2,4]-三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0941] 在室温下在圆底烧瓶中添加(Z)-(N-(三甲基-硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(288.36mg,1.417mmol,3当量)、甲苯(5mL)和N-[2-氨基-5-溴-6-(4-氟苯基)嘧啶-4-基]-2-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙酰酰肼(200mg,0.472mmol,1当量)。在110℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 12:1)来纯化残余物,得到呈浅棕色固体状的8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲

基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(140mg,73.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=407.2

[0942] 步骤5.(R)-7-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物104)

[0943] 向1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑(248.40mg,0.962mmol,3.00当量)和8-溴-7-(4-氟苯基)-2-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(130mg,0.321mmol,1当量)于二噁烷(3mL,0.034mmol,0.11当量)和H_2O(0.5mL,0.028mmol,0.09当量)中的溶液中添加K_3PO_4(204.27mg,0.962mmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl_2(46.94mg,0.064mmol,0.20当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,减压浓缩所得混合物。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05% NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:于8分钟内28% B到39% B;254:220nm;t_R;6.75分钟)来纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-7-(4-氟苯基)-8-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(化合物104)(5mg,3.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=457.4。^{1}H-NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.68-1.86(3H,m),1.96-2.05(1H,m),2.34(1H,q),2.43(3H,s),2.75-2.89(2H,m),3.08-3.19(1H,m),3.22-3.29(1H,m),3.88(3H,s),6.94(2H,t),7.11(1H,dd),7.40-7.47(2H,m),7.59(1H,d),7.62(1H,d),8.17(1H,s)。

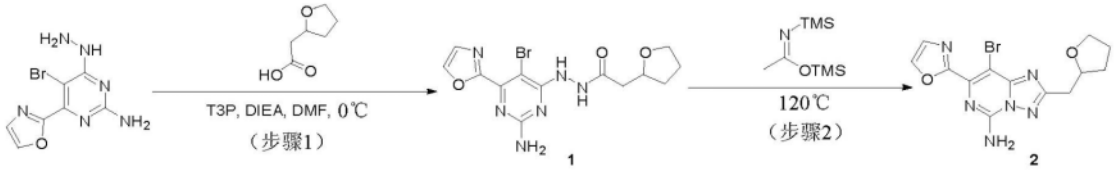
[0944] 实施例106-1/106-2.

[0945] 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(实施例106-1)和

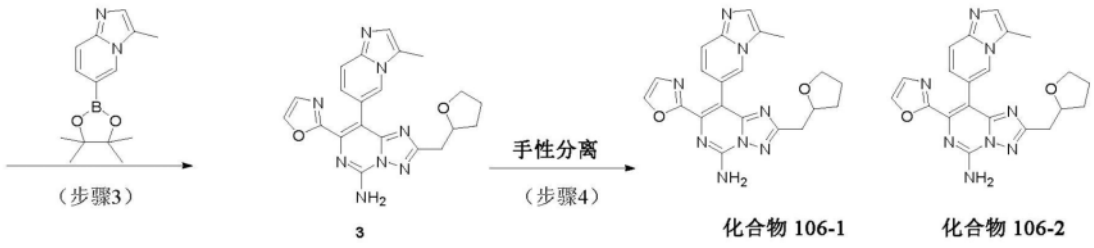
[0946] 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(实施例106-2)

[0947] 的制备

[0948] 方案49



[0949]



[0950] 步骤1.N'-(2-氨基-5-溴-6-(噁唑-2-基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰酰肼

[0951] 在0℃下在空气气氛下向5-溴-4-肼基-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(600mg,2.213mmol,1当量)和2-(氧杂环戊烷-2-基)乙酸(288.06mg,2.213mmol,1.00当量)于DMF中的搅拌溶液中逐滴添加DIEA(858.19mg,6.640mmol,3.00当量)、T_3P(1408.51mg,

4.427mmol,2.00当量)。在室温下搅拌所得混合物4小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(氧杂环戊烷-2-基)乙酰酰肼(500mg,58.95%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=385.0。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.54-1.65(1H,m),1.85(2H,hept),2.00(1H,dq),2.30(1H,dd),2.46(1H,t),3.59(1H,p),3.76(1H,q),4.13(1H,h),6.32-6.72(1H,m),7.46(1H,s),8.28(1H,s),9.39(1H,d)。

[0952] 步骤2. 8-溴-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺

[0953] 在室温下在40mL小瓶中添加N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(氧杂环戊烷-2-基)乙酰酰肼(500mg,1.305mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(20mL)。在120℃下在空气气氛下搅拌所得混合物12小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的8-溴-7-(1,3-噁唑-2-基)-2-[(氧杂环戊烷-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(340mg,71.35%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=365.0。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.66(1H,ddt),1.78-1.96(2H,m),1.97-2.13(1H,m),2.90-3.11(2H,m),3.62(1H,td),3.78(1H,td),4.32(1H,p),7.52(1H,s),8.25(2H,s),8.35(1H,s)。

[0954] 步骤3. 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺

[0955] 在室温下在40mL小瓶中添加8-溴-7-(1,3-噁唑-2-基)-2-[(氧杂环戊烷-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(246mg,0.674mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(296.36mg,1.684mmol,2.50当量)、Pd(dppf)Cl_2(98.58mg,0.135mmol,0.2当量)、K_3PO_4(428.96mg,2.021mmol,3.0当量)的二噁烷(20mL)/水(3mL)溶液。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物15小时,并随后真空浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-7-(1,3-噁唑-2-基)-2-[(氧杂环戊烷-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,35.65%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=417.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.63(1H,dq),1.82(2H,tq),2.00(1H,dq),2.39(3H,s),2.97(2H,qd),3.58(1H,q),3.75(1H,q),4.25(1H,p),7.10(1H,dd),7.26(1H,s),7.40(1H,d),7.48-7.57(1H,m),8.16(1H,s),8.17-8.41(3H,m)。

[0956] 步骤4. 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(实施例106-1)和8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(实施例106-2)

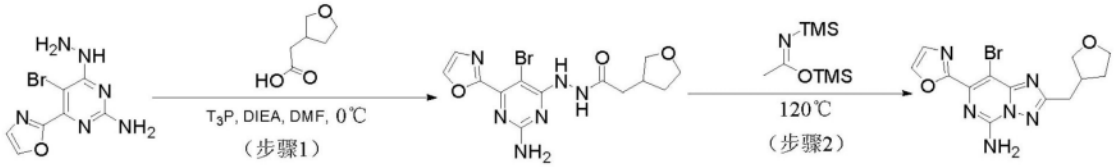
[0957] 通过制备型手性HPLC用以下条件(柱:Lux 5u Cellulose-4,2.12*25cm,5μm;流动相A:己烷(8mmol/L NH3.MeOH)—HPLC,流动相B:MeOH:EtOH=1:1-HPLC;流速:20mL/min;梯度:于21分钟内50B到50B;254/220nm;RT1:13.027;RT2:17.308)来纯化粗产物(60mg),得到呈白色固体状的8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(实施例106-1)(25mg,31.25%)和8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(实施例106-2)(25mg,31.25%)(实施例106-1)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$

＝417.1。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.74(1H,ddt),1.96(2H,dddd),2.08-2.20(1H,m),2.51(3H,d),2.99-3.17(2H,m),3.83(2H,dtd),4.38-4.49(1H,m),7.17(1H,dd),7.28(1H,d),7.41(1H,d),7.55(1H,dd),7.90(1H,d),8.37(1H,t);(实施例106-2)LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$＝417.2。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.68-2.17(4H,m),2.51(3H,d),2.99-3.18(2H,m),3.68-3.81(1H,m),3.91(1H,q),4.43(1H,p),7.18(1H,dd),7.28(1H,d),7.41(1H,d),7.55(1H,dd),7.90(1H,d),8.36(1H,t)。

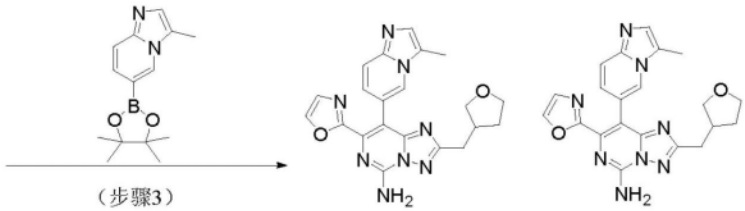
[0958] 实施例107-1/107-2.

[0959] 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(化合物107-1)和8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(化合物107-2)的制备

[0960] 方案50



[0961]



化合物 107-1 化合物 107-2

[0962] 步骤1.N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(氧杂环戊烷-3-基)乙酰酰肼

[0963] 在室温下在100mL 3颈圆底烧瓶中添加5-溴-4-肼基-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(400mg,1.476mmol,1当量)和DMF。在1分钟内在0℃下向上述混合物中逐滴添加T_3P(1878.02mg,5.902mmol,4当量)和DIEA(953.55mg,7.378mmol,5当量)。在5分钟内在0℃下向上述混合物中逐滴添加2-(氧杂环戊烷-3-基)乙酸(193mg,1.483mmol,1.01当量)。在-3℃下再搅拌所得混合物1小时。将所得混合物减压浓缩。用1×12mL PE洗涤所得混合物。通过过滤收集沉淀固体并用EtOAc(1×4mL)洗涤。由此产生呈黄色油状的N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(氧杂环戊烷-3-基)乙酰酰肼(1000mg,159.16%,粗物质)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$＝385.0。

[0964] 步骤2. 8-溴-7-(1,3-噁唑-2-基)-2-[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

[0965] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加N-[2-氨基-5-溴-6-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-4-基]-2-(氧杂环戊烷-3-基)乙酰酰肼(2g,5.219mmol,1当量)和(Z)-(N-(三甲基硅烷基)乙酰亚胺三甲基硅烷酯)(8mL)。在120℃下在空气气氛下搅拌所得混合物2小时。使混合物冷却到35℃。用MeOH(10mL)稀释所得混合物。过滤所得混合物。由此产生呈深黄色固体状的8-溴-7-(1,3-噁唑-2-基)-2-[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

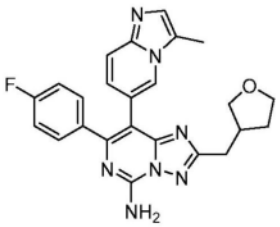
(600mg,30.82%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=365.1 ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,)δ1.55-1.77(2H,m),2.00-2.09(1H,m),2.62-2.77(1H,m),2.90(2H,d),3.41-3.46(1H,m),3.58-3.71(1H,m),3.71-3.88(2H,m),7.51(1H,d),8.20(2H,s),8.34(1H,d)。

[0966] 步骤3. 8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(化合物107-1)和8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(化合物107-2)

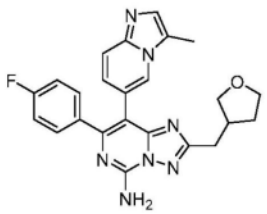
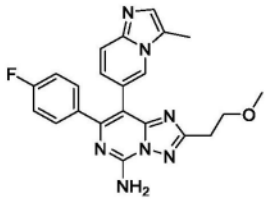
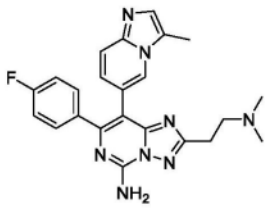
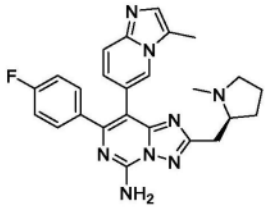
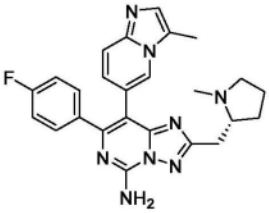
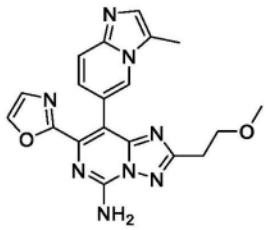
[0967] 在室温下在空气气氛下向8-溴-7-(1,3-噁唑-2-基)-2-[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(400mg,1.095mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(385.51mg,2.191mmol,2.00当量)于溶剂(二噁烷:H_2O=10:1)中的搅拌混合物逐份添加Pd(dppf)Cl_2(160.29mg,0.219mmol,0.2当量)和K_3PO_4(813.75mg,3.834mmol,3.50当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物过夜。将所得混合物减压浓缩。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。通过反相快速层析用以下条件来纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,ACN/水,梯度于20分钟内50%到100%;检测器,UV 254nm。通过制备型手性HPLC用以下条件(柱:CHIRALPAK IG,2.0cm I.D*25cm L(5μm);流动相A:Hex:DCM=3:1(10mM NH_3-MEOH)-HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:于36分钟内50B到50B;220/254nm;RT 1:16.167;RT 2:23.294)来纯化粗产物,得到呈灰色固体状的8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(50mg,49.70%)和呈灰色固体状的8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-(噁唑-2-基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-f]嘧啶-5-胺(50mg,49.70%)。(实施例107-1)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=417.1 ^1H-NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ1.67-1.84(1H,m),2.06-2.23(1H,m),2.52(3H,d),2.80-2.85(1H,m),2.94-3.03(2H,m),3.56-3.59(1H,m),3.77-3.82(1H,m),3.85-4.00(2H,m),7.16-7.20(1H,m),7.28(1H,d),7.42(1H,d),7.54-7.57(1H,m),7.91(1H,d),8.36(1H,d);(实施例107-2)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=417.2 ^1H-NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ1.75-1.79(1H,m),2.06-2.23(1H,m),2.51(3H,d),2.80-2.84(1H,m),2.98(2H,d),3.56-3.61(1H,m),3.77-3.80(1H,m),3.88-3.94(2H,m),7.16-7.20(1H,m),7.28(1H,d),7.42(1H,d),7.54-7.57(1H,m),7.91(1H,d),8.35-8.37(1H,m)。

[0968] 使用实施例106-1/106-2和107-1/107-2中所述的方法制备下表中所列的化合物。

[0969]

实施例编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
105-1	 异构体 1	444.3	^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.63 (1H, dq), 2.01 (1H, dq), 2.32 (3H, s), 2.64 (1H, p), 2.86 (2H, d), 3.43 (1H, dd), 3.63 (1H, q), 3.73 (1H, dd), 3.81 (1H, t), 6.93 (1H, dd), 7.12 (2H, t), 7.35 (1H, s), 7.37 - 7.51 (3H, m), 8.04 (2H, s), 8.22 (s, 1H)。

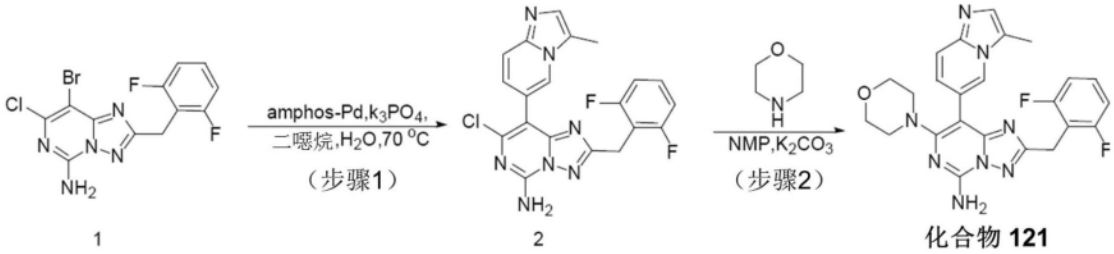
[0970]

105-2	 异构体 2	444.2	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.63 (1H, dq), 2.01 (1H, dq), 2.32 (3H, d), 2.64 (1H, p), 2.86 (2H, d), 3.43 (1H, dd), 3.63 (1H, q), 3.69 - 3.87 (2H, m), 6.93 (1H, dd), 7.12 (2H, t), 7.35 (1H, d), 7.37 - 7.51 (3H, m), 8.04 (2H, s), 8.18 - 8.25 (1H, m)。
114		418.2	^{1}H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.46 (3H, d), 3.12 (2H,t), 3.35 (5H, d), 3.85 (2H, t), 6.94 - 7.08 (3H, m), 7.33 - 7.45 (2H, m), 7.45 - 7.58 (2H, m), 8.25 - 8.31 (1H, m)。
120		431.4	^{1}H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.60 (3H, d), 3.01 (6H, s), 3.31 - 3.45 (2H, m), 3.70 (2H, t), 6.98 - 7.12 (2H, m), 7.47 - 7.59 (2H, m), 7.64 (1H, dd), 7.79 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 8.76 - 8.83 (1H, m)。
122		457.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.81 (1H, s), 1.87 - 2.10 (2H, m), 2.29 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.09 - 3.25 (2H, m), 3.53 (1H, s), 3.66 (1H, s), 3.80 (1H, s), 7.17 (2H, t), 7.48 (3H, dd), 7.94 (2H, d), 8.33 (2H, s), 8.73 (1H, s)。
125		457.2	^{1}H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 1.75 (3H, dd), 1.93 - 2.03 (1H, m), 2.26 - 2.34 (1H, m), 2.39 - 2.49 (6H, m), 2.74 - 2.89 (2H, m), 3.10 (1H, d), 3.22 (1H, d), 6.92 - 7.12 (3H, m), 7.32 - 7.46 (2H, m), 7.45 - 7.59 (2H, m), 8.28 (1H, d)。
126		391.1	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 - 2.62 (3H, s), 3.06 (2H, dt), 3.23 (3H, s), 3.75 (2H, dt), 7.09 - 7.11 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.47 - 7.62 (1H, d), 8.12-8.48 (4H, d)

[0971] 实施例121.

[0972] 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物121)的制备

[0973] 方案51

[0974] 

[0975] 步骤1. 7-氯-2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

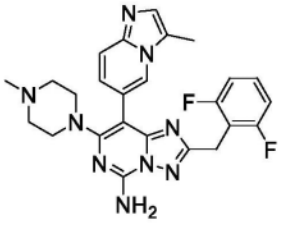
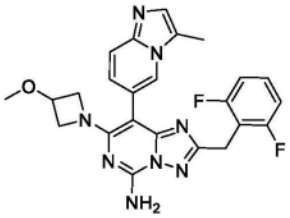
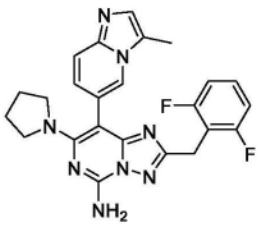
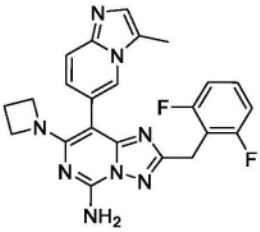
[0976] 在室温下在氮气气氛下向8-溴-7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.267mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(93.96mg,0.534mmol,2.00当量)于二噁烷(5mL)的搅拌混合物中逐份添加PdAMPHOS(18.90mg,0.027mmol,0.1当量)、水(1mL)和K_3PO_4(170.01mg,0.801mmol,3当量)。在70℃下再搅拌所得混合物过夜。使混合物冷却到室温。通过过滤收集所得固体并用EtOAc(5mL)洗涤,真空干燥,得到呈白色固体状的7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(60mg,52.78%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=426.2。

[0977] 步骤2. 2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(化合物121)

[0978] 在室温下在空气气氛下向7-氯-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]-8-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(100mg,0.235mmol,1当量)和吗啉(41mg,0.470mmol,2当量)于NMP(5mL)的搅拌混合物中逐份添加K_2CO_3(64.91mg,0.470mmol,2当量)。在100℃下再搅拌所得混合物过夜。使混合物冷却到室温。过滤所得混合物,并用MeOH(3×20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型HPLC用以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:于7分钟内33% B到44% B;254;220nm;室温:6.45分钟)来纯化粗产物(100mg),得到呈白色固体状的2-(2,6-二氟苯甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(10.6mg,10.01%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=477.4。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.3(3H,d),3.1(4H,d),3.5(4H,d),4.1(2H,s),7.0(2H,t),7.3(2H,d),7.5(2H,d),7.7(2H,s),8.4(1H,s)。

[0979] 使用实施例121中所述的方法制备下表中所列的化合物。

[0980]

实施例编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
108		490.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.1 (3H, s), 2.3 (4H, t), 2.4 (3H, s), 3.1-3.3 (4H, m), 4.1 (2H, s), 7.1 (2H, q), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7 (2H, s), 8.5 (1H, s)
109		477.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.4 (3H, d), 3.1 (3H, s), 3.6 (2H, dd), 3.9 (2H, dd), 4.1 (3H, s), 7.1 (2H, t), 7.2 (1H, dd), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5 (1H, dd), 7.7 (2H, s), 8.2-8.2 (1H, m)
123		461.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.6-1.8 (4H, m), 2.4 (3H, s), 3.2 (4H, d), 4.0 (2H, s), 7.1 (2H, t), 7.2 (1H, dd), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 8.2 (1H, s)
124		447.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.1 (2H, p), 2.4 (3H, s), 3.7 (4H, t), 4.0 (2H, s), 7.1 (2H, t), 7.2 (1H, dd), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5 (1H, d), 7.6 (2H, s), 8.2 (1H, s)

[0981] 实施例127:与不同腺苷受体的结合亲和力

[0982] 化合物对人类腺苷受体的不同亚型(hA1、hA2A、hA2B和hA3)的结合亲和力和特异性用细胞膜层析结合分析来表征。

[0983] 在25℃下用hA1膜(来自珀金埃尔默(PerkinElmer))和[^{3}H]-8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤(DPCPX)培育不同浓度下的化合物持续50min,同时在4℃下将100μL 0.5% PEI溶液添加于UNFILTER-96GF/B滤板中持续60min,随后用50ml洗涤缓冲液洗涤UNIFILTER-96GF/B滤板两次,将膜混合物转移于UNIFILTER-96GF/B滤板中,并洗涤滤板4次,之后在55℃下培育10min。最后,将40μL ULTIMA GOLD添加于每个孔中,并通过TopCount来读取CPM。

[0984] 在25℃下用hA2a膜(来自珀金埃尔默)和[^{3}H]-CGS21680培育不同浓度下的化合物持续90min,同时在4℃下将100μL 0.5% PEI溶液添加于UNFILTER-96GF/B滤板中持续60min,随后用50ml洗涤缓冲液洗涤UNIFILTER-96GF/B滤板两次,将膜混合物转移于UNIFILTER-96GF/B滤板中,并洗涤滤板4次,之后在55℃下培育10min。最后,将40μL ULTIMAGOLD添加于每个孔中,并通过TopCount来读取CPM。

[0985] 在27℃下用hA2b膜(来自珀金埃尔默)和[^{3}H]-DPCPX培育不同浓度下的化合物持续60min,并经由经0.5% BSA涂布的UNIFILTER-96GF/C板,使用细胞收集器通过快速过滤来停止结合反应。随后用冰冷洗涤缓冲液洗涤滤板三次,并在37℃下干燥120min。最后,将

50μL闪烁混合液添加于每个孔中，并通过TopCount来读取CPM。

[0986] 在27℃下用hA3膜(来自珀金埃尔默)和[^{125}I]-AB-MECA培育不同浓度下的化合物持续60min，经由经0.5％ BSA涂布的UNIFILTER-96GF/C板，使用细胞收集器通过快速过滤来停止结合反应。随后用冰冷洗涤缓冲液洗涤滤板三次，并在37℃下干燥120min。最后，将50μL闪烁混合液添加于每个孔中，并通过TopCount来读取CPM。

[0987] 示范性化合物对人类A1、A2a、A2b和A3受体的结合亲和力和特异性显示于下表3中。下表中的空框指示未得到数据。

[0988] 表3:示范性化合物的结合亲和力

[0989]

化合物编号	结合亲和力（IC_{50} nM）			
	hA2a	hA1	hA2b	hA3
1	2.3	1.1	2.3	2873
9	2.1	0.2		
10	0.9	2.3	0.1	4771
20	2.8	4.0	8.7	1067
21	20	43		
22	12	6.8		
25	1.4	7.9		
31	3.0	137		
32	5.5	3.4		
34	2.8	0.8	0.4	10000
37	6.3	4.0		

[0990]

化合物编号	结合亲和力（IC_{50} nM）			
	hA2a	hA1	hA2b	hA3
41	3.4	2.2		
55	4.0	0.1	2.8	7294
61	4.2	1.7		
62	5.2	5.1		
66	7.2	46		
70	4.1	0.8		
77	3.6	1.4		
85	5.5	5.4		
86	8.3	21		
94	3.5	52		

[0991] 实施例128:FLIPR^{TM}和cAMP抑制分析

[0992] 在开始实验的前一天将hADORA1/CHO(表达hA1)细胞(金斯瑞(Genscript))以1×10^4个细胞/孔涂铺于384孔聚苯乙烯培养板中。在实验当天，丢弃上清液并每孔置换成40μL染料(FLIPR钙5分析试剂盒(FLIPR calcium 5Assay Kit))，且在37℃和5％ CO_2下培育板

60min。随后针对FLIPR™抑制分析以不同浓度添加测试化合物。用化合物培育400s之后，将10μM腺苷添加于细胞中，并通过FLIPR捕获信号。

[0993] 在实验当天将hA2a/CHO、hA2b/CHO和mA2a/CHO(金斯瑞)以5×10^{3}个细胞/孔涂铺于384孔聚苯乙烯培养板中。在37℃，5% CO_2下将化合物与细胞一起预培育30min。随后将10μM腺苷添加到细胞中并在37℃，5% CO_2下培育30min。添加检测试剂(西斯比奥(CISBIO))并将板在室温下培育60min。通过Envision捕获信号。

[0994] 不同的过表达腺苷受体的细胞系中的示范性化合物的FLIPR™和cAMP抑制活性显示于下表4中。

[0995] 表4:示范性化合物的FLIPR和cAMP抑制活性

[0996]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
1	4.7	117	10	8.5	>10000
2	59	73	59	23	>10000
3	56	65	70	42	>10000

[0997]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
4	52	254	24	511	
5	1.9	#未获得	1.5	#未获得	
6	63	17	182	21	>10000
7	102	1601	209	23	>10000
8	59	2951	98	162	>10000
9	0.6	56	0.8	20	>10000
10	0.2	4.4	0.4	42	>10000
11	34	219	78	9.7	>10000
12	46	5003	316	214	>10000
13	11	81	56	153	>10000
14	6.9	2243	18	97	>10000
15	46	582	88	27	
16	174	125	758	205	
17	43	4794	51	22	
18	1.2	511	9.6	49	>10000
19	102	303	88	23	>10000
20	3.5	84	4.9	34	>10000
21	36	270	41	113	>10000
22	8.2	168	12	25	
23	7.7	2055	2.9	26	
24	58	631	162	12	
25	20	582	30	21	
26	15	457	34	33	
27	139	10000	245	112	
28	158	6420	217	1146	
29	3.8	91	5.1	4.3	
30	5.9	160	25	16	
31	14	80	51	188	
32	0.9	19	5.4	28	
33	18	10000	109	6935	
34	2.1	58	3.4	12	
35	27	173	23	35	

[0998]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
36	20	408	31	45	
37	1.8	12	7.3	12	
38	41	38	263	8.6	
39	18	235	39	15	
40	5.2	72	15	18	
41	70	259	189	17	
42	7.9	206	13	6.6	
43	19	12	41	24	
44	4.3	97	5.9	13	
55	0.7	101	0.8	13	
56	22	142	36	34	
57	120	399	219	76	
58	29	2293	47	25	
59	98	1554	179	37	
60	56	3303	16	40	
61	28	122	42	25	
62	184	602	318	27	
63	122	1558	125	250	
64	68	742	137	97	
65	0.2	14	0.6	17	
66	31	109	346	69	
67	22	3199	21	13	
68	3.2	614	12	29	
69	0.1	4.69	0.3	22	
70	5.5	68	13	14	
71	11	102	6.4	8.9	
72	37	1049	107	9.7	
73	0.1	4.80	0.4	11	
74	0.8	14	1.2	11	
75	1.7	38	17	31	
76	7.9	253	19	8.8	
77	6.7	51	17	13	

[0999]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
78	135	1262	324	1157	
79	0.7	45	0.9	28	
80	3.6	186	4.9	25	
81	49	9086	164	5323	
82	25	2909	63	2643	
83	18	10000	76	923	
84	60	10000	428	2724	
85	15	48	11	27	
86	71	83	48	59	
87	27	5801	90	4046	
88	0.7	47	2.6	110	
89	0.4	82	1.3	132	
90	1.8	48	3.5	72	
91	2.6	102	5.1	206	
92	8.0	680	11	13	
93	103	1112	170	779	
94	7.7	94	20	41	
95	3.7	241	8.9	27	
96	25	3804	123	681	
97	47	1724	120	19	
98	88	1536	224	333	
99	0.5	21	0.8	3.5	
100	1.2	38	3.5	11.8	
101	8.2	202.9	58.1	6.6	
102	2.6	121.0	11.2	27.2	
103	8.3	>8109	30.3	263.7	
104	1.0	1631.3	5.7	34.1	
105-1	0.1	47.5	1.0	14.0	
105-2	0.1	71.6	1.0	11.8	
106-1	0.5			53.2	
106-2	0.2			34.9	
107-1	0.5	416.5	32.7	54.6	

[1000]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
107-2	0.5	473.2	27.7	34.5	
108	42.3			131	
109	3.5			30.6	
110	794.9	>10000	7192	85.9	
112-1	91.6			965.5	
112-2	3.2			119.5	
113-1	42.4			3274	
113-2	73.0			>10000	
114	0.2	40.9	0.4	5.7	
116	0.2	12.2	0.2	7.9	
117	0.2	16.4	0.5	9.7	
118	227.9			>8093	
119	1.9			48.6	
120	0.6	146.3	9.5	66.7	
121	0.2	44.5	2.9	71.5	
122	0.3	93.5	2.6	67.7	
123	0.4	80.5	16.5	42.4	
124	0.1	23.3	3.9	16.0	
125	0.4			34.1	
126	1.1			83.6	