



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 107531698 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 13

(21) 申请号 201680022416.0

(22) 申请日 2016.03.17

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107531698 A

(43) 申请公布日 2018.01.02

(30) 优先权数据  
1504565.1 2015.03.18 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.10.17

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2016/059782 2016.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02016/148306 EN 2016.09.22

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社  
地址 日本大阪

(72) 发明人 S·艾哈迈德 G·巴克 H·坎宁  
R·达文波特 D·哈里森  
K·詹金斯 D·利弗莫尔  
S·赖特 N·金塞拉

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

专利代理师 袁志明

(51) Int.Cl.  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 9/04 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2011090127 A1, 2011.07.28  
EP 0121341 A1, 1984.10.10

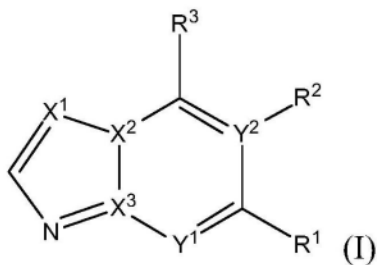
审查员 陈文瑞

权利要求书11页 说明书175页

(54) 发明名称

具有作为PHD抑制剂的活性的稠合双环杂芳  
基衍生物

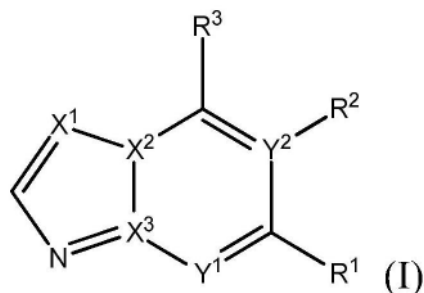
(57) 摘要



本发明提供

式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,式(I)其  
中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本说明书中所定  
义,它们的制备方法,含有它们的药物组合物以  
及它们在治疗中的用途。

1. 式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐,



其中

$X^1$  代表 N;  $X^2$  代表 N;  $X^3$  代表 C;  $Y^1$  代表 CH;

$R^1$  代表氢; 卤素;  $C_1$ - $C_6$  烷基;  $C_3$ - $C_6$  环烷基;  $C_1$ - $C_6$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷基;  $C_1$ - $C_6$  羟烷基;  $-OR^4$ ;  $-SR^4$ ;  $-C(O)R^4$ ;  $-C(O)OR^4$ ;  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ ;  $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$ ;  $-NHC(O)NHR^4$ ;  $-NHSO_2R^4$ ;  $-C(O)NR^5R^6$ ;  $-(CH_2)_mNR^5R^6$ ; 或  $-SO_2NR^5R^6$ ;

$m$  是 0 或 1;

$R^4$  代表氢;  $C_1$ - $C_6$  烷基, 其未被取代或被至少一个独立地选自卤素、羟基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、苯基、 $NR^9R^{10}$ 、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的取代基取代;  $C_3$ - $C_6$  环烷基, 其未被取代或被至少一个独立地选自卤素、氰基和  $C_1$ - $C_6$  烷基的取代基取代; 苯基或 4 至 6 元杂环基, 该杂环基包含一个环氮原子或一个环氧原子、未被取代或被至少一个  $C_1$ - $C_6$  烷基取代;

$R^5$  代表氢;  $R^6$  代表氢;  $C_1$ - $C_6$  烷基, 其未被取代或被至少一个独立地选自卤素、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、苯基、5 至 6 元包含一个或两个环氮原子的单环杂芳基和 4 至 6 元包含一个或两个独立地选自氮和氧的环原子的单环杂环基的取代基取代, 所述苯基、杂芳基和杂环基取代基中的每一个任选被至少一个独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基羰基和苯基的取代基取代;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 苯基; 5 至 6 元包含一个或两个环氮原子的单环杂芳基; 4 至 6 元包含一个或两个独立地选自氮和氧的环原子的单环杂环基, 所述苯基、杂芳基和杂环基基团中的每一个任选被至少一个独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_1$ - $C_6$  烷氧基的取代基取代,

或者  $R^5$  和  $R^6$  可与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或被至少一个独立地选自氧代、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基和  $C_1$ - $C_6$  烷基羰基的取代基取代的 4 至 7 元饱和的杂环;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地代表氢原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或者  $R^9$  和  $R^{10}$  与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 6 元饱和的杂环, 该杂环包含一个环氮原子或一个环氧原子且任选被氧代取代;

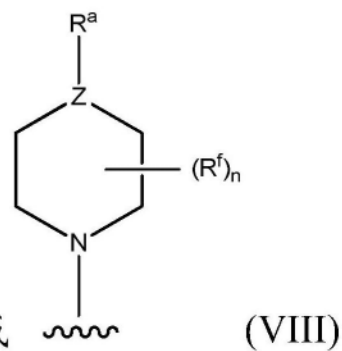
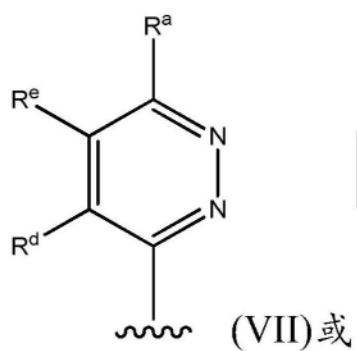
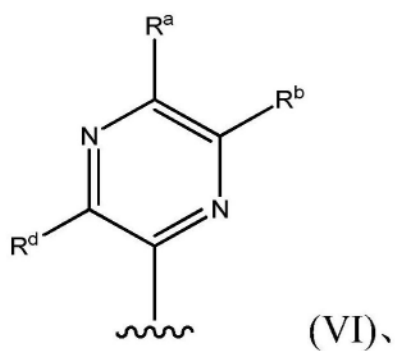
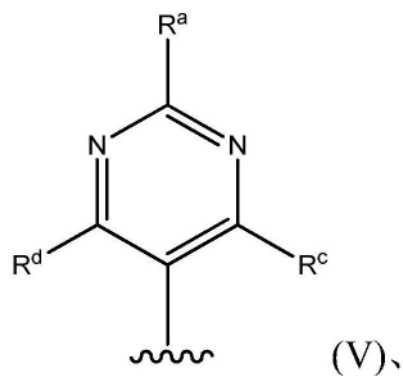
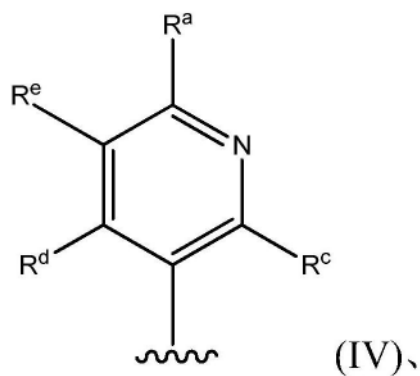
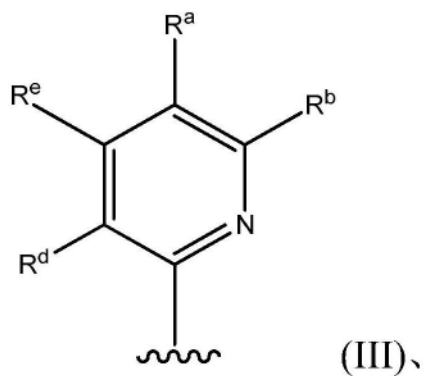
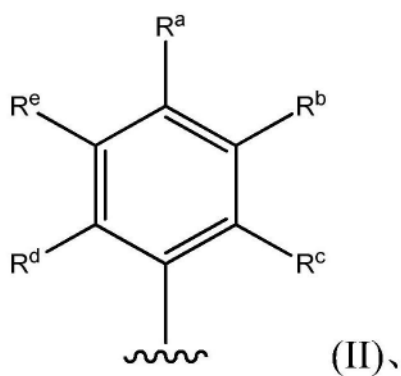
$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地代表氢原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_6$  环烷基基团;

$Y^2$  代表 C 或 N;

当  $Y^2$  代表 C 时,  $R^2$  代表氢或卤素原子或  $C_1$ - $C_3$  烷基或氨基基团;

当  $Y^2$  代表 N 时,  $R^2$  不存在;

$R^3$  代表式 (II) 至 (VIII) 的基团



其中在式(II)至(VIII)中,  $n$  是 0,  $Z$  代表  $\text{CH}$  或  $\text{N}$ ,  $R^a$  代表卤素或氰基,  $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  和  $R^e$  中的每一个独立地代表氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  卤代烷基或  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ; 且  $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自代表氢原子。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^1$  代表

- (i) 氢,
- (ii) 氯,
- (iii) 甲基,
- (iv) 环丙基,
- (v) 甲氧基甲基,
- (vi) 羟甲基,
- (vii)  $-\text{OR}^4$ ,
- (viii)  $-\text{SR}^4$ ,
- (ix)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,
- (x)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,

- (xi) -  $(\text{CH}_2)_m \text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,
- (xii) -  $(\text{CH}_2)_m \text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,
- (xiii) -  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,
- (xiv) -  $\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,
- (xv) -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,
- (xvi) -  $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^5\text{R}^6$ , 或
- (xvii) -  $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ .

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $\text{R}^1$ 代表 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 或 $-(\text{CH}_2)_m \text{NR}^5\text{R}^6$ 且 $m$ 是0。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $\text{R}^4$ 代表氢;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基, 其未被取代或被一个、两个或三个独立地选自氟、羟基、三氟甲基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷氧基、环丙基、苯基、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的取代基取代;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$ 环烷基, 其未被取代或被一个或两个独立地选自氟、氰基和 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基的取代基取代; 苯基; 或4至6元杂环基, 其包含一个环氮原子或一个环氧原子且未被取代或被一个或两个 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基基团取代。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $\text{R}^6$ 代表

(i) 氢,

(ii)  $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_5$ 烷基, 其未被取代或被一个、两个、三个或四个独立地选自氟、羟基、甲氧基、环丙基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、苯基、5至6元包含一个或两个环氮原子的单环杂芳基和4至6元包含一个或两个独立地选自氮和氧的环原子的单环杂环基的取代基取代, 所述苯基、杂芳基和杂环基取代基中的每一个任选被一个、两个、三个或四个独立地选自氟、氯、甲基、甲氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基羰基和苯基的取代基取代,

(iv) 环丙基,

(v) 苯基,

(vi) 5至6元包含一个或两个环氮原子的单环杂芳基, 或

(vii) 4至6元包含一个或两个独立地选自氮和氧的环原子的单环杂环基,

所述苯基、杂芳基和杂环基基团, 即上述基团(v)、(vi)和(vii)中的每一个任选被一个、两个、三个或四个独立地选自甲基和甲氧基的取代基取代。

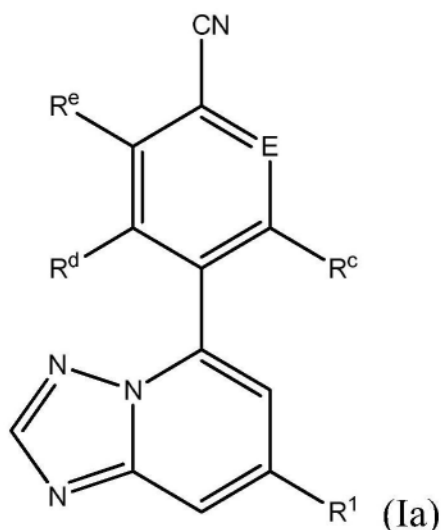
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $\text{R}^3$ 代表式(II)的基团或式(IV)的基团。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $\text{R}^a$ 代表氰基。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $\text{R}^3$ 代表式(II)的基团, 其中 $\text{R}^a$ 代表氰基,  $\text{R}^c$ 代表甲基, 且 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^d$ 和 $\text{R}^e$ 中的每一个独立地代表氢、氟或甲基。

9. 权利要求1中要求保护的化合物, 它具有式(Ia)





其中 $R^1$ 代表NHC(O) $R^4$ 或 $NR^5R^6$ ;

E是氮原子或 $CR^b$ ;

$R^b$ 和 $R^e$ 各自独立地代表氢或氟原子;

$R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地代表氢、氟或氯原子或甲基基团;

$R^4$ 代表 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团;且

$R^5$ 和 $R^6$ 各自代表氢原子。

10. 权利要求1中所定义的式(I)的化合物,它是:

5-(2,4-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

5-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

4-{7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

2,6-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

3-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

5-(4-氯-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

2-氯-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-(三氟甲基)苄腈;

5-(4-氯-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

2-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

6-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-3-甲腈;

5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;

4-{[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基}苄腈;

2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基}苄腈;

4-{6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

2-氟-4-{6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

5-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;

5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-2-甲腈;  
5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡嗪-2-甲腈;  
2,3-二氟-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
3-氟-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;  
4-甲基-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;  
3,5-二甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
6- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哒嗪-3-甲腈;  
6-甲基-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;  
2-氟-5-甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
3-氯-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
3-甲氧基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
5-甲基-6- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-3-甲腈;  
3-乙基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
3-氟-5-甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
3-氨基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
3-溴-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
1- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌啶-4-甲腈;  
4-[7-(羟甲基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯;  
5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸;  
4-[7-环丙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-[7-(吡咯烷-1-羰基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
5-(4-氰基苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
4-[7-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基]]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-[7-(3-甲基吡咯烷-1-羰基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
5-(4-氰基苯基)-N-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
N-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
胺;  
N-(3-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
N-(4-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(6-甲基哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
N-[(3-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
N-[(4-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;

N-丁基-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
3-({[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;  
5-(4-氰基苯基)-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
5-(4-氰基苯基)-N-(2-羟乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(环丙基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-(乙基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(氧杂环己烷-4-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(2,2-二氟乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(3-甲氧基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-(苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(2-氟苯基)甲基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(3-氟苯基)甲基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[(4-氟苯基)甲基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-[7-(环丙基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
4-[7-(苄氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;  
N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;

N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;  
N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯甲酰胺;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;  
2-氟-4-{7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-[(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈;  
2-氟-4-{7-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-(氧杂环戊烷-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-(氧杂环戊烷-3-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-N-甲基乙酰胺;  
2-氟-4-{7-(吗啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
2-氟-4-{7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;  
4-{7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;  
4-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;  
6-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯;  
N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸甲酯;  
4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈;  
4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷磺酰胺;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯磺酰胺;  
3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-苯基脲;  
N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-甲氧基丙酰胺;  
N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-苯基乙酰胺;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟丙酰胺;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲氧基乙酰胺;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丁烷甲酰胺;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(氧杂环己烷-4-基)

乙酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(哌啶-1-基)乙酰胺；

(2S)-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺；

(2R)-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(二甲基氨基)乙酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-3-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环己烷-3-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-4-甲基氧杂环己烷-4-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-3-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-环丙基乙酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺；

1-氰基-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷-1-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-氟环丁烷-1-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺；

N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟丙酰胺；

4-[7-(苄基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈；

5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺；

5-(4-氰基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺；

2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺；

4-{7-氨基-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈；

- 5-(4-乙炔基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;
- 4-(7-[(丙烷-2-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-(7-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-(7-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-(7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-(7-[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-[7-([(3-氯苯基)甲基]氨基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-(7-[(环丙基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-[7-([(3-甲氧基苯基)甲基]氨基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-[7-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- 4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸环丙基甲酯;
- N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸2-甲氧基乙酯;
- N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸1-甲基哌啶-4-基酯;
- N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯;
- N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯;
- N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸氧杂环戊烷-3-基酯;
- 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;
- 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氟苄腈;
- 4,6-二甲基-5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-2-甲腈;
- 5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;
- 5-(4-氯-3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;
- 2-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- 4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;
- 3-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- 4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- 2-氟-4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈;
- 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌嗪-1-甲腈;
- 3,5-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

2-氟-3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;  
4-[7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
N-{[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基}乙酰胺;  
N-{[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基}环丙烷甲酰胺;  
4-{6-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-3-甲基苄腈盐酸盐;  
5-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;  
4-[7-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
4-[7-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
4-[7-[(2,3-二羟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲基苄腈;  
N-[5-(4-氰基-3-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;  
4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈;  
4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺;  
6-氨基-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡啶-2-甲腈;  
N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基乙酰胺;  
N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟-2-羟基丙酰胺;  
N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺;  
N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;  
N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;  
N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-2-甲酰胺;  
N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;  
N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;  
3-氟-4-{7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
N-[5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;  
5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-4-甲基吡啶-2-甲腈;  
4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;  
N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;  
5-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;  
3-甲基-4-(7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;  
N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;  
4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3,5-二氟苄腈;  
N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺;  
4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氯苄腈;  
4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈;

N-[5-(2-氯-4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;或  
N-[5-(4-氰基-5-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;  
或它们的药学上可接受的盐。

11.一种药物组合物,其包含权利要求1至10中任意一项要求保护的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

12.权利要求11所述的药物组合物,其是PHD抑制剂。

13.权利要求11所述的药物组合物,其还包含一种或多种其它治疗剂。

14.权利要求1至10中任意一项要求保护的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制PHD的药物中的用途。



## 具有作为PHD抑制剂的活性的稠合双环杂芳基衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及吡啶基和嘧啶基衍生物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物以及它们在治疗中的用途。特别地,本发明涉及能够降低HIF脯氨酰羟化酶(HPH)酶活性(也称为脯氨酰羟化酶结构域(PHD)蛋白)、从而提高缺氧诱导因子(HIF)的稳定性和/或活性和/或水平和/或改变不依赖HIF的其它缺氧诱导的反应的化合物和组合物。

### [0002] 发明背景

[0003] HIF介导响应于细胞氧浓度的变化的基因表达的变化。HIF是具有氧调控的亚基(HIF- $\alpha$ )和组成型表达的亚基(HIF- $\beta$ )的异源二聚体。在具有充足氧的细胞中,HIF- $\alpha$ 通过脯氨酰羟化酶(PHD)在保守的脯氨酸残基处被羟基化,导致其快速降解。在氧不足(缺氧)的细胞中,存在着HIF- $\alpha$ 的快速积累,这引发糖酵解的增加以补偿由于氧化磷酸化减少以及红细胞生成和血管生成的上调所致的能量损失而实现更有效的氧利用。其它与HIF无关的信号传导通路也响应缺氧,并促成氧利用度提高。PHD以被称为PHD1、PHD2和PHD3的三种同种型存在,它们起到氧传感器的作用,并且其存在响应细胞中的氧含量而调控细胞代谢。由于PHD在氧感测中的核心作用,预期PHD抑制剂可用于治疗心血管病症(如缺血事件)、血液病症(如贫血)、肺部病症、脑部病症和肾脏病症。

[0004] 采用基因工程敲除小鼠或siRNA的研究已确认三种PHD同种型在它们调控HIF的方式上有所不同。看起来具有显示对PHD1的选择性的活性谱的PHD抑制剂可能是最有利的,因为不利的副作用可起因于PHD2的显著抑制。

[0005] 专利文件1描述了据称可用作害虫防治剂的某些三唑并嘧啶衍生物化合物。

[0006] 专利文件2描述了据称可用作有害生物防治剂的某些吡啶基三唑并嘧啶衍生物化合物。

[0007] 专利文件3描述了据称可用于治疗抑制癌性肿瘤细胞的生长及相关疾病的三唑并嘧啶化合物。

[0008] 专利文件4描述了据称可用作抗焦虑药的某些三唑并嘧啶化合物。

[0009] 非专利文件1和2描述了三唑并嘧啶化合物。

[0010] 文件清单

[0011] 专利文件

[0012] 专利文件1:W02010/018868

[0013] 专利文件2:W02010/018853

[0014] 专利文件3:W002/02563

[0015] 专利文件4:US4209621

[0016] 非专利文件

[0017] 非专利文件1:Aurora Screening Library 2015年1月目录K08.258.458

[0018] 非专利文件2:Ambinter Stock Screening Collection 2014年9月目录Amb11195313(Cas登记号1223747-97-4)

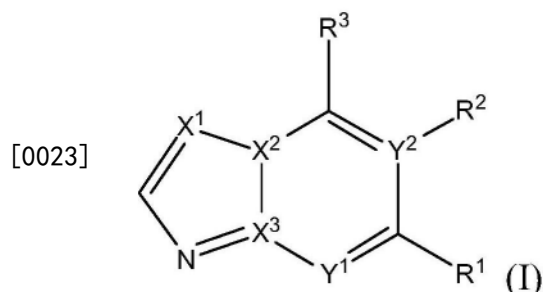
## 发明内容

[0019] 本发明要解决的问题

[0020] 需要用作为PHD抑制剂的化合物治疗本文描述的上述病状及其它病状。本发明提供PHD的抑制剂。

[0021] 解决问题的手段

[0022] 根据本发明,提供式(I)的化合物



[0024] 其中

[0025]  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $Y^1$ 各自独立地代表C、CH或N,条件是(i)  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $Y^1$ 中的至少一个代表N,且(ii)如果 $Y^1$ 代表N,则 $X^3$ 代表C;

[0026]  $R^1$ 代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羟烷基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_mNR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 或4至9元杂环基(未取代的或被至少一个独立地选自氧代、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基、 $-(CH_2)_pNR^7R^8$ 和 $C(O)NR^7R^8$ 的取代基取代);

[0027]  $m$ 是0或1;

[0028]  $p$ 是0或1;

[0029]  $R^4$ 代表氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基(未取代的或被至少一个独立地选自卤素、羟基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $NR^9R^{10}$ 、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的取代基取代)、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基(未取代的或被至少一个独立地选自卤素、氰基和 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或4至7元杂环基(未取代的或被至少一个 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代);

[0030]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地代表氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基(未取代的或被至少一个独立地选自卤素、羟基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、5至10元杂芳基和4至7元杂环基的取代基取代,所述芳基、杂芳基和杂环基取代基中的每一个任选用至少一个独立地选自卤素、氧代、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基和苯基的取代基取代)、 $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、5至10元杂芳基、4至7元杂环基,所述芳基、杂芳基和杂环基基团中的每一个任选用至少一个独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基和 $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基的取代基取代,

[0031] 或者 $R^5$ 和 $R^6$ 可与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

[0032]  $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团,或者 $R^7$ 和 $R^8$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

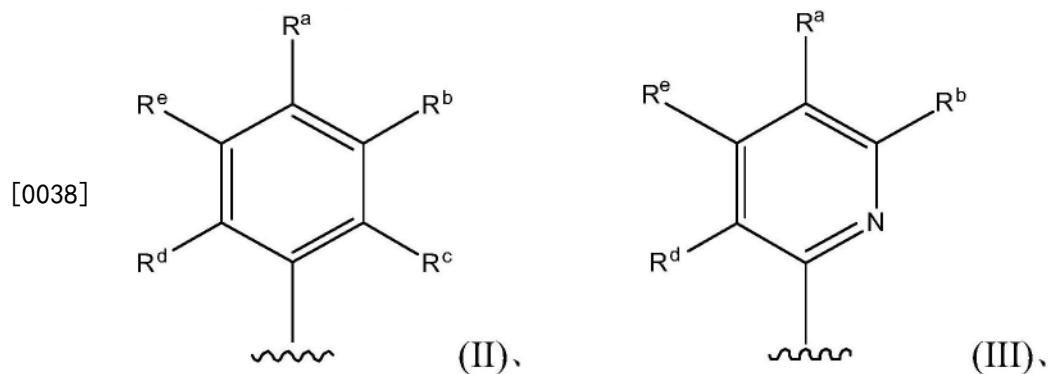
[0033]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团,或者 $R^9$ 和 $R^{10}$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

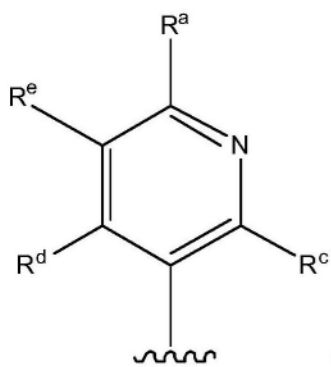
[0034]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团;

[0035]  $Y^2$ 代表C或N;

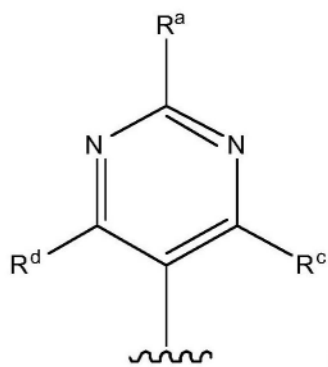
[0036] 当 $Y^2$ 代表C时, $R^2$ 代表氢或卤素原子或 $C_1$ - $C_3$ 烷基或氨基( $NH_2$ )基团;当 $Y^2$ 代表N时, $R^2$ 不存在;

[0037]  $R^3$ 代表式(II)至(VIII)的基团



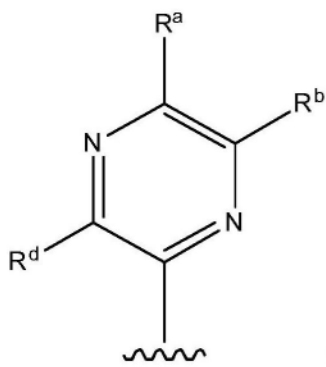


(IV)、



(V)、

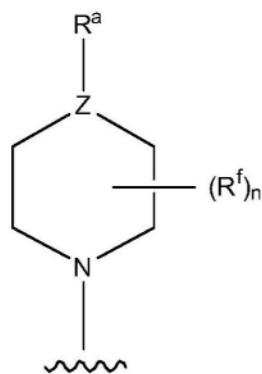
[0039]



(VI)、



(VII)或



(VIII)

[0040] 其中在式(II)至(VIII)中,  $n$  是0或1至4的整数,  $Z$  代表CH或N,  $R^a$  代表卤素、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基,  $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或 $NR^{13}R^{14}$ , 且每个 $R^f$ 独立地代表卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或 $NR^{13}R^{14}$ ; 且

[0041]  $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团, 或者 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

[0042] 条件是当 $X^1$ 、 $X^2$ 和 $Y^1$ 代表N,  $X^3$ 代表C,  $Y^2$ 代表C,  $R^1$ 和 $R^2$ 均代表氢,  $R^3$ 代表式(II)的基团且 $R^a$ 代表氟或氯时, 则 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的至少一个不是氢原子;

[0043] 或其药学上可接受的盐。

[0044] 在本说明书的上下文中, 除另有说明外, 取代基基团中的“烷基”、“烯基”或“炔基”取代基基团或者“烷基”、“烯基”或“炔基”部分可以是直链的或支链的。

[0045]  $C_1$ - $C_6$ 烷基基团/部分的实例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0046] 取代基基团中的“烯基”取代基基团或烯基部分是指具有一个或多个碳-碳双键的不饱和烷基基团或部分。 $C_2$ - $C_6$ 烯基基团/部分的实例包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基和1,4-己二烯基。

[0047] 取代基基团中的“炔基”取代基基团或炔基部分是指具有一个或多个碳-碳三键的不饱和烷基基团或部分。 $C_2$ - $C_6$ 炔基基团/部分的实例包括乙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基和1-己炔基。

[0048] 取代基基团中的“环烷基”取代基基团或“环烷基”部分是指含有例如3至8个碳原子的饱和烃基环,其实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0049] 取代基基团中的“卤代烷基”取代基基团或“卤代烷基”部分是指其中一个或多个(例如一个、两个、三个、四个或五个)氢原子独立地被卤素原子(即被氟、氯、溴或碘原子)置换的烷基基团或部分。卤代烷基基团/部分的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基。

[0050] 取代基基团中的“羟烷基”取代基基团或“羟烷基”部分是指其中一个或多个(例如一个、两个或三个)氢原子被羟基基团置换的烷基基团或部分,其实例包括 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 和 $-CH(CH_2OH)_2$ 。

[0051] 术语“氧代”是指双键键合于其所连接的碳原子以形成酮或醛的羰基的氧原子。

[0052] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0053] 取代基基团中的“杂环基”取代基基团或“杂环基”部分是指可以为单环或双环(其中两个环稠合、桥接或螺合)的4至9元环体系,其中所述环体系是饱和的并且含有1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子。应当理解的是,杂环基基团/部分可通过任意合适的环碳或环氮原子连接于分子的其余部分。杂环基基团的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基(四氢呋喃基)、氧杂环己烷基(四氢吡喃基)、吡唑烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[2.2.1]庚烷基、氮杂螺[3.5]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基和氧杂螺[4.4]壬烷基。

[0054] 取代基基团中的“芳基”取代基基团或“芳基”部分是指单环或双环芳族烃环,其实例包括苯基和萘基。

[0055] 取代基基团中的“杂芳基”取代基基团或“杂芳基”部分是指其中1至4个环碳原子被独立地选自氮、氧和硫的杂原子置换的芳基基团。杂芳基基团/部分可通过任意合适的环碳或环氮原子连接于分子的其余部分。杂芳基基团的实例包括吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、呋咱基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、异噁唑基、噻二唑基、四嗪基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹唑啉基、吲哚基、7-氮杂吲哚基、吲嗪基、吲唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基、1,3-噻唑并[5,4-c]吡啶基和7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基。

[0056] 为了避免疑义,对于杂环基、芳基和杂芳基基团,应当理解的是,本发明不涵盖任何不稳定的环结构或任何O-O、O-S或S-S键,并且如果杂环基、芳基或杂芳基基团是取代的,则取代基可连接于任意合适的环原子。

[0057] 当 $R^5$ 和 $R^6$ 或 $R^7$ 和 $R^8$ 或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 或 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 中的任一个与它们所连接的氮原子一起形成4至7元饱和的杂环时,杂环除了 $R^5$ 和 $R^6$ 或 $R^7$ 和 $R^8$ 或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 或 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 所连接的氮原子之外还可含有一个或多个(例如一个或两个)进一步的环杂原子(例如氮、氧或硫原子)。然而,将要理解的是,本发明不涵盖任何不稳定的环结构或任何O-O、O-S或S-S键。如果取代基存在于环上,则其可连接于任意合适的环原子。这类杂环的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基和1,4-氧杂氮杂环庚烷基。

[0058] 出于本发明的目的,在将部分的组合称为一个基团的情况下,例如,烷氧基烷基、烷基羰基或烷氧基羰基,最后提到的部分含有所述基团通过其连接于分子的其余部分的原子。烷氧基烷基基团的一个实例是3-甲氧基丙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )。

[0059] 当式(I)中的任何化学基团或部分被描述为是任选取代的时候,将要理解的是,所述基团或部分可以是未取代的或被一个或多个指定的取代基取代。将要理解的是,将选择取代基的数目和性质以便避免空间上不可取的组合。

[0060]  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $Y^1$ 各自独立地代表C、CH或N,条件是(i)  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $Y^1$ 中的至少一个代表N,且(ii)如果 $Y^1$ 代表N,则 $X^3$ 代表C。

[0061] 在本发明的一个实施方案中, $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $Y^1$ 中的至少两个代表N。例如, $X^1$ 和 $X^2$ 均代表N, $X^3$ 代表C且 $Y^1$ 代表CH。

[0062] 在另一个实施方案中, $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $Y^1$ 中的至少三个代表N。例如, $X^1$ 、 $X^2$ 和 $Y^1$ 中的每一个代表N且 $X^3$ 代表C。

[0063]  $R^1$ 代表下列基团之一:

[0064] (i) 氢,

[0065] (ii) 卤素(例如氟、氯、溴或碘),

[0066] (iii)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基,

[0067] (iv)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 或 $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ 环烷基,

[0068] (v)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基(例如 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷氧基 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷氧基 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基),

[0069] (vi)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 羟烷基,

[0070] (vii)  $-\text{OR}^4$ ,

[0071] (viii)  $-\text{SR}^4$ ,

[0072] (ix)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,

[0073] (x)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,

[0074] (xi)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,

[0075] (xii)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,

[0076] (xiii)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,

[0077] (xiv)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,

[0078] (xv)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

[0079] (xvi)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

[0080] (xvii)  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,或

[0081] (xviii) 未取代的或被独立地选自氧代、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基羰基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基羰基、 $-(CH_2)_pNR^7R^8$ 和 $C(O)NR^7R^8$ 的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代的4至5、6、7、8或9元杂环基。

[0082] 在本发明的一个实施方案中, $R^1$ 代表:

[0083] (i) 氢,

[0084] (ii) 氟或氯,

[0085] (iii)  $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_3$ 或 $C_1-C_2$ 烷基,

[0086] (iv)  $C_3-C_5$ 环烷基,

[0087] (v)  $C_1-C_2$ 烷氧基 $C_1-C_2$ 烷基,

[0088] (vi)  $C_1-C_2$ 羟烷基,

[0089] (vii)  $-OR^4$ ,

[0090] (viii)  $-SR^4$ ,

[0091] (ix)  $-C(O)R^4$ ,

[0092] (x)  $-C(O)OR^4$ ,

[0093] (xi)  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ ,

[0094] (xii)  $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$ ,

[0095] (xiii)  $-NHC(O)NHR^4$ ,

[0096] (xiv)  $-NHSO_2R^4$ ,

[0097] (xv)  $-C(O)NR^5R^6$ ,

[0098] (xvi)  $-(CH_2)_mNR^5R^6$ ,

[0099] (xvii)  $-SO_2NR^5R^6$ ,或

[0100] (xviii) 包含一个或两个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的4至5、6、7、8或9元杂环基,其是未取代的或被独立地选自氧代、 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_3$ 或 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 烷基羰基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_3-C_5$ 环烷基、 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_3$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基羰基、 $-(CH_2)_pNR^7R^8$ 和 $C(O)NR^7R^8$ 的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代。

[0101] 在本发明的另一个实施方案中, $R^1$ 代表:

[0102] (i) 氢,

[0103] (ii) 氯,

[0104] (iii) 甲基,

[0105] (iv) 环丙基,

[0106] (v) 甲氧基甲基,

[0107] (vi) 羟甲基,

[0108] (vii)  $-OR^4$ ,

[0109] (viii)  $-SR^4$ ,

[0110] (ix)  $-C(O)R^4$ ,

[0111] (x)  $-C(O)OR^4$ ,

[0112] (xi)  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ ,

[0113] (xii)  $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$ ,

[0114] (xiii) -NHC(O)NHR<sup>4</sup>,

[0115] (xiv) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

[0116] (xv) -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

[0117] (xvi) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

[0118] (xvii) -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,或

[0119] (xviii) 包含一个或两个独立地选自氮和氧的环杂原子的4至5、6、7、8或9元杂环基,其是未取代的或被一个或两个独立地选自氧代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基(例如甲基、乙基、正丙基或正丁基)、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、环丙基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>和C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>的取代基取代。

[0120] 在本发明的一方面,R<sup>1</sup>杂环基基团选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、噁唑烷基、哌嗪基、氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基。

[0121] R<sup>4</sup>代表氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基(未取代的或被独立地选自卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代)、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基(未取代的或被独立地选自卤素、氰基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代)、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或4至7元杂环基(未取代的或被至少一个(例如一个、两个、三个或四个)独立选择的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基基团取代)。

[0122] 在本发明的一个实施方案中,R<sup>4</sup>代表氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基(未取代的或被独立地选自氟、氯、羟基、三氟甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、环丙基、苯基、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代)、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基(未取代的或被独立地选自氟、氯、氰基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代)、苯基或4至7元杂环基(未取代的或被至少一个(例如一个、两个、三个或四个)独立选择的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基基团取代)。

[0123] 在本发明的一方面,R<sup>4</sup>杂环基基团代表包含一个或两个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的4至6元杂环基。在优选方面,4至6元杂环基包含单个环氮或单个环氧原子,其实例包括吡咯烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基。

[0124] 在本发明进一步的实施方案中,R<sup>4</sup>代表氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基(未取代的或被独立地选自氟、羟基、三氟甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、环丙基、苯基、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的至少一个取代基(例如一个、两个或三个取代基)取代)、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基(未取代的或被独立地选自氟、氰基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基的至少一个取代基(例如一个或两个取代基)取代)、苯基或4至6元杂环基(未取代的或被一个或两个可以是相同或不同的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(特别是甲基)基团取代)。

[0125] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地代表

[0126] (i) 氢,

[0127] (ii) C<sub>1</sub>至C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>烷基(未取代的或被独立地选自卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、5至6、7、8、9或10元杂芳基和4至6或7元杂环基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代,所述芳基、杂芳基和杂



环基取代基中的每一个任选用独立地选自卤素、氧代、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基羰基和苯基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代),

[0128] (iii)  $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基羰基,

[0129] (iv)  $C_3-C_6$ 环烷基,

[0130] (v)  $C_6-C_{10}$ 芳基,

[0131] (vi) 5至6、7、8、9或10元杂芳基,

[0132] (vii) 4至6或7元杂环基,

[0133] 所述芳基、杂芳基和杂环基基团(上述基团(v)、(vi)和(vii))中的每一个任选用独立地选自卤素、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基和 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基羰基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代,

[0134] 或者 $R^5$ 和 $R^6$ 可与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或被独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代的4至6或7元饱和的杂环。

[0135] 在本发明的一方面, $R^5$ 或 $R^6$ 杂芳基基团或部分包含一个或两个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的5至6元单环状环。

[0136] 在另一方面, $R^5$ 或 $R^6$ 杂芳基基团或部分包含一个或两个环氮原子的5至6元单环状环,其实例包括咪唑基、吡唑基、哒嗪基和嘧啶基。

[0137] 在本发明进一步的方面, $R^5$ 或 $R^6$ 杂环基基团或部分包含一个或两个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的4至6元单环状环。

[0138] 在又一方面, $R^5$ 或 $R^6$ 杂环基基团或部分包含一个或两个独立地选自氮和氧的环杂原子的4至6元单环状环,其实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基。

[0139] 在一个实施方案中, $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地代表

[0140] (i) 氢,

[0141] (ii)  $C_1$ 至 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 或 $C_5$ 烷基(未取代的或被独立地选自氟、氯、羟基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、环丙基、 $NR^{11}R^{12}$ 、苯基、5至6、7、8、9或10元杂芳基和4至6元杂环基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代,所述芳基、杂芳基和杂环基取代基中的每一个任选用独立地选自氟、氯、氧代、 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基羰基和苯基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代),

[0142] (iii)  $C_1-C_2$ 烷基羰基,

[0143] (iv) 环丙基,

[0144] (v) 苯基,

[0145] (vi) 5至6、7、8、9或10元杂芳基,

[0146] (vii) 4至6元杂环基,

[0147] 所述芳基、杂芳基和杂环基基团(上述基团(v)、(vi)和(vii))中的每一个任选用独立地选自氟、氯、 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 烷氧基和 $C_1-C_2$ 烷基羰基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代,

[0148] 在另一个实施方案中, $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地代表

[0149] (i) 氢,

[0150] (ii)  $C_1$ 至 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 或 $C_5$ 烷基(未取代的或被独立地选自氟、羟基、甲氧基、环丙基、 $NR^{11}R^{12}$ 、苯基、5至6元杂芳基和4至6元杂环基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代,所述芳基、杂芳基和杂环基取代基中的每一个任选用独立地选自氟、氯、氧代、甲基、甲氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基和苯基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代),

[0151] (iii) 甲基羰基,

[0152] (iv) 环丙基,

[0153] (v) 苯基,

[0154] (vi) 5至6元杂芳基,

[0155] (vii) 4至6元杂环基,

[0156] 所述芳基、杂芳基和杂环基基团(上述基团(v)、(vi)和(vii))中的每一个任选用独立地选自甲基、甲氧基和 $C_1$ - $C_2$ 烷基羰基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代,

[0157] 在替代实施方案中, $R^5$ 和 $R^6$ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或被独立地选自氟、氯、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代的4至6元饱和的杂环。

[0158] 在一方面,饱和的杂环可含有单个环杂原子( $R^5$ 和 $R^6$ 所连接的氮原子)。

[0159] 在第二方面,饱和的杂环可含有选自氮或氧的第二环杂原子。

[0160] 在进一步的实施方案中, $R^5$ 和 $R^6$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选被一个或两个独立地选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代的氮杂环丁烷基或吡咯烷基环。

[0161] 在更进一步的实施方案中, $R^5$ 和 $R^6$ 与它们所连接的氮原子一起形成被甲氧基基团取代的氮杂环丁烷基环。

[0162]  $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团,或者 $R^7$ 和 $R^8$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代的4至7元饱和的杂环。

[0163] 在一方面,饱和的杂环可含有单个环杂原子( $R^7$ 和 $R^8$ 所连接的氮原子)。

[0164] 在第二方面,饱和的杂环可含有选自氮或氧的第二环杂原子。

[0165] 在一个实施方案中, $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷基(特别是甲基)基团。

[0166] 在另一个实施方案中, $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或如前文所述取代的吡咯烷基环。

[0167]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团,或者 $R^9$ 和 $R^{10}$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代的4至6或7元饱和的杂环。

[0168] 在一方面,饱和的杂环可含有单个环杂原子( $R^9$ 和 $R^{10}$ 所连接的氮原子)。

[0169] 在第二方面,饱和的杂环可含有选自氮或氧的第二环杂原子。

[0170] 在一个实施方案中,  $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基基团。在另一个实施方案中,  $R^9$ 和 $R^{10}$ 均代表甲基基团。

[0171] 在进一步的实施方案中,  $R^9$ 和 $R^{10}$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选被独立地选自氟、氯、羟基、氧代和 $C_1-C_2$ 烷氧基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代的4至6元饱和的杂环(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基)。

[0172] 在更进一步的实施方案中,  $R^9$ 和 $R^{10}$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选被一个或两个独立地选自氟、氯、羟基、氧代和甲氧基(特别是氧代)的取代基取代的4至6元饱和的杂环(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基)。

[0173]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基或 $C_3-C_6$ 环烷基基团。

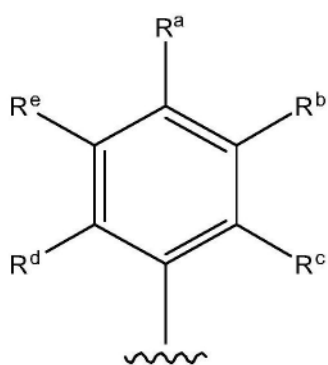
[0174] 在一个实施方案中,  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基基团。在另一个实施方案中,  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 均代表甲基基团。

[0175] 在本发明的一个实施方案中,  $Y^2$ 代表C且 $R^2$ 代表氢或卤素原子(例如氟或氯)或 $C_1-C_3$ 烷基(例如甲基)或氨基( $NH_2$ )基团。

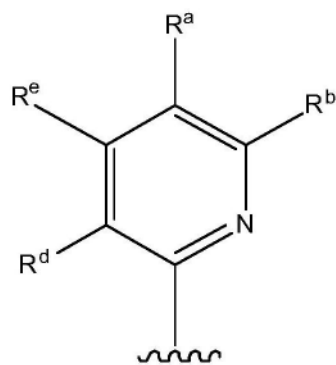
[0176] 在另一个实施方案中,  $Y^2$ 代表C且 $R^2$ 代表氢或氟原子或甲基或氨基基团。

[0177] 在本发明的一个实施方案中,  $Y^2$ 代表N且 $R^2$ 不存在。

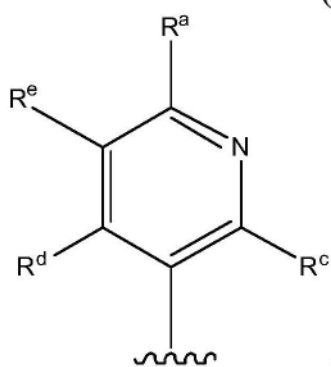
[0178]  $R^3$ 代表式(II)至(VIII)的基团



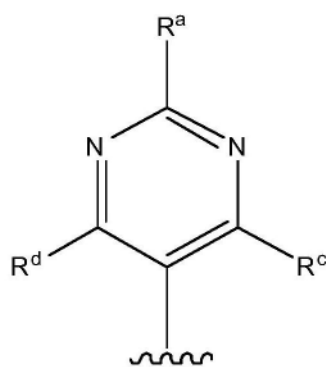
(II)、



(III)、

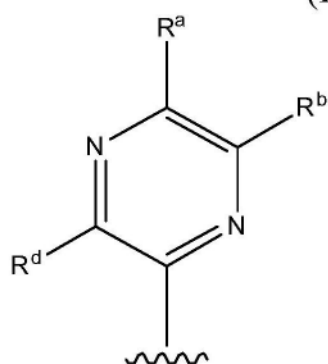


(IV)、

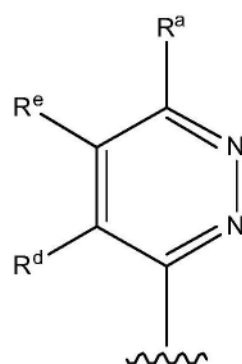


(V)、

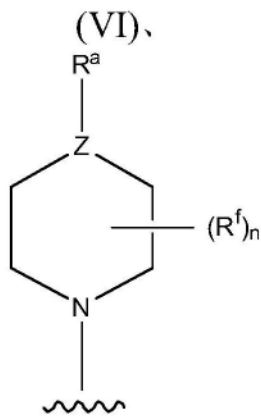
[0179]



(VI)、



(VII)或



(VIII)

[0180] 其中在式(II)至(VIII)中,  $n$  是0或整数1、2、3或4,  $Z$  代表CH或N,  $R^a$  代表卤素、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 或 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 或 $C_2$ - $C_4$ 炔基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基,  $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或 $NR^{13}R^{14}$ , 且每个 $R^f$ 独立地代表卤素、 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 或 $C_1$ - $C_4$ 或 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或 $NR^{13}R^{14}$ 。

[0181] 将要理解的是, 如果在式(II)至(VIII)的任何一个中存在超过一个 $NR^{13}R^{14}$ 取代

基,则它们可以是相同或不同的。

[0182] 在本发明的一个实施方案中, $R^a$ 代表卤素、氰基或 $C_2-C_6$ 或 $C_2-C_4$ 炔基。

[0183] 在另一个实施方案中, $R^a$ 代表氟、氯、氰基或 $C_2-C_4$ 炔基。

[0184] 在又一个实施方案中, $R^a$ 代表氯、氰基或乙炔基。

[0185] 在本发明的一个实施方案中, $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、卤素、 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_2$ 卤代烷基(例如三氟甲基)或 $NR^{13}R^{14}$ 。

[0186] 在进一步的实施方案中, $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、氟、氯、溴、 $C_1-C_2$ 烷基、甲氧基、三氟甲基或 $NR^{13}R^{14}$ 。

[0187] 在本发明的一个实施方案中,每个 $R^f$ 独立地代表卤素、 $C_1-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_2$ 卤代烷基(例如三氟甲基)或 $NR^{13}R^{14}$ 。

[0188] 在进一步的实施方案中,每个 $R^f$ 独立地代表氟、氯、溴、 $C_1-C_2$ 烷基、甲氧基、三氟甲基或 $NR^{13}R^{14}$ 。

[0189] 在另一个实施方案中, $n$ 在式(VIII)中是0,因此 $R^f$ 不存在。

[0190] 在本发明的一个实施方案中, $R^3$ 代表式(II)的基团,其中 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 如前文所定义。

[0191] 在进一步的实施方案中, $R^3$ 代表式(II)的基团,其中 $R^a$ 代表氰基且 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、氟、氯、溴、 $C_1-C_2$ 烷基、甲氧基、三氟甲基或 $NR^{13}R^{14}$ 。

[0192] 在更进一步的实施方案中, $R^3$ 代表式(II)的基团,其中 $R^a$ 代表氰基, $R^c$ 代表甲基,且 $R^b$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、氟或甲基。

[0193] 在又一个实施方案中, $R^3$ 代表式(II)的基团,其中 $R^a$ 代表氰基, $R^c$ 代表甲基,且 $R^b$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个代表氢。

[0194]  $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基或 $C_3-C_6$ 环烷基基团,或者 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基的至少一个取代基(例如一个、两个、三个或四个取代基)取代的4至6或7元饱和的杂环。

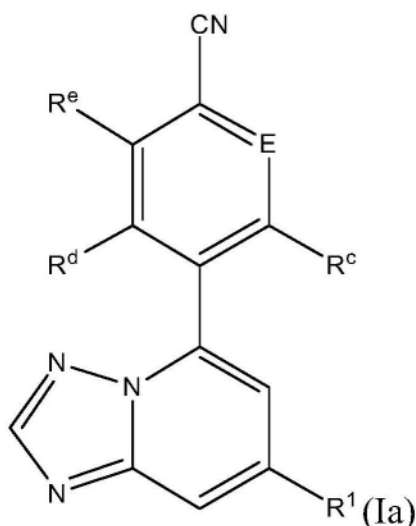
[0195] 在一方面,饱和的杂环可含有单个环杂原子( $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 所连接的氮原子)。

[0196] 在第二方面,饱和的杂环可含有选自氮或氧的第二环杂原子。

[0197] 在一个实施方案中, $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基基团。在另一个实施方案中, $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地代表氢原子或甲基基团。在又一个实施方案中, $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 均代表氢原子。

[0198] 在一个实施方案中,本发明提供式(Ia)的化合物

[0199]

[0200] 其中 $R^1$ 代表NHC(O) $R^4$ 或 $NR^5R^6$ ;[0201] E是氮原子或 $CR^b$ ;[0202]  $R^b$ 和 $R^e$ 各自独立地代表氢或氟原子;[0203]  $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地代表氢、氟或氯原子或甲基基团;且[0204]  $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上文所定义。[0205] 在一方面,式(Ia)中的 $R^1$ 代表NHC(O) $R^4$ ,其中 $R^4$ 代表 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团。[0206] 在另一方面,式(Ia)中的 $R^1$ 代表 $NR^5R^6$ ,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自代表氢原子。

[0207] 本发明的化合物的实例包括:

[0208] 5-(2,4-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0209] 5-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0210] 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0211] 4-{7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0212] 2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0213] 2,6-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0214] 3-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0215] 3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0216] 5-(4-氯-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0217] 2-氯-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0218] 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-(三氟甲基)苄腈;

[0219] 5-(4-氯-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0220] 2-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0221] 6-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-3-甲腈;

[0222] 5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;

[0223] 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基}苄腈;

[0224] 2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基}苄腈;

[0225] 4-{6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0226] 2-氟-4-{6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0227] 5-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;

- [0228] 5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-2-甲腈;
- [0229] 5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡嗪-2-甲腈;
- [0230] 2,3-二氟-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0231] 3-氟-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;
- [0232] 4-甲基-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;
- [0233] 3,5-二甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0234] 6- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哒嗪-3-甲腈;
- [0235] 6-甲基-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;
- [0236] 2-氟-5-甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0237] 3-氯-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0238] 3-甲氧基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0239] 5-甲基-6- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-3-甲腈;
- [0240] 3-乙基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0241] 3-氟-5-甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0242] 3-氨基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0243] 3-溴-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0244] 1- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌啶-4-甲腈;
- [0245] 4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0246] 4- [7-(羟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0247] 5- (4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯;
- [0248] 5- (4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸;
- [0249] 4- {7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0250] 4- [7-(吡咯烷-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0251] 5- (4-氰基苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0252] 4- {7-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0253] 4- [7-(3-甲基吡咯烷-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0254] 5- (4-氰基苯基)-N-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0255] N-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0256] N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0257] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0258] N-(3-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0259] N-(4-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0260] 5-(4-氰基苯基)-N-(6-甲基哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0261] 5-(4-氰基苯基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0262] N-[(3-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0263] N-[(4-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;

- [0264] 5-(4-氰基苯基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0265] 5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0266] 5-(4-氰基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0267] N-丁基-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0268] 5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0269] 5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0270] 3-({[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;
- [0271] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0272] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0273] 5-(4-氰基苯基)-N-(丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0274] 5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0275] 5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0276] 5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0277] 5-(4-氰基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0278] 5-(4-氰基苯基)-N-(2-羟乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0279] 4-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈;
- [0280] 4-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0281] 1-[7-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺;
- [0282] 4-{5-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0283] 4-{5-[3-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0284] 4-{5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0285] 4-{5-[(1-甲基哌啶-3-基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0286] 4-{5-[(1-乙酰基哌啶-3-基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0287] 4-(5-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈;
- [0288] 4-(5-{[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈;
- [0289] 4-[5-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;
- [0290] 4-[5-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;



- [0291] 4-{5-[(环丙基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0292] 4-{5-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0293] 4-(5-{[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈;
- [0294] 4-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈;
- [0295] 4-(5-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈;
- [0296] 4-[5-(2-甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;
- [0297] 4-[5-(3-甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;
- [0298] 4-[5-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;
- [0299] 4-[5-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;
- [0300] 4-[5-(2-环丙基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;
- [0301] 4-{5-[2-(2-甲基丙基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0302] 4-{5-[(3-甲基丁基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0303] 4-[5-(环丙基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈;
- [0304] 4-{5-[3-(2-甲基丙基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0305] 4-(5-{7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈;
- [0306] 4-{5-[环丙基(甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0307] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0308] 4-{7-[(环丙基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0309] 4-{7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0310] 4-[7-(乙基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0311] 4-{7-[(氧杂环己烷-4-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0312] 4-{7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0313] 4-{7-[(2,2-二氟乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0314] 4-{7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0315] 4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0316] 4-(7-{[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0317] 4-{7-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0318] 4-{7-[(3-甲氧基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0319] 4-{7-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0320] 4-(7-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0321] 4-[7-(苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0322] 4-(7-{[(2-氟苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0323] 4-(7-{[(3-氟苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0324] 4-(7-{[(4-氟苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0325] 4-[7-(环丙基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0326] 4-[7-(苄氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0327] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;
- [0328] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;

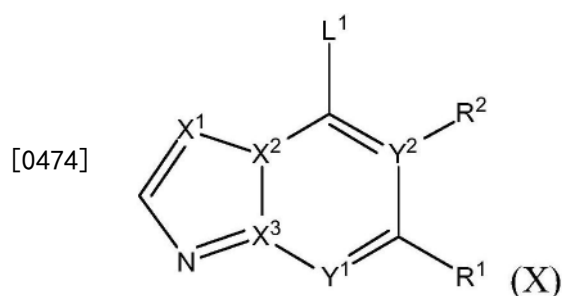
- [0329] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0330] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯甲酰胺;
- [0331] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;
- [0332] 2-氟-4-{7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0333] 2-氟-4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0334] 2-氟-4-{7-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0335] 2-氟-4-{7-[(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0336] 4-{7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈;
- [0337] 2-氟-4-{7-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0338] 2-氟-4-{7-(氧杂环戊烷-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0339] 2-氟-4-{7-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0340] 2-氟-4-{7-(氧杂环戊烷-3-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0341] 2-氟-4-{7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0342] 2-氟-4-{7-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0343] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-N-甲基乙酰胺;
- [0344] 2-氟-4-{7-(吗啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0345] 2-氟-4-{7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0346] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0347] 4-{7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0348] 4-{7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0349] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0350] 4-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;
- [0351] 6-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯;
- [0352] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸甲酯;
- [0353] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈;
- [0354] 4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0355] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷磺酰胺;
- [0356] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯磺酰胺;
- [0357] 3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-苯基脲;
- [0358] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-甲氧基丙酰胺;
- [0359] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-苯基乙酰胺;

- [0360] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟丙酰胺;
- [0361] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲氧基乙酰胺;
- [0362] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丁烷甲酰胺;
- [0363] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(氧杂环己烷-4-基)乙酰胺;
- [0364] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0365] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(哌啶-1-基)乙酰胺;
- [0366] (2S)-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺;
- [0367] (2R)-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺;
- [0368] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(二甲基氨基)乙酰胺;
- [0369] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-3-甲酰胺;
- [0370] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0371] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环己烷-3-甲酰胺;
- [0372] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-4-甲基氧杂环己烷-4-甲酰胺;
- [0373] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺;
- [0374] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-3-甲酰胺;
- [0375] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0376] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-环丙基乙酰胺;
- [0377] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺;
- [0378] 1-氰基-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷-1-甲酰胺;
- [0379] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-氟环丁烷-1-甲酰胺;
- [0380] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

- [0381] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0382] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟丙酰胺;
- [0383] 4-[7-(苄基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0384] 5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺;
- [0385] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺;
- [0386] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺;
- [0387] 2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0388] 4-{7-氨基-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0389] 5-(4-乙炔基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;
- [0390] 4-(7-[(丙烷-2-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0391] 4-(7-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0392] 4-(7-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0393] 4-(7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0394] 4-(7-[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0395] 4-[7-([(3-氯苯基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0396] 4-(7-[(环丙基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0397] 4-[7-([(3-甲氧基苯基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0398] 4-{7-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0399] 4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0400] 4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0401] 4-{7-[(环丙基氨基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0402] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸环丙基甲酯;
- [0403] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸2-甲氧基乙酯;
- [0404] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸1-甲基哌啶-4-基酯;
- [0405] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯;

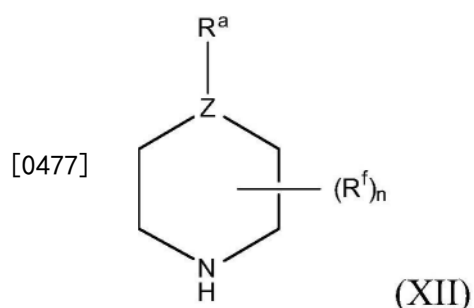
- [0406] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯;
- [0407] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸氧杂环戊烷-3-基酯;
- [0408] 2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0409] 2,6-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0410] 3-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0411] 3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0412] 3-氯-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0413] 3-氟-5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}吡啶-2-甲腈;
- [0414] 2,3-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0415] 2-氟-5-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0416] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;
- [0417] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氟苄腈;
- [0418] 4,6-二甲基-5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-2-甲腈;
- [0419] 5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;
- [0420] 5-(4-氯-3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;
- [0421] 2-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0422] 4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;
- [0423] 3-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0424] 4-{5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈;
- [0425] 4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0426] 2-氟-4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0427] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈;
- [0428] 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌嗪-1-甲腈;
- [0429] 3,5-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0430] 2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0431] 4-[7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0432] N-{[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基}乙酰胺;
- [0433] N-{[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基}环丙烷甲酰胺;
- [0434] 4-{6-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0435] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-3-甲基苄腈盐酸盐;
- [0436] 5-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;
- [0437] 4-[7-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0438] 4-[7-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0439] 4-{7-[(2,3-二羟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;
- [0440] N-[5-(4-氰基-3-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0441] 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈;
- [0442] 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈;

- [0443] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺;
- [0444] 6-氨基-5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;
- [0445] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基乙酰胺;
- [0446] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟-2-羟基丙酰胺;
- [0447] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺;
- [0448] N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0449] N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;
- [0450] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-2-甲酰胺;
- [0451] N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0452] N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0453] 3-氟-4-{7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0454] N-[5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0455] 5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-4-甲基吡啶-2-甲腈;
- [0456] 4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;
- [0457] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0458] 5-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;
- [0459] 3-甲基-4-(7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0460] N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0461] 4-{5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-2-氟-5-甲基苄腈;
- [0462] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3,5-二氟苄腈;
- [0463] 4-{5-[(环丙基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-3-甲基苄腈;
- [0464] 4-{5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-3-甲基苄腈;
- [0465] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0466] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氯苄腈;
- [0467] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈;
- [0468] N-[5-(2-氯-4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0469] N-[5-(4-氰基-5-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0470] 及其药学上可接受的盐。
- [0471] 应当指出的是,上述列出的每种化学化合物代表本发明的特定和独立的方面。
- [0472] 本发明进一步提供制备如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,其包括
- [0473] (i) 当R<sup>3</sup>代表式(II)至(VII)的基团时,使式(X)的化合物



[0475] 其中 $L^1$ 代表离去基团(例如卤素原子、三丁基甲锡烷基、硼酸( $-B(OH)_2$ )或硼酸酯或三甲基硅烷)且 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义,与式(XI)的化合物、 $R^3-L^2$ (其中 $L^2$ 代表硼酸或硼酸酯部分或卤素原子且 $R^3$ 如上文所定义),在钯催化剂(例如氯化钯(II)、乙酸钯(II)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)或四(三苯基膦)钯)和碱(例如碳酸钠、碳酸钾、磷酸钾等)的存在下反应;或

[0476] (ii) 当 $R^3$ 代表式(VIII)的基团时,使如上述(i)中定义的式(X)的化合物与式(XII)的化合物反应



[0478] 其中 $n$ 、 $Z$ 、 $R^a$ 和 $R^f$ 如上文所定义;

[0479] 并且任选地在此后实施一个或多个以下程序:

- [0480] • 将式(I)的化合物转化成另一种式(I)的化合物
- [0481] • 除去任何保护基团
- [0482] • 形成药学上可接受的盐。

[0483] 方便地在氮气气氛下在诸如二噁烷、四氢呋喃、乙腈或N-甲基吡咯烷酮的有机溶剂中并且在例如20°C至120°C的范围内的温度下实施过程(i)。

[0484] 方便地在诸如二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、异丙醇、乙腈或四氢呋喃的有机溶剂中并且在例如20°C至180°C的范围内的温度下实施过程(ii)。

[0485] 式(X)、(XI)和(XII)的化合物是市售的、在文献中公知的或者可采用已知的技术进行制备。

[0486] 在一个实施方案中,可将式(I)的化合物转化成另一种式(I)的化合物。例如,可将其中 $R^1$ 代表烷氧基羰基基团 $-C(O)OR^4$ 的式(I)的化合物转化成其中 $R^1$ 代表羟甲基基团的相应的式(I)的化合物,方式是通过在0°C至20°C或25°C范围的温度下使前者与诸如硼氢化锂的还原剂在诸如四氢呋喃的极性溶剂的存在下反应。

[0487] 或者,可将其中 $R^1$ 代表羧基基团的式(I)的化合物转化成其中 $R^1$ 代表酰胺基团 $-C(O)NR^5R^6$ 的相应的式(I)的化合物,方式是通过使前者与式(XX)的胺 $HNR^5R^6$ ,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如前文所定义,

[0488] (a) 在诸如EDC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)或HOAt(7-氮杂-1-羟基

苯并三唑)的已知偶联试剂的存在下,或者

[0489] (b) 与HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐)在诸如N,N-二异丙基乙胺的碱的存在下反应。

[0490] 可将其中R<sup>1</sup>代表卤素原子的式(I)的化合物转化为其中R<sup>1</sup>代表-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>的相应的式(I)的化合物,方式是通过使前者与式(XX)的胺HNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, (a) 在氮气气氛和升高的温度(例如在70℃至180℃的范围内)下在诸如乙醇的极性溶剂中,或者(b)在例如三(二亚苄基丙酮)二钨(0)的有机钨催化剂和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦与诸如碳酸铯的碱的存在下在诸如二噁烷的极性溶剂中并且在升高的温度(例如在90℃至150℃的范围内)下反应。

[0491] 可将其中R<sup>1</sup>代表卤素原子的式(I)的化合物转化为其中R<sup>1</sup>代表基团-OR<sup>4</sup>的相应的式(I)的化合物,方式是通过使前者与式(XXIa)的醇R<sup>4</sup>OH,其中R<sup>4</sup>如前文所定义,在乙酸钨(II)和[1,1'-联萘]-2-基二叔丁基膦的存在下,在氮气气氛和升高的温度(例如在100℃至130℃的范围内)下在诸如甲苯的烃溶剂中反应。

[0492] 可将其中R<sup>1</sup>代表卤素原子的式(I)的化合物转化为其中R<sup>1</sup>代表-SR<sup>4</sup>的相应的式(I)的化合物,方式是通过使前者与式(XXIb)的硫醇NaSR<sup>4</sup>在氮气气氛和室温(20℃至25℃)下在诸如二甲基甲酰胺的极性溶剂中反应。

[0493] 可将其中R<sup>1</sup>代表卤素原子的式(I)的化合物转化为其中R<sup>1</sup>代表基团-NHC(O)R<sup>4</sup>的相应的式(I)的化合物,方式是通过使前者与式(XXII)的化合物R<sup>4</sup>C(O)NH<sub>2</sub>,其中R<sup>4</sup>如前文所定义,在碳酸铯、例如三(二亚苄基丙酮)二钨(0)的有机钨催化剂和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦的存在下,在氮气气氛下在诸如二噁烷的极性溶剂中反应。

[0494] 或者,可通过在催化量的N,N-二甲基甲酰胺的存在下使其中R<sup>1</sup>代表氨基基团的式(I)的化合物与式(XXIII)的化合物R<sup>4</sup>C(O)L<sup>3</sup>反应来制备其中R<sup>1</sup>代表基团-NHC(O)R<sup>4</sup>的式(I)的化合物,其中L<sup>3</sup>代表卤素(例如氯)原子,且R<sup>4</sup>如前文所定义。

[0495] 作为另一种替代方案,可制备其中R<sup>1</sup>代表基团-NHC(O)R<sup>4</sup>的式(I)的化合物,方式是通过使其中R<sup>1</sup>代表氨基基团的式(I)的化合物与式(XXIV)的化合物R<sup>4</sup>C(O)OH,其中R<sup>4</sup>如前文所定义,

[0496] (a) 在诸如EDC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)或HOAt(7-氮杂-1-羟基苯并三唑)的已知偶联试剂的存在下,或者

[0497] (b) 与HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐)在诸如N,N-二异丙基乙胺的碱的存在下,或

[0498] (c) 与丙基膦酸酐溶液在诸如三乙胺的碱的存在下反应。

[0499] 本领域技术人员将理解的是,在本发明的方法中,试剂中诸如苯酚、羟基或氨基基团的某些官能团可能需要被保护基团保护起来。因此,制备式(I)的化合物可在适当的阶段涉及引入和/或除去一个或多个保护基团。

[0500] 官能团的保护和脱保护描述于'Protective Groups in Organic Chemistry', J.W.F.McOmie编著,Plenum Press(1973)和'Protective Groups in Organic Synthesis',第3版,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience(1999)中。

[0501] 可将上述式(I)的化合物转化为其药学上可接受的盐,优选酸加成盐,如甲酸盐、半甲酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、苯磺酸盐(benzenesulphonate/besylate)、糖精(例如单糖



精)、三氟乙酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酮酸盐、琥珀酸盐、戊酸盐、丙酸盐、丁酸盐、丙二酸盐、草酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐(昔萘酸盐)、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0502] 在本发明的一方面,式(I)的化合物可带有一个或多个放射性标记。可通过在式(I)的化合物的合成中使用含放射性标记的试剂或者可通过使式(I)的化合物与能够结合放射性金属原子的螯合部分偶联来引入这类放射性标记。化合物的这类放射性标记的形式可用在例如诊断成像研究中。

[0503] 除另有说明外,本文中指定的任何原子也可以是所述原子的同位素。例如,术语“氢”涵盖 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 和 $^3\text{H}$ 。类似地碳原子要被理解为包括 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ ,氮原子要被理解为包括 $^{14}\text{N}$ 和 $^{15}\text{N}$ ,且氧原子要被理解为包括 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 。

[0504] 在本发明进一步的方面,式(I)的化合物可以是同位素标记的。如本文所用,“同位素标记的”化合物是其中分子内特定原子位置上的特定核素的丰度增加到高于其在自然界中存在的水平的化合物。

[0505] 式(I)的化合物以及它们的盐可呈构成本发明的一方面的水合物或溶剂合物的形式。这类溶剂合物可用常见的有机溶剂形成,包括但不限于醇性溶剂,例如甲醇、乙醇或异丙醇。

[0506] 在式(I)的化合物能够以立体异构形式存在的情况下,将要理解的是,本发明涵盖使用式(I)的化合物的所有几何及光学异构体(包括阻转异构体)及其包括外消旋体的混合物。使用互变异构体及其混合物也构成本发明的一方面。对映异构纯的形式是特别需要的。

[0507] 式(I)的化合物以及它们的盐可以是无定形的或呈多晶形式或者是任何这些的混合物,其每一者构成本发明的一方面。

[0508] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐具有作为药物的活性,并且可用于治疗与缺氧诱导因子(HIF)相关的病状和/或不依赖HIF的其它缺氧诱导的变化。

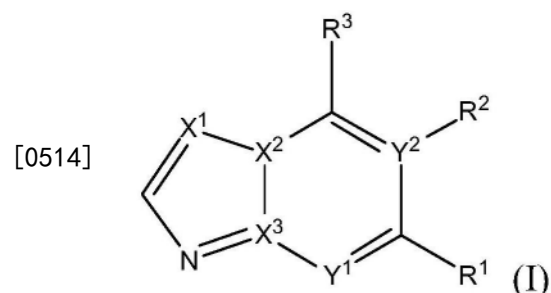
[0509] 因此,本发明提供如前文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗,特别是用于治疗与缺氧诱导因子相关的病状和/或不依赖HIF的其它缺氧诱导的变化。

[0510] 本发明还提供如前文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备治疗与缺氧诱导因子相关的病状和/或不依赖HIF的其它缺氧诱导的变化的药物。

[0511] 本发明还进一步提供治疗与缺氧诱导因子相关的病状和/或不依赖HIF的其它缺氧诱导的变化的方法,其包括对有需要的患者施用治疗有效量的如前文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0512] 本发明的优选实施方案的实例如下所述。

[0513] [1]一种式(I)的化合物



[0515] 其中

[0516]  $X^1$ 代表N; $X^2$ 代表N; $X^3$ 代表C; $Y^1$ 代表CH;

[0517]  $R^1$ 代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 羧基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_mNH C(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_mNR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 或4至9元杂环基(未取代的或被至少一个独立地选自氧代、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基、 $-(CH_2)_pNR^7R^8$ 和 $C(O)NR^7R^8$ 的取代基取代);

[0518]  $m$ 是0或1;

[0519]  $p$ 是0或1;

[0520]  $R^4$ 代表氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基(未取代的或被至少一个独立地选自卤素、羟基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $NR^9R^{10}$ 、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的取代基取代)、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基(未取代的或被至少一个独立地选自卤素、氰基和 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或4至7元杂环基(未取代的或被至少一个 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代);

[0521]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地代表氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基(未取代的或被至少一个独立地选自卤素、羟基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、5至10元杂芳基和4至7元杂环基的取代基取代,所述芳基、杂芳基和杂环基取代基中的每一个任选用至少一个独立地选自卤素、氧代、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基和苯基的取代基取代)、 $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、5至10元杂芳基、4至7元杂环基,所述芳基、杂芳基和杂环基基团中的每一个任选用至少一个独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基和 $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基的取代基取代,

[0522] 或者 $R^5$ 和 $R^6$ 可与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

[0523]  $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团,或者 $R^7$ 和 $R^8$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

[0524]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团,或者 $R^9$ 和 $R^{10}$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

[0525]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团;

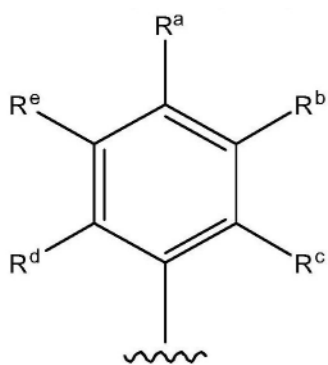
[0526]  $Y^2$ 代表C或N;

[0527] 当 $Y^2$ 代表C时, $R^2$ 代表氢或卤素原子或 $C_1$ - $C_3$ 烷基或氨基基团;

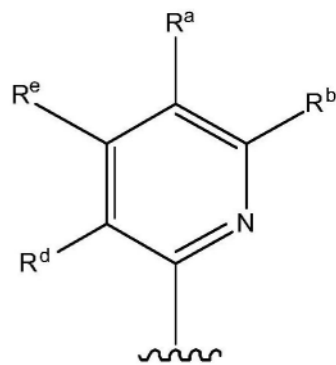
[0528] 当 $Y^2$ 代表N时, $R^2$ 不存在;

[0529]  $R^3$ 代表式(II)至(VIII)的基团

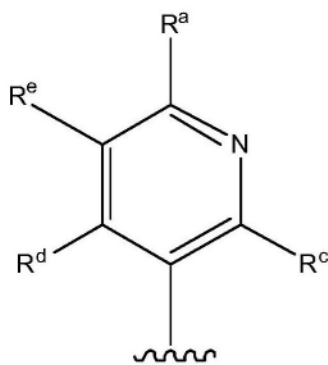
[0530]



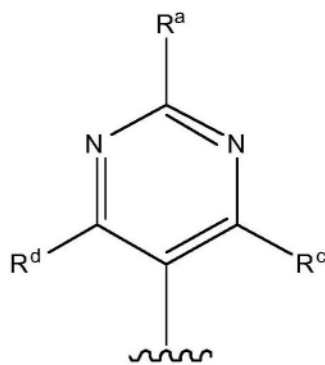
(II)、



(III)、

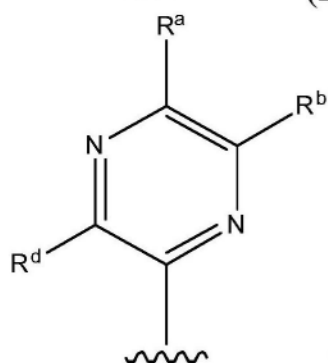


(IV)、

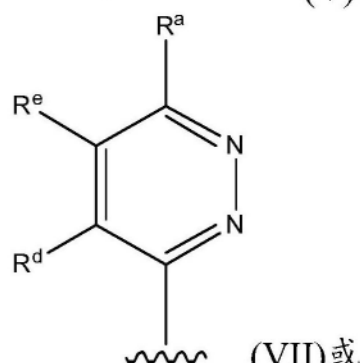


(V)、

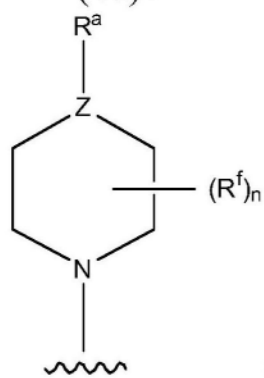
[0531]



(VI)、



(VII)或



(VIII)

[0532] 其中在式(II)至(VIII)中,  $n$  是0或1至4的整数,  $Z$  代表CH或N,  $R^a$  代表卤素、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基,  $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或 $NR^{13}R^{14}$ , 且每个 $R^f$ 独立地代表卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或 $NR^{13}R^{14}$ ; 且

[0533]  $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地代表氢原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团, 或者 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 可与它们所连接的氮原子一起形成任选被至少一个独立地选自卤素、羟基、氧代和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代的4至7元饱和的杂环;

- [0534] 或其药学上可接受的盐。
- [0535] [2]根据上述[1]的化合物,其中 $R^1$ 代表
- [0536] (i) 氢,
- [0537] (ii) 氯,
- [0538] (iii) 甲基,
- [0539] (iv) 环丙基,
- [0540] (v) 甲氧基甲基,
- [0541] (vi) 羟甲基,
- [0542] (vii)  $-OR^4$ ,
- [0543] (viii)  $-SR^4$ ,
- [0544] (ix)  $-C(O)R^4$ ,
- [0545] (x)  $-C(O)OR^4$ ,
- [0546] (xi)  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ ,
- [0547] (xii)  $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$ ,
- [0548] (xiii)  $-NHC(O)NHR^4$ ,
- [0549] (xiv)  $-NHSO_2R^4$ ,
- [0550] (xv)  $-C(O)NR^5R^6$ ,
- [0551] (xvi)  $-(CH_2)_mNR^5R^6$ ,
- [0552] (xvii)  $-SO_2NR^5R^6$ ,或
- [0553] (xviii) 包含一个或两个独立地选自氮和氧的环杂原子的4至9元杂环基,其是未取代的或被一个或两个独立地选自氧代、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基羰基、 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基、环丙基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基、 $-(CH_2)_pNR^7R^8$ 和 $C(O)NR^7R^8$ 的取代基取代。
- [0554] [3]根据上述[1]的化合物,其中 $R^1$ 代表 $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ 或 $-(CH_2)_mNR^5R^6$ 且 $m$ 是0。
- [0555] [4]根据上述[1]、[2]或[3]的化合物,其中 $R^4$ 代表氢、 $C_1$ - $C_3$ 烷基(未取代的或被一个、两个或三个独立地选自氟、羟基、三氟甲基、 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基、环丙基、苯基、 $NR^9R^{10}$ 、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基的取代基取代)、 $C_3$ - $C_4$ 环烷基(未取代的或被一个或两个独立地选自氟、氰基和 $C_1$ - $C_2$ 烷基的取代基取代)、苯基或4至6元杂环基(未取代的或被一个或两个 $C_1$ - $C_6$ 烷基基团取代)。
- [0556] [5]根据上述[1]、[2]、[3]或[4]的化合物,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地代表
- [0557] (i) 氢,
- [0558] (ii)  $C_1$ 至 $C_5$ 烷基(未取代的或被一个、两个、三个或四个独立地选自氟、羟基、甲氧基、环丙基、 $NR^{11}R^{12}$ 、苯基、5至6元杂芳基和4至6元杂环基的取代基取代,所述芳基、杂芳基和杂环基取代基中的每一个任选用一个、两个、三个或四个独立地选自氟、氯、氧代、甲基、甲氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基和苯基的取代基取代),
- [0559] (iii) 甲基羰基,
- [0560] (iv) 环丙基,
- [0561] (v) 苯基,
- [0562] (vi) 5至6元杂芳基,或
- [0563] (vii) 4至6元杂环基,

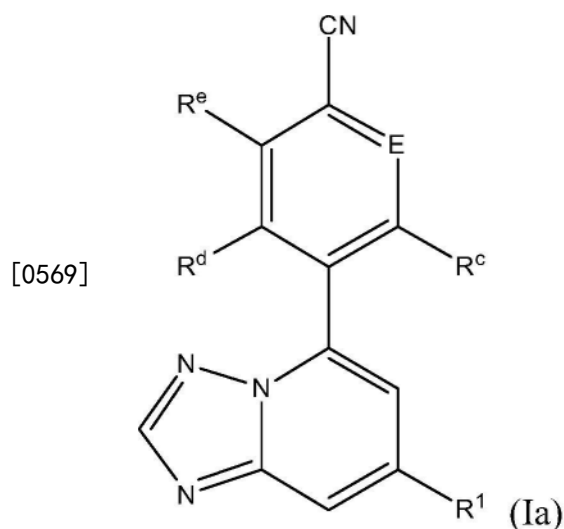
[0564] 所述芳基、杂芳基和杂环基基团(上述基团(v)、(vi)和(vii))中的每一个任选用一个、两个、三个或四个独立地选自甲基、甲氧基和 $C_1$ - $C_2$ 烷基羰基的取代基取代。

[0565] [6]根据上述[1]、[2]、[3]、[4]或[5]的化合物,其中 $R^3$ 代表式(II)的基团或式(IV)的基团。

[0566] [7]根据上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]或[6]的化合物,其中 $R^a$ 代表氰基。

[0567] [8]根据上述[1]、[2]、[3]、[4]或[5]的化合物,其中 $R^3$ 代表式(II)的基团,其中 $R^a$ 代表氰基, $R^c$ 代表甲基,且 $R^b$ 、 $R^d$ 和 $R^e$ 中的每一个独立地代表氢、氟或甲基。

[0568] [9]根据上述[1]的式(Ia)的化合物



[0570] 其中 $R^1$ 代表 $NHC(O)R^4$ 或 $NR^5R^6$ ;

[0571] E是氮原子或 $CR^b$ ;

[0572]  $R^b$ 和 $R^e$ 各自独立地代表氢或氟原子;

[0573]  $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地代表氢、氟或氯原子或甲基基团;

[0574]  $R^4$ 代表 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基基团;且

[0575]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自代表氢原子。

[0576] [10]如上述[1]所定义的式(I)的化合物,其是:

[0577] 5-(2,4-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0578] 5-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0579] 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0580] 4-{7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0581] 2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0582] 2,6-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0583] 3-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0584] 3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0585] 5-(4-氯-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0586] 2-氯-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0587] 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-(三氟甲基)苄腈;

[0588] 5-(4-氯-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0589] 2-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

- [0590] 6- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-3-甲腈;  
[0591] 5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;  
[0592] 4- {[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基}苄腈;  
[0593] 2-氟-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基}苄腈;  
[0594] 4- {6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0595] 2-氟-4- {6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0596] 5- {7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;  
[0597] 5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-2-甲腈;  
[0598] 5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡嗪-2-甲腈;  
[0599] 2,3-二氟-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0600] 3-氟-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;  
[0601] 4-甲基-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;  
[0602] 3,5-二甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0603] 6- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哒嗪-3-甲腈;  
[0604] 6-甲基-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;  
[0605] 2-氟-5-甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0606] 3-氯-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0607] 3-甲氧基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0608] 5-甲基-6- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-3-甲腈;  
[0609] 3-乙基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0610] 3-氟-5-甲基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0611] 3-氨基-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0612] 3-溴-4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0613] 1- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌啶-4-甲腈;  
[0614] 4- [7-(羟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
[0615] 5- (4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯;  
[0616] 5- (4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸;  
[0617] 4- {7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0618] 4- [7-(吡咯烷-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
[0619] 5- (4-氰基苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
[0620] 4- {7-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;  
[0621] 4- [7-(3-甲基吡咯烷-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;  
[0622] 5- (4-氰基苯基)-N-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
[0623] N-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
[0624] N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;  
[0625] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;

- [0626] N-(3-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0627] N-(4-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0628] 5-(4-氰基苯基)-N-(6-甲基哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0629] 5-(4-氰基苯基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0630] N-[(3-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0631] N-[(4-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0632] 5-(4-氰基苯基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0633] 5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0634] 5-(4-氰基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0635] N-丁基-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0636] 5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0637] 5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0638] 3-({[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;
- [0639] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0640] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0641] 5-(4-氰基苯基)-N-(丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0642] 5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0643] 5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0644] 5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0645] 5-(4-氰基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0646] 5-(4-氰基苯基)-N-(2-羟乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺;
- [0647] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0648] 4-{7-[(环丙基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0649] 4-{7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0650] 4-[7-(乙基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苕脒;
- [0651] 4-{7-[(氧杂环己烷-4-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0652] 4-{7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0653] 4-{7-[(2,2-二氟乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0654] 4-{7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0655] 4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苕脒;
- [0656] 4-(7-{[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苕脒;

- [0657] 4-{7-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0658] 4-{7-[(3-甲氧基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0659] 4-{7-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0660] 4-(7-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0661] 4-[7-(苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0662] 4-(7-{[(2-氟苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0663] 4-(7-{[(3-氟苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0664] 4-(7-{[(4-氟苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0665] 4-[7-(环丙基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0666] 4-[7-(苄氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0667] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;
- [0668] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0669] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0670] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯甲酰胺;
- [0671] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;
- [0672] 2-氟-4-{7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0673] 2-氟-4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0674] 2-氟-4-(7-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0675] 2-氟-4-(7-{[(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0676] 4-{7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈;
- [0677] 2-氟-4-{7-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0678] 2-氟-4-[7-(氧杂环戊烷-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0679] 2-氟-4-{7-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0680] 2-氟-4-[7-(氧杂环戊烷-3-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0681] 2-氟-4-[7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0682] 2-氟-4-[7-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0683] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-N-甲基乙酰胺;
- [0684] 2-氟-4-[7-(吗啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0685] 2-氟-4-[7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0686] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0687] 4-[7-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;
- [0688] 4-(7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;



- [0689] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0690] 4-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;
- [0691] 6-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯;
- [0692] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸甲酯;
- [0693] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈;
- [0694] 4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0695] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷磺酰胺;
- [0696] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯磺酰胺;
- [0697] 3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-苯基脲;
- [0698] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-甲氧基丙酰胺;
- [0699] N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-苯基乙酰胺;
- [0700] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟丙酰胺;
- [0701] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲氧基乙酰胺;
- [0702] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丁烷甲酰胺;
- [0703] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(氧杂环己烷-4-基)乙酰胺;
- [0704] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0705] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(哌啶-1-基)乙酰胺;
- [0706] (2S)-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺;
- [0707] (2R)-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺;
- [0708] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(二甲基氨基)乙酰胺;
- [0709] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-3-甲酰胺;
- [0710] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0711] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环己烷-3-甲酰胺;
- [0712] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-4-甲基氧杂环己烷-4-甲酰胺;
- [0713] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺;
- [0714] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-3-甲

酰胺;

[0715] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0716] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-环丙基乙酰胺;

[0717] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺;

[0718] 1-氰基-N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷-1-甲酰胺;

[0719] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-氟环丁烷-1-甲酰胺;

[0720] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0721] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;

[0722] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟丙酰胺;

[0723] 4-[7-(苄基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;

[0724] 5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺;

[0725] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺;

[0726] 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺;

[0727] 2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;

[0728] 4-{7-氨基-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0729] 5-(4-乙炔基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0730] 4-(7-[(丙烷-2-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0731] 4-(7-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0732] 4-(7-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0733] 4-(7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0734] 4-(7-[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0735] 4-[7-([(3-氯苯基)甲基]氨基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0736] 4-(7-[(环丙基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0737] 4-[7-([(3-甲氧基苯基)甲基]氨基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0738] 4-{7-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0739] 4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

腈;

[0740] 4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)

苄腈;

[0741] 4-{7-[(环丙基氨基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0742] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸环丙基甲酯;

[0743] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸2-甲氧基乙酯;

[0744] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸1-甲基哌啶-4-基酯;

[0745] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯;

[0746] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯;

[0747] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸氧杂环戊烷-3-基酯;

[0748] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;

[0749] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氟苄腈;

[0750] 4,6-二甲基-5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-2-甲腈;

[0751] 5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;

[0752] 5-(4-氯-3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0753] 2-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0754] 4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;

[0755] 3-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0756] 4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0757] 2-氟-4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0758] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈;

[0759] 4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌嗪-1-甲腈;

[0760] 3,5-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0761] 2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0762] 4-[7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;

[0763] N-{[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基}乙酰胺;

[0764] N-{[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基}环丙烷甲酰胺;

[0765] 4-{6-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;

[0766] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-3-甲基苄腈盐酸盐;

[0767] 5-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;

[0768] 4-[7-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;

[0769] 4-[7-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;

[0770] 4-{7-[(2,3-二羟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;

- [0771] N-[5-(4-氰基-3-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0772] 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈;
- [0773] 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈;
- [0774] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺;
- [0775] 6-氨基-5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈;
- [0776] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基乙酰胺;
- [0777] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟-2-羟基丙酰胺;
- [0778] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺;
- [0779] N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0780] N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯;
- [0781] N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-2-甲酰胺;
- [0782] N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0783] N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0784] 3-氟-4-{7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈;
- [0785] N-[5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0786] 5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-4-甲基吡啶-2-甲腈;
- [0787] 4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈;
- [0788] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0789] 5-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈;
- [0790] 3-甲基-4-(7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈;
- [0791] N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺;
- [0792] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3,5-二氟苄腈;
- [0793] N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0794] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氯苄腈;
- [0795] 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈;
- [0796] N-[5-(2-氯-4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;或
- [0797] N-[5-(4-氰基-5-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺;
- [0798] 或其药学上可接受的盐。
- [0799] [11]一种药物组合物,其包含如上述[1]中所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,连带药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体以及任选一种或多种其它治疗剂。
- [0800] [12]上述[11]的药物组合物,其是PHD抑制剂。
- [0801] [13]上述[11]的药物组合物,其是用于治疗急性肾损伤、慢性肾病、急性失代偿性心力衰竭、心脏病发作或外周动脉疾病后的心力衰竭的药剂。

[0802] [14]如上述[1]中所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0803] [15]如上述[1]中所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗急性肾损伤、慢性肾病、急性失代偿性心力衰竭、心脏病发作或外周动脉疾病后的心力衰竭。

[0804] [16]一种在患者中抑制PHD的方法,其包括对有需要的患者施用治疗有效量的如上述[1]中所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0805] [17]一种治疗急性肾损伤、慢性肾病、急性失代偿性心力衰竭、心脏病发作或外周动脉疾病后的心力衰竭的方法,其包括对有需要的患者施用治疗有效量的如上述[1]中所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0806] [18]如上述[1]中所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备治疗急性肾损伤、慢性肾病、急性失代偿性心力衰竭、心脏病发作或外周动脉疾病后的心力衰竭的药物。

[0807] 在本说明书的上下文中,除有具体相反的指示外,术语“治疗”还包括“预防”。应相应地解释术语“治疗的”和“治疗上”。

[0808] 预期而言,预防与治疗已遭受所讨论的病症或病状的先前发作或不然被认为罹患所讨论的病症或病状的风险增加的人是特别相关的。处于发生特定病症或病状的风险的人通常包括具有所述病症或病状的家族史的人或已通过基因检测或筛选确认为特别容易发生所述病症或病状的人或处于病症的前驱期的人。

[0809] 术语“治疗”(treat/treatment/treating)包括本文所述的病状的改善。术语“治疗”包括提供对本文所述的病状的状态或进展的减缓、中断、阻止、控制或停止的所有过程,但并不一定表示完全消除所有症状或治愈病状。术语“治疗”旨在包括这类病状的治疗性以及预防性治疗。

[0810] 如本文所用,术语“病状”、“病症”和“疾病”涉及任何不健康或不正常的状态。术语“与缺氧诱导因子相关的病状和/或不依赖HIF的其它缺氧诱导的变化”包括其中抑制PHD(特别是PHD1)提供治疗有益效果的病状、病症和疾病,如缺氧或缺血性病状,其实例包括:

[0811] (1) 心血管和代谢病症:中风;心肌梗塞,包括急性心肌梗塞;充血性心力衰竭;动脉粥样硬化;慢性静脉功能不全;心源性肝硬化;糖尿病;急性失代偿性心力衰竭;心脏病发作后的心力衰竭;外周动脉疾病;和闭塞性动脉疾病;

[0812] (2) 血液病症:贫血;

[0813] (3) 肺部病症:慢性阻塞性肺病;肺栓塞;高山病;急性呼吸衰竭;和间质性肺病(ILD),包括特发性ILD,如特发性肺纤维化、脱屑性间质性肺炎、非特异性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、呼吸性细支气管炎相关性间质性肺病、急性间质性肺炎或淋巴样间质性肺炎;

[0814] (4) 肾病症:急性肾衰竭;急性肾损伤;慢性肾病;和肾缺血再灌注损伤;

[0815] (5) 癌症:白血病(慢性髓细胞性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);乳腺癌;泌尿生殖系统癌症;皮肤癌;骨癌;前列腺癌;肝癌;脑癌;喉、胆囊、直肠、甲状旁腺、甲状腺、肾上腺、神经组织、膀胱、头、颈、胃、支气管和肾脏的癌症;基底细胞癌、鳞状细胞癌、转移性皮肤癌、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、网状细胞(vetriculum cell)肉瘤和卡波济氏肉瘤;骨髓瘤、巨细胞肿瘤、胰岛细胞肿瘤、急慢性淋巴细胞性和粒细胞性肿瘤;毛细细胞肿瘤、腺瘤、髓样癌、嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤、肠神经节细胞瘤、增生性角膜神经肿瘤、马方综合征样体征肿瘤

(marfanoid habitus tumor)、威尔姆氏肿瘤、精原细胞瘤、卵巢肿瘤、平滑肌瘤肿瘤 (leiomyomater tumor)、宫颈发育不良、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、骨髓增生异常综合征、横纹肌肉瘤、星形细胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、恶性高钙血症、真性红细胞增多症 (polycythemia vera)、腺癌、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、淋巴瘤和恶性黑色素瘤;和 [0816] (6) 肝病征:肝缺血再灌注损伤。

[0817] 所述化合物可用于预防或治疗例如诸如以下的疾病:心脏病(心脏肥大、包括充血性心力衰竭在内的急性心力衰竭和慢性心力衰竭、心肌病变、心绞痛、心肌炎、心律失常、心动过速、心肌梗塞等)、心肌缺血、静脉功能不全、心肌梗塞后过渡到心力衰竭、高血压、肺心病、包括动脉粥样硬化在内的动脉硬化(动脉瘤、冠状动脉硬化、脑动脉硬化、外周动脉硬化等)、介入(经皮冠脉血管成形术、支架置入、冠脉血管内视镜、血管内超声、冠脉溶栓疗法等)和心脏移植相关的血管增厚/闭塞/器官损伤、搭桥手术后的血管再闭塞/再狭窄、呼吸系统疾病(寒冷综合征、肺炎、哮喘、肺动脉高血压、肺血栓/肺栓塞等)、骨病症(非代谢性骨病症,如骨折、再骨折、骨畸形/变形性椎关节强硬、骨肉瘤、骨髓瘤、骨发育障碍和脊柱侧弯、骨缺损、骨质疏松症、骨软化、佝偻病、骨炎纤维化、肾性骨营养不良、骨的佩吉特氏病、刚性脊髓炎、慢性类风湿性关节炎、膝关节病及其类似病症中的关节组织破坏等)、炎性疾病(视网膜病变、肾病变、神经损伤、诸如慢性类风湿性关节炎的关节炎、骨关节炎、类风湿性脊髓炎和骨膜炎、手术/外伤后的炎症、肿胀的消退、咽炎、膀胱炎、特应性皮炎、诸如克罗恩病和溃疡性结肠炎的炎性肠道疾病、脑膜炎、炎性眼病、诸如肺炎、硅肺、肺结节病和肺结核的炎性肺病等)、过敏性疾病(过敏性鼻炎、结膜炎、胃肠道过敏、花粉过敏、过敏反应等)、药物依赖、神经变性疾病(阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、AIDS脑病变等)、中枢神经系统损伤(诸如脑出血和脑梗塞的病症及其后遗症和并发症、头部损伤、脊髓损伤、脑水肿等)、痴呆症、记忆障碍、意识障碍、健忘症、焦虑症状、神经症状、不愉快病状、精神病症(抑郁症、癫痫、酒精依赖等)、缺血性外周循环病症、深静脉血栓形成、闭塞性外周循环病症、闭塞性动脉硬化(ASO)、闭塞性血栓性血管炎、糖尿病(1型糖尿病、2型糖尿病、1.5型糖尿病(LADA(成年人中的隐匿性自身免疫糖尿病))、妊娠糖尿病、胰岛素分泌受损性糖尿病、肥胖糖尿病、葡萄糖耐量受损(IGT)、IFG(空腹葡萄糖受损)、IFG(空腹血糖受损)等)、糖尿病并发症(神经损伤、肾病变、视网膜病变、白内障、大血管病变、骨质减少、糖尿病高渗性糖尿病性昏迷、感染性疾病(呼吸道感染、尿路感染、消化道感染、皮肤和软组织感染、下肢感染等)、糖尿病性坏疽、口腔干燥症、听力恶化、脑血管损伤、外周循环病症等)、尿失禁、代谢/营养病症(肥胖(例如,恶性肥大细胞增多症、外源性肥胖、胰岛素过多性肥胖、原生质增生性肥胖、垂体性肥胖、原生质减少性肥胖、甲状腺低能性肥胖、下丘脑性肥胖、症状性肥胖、婴儿肥胖、上半身肥胖、营养性肥胖、性腺机能减退肥胖、全身肥大细胞增多症、单纯性肥胖、中央型肥胖等)、食欲过盛、高脂血症、高胆固醇血症、葡萄糖耐量受损等)、胰岛素抵抗综合征、X综合征、内脏型肥胖(visceral obesity)综合征、男性或女性功能障碍、脑血管损伤(无症状性脑血管损伤、短暂性脑缺血发作、中风、脑血管性痴呆、高血压性脑病变、脑梗塞等)、脑水肿、脑循环障碍、脑血管损伤的复发和后遗症(神经症状、精神症状、主观症状、日常生活的活动障碍等)、肾病(肾炎、肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾衰竭、血栓性微血管病变、糖尿病性肾病变、肾病综合征、高血压性肾硬化、透析的并发症、包括照射引起的肾病变在内的器官损伤等)、眼部病症(青光眼、高眼压症等)、血栓形成、多器官衰

竭、内皮功能障碍、其它循环系统疾病(缺血性脑循环障碍、雷诺氏病、伯格氏病等)、慢性闭塞性肺病、间质性肺炎、卡里尼肺炎、结缔组织病症(例如,全身性红斑狼疮、硬皮病、多动脉炎等)、肝病症(肝炎和肝硬化,包括慢性类型等)、消化病症(胃炎、胃溃疡、胃癌、胃手术后的病症、消化不良、食管溃疡、胰腺炎、结肠息肉、胆石症、痔疮问题、食管和胃静脉曲张破裂等)、血液/造血病症(红细胞增多、血管性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、弥漫性血管内凝血综合征、多发性骨髓病等)、实体瘤、肿瘤(恶性黑素瘤、恶性淋巴瘤、消化器官(例如,胃、肠等)癌症等)、癌症及与其相关的恶病质、癌转移、内分泌病症(阿狄森氏病、库兴氏综合征、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症等)、泌尿/男性生殖器疾病(膀胱炎、前列腺增大、前列腺癌、性传播的疾病等)、妇科病症(绝经病症、妊娠毒血症、子宫内膜异位、子宫肌瘤、卵巢疾病、乳腺疾病、性传播的疾病等)、感染性疾病(例如巨细胞病毒、流感病毒和疱疹病毒的病毒感染性疾病、立克次体感染性疾病、细菌感染性疾病等)、毒血症(败血症、败血性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性败血症、毒素休克综合征等)、皮肤疾病(瘢痕疙瘩、血管瘤、银屑病等)。

[0818] 对于上面提到的治疗用途,施用的剂量当然将随所用的化合物、施用的方式、所需的治疗及所指示的病症而变化。例如,如果是吸入的话,则本发明的化合物的日剂量可在0.05微克/千克体重( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至100微克/千克体重( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的范围内。或者,如果口服施用化合物,则本发明的化合物的日剂量可在0.01微克/千克体重( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至100毫克/千克体重( $\text{mg}/\text{kg}$ )的范围内。

[0819] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以被单独使用,但通常将是以药物组合物的形式施用,其中式(I)化合物/盐(活性成分)连带药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

[0820] 因此本发明进一步提供一种药物组合物,其包含如前文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,连带药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

[0821] 本发明更进一步提供制备本发明的药物组合物的方法,其包括将如前文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合。

[0822] 选择和制备合适的药物制剂的常规程序描述于例如“Pharmaceutics-The Science of Dosage Form Design”,M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988中。

[0823] 可用在本发明的药物组合物中的药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体是药物制剂领域中常规使用的那些,并且包括但不限于糖、糖醇、淀粉、离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘油、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0824] 可口服、经肠胃外、通过吸入喷雾、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入的储药库来施用本发明的药物组合物。口服施用是优选的。本发明的药物组合物可含有任何常规无毒的药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。如本文所用的术语肠胃外包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0825] 药物组合物可呈无菌可注射制剂的形式,例如作为无菌可注射的水性或油性悬浮液。可使用合适的分散或润湿剂(举例如,吐温80)和悬浮剂根据本领域中已知的技术来配制悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注

射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的稀释剂和溶剂当中有甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,常规上采用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可采用任意温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。诸如油酸的脂肪酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,因为它们是天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,特别是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂。

[0826] 可按任何口服可接受的剂型来口服施用本发明的药物组合物,这些剂型包括但不限于胶囊、片剂、粉末、颗粒和水性悬浮液及溶液。这些剂型是根据药物制剂领域中熟知的技术制备的。在用于口服使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。还通常添加诸如硬脂酸镁的润滑剂。对于以胶囊形式口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服施用水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要的话,可添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0827] 也可按用于直肠施用的栓剂的形式施用本发明的药物组合物。可通过将活性成分与合适的非刺激性赋形剂混合来制备这些组合物,所述赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,且因此将在直肠中融化以释放出活性成分。这类材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0828] 可通过鼻用气雾剂或吸入来施用本发明的药物组合物。这类组合物是根据药物制剂领域中熟知的技术制备的,并且可采用苜醇或其它合适的防腐剂、用以提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和/或本领域中已知的其它增溶或分散剂,将其制成盐水中的溶液。

[0829] 根据施用的方式,药物组合物将优选包含0.05至99%w(重量百分比)、更优选0.05至80%w、还更优选0.10至70%w且甚至更优选0.10至50%w的活性成分,所有的重量百分数均基于总的组成。

[0830] 也可与用于治疗上述病状的其它化合物结合施用本发明的化合物(即,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐)。

[0831] 本发明因此进一步涉及联合疗法,其中将本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物或制剂与用于治疗一种或多种先前指示的病状的别的治疗剂一起施用。这类治疗剂可选自以下:

[0832] (i) 血管紧张素II受体阻断剂,如坎地沙坦、氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、奥米沙坦或阿齐沙坦;

[0833] (ii) 利尿剂;

[0834] (iii) ACE和肾素抑制剂;

[0835] (iv) 肾上腺素能 $\alpha$ 受体拮抗剂;和

[0836] (v) 血管扩张剂。

[0837] 这类组合产品使用本文所述的剂量范围内的本发明的化合物和经批准的剂量范围内的其它药物活性剂。

[0838] 现在将参考以下说明性实施例进一步解释本发明,其中所用的起始材料和试剂可购自商业供应商或经由文献程序制备。

[0839] 除另有说明外,按说明在400MHz或300MHz处并且300.3K下记录核磁共振(NMR)谱;



以百万分率(parts per million)报告化学位移( $\delta$ )。谱的记录使用配有5mm BBF0探针的Bruker 400 AVANCE仪器,仪器由Bruker TopSpin 2.1软件控制,或者通过配有5mm BBF0探针的Bruker 400 AVANCE-III仪器进行,仪器由Bruker TopSpin 3.0软件控制,或者通过配有5mm DUL探针的Bruker 300MHz AVANCE II仪器进行,仪器由Bruker TopSpin 1.3软件控制。

[0840] 采用以下中的一者或多者评定纯度:

[0841] • 在通常为220-450nm的宽波长范围内具有UV (光电二极管阵列) 检测的UPLC,使用的是配有Acquity UPLC BEH或HSS C18柱(2.1mm id x 50mm长)的Waters Acquity UPLC系统,在50或60℃下操作。流动相通常由与含有0.1%甲酸或0.025%氨的水混合的乙腈或甲醇组成。用采用大气压电离的Waters SQD单相四极质谱仪记录质谱。

[0842] • 在通常为200-500nm的宽波长范围内具有UV (光电二极管阵列) 检测的UPLC,使用的是由Empower-2软件控制的Waters Acquity H-Class UPLC系统。用采用电喷雾离子化的Waters SQD单相四极质谱仪记录质谱。流动相由在水和乙腈中的5mM乙酸铵或0.1%甲酸组成,使用的是Acquity UPLC BEH或HSS C18柱(2.1mm id x 50mm长)。

[0843] • 在通常为200-500nm的宽波长范围内具有UV (光电二极管阵列) 检测的LCMS,并且在波长260nm和80带宽下也观察到检测,使用的是由Lab Solution软件控制的Shimadzu Nexera LCMS-2020系统。用采用电喷雾离子化的单相四极质谱仪记录质谱。流动相由与水与甲醇混合的20mM乙酸铵组成,使用的是Waters X-bridge柱(C18,5 $\mu$ m,4.6mm id X 150mm)。

[0844] • 在通常为200-500nm的宽波长范围内具有UV (光电二极管阵列) 检测的LCMS,使用的是由Empower-1软件控制的Waters ZQ-2000系统。用采用电喷雾离子化的Waters ZQ单相四极质谱仪记录质谱。流动相由与水与乙腈混合的0.1%氨组成,使用的是Waters X-bridge柱(C18,5 $\mu$ m,4.6mm id X 150mm)。

[0845] 在二氧化硅上使用Biotage或Isolute KP-Sil柱或Kinesis Telos Silica柱或在碱性二氧化硅上使用Biotage或Isolute KP-NH柱采用正相色谱法或者使用Biotage或Isolute KP-C18-HS柱或通过SCX-2或Strata捕集-释放柱通过反相色谱方法或者通过制备型HPLC将化合物纯化。

[0846] 采用以下中的一者或多者进行制备型HPLC:

[0847] • Agilent Technologies 1100系列系统或Waters自动纯化LC/MS系统,通常在室温下使用Waters 19mm id x 250mm长的C18柱,如XBridge或SunFire 5 $\mu$ m材料。

[0848] • Shimadzu制备型HPLC系统,通常在室温下使用19mm id x 150mm长的C18柱5 $\mu$ m或20mm id x 250mm长的C8柱5 $\mu$ m材料。由LC-Solution软件控制Shimadzu制备型HPLC系统。

[0849] 除另有说明外,流动相通常由与含有0.1%甲酸或0.1%氨的水混合的乙腈或甲醇组成。

[0850] 以下实施例中的R<sub>t</sub>意指范围在20℃至25℃的温度。

[0851] 缩写

[0852] Ac 乙酰基

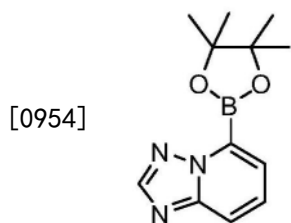
[0853] AcOH 乙酸

[0854] app. 表观(谱)

[0855]	aq	水溶液
[0856]	Bn, Bzl	苄基
[0857]	BOC, Boc	叔丁氧基羰基
[0858]	bp	沸点,
[0859]	br	宽(谱)
[0860]	Bu, n-Bu	正(伯)丁基
[0861]	t-Bu	叔丁基
[0862]	Bz	苯甲酰基
[0863]	CBZ, Cbz	苄氧基羰基
[0864]	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	氘代二氯甲烷
[0865]	CDCl <sub>3</sub>	氘代氯仿
[0866]	CD <sub>3</sub> CN	氘代乙腈
[0867]	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0868]	Cy	环己基
[0869]	δ	从四甲基硅烷低场以ppm表示的化学位移
[0870]	d	天数;双峰(谱);
[0871]	dba	二亚苄基丙酮
[0872]	DCM	二氯甲烷
[0873]	DCM-d <sub>2</sub>	氘代二氯甲烷
[0874]	DIAD	偶氮二羧酸二异丙酯
[0875]	二噁烷(dioxane)	1,4-二噁烷
[0876]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0877]	DMA	二甲基乙酰胺
[0878]	DMF	二甲基甲酰胺
[0879]	DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
[0880]	DMSO	二甲亚砜
[0881]	DMSO-d <sub>6</sub>	全氘代二甲亚砜
[0882]	DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
[0883]	dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0884]	伊顿试剂(Eaton's reagent)	甲磺酸中7.7重量%的五氧化二磷溶液
[0885]	ES	电喷雾
[0886]	Et	乙基
[0887]	EtOAc	乙酸乙酯
[0888]	EtOH	乙醇
[0889]	h	小时
[0890]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]
吡啶鎓-3-氧化六氟磷酸盐		
[0891]	HBTU	N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六
氟磷酸盐		

[0892]	HPLC	高效液相色谱法
[0893]	Hz	赫兹
[0894]	IPA	异丙醇
[0895]	L	升
[0896]	LDA	二异丙基氨基锂
[0897]	$\mu$	微
[0898]	m	多峰(谱);米;毫
[0899]	M	摩尔浓度(摩尔/升);兆
[0900]	Me	甲基
[0901]	MeOH	甲醇
[0902]	甲醇-d <sub>4</sub>	氘代甲醇
[0903]	mg	毫克
[0904]	min	分钟;最小值
[0905]	mL	毫升
[0906]	mmol	毫摩尔
[0907]	mmolar	毫摩尔浓度(毫摩尔/升,mM)
[0908]	mol	摩尔;分子(例如在分子量中)
[0909]	mp	熔点
[0910]	Ms,mesyl	甲磺酰基
[0911]	MS	质谱法
[0912]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0913]	MW	分子量
[0914]	m/z	质荷比
[0915]	NaHMDS	六甲基二硅氮烷钠
[0916]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0917]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
[0918]	nm	纳米
[0919]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0920]	NMR	核磁共振
[0921]	[(肉桂基)PdCl] <sub>2</sub>	双[肉桂基氯化钯(II)]
[0922]	obsc.	遮蔽峰(谱)
[0923]	石油醚(petrol)	石油醚(petroleum ether),沸程40-60℃
[0924]	Ph	苯基
[0925]	相分离器	Biotage相分离器(部件编号120-1908-F)
[0926]	PMB	对甲氧基苄基
[0927]	ppm	百万分率
[0928]	ppt	沉淀物
[0929]	Pr,n-Pr	丙-1-基
[0930]	iPr	异丙基

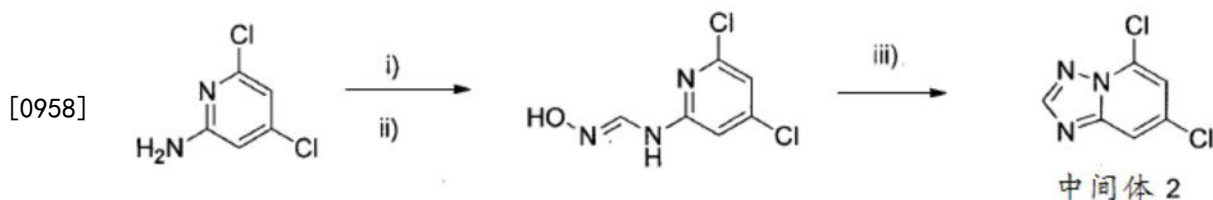
[0931]	PTFE	聚四氟乙烯
[0932]	q	四重峰(谱)
[0933]	rt	室温
[0934]	s	单峰(谱);秒
[0935]	sat.	饱和的
[0936]	SCX	强阳离子交换树脂
[0937]	STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
[0938]	t	三重峰(谱)
[0939]	t	时间;以摄氏度(°C)为单位的温度
[0940]	TEA	三乙胺
[0941]	Tf, trifyl	三氟甲磺酰基
[0942]	TFA	三氟乙酸
[0943]	TFAA	三氟乙酸酐
[0944]	THF	四氢呋喃
[0945]	tlc	薄层色谱法
[0946]	TMEDA	N,N,N',N'-四甲基-1,2-乙二胺
[0947]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0948]	Ts, tosyl	对甲苯磺酰基
[0949]	UV	紫外
[0950]	Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
[0951]	X-Phos	2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
[0952]	1. 中间体	
[0953]	中间体1	5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0955] 将5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS 143329-58-2, 0.25g, 1.262mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.401g, 1.578mmol)和乙酸钾(0.248g, 2.52mmol)在无水DMF(6.31mL)中的搅拌溶液抽空并用氮气吹扫。向此中添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.052g, 0.063mmol)。将反应物在100℃和氮气下加热20h。将反应物用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。用EtOAc洗涤硅藻土并浓缩滤液,得到棕色油状物。然后不经纯化将其带到下一阶段。

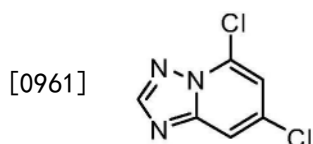
[0956] MS ES<sup>+</sup>: 246

[0957] 方案1



[0959] 试剂: i) DMF-DMA、IPA ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、MeOH iii) 伊顿试剂

[0960] 中间体2 5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0962] 步骤1:

[0963] 将DMF-DMA (5.13mL, 38.3mmol) 添加到4,6-二氯吡啶-2-胺 (CAS116632-24-7, 5g, 30.7mmol) 在EtOH (150mL) 中的溶液中。将反应物加热到85℃持续75分钟。使反应混合物冷却到室温,然后真空除去溶剂,得到(E)-N'-(4,6-二氯吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲酰亚胺酰胺,为棕色油状物,不经纯化将其带到下一步。

[0964] 步骤2:

[0965] 在氮气下将盐酸羟胺 (2.99g, 43.0mmol) 添加到(E)-N'-(4,6-二氯吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲酰亚胺酰胺 (6.70g, 30.7mmol) 在MeOH (133mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌1h然后真空浓缩。将残余物与水一起研磨并通过过滤收集固体,用水洗涤。将固体在真空下干燥过夜,得到(E)-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-N'-羟基甲酰亚胺酰胺。

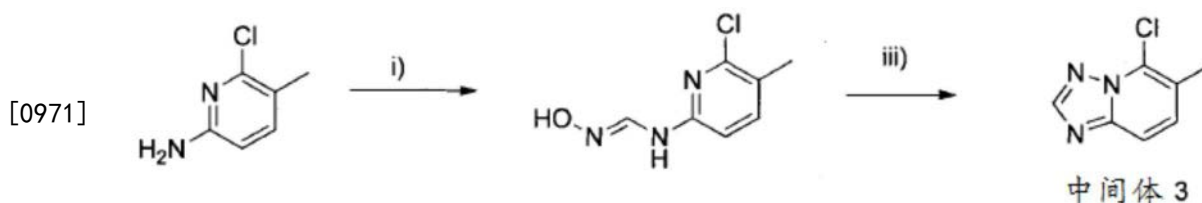
[0966]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 7.13 (s, 2H) 7.68 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 9.89 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 10.44 (s, 1H)

[0967] 步骤3: 将(E)-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-N'-羟基甲酰亚胺酰胺 (6.12g, 29.7mmol) 和伊顿试剂 (30mL) 合并,并且加热到105℃持续20分钟。使反应混合物冷却到室温,用冰水稀释并用固体 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 碱化至pH8。将所得溶液用EtOAc萃取两次,合并有机层并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到棕色固体。将固体从MTBE中结晶,得到标题化合物。

[0968]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 7.76 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 8.16 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 8.66 (s, 1H)

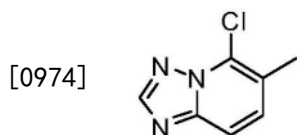
[0969] MS  $\text{ES}^+$ : 188

[0970] 方案2



[0972] 试剂: i) DMF-DMA、IPA然后是 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ii) TFAA

[0973] 中间体3 5-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0975] 步骤1:

[0976] 用DMF-DMA (1.315mL, 9.82mmol) 处理6-氯-5-甲基吡啶-2-胺 (CAS442129-37-5, 1g, 7.01mmol) 在IPA (10mL) 中的溶液。将混合物加热至回流持续2h。将反应物从热源移开, 用盐酸羟胺 (0.682g, 9.82mmol) 处理并加热到50℃持续2h。将反应物真空浓缩并通过快速色谱法 (石油醚中0-100% EtOAc) 纯化残余物, 得到N'-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-N-羟基甲酰亚胺酰胺。

[0977]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 2.20 (s, 3H) 6.91-7.03 (m, 1H) 7.55-7.61 (m, 1H) 7.63-7.69 (m, 1H) 9.43-9.53 (m, 1H) 10.17 (s, 1H)

[0978] MS  $\text{ES}^+$ : 186

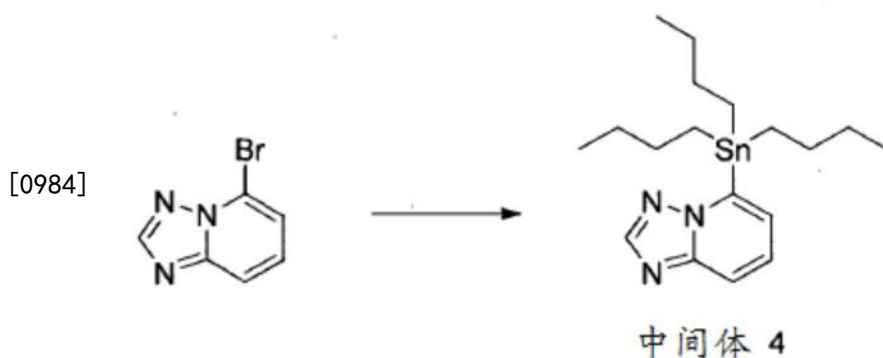
[0979] 步骤2:

[0980] 用TFAA (0.419mL, 2.96mmol) 处理N'-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-N-羟基甲酰亚胺酰胺 (0.5g, 2.69mmol) 在THF (7mL) 中的悬浮液并加热到40℃持续2.5h。将反应物冷却到室温, 用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 淬灭并用EtOAc (x2) 萃取。将有机相合并, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。通过快速色谱法 (在二氧化硅上, 石油醚中0-40% EtOAc) 纯化残余物, 得到标题化合物。

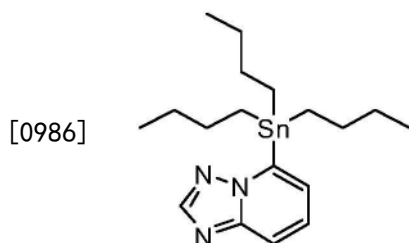
[0981]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 2.46 (s, 3H) 7.65-7.75 (m, 1H) 7.78-7.85 (m, 1H) 8.55 (s, 1H)

[0982] MS  $\text{ES}^+$ : 168

[0983] 方案3



[0985] 中间体4 5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



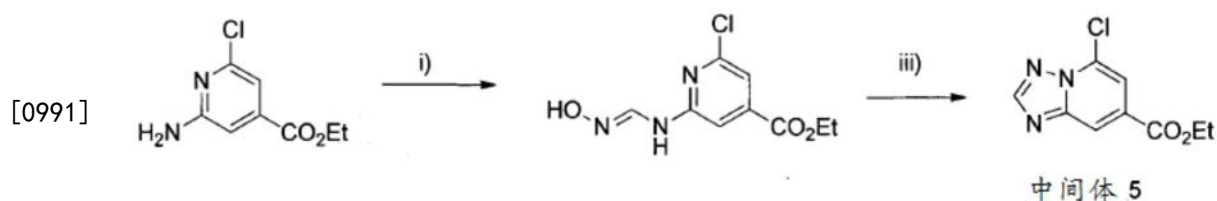
[0987] 在-78℃和氮气气氛下向5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (CAS143329-58-2, 2g, 10.1mmol) 在THF (40mL) 中的搅拌溶液中经5分钟滴加n-BuLi [己烷中2.5M] (4.85mL, 12.1mmol)。将反应物在-78℃下搅拌20分钟。经由注射器添加方式经5分钟向搅拌反应混合

物中添加三正丁基氯化锡(3.29mL, 12.1mmol)。将反应物在-78℃下再搅拌45分钟。在-78℃下用饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)淬灭反应物。使反应混合物升至室温并在EtOAc与水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将粗产物吸收到硅藻土上面,并通过碱性二氧化硅(0-20%EtOAc/石油醚)上的柱色谱法纯化,得到标题化合物。

[0988] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.75-0.90 (m, 9H) 1.19-1.33 (m, 12H) 1.45-1.63 (m, 6H) 7.11-7.22 (m, 1H) 7.50-7.63 (m, 1H) 7.72-7.80 (m, 1H) 8.46 (s, 1H)

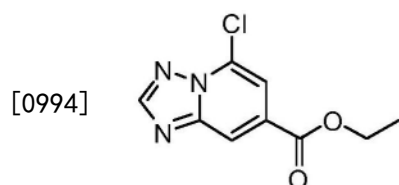
[0989] MS ES<sup>+</sup>: 410

[0990] 方案4



[0992] 试剂: i) DMF-DMA、IPA然后是NH<sub>2</sub>OH·HCl ii) TFAA

[0993] 中间体5 5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯

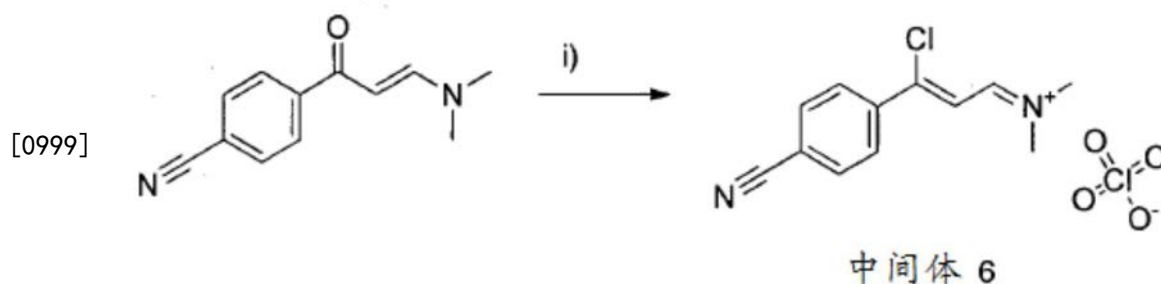


[0995] 如针对5-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体3)所述由2-氨基-6-氯吡啶-4-甲酸乙酯(CAS28056-05-5)制备,得到标题化合物。

[0996] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.32-1.44 (m, 3H) 4.34-4.45 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.79 (s, 1H)

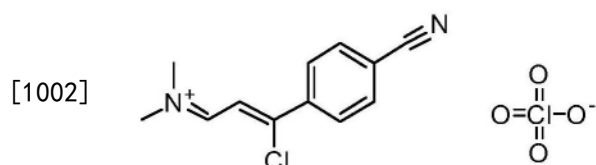
[0997] MS ES<sup>+</sup>: 226

[0998] 方案5



[1000] 试剂: i) POCl<sub>3</sub>、DCM

[1001] 中间体6 [(2Z)-3-氯-3-(4-氰基苯基)丙-2-烯-1-亚基]二甲基氮杂鎓高氯酸盐

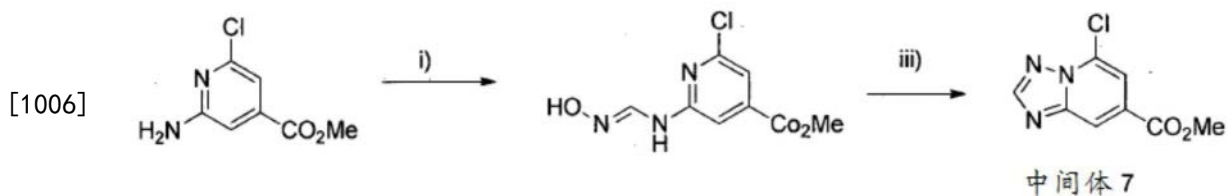


[1003] 在0℃和氮气下将POCl<sub>3</sub>(0.512mL, 5.49mmol)缓慢添加到4-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苄腈(CAS96604-38-5, 1.1g, 5.49mmol)在DCM(5.5mL)中的溶液中。将反应

物在室温下搅拌6h。将反应混合物倒入高氯酸锂(1.753g, 16.48mmol)在水(14mL)中的冰冷溶液里,并通过过滤收集形成的固体,然后用水和冷乙醚洗涤,得到标题化合物。

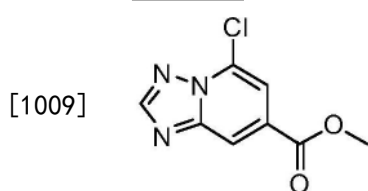
[1004]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.70 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 7.81-7.89 (m, 1H) 8.07-8.15 (m, 2H) 8.20-8.29 (m, 2H) 9.01-9.09 (m, 1H)

[1005] 方案6



[1007] 试剂: i) DMF-DMA、IPA然后是 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ii) TFAA

[1008] 中间体7 5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

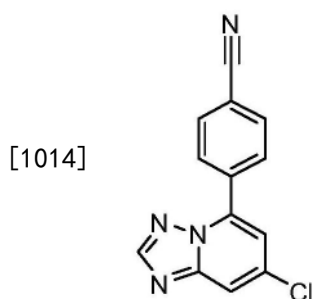


[1010] 如针对5-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体3)所述由2-氨基-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯(CAS 1005508-80-4)制备,得到标题化合物。

[1011]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.95 (s, 3H) 7.80-7.85 (m, 1H) 8.37-8.44 (m, 1H) 8.81 (s, 1H)

[1012] MS  $\text{ES}^+$ : 212

[1013] 中间体8 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈



[1015] 将5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2, 1.5g, 7.98mmol)、(4-氰基苯基)硼酸(CAS126747-14-6, 1.231g, 8.38mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.292g, 0.399mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.888g, 8.38mmol)在二噁烷(22mL)和水(4.4mL)中的悬浮液脱气并用 $\text{N}_2$ 回填。将反应物加热至回流持续2h。将反应物倒入水里并用EtOAc萃取两次。将有机物合并,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到标题化合物。

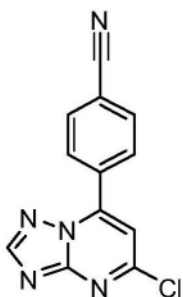
[1016]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.61-7.68 (m, 1H) 8.03-8.13 (m, 2H) 8.15-8.20 (m, 1H) 8.21-8.27 (m, 2H) 8.57-8.67 (m, 1H)

[1017] MS  $\text{ES}^+$ : 255

[1018] 中间体9 4-{5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}苄腈



[1019]

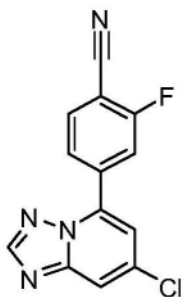


[1020] 在氮气下将水 (35mL) 添加到 5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (CAS78706-26-0, 2g, 10.58mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.774g, 1.058mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.178g, 11.11mmol) 和 (4-氰基苯基) 硼酸 (CAS126747-14-6, 1.555g, 10.58mmol) 在二噁烷 (176mL) 中的搅拌悬浮液中。将反应物加热到 60℃ 持续 2h。将反应混合物用水稀释并用 DCM (3x) 萃取。合并有机萃取物并浓缩。将粗产物装载到阳离子交换柱上面, 用 MeOH 洗涤, 然后用 2M 氨/MeOH 溶液洗脱。真空浓缩得到标题化合物。

[1021] MS ES<sup>+</sup>: 256

[1022] 中间体10 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈

[1023]



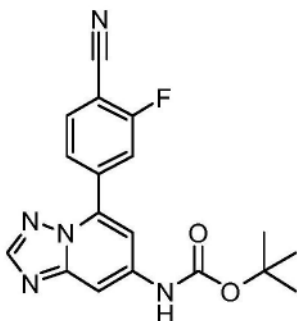
[1024] 如针对 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈 (中间体8) 所述由 5-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (中间体3) 和 (4-氰基-3-氟苯基) 硼酸 (CAS843663-18-3) 制备, 得到标题化合物。

[1025] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.74 (1H, d, J=2Hz) 8.13-8.19 (2H, m) 8.21-8.28 (2H, m) 8.63 (1H, s)

[1026] MS ES<sup>+</sup>: 273

[1027] 中间体11 N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯

[1028]



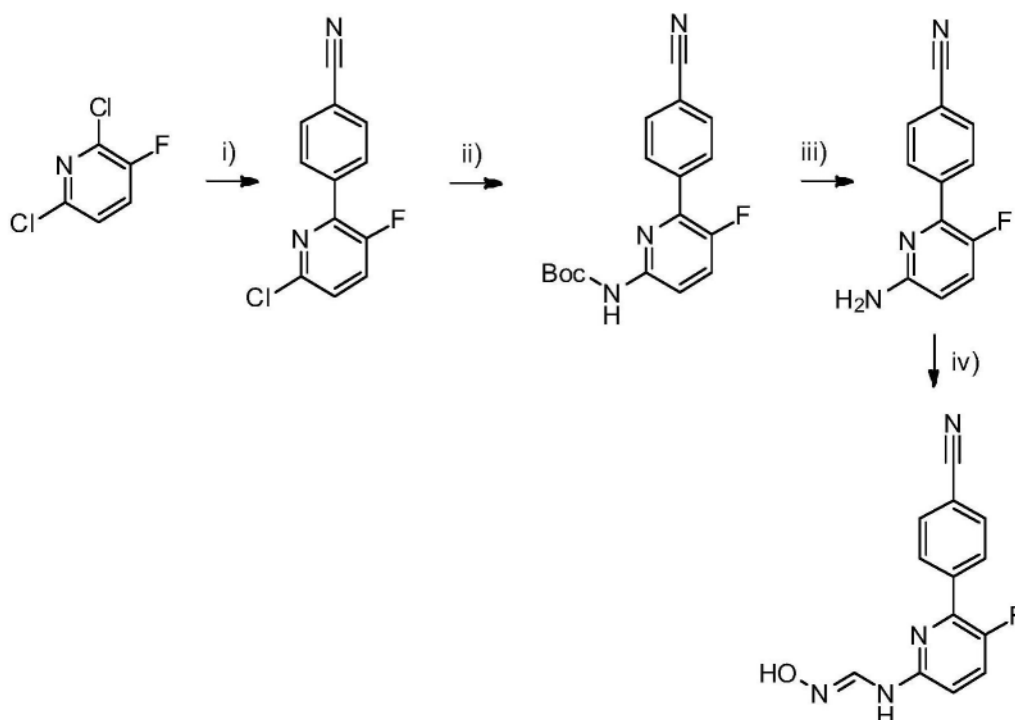
[1029] 将 4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (中间体10, 3.55g, 9.11mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (CAS 4248-19-5, 1.281g, 10.94mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.835g, 0.911mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦 (0.230g, 0.483mmol) 和

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8.91g, 27.3mmol) 在二噁烷 (30mL) 中的溶液脱气并用  $\text{N}_2$  回填三次。将反应物在  $\text{N}_2$  下加热到  $100^\circ\text{C}$  过夜。将反应物倒入 EtOAc 里并用盐水洗涤, 将有机相分离, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。将所得残余物吸收到  $\text{MgSO}_4$  上面并通过快速色谱法 (在碱性二氧化硅上, 石油醚中 0-100% EtOAc) 纯化, 得到标题化合物。

[1030]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1.53 (s, 9H) 7.51 (s, 1H) 7.90-7.98 (m, 2H) 8.10-8.23 (m, 2H) 8.42 (s, 1H) 10.09 (s, 1H)

[1031] MS  $\text{ES}^+$ : 354

[1032] 方案7

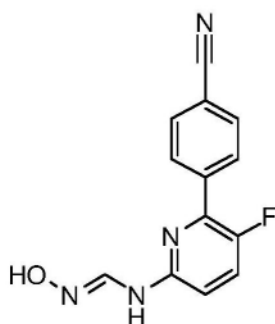


[1033]

[1034] i)  $4\text{K}_2\text{CO}_3$ 、4-氰基硼酸, ii)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、氨基甲酸叔丁酯、二环己基 (2', 4', 6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基) 膦, iii)  $\text{HCl}$ 、二噁烷, iv)  $\text{DMF}$ -DMA、IPA、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$

[1035] 中间体12 (E)-N-[6-(4-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基]-N'-羟基甲酰亚胺酰胺

[1036]



[1037] 步骤1:

[1038] 将2,6-二氯-3-氟吡啶 (CAS 52208-50-1, 0.5g, 3.01mmol)、(4-氰基苯基) 硼酸 (CAS 126747-14-6, 0.487g, 3.31mmol)、四(三苯基膦) 钯 (0) (0.139g, 0.120mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.833g, 6.02mmol) 在 THF (6mL) 和水 (3mL) 中的悬浮液用  $\text{N}_2$  冲洗, 并在室温下搅拌经过周末。将反应混合物倒入水里并用 EtOAc 萃取。将有机相分离, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。通

过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,石油醚中0-100%DCM)纯化所得残余物,得到4-(6-氯-3-氟吡啶-2-基)苄腈。

[1039] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.65-7.75 (m, 1H) 7.92-8.13 (m, 5H)

[1040] MS ES<sup>+</sup>: 233

[1041] 步骤2:

[1042] 将含有4-(6-氯-3-氟吡啶-2-基)苄腈(0.300g, 1.290mmol)、氨基甲酸叔丁酯(0.181g, 1.547mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.031g, 0.064mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.118g, 0.129mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.26g, 3.87mmol)在二噁烷(5mL)中的悬浮液的烧瓶抽空并用N<sub>2</sub>回填。将反应物在100℃微波反应器中加热30分钟。将反应物倒入水里并用EtOAc萃取。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(石油醚中0-100%DCM,然后是DCM中0-50%EtOAc)纯化所得残余物,得到N-[6-(4-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1043] MS ES<sup>-</sup>=312

[1044] 步骤3:

[1045] 将[6-(4-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.325g, 0.519mmol)和HCl(在二噁烷中4M, 0.648mL, 2.59mmol)的溶液在室温下搅拌2h。添加更多的HCl(0.648mL, 2.59mmol)并将反应物加热到50℃持续4h。将反应物真空浓缩并通过SCX-2纯化所得残余物,装载并用MeOH洗涤,然后用MeOH中的2M NH<sub>3</sub>洗脱。收集适当的级分并真空浓缩,得到4-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)苄腈。

[1046] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DCM-d<sub>2</sub>) δppm 4.63 (br. s., 2H) 6.53-6.65 (m, 1H) 7.33-7.43 (m, 1H) 7.72-7.83 (m, 2H) 8.07-8.20 (m, 2H)

[1047] MS ES<sup>+</sup>: 214

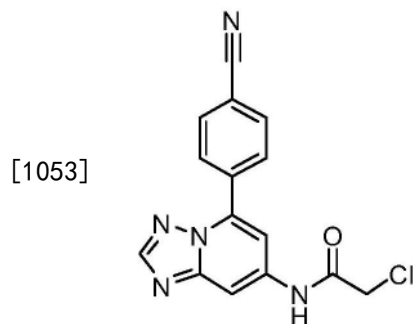
[1048] 步骤4:

[1049] 将4-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)苄腈(0.160g, 0.750mmol)和DMF-DMA(0.141mL, 1.05mmol)在IPA(2.5mL)中的溶液加热至回流持续2h。将温度降至50℃并添加盐酸羟胺(73.0mg, 1.05mmol)。将反应物在50℃下搅拌30分钟,然后将反应混合物真空浓缩,并将所得残余物与EtOH一起研磨,过滤并干燥,得到标题化合物。

[1050] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.09-7.26 (m, 1H) 7.66-7.85 (m, 1H) 7.87-8.06 (m, 3H) 8.11-8.23 (m, 2H) 9.57-9.65 (m, 1H) 10.18 (s, 1H)

[1051] MS ES<sup>+</sup>=257

[1052] 中间体13 2-氯-N-(5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)乙酰胺



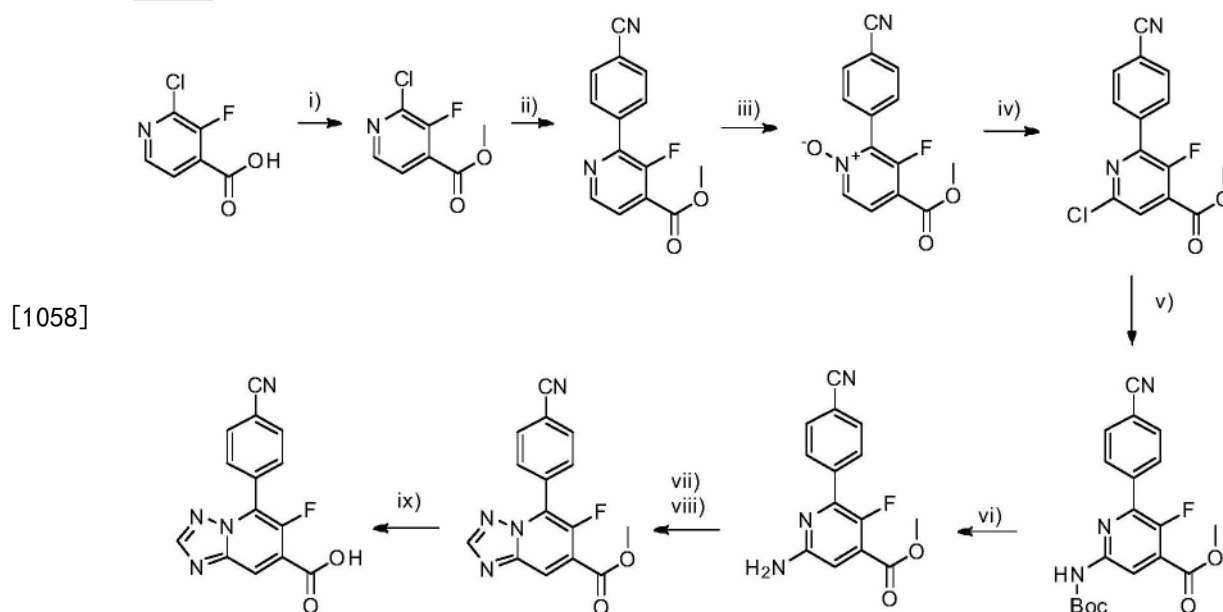
[1054] 将TEA(0.308mL, 2.208mmol)及4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄

腈(实施例100) (200mg, 0.736mmol) 的HCl盐在DMF (2.5mL) 中的溶液冷却到0℃并添加氯乙酰氯(CAS 79-04-9, 0.088mL, 1.104mmol)。将反应物在0℃下搅拌0.5小时。将反应物用盐水稀释并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤, 干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上, 石油醚中0-100%EtOAc)纯化粗产物, 得到标题化合物。

[1055] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DCM-d<sub>2</sub>) δppm 4.40 (s, 2H) 7.92 (d, J=8Hz, 2H) 8.02 (br. s., 1H) 8.13 (d, J=8Hz, 2H) 8.34 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 9.81-9.98 (m, 1H)

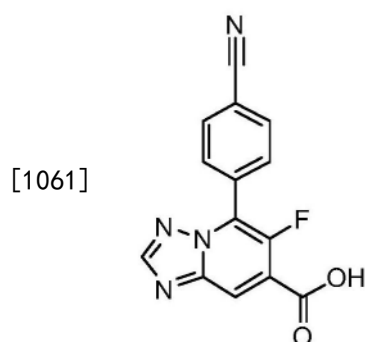
[1056] MS ES<sup>+</sup>: 312

[1057] 方案8



[1059] 试剂: i) TMS-重氮甲烷、MeOH、DCM ii) (4-氰基苯基)硼酸、PdCl<sub>2</sub>(dppf)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、二噁烷、水 iii) m-CPBA、DCM, iv) POCl<sub>3</sub>, v) 氨基甲酸叔丁酯、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、二噁烷, vi) HCl、二噁烷, vii) DMF-DMA、TEA、IPA 然后是盐酸羟胺, viii) TFAA、THF, ix) LiOH、MeOH、THF

[1060] 中间体14 5-(4-氰基苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸



[1062] 步骤1:

[1063] 在0℃下将2-氯-3-氟吡啶-4-甲酸(CAS 628691-93-0, 2g, 11.39mmol) 在MeOH (7mL) 和DCM(21mL) 中的悬浮液用TMS-重氮甲烷(5.70mL, 11.39mmol) 以逐滴方式处理。将反应物在0℃下搅拌0.5h。将反应物用AcOH(0.5mL) 淬灭并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上, 石油醚中0-100%EtOAc)纯化残余物, 得到2-氯-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯。

[1064]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ ppm 3.97 (s, 3H) 7.76-7.86 (m, 1H) 8.29-8.40 (m, 1H)

[1065] 步骤2:

[1066] 将2-氯-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯 (1.7g, 8.97mmol)、(4-氰基苯基) 硼酸 (CAS126747-14-6, 1.384g, 9.42mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  加合物 (0.366g, 0.448mmol) 和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.998g, 9.42mmol) 在二噁烷 (25mL) 和水 (5mL) 中的悬浮液用  $\text{N}_2$  冲洗并加热到  $100^\circ\text{C}$  持续 1h。将反应物冷却到室温并在 EtOAc 与水之间分配。收集有机物, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。通过快速色谱法 (在  $\text{SiO}_2$  上, 石油醚中 0-100% DCM) 纯化残余物, 得到 2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯。

[1067]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ ppm 4.01 (s, 3H) 7.83-7.99 (m, 3H) 8.08-8.20 (m, 2H) 8.64-8.72 (m, 1H)

[1068] MS  $\text{ES}^+$ : 257

[1069] 步骤3:

[1070] 用 m-CPBA (1.326g, 7.68mmol) 处理 2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯 (1.27g, 4.96mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 4 天。将反应物用 DCM 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩, 得到 2-(4-氰基苯基)-3-氟-4-(甲氧基羰基) 吡啶 1-氧化物, 其不经纯化即用于下一步。

[1071]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ ppm 3.98 (s, 3H) 7.50-7.57 (m, 1H) 7.65-7.74 (m, 1H) 7.79-7.86 (m, 2H) 7.86-7.93 (m, 2H)

[1072] MS  $\text{ES}^+$ : 273

[1073] 步骤4:

[1074] 将 2-(4-氰基苯基)-3-氟-4-(甲氧基羰基) 吡啶 1-氧化物 (1.35g, 4.96mmol) 在  $\text{POCl}_3$  (9.24mL, 99mmol) 中的溶液加热到  $60^\circ\text{C}$  持续 24h。将反应物真空浓缩并通过快速色谱法 (在  $\text{SiO}_2$  上, 石油醚中 0-50% EtOAc) 纯化所得残余物, 得到 6-氯-2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯。

[1075]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ ppm 4.01 (s, 3H) 7.85-7.96 (m, 3H) 8.10-8.19 (m, 2H)

[1076] MS  $\text{ES}^+$ : 291

[1077] 步骤5:

[1078] 向烧瓶中装入 6-氯-2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯 (1.03g, 3.54mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (0.830g, 7.09mmol)、二环己基 (2', 4', 6'-三异丙基-[1, 1'-联苯]-2-基) 膦 (0.068g, 0.142mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.309g, 7.09mmol) 和  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.065g, 0.071mmol)。将烧瓶抽空并用  $\text{N}_2$  回填三次。添加二噁烷 (12mL) 并将混合物加热到  $90^\circ\text{C}$  持续 1h。将反应物冷却到室温并在 EtOAc 与水之间分配。将有机相用盐水洗涤, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩, 得到 6-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯, 其不经进一步纯化即用于下一步。

[1079]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ ppm 1.55 (s, 9H) 3.98 (s, 3H) 7.78-7.91 (m, 2H) 8.13 (s, 2H) 8.29-8.42 (m, 1H)

[1080] MS  $\text{ES}^+$ : 316 ( $\text{M}^+ - \text{tBu}$ )

[1081] 步骤6:

[1082] 将 6-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯 (1.37g,

3.69mmol)和HCl(在二噁烷中4M,4.61mL,18.45mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液加热到50℃过夜。添加更多的HCl(在二噁烷中4M,4.61mL,18.45mmol)并将反应物加热到60℃再持续2h。将混合物真空浓缩,得到粗的6-氨基-2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯盐酸盐,其不经纯化即用于下一步。

[1083] MS ES<sup>+</sup>:272

[1084] 步骤7:

[1085] 将6-氨基-2-(4-氰基苯基)-3-氟吡啶-4-甲酸甲酯盐酸盐(1.1g,3.57mmol)、TEA(0.498mL,3.57mmol)和DMF-DMA(0.766mL,5.72mmol)在IPA(10mL)中的溶液加热到80℃持续1小时。添加更多的TEA(0.498mL,3.57mmol)和DMF-DMA(0.766mL,5.72mmol)并将反应物在80℃下加热过夜。添加更多的TEA(0.498mL,3.57mmol)和DMF-DMA(0.766mL,5.72mmol)并将反应物再加热3h。将反应物冷却到50℃并添加盐酸羟胺(0.397g,5.72mmol)。将反应物在50℃下再搅拌30分钟。添加更多的盐酸羟胺(0.397g,5.72mmol)并将反应物再加热30分钟。将反应物真空浓缩,将所得残余物吸收到MgSO<sub>4</sub>上面并通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc,然后是EtOAc中0-20%MeOH)纯化,得到2-(4-氰基苯基)-3-氟-6-[(E)-N'-羟基亚胺酰胺基]吡啶-4-甲酸甲酯。

[1086] MS ES<sup>+</sup>:315

[1087] 步骤8:

[1088] 用TFAA(1.978mL,14.00mmol)处理2-(4-氰基苯基)-3-氟-6-[(E)-N'-羟基亚胺酰胺基]吡啶-4-甲酸甲酯(1.1g,3.50mmol)在THF(15mL)中的溶液并加热到40℃持续1小时。将反应物用饱和NaHCO<sub>3</sub>碱化并在DCM与水之间分配。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。将所得残余物与EtOH一起研磨,过滤并干燥,得到5-(4-氰基苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯。

[1089] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.93-4.03(m,3H) 7.99-8.06(m,2H) 8.08-8.15(m,2H) 8.44-8.53(m,1H) 8.67-8.71(m,1H)

[1090] MS ES<sup>+</sup>:297

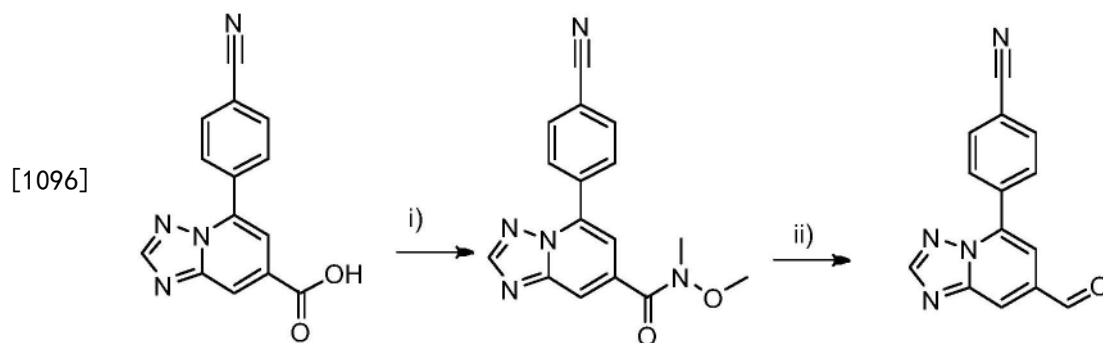
[1091] 步骤9:

[1092] 将5-(4-氰基苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(220mg,0.743mmol)和LiOH(在水中2M,3.71mL,7.43mmol)在THF(4mL)和MeOH(4mL)中的溶液在室温下搅拌1h。添加2N HCl(3.71mL)并将混合物在EtOAc与水之间分配。收集有机相,干燥(相分离器)并真空浓缩,得到5-(4-氰基苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(中间体14)

[1093] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.95-8.03(m,2H) 8.07-8.17(m,2H) 8.35-8.47(m,1H) 8.67(s,1H) 14.01-14.19(m,1H)

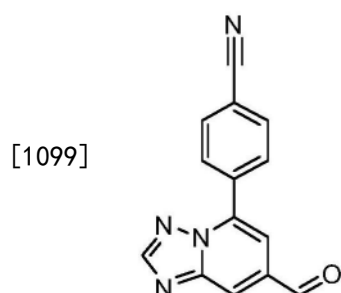
[1094] MS ES<sup>+</sup>237(M-CO<sub>2</sub>H)

[1095] 方案9



[1097] 试剂: i) HBTU、N,O-二甲基羟胺盐酸盐、TEA、DMF ii)  $\text{LiAlH}_4$ 、THF

[1098] 中间体15 4-(7-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈



[1100] 步骤1:

[1101] 将HBTU(19.6g, 50mmol)在DMF(50mL)中的溶液添加到5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(实施例41, 12.40g, 47mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(6.9g, 70mmol)和TEA(16.3mL, 117mmol)在无水DMF(150mL)中的搅拌悬浮液中,并在室温下保持1小时。将反应混合物倒入EtOAc里并用水(x3)洗涤。将有机相浓缩并通过快速色谱法(在 $\text{SiO}_2$ 上, EtOAc中0-10%MeOH)纯化残余物,得到5-(4-氰基苯基)-N-甲氧基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺。

[1102]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3.40(s, 3H) 3.64(s, 3H) 7.53(m, 1H) 7.85(m, 2H) 8.12(m, 2H) 8.24(m, 1H) 8.46(s, 1H)。

[1103] MS  $\text{ES}^+$ : 308。

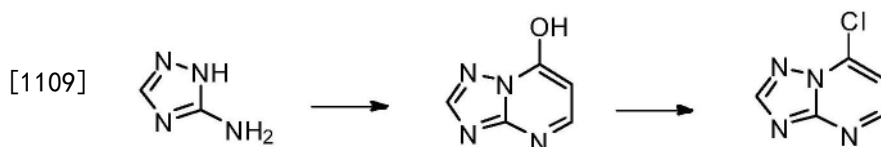
[1104] 步骤2:

[1105] 在 $-10^\circ\text{C}$ 下将THF(0.72mL, 0.72mmol)中的1M  $\text{LiAlH}_4$ 滴加到5-(4-氰基苯基)-N-甲氧基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺(300mg, 0.98mmol)在无水THF(10mL)中的搅拌溶液中。30分钟后,添加1M HCl(水溶液)(5mL)并在室温下继续搅拌15分钟。将反应混合物用EtOAc萃取,然后将有机相用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并浓缩,得到4-(7-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈。

[1106]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.67(m, 1H) 7.88-7.90(m, 2H) 8.13-8.15(m, 2H) 8.31-8.33(m, 1H) 8.55(s, 1H) 10.18(s, 1H),

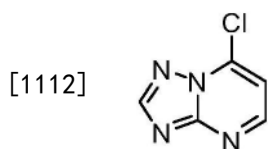
[1107] MS  $\text{ES}^+$ : 249

[1108] 方案10



[1110] 试剂: i) 2-羟基琥珀酸、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ii)  $\text{POCl}_3$ 、四乙基氯化铵

[1111] 中间体16 7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶



[1113] 步骤1:

[1114] 将2-羟基琥珀酸 (CAS 97-67-6, 33.5g, 250mmol, 1.05当量) 作为粉末添加到冰冷的搅拌浓硫酸 (95mL) 中。以使得温度始终保持低于 $10^\circ\text{C}$ 的速率添加1H-1,2,4-三唑-5-胺 (CAS 61-82-5, 20g, 238mmol)。然后使反应混合物升至室温并搅拌12h, 然后在 $100^\circ\text{C}$ 下加热1h。将冷却的反应混合物倒入水和碎冰的混合物里。使用10N NaOH将pH调节至10, 并将溶液真空浓缩。将所得浆液过滤, 用冷水洗涤一次并在 $50^\circ\text{C}$ 下真空干燥, 得到[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇。

[1115]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 5.82-5.84 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7.91-7.93 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 和8.13 (s, 1H)。

[1116] MS  $\text{ES}^+$ : 155

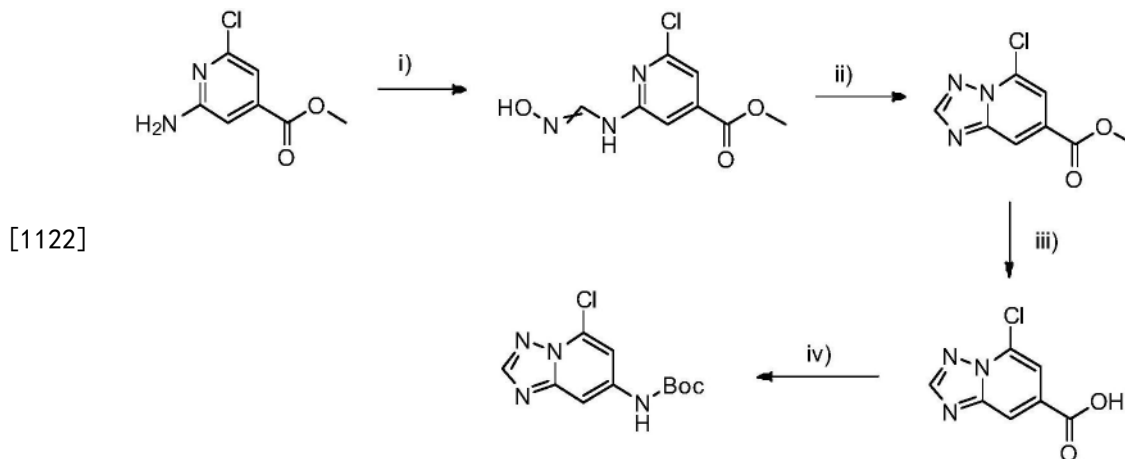
[1117] 步骤2:

[1118] 将磷酰三氯 (85mL, 917mmol, 13当量)、[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-7-醇 (9.6g, 70.53mmol, 1当量) 和四乙基氯化铵 (584mg, 3.53mmol, 0.05当量) 的搅拌混合物在回流下加热16h。在真空下除去过量的磷酰三氯并用EtOAc和2N  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (水溶液) 处理残余物。一旦剧烈的泡腾已停止, 将混合物在真空下过滤。将滤饼用水洗涤, 然后通过与MeCN共沸干燥, 得到7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。通过用EtOAc萃取滤液得到第二批7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。两批材料的品质均足以不经进一步纯化即使用。

[1119]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 7.69-7.7 (m, 1H) 8.76 (s, 1H) 8.82-8.84 (m, 1H)。

[1120] MS  $\text{ES}^+$ : 155

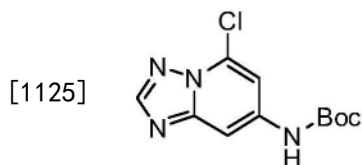
[1121] 方案11





[1123] 试剂:i) DMF-DMA、IPA然后是 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , ii) TFAA, iii)  $\text{LiOH}$ 、THF、MeOH, iv) 叠氮磷酸二苯酯、TEA、叔丁醇、甲苯

[1124] 中间体17 N-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯



[1126] 步骤1:

[1127] 将2-氨基-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯 (CAS 1005508-80-4, 10g, 53.6mmol) 和DMF-DMA (7.18mL, 53.6mmol) 的溶液加热到70℃持续2h。添加更多的DMF-DMA (7.18mL, 53.6mmol) 并将反应物再加热4h。将反应物冷却到50℃并添加盐酸羟胺 (3.72g, 53.6mmol)。将反应物在50℃下搅拌2h。将反应物真空浓缩, 并将所得残余物与EtOH一起研磨。将固体过滤并在真空下干燥, 得到2-氯-6-(N'-羟基亚胺酰胺基)吡啶-4-甲酸甲酯。

[1128]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 3.32 (s, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 10.00-10.04 (m, 1H), 10.40 (s, 1H)

[1129] MS  $\text{ES}^+$ : 230

[1130] 步骤2:

[1131] 用TFAA (14.76mL, 105mmol) 处理2-氯-6-(N'-羟基亚胺酰胺基)吡啶-4-甲酸甲酯 (12g, 52.3mmol) 在THF (100mL) 中的溶液。将反应物加热到40℃持续7h, 然后在室温下保持过夜。将反应物淬灭, 用 $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 碱化并在EtOAc与水之间分配。收集有机相, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。通过快速色谱法 (在 $\text{SiO}_2$ 上, 石油醚中0-100% EtOAc) 纯化所得残余物, 得到5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯。

[1132]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 4.03 (s, 3H) 7.84-7.90 (m, 1H) 8.40-8.49 (m, 1H) 8.66 (s, 1H)

[1133] MS  $\text{ES}^+$ : 212

[1134] 步骤3:

[1135] 用 $\text{LiOH}$  (2M水溶液, 30.4mL, 60.9mmol) 处理5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (6.44g, 30.4mmol) 在MeOH (50mL) 和THF (50mL) 中的溶液。将反应物在室温下搅拌1h。将反应物用2N  $\text{HCl}$  (30mL) 酸化并将所得沉淀物过滤, 用MeOH洗涤并干燥, 得到5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸。

[1136]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 7.74-7.83 (m, 1H) 8.29-8.40 (m, 1H) 8.79 (s, 1H) 13.98 (s, 1H)

[1137] MS  $\text{ES}^+$ : 198

[1138] 步骤4:

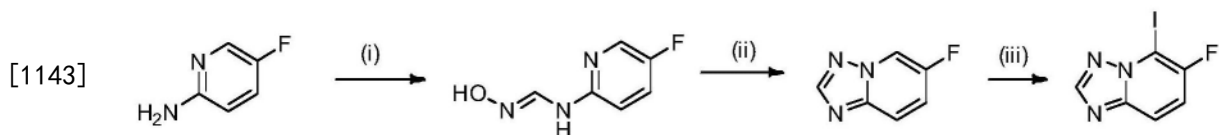
[1139] 将5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸 (4g, 20.25mmol) 在甲苯 (100mL) 中的悬浮液依次用TEA (4.23mL, 30.4mmol)、叔丁醇 (2.90mL, 30.4mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (4.36mL, 20.25mmol) 处理。在 $\text{N}_2$ 下将反应物加热到90℃持续30分钟。将反应物真空浓缩并通过快速色谱法 (在 $\text{SiO}_2$ 上, 石油醚中0-100% EtOAc) 纯化所得残余物, 得到标题化合物。

[1140]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DCM}-d_2$ )  $\delta$ ppm 1.53 (s, 9H) 7.18 (s, 1H) 7.36-7.47 (m, 1H) 7.67-7.74

(m, 1H) 8.26 (s, 1H)

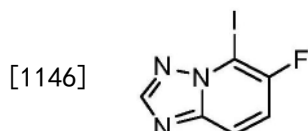
[1141] MS ES<sup>+</sup>: 213 (M<sup>+</sup>-tBu)

[1142] 方案12



[1144] 试剂: i) DMF-DMA、IPA 然后是 NH<sub>2</sub>OH·HCl, ii) TFAA、THF iii) 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基二氯化锂镁、碘、THF

[1145] 中间体18 6-氟-5-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1147] 步骤1:

[1148] 将5-氟吡啶-2-胺 (CAS 21717-96-4, 10g, 89mmol) 和 DMF-DMA (19.11mL, 143mmol) 在 IPA (100mL) 中的溶液加热到 70℃ 过夜。将反应物冷却到约 50℃ 并添加盐酸羟胺 (9.92g, 143mmol)。将反应物在 50℃ 下再加热 30 分钟。将反应物冷却并真空浓缩。将所得残余物与带有几滴水的最少量的 IPA 一起研磨。将沉淀物过滤并干燥, 得到 N-(5-氟吡啶-2-基)-N'-羟基甲酰亚胺酰胺。

[1149] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.00-7.15 (m, 1H) 7.51-7.66 (m, 1H) 7.75 (d, J=10Hz, 1H) 8.04-8.16 (m, 1H) 9.41 (d, J=10Hz, 1H) 10.07 (s, 1H)

[1150] MS ES<sup>+</sup>: 156

[1151] 步骤2:

[1152] 用 TFAA (25.1mL, 178mmol) 处理 N-(5-氟吡啶-2-基)-N'-羟基甲酰亚胺酰胺 (13.8g, 89mmol) 在 THF (148mL) 中的溶液。将反应物加热到 40℃ 持续 1h。将反应物用水稀释, 用固体 NaHCO<sub>3</sub> 碱化并用 EtOAc 萃取。收集有机相, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。通过快速色谱法 (在 SiO<sub>2</sub> 上, 石油醚中 0-60% EtOAc) 纯化所得残余物, 得到 6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。

[1153] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.65-7.77 (m, 1H) 7.81-7.89 (m, 1H) 8.45 (s, 1H) 8.90-9.04 (m, 1H)

[1154] MS ES<sup>+</sup>: 138

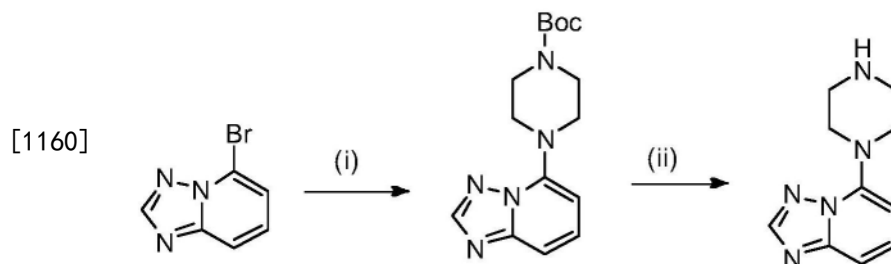
[1155] 步骤3:

[1156] 在 -20℃ 和氩气下将 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基二氯化锂镁 (1M THF/甲苯) (8.75mL, 8.75mmol) 滴加到 6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1g, 7.29mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液中。将反应物在 -20℃ 下搅拌 1h。在 -20℃ 下经 30 分钟滴加碘 (2.221g, 8.75mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液, 并使反应物升至室温持续 1h。将反应物用水淬灭并稀释。将所得沉淀物过滤并干燥, 得到标题化合物。

[1157] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.71-7.83 (m, 1H) 7.84-7.97 (m, 1H) 8.60 (s, 1H)

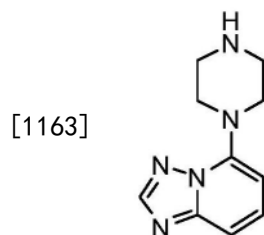
[1158] MS ES<sup>+</sup>: 264

## [1159] 方案13



[1161] 试剂: i) N-Boc哌嗪、NMP ii) HCl、NMP

[1162] 中间体19 1- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌嗪



[1164] 步骤1:

[1165] 将5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.2g, 1.010mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(CAS 57260-71-6, 0.752g, 4.04mmol)在NMP(2mL)中的混合物用氮气脱气, 之后在120℃微波反应器中照射40分钟。将反应物用HCl(3%水溶液)稀释并用DCM萃取。将有机相合并, 干燥(相分离器)并真空浓缩。将粗产物吸收到二氧化硅上面并通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上, 石油醚中0-100% EtOAc)纯化, 得到4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1166] MS ES<sup>+</sup>: 304

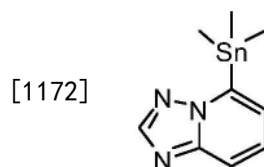
[1167] 步骤2:

[1168] 向4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.306mg, 1.01mmol)在NMP(0.5mL)中的搅拌溶液中添加HCl[在二噁烷中4.0M](2.53mL, 10.10mmol), 并将反应物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩以除去过量的HCl, 将残余物用7N甲醇性氨(5-10mL)处理, 并再次真空浓缩以除去过量的氨。将样品通过SCX-2纯化, 装载并用MeOH洗涤, 并且用MeOH中的1M NH<sub>3</sub>洗脱, 得到标题化合物。

[1169] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.20-3.35(m, 4H) 3.56-3.71(m, 4H) 6.67(d, J=7Hz, 1H) 7.48(d, J=9Hz, 1H) 7.58-7.71(m, 1H) 8.49(s, 1H) 8.60-9.06(m, 1H)

[1170] MS ES<sup>+</sup>: 204

[1171] 中间体20 5-(三甲基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



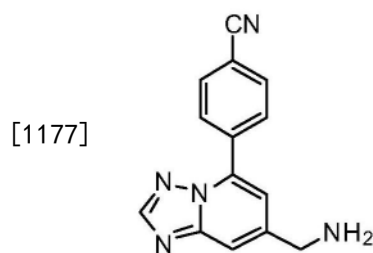
[1173] 在-60℃和氮气气氛下经5分钟向5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2g, 10.10mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi[在己烷中2.5M](4.85mL, 12.12mmol)。将温度降到-78℃并将反应物在-78℃下搅拌1h。经5分钟向搅拌反应混合物中

添加氯代三甲基锡烷[在THF中1.0M] (12.12mL, 12.12mmol)。将反应物在-78℃下再搅拌1h。将反应物在-78℃下用饱和(水溶液)NaHCO<sub>3</sub>淬灭并使之升至室温。将反应物在EtOAc与水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,然后真空浓缩。将粗产物吸收到硅藻土上面并通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-40%EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1174] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.40-0.50 (m, 9H) 7.12-7.19 (m, 1H) 7.49-7.60 (m, 1H) 7.71-7.78 (m, 1H) 8.45 (s, 1H)

[1175] MS ES<sup>+</sup>: 284

[1176] 中间体21 4-(7-(氨基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈



[1178] 步骤1:

[1179] 用DIAD (0.182mL, 0.935mmol) 处理4-(7-(羟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(实施例39, 0.180g, 0.719mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (0.138g, 0.935mmol) 和三苯基膦 (0.245g, 0.935mmol) 在无水THF (3mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌3h。将混合物在EtOAc、2-甲基-THF与盐水之间分配,分离,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%乙酸乙酯)纯化所得固体,得到4-(7-((1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈。

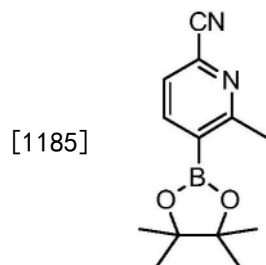
[1180] MS ES<sup>+</sup>: 380

[1181] 步骤2:

[1182] 向4-(7-((1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈 (0.100g, 0.264mmol) 在EtOH (2mL) 中的悬浮液中添加甲胺的40%水溶液 (600μL, 6.93mmol)。将反应物在室温下搅拌20h。将反应物用盐水稀释并用EtOAc萃取两次。将有机相合并,干燥(相分离器)并真空浓缩,得到标题化合物。

[1183] MS ES<sup>+</sup>: 250

[1184] 中间体22 6-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲腈



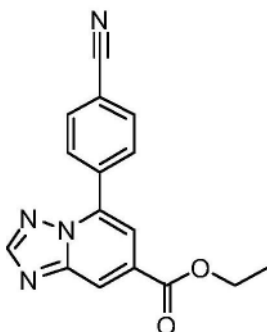
[1186] 将5-溴-6-甲基吡啶-2-甲腈 (CAS 1173897-86-3, 0.195g, 0.990mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.072g, 0.099mmol)、双(频哪醇合)二硼 (0.352g, 1.386mmol) 和乙酸钾 (0.194g, 1.979mmol) 在无水DMSO (1.979mL) 中的悬浮液脱气(真空/氮气循环),并在90℃密封管中加热4h。将混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速

色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,石油醚中0-30%EtOAc)纯化所得残余物,得到标题化合物。

[1187] MS ES<sup>+</sup>:245

[1188] 中间体22 5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯

[1189]



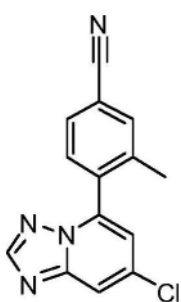
[1190] 如针对4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(中间体8)所述由5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯(中间体5,1.23g,5.45mmol)和(4-氰基苯基)硼酸(CAS126747-14-6,0.961g,6.54mmol)制备,得到标题化合物。

[1191] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.33-1.45 (m, 3H) 4.36-4.49 (m, 2H) 7.75-7.83 (m, 1H) 8.04-8.13 (m, 2H) 8.20-8.28 (m, 2H) 8.43-8.50 (m, 1H) 8.75 (s, 1H)

[1192] MS ES<sup>+</sup>:293

[1193] 中间体24 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈

[1194]

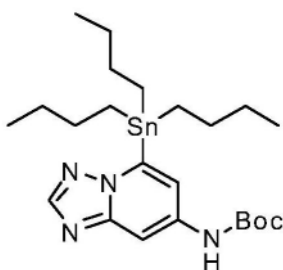


[1195] 如针对4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(中间体8)所述由5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2)和(4-氰基-2-甲基苯基)硼酸(CAS313546-18-8)制备,得到标题化合物。

[1196] MS ES<sup>+</sup>:269

[1197] 中间体25 N-[5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯

[1198]



[1199] 向N-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体17,9.0g,33.58mmol)在二噁烷(220mL)中的溶液中添加双(三丁基锡)(23.37g,40.29mmol)、LiCl(11.88g,198.0mmol)并采用N<sub>2</sub>气氛脱气10分钟,并且添加三环己基膦(0.92g,3.3mmol)、Pd<sub>2</sub>

(dba)<sub>3</sub> (1.51g, 1.65mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌15h。完成后使反应混合物冷却到室温,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并将溶剂真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,己烷中0-10%EtOAc)纯化粗化合物,得到标题化合物。

[1200] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.80-0.84 (m, 10H), 1.17-1.32 (m, 15H), 1.48-1.57 (m, 11H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.83-7.83 (m, 1H), 8.22-8.28 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)

[1201] MS ES<sup>+</sup>: 525

## [1202] 2. 实施例

[1203] 通过如所描述的程序1、2或3之一完成以下实施例1至20。在每种情况下可用硼酸酯代替硼酸。

### [1204] 程序1

[1205] 在氮气下将PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.018g, 0.025mmol) 添加到芳基卤 (0.252mmol)、适当的硼酸 (0.379mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.174g, 1.262mmol) 在二噁烷 (2mL) 和水 (0.5mL) 中的脱气悬浮液中。将反应物脱气、密封然后在140℃微波反应器中加热0.5h。将反应混合物用EtOAc和水稀释,然后通过硫酸柱过滤。使滤液通过相分离器并真空除去溶剂。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

### [1206] 程序2

[1207] 将芳基卤 (0.505mmol)、硼酸 (0.757mmol)、磷酸钾 (0.536g, 2.52mmol) 和PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.050mmol) 在二噁烷 (4mL) 和水 (1mL) 中的混合物用氮气吹扫。将反应混合物在120℃微波反应器中加热45分钟。将反应混合物真空浓缩并通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1208] 例如,根据程序2如下制备实施例8的化合物(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈):

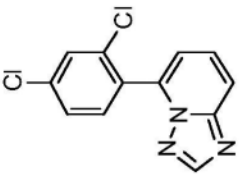
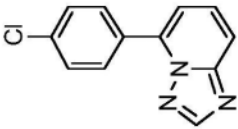
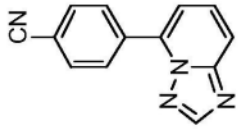
[1209] 在氮气下将PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5.53g, 7.574mmol) 添加到5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (CAS143329-58-2, 30g, 151.4mmol)、(4-氰基-2-甲基苯基)硼酸 (CAS313546-18-8), 26.82g, 166mmol) 和磷酸钾 (96.35g, 454.4mmol) 在1,4-二噁烷 (24mL) 和水 (6.00mL) 中的脱气悬浮液中。将反应物脱气、密封然后加热到90℃持续2h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空除去溶剂,得到标题粗化合物。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,己烷中0-50%EtOAc)纯化粗化合物。将所得残余物溶于最少量的热(70℃)乙醇中并在搅拌下使之冷却到室温。将晶体过滤并在真空下干燥,得到标题化合物。

[1210] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.09 (s, 3H) 7.22-7.30 (m, 1H) 7.62-7.71 (m, 1H) 7.76-7.89 (m, 2H) 7.91-8.02 (m, 2H) 8.49 (s, 1H)

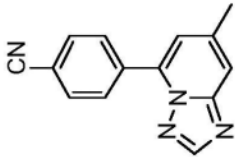
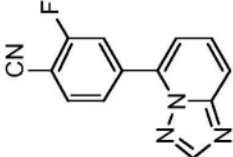
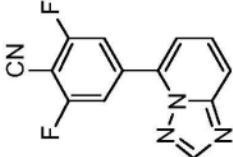
### [1211] 程序3

[1212] 在氮气下将四(三苯基膦)钯(0) (0.073g, 0.063mmol) 添加到芳基卤 (1.262mmol)、硼酸 (1.515mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.823g, 2.52mmol) 在二噁烷 (2.8mL) 和水 (1.4mL) 中的脱气悬浮液中。将反应物脱气、密封然后用热的方法加热到100℃持续6h。将反应混合物用DCM稀释并通过硅藻土垫过滤。将滤液用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1213]

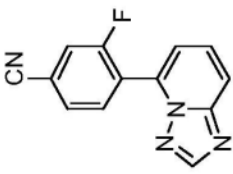
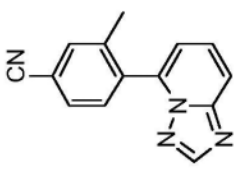
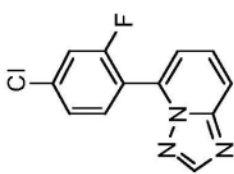
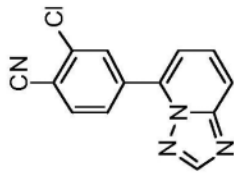
实 施 例 编 号	化 合 物 名 称	结 构	起 始 芳 基 卤	起 始 硼 酸	方 法	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
1	5-(2,4-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶		5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58-2)	(2,4-二氯苯基)硼酸 (CAS68716-47-2)	1	264	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.52 (app. s, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 7.98 - 8.04 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H)
2	5-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶		5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58-2)	(4-氯苯基)硼酸 (CAS1679-18-1)	1	230	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.64 - 7.69 (m, 2 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 7.87 - 7.93 (m, 1 H) 8.03 - 8.09 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H)
3	4-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58-2)	(4-氰基苯基)硼酸 (CAS126747-14-6)	1	221	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 1 H) 8.05 - 8.09 (m, 2 H) 8.21 - 8.26 (m, 2 H) 8.57 (s, 1 H)

[1214]

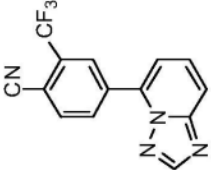
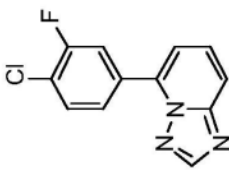
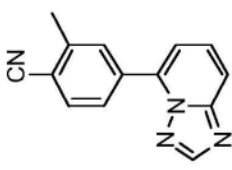
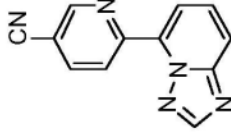
<b>4</b>	4-{7-甲基- 三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基}苄腈		5-氯-7-甲基 -[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS878259-99- 5)	(4-氧基苯基)硼酸 (CAS126747-14-6 )	1	235	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.41 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 2 H) 8.19 - 8.27 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 2.50 (obsc., 3H)
<b>5</b>	2-氟-4-{[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5- 基}苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58- 2)	(4-氧基-3-氟苯 基)硼酸 (CAS843663-18-3 )	3	239	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 7.97 - 8.03 (m, 1 H) 8.08 - 8.13 (m, 1 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 8.24 - 8.30 (m, 1 H) 8.60 (s, 1 H)
<b>6</b>	2,6-二氟-4-{[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基}苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58- 2)	2,6-二氟 -4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂环 戊硼烷-2-基)苄腈 (CAS1003298-73- 4)	2	257	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 7.81 - 7.88 (m, 1 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 2 H) 8.63 (s, 1 H)



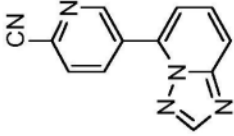
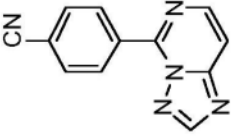
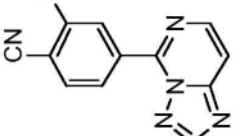
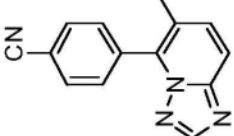
[1215]

7	3-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58-2)	(4-氟基-2-氟苯基)硼酸 (CAS1150114-77-4)	2	239	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 7.92 - 8.05 (m, 3 H) 8.12 - 8.18 (m, 1 H) 8.53 (s, 1 H)
8	3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58-2)	(4-氟基-2-甲基苯基)硼酸 (CAS313546-18-8)	2	235	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 7.62 - 7.71 (m, 1 H) 7.76 - 7.89 (m, 2 H) 7.91 - 8.02 (m, 2 H) 8.49 (s, 1 H)
9	5-(4-氟-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶		5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58-2)	(4-氟-2-氟苯基)硼酸 (CAS160591-91-3)	2	248	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.36 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 2 H) 7.92 - 8.00 (m, 1 H) 8.51 (s, 1 H)
10	2-氯-4-{[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58-2)	(3-氟-4-氟苯基)硼酸 (CAS1008415-02-8)	2	255	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.59 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 7.99 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8.20 (app. s, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.60 (s, 1 H)

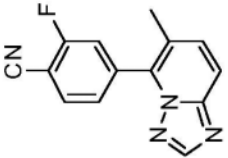
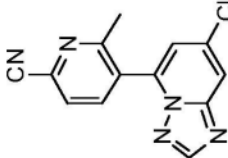
[1216]

<b>11</b>	4-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5- 基}-2-(三氟甲基) 苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58- 2)	(4-氟基-3-(三氟 甲基)苯基)硼酸 (CAS915299-32-0 )	2	289	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.59 - 7.71 (m, 1 H), 7.77 - 7.91 (m, 1 H), 7.96 - 8.07 (m, 1 H), 8.32 - 8.47 (m, 1 H), 8.49 - 8.65 (m, 2 H), 8.70 (s, 1 H)
<b>12</b>	5-(4-氟-3-氟苯 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶		5-溴-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS 143329-58-2)	(4-氟基-3-氟苯基) 硼酸 (CAS137504-86-0 )	2	248	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.51 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.73 - 7.85 (m, 2 H) 7.87 - 7.98 (m, 2 H) 8.10 - 8.21 (m, 1 H) 8.58 (s, 1 H)
<b>13</b>	2-甲基-4-{[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基}苄腈		5-溴-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 (CAS143329-58- 2)	(4-氟基-3-甲基苯 基)硼酸 (CAS856255-58-8 )	2	235	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 7.48 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.72 - 7.86 (m, 1 H) 7.87 - 8.05 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H)
<b>14</b>	6-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基} 吡啶-3-甲腈		6-溴烟腈 (CAS139585-70- 9)	5-(四甲基-1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2-基)-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶(中 间体 1)	2	222	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 2 H) 8.58 - 8.63 (m, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 9.04 - 9.10 (m, 1 H) 9.23 - 9.28 (m, 1 H)

[1217]

<b>15</b>	5-([1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基) 吡啶-2-甲腈		5-溴吡啶腈 (CAS97483-77-7)	5-(四甲基-1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2-基)-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶(中 间体 1)	2	222	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 7.58 (d, J = 6 Hz, 1 H) 7.81 - 7.91 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.10 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.68 - 8.76 (m, 1 H) 9.37 (d, J = 2 Hz, 1 H)
<b>16</b>	4-([1,2,4]三唑并 [1,5- <i>c</i> ]嘧啶-5-基) 苄腈		5-氯-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>c</i> ]嘧啶 (CAS76044-36-5)	(4-氧基苯基)硼酸 (CAS126747-14-6)	1	222	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.96 - 8.05 (m, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 2 H) 8.48 - 8.56 (m, 1 H) 8.64 - 8.74 (m, 2 H) 8.79 (s, 1 H)
<b>17</b>	2-氟-4-([1,2,4]三 唑并[1,5- <i>c</i> ]嘧啶-5- 基)苄腈		5-氯-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>c</i> ]嘧啶 (CAS76044-36-5)	(4-氧基-3-氟苯 基)硼酸 (CAS843663-18-3)	1	240	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.02 - 8.11 (m, 1 H) 8.18 - 8.27 (m, 1 H) 8.49 - 8.57 (m, 2 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H) 8.82 (s, 1 H)
<b>18</b>	4-{6-甲基- [1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基}苄腈		5-氯-6-甲基 -[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶 (中间体 3)	(4-氧基苯基)硼酸 (CAS126747-14-6)	1	235	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 7.54 - 7.68 (m, 3 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)

[1218]

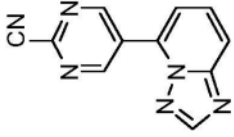
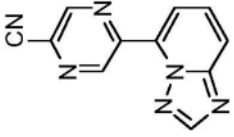
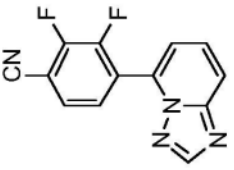
19	2-氟-4-{6-甲基- -[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基} 苯腈		5-氯-6-甲基 -[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶 (中间体 3)	(4-氟基-3-氟苯 基)硼酸 (CAS843663-18-3 )	1 253	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 7.38 - 7.49 (m, 2 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.76 - 7.81 (m, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
20	5-{7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5- 基}-6-甲基吡啶-2- 甲腈		5,7-二氯-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡 啶(中间体 2)	6-甲基-5-(四甲基 -1,3,2-二氧杂环 戊硼烷-2-基)吡啶 -2-甲腈 (中间体 22)	1 270	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.24 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.94 - 8.04 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H)

通过以下程序完成以下实施例 21 至 36:

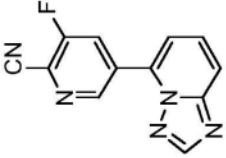
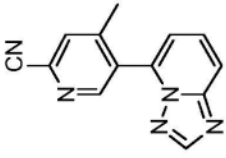
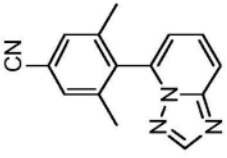
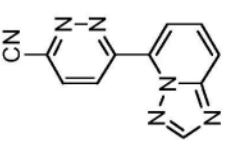
向含有 THF (1 mL) 中的 5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(中间体 4, 0.080 g, 0.196 mmol)、碘化铜(I) (1.866 mg, 9.80 μmol) 和四(三苯基膦)钨 (0) (0.011 g, 9.80 μmol) 的小瓶中添加芳基卤或杂芳基卤(0.216 mmol)。将小瓶脱气并用氮气吹扫, 密封并在微波反应器中在 120°C 下照射 20 分钟。将反应物真空浓缩并通过反相制备型 HPLC 纯化所得残余物, 用乙腈/水(含 0.1% 氨)洗脱, 得到标题化合物。

实 施 例 编	化合物名称	结构	起始芳基锡烷	起始卤化物	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
------------------	-------	----	--------	-------	-----------------------	--------------------------------

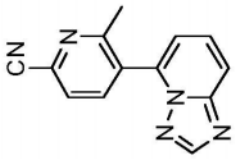
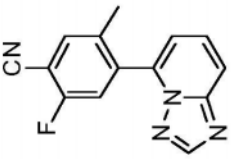
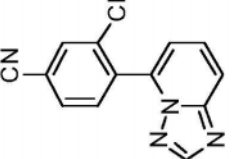
[1219]

号							
21	5-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基} 嘧啶-2-甲腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ] 吡啶(中间体4)	5-溴嘧啶-2-甲 腈 (CAS38275-57 -9)	223	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.76 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.04 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 9.70 (s, 2 H)	
22	5-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基} 吡嗪-2-甲腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ] 吡啶(中间体4)	5-溴吡嗪-2-甲 腈 (CAS221295-0 4-1)	223	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.86 - 8.00 (m, 1 H) 8.07 (d, J = 7 Hz, 1 H) 8.14 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 10.15 (s, 1 H)	
23	2,3-二氟 -4-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基} 苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ] 吡啶(中间体4)	4-溴-2,3-二氟 苄腈 (CAS126163-5 8-4)	257	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.38 - 7.56 (m, 1 H) 7.73 - 7.94 (m, 2 H) 7.96 - 8.14 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H)	

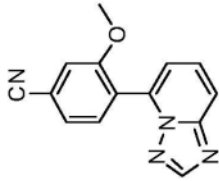
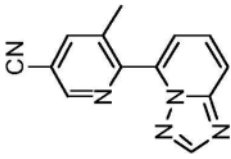
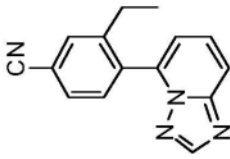
[1220]

<b>24</b>	3-氟-5- $\{[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶-5-基 $\}$ 吡啶-2-甲腈		5-(三丁基甲锡烷基)- $[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶(中间体4)	5-溴-3-氟吡啶 (CAS886373-2 8-0)	240	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.72 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 8.04 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.85 (d, J = 10 Hz, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
<b>25</b>	4-甲基-5- $\{[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶-5-基 $\}$ 吡啶-2-甲腈		5-(三丁基甲锡烷基)- $[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶(中间体4)	5-溴-4-甲基吡啶 (CAS886364-8 6-9)	236	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.39 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 1 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H)
<b>26</b>	3,5-二甲基-4- $\{[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶-5-基 $\}$ 吡啶		5-(三丁基甲锡烷基)- $[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶(中间体4)	4-溴-3,5-二甲基苄腈 (CAS75344-77 -3)	249	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ ppm 2.05 (s, 6 H) 7.20 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.63 (s, 2 H) 7.81 - 7.98 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H)
<b>27</b>	6- $\{[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶-5-基 $\}$ 哒嗪-3-甲腈		5-(三丁基甲锡烷基)- $[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶(中间体4)	6-氯哒嗪-3-甲腈(CAS 35857-89-7)	223	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.89 - 7.98 (m, 1 H) 8.10 - 8.19 (m, 2 H) 8.57 - 8.66 (m, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 9.13 - 9.23 (m, 1 H)

[1221]

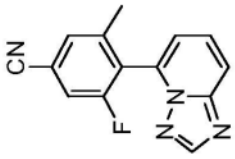
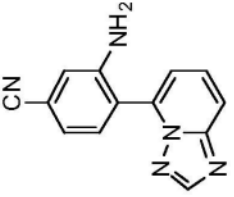
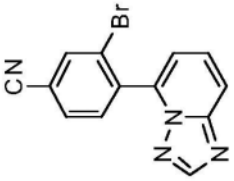
<b>28</b>	6-甲基-5- $\{[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶 -5-基 $\}$ 吡啶-2-甲腈		5-(三丁基甲锡 烷基)- $[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶(中间体 4)	5-溴-6-甲基吡 啶腈(CAS 1173897-86-3)	236	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}-d_3$ ) $\delta$ ppm 2.37 (s, 3 H) 7.12 - 7.22 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 1 H) 7.83 - 7.94 (m, 2 H) 7.97 - 8.04 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H)
<b>29</b>	2-氟-5-甲基 -4- $\{[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶-5-基 $\}$ 苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)- $[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶(中间体 4)	4-溴-2-氟-5-甲 基苄腈(CAS 916792-13-7)	253	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}-d_3$ ) $\delta$ ppm 2.11 (s, 3 H) 7.08 - 7.17 (m, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.70 - 7.84 (m, 2 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H)
<b>30</b>	3-氯-4- $\{[1,2,4]$ 三 唑并 $[1,5-a]$ 吡啶 -5-基 $\}$ 苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)- $[1,2,4]$ 三唑并 $[1,5-a]$ 吡啶(中间体 4)	4-溴-3-氯苄腈 (CAS 57418-97-0)	255	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 7.87 - 7.93 (m, 1 H) 7.97 - 8.10 (m, 2 H) 8.30 - 8.36 (m, 1 H) 8.50 (s, 1 H)

[1222]

<b>31</b>	3-甲氧基 -4-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基} 苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ] 吡啶(中间体4)	4-溴-3- 甲氧基苄腈 (CAS 120315-65-3)	251	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.78 (s, 3 H) 7.26 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.67 - 7.81 (m, 3 H) 7.93 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H)
<b>32</b>	5-甲基-6-{[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基}吡啶-3-甲腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ] 吡啶(中间体4)	(6-氯-5-甲基 吡啶-3-甲腈 (CAS 66909-33-9)	236	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 7.38 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7.81 - 7.92 (m, 1 H) 8.04 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8.44 - 8.56 (m, 2 H) 9.05 (s, 1 H)
<b>33</b>	3-乙基-4-{[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基}苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ] 吡啶(中间体4)	4-溴-3-乙基苄 腈(CAS 170230-29-2)	249	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.08 (t, J = 8 Hz, 3 H) 2.39 - 2.57 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.82 - 7.88 (m, 2 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H)

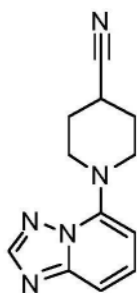


[1223]

<b>34</b>	3-氟-5-甲基 -4-{{[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基} 苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶(中间体4)	3-氟-4-碘-5-甲 基苄腈(CAS 1465326-81-1)	253	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 7.09 - 7.21 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 1 H) 8.29 (s, 1 H)
<b>35</b>	3-氨基-4-{{[1,2,4] 三唑并[1,5-a]吡啶 -5-基}苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶(中间体4)	3-氨基-4- 碘苄腈(CAS 665033-21-6)	236	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 7.00 - 7.06 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 1 H) 8.45 (s, 1 H)
<b>36</b>	3-溴-4-{{[1,2,4]三 唑并[1,5-a]吡啶 -5-基}苄腈		5-(三丁基甲锡 烷基)-[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶(中间体4)	3-溴-4- 碘苄腈(CAS 1000577-94-5)	299	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.29 (d, J = 6 Hz, 1 H) 7.72 - 7.80 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.92 - 7.98 (m, 2 H) 8.23 - 8.29 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H)

[1224] 实施例37:1-{{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌啶-4-甲腈

[1225]



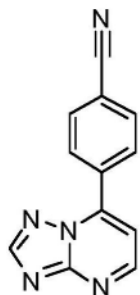
[1226] 将哌啶-4-甲腈(44.5mg, 0.404mmol)添加到5-溴[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS 143329-58-2, 0.080g, 0.404mmol)和DIPEA(0.353mL, 2.020mmol)在DMSO(1.5mL)中的溶液中。将反应混合物在150℃微波反应器中加热20分钟。通过反相制备型HPLC直接纯化粗反应混合物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1227]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DCM- $d_2$ )  $\delta$ ppm 2.07-2.31 (m, 4H) 2.92-3.09 (m, 1H) 3.36-3.52 (m, 2H) 3.60-3.76 (m, 2H) 6.39-6.50 (m, 1H) 7.36-7.48 (m, 1H) 7.49-7.61 (m, 1H) 8.31 (s, 1H)

[1228] MS  $\text{ES}^+$ : 228

[1229] 实施例38: 4- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基} 苄腈

[1230]



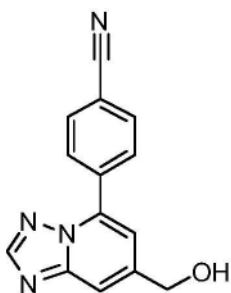
[1231] 在氮气下将1H-1,2,4-三唑-5-胺(CAS 61-82-5, 0.848g, 10.09mmol)添加到氢化钠(0.242g, 10.09mmol)在DMF(16mL)中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌10分钟。添加(E)-N-(3-氯-3-(4-氰基苯基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵高氯酸盐(中间体6, 1.61g, 5.04mmol)在DMF(16mL)中的溶液,并将混合物在100℃下加热12h,然后使之冷却到室温。通过过滤收集沉淀物,用水、EtOH和Et<sub>2</sub>O洗涤并真空干燥,得到标题化合物。

[1232]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.70-7.75 (m, 1H) 8.10-8.18 (m, 2H) 8.33-8.40 (m, 2H) 8.77 (s, 1H) 8.99-9.04 (m, 1H)

[1233] MS  $\text{ES}^+$ : 222

[1234] 实施例39: 4-[7-(羟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈

[1235]



[1236] 步骤1:

[1237] 如针对4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(中间体8)所述由5-氯-

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯(中间体5)和(4-氰基苯基)硼酸制备5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯。

[1238]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.33-1.45 (m, 3H) 4.36-4.49 (m, 2H) 7.75-7.83 (m, 1H) 8.04-8.13 (m, 2H) 8.20-8.28 (m, 2H) 8.43-8.50 (m, 1H) 8.75 (s, 1H)

[1239] MS  $\text{ES}^+$ : 293

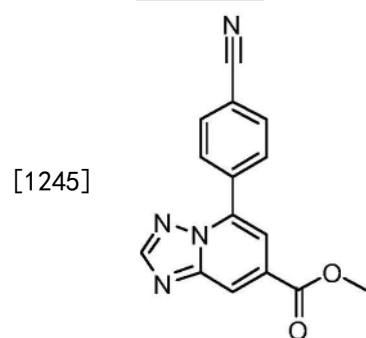
[1240] 步骤2:

[1241] 向在氮气下冷却到0℃的5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯(0.063g, 0.216mmol)在无水THF (2mL)中的悬浮液中滴加硼氢化锂溶液(在THF中2M, 0.1mL, 0.200mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,然后在室温下搅拌2h。添加更多的硼氢化锂溶液(在THF中2M, 0.1mL, 0.200mmol)并将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水淬灭,用EtOAc萃取两次,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1242]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 4.73 (s, 2H) 7.30 (s, 1H) 7.69-7.74 (m, 1H) 7.80-7.87 (m, 2H) 8.06-8.15 (m, 2H) 8.32 (s, 1H)

[1243] MS  $\text{ES}^+$ : 251

[1244] 实施例40: 5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

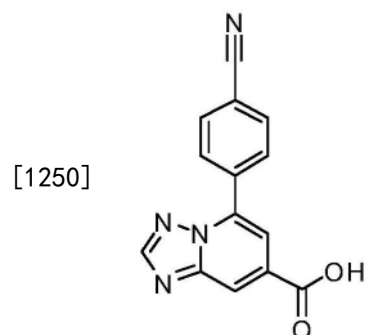


[1246] 如针对4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(中间体8)所述由5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(中间体7, 8.48g, 40.1mmol)和(4-氰基苯基)硼酸(CAS126747-14-6, 7.07g, 48.1mmol)制备,得到标题化合物。

[1247]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.97 (s, 3H) 7.76-7.82 (m, 1H) 8.05-8.12 (m, 2H) 8.20-8.28 (m, 2H) 8.44-8.50 (m, 1H) 8.75 (s, 1H)

[1248] MS  $\text{ES}^+$ : 279

[1249] 实施例41: 5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸



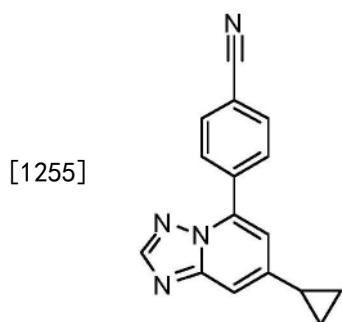
[1251] 将5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(实施例40, 3.8g,

13.66mmol)、2M的LiOH水溶液(50mL,100mmol)、THF(75mL)和MeOH(75mL)的混合物在室温下搅拌20h。真空除去有机溶剂,并将所得水性悬浮液用水和EtOAc稀释。将悬浮液过滤并分离各相。将水相用EtOAc洗涤,然后用2M HCl酸化至pH约2。然后用EtOAc(x2)萃取水相,并将这些萃取物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、合并且真空浓缩,得到标题化合物。

[1252]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.65-4.05(obsc.,1H) 7.78(s,1H) 8.01(d,J=8Hz,2H) 8.18(d,J=8Hz,2H) 8.22(s,1H) 8.57(s,1H)。

[1253] MS  $\text{ES}^+$ :265

[1254] 实施例42:4-{7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈



[1256] 向微波小瓶中装入4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体8,75mg,0.294mmol)、环丙基硼酸(CAS 411235-57-9,76mg,0.883mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21.55mg,0.029mmol)和碳酸钾(122mg,0.883mmol)。将小瓶密封、抽空并用 $\text{N}_2$ 回填两次。添加二噁烷(0.8mL)和水(0.15mL)并用热的方法将反应物加热到100℃过夜。将反应物倒入水里并用DCM萃取。收集有机相,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物。通过反相制备型HPLC进一步纯化残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1257]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DCM- $d_2$ )  $\delta$ ppm 0.88-1.02(m,2H) 1.15-1.29(m,2H) 2.05-2.19(m,1H) 6.98(s,1H) 7.56(s,1H) 7.79-7.88(m,2H) 8.02-8.13(m,2H) 8.34(s,1H)

[1258] MS  $\text{ES}^+$ :261

[1259] 通过下述程序之一完成以下实施例43至71。

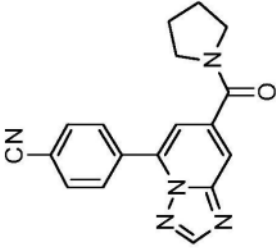
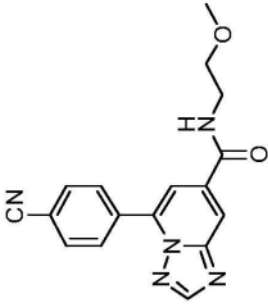
[1260] 程序1:

[1261] 将5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(实施例41,0.0488g,0.184mmol)、HATU(0.105g,0.277mmol)和N-甲基吗啉(0.03mL,0.277mmol)在NMP(1.25mL)中的混合物在室温下搅拌15分钟。添加胺(0.369mmol)并将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应用DMSO(0.4mL)稀释并通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。

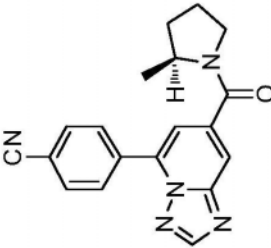
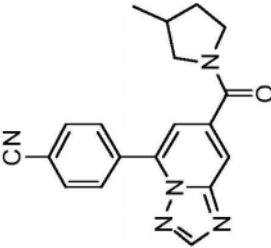
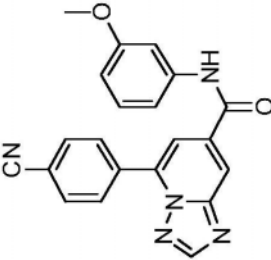
[1262] 程序2:

[1263] 将5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(实施例41,0.1g,0.38mmol)、HATU(173mg,0.45mmol)和DIPEA(0.117g,0.90mmol)在无水DMF(3mL)中的混合物添加到DMF(0.8mL)中的胺(0.42mmol)中,并在室温下摇动2小时。用水(4mL)稀释并过滤所得沉淀物得到标题化合物。

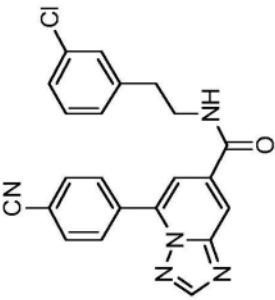
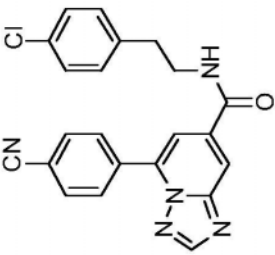
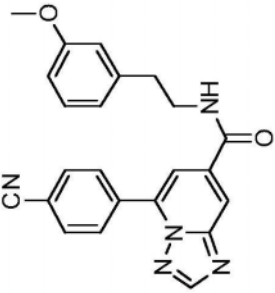
[1264]

实 施 例 编 号	化 合 物 名 称	结 构	起 始 胺	方 法	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
43	4-[7-(吡咯烷-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈		吡咯烷(CAS 123-75-1)	1	318	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.79 - 1.97 (m, 4 H) 3.17 (s, 2 H) 3.46 - 3.55 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 8.02 - 8.12 (m, 3 H) 8.20 - 8.31 (m, 2 H) 8.65 (s, 1 H)
44	5-(4-氰基苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		2-甲氧基-乙 胺(CAS 109-85-3)	1	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.26 - 3.36 (m, 7 H) 7.82 - 7.87 (m, 1 H) 8.06 - 8.13 (m, 2 H) 8.24 - 8.31 (m, 2 H) 8.37 - 8.42 (m, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H)

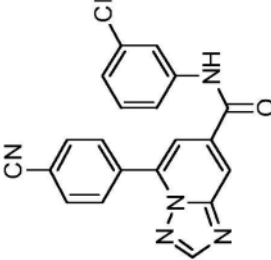
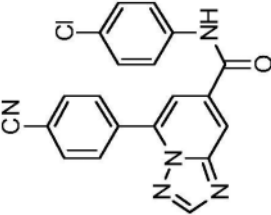
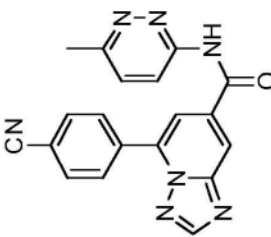
[1265]

<b>45</b>	4-{7-[(2 <i>S</i> )-2-甲基吡咯烷-1-羧基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苯腈		( <i>S</i> )-2-甲基-吡咯烷 4-甲基-苯磺酸酯 (CAS 1212353-38-2)	1	332	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.27 - 1.35 (m, 3 H) 1.54 - 1.65 (m, 1 H) 1.68 - 1.80 (m, 1 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.05 - 2.17 (m, 1 H) 3.40 - 3.65 (m, 2 H) 4.05 - 4.26 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 8.02 - 8.11 (m, 3 H) 8.21 - 8.31 (m, 2 H) 8.64 (s, 1 H)
<b>46</b>	4-[7-(3-甲基吡咯烷-1-羧基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苯腈		3-甲基-吡咯烷(CAS 34375-89-8)	1	332	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.93 - 1.13 (m, 3 H) 1.44 - 1.61 (m, 1 H) 1.94 - 2.12 (m, 1 H) 2.18 - 2.38 (m, 1 H) 3.01 - 3.20 (m, 1 H) 3.44 - 3.76 (m, 3 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 8.03 - 8.13 (m, 3 H) 8.22 - 8.30 (m, 2 H) 8.65 (s, 1 H)
<b>47</b>	5-(4-氟苯基)- <i>N</i> -(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		3-甲氧基-苯胺(CAS 536-90-3)	2	370	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.74 (s, 3 H) 6.72 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H) 7.25-7.30 (m, 1 H) 7.37 - 7.39 (m, 1 H) 7.46 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 8.08 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H) 8.27 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H) 8.54 (s, 1H) 8.70 (s, 1 H) 10.57 (br s, 1 H)

[1266]

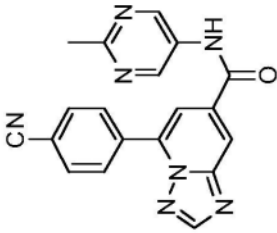
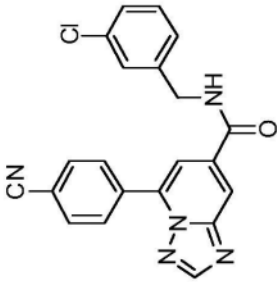
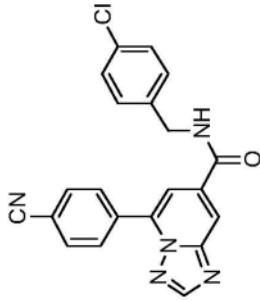
<b>48</b>	<i>N</i> -[2-(3-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		2-(3-氯苯基) 乙-1-胺(CAS 13078-79-0)	2	402	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.85-2.90 (m, 2 H) 3.52-3.58 (m, 2 H) 7.30 - 7.19 (m, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 8.06 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 9.00 (br. s, 1 H)
<b>49</b>	<i>N</i> -[2-(4-氯苯基)乙基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		2-(4-氯苯基) 乙-1-胺(CAS 156-41-2)	2	402	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.84-2.88 (m, 2 H), 3.50-3.56 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 4 H), 7.75 (s, 1 H) 8.06 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 8.30(s, 1 H), 8.65 (s, 1 H) 9.00 (br. s, 1 H)
<b>50</b>	5-(4-氰基苯基)- <i>N</i> -[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		2-(3-甲氧基-苯基)乙-1-胺 (CAS 2039-67-0)	2	398	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.77 - 2.89 (m, 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 6.68 - 6.88 (m, 3 H) 7.12 - 7.26 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.07 (d, <i>J</i> = 8.26 Hz, 2 H) 8.22 (d, <i>J</i> = 8.26 Hz, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 8.61 - 8.69 (m, 1 H) 9.01 (br. s., 1 H)

[1267]

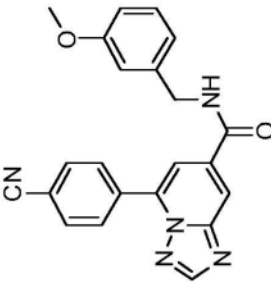
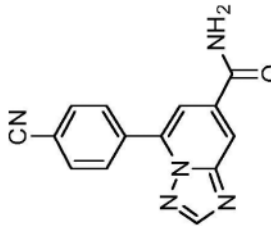
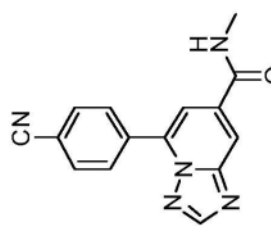
<b>51</b>	<i>N</i> -(3-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		3-氯苯胺 (CAS 108-42-9)	2	374	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.19 - 7.22 (m, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H) 8.08 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.54 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H) 10.74 (br s, 1 H)
<b>52</b>	<i>N</i> -(4-氯苯基)-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		4-氯苯胺 (CAS 106-47-8)	2	374	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.42-7.45 (m, 2 H) 7.82 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.08 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.26 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 10.71 (br. s, 1 H)
<b>53</b>	5-(4-氰基苯基)- <i>N</i> -(6-甲基哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		6-甲基-哒嗪-3-胺(CAS 18591-82-7)	2	356	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 7.64 - 7.67 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.08 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.32 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.58 - 8.59 (m, 2 H) 8.71 (s, 1 H) 11.87 (br. s, 1 H)



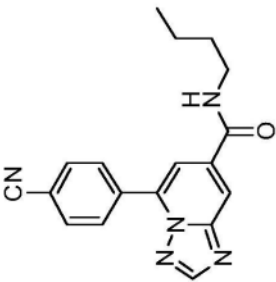
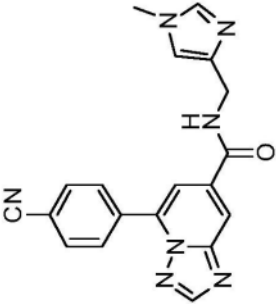
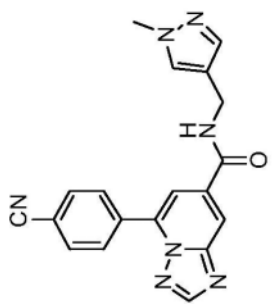
[1268]

<b>54</b>	5-(4-氰基苯基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		2-甲基-嘧啶-5-胺(CAS 39889-94-6)	2	356	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.59 (s, 3 H) 7.90 (s, 1 H) 8.08 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8.26 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.56 - 8.57 (m, 2 H) 8.72 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 10.91 (s, 1 H)
<b>55</b>	N-[(3-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		(3-氯-苯基)甲胺(CAS 4152-90-3)	2	388	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4.53 (d, J = 5.97 Hz, 2 H) 7.23 - 7.45 (m, 4 H) 7.85 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 8.26 Hz, 2 H), 8.24 (d, J = 8.26 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.46 - 9.59 (m, 1 H)
<b>56</b>	N-[(4-氯苯基)甲基]-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		(4-氯-苯基)甲胺(CAS 104-86-9)	2	388	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4.51 (d, J = 6 Hz, 2 H) 7.37 (app. s, 4 H) 7.83 (s, 1 H) 8.07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 9.50 (br. s, 1 H)

[1269]

57	5-(4-氰基苯基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		(3-甲氧基-苯基)甲胺 (CAS 5071-96-5)	2	384	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.71 (s, 3 H) 4.50 (d, J = 6 Hz, 2 H) 6.81 (d, J = 9 Hz, 1 H) 6.91 (d, J = 7 Hz, 2 H) 7.23 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.24 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
58	5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		氯化铵 (CAS 12125-02-9)	2	264	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.74 - 7.92 (m, 2 H), 8.06 (d, J = 8.26 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 8.26 Hz, 2 H), 8.38 (br. s., 2 H), 8.65 (s, 1 H)
59	5-(4-氰基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		甲胺(CAS 74-89-5)	2	278	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.83 (d, J = 4 Hz, 3 H) 7.79 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.90 (br s, 1 H)

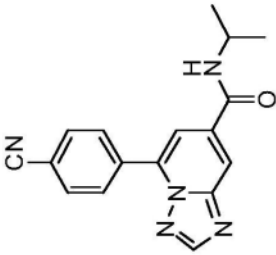
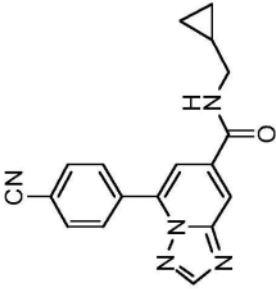
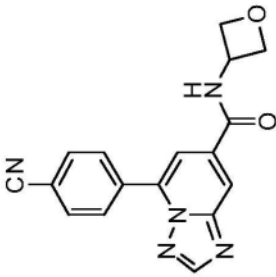
[1270]

<b>60</b>	N-丁基-5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-d]吡啶-7-甲酰胺		丁-1-胺(CAS 109-73-9)	2	320	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.88 (m, 3 H) 1.29 - 1.39 (m, 2 H) 1.48 - 1.55 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.87 (br. s, 1 H)
<b>61</b>	5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-d]吡啶-7-甲酰胺		(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)甲 胺(CAS 486414-83-9)	2	358	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 4.36 (d, J = 6 Hz, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 7.01 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8.24 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.36 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 9.30 (br. s, 1 H)
<b>62</b>	5-(4-氰基苯基)-N-[(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-d]吡啶-7-甲酰胺		(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲 胺(CAS 400877-05-6)	2	358	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.76 (s, 3 H) 4.34 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 9.25 (br s, 1 H)

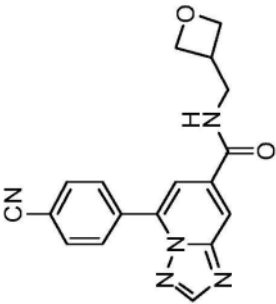
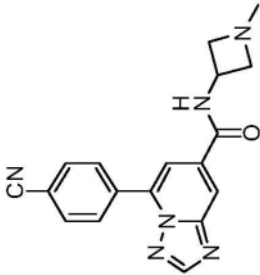
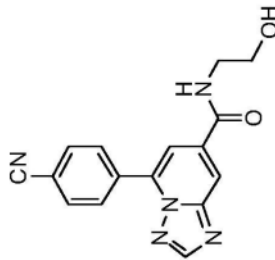
[1271]

<b>63</b>	3-([5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯		3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS 325775-44-8)	2	433	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 2.75 (br. s, 1 H) 3.48-3.52 (m, 2 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 3.84 - 3.92 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 8.07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 9.03 (br s, 1 H)
<b>64</b>	5-(4-氰基苯基)-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		2-(吗啉-4-基)乙-1-胺(CAS 2038-03-1)	2	377	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.47 - 2.48 (m, 2 H) 3.25 - 3.35 (m, 6 H) 3.50 - 3.56 (m, 2 H) 4.78 - 4.82 (m, 2 H) 7.78 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8.07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.22 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.34(d, J = 2 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.86 - 8.90 (m, 1 H)
<b>65</b>	5-(4-氰基苯基)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		2-(4-甲基--哌嗪-1-基)乙-1-胺(CAS 934-98-5)	2	390	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.07 - 1.25 (m, 4 H) 1.43 - 1.50 (m, 2 H) 1.62 - 1.66 (m, 2 H) 1.73 - 1.81 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.68 - 2.71 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.33 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.85 - 8.87 (m, 1 H)

[1272]

<b>66</b>	5-(4-氰基苯基)-N-(丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		丙-2-胺(CAS 75-31-0)	2	306	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.19 (m, 6 H) 4.06 - 4.18 (m, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.64 - 8.68 (m, 1 H)
<b>67</b>	5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		环丙基甲胺 (CAS 2516-47-4)	2	318	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.11 - 0.28 (m, 2 H) 0.36 - 0.50 (m, 2 H) 0.96 - 1.13 (m, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 7.75 - 7.83 (m, 1 H) 8.06 (d, J = 8.72 Hz, 2 H) 8.18 - 8.29 (m, 2 H) 8.31 - 8.42 (m, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.98 - 9.11 (m, 1 H)
<b>68</b>	5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酰胺		氧杂环丁烷-3-胺(CAS 21635-88-1)	2	320	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4.58 - 4.62 (m, 2 H) 4.77 - 4.82 (m, 2 H) 5.01 - 5.08 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.53 (d, J = 6 Hz, 1 H)

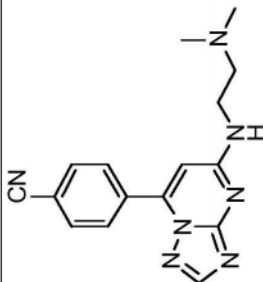
[1273]

<b>69</b>	5-(4-氰基苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		氧杂环丁烷-3-基甲基 (CAS 6246-05-5)	2	334	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.59 (m, 2 H) 4.32 - 4.36 (m, 2 H) 4.60 - 4.65 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 8.07 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 9.00 - 9.06 (m, 1 H)
<b>70</b>	5-(4-氰基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		1-甲基-氮杂环丁烷-3-基 (CAS 959957-92-7)	2	333	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.98 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H) 3.57 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H) 4.42-4.49 (m, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.07 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 9.20 - 9.22 (m, 1 H)
<b>71</b>	5-(4-氰基苯基)-N-(2-羟乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲酰胺		2-氨基-乙-1-醇 (CAS 141-43-5)	2	308	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 2 H) 4.79 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.06 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.24 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.92 - 8.95 (m, 1 H)

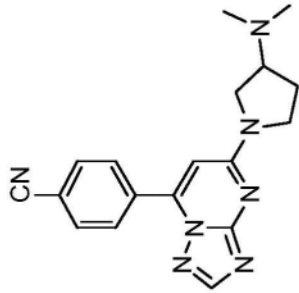
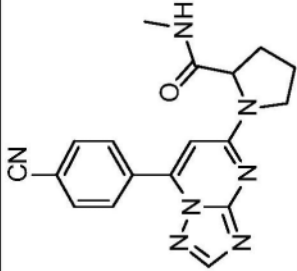
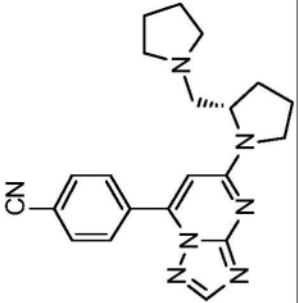
通过下述程序完成以下实施例 72 至 99。

[1274]

在氮气下将胺(0.548 mmol)添加到 4-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)苄腈(中间体 **9**, 0.1 g, 0.274 mmol) 在 EtOH (1 mL) 中的搅拌悬浮液中。将反应物加热到 150°C 持续 30 分钟。将反应混合物浓缩, 用水(20 mL)稀释并用 DCM (x 3) 萃取。合并有机相并浓缩。将粗产物装载到阳离子交换柱上面, 用 MeOH 洗涤所述阳离子交换柱, 然后用 2M 甲醇性氨洗脱产物。真空浓缩接着通过碱性二氧化硅上的色谱法纯化(用 EtOAc 中的 0-10% MeOH 洗脱)得到标题化合物。

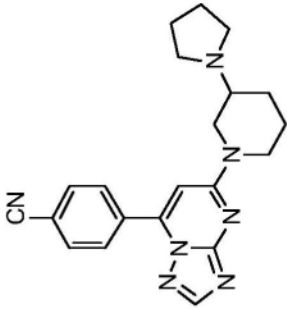
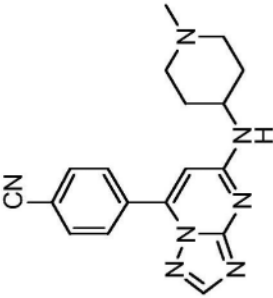
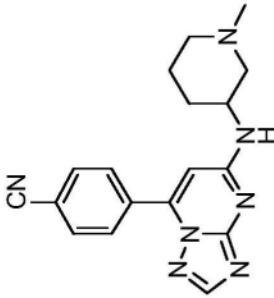
实施例 编号	化合物名称	结构	起始胺	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
72	4-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)苄腈		<i>N,N</i> -二甲基 乙烷-1,2-二 胺(CAS <b>108-00-9</b> )	308	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.21 (s, 6 H) 2.43 - 2.50 (m, 2 H) 3.45 - 3.55 (m, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 2 H) 8.11 - 8.19 (m, 3 H)

[1275]

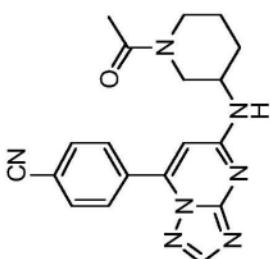
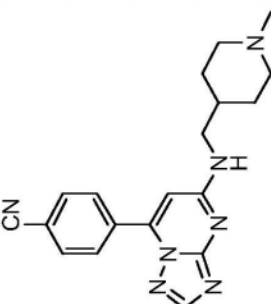
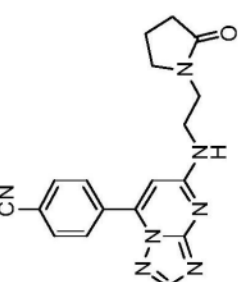
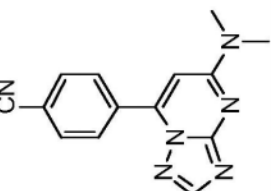
73	4-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		<i>N,N</i> -二甲基吡咯烷-3-胺 (CAS <b>69478-75-7</b> )	334	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.74 - 1.98 (m, 1 H) 2.23 (s, 6 H) 2.49 - 2.55 (m, 2H) 2.75 - 2.90 (m, 1 H) 3.45 - 3.62 (m, 1 H) 3.77 - 3.95 (m, 2 H) 6.78 - 6.93 (m, 1 H) 8.04 - 8.12 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.24 - 8.32 (m, 2 H)
74	1-[7-(4-氟基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-5-基]- <i>N</i> -甲基吡咯烷-2-甲酰胺		<i>N</i> -甲基吡咯烷-2-甲酰胺 (CAS <b>137693-34-6</b> )	348	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.91 - 2.08 (m, 4 H) 2.57 - 2.63 (m, 3 H) 3.56 - 3.71 (m, 1 H) 3.74 - 3.87 (m, 1 H) 4.58 - 4.66 (m, 1 H) 6.91 (br. s., 1 H) 7.86 - 7.98 (m, 1 H) 8.05 - 8.14 (m, 2 H) 8.20 - 8.31 (m, 3 H)
75	4-{5-[(2 <i>S</i> )-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		(2 <i>S</i> )-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷(CAS <b>51207-66-0</b> )	374	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.60 - 1.75 (m, 4 H) 1.91 - 2.15 (m, 4 H) 2.53 - 2.69 (m, 6 H) 3.45 - 3.73 (m, 2 H) 4.27 - 4.55 (m, 1H) 6.74 - 6.91 (m, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 2 H) 8.17 - 8.30 (m, 3 H)



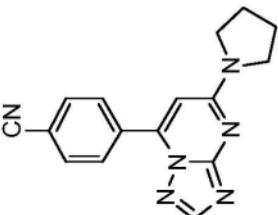
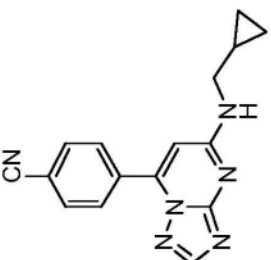
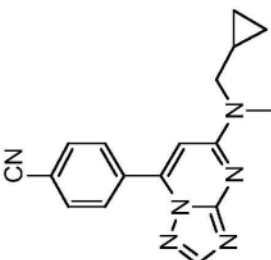
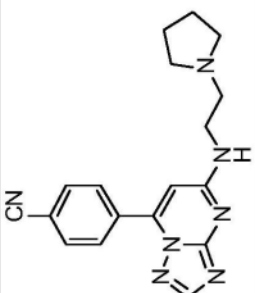
[1276]

76	4-{5-[3-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		3-(吡咯烷-1-基)哌啶 (CAS 144243-28-7)	374	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.41 - 1.60 (m, 2 H) 1.62 - 1.72 (m, 4 H) 1.74 - 1.82 (m, 1 H) 1.92 - 2.05 (m, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.56 - 2.70 (m, 4 H) 3.12 - 3.26 (m, 2 H) 4.16 - 4.60 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 8.03 - 8.13 (m, 2 H) 8.18 - 8.29 (m, 3 H)
77	4-{5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		1-甲基哌啶 -4-胺(CAS 41838-46-4)	334	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.44 - 1.59 (m, 2 H) 1.94 (d, J = 11 Hz, 2 H) 1.99 - 2.13 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.70 - 2.81 (m, 2 H) 3.81 - 3.96 (m, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 1 H) 8.01 - 8.20 (m, 5 H)
78	4-{5-[(1-甲基哌啶-3-基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		1-甲基哌啶 -3-胺(CAS 42389-57-1)	334	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.30 - 1.45 (m, 1 H) 1.50 - 1.64 (m, 1 H) 1.68 - 1.86 (m, 2 H) 1.94 - 2.15 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.40 - 2.50 (m, 1 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 4.06 - 4.20 (m, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.03 - 8.19 (m, 5 H)

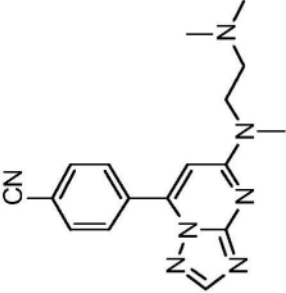
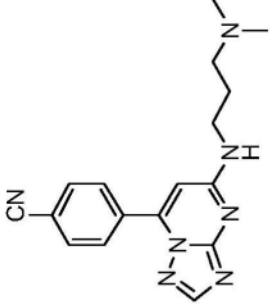
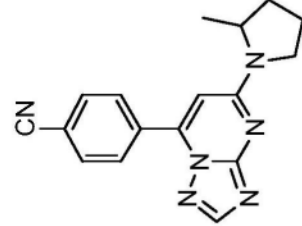
[1277]

79	4-{5-[(1-乙酰哌啶-3-基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		1-(3-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮 (CAS 1018680-22-2)	362	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.41 - 1.86 (m, 3 H) 1.92 - 2.09 (m, 4 H) 2.83 - 3.00 (m, 1 H) 3.56 - 3.89 (m, 2 H) 3.94 - 4.23 (m, 2 H) 6.63 - 6.80 (m, 1 H) 7.87 - 8.25 (m, 6 H)
80	4-(5-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)苄腈		(1-甲基哌啶-4-基)甲胺 (CAS 7149-42-0)	348	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.12 - 1.35 (m, 3 H) 1.50 - 1.91 (m, 5 H) 2.15 (s, 3 H) 2.69 - 2.83 (m, 3 H) 6.66 (s, 1 H) 7.95 - 8.20 (m, 6 H)
81	4-(5-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)苄腈		1-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮 (CAS 24935-08-8)	348	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 3.39 - 3.50 (m, 4 H) 3.52 - 3.64 (m, 2 H) 6.64 (br. s., 1 H) 7.95 - 8.25 (m, 6 H)
82	4-[5-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基]苄腈		二甲胺(CAS 124-40-3)	265	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.31 (s, 6 H) 7.00 (s, 1 H) 8.04 - 8.13 (m, 2 H) 8.18 - 8.31 (m, 3 H)

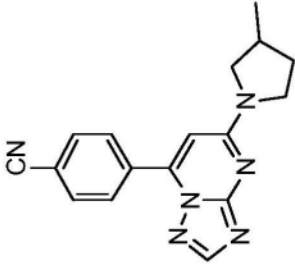
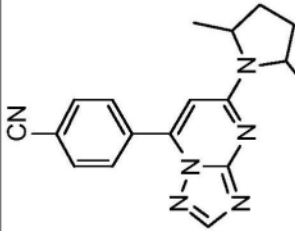
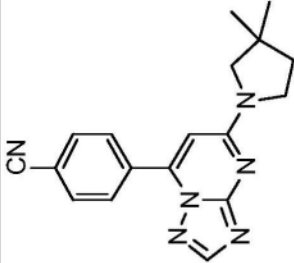
[1278]

<b>83</b>	4-[5-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄腈		吡咯烷(CAS 123-75-1)	291	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.89 - 2.11 (m, 4 H) 3.54 - 3.68 (m, 4 H) 6.82 (s, 1 H) 8.04 - 8.13 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 - 8.31 (m, 2 H)
<b>84</b>	4-{5-[(环丙基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈		环丙基胺 (CAS 2516-47-4)	291	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.23 - 0.32 (m, 2 H) 0.46 - 0.55 (m, 2 H) 1.04 - 1.17 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 8.00 - 8.19 (m, 6 H)
<b>85</b>	4-{5-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈		(环丙基甲基)(甲基)胺 (CAS 18977-45-2)	305	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.29 - 0.39 (m, 2 H) 0.44 - 0.54 (m, 2 H) 1.04 - 1.21 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.54 - 3.64 (m, 2 H) 7.01 (br. s, 1 H) 8.03 - 8.11 (m, 2 H) 8.17 - 8.30 (m, 3 H)
<b>86</b>	4-(5-{[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈		2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺 (CAS 7154-73-6)	334	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.66 - 1.79 (m, 4 H) 2.55 - 2.62 (m, 4 H) 2.67 - 2.77 (m, 2 H) 3.51 - 3.64 (m, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.90 - 8.20 (m, 6 H)

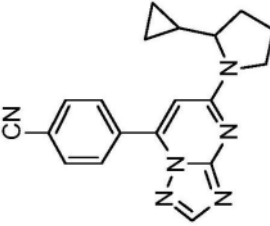
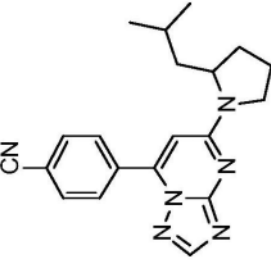
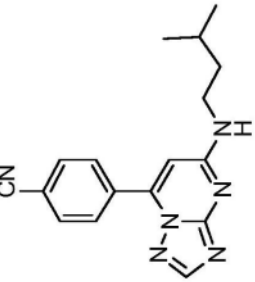
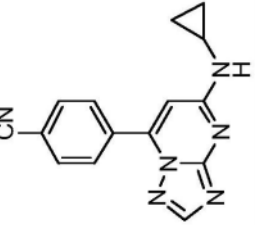
[1279]

87	4-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基氨基)}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)苄腈		[2-(二甲基氨基)乙基](甲基氨基)胺(CAS 4543-96-8)	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.23 (s, 6 H) 2.51 - 2.56 (obsc., 2 H) 3.21 (s, 3 H) 3.76 - 3.85 (m, 2 H) 6.91 - 7.06 (m, 1 H) 8.03 - 8.14 (m, 2 H) 8.15 - 8.33 (m, 3 H)
88	4-(5-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)苄腈		(3-氨基丙基)二甲胺(CAS 109-55-7)	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.69 - 1.81 (m, 2 H) 2.20 (s, 6 H) 2.32 - 2.41 (m, 2 H) 3.38 - 3.48 (m, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 7.95 - 8.23 (m, 6 H)
89	4-[5-(2-甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基]苄腈		2-甲基吡咯烷(CAS 765-38-8)	305	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.15 - 1.33 (m, 3 H) 1.68 - 1.81 (m, 1 H) 1.95 - 2.17 (m, 3 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 4.33 - 4.46 (m, 1 H) 6.80 (br. s., 1 H) 8.05 - 8.12 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H) 8.23 - 8.31 (m, 2 H)

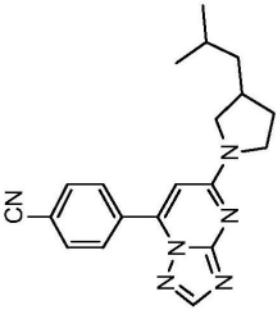
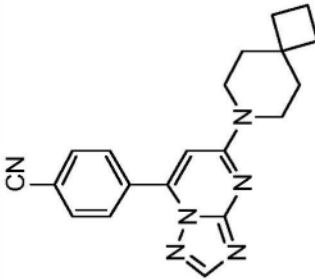
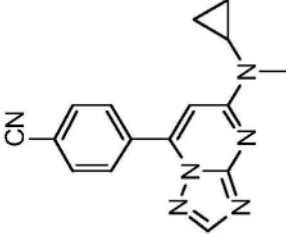
[1280]

<b>90</b>	4-[5-(3-甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基]苄腈		3-甲基吡咯烷(CAS 34375-89-8)	305	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.06 - 1.14 (m, 3 H) 1.55 - 1.74 (m, 1 H) 2.07 - 2.22 (m, 1 H) 2.30 - 2.46 (m, 1 H) 3.07 - 3.20 (m, 1 H) 3.48 - 3.62 (m, 1 H) 3.70 - 3.88 (m, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 8.04 - 8.12 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.24 - 8.32 (m, 2 H)
<b>91</b>	4-[5-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基]苄腈		2,5-二甲基吡咯烷(CAS 3378-71-0)	319	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.28 - 1.41 (m, 6 H) 1.72 - 1.86 (m, 2 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 4.24 - 4.37 (m, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 8.03 - 8.11 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.22 - 8.28 (m, 2 H)
<b>92</b>	4-[5-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基]苄腈		3,3-二甲基吡咯烷(CAS 3437-30-7)	319	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.13 (s, 6 H) 1.75 - 1.90 (m, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 3.65 - 3.74 (m, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 8.04 - 8.13 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.24 - 8.33 (m, 2 H)

[1281]

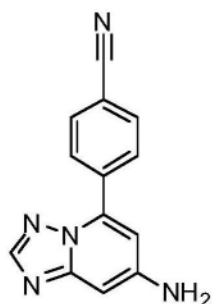
<b>93</b>	4-[5-(2-环丙基吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基]苄腈		2-环丙基吡咯烷(CAS 383127-81-2)	331	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.17 - 0.90 (m, 4 H) 0.99 - 1.17 (m, 1 H) 1.76 - 2.24 (m, 4 H) 3.44 - 3.80 (m, 2 H) 4.03 - 4.21 (m, 1 H) 6.74 - 7.01 (m, 1 H) 8.05 - 8.13 (m, 2 H) 8.17 - 8.29 (m, 3 H)
<b>94</b>	4-{5-[2-(2-甲基丙基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		2-(2-甲基丙基)吡咯烷(CAS 124602-03-5)	347	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.87 - 1.08 (m, 6 H) 1.18 - 1.51 (m, 1 H) 1.61 - 2.15 (m, 6 H) 3.44 - 3.73 (m, 2 H) 4.15 - 4.47 (m, 1 H) 6.52 - 6.82 (m, 1 H) 8.03 - 8.13 (m, 2 H) 8.15 - 8.30 (m, 3 H)
<b>95</b>	4-{5-[(3-甲基丁基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		3-甲基丁-1-胺(CAS 107-85-7)	307	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.86 - 0.99 (m, 6 H) 1.44 - 1.56 (m, 2 H) 1.62 - 1.78 (m, 1 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.02 - 8.20 (m, 5 H)
<b>96</b>	4-[5-(环丙基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基]苄腈		环丙胺(CAS 765-30-0)	277	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.47 - 0.61 (m, 2 H) 0.77 - 0.87 (m, 2 H) 2.77 - 2.94 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 8.02 - 8.25 (m, 6 H)

[1282]

97	4-{5-[3-(2-甲基丙基)吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈		3-(2-甲基丙基)吡咯烷-1-基) (CAS 959238-03-0)	347	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.87 - 0.99 (m, 6 H) 1.28 - 1.39 (m, 2 H) 1.52 - 1.74 (m, 2 H) 2.07 - 2.23 (m, 1 H) 2.26 - 2.45 (m, 1 H) 3.03 - 3.16 (m, 1 H) 3.42 - 3.58 (m, 1 H) 3.69 - 3.91 (m, 2 H) 6.77 - 6.87 (m, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H) 8.22 - 8.31 (m, 2 H)
98	4-(5-{7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈		7-氮杂螺[3.5]壬烷 (CAS 766-34-7)	345	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.57 - 1.66 (m, 4 H) 1.76 - 1.85 (m, 4 H) 1.85 - 1.97 (m, 2 H) 3.66 - 3.80 (m, 4 H) 7.17 (s, 1 H) 8.03 - 8.11 (m, 2 H) 8.17 - 8.29 (m, 3 H)
99	4-{5-[环丙基(甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈		N-甲基环丙胺(CAS 5163-20-2)	291	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.76 - 0.89 (m, 2 H) 0.97 - 1.06 (m, 2 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 8.02 - 8.15 (m, 2 H) 8.18 - 8.32 (m, 3 H)

[1283] 实施例100:4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

[1284]



[1285] 用DPPA(0.391mL,1.817mmol)处理5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(实施例41,0.40g,1.514mmol)和TEA(0.422mL,3.03mmol)在无水THF(10mL)中的悬浮液。将反应混合物在室温和氮气下搅拌4天。添加水(0.082mL,4.54mmol)并将反应混合物在密封管中在80℃下加热2h,然后在100℃下加热12h。将反应混合物用盐水稀释并用EtOAc萃取三次。将合并的有机物用水洗涤,干燥(相分离器)并蒸发至干。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。

[1286]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 6.23 (s, 2H) 6.59-6.65 (m, 1H) 6.77-6.83 (m, 1H) 7.98-8.06 (m, 2H) 8.07-8.15 (m, 3H)

[1287] MS  $\text{ES}^+$ : 236

[1288] 通过下述程序之一完成以下实施例101至145。

[1289] 程序1:

[1290] 在氮气下将伯胺(2.65mmol)和TEA(0.369mL,2.65mmol)添加到芳基卤(0.530mmol)在NMP(2mL)中的搅拌悬浮液中。将反应物加热到180℃持续2h。将反应混合物在水中稀释,萃取到DCM里,使用相分离器分离并干燥,并且进行真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-40%EtOAc)纯化粗物质,得到标题化合物。

[1291] 程序2:

[1292] 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01g,9.82 $\mu\text{mol}$ )、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.128g,0.393mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.010g,0.020mmol)、芳基卤(0.196mmol)和胺(0.393mmol)在二噁烷(1mL)中的悬浮液在微波中在110℃下加热1h,然后在回流下加热16h。将反应物倒入水里并用DCM萃取。收集有机相,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到标题化合物。

[1293] 程序3:

[1294] 将芳基卤(0.294mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.005g,0.024mmol)、[1,1'-联萘]-2-基二叔丁基膦(0.011g,0.029mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.192g,0.589mmol)和乙醇(0.441mmol)在甲苯(1.5mL)中的悬浮液脱气并用 $\text{N}_2$ 回填两次。将反应物加热到80℃持续4h。将反应混合物倒入水里并用DCM萃取。收集有机相,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物。通过反相制备型HPLC将所得残余物进一步纯化,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

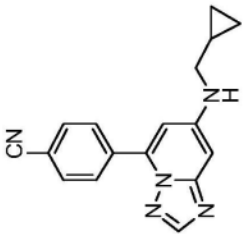
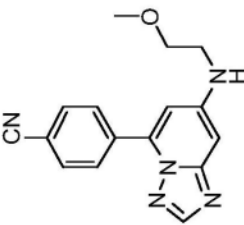
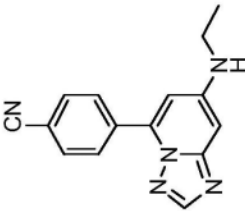
[1295] 程序4:

[1296] 向微波小瓶中装入芳基卤(0.393mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.009g,0.020mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.036g,0.039mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.384g,1.178mmol)和甲酰胺(0.471mmol)。将小瓶密封,然后脱气并用 $\text{N}_2$ 回填三次。添加二噁烷

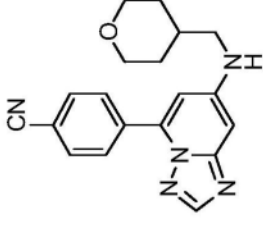
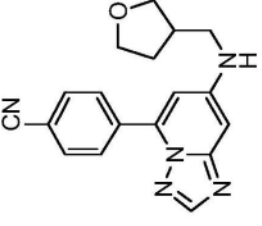


(2mL) 并将反应物在微波中在120℃下加热30分钟。将反应物用EtOAc稀释并用水洗涤两次。收集有机相,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,石油醚中0-100% EtOAc)纯化所得残余物。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100% EtOAc)进一步纯化所得残余物。

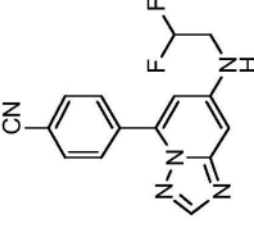
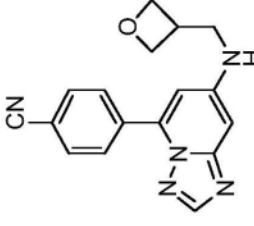
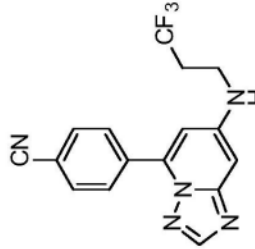
[1297]

实施 例编 号	化合物名称	结构	起始芳基卤	起始胺/醇或 酰胺	方 法	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
101	4-{7-[(环丙基甲基) 氨基]-[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄 腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 8)	环丙基甲胺 (CAS 2516-47-4)	1	290	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.26 (s, 2 H) 0.49 - 0.56 (m, 2 H) 1.04 - 1.15 (m, 1 H) 2.96 - 3.07 (m, 2 H) 6.48 - 6.58 (m, 1 H) 6.78 - 6.90 (m, 2 H) 7.99 - 8.06 (m, 2 H) 8.07 - 8.14 (m, 3 H)
102	4-{7-[(2-甲氧基乙 基)氨基]-[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基} 苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 8)	2-甲氧基乙 -1-胺(CAS 109-85-3)	2	294	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 3.37 - 3.52 (m, 5 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 4.92 (s, 1 H) 6.58 - 6.78 (m, 2 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H)
103	4-[7-(乙基氨 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄 腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 8)	乙胺(CAS 75-04-7)	2	264	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ ppm 1.31 - 1.39 (m, 3 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 5.12 - 5.21 (m, 1 H) 6.69 - 6.74 (m, 1 H) 6.93 - 6.98 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 7.89 - 7.97 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H)

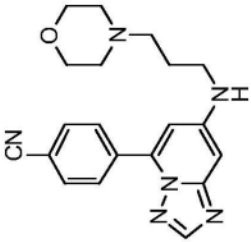
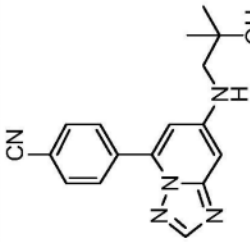
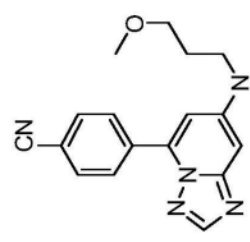
[1298]

<b>104</b>	4-{7-[(氧杂环己烷-4-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苯腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯腈(中间体 8)	氧杂环己烷-4-基甲基 (CAS 130290-79-8)	2	334	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.17 - 1.38 (m, 2 H) 1.65 - 1.75 (m, 2 H) 1.81 - 1.95 (m, 1 H) 3.03 - 3.10 (m, 2 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 3.82 - 3.95 (m, 2 H) 6.54 - 6.62 (m, 1 H) 6.78 - 6.89 (m, 2 H) 7.99 - 8.06 (m, 2 H) 8.08 - 8.15 (m, 3 H)
<b>105</b>	4-{7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苯腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯腈(中间体 8)	氧杂环戊烷-3-基甲基 (CAS 165253-31-6)	2	320	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.57 - 1.70 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 2.53 - 2.59 (m, 1 H) 3.05 - 3.21 (m, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 1 H) 3.61 - 3.70 (m, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 2 H) 6.57 - 6.62 (m, 1 H) 6.80 - 6.90 (m, 2 H) 7.99 - 8.07 (m, 2 H) 8.09 - 8.17 (m, 3 H)

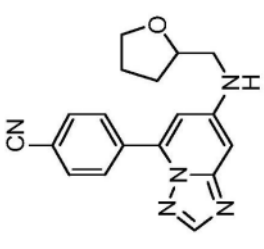
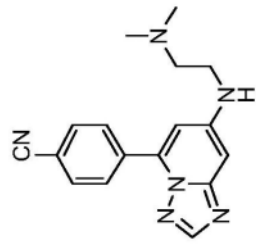
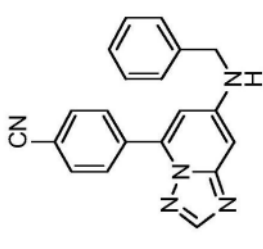
[1299]

<b>106</b>	4-{7-[(2,2-二氟乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	2,2-二氟乙-1-胺(CAS 430-67-1)	2	300	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.65 - 3.79 (m, 2 H) 6.06 - 6.37 (m, 1 H) 6.78 - 6.85 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 1 H) 8.01 - 8.06 (m, 2 H) 8.10 - 8.15 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H)
<b>107</b>	4-{7-[(氧杂环丁基)-3-基甲基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	氧杂环丁烷-3-基甲基胺(CAS 6246-05-5)	2	306	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.44 - 3.50 (m, 2 H) 4.31 - 4.39 (m, 2 H) 4.66 - 4.76 (m, 2 H) 6.59 - 6.64 (m, 1 H) 6.79 - 6.81 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 2 H) 8.08 - 8.18 (m, 3 H)
<b>108</b>	4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	3,3,3-三氟丙-1-胺(CAS 460-39-9)	2	332	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.55 - 2.69 (m, 2 H) 3.42 - 3.52 (m, 2 H) 6.61 - 6.68 (m, 1 H) 6.82 - 6.86 (m, 1 H) 6.87 - 6.95 (m, 1 H) 7.99 - 8.07 (m, 2 H) 8.08 - 8.14 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H)

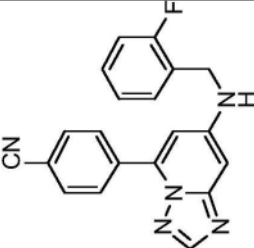
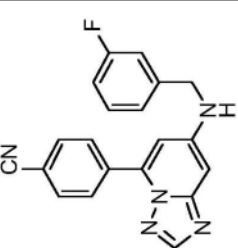
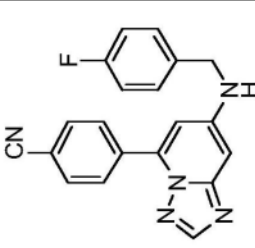
[1300]

<b>109</b>	4-(7-{[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	3-(吗啉-4-基)丙-1-胺(CAS 123-00-2)	2	363	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 1.87 - 2.16 (m, 2 H) 2.77 (br. s., 6 H) 3.38 (br. s., 2 H) 3.87 (br. s., 4 H) 6.04 - 6.40 (m, 1 H) 6.56 (s, 2 H) 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 2 H) 7.98 - 8.09 (m, 3 H)
<b>110</b>	4-{7-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	1-氨基-2-甲基丙-2-醇(CAS 2854-16-2)	2	308	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.26 - 1.38 (m, 6 H) 3.21 - 3.25 (m, 2 H) 6.61 - 6.68 (m, 1 H) 6.91 - 6.95 (m, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 2 H) 8.08 - 8.14 (m, 3 H)
<b>111</b>	4-{7-[(3-甲氧基丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	3-甲氧基丙-1-胺(CAS 5332-73-0)	2	308	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.88 - 2.04 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.51 - 3.59 (m, 2 H) 3.3 (obs., 2H) 6.53 - 6.58 (m, 1 H) 6.76 - 6.84 (m, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 2 H) 8.05 - 8.16 (m, 3 H)

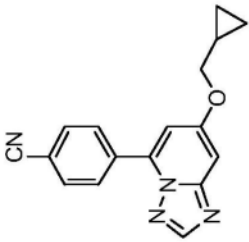
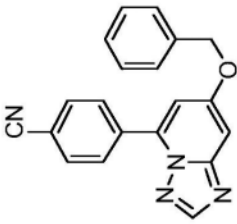
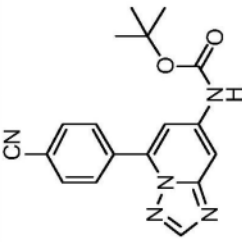
[1301]

112	4-{7-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	氧杂环戊烷-2-基甲基胺 (CAS 4795-29-3)	2	320	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 1.62 - 1.78 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 2 H) 2.08 - 2.20 (m, 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 1 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 3.76 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 - 3.98 (m, 1 H) 4.14 - 4.26 (m, 1 H) 4.97 - 5.11 (m, 1 H) 6.64 - 6.71 (m, 1 H) 6.74 - 6.80 (m, 1 H) 7.81 - 7.91 (m, 2 H) 8.00 - 8.09 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H)
113	4-(7-{[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	(2-氨基乙基)二甲胺(CAS 108-00-9)	2	307	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 2.55 (br. s., 5 H) 2.97 (br. s., 2 H) 3.41 (br. s., 2 H) 5.75 - 6.25 (br. s., 1 H) 5.96 - 6.28 (m, 1 H) 6.61 (br. s., 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.85 (d, J = 8.59 Hz, 2 H) 8.03 - 8.17 (m, 3 H)
114	4-[7-(苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	苄胺(CAS 100-46-9)	2	326	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 4.49 (s, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.27 - 7.47 (m, 6 H) 7.79 - 7.88 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H)

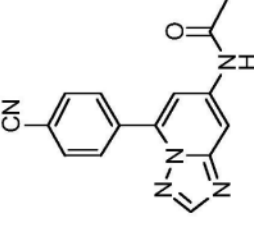
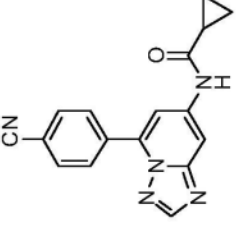
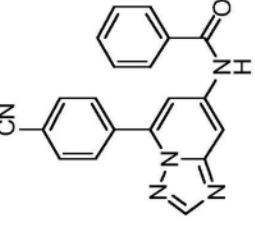
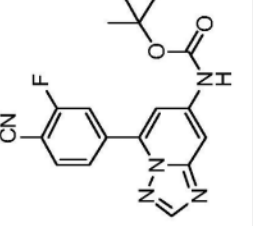
[1302]

115	4-(7-[(2-氟苯基)甲基]氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈 	4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	(2-氟苯基)甲基 胺(CAS 88-99-6)	2	344	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 4.44 - 4.64 (m, 2 H) 4.84 - 5.01 (m, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.67 - 6.76 (m, 1 H) 7.11 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.50 (m, 2 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 7.99 - 8.17 (m, 3 H)
116	4-(7-[(3-氟苯基)甲基]氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈 	4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	(3-氟苯基)甲基 胺(CAS 100-82-3)	2	344	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 4.49 - 4.57 (m, 2 H) 5.64 - 5.86 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.83 - 6.92 (m, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 7.79 - 7.86 (m, 2 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H)
117	4-(7-[(4-氟苯基)甲基]氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈 	4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	(4-氟苯基)甲基 胺(CAS 140-75-0)	2	344	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 4.40 - 4.50 (m, 2 H) 4.75 - 4.89 (m, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 2 H) 7.02 - 7.13 (m, 2 H) 7.33 - 7.43 (m, 2 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 7.95 - 8.08 (m, 3 H)

[1303]

118	4-[7-(环丙基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	环丙基甲醇 (CAS 2516-33-8)	3	291	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 0.38 - 0.51 (m, 2 H) 0.67 - 0.80 (m, 2 H) 1.32 - 1.44 (m, 1 H) 3.96 - 4.08 (m, 2 H) 6.90 - 7.00 (m, 1 H) 7.04 - 7.16 (m, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 8.06 - 8.17 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H)
119	4-[7-(苄氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	苄基甲醇 (CAS 100-51-6)	3	291	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 0.38 - 0.51 (m, 2 H) 0.67 - 0.80 (m, 2 H) 1.32 - 1.44 (m, 1 H) 3.96 - 4.08 (m, 2 H) 6.90 - 7.00 (m, 1 H) 7.04 - 7.16 (m, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 8.06 - 8.17 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H)
120	N-[5-(4-氟基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	氨基甲酸叔丁酯(CAS 4248-19-5)	4	280 (M <sup>+</sup> Bu)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.53 (s, 9 H) 7.41 - 7.53 (m, 1 H) 7.88 - 8.00 (m, 1 H) 8.02 - 8.17 (m, 4 H) 8.39 (s, 1 H) 10.08 (s, 1 H)

[1304]

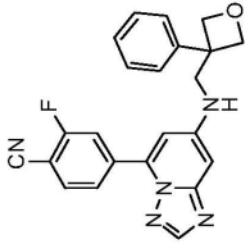
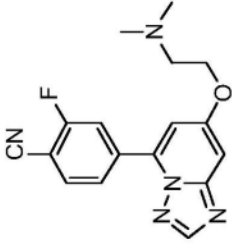
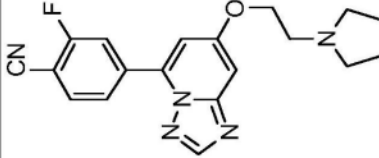
<b>121</b>	N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	乙酰胺(CAS 30-35-5)	4	278	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 7.44 (s, 1 H) 8.02 - 8.27 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H)
<b>122</b>	N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	环丙基甲酰胺(CAS 6228-73-5)	4	304	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.81 - 0.98 (m, 4 H) 1.78 - 1.94 (m, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 8.03 - 8.12 (m, 2 H) 8.14 - 8.25 (m, 3 H) 8.42 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)
<b>123</b>	N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯甲酰胺		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	苯甲酰胺(CAS 55-21-0)	4	340	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.56 - 7.69 (m, 3 H) 7.82 (s, 1 H) 7.99 - 8.05 (m, 2 H) 8.07 - 8.15 (m, 2 H) 8.18 - 8.26 (m, 2 H) 8.42 - 8.51 (m, 2 H) 10.80 (s, 1 H)
<b>124</b>	N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	氨基甲酸叔丁酯(CAS 4248-19-5)	4	354	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 7.02 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 2 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)



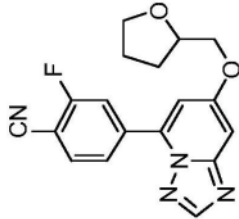
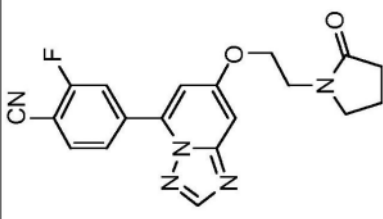
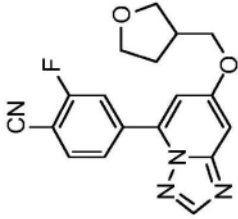
[1305]

<b>125</b>	2-氟-4-{7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄基}苄基		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄基(中间体 10)	氧杂环丁烷-3-基甲基 (CAS 6246-05-5)	2	324	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.21 - 3.30 (m, 1 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 2 H) 4.64 - 4.74 (m, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 6.81 - 6.94 (m, 2 H) 7.91 - 8.00 (m, 1 H) 8.08 - 8.21 (m, 3 H)
<b>126</b>	2-氟-4-{7-[(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄基}苄基		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄基(中间体 10)	3,3,3-三氟丙基-1-胺(CAS 460-39-9)	2	350	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2.52 - 2.67 (m, 2 H) 3.47 - 3.59 (m, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.85 - 7.97 (m, 2 H) 8.00 - 8.08 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H)
<b>127</b>	2-氟-4-(7-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄基)苄基		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄基(中间体 10)	3-甲基氧杂环丁烷-3-基甲基 (CAS 153209-97-3)	2	338	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.37 (s, 3 H) 3.39 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4.29 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4.45 (d, J = 6 Hz, 2 H) 6.70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6.80 (m, 1 H) 7.00 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.89 - 8.02 (m, 1 H) 8.06 - 8.22 (m, 3 H)

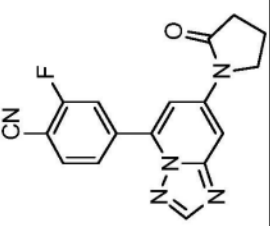
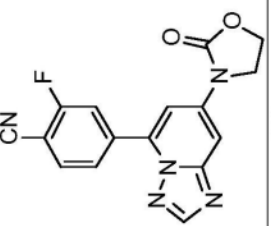
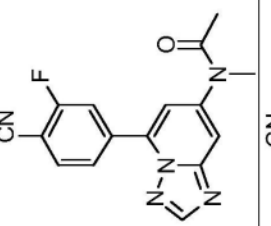
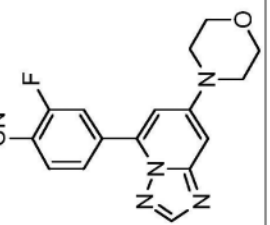
[1306]

<b>128</b>	2-氟-4-(7-{[(3-苯基 氧杂环丁烷-3-基)甲 基]氨基}-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5- 基)苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 10)	(3-苯基氧杂 环丁烷-3-基) 胺(CAS 497239-45-9)	2	400	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.78 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4.71 - 4.87 (m, 4 H) 6.55 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6.75 - 6.84 (m, 1 H) 6.88 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.15 - 7.39 (m, 5 H) 7.84 - 7.95 (m, 1 H) 8.01 - 8.15 (m, 3 H)
<b>129</b>	4-{7-[2-(二甲基氨 基)乙氧基]-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5- 基}-2-氟苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 10)	2-(二甲基氨 基)乙醇 (CAS 108-01-0)	3	326	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.14 - 2.31 (m, 6 H) 2.62 - 2.77 (m, 2 H) 4.21 - 4.36 (m, 2 H) 7.21 - 7.36 (m, 1 H) 7.38 - 7.49 (m, 1 H) 8.05 - 8.18 (m, 2 H) 8.21 - 8.34 (m, 1 H) 8.36 - 8.49 (m, 1 H)
<b>130</b>	2-氟-4-{7-[2-(吡咯 烷-1-基)乙氧 基]-[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄 腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 10)	2-(吡咯烷-1- 基)乙-1-醇 (CAS 2955-88-6)	3	352	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.58 - 1.79 (m, 4 H) 2.53 - 2.60 (m, 4 H) 2.81 - 2.95 (m, 2 H) 4.23 - 4.35 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 8.08 - 8.17 (m, 2 H) 8.21-8.29 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H)

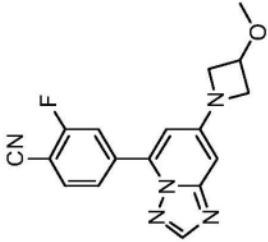
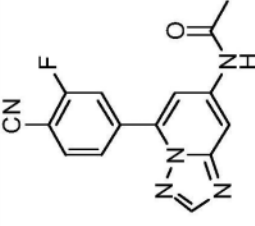
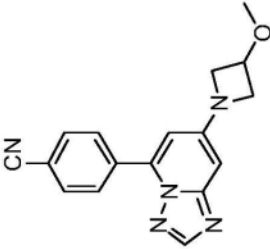
[1307]

<b>131</b>	2-氟-4-[7-(氧杂环戊烷-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	氧杂环戊烷-2-基甲氧基 (CAS 97-99-4)	3	339	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.63 - 2.17 (m, 4 H) 3.65 - 3.89 (m, 2 H) 4.07 - 4.34 (m, 3 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 1 H) 8.08 - 8.19 (m, 2 H) 8.23 - 8.31 (m, 1 H) 8.38 - 8.48 (m, 1 H)
<b>132</b>	2-氟-4-{7-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	1-(2-羟乙基)吡咯烷-2-酮 (CAS 3445-11-2)	3	366	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.86 - 2.02 (m, 2 H) 2.17 - 2.30 (m, 2 H) 3.45 - 3.56 (m, 2 H) 3.59 - 3.69 (m, 2 H) 4.26 - 4.38 (m, 2 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 8.09 - 8.19 (m, 2 H) 8.23 - 8.33 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H)
<b>133</b>	2-氟-4-[7-(氧杂环戊烷-3-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	氧杂环戊烷-3-基甲氧基 (CAS 15833-61-1)	3	339	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.60 - 1.82 (m, 1 H) 1.97 - 2.16 (m, 1 H) 2.66 - 2.82 (m, 1 H) 3.52 - 3.90 (m, 4 H) 4.05 - 4.25 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 8.07 - 8.18 (m, 2 H) 8.25 (m, 1 H) 8.36 - 8.47 (m, 1 H)

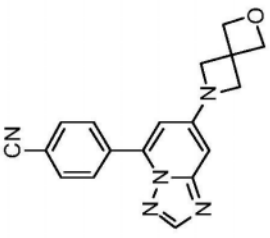
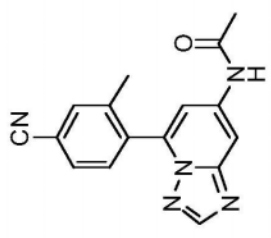
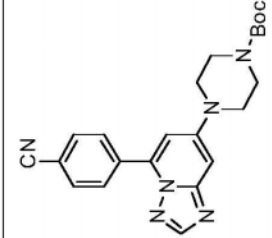
[1308]

<b>134</b>	2-氟-4-[7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	吡咯烷-2-酮 (CAS 616-45-5)	4	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 2.05 - 2.24 (m, 2 H) 2.63 (t, J = 8 Hz, 2 H) 4.03 (t, J = 7 Hz, 2 H) 8.00 - 8.11 (m, 3 H) 8.14 - 8.31 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H)
<b>135</b>	2-氟-4-[7-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	1,3-噁唑烷-2-酮 (CAS 497-25-6)	4	324	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 4.20 - 4.31 (m, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 2 H) 7.89 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8.04 - 8.07 (m, 1 H) 8.14 - 8.28 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H)
<b>136</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]- <i>N</i> -甲基乙酰胺		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	<i>N</i> -甲基乙酰胺 (CAS 76-16-3)	4	310	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 7.43 (s, 1 H) 7.74 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.83 - 7.90 (m, 2 H) 7.97 - 8.00 (m, 1 H) 8.45 (s, 1 H)
<b>137</b>	2-氟-4-[7-(吗啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间体 10)	吗啉 (CAS 110-91-8)	2	324	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.37 - 3.50 (m, 4 H) 3.69 - 3.88 (m, 4 H) 7.06 (s, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 8.08 - 8.37 (m, 4 H)

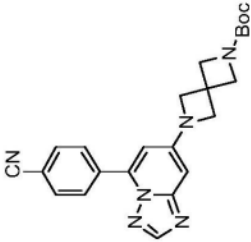
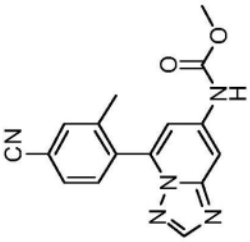
[1309]

<b>138</b>	2-氟-4-[7-(3-甲氧基 氮杂环丁烷-1- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基]苄 腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 10)	3-甲氧基氮 杂环丁烷 (CAS 110925-17-2)	2	324	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.25 - 3.30 (m, 3 H) 3.81 - 3.93 (m, 2 H) 4.19 - 4.31 (m, 2 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 6.51 - 6.59 (m, 1 H) 6.79 - 6.86 (m, 1 H) 8.03 - 8.30 (m, 4 H)
<b>139</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]乙 酰胺		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 10)	乙酰胺(CAS 30-35-5)	4	296	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 7.41 - 7.52 (m, 1 H) 7.92 - 8.04 (m, 1 H) 8.11 - 8.28 (m, 3 H) 8.46 (s, 1 H) 10.59 (s, 1 H)
<b>140</b>	4-[7-(3-甲氧基氮杂 环丁烷-1-基)-[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基]苄腈		4-(7-氯-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶 -5-基)苄腈(中间 体 8)	3-甲氧基氮 杂环丁烷 (CAS 110925-17-2)	2	306	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.28 (s, 3 H) 3.82 - 3.94 (m, 2 H) 4.21 - 4.31 (m, 2 H) 4.33 - 4.45 (m, 1 H) 6.48 - 6.55 (m, 1 H) 6.68 - 6.76 (m, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8.15 - 8.25 (m, 3 H)

[1310]

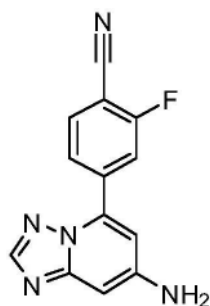
<b>141</b>	4-(7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间 体 8)		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间 体 8)	2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(CAS 174-78-7)	2	318	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 4.22 (s, 4 H) 4.75 (s, 4 H) 6.49 - 6.57 (m, 1 H) 6.68 - 6.77 (m, 1 H) 8.04 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8.13 - 8.24 (m, 3 H)
<b>142</b>	N-[5-(4-氧基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]乙酰胺		4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈(中间体 24)	乙酰胺(CAS 30-35-5)	4	292	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 7.20 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.67 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.86 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.23 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 10.56 (s, 1 H)
<b>143</b>	4-[5-(4-氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(中间 体 8)	哌嗪-1-甲酸叔丁酯(CAS 57260-71-6)	2	405	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 3.46 (m, 8 H) 7.03 (d, J = 3 Hz, 1 H) 7.28 (d, J = 3 Hz, 1 H) 8.05 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H)

[1311]

144	6-[5-(4-氯基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯		4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体 8)	2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (CAS 1041026-70-3)	2	417	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 4.01 - 4.08 (m, 4 H) 4.17 (s, 4 H), 6.52 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6.71 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8.04 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8.12 - 8.24 (m, 3 H)
145	N-[5-(4-氯基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸甲酯		4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈(中间体 24)	氨基甲酸甲酯(CAS 598-55-0)	2	308	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 7.14 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.86 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.00 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)

[1312] 实施例146:4- {7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟苄腈

[1313]



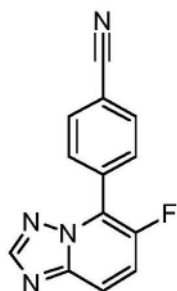
[1314] 向 (5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (中间体11, 0.318g, 0.900mmol) 在DCM(4mL)中的搅拌悬浮液中添加TFA(1mL)。将反应物在室温下搅拌1.5h。将反应物加热至回流过夜。将反应混合物从热源移开并使之冷却到室温。将反应物在DCM中稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化。除去DCM层并将水相用DCM(2x)萃取。合并有机相并真空浓缩至干,得到标题化合物。

[1315] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.27 (br. s, 2H) 6.64 (d, J=2Hz, 1H) 6.86 (d, J=2Hz, 1H) 7.90-7.98 (m, 1H) 8.06-8.21 (m, 3H)

[1316] MS ES<sup>+</sup>: 254

[1317] 实施例147: 4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

[1318]



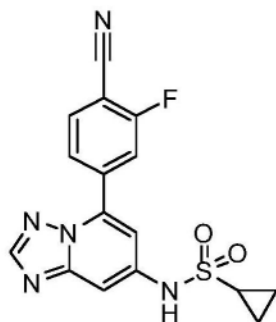
[1319] 用TFAA(0.094mL, 0.663mmol)处理(E)-N-(6-(4-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基)-N'-羟基甲酰亚胺酰胺(中间体12, 0.085g, 0.332mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应物加热到40℃持续1h。将反应物用NaHCO<sub>3</sub>(饱和水溶液)碱化并用DCM萃取。收集有机相,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到标题化合物。

[1320] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.92-8.00 (m, 1H) 8.01-8.13 (m, 5H) 8.55 (s, 1H)

[1321] MS ES<sup>+</sup>: 239

[1322] 实施例148: N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷磺酰胺

[1323]



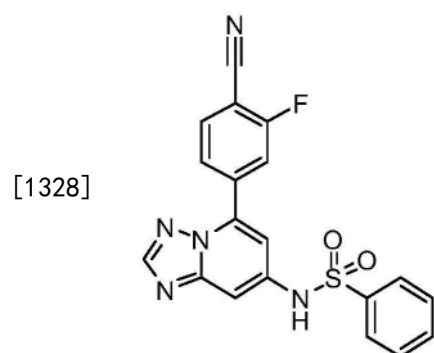


[1324] 在惰性气氛下将 $K_2CO_3$  (0.456g, 3.30mmol)、5-(二叔丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-1,4'-联吡唑 (0.223g, 0.440mmol)、[(肉桂基) $PdCl$ ] $_2$  (0.064g, 0.110mmol)、环丙烷磺酰胺 (CAS 154350-29-5, 0.400g, 3.30mmol) 和4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (中间体10, 0.300g, 1.100mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的悬浮液加热到95℃持续0.5h。将反应物用盐水稀释, 萃取到EtOAc里, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。通过二氧化硅上的柱色谱法纯化粗产物, 用0-100% EtOAc/石油醚随后是0-20% MeOH/EtOAc洗脱。通过反相制备型HPLC进一步纯化产物, 用乙腈/水 (含0.1% 氨) 洗脱, 得到标题化合物。

[1325]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.04 (m, 4H) 2.99 (s, 1H) 7.23 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.98 (m, 1H) 8.15-8.23 (m, 2H) 8.45 (s, 1H) 10.72 (s, 1H)

[1326] MS  $ES^+$ : 358

[1327] 实施例149: N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯磺酰胺

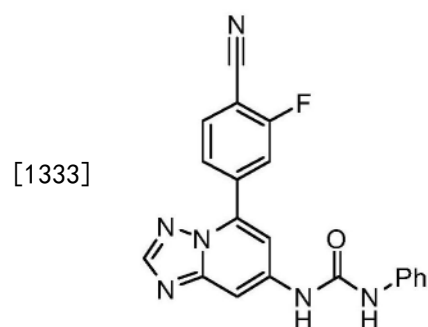


[1329] 如针对N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷磺酰胺 (实施例148) 所述由4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (中间体10) 和苯磺酰胺制备, 得到标题化合物。

[1330]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.07 (s, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.57 (m, 3H) 7.91 (m, 3H) 8.08-8.17 (m, 2H) 8.31 (s, 1H)

[1331] MS  $ES^+$ : 394

[1332] 实施例150: 3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-苯基脲



[1334] 向4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (中间体10, 0.100g, 0.395mmol) 和DIPEA (0.345mL, 1.974mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液中添加异氰酸根合苯 (CAS 103-71-9, 0.129mL, 1.185mmol)。将反应物在室温下搅拌2.5h。将反应物用盐水稀释, 萃取到EtOAc里, 用盐水洗涤, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产

物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1335]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.04 (m, 1H) 7.33 (m, 2H) 7.50 (m, 3H) 8.03 (m, 2H) 8.11-8.31 (m, 2H) 8.42 (s, 1H) 9.07 (s, 1H) 9.38 (s, 1H)

[1336] MS  $\text{ES}^+$ : 373

[1337] 通过下述程序之一完成以下实施例151至175。

[1338] 程序1:

[1339] 将伯胺 (0.227mmol)、TEA (0.158mL, 1.136mmol) 和适当的酰氯 (0.227mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。添加更多的TEA (0.158mL, 1.136mmol) 和酰氯 (0.454mmol) 并将反应物再搅拌2h。将反应物倒入水里并用DCM萃取。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

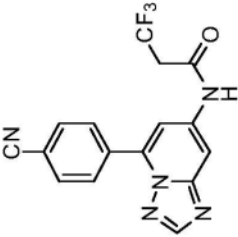
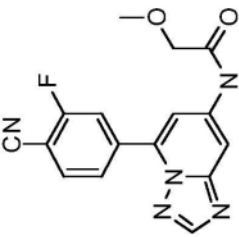
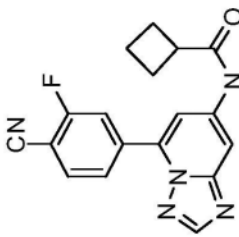
[1340] 程序2:

[1341] 将伯胺 (0.345mmol)、TEA (0.144mL, 1.036mmol) 和羧酸在DMF (2mL) 中的溶液用N-丙基膦酸酐、环三聚物 (DMF中50%) (0.407mL, 0.690mmol) 处理并加热到40°C过夜。将反应物冷却到室温,倒入水里,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过制备型HPLC(水中乙腈/0.05%甲酸)纯化所得残余物,得到标题化合物。

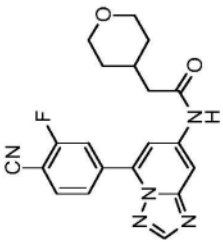
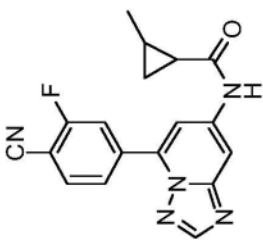
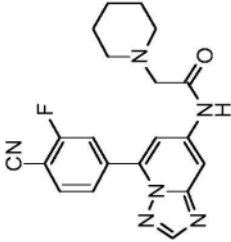
[1342]

实施例编号	化合物名称	结构	起始胺	起始酰氯/羧酸	方法	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
151	N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-3-甲氧基丙酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(实施例100)	3-甲氧基丙酸(CAS 2544-06-1)	2	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.62 - 2.72 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.62 - 3.73 (m, 2 H) 7.42 - 7.50 (m, 1 H) 8.03 - 8.09 (m, 2 H) 8.12 - 8.20 (m, 2 H) 8.22 - 8.26 (m, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 10.59 (s, 1 H)
152	N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-苯基乙酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(实施例100)	2-苯基乙酰氯(CAS 103-80-0)	1	354	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.76 (s, 2 H) 7.23 - 7.41 (m, 5 H) 7.45 - 7.54 (m, 1 H) 8.02 - 8.11 (m, 2 H) 8.14 - 8.18 (m, 2 H) 8.20 - 8.26 (m, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)

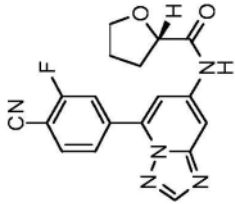
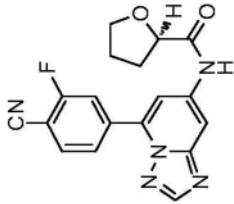
[1343]

<b>153</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟丙酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈(实施例 100)	3,3,3-三氟丙酰氯(CAS 41463-83-6)	2	364	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.56 - 3.77 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.95 - 8.05 (m, 1 H) 8.12 - 8.30 (m, 3 H) 8.50 (s, 1 H) 10.97 (s, 1 H)
<b>154</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-甲氧基乙酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈(实施例 146)	2-甲氧基乙酰氯(CAS 38870-89-2)	1	326	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.43 (s, 3 H) 4.12 (s, 2 H) 7.69 - 7.87 (m, 1 H) 8.97 - 8.07 (m, 1 H) 8.13 - 8.28 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H)
<b>155</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]环丁烷甲酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈(实施例 146)	环丁烷碳酰氯(CAS 5006-22-4)	1	336	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.73 - 2.08 (m, 2 H) 2.12 - 2.37 (m, 4 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 7.44 - 7.62 (m, 1 H) 7.95 - 8.02 (m, 1 H) 8.12 - 8.35 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H)

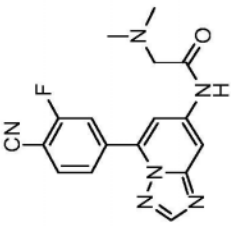
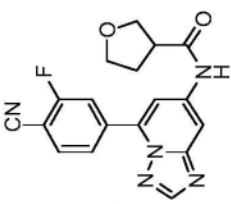
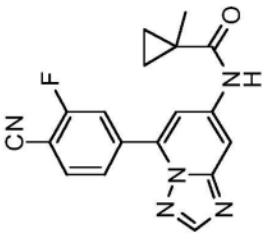
[1344]

<b>156</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-(氧杂环己烷-4-基)乙酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2-(氧杂环己烷-4-基)乙酸 (CAS 85064-61-5)	1	380	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.15 - 1.41 (m, 2 H) 1.55 - 1.67 (m, 2 H) 1.95 - 2.10 (m, 1 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 3.74 - 3.93 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.93 - 8.05 (m, 1 H) 8.12 - 8.28 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 10.56 (s, 1 H)
<b>157</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2-甲基环丙烷-1-甲酸 (CAS 29555-02-0)	2	336	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.68 - 0.87 (m, 1 H) 1.05 - 1.21 (m, 4 H) 1.25 - 1.48 (m, 1 H) 1.50 - 1.67 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.93 - 8.07 (m, 1 H) 8.08 - 8.28 (m, 3 H) 8.39 - 8.55 (m, 1 H) 10.79 (s, 1 H)
<b>158</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-(哌啶-1-基)乙酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2-(哌啶-1-基)乙酸 (CAS 3235-67-4)	2	379	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.36 - 1.50 (m, 2 H) 1.54 - 1.70 (m, 4 H) 2.40 - 2.50 (obsc., 4H) 3.18 (s, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.93 - 8.06 (m, 1 H) 8.15 - 8.28 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 10.23 (s, 1 H)

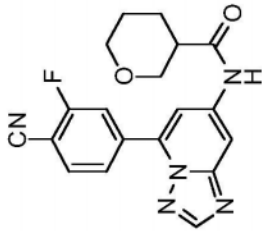
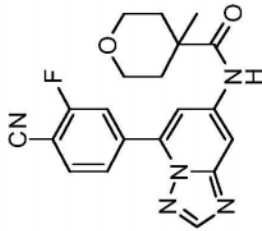
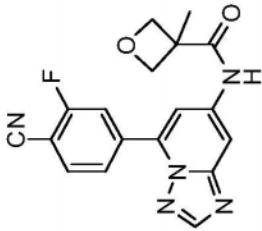
[1345]

<b>159</b>	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	(2 <i>S</i> )-氧杂环戊烷-2-甲酸 (CAS 87392-07-2)	2	352	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.98 - 2.16 (m, 1 H) 2.19 - 2.36 (m, 1 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 3.97 - 4.14 (m, 1 H) 4.44 - 4.57 (m, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.00 - 8.10 (m, 1 H) 8.14 - 8.30 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.46 - 8.53 (m, 1 H) 10.27 (s, 1 H)
<b>160</b>	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	(2 <i>R</i> )-氧杂环戊烷-2-甲酸 (CAS 87392-05-0)	2	352	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.98 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 - 2.35 (m, 1 H) 3.82 - 3.95 (m, 1 H) 3.96 - 4.10 (m, 1 H) 4.42 - 4.59 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.98-8.06 (m, 1 H) 8.11 - 8.32 (m, 2 H) 8.35 - 8.54 (m, 2 H) 10.27 (s, 1 H)

[1346]

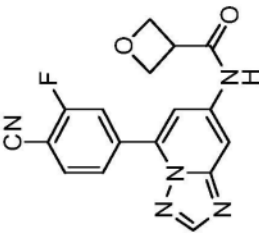
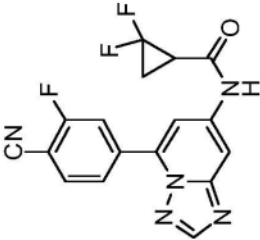
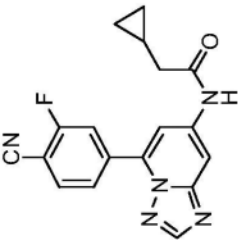
<b>161</b>	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-(二甲基氨基)乙酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2-(二甲基氨基)乙酰胺 (CAS 1118-68-9)	2	339	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.25 - 2.35 (m, 6 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.99 - 8.09 (m, 1 H) 8.13 - 8.27 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.43 - 8.50 (m, 1 H) 10.35 (s, 1 H)
<b>162</b>	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]氧杂环戊烷-3-甲酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	氧杂环戊烷-3-甲酸(CAS 89364-31-8)	2	352	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.01 - 2.23 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 1 H) 3.66 - 3.87 (m, 3 H) 3.90 - 4.02 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.93 - 8.06 (m, 1 H) 8.10 - 8.32 (m, 3 H) 8.39 - 8.53 (m, 1 H) 10.66 (s, 1 H)
<b>163</b>	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	1-甲基环丙烷-1-甲酸 (CAS 6914-76-7)	2	336	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.70 - 0.80 (m, 2 H) 1.14 - 1.25 (m, 2 H) 1.46 (s, 3 H) 7.82 (s, 1 H) 8.03 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H) 8.10 - 8.28 (m, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.43 - 8.50 (m, 1 H) 9.68 (s, 1 H)

[1347]

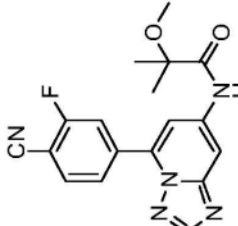
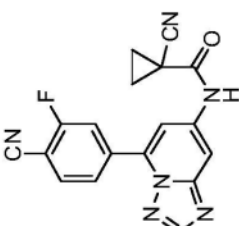
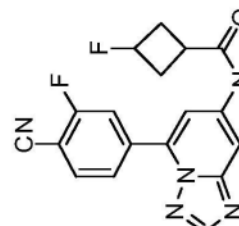
<b>164</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]氧杂环己烷-3-甲酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	氧杂环己烷-3-甲酸(CAS 873397-34-3)	2	366	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.40 - 1.88 (m, 4 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 3.40 - 3.53 (m, 1 H) 3.76 - 3.92 (m, 1 H) 3.97 - 4.08 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 1 H) 8.10 - 8.25 (m, 3 H) 8.42 - 8.50 (m, 1 H) 10.59 (s, 1 H)
<b>165</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-4-甲基氧杂环己烷-4-甲酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	4-甲基氧杂环己烷-4-甲酸(CAS 233276-38-5)	2	380	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.33 - 1.54 (m, 7 H) 1.67 (s, 1 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.13 - 8.27 (m, 2 H) 8.43 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H)
<b>166</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸(CAS 28562-86-7)	2	352	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.66 (s, 3 H) 4.41 (m, 2 H) 4.88 (m, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 8.02 (m, 1 H) 8.12 - 8.25 (m, 2 H) 8.32 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H)



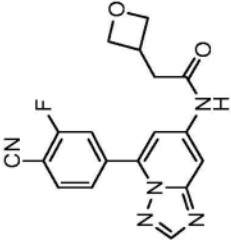
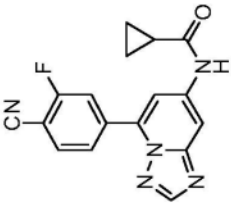
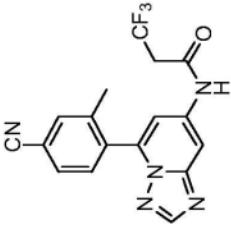
[1348]

<b>167</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-3-甲酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	氧杂环丁烷-3-甲酸(CAS 114012-41-8)	2	338	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 4.16 (s, 1 H) 4.94 (m, 4 H) 7.85 - 7.96 (m, 2 H) 8.02 (m, 1 H) 8.22 - 8.32 (m, 2 H) 8.49 (s, 1 H) 9.32 - 9.50 (m, 1 H)
<b>168</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2,2-二氟环丙烷-1-甲酸(CAS 107873-03-0)	2	358	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.79 (m, 1 H) 7.58 (m, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 2 H) 8.15 (m, 1 H) 8.29 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H)
<b>169</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-环丙基乙酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2-环丙基乙酸(CAS 5239-82-7)	2	336	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 0.37 (m, 2 H) 0.66 - 0.78 (m, 2 H) 1.11 - 1.25 (m, 1 H) 2.49 (m, 2 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.02 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.25 (m, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.10 (m, 1 H)

[1349]

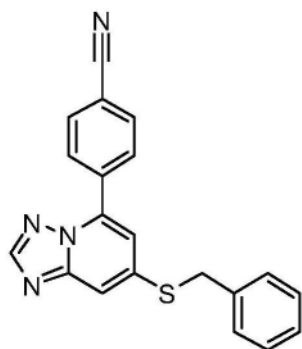
<b>170</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2-甲氧基-2-甲基丙酸 (CAS 13836-62-9)	2	354	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 1.52 (s, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 7.64 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.95 (m, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 8.16 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.00 (m, 1 H)
<b>171</b>	1-氟基- <i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]环丙烷-1-甲酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	1-氟基环丙烷-1-甲酸 (CAS 6914-79-0)	2	347	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.72 - 1.85 (m, 4 H) 7.72-7.83 (m, 1 H) 7.95-8.09 (m, 1 H) 8.14 - 8.29 (m, 3 H) 8.51 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)
<b>172</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]-3-氟环丁烷-1-甲酰胺		4-(7-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	3-氟环丁烷-1-甲酸(CAS 122665-96-7)	2	354	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.52 - 2.72 (obsc., m, 4 H) 3.25 - 3.35 (obsc., m, 1 H) 5.12 - 5.38 (m, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 1 H) 7.94 - 8.05 (m, 1 H) 8.11 - 8.31 (m, 3 H) 8.47 (s, 1 H) 10.62 (s, 1 H)

[1350]

<b>173</b>		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸 (CAS 1310381-54-4)	2	352	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.87 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3.32 - 3.40 (m, 1 H), 4.29 - 4.47 (m, 2 H), 4.67 - 4.77 (m, 2 H) 7.45 - 7.56 (m, 1 H) 7.94 - 8.02 (m, 1 H) 8.13 - 8.26 (m, 3 H) 8.46 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H)
<b>174</b>		4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146)	环丙烷羧酸 (CAS 1759-53-1)	2	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.81 - 0.99 (m, 4 H) 1.77 - 1.93 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.92 - 8.04 (m, 1 H) 8.13 - 8.24 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 10.85 (s, 1 H)
<b>175</b>		4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈 (实施例 209)	3,3,3-三氟丙酰氯(CAS 41463-83-6)	1	360	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 3.58 - 3.74 (m, 2 H) 7.20 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.21 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 10.94 (s, 1 H)

[1351] 实施例176: 4-[7-(苄基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈

[1352]



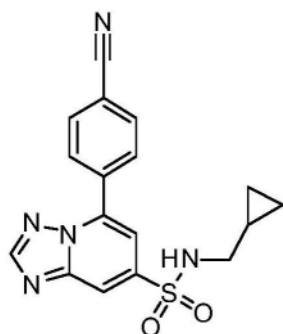
[1353] 用NaH(60重量%分散在矿物油中,0.079g,1.963mmol)处理苯基甲硫醇(CAS 100-53-8,0.232ml,1.963mmol)在DMF(5ml)中的溶液。将反应物在室温下搅拌15分钟。然后添加4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(中间体8)(0.5g,1.963mmol)在DMF(5ml)中的溶液,并将反应物在室温下搅拌1.5h。将反应物用EtOAc稀释,用水接着用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到标题化合物。

[1354]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 4.52(s,2H) 7.14-7.44(m,4H) 7.46-7.54(m,2H) 7.74-7.83(m,1H) 7.99-8.10(m,2H) 8.16-8.28(m,2H) 8.46(s,1H)

[1355] MS  $\text{ES}^+$ :343

[1356] 实施例177:5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺

[1357]



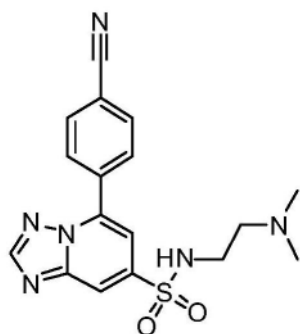
[1358] 向4-[7-(苄基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈(实施例176)(100mg,0.292mmol)在AcOH(3mL)和水(1.5mL)中的悬浮液中添加NCS(156mg,1.168mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应物真空浓缩。将粗磺酰氯中间体溶于DCM(5mL)中并添加环丙基甲胺(CAS2516-47-4,0.101mL,1.168mmol),并且将反应物在室温下搅拌30分钟。将反应物用DCM稀释,用水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1359]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 0.05-0.19(m,2H) 0.28-0.47(m,2H) 0.77-0.98(m,1H) 2.76-2.89(m,2H) 7.68-7.83(m,1H) 8.07-8.32(m,5H) 8.72-8.85(m,1H)

[1360] MS  $\text{ES}^+$ :354

[1361] 实施例178:5-(4-氰基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺

[1362]



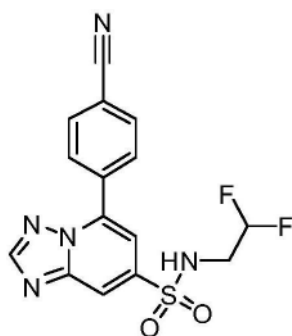
[1363] 如针对5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺(实施例177)所述由4-[7-(苄基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈(实施例176)和N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(CAS 108-00-9)制备,得到标题化合物。

[1364]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 2.02 (s, 6H) 2.21-2.37 (m, 2H) 2.83-3.06 (m, 2H) 7.67-7.82 (m, 1H) 7.88-8.46 (m, 6H) 8.70-8.92 (m, 1H)

[1365] MS  $\text{ES}^+$ : 371

[1366] 实施例179: 5-(4-氰基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺

[1367]



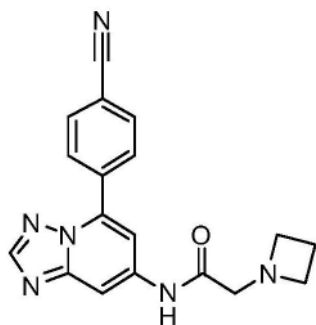
[1368] 如针对5-(4-氰基苯基)-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺(实施例177)所述由4-[7-(苄基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈(实施例176)和2,2-二氟乙-1-胺(CAS 430-67-1)制备,得到标题化合物。

[1369]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.23-3.42 (m, 2H) 5.83-6.33 (m, 1H) 7.65-7.81 (m, 1H) 8.03-8.42 (m, 5H) 8.55 (s, 1H) 8.72-8.87 (m, 1H)

[1370] MS  $\text{ES}^+$ : 364

[1371] 实施例180: 2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺

[1372]



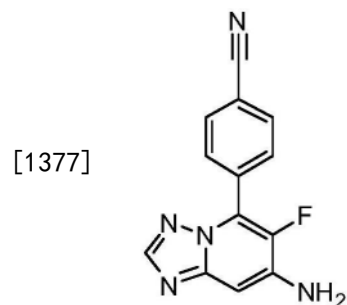
[1373] 向2-氯-N-(5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)乙酰胺(中间体

13) (70mg, 0.225mmol) 和 TEA (0.047mL, 0.337mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液中添加氮杂环丁烷 (CAS 503-29-7, 0.018mL, 0.269mmol)。将反应物在室温下搅拌 1h。将反应物用 EtOAc 稀释并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤。收集有机相, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩。将粗产物装载到强阳离子交换柱 (SCX-2) 上面, 用 MeOH 洗涤并用 2M 氨/MeOH 溶液洗脱。将洗脱液真空浓缩, 得到标题化合物。

[1374] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DCM-d<sub>2</sub>) δppm 2.10-2.27 (m, 2H) 3.28 (s, 2H) 3.38-3.53 (m, 4H) 7.41-7.53 (m, 1H) 7.85 (d, J=8Hz, 2H) 8.07-8.19 (m, 3H) 8.26 (s, 1H) 9.55 (s, 1H)

[1375] MS ES<sup>+</sup>: 333

[1376] 实施例 181: 4- {7-氨基-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基} 苄腈

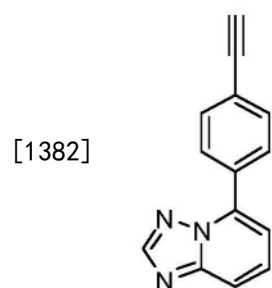


[1378] 将 5- (4-氰基苯基) -6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸 (中间体 14, 0.080g, 0.283mmol)、DPPA (0.061mL, 0.283mmol)、TEA (0.059mL, 0.425mmol) 和水 (5.11μL, 0.283mmol) 在甲苯 (1mL) 中的溶液加热到 90℃ 持续 30 分钟。将反应物真空浓缩并通过反相制备型 HPLC 纯化, 用乙腈/水 (含 0.1% 氨) 洗脱至得到标题化合物。

[1379] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.46 (s, 2H) 6.77-6.84 (m, 1H) 7.94-8.02 (m, 2H) 8.04-8.09 (m, 2H) 8.12 (s, 1H)

[1380] MS ES<sup>+</sup>: 254

[1381] 实施例 182: 5- (4-乙炔基苯基) -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1383] 向含有 THF (1mL) 中的 5- (三丁基甲锡烷基) -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (中间体 4, 0.1g, 0.245mmol)、碘化铜 (I) (2.333mg, 0.012mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (0.014g, 0.012mmol) 的小瓶中添加 [2- (4-碘苯基) 乙炔基] 三甲基硅烷 (0.081g, 0.269mmol)。将小瓶脱气并用氮气吹扫, 密封并在微波中在 120℃ 下照射 20 分钟。向搅拌反应混合物中添加氢氧化钠 (1.0M, 1.0mL, 1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟。将反应混合物在水中稀释并使用相分离器柱萃取到 DCM 里。用 DCM/EtOH (9:1) 进一步萃取水溶液/沉淀固相。通过移液管自沉降的固体层除去水溶液, 并将固体添加到有机相中, 并且将有机物真空浓缩到 DMSO 里, 用于通过反相制备型 HPLC 纯化, 用乙腈/水 (含 0.1% 氨) 洗脱, 得到标题化合物。

[1384] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 4.40 (s, 1H) 7.40-7.48 (m, 1H) 7.69 (d, J=8Hz, 2H)

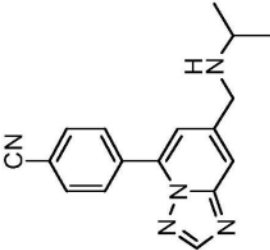
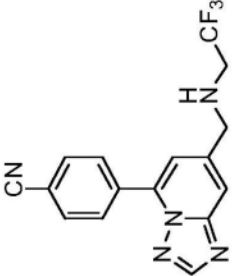
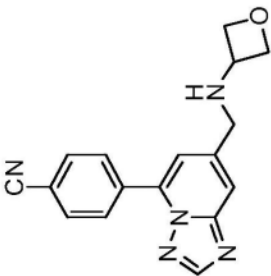
7.76-7.84(m, 1H) 7.88-7.92(m, 1H) 8.06(d, J=8Hz, 2H) 8.56(s, 1H)

[1385] MS ES<sup>+</sup>: 220

[1386] 以下实施例183至194的制备采用下面的一般程序。

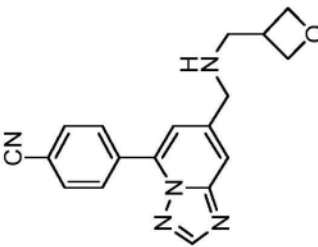
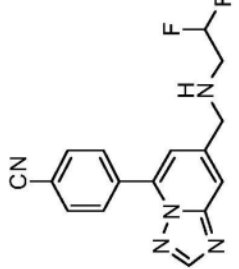
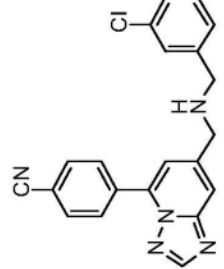
[1387] 在室温下将胺(0.6mmol)和4-(7-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体15, 0.1g, 0.4mmol)和乙酸(0.8mL)的混合物在二甲基乙酰胺(3mL)中搅拌,直到通过tlc测定已形成相应的亚胺。添加STAB(0.171g, 0.8mmol)并将反应混合物搅拌过夜。一旦胺已形成,添加水并继续搅拌15分钟。将反应混合物浓缩,采用共沸蒸馏从水中除去DMA。将残余物用EtOAc萃取,用水和盐水洗涤,然后经MgSO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化残余物。

[1388]

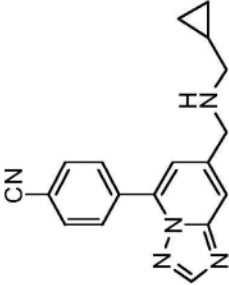
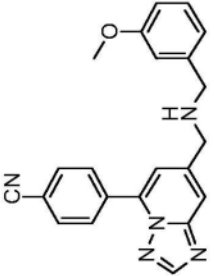
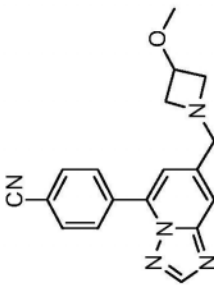
实施例编号	化合物名称	结构	起始胺	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
183	4-(7-{[(丙烷-2-基)氨基]甲基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		异丙胺 (CAS 75-31-0)	292	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.37 (d, J = 6 Hz, 6 H) 2.86 - 2.89 (m, 1 H) 3.97 (s, 2 H) 7.47 (d, J = 1 Hz, 1 H) 7.80 - 7.81 (m, 1 H) 7.90 - 7.93 (m, 2 H) 8.20 - 8.22 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H)
184	4-(7-{(2,2,2-三氟乙基)氨基}甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		2,2,2-三氟乙-1-胺 (CAS 753-90-2)	332	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.31 (d, J = 10 Hz, 2 H) 3.44 (s, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.04 - 8.06 (m, 2 H) 8.19 - 8.22 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H)
185	4-(7-{(氧杂环丁烷-3-基)氨基}甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		氧杂环丁烷-3-胺(CAS 21635-88-1)	306	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 4.05 - 4.11 (m, 1 H) 4.51 - 4.53 (m, 2 H) 4.76 - 4.78 (m, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H)



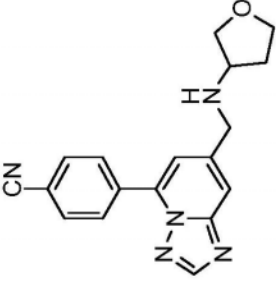
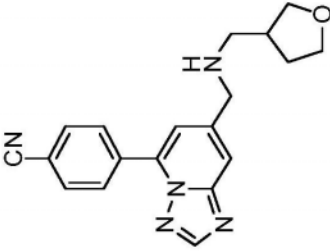
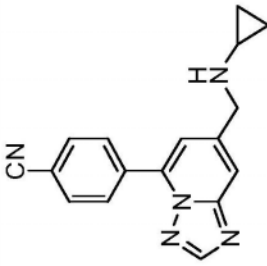
[1389]

<b>186</b>	4-(7-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈		氧杂环丁烷-3-基甲基胺 (CAS 6246-05-5)	320	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ ppm 3.00 - 3.02 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 4.49 - 4.51 (m, 2 H) 4.77 - 4.79 (m, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H)
<b>187</b>	4-(7-[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈		2,2-二氟乙基-1-胺(CAS 430-67-1)	314	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ ppm 3.00 (m, 2 H) 3.4 - 3.7 (br. s, 1 H) 4.04 (s, 2 H) 5.75 - 6.13 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H)
<b>188</b>	4-[7-[(3-氯苯基)甲基]氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈		(3-氯苯基)甲基胺(CAS 4152-90-3)	374	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.12 (s, 1 H) 3.72 (s, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 7.23 - 7.32 (m, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.48 (s, 1 H)

[1390]

<b>189</b>	4-{7-[(环丙基甲基)氨基]甲基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		环丙基甲基胺 (CAS 2516-47-4)	304	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 0.15 - 0.24 (m, 2 H) 0.50 - 0.56 (m, 2 H) 0.97 - 1.05 (m, 1 H) 2.55 (d, J = 7 Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H)
<b>190</b>	4-{7-[(3-甲氧基苄基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		(3-甲氧基苄基)甲基胺 (CAS 5071-96-5)	370	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.90 - 3.10 (br. s, 1 H) 3.70 (app. s, 5 H) 3.85 (s, 2 H) 6.74 (d, J = 8 Hz, 1 H) 6.89 (d, J = 9 Hz, 1 H) 6.0 (br. s, 1 H) 7.18 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.48 (s, 1 H)
<b>191</b>	4-{7-[(3-甲氧基杂环丁基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基}苄腈		3-甲氧基氮杂环丁烷 (CAS 110925-17-2)	320	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 2.93 - 2.95 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.55 - 3.57 (m, 2 H) 3.71 (s, 2 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.49 (s, 1 H)

[1391]

<b>192</b>	4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		氧杂环戊烷-3-胺(CAS 88675-24-5)	320	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.1 - 2.2 (m, 1 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.62 - 3.98 (m, 6 H) 7.47 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H)
<b>193</b>	4-(7-[(氧杂环戊烷-3-基甲基)氨基]甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		氧杂环戊烷-3-基甲基胺(CAS 165253-31-6)	334	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 2.38 - 2.52 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 3.28 - 3.30 (m, 2 H) 3.44 - 3.52 (m, 1 H) 3.66 - 3.98 (m, 4 H) 7.46 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H)
<b>194</b>	4-(7-[(环丙基氨基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)苄腈		环丙胺(CAS 765-30-0)	290	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.25 - 0.34 (m, 4 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 3.00 - 3.10 (s, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.19 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8.47 (s, 1 H)

[1392] 采用以下程序之一进行实施例195至200的制备。

[1393] 程序1:

[1394] 步骤1:

[1395] 在0℃下将甲苯中的乙醇(2.7mmol)滴加到20%光气在甲苯(2mL, 3.6mmol)中的搅拌溶液中。使反应混合物经20h升至室温。通过在减压下蒸发除去溶剂,得到相应的氯甲酸酯中间体,其不经进一步纯化即使用。

[1396] 步骤2:

[1397] 在0℃下将上述氯甲酸酯(0.142g, 1mmol)添加到4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈(实施例146, 0.2g, 0.8mmol)和TEA(0.2g, 2mmol)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中,然后将其在室温下搅拌3h。将反应混合物倒入EtOAc里并用2M HCl洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过二氧化硅上的快速色谱法纯化所得残余物,用EtOAc洗脱,接着采用反相制备型HPLC另外纯化,得到标题化合物。

[1398] 程序2:

[1399] 步骤1:

[1400] 在0℃下将甲苯(5mL)中的乙醇(8.7mmol)滴加到20%光气在甲苯(6.2mL, 11.7mmol)中的搅拌溶液中,得到氯甲酸酯的盐酸盐,为白色沉淀物。10分钟后,将此滤出并添加到28%氢氧化铵(6mL, 17.4mmol)中。添加氢氧化钠(2M, 10mL, 20mmol)以碱化用EtOAc萃取的混合物。将有机相经硫酸钠干燥并蒸发,得到相应的粗氨基甲酸酯中间体,其不经进一步纯化即使用。

[1401] 步骤2:

[1402] 将4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈(中间体8, 0.1g, 0.29mmol)、氨基甲酸酯(1.47mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.191g, 0.6mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.012g, 1.5μmol)和X-Phos(0.014g, 2.9μmol)在脱气二噁烷(10mL)中的搅拌悬浮液在120℃下加热1h。将反应混合物冷却并真空浓缩。将残余物与EtOAc和水一起摇动,然后过滤,并将有机相浓缩。采用二氧化硅上的快速色谱法将化合物纯化,用EtOAc然后用EtOAc中的1%-5%(MeOH中的2M NH<sub>3</sub>)洗脱,接着进行反相制备型HPLC,得到标题化合物。

[1403] 程序3:

[1404] 步骤1:

[1405] 在室温下将氨基甲酸乙酯(1.0g, 11.2mmol)、乙醇(11.2mmol)、三异丙醇铝(0.25g, 1.2mmol)和油中的60%氢化钠(0.1g, 2.5mmol)混合,然后加热到105℃持续2h。将混合物冷却并在湿IPA中稀释。将溶液吸附到5g SCX-2柱上面并用MeOH洗涤。随后用MeOH(20mL)中的17%氨洗脱,得到相应的氨基甲酸酯中间体,其不经进一步纯化即使用。

[1406] 步骤2:

[1407] 将4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈(中间体8, 0.1g, 0.29mmol)、氨基甲酸酯(1.47mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.191g, 0.6mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.012g, 1.5μmol)和X-Phos(0.014g, 2.9μmol)在脱气二噁烷(10mL)中的搅拌悬浮液在120℃下加热1h。将反应混合物冷却并真空浓缩。将残余物与EtOAc和水一起摇动然后过滤,并且将有机相浓缩。采用二氧化硅上的快速色谱法将化合物纯化,用EtOAc然后用EtOAc中的1%-5%(MeOH中的2M NH<sub>3</sub>)洗脱,接着进行反相制备型HPLC,得到标题化合物。

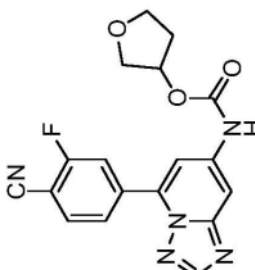
[1408]

实施 例编 号	化合物名称	结构	起始材料	方法	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
195	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸环丙基甲酯		环丙基甲酯 (CAS 2516-3-8)	1	352	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.29 - 0.32 (m, 2 H) 0.50 - 0.54 (m, 2 H) 1.12 - 1.22 (m, 1 H) 3.98 (d, J = 7 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.93 - 7.96 (m, 2 H) 8.12 - 8.20 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H)
196	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸 2-甲氧基乙醇酯		2-甲氧基乙醇 (CAS 109-86-4)	1	356	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3.26 (s, 3 H) 3.57 - 3.58 (m, 2 H) 4.24 - 4.25 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.92 - 7.94 (m, 2 H) 8.10 - 8.13 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 10.50 (s, 1 H)

[1409]

197	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸 1-甲基哌啶-4-基酯		N-甲基 4-羧基哌啶(CAS 106-52-5)	2	395	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.69 - 1.85 (m, 4 H) 2.15 - 2.30 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 4.82 - 4.85 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 1 H) 7.76 - 7.79 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H)
198	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸 3-(二甲基氨基)丙酯		3-(二甲基氨基)丙-1-醇(CAS 3179-63-3)	3	383	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.90 (m, 2 H) 2.27 (s, 6 H) 2.45 (t, J = 7 Hz, 2 H) 4.29 (t, J = 6 Hz, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.76 - 7.83 (m, 1 H) 7.85 - 7.90 (m, 1 H) 7.95 - 7.98 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H)
199	N-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯		3-(二甲基氨基)乙-1-醇(CAS 108-01-0)	3	369	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2.34 (s, 6 H) 2.67 (t, J = 5 Hz, 2 H) 4.37 (t, J = 5 Hz, 2 H) 7.39 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 7.87 - 7.90 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H)

[1410]

<b>200</b>	<i>N</i> -[5-(4-氟基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基]氨基甲酸氧杂环戊烷-3-基酯		氧杂环戊烷-3-醇 (CAS 453-20-3)	3	368	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2.10 - 2.19 (m, 1 H) 2.23 - 2.38 (m, 1 H) 3.83 - 4.08 (m, 4 H) 5.38 - 5.50 (m, 1 H) 7.58 - 7.84 (m, 4 H) 7.85 - 7.91 (m, 1 H) 7.96 (d, J = 10 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H)
------------	---	---	--------------------------------	---	-----	---

[1411] 采用以下程序中的任一者进行实施例201至208的制备：

[1412] 程序1：

[1413] 将[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(中间体16,0.1g,0.647mmol)、硼酸(0.841mmol)、 $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$  (37mg,45.3 $\mu\text{mol}$ )和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.206g,1.94mmol)在脱气二噁烷(4mL)和水(3mL)中的悬浮液在100℃下加热3h。冷却到室温后,将反应混合物通过过滤剂垫过滤,将滤液吸收在二氧化硅上并通过二氧化硅上的快速色谱法纯化,用1:1EtOAc-庚烷然后是EtOAc洗脱,得到标题化合物。

[1414] 程序2:

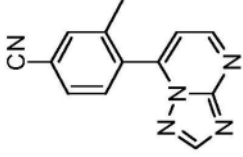
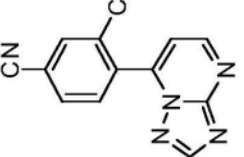
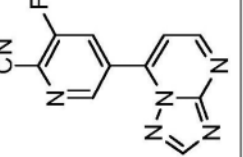
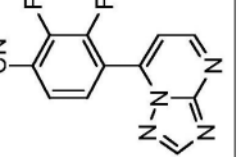
[1415] 将芳基溴(0.841mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.214g,0.841mmol)、乙酸钾(0.191g,1.94mmol)和 $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$  (37mg,45.3 $\mu\text{mol}$ ) 在脱气二噁烷(4mL)中的搅拌悬浮液在80℃和氩气下加热1.5h。然后经由注射器添加[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(中间体16,0.100g,0.647mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液,接着添加水(3mL)中的 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.268g,1.94mmol),并将温度提高到90℃持续3h。将反应混合物冷却,通过过滤剂过滤,吸收在二氧化硅上并通过二氧化硅上的快速色谱法纯化,用1:1EtOAc-庚烷然后是EtOAc洗脱,得到标题化合物。



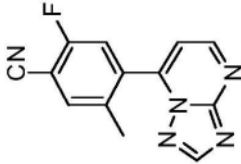
[1416]

实施例 编号	化合物名称	结构	起始材料	方 法	MS ES <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR 数据 δ ppm
201	2-氟-4-{{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基} 苄腈		(4-氰基-3-氟苯基) 硼酸(CAS 843663-18-3)	1	240	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.74 - 7.75 (m, 1 H) 8.20 - 8.22 (m, 2 H) 8.33 - 8.37 (m, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 9.00 - 9.02 (m, 1 H)
202	2,6-二氟-4-{{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基} 苄腈		4-溴-2,6-二氟苄腈 (CAS 123843-67-4)	2	258	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.78 - 7.79 (m, 1 H) 8.26 - 8.29 (m, 2 H) 8.78 (s, 1 H) 9.03 - 9.05 (m, 1 H)
203	3-氟-4-{{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基} 苄腈		(4-氰基-2-氟苯基) 硼酸(CAS 1150114-77-4)	1	240	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.61 - 7.63 (m, 1 H) 7.95 - 7.99 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.17 - 8.21 (m, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 9.00 - 9.02 (m, 1 H)

[1417]

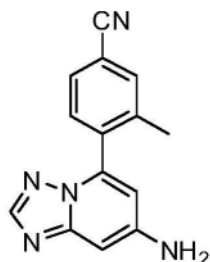
204	3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		(4-氟基-2-甲基苯 基)硼酸(CAS 126747-14-6)	1	236	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.14 (s, 3 H) 7.45 - 7.47 (m, 1 H) 7.71 - 7.73 (m, 1 H) 7.87 - 7.89 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.97 - 8.99 (m, 1 H)
205	3-氯-4-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		(4-氟基-2-氯苯基) 硼酸(CAS 677743-50-9)	1	256	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.56 - 7.58 (m, 1 H) 7.92 - 7.95 (m, 1 H) 8.08 - 8.11 (m, 1 H) 8.36 - 8.37 (m, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 9.02 - 9.04 (m, 1 H)
206	3-氟-5-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}吡啶-2-甲 腈		5-溴-3-氟吡啶-2-甲 腈(CAS 886373-28-0)	2	241	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.86 (d, J = 5 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 8.85 - 8.95 (m, 1 H) 9.06 (d, J = 5 Hz, 1 H) 9.35 (s, 1 H)
207	2,3-二氟-4-{[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基}苄腈		4-溴-2,3-二氟苄腈 (CAS 126163-58-4)	2	258	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.65 (d, J = 4 Hz, 1 H) 7.84 - 7.97 (m, 1 H) 8.00 - 8.13 (m, 1 H) 8.67 - 8.77 (m, 1 H) 9.04 (d, J = 5 Hz, 1 H)

[1418]

208	2-氟-5-甲基-4-{{[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄基}		4-溴-2-氟-5-甲基苄基 腈(CAS 916792-13-7)	2	254	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 7.49 - 7.50 (m, 1 H) 7.79 - 7.82 (m, 1 H) 8.05 - 8.07 (m, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.99 - 9.01 (m, 1 H)
-----	--	---	---	---	-----	---

[1419] 实施例209:4- {7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基} -3-甲基苄基腈

[1420]



[1421] 步骤1:

[1422] 将(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体17, 0.2g, 0.744mmol)、(4-氰基-2-甲基苯基)硼酸(CAS 126747-14-6, 120mg, 0.744mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (54.5mg, 0.074mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.158g, 1.489mmol)在二噁烷(2mL)和水(0.4mL)中的悬浮液用N<sub>2</sub>冲洗并加热到100℃持续2h。将反应物冷却到室温并在EtOAc与水之间分配。收集有机相,用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到(5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1423] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.52 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.61-7.74 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.10 (s, 1H)

[1424] MS ES<sup>+</sup>: 294 (M<sup>+</sup>-tBu)

[1425] 步骤2:

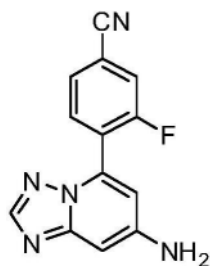
[1426] 将(5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.194g, 0.555mmol)和HCl(在二噁烷中4M, 0.694mL, 2.78mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液加热到50℃持续2h。将反应物真空浓缩,并通过SCX-2纯化所得残余物,装载并用MeOH洗涤,并且用MeOH中的2M NH<sub>3</sub>洗脱。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1427] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DCM-d<sub>2</sub>) δppm 2.18 (s, 3H) 4.39 (br. s., 2H) 6.35-6.45 (m, 1H) 6.80-6.85 (m, 1H) 7.42-7.51 (m, 1H) 7.59-7.69 (m, 2H) 8.01 (s, 1H)

[1428] MS ES<sup>+</sup>: 250

[1429] 实施例210: 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氟苄腈

[1430]



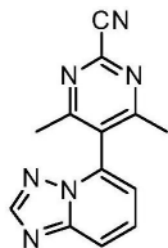
[1431] 如针对4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈(实施例209)所述由(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体17)和(4-氰基-2-氟苯基)硼酸(CAS 1150114-77-4)制备,得到标题化合物。

[1432] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.29 (s, 2H) 6.61-6.74 (m, 2H) 7.84-7.98 (m, 2H) 8.01-8.15 (m, 2H)

[1433] MS ES<sup>+</sup>: 254

[1434] 实施例211: 4,6-二甲基-5-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-2-甲腈

[1435]



[1436] 步骤1:

[1437] 向5-溴-4,6-二甲基嘧啶 (CAS 157335-97-2, 1g, 5.35mmol) 在DCM(10mL) 中的搅拌溶液中添加m-CPBA (1.107g, 6.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。添加另外的m-CPBA (0.368g, 2.14mmol, 0.4当量) 并将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物吸收到过滤剂上面, 并通过快速色谱法 (在SiO<sub>2</sub>上, 石油醚中0-100% EtOAc) 纯化, 得到5-溴-4,6-二甲基嘧啶1-氧化物。

[1438] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.53 (s, 3H) 2.56 (s, 3H) 8.98 (s, 1H)

[1439] MS ES<sup>+</sup>: 203

[1440] 步骤2:

[1441] 将含有溶解在NMP (4mL) 中的5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (中间体4, 0.300g, 0.735mmol)、碘化铜(I) (7.00mg, 0.037mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (0.042g, 0.037mmol) 和5-溴-4,6-二甲基嘧啶1-氧化物 (0.179g, 0.882mmol) 的密封小瓶在微波中在100℃下照射80分钟。用热的方法将反应物在110℃下加热过夜。将反应物在DCM和水中稀释, 并使用相分离柱分离有机相。将水溶液用DCM进一步萃取, 并将合并的有机物吸收到过滤剂上面, 并且通过快速色谱法 (在碱性二氧化硅上, 石油醚中0-100% EtOAc/MeOH (9:1)) 纯化, 得到5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4,6-二甲基嘧啶1-氧化物。

[1442] MS ES<sup>+</sup>: 242

[1443] 步骤3:

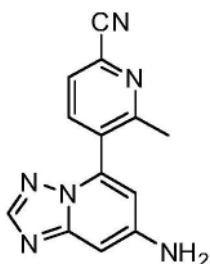
[1444] 向5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4,6-二甲基嘧啶1-氧化物 (42mg, 0.174mmol) 和TEA (0.049mL, 0.348mmol) 在乙腈 (1mL) 中的搅拌溶液中添加TMS-CN (0.070mL, 0.522mmol)。将反应小瓶用氮气吹扫, 密封并在110℃下加热1h。将反应物用DCM和水稀释。分离有机相并将水溶液用DCM进一步萃取。将合并的有机相真空浓缩并通过反相制备型HPLC纯化, 用乙腈/水 (含0.1% 氨) 洗脱至得到标题化合物。

[1445] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN) δppm 2.26 (s, 6H) 7.12-7.25 (m, 1H) 7.71-7.80 (m, 1H) 7.88-7.96 (m, 1H) 8.33 (s, 1H)

[1446] MS ES<sup>+</sup>: 251

[1447] 实施例212: 5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈

[1448]



[1449] 步骤1:

[1450] 将(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体17, 0.38g, 1.414mmol)、1,1,1,2,2,2-六丁基二锡烷(1.504ml, 2.83mmol)、TEA(9.86ml, 70.7mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.490g, 0.424mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液加热到110℃持续36h。将反应物真空浓缩并通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上, 石油醚中0-100% EtOAc)纯化所得残余物, 得到(5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1451] MS ES<sup>+</sup>: 525

[1452] 步骤2:

[1453] 将(5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(190mg, 0.363mmol)、5-溴-6-甲基吡啶-2-甲腈(CAS 1173897-86-3, 71.5mg, 0.363mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(42.0mg, 0.036mmol)和碘化铜(I)(6.91mg, 0.036mmol)在NMP(2mL)中的悬浮液用N<sub>2</sub>冲洗并在微波中在100℃下加热20分钟。使反应物通过10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和碱性二氧化硅柱, 用EtOAc洗脱。收集适当的级分并真空浓缩, 得到在残留的NMP中的粗产物。产物不经进一步纯化即使用。

[1454] MS ES<sup>+</sup>: 295 (M-<sup>t</sup>Bu)

[1455] 步骤3:

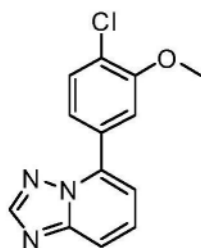
[1456] 将(5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(127mg, 0.362mmol)和HCl(在二噁烷中4M, 1mL, 4.00mmol)的溶液加热到50℃持续24h。将反应物真空浓缩并通过SCX-2纯化所得残余物, 装载并用MeOH洗涤, 然后用MeOH中的2M NH<sub>3</sub>洗脱。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物, 用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱, 得到标题化合物。

[1457] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 2.41 (s, 3H) 6.65-6.70 (m, 1H) 6.72-6.77 (m, 1H) 7.86-7.93 (m, 1H) 7.98-8.13 (m, 2H)

[1458] MS ES<sup>+</sup> = 251

[1459] 实施例213: 5-(4-氯-3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1460]



[1461] 步骤1:

[1462] 将含有在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS 143329-58-2, 0.100g, 0.505mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.029g, 0.025mmol)、碳酸钠(0.107g, 1.010mmol)和2-氯-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(CAS 1443151-85-6, 0.141g, 0.555mmol)的微波小瓶脱气并在微波中在100℃下照射20分钟。将反应物通过硅藻土过滤,并用MeOH和DMSO洗涤滤饼。合并滤液并真空浓缩,得到DMSO溶液,粗产物从其中通过反相制备型HPLC纯化,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氯苯酚

[1463]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.26-7.45 (m, 2H) 7.53 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.72-7.81 (m, 1H) 7.88 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.55 (s, 1H) 9.65 (br. s., 1H)

[1464] MS  $\text{ES}^+$ : 246

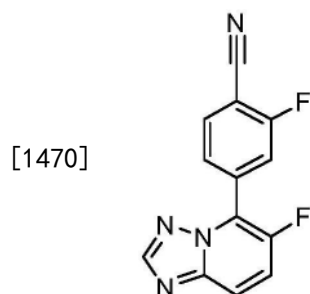
[1465] 步骤2:

[1466] 向5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氯苯酚(0.050g, 0.204mmol)在NMP(1mL)中的搅拌悬浮液中添加氢化钠(矿物油中的60%分散体, 4.88mg, 0.122mmol)。几分钟后,反应混合物已溶解,并且添加碘甲烷(0.016mL, 0.254mmol)。1h后,添加另外的氢化钠(矿物油中的60%分散体, 4.88mg, 0.122mmol)和碘甲烷(0.016mL, 0.254mmol),并且将反应物再搅拌80分钟。将反应物用 $\text{NaHCO}_3$  (5mL)淬灭并用DCM萃取两次。合并有机相并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1467]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.95 (s, 3H) 7.47 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 7.63 (s, 2H) 7.73-7.84 (m, 2H) 7.86-7.95 (m, 1H) 8.56 (s, 1H)

[1468] MS  $\text{ES}^+$ : 260

[1469] 实施例214: 2-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈



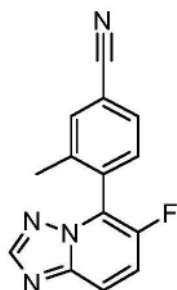
[1471] 将6-氟-5-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体18, 0.095g, 0.361mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.026g, 0.036mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.115g, 1.084mmol)和(4-氰基-3-氟苯基)硼酸(CAS 843663-18-3)在二噁烷(1.0mL)和水(0.2mL)中的溶液在微波中加热到100℃持续1h。将反应物用EtOAc稀释,用水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1472]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 7.84-7.91 (m, 2H) 7.92-8.05 (m, 3H) 8.48 (s, 1H)

[1473] MS  $\text{ES}^+$ : 257

[1474] 实施例215: 4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈

[1475]



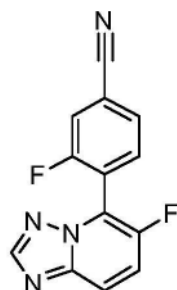
[1476] 如针对2-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(实施例214)所述由6-氟-5-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体18)和(4-氰基-2-甲基苯基)硼酸(CAS 126747-14-6)制备,得到标题化合物。

[1477]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 2.20 (s, 3H) 7.63-7.70 (m, 1H) 7.75-7.81 (m, 1H) 7.86-7.93 (m, 2H) 7.93-8.00 (m, 1H) 8.44 (s, 1H)

[1478] MS  $\text{ES}^+$ : 253

[1479] 实施例216: 3-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

[1480]



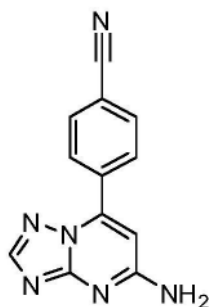
[1481] 如针对2-氟-4-{6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(实施例214)所述由6-氟-5-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体18)和(4-氰基-2-氟苯基)硼酸(CAS 1150114-77-4)制备,得到标题化合物。

[1482]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DCM}-d_2$ )  $\delta$ ppm 7.53-7.72 (m, 3H) 7.80-7.93 (m, 2H) 8.33 (s, 1H)

[1483] MS  $\text{ES}^+$ : 257

[1484] 实施例217: 4-{5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苄腈

[1485]



[1486] 步骤1:

[1487] 用NaH(在矿物油中60%, 0.317g, 7.92mmol)处理氨基甲酸叔丁酯(0.928g, 7.92mmol)在DMF (10mL)中的溶液并在室温下搅拌10分钟。将此添加到4-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈(中间体9, 1.35g, 5.28mmol)在DMF (10mL)中的溶液中,并将反应物在室温下搅拌3天。将反应物在EtOAc与水之间分配。收集有机相,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得



到(7-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1488] MS ES<sup>+</sup>:281(M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu)

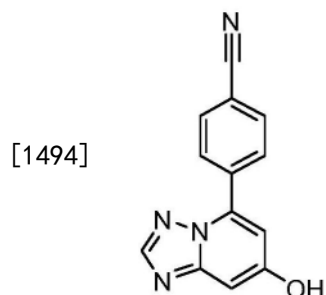
[1489] 步骤2:

[1490] 将(7-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)氨基甲酸叔丁酯(650mg, 1.933mmol)和HCl(在二噁烷中的4M溶液,4mL,16.00mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液加热到50℃过夜。将反应物真空浓缩,并将所得残余物与MeOH一起研磨。过滤所得沉淀物并将滤液真空浓缩,并且通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc然后是EtOAc中0-25%MeOH)纯化所得残余物。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,EtOAc中0-20%MeOH)进一步纯化产物,得到标题化合物。

[1491] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.63(s,1H) 7.41(s,2H) 8.03-8.11(m,2H) 8.13-8.21(m,3H)

[1492] MS ES<sup>+</sup>:237

[1493] 实施例218:4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

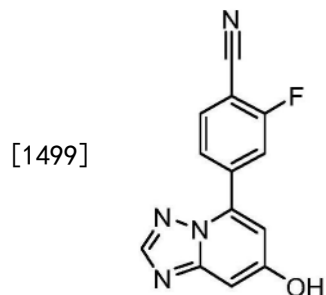


[1495] 向反应小瓶中装入4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体8, 0.15g,0.589mmol)、KOH(0.036g,0.648mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.022g,0.024mmol)和二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(CAS564483-19-8,0.020g,0.047mmol)。添加1,4-二噁烷(0.5mL)和水(0.5mL)并将小瓶用氩气吹扫,密封并在加热块中在100℃下加热2h。将反应物从热源移开并在EtOAc与水之间分配。将水层中的所得乳液/沉淀物过滤并与有机萃取物合并,溶解在DMSO中并通过反相制备型HPLC纯化,用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。

[1496] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.99(s,2H) 8.04(d,J=8Hz,2H) 8.17(d,J=8Hz,2H) 8.29(s,1H) 10.75-11.75(br.s,1H)

[1497] MS ES<sup>+</sup>:237

[1498] 实施例219:2-氟-4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

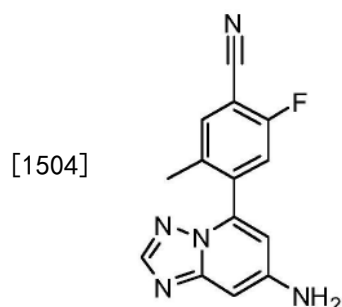


[1500] 如针对4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(实施例218)所述由4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体10)制备。

[1501]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 6.98-7.10 (m, 2H) 8.00-8.08 (m, 1H) 8.09-8.16 (m, 1H) 8.18-8.25 (m, 1H) 8.32 (s, 1H) 10.5-12.0 (br. s, 1H)

[1502] MS  $\text{ES}^+$ : 255

[1503] 实施例220: 4- {7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈



[1505] 步骤1:

[1506] 向烘干的微波小瓶中装入4-溴-2-氟-5-甲基苄腈 (CAS 916792-13-7, 0.20g, 0.934mmol) 并用氩气吹扫。添加THF (0.5mL) 并将小瓶在干冰/丙酮 (-78℃) 中冷却, 然后添加异丙基氯化锂镁 (THF中的1.3M溶液, 0.791mL, 1.028mmol), 并将小瓶转移到冰浴中持续40分钟。添加氯化锌 (在2-甲基THF溶液中1.9M, 0.5mL, 0.950mmol)。向单独的烘干烧瓶中装入5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (中间体2, 0.141g, 0.748mmol) 和四(三苯基磷)钯(0) (0.027g, 0.023mmol), 然后用氩气吹扫。30分钟后, 添加THF (5mL), 并经由注射器添加格氏/有机锌溶液, 并且将混合物加热到50℃持续2.5h。将混合物冷却到室温并真空浓缩, 并且将所得残余物在EtOAc与饱和酒石酸钠钾水溶液之间分配。将有机物用盐水洗涤。将水溶液用EtOAc进一步萃取。将合并的有机物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空浓缩。通过快速色谱法 (在 $\text{SiO}_2$ 上, 石油醚中0-50% EtOAc) 纯化所得残余物, 得到4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟-5-甲基苄腈。

[1507]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 2.09 (s, 3H) 7.50 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.79 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 8.04 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 8.25 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 8.55 (s, 1H)

[1508] MS  $\text{ES}^+$ : 287

[1509] 步骤2:

[1510] 将4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟-5-甲基苄腈 (0.149g, 0.520mmol)、Xantphos (0.030g, 0.052mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.339g, 1.039mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.024g, 0.026mmol) 放入烧瓶中, 然后用氩气吹扫烧瓶并添加二噁烷 (5mL)。将混合物用氩气喷射5分钟, 然后添加二苯甲酮亚胺 (CAS 1013-88-3, 0.1mL, 0.596mmol), 并继续再喷射5分钟, 之后将混合物加热到90℃持续7h。将混合物冷却到室温, 用乙醚稀释并通过相分离器过滤。用更多的醚冲洗固体残余物并将滤液浓缩, 得到为油状物的粗产物。将此通过快速色谱法 (在 $\text{SiO}_2$ 上, 石油醚中0-60% EtOAc) 纯化, 得到4-(7-((二苯基亚甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟-5-甲基苄腈。

[1511]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 1.93 (s, 3H) 6.70 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.27-7.61 (m, 9H) 7.71-7.89 (m, 3H) 8.25 (s, 1H)

[1512] MS  $\text{ES}^+$ : 432

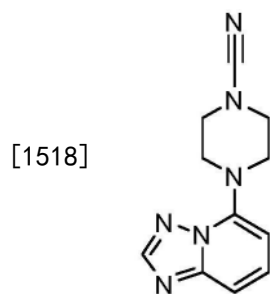
[1513] 步骤3:

[1514] 将4-(7-((二苯基亚甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟-5-甲基苄腈(173mg,0.401mmol)溶解在THF(5mL)中。添加HCl(2M水溶液,1mL,2.000mmol)并将混合物在氩气下搅拌1.5h。将混合物真空浓缩以除去THF,并将物质在K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和(水)溶液与EtOAc之间分配。分离水溶液并通过相分离器过滤含有固体沉淀物的有机相,将固体用水和EtOAc洗涤。用盐水洗涤经过滤的有机相并干燥(MgSO<sub>4</sub>)。对固体重复萃取过程,并且合并萃取物并浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,DCM中0-10%MeOH)纯化所得残余物,得到标题化合物。

[1515] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 2.15(s,3H) 6.62(d,J=2Hz,1H) 6.72(d,J=2Hz,1H) 7.46(d,J=9Hz,1H) 7.78(d,J=6Hz,1H) 8.05(s,1H)

[1516] MS ES<sup>+</sup>:268

[1517] 实施例221:4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}哌嗪-1-甲腈

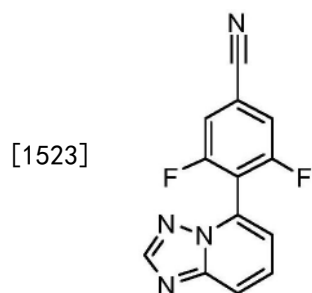


[1519] 向5-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体19,0.100g,0.492mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中添加在水(0.5mL)中的NaHCO<sub>3</sub>(0.083g,0.984mmol)。快速搅拌两相混合物并向其中添加溴化氰[在DCM中3.0M](0.197mL,0.590mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。将反应混合物在水中稀释,并用DCM萃取两次。将有机物合并,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1520] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.41-3.59(m,8H) 6.63(d,J=8Hz,1H) 7.48(d,J=8Hz,1H) 7.59-7.68(m,1H) 8.48(s,1H)

[1521] MS ES<sup>+</sup>:229

[1522] 实施例222:3,5-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

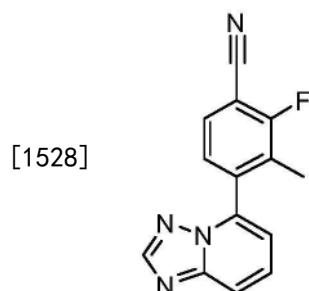


[1524] 将含有溶解在NMP(2mL)中的5-(三甲基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体20,0.15g,0.532mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.027mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)和4-溴-3,5-二氟苄腈(CAS 123688-59-5,0.128g,0.585mmol)的密封小瓶在微波中在100℃下照射20分钟。将反应混合物在搅拌下用KF(水)溶液(10重量%)处理1h。将混合物在EtOAc中稀释,通过过滤剂过滤并用水然后是盐水洗涤。真空除去溶剂并通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1525]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ ppm 7.29 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 7.56-7.65 (m, 2H) 7.67-7.75 (m, 1H) 7.84-7.91 (m, 1H) 8.30 (s, 1H)

[1526] MS  $\text{ES}^+$ : 257

[1527] 实施例223: 2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

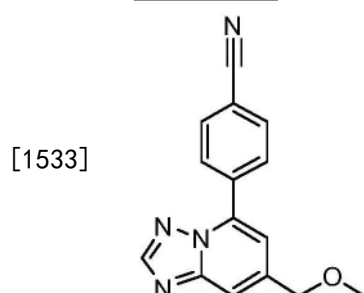


[1529] 如针对3,5-二氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(实施例222)所述由5-(三甲基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体20)和4-溴-2-氟-3-甲基苄腈(CAS1114546-30-3)制备。

[1530]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ ppm 2.05 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 7.12 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.66-7.80 (m, 2H) 7.83-7.90 (m, 1H) 8.31 (s, 1H)

[1531] MS  $\text{ES}^+$ : 253

[1532] 实施例224: 4-[7-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈



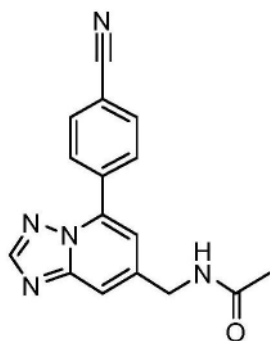
[1534] 在氮气下向4-(7-(羟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(实施例39, 0.107g, 0.428mmol)在无水THF(2.5mL)中的溶液中添加在矿物油(0.026g, 0.641mmol)中60重量%的氢化钠。10分钟后,添加碘甲烷(0.040mL, 0.641mmol)并将反应物在室温和氮气下搅拌3天。将反应混合物在水与EtOAc之间分配并分离。将水溶液用EtOAc进一步萃取。将合并的有机物干燥(相分离器)并蒸发至干。通过反相制备型HPLC(碱性乙腈/水方法)纯化粗品,得到标题化合物

[1535]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 3.41 (s, 3H) 4.64 (s, 2H) 7.37-7.46 (m, 1H) 7.83 (s, 1H) 8.07 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 8.23 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 8.55 (s, 1H)

[1536] MS  $\text{ES}^+$ : 265

[1537] 实施例225: N-{[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基}乙酰胺

[1538]



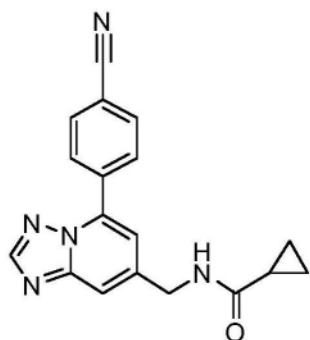
[1539] 用乙酰氯 (0.034mL, 0.481mmol) 处理 4-(7-(氨基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈 (中间体21, 0.040g, 0.160mmol) 和 TEA (0.067mL, 0.481mmol) 在 DCM (2.0mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌 1h。将反应混合物施加到注有 DCM 的 Strata 柱上。用 EtOH 中的 0.5M  $\text{NH}_3$  洗脱得到粗产物, 将其通过反相制备型 HPLC (碱性乙腈/水方法) 进一步纯化, 得到标题化合物。

[1540]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1.95 (s, 3H) 4.47 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 7.41 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.08 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 8.22 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) 8.53 (s, 2H)

[1541] MS  $\text{ES}^+$ : 292

[1542] 实施例226: N- {[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基} 环丙烷甲酰胺

[1543]



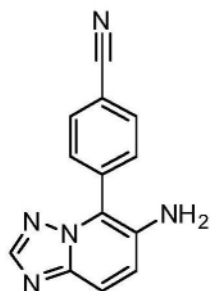
[1544] 如针对 N- {[5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲基} 乙酰胺 (实施例225) 所述由中间体21和环丙基甲酰氯 (CAS 4023-34-1) 制备。

[1545]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 0.78-0.98 (m, 4H) 1.66-1.80 (m, 1H) 4.61 (s, 2H) 7.34-7.42 (m, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.95 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) 8.44 (s, 1H)

[1546] MS  $\text{ES}^+$ : 318

[1547] 实施例227: 4-{6-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈

[1548]



[1549] 步骤1:

[1550] 将6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (CAS 356560-80-0, 0.5g, 2.52mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (CAS 4248-19-5, 0.592g, 5.05mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.185g, 0.202mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.645g, 5.05mmol) 和 Xantphos (0.234g, 0.404mmol) 在二噁烷 (8.5mL) 中的悬浮液脱气并用氩气回填两次。将反应物加热到100℃持续40h。将反应物冷却并在EtOAc与水之间分配。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-70%EtOAc)纯化所得残余物,得到[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氨基甲酸叔丁酯。

[1551]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DCM}-d_2$ )  $\delta$ ppm 1.57 (s, 9H) 6.57-6.71 (m, 1H) 7.34-7.40 (m, 1H) 7.70-7.78 (m, 1H) 8.31 (s, 1H) 9.14-9.25 (m, 1H)

[1552] MS  $\text{ES}^+$ : 179 ( $\text{M}-^t\text{Bu}$ )

[1553] 步骤2:

[1554] 将[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氨基甲酸叔丁酯 (250mg, 1.067mmol) 和 NBS (190mg, 1.067mmol) 在乙酸 (3.5mL) 中的溶液在微波中在100℃下加热20分钟。将反应物淬灭并用 $\text{NaHCO}_3$ 碱化,并且用EtOAc萃取两次。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺。

[1555] MS  $\text{ES}^+$ : 213

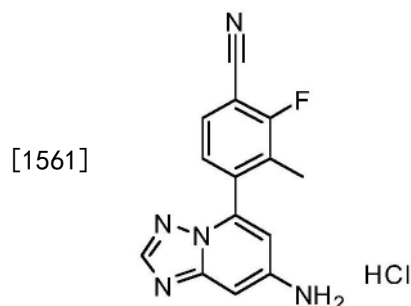
[1556] 步骤3:

[1557] 将5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺 (0.073g, 0.343mmol)、(4-氰基苯基)硼酸 (CAS 126747-14-6, 0.055g, 0.377mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.025g, 0.034mmol) 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.073g, 0.685mmol) 在二噁烷 (1mL) 和水 (0.2mL) 中的悬浮液在微波中在100℃下加热1h。将反应物用EtOAc稀释,用水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1558]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 5.17 (s, 2H) 7.38 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 7.67 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 7.83 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 8.01 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 8.14 (s, 1H)

[1559] MS  $\text{ES}^+$ : 236

[1560] 实施例228: 4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-3-甲基苄腈盐酸盐

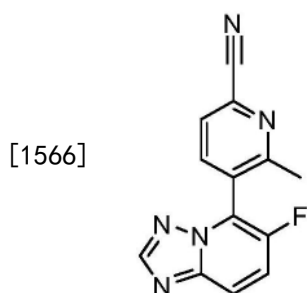


[1562] 如针对实施例2209(4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈)所述由5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2)和4-溴-2-氟-3-甲基苄腈 (CAS 1114546-30-3) 制备,无需加热精制标题化合物。

[1563]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 2.08 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 6.77-6.85 (m, 2H) 7.22 (s, 2H) 7.48-7.58 (m, 1H) 7.93-8.03 (m, 1H) 8.76 (s, 1H)

[1564] MS ES<sup>+</sup>:268

[1565] 实施例229:5-(6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-6-甲基吡啶-2-甲腈



[1567] 步骤1:

[1568] 将6-氟-5-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体18,0.2g,0.760mmol)、(2-甲基吡啶-3-基)硼酸(CAS 899436-71-6,0.125g,0.913mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.056g,0.076mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.161g,1.521mmol)在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的悬浮液加热到100℃持续0.5h。将反应物在EtOAc与水之间分配。收集有机相,用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到6-氟-5-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。

[1569] MS ES<sup>+</sup>:229

[1570] 步骤2:

[1571] 将6-氟-5-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.103g,0.451mmol)和m-CPBA(0.117g,0.677mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌36h。将反应物用DCM稀释,用碳酸氢钠洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩,得到粗3-(6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-甲基吡啶1-氧化物,将其直接用于下一反应。

[1572] MS ES<sup>+</sup>:245

[1573] 步骤3:

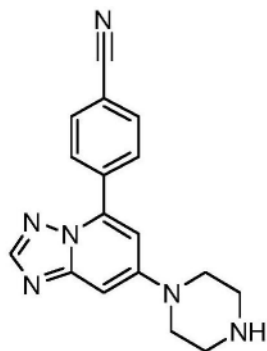
[1574] 将3-(6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-甲基吡啶1-氧化物(0.055g,0.225mmol)、TMS-CN(0.091mL,0.676mmol)和TEA(0.063mL,0.450mmol)在乙腈(2mL)中的溶液加热到110℃持续3天。将反应物冷却到室温并在DCM与水之间分配。将水溶液用DCM进一步萃取。将有机相合并,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1575] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.35(s,3H) 7.95-8.07(m,1H) 8.10-8.22(m,2H) 8.32(d,J=8Hz,1H) 8.56(s,1H)

[1576] MS ES<sup>+</sup>:254

[1577] 实施例230:4-[7-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈

[1578]



[1579] 步骤1:

[1580] 将4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(中间体8, 0.223g, 0.876mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(CAS 57260-71-6, 0.326g, 1.751mmol)、X-Phos(0.042g, 0.088mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.040g, 0.044mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.571g, 1.751mmol)的混合物脱气(真空/氮气循环),并在130℃密封管中加热4h。将反应物用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。将滤液用饱和碳酸氢钠然后是盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化粗产物,得到4-(5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1581] MS ES<sup>+</sup>:405

[1582] 步骤2:

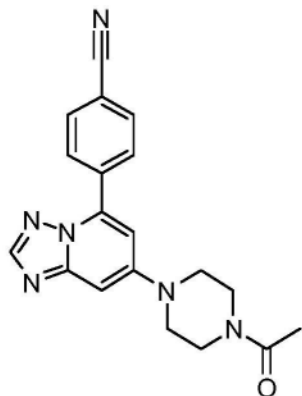
[1583] 将4-(5-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.192g, 0.475mmol)、在二噁烷(0.593mL, 2.374mmol)中的4M的HCl和EtOH 1mL的混合物在室温下搅拌28h。将反应混合物真空浓缩,用饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)稀释并用DCM萃取两次。将有机物合并,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过SCX-2纯化粗物质,装载并用5%EtOH/DCM洗涤,并且使用MeOH中的2M NH<sub>3</sub>溶液洗脱。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1584] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.15-3.27(m, 4H) 3.56-3.78(m, 4H) 7.16(d, J=2Hz, 1H) 7.33(d, J=3Hz, 1H) 8.06(d, J=8Hz, 2H) 8.22(d, J=9Hz, 2H) 8.31(s, 1H) 9.31(br.s., 1H)

[1585] MS ES<sup>+</sup>:305

[1586] 实施例231:4-[7-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈

[1587]



[1588] 在氮气下用乙酰氯(0.044mL, 0.624mmol)处理4-(7-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并

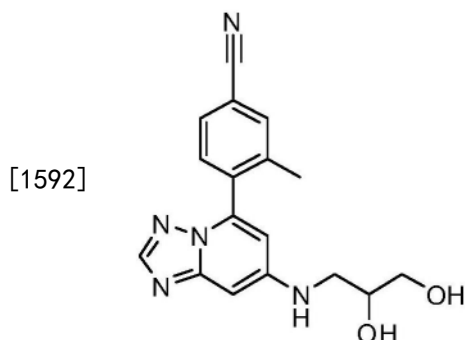


[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈(实施例230,0.095g,0.312mmol)和TEA(0.087mL,0.624mmol)在无水DCM(3.121mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌18h。将反应物施加到Strata柱上,并首先用EtOH、然后用1:1的MeOH中的2M  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$ 洗脱。两种洗脱液均含有产物并将它们合并,浓缩并通过反相制备型HPLC(碱性乙腈/水方法)纯化,得到标题化合物。

[1589]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ ppm 2.09(s, 3H) 3.35-3.50(m, 4H) 3.62-3.74(m, 4H) 6.94(d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H) 7.07(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.92(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 8.11-8.17(m, 3H)

[1590] MS  $\text{ES}^+$ : 347

[1591] 实施例232: 4-{7-[(2,3-二羟丙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈



[1593] 步骤1:

[1594] 向含有二噁烷(2mL)中的4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈(中间体24,0.100g,0.372mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.017g,0.019mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.018g,0.037mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.243g,0.744mmol)的反应小瓶中添加(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲胺(CAS22195-47-7,0.146g,1.116mmol)。将反应小瓶用氮气脱气5分钟,然后在氮气气氛下在110℃密封管中加热19h。使反应物冷却并吸收到过滤剂上面。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化粗产物,得到4-(7-(((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈。

[1595] MS  $\text{ES}^+$ : 364

[1596] 步骤2:

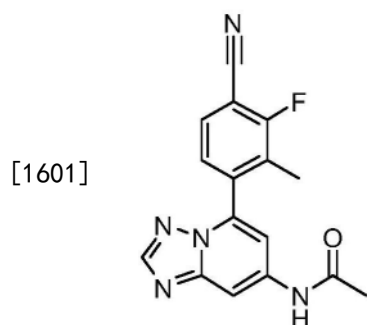
[1597] 向4-(7-(((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈(0.133g,0.366mmol)在MeOH(3mL)/水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.017g,0.091mmol)。将反应物在室温下搅拌40分钟并加热到100℃持续65h。添加HCl(1.18S.G.,37%,0.301mL,3.66mmol)并将反应物在室温下搅拌1h。将反应混合物用NaOH水溶液(10%,2mL)处理,直到呈碱性(pH约12)。添加 $\text{NaHCO}_3$ 饱和水溶液(约3mL)直到pH约9。真空除去溶剂并将所得残余物溶于DMSO(4mL)中。使悬浮液在超声浴中经受超声处理,然后过滤。通过反相制备型HPLC纯化所得滤液,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1598]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 2.12(s, 3H) 2.98-3.11(m, 1H) 3.27-3.35(obsc., m, 1H) 3.36-3.49(m, 2H) 3.66-3.77(m, 1H) 4.61-4.75(m, 1H) 4.88-4.95(m, 1H) 6.56(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 6.65(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 6.72-6.79(m, 1H) 7.60(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.82(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.90(s,

1H) 8.03 (s, 1H)

[1599] MS ES<sup>+</sup>: 324

[1600] 实施例233: N-[5-(4-氰基-3-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺

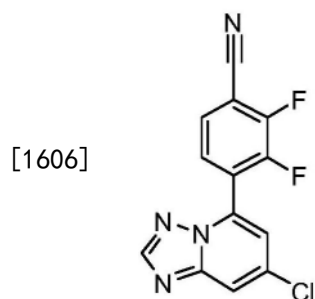


[1602] 将4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟-3-甲基苄腈盐酸盐(实施例228, 96mg, 0.316mmol)在DCM(5mL)和吡啶(0.5mL, 6.18mmol)中的悬浮液在冰中冷却。滴加乙酰氯(0.034mL, 0.474mmol)。使反应物升至室温并搅拌17h。将混合物真空浓缩, 然后添加2N HCl(6mL)。将残余物在EtOAc与水之间分配。将水溶液用EtOAc进一步萃取。将合并的有机相用碳酸氢钠饱和(水)溶液接着用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将所得残余物从最少量的EtOH中重结晶, 得到标题化合物。

[1603] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.97-2.09 (m, 3H) 2.16 (s, 3H) 7.26 (d, J=2Hz, 1H) 7.51-7.61 (m, 1H) 7.92-8.03 (m, 1H) 8.25 (d, J=2Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 10.59 (s, 1H)

[1604] MS: ES<sup>+</sup>: 310

[1605] 实施例234: 4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈

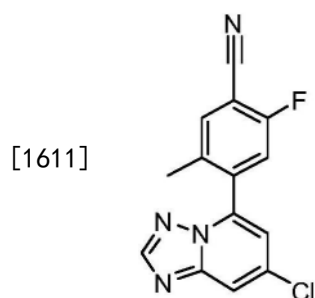


[1607] 使烘干的烧瓶在N<sub>2</sub>下冷却, 然后装入4-溴-2,3-二氟苄腈(CAS: 126163-58-4, 0.488g, 2.239mmol)并用氮气冲洗。添加THF(1mL)并将溶液在冰/盐混合物中冷却。缓慢添加异丙基氯化锂镁(THF溶液)(1.894mL, 2.462mmol)。将反应物在-15℃下再搅拌45分钟。添加氯化锌。使烘干的微波管在氮气下冷却, 然后装入5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2, 379mg, 2.015mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.065g, 0.056mmol)并再次用氮气吹扫。添加THF(5mL)。经由注射器将溶液转移到第一烧瓶中, 留下少量的不溶物质。然后将混合物加热到50℃持续5h。将反应物冷却到室温并真空浓缩。将所得残余物在EtOAc与酒石酸钠钾饱和水溶液之间分配。将有机相用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上, 石油醚中0-40% EtOAc)纯化所得残余物, 得到标题化合物。

[1608] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.68 (d, J=2Hz, 1H) 7.82-7.93 (m, 1H) 8.00-8.09 (m, 1H) 8.31 (d, J=2Hz, 1H) 8.60 (s, 1H)

[1609] MS ES<sup>+</sup>:291

[1610] 实施例235:4- {7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈

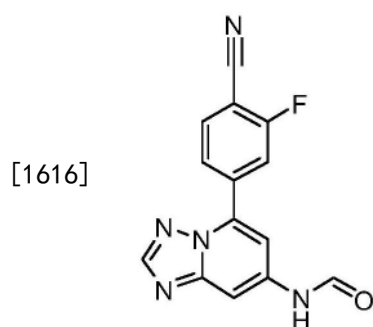


[1612] 如针对实施例234 (4- {7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈) 所述由5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (中间体2) 和4-溴-2-氟-5-甲基苄腈 (CAS 916792-13-7) 制备。

[1613] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.09 (s, 3H) 7.50 (d, J=2Hz, 1H) 7.75-7.83 (m, 1H) 8.00-8.07 (m, 1H) 8.24 (d, J=2Hz, 1H) 8.55 (s, 1H)

[1614] MS ES<sup>+</sup>:287

[1615] 实施例236:N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]甲酰胺

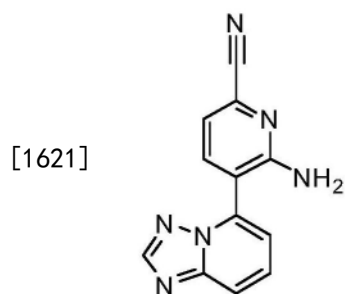


[1617] 向搅拌的乙酸酐 (0.324mL, 3.44mmol) 中滴加甲酸 (0.161mL, 4.19mmol)。将混合物在密封小瓶中在60℃下加热2h。将反应混合物在冰中冷却,并向搅拌混合物中添加作为在 THF (2mL) 中的悬浮液的4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈 (实施例 146, 0.100g, 0.395mmol)。将反应小瓶密封并在60℃下加热18h。使反应物冷却到室温并倒在NaHCO<sub>3</sub>饱和(水溶液)上面,然后过滤。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含 0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。

[1618] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.49 (d, J=2Hz, 1H) 7.95-8.25 (m, 4H) 8.45-8.55 (m, 2H) 10.6-10.9 (br.m, 1H)

[1619] MS ES<sup>+</sup>:282

[1620] 实施例237:6-氨基-5- {[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}吡啶-2-甲腈



[1622] 步骤1:

[1623] 在氮气下向含有碘化铜(I) (0.004g, 0.019mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (0.022g, 0.019mmol) 和6-氯-3-碘吡啶-2-胺 (CAS 800402-06-6, 0.096g, 0.377mmol) 的密封小瓶中添加入5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体4, 0.150g, 0.367mmol) 在NMP (2mL) 中的溶液。将反应混合物在微波中在100℃下照射20分钟。通过反相制备型HPLC纯化反应混合物, 用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱, 得到3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-6-氯吡啶-2-胺。

[1624] MS ES<sup>+</sup>: 246

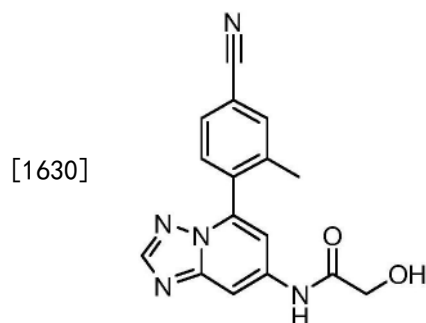
[1625] 步骤2:

[1626] 将3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-6-氯吡啶-2-胺 (0.044g, 0.179mmol)、二氰基锌 (0.021g, 0.179mmol)、锌 (0.001g, 0.021mmol)、dppf (0.008g, 0.014mmol) 和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.006mg, 7.16μmol) 在DMA (4mL) 中的溶液/悬浮液在微波中在120℃下照射30分钟, 然后在150℃下照射60分钟。将反应混合物通过PTFE烧结玻璃 (0.2μm孔隙度) 过滤, 并通过反相制备型HPLC纯化, 用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱, 得到标题化合物。

[1627] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.53 (s, 2H) 7.21-7.30 (m, 2H) 7.70-7.80 (m, 2H) 7.89-7.95 (m, 1H) 8.46 (s, 1H)

[1628] MS ES<sup>+</sup>: 237

[1629] 实施例238: N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基乙酰胺



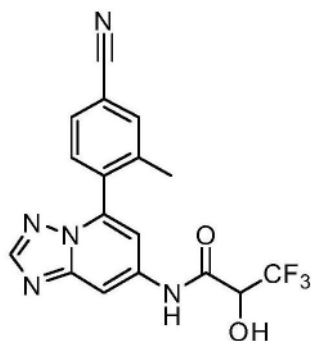
[1631] 向2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (CAS 13831-31-7, 0.086ml, 0.802mmol) 在NMP (2ml) 中的搅拌溶液中添加4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈(实施例209, 0.100g, 0.401mmol) 和吡啶 (0.130mL, 1.605mmol)。将反应物在室温下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩(以除去过量的吡啶)并装载到预平衡的SCX-2柱上面。将此用MeOH洗涤并用MeOH中的2M NH<sub>3</sub>洗脱。通过反相制备型HPLC纯化粗产物, 用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱, 得到标题化合物。

[1632] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.13 (s, 3H), 4.10 (d, J=3Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.55 (d, J=2Hz, 1H), 7.68 (d, J=8Hz, 1H), 7.86 (d, J=8Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.32-8.44 (m, 2H), 10.35 (s, 1H)

[1633] MS ES<sup>+</sup>: 308

[1634] 实施例239: N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3,3,3-三氟-2-羟基丙酰胺

[1635]



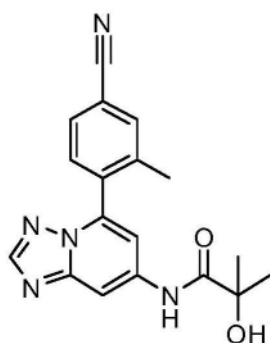
[1636] 向3,3,3-三氟-2-羟基丙酸 (CAS 684-07-1, 0.116g, 0.802mmol) 在无水THF (2mL) 中的搅拌溶液中添加三光气 (0.286g, 0.963mmol)。将反应混合物在室温和氮气下搅拌30分钟。向反应混合物中添加活性炭 (0.005g, 0.401mmol), 并将反应物再搅拌1.5h。将反应混合物蒸发至干, 将残余物溶于NMP (1.5mL) 中, 并通过PTFE过滤器进入4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈 (实施例209, 0.100g, 0.401mmol) 溶解在NMP (0.5mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将反应混合物在微波中在70℃下加热60分钟。添加MeOH (3mL) 并将反应物真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物, 用乙腈/水 (含0.1%氨) 洗脱, 得到标题化合物。

[1637]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 2.13 (s, 3H), 4.82-4.98 (m, 1H), 7.58 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 8.34-8.43 (m, 2H), 10.75 (s, 1H)

[1638] MS  $\text{ES}^+$ : 376

[1639] 实施例240: N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺

[1640]



[1641] 步骤1:

[1642] 向乙酸1-氯-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基酯 (CAS 40635-66-3, 0.115mL, 0.802mmol) 在NMP (2mL) 中的搅拌溶液中添加4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈 (实施例209, 0.100g, 0.401mmol) 和吡啶 (0.130mL, 1.605mmol)。将反应物在室温下搅拌45分钟。添加更多的乙酸1-氯-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基酯 (CAS 40635-66-3, 0.115mL, 0.802mmol), 并将反应物在室温下搅拌1h。通过柱色谱法 (在碱性二氧化硅上, 石油醚中0-100% EtOAc) 直接纯化粗反应物, 得到乙酸1-((5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基酯。

[1643] MS  $\text{ES}^+$ : 378

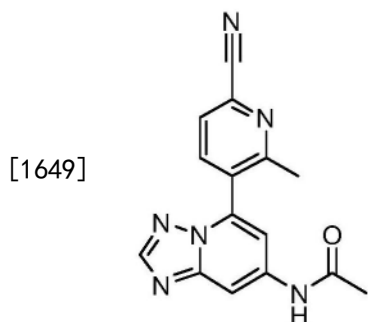
[1644] 步骤2:

[1645] 向乙酸1-((5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基酯(0.092g, 0.244mmol)在THF(1.5mL)和水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化锂(0.012g, 0.488mmol)。将反应物在室温下搅拌1.25h。用HCl水溶液(10%, 约2mL)将反应物的pH调节到约5并真空浓缩。将残余物溶于DMSO(2mL)中, 过滤并通过反相HPLC纯化, 用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱, 得到标题化合物。

[1646]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.46 (s, 6H) , 2.15 (s, 3H) , 3.94 (s, 1H) , 7.26 (d, J=2Hz, 1H) , 7.56 (d, J=8Hz, 1H) , 7.71 (d, J=8Hz, 1H) , 7.76 (s, 1H) , 8.19 (s, 1H) , 8.31 (d, J=2Hz, 1H) , 9.34 (s, 1H)

[1647] MS ES+:336

[1648] 实施例241: N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺



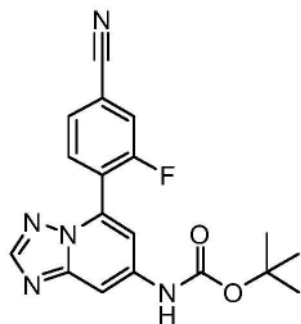
[1650] 在2x20ml密封小瓶中,将5-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈(实施例20,2.38g,8.82mmol)、乙酰胺(CAS30-35-5,1.043g,17.65mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.75g,17.65mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.323g,0.353mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.337g,0.706mmol)在二噁烷(29mL)中的混合物脱气(真空/氮气循环),并在130℃沙浴中加热4h。添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.300g)和X-Phos(0.300g),将反应物脱气并在130℃下加热1h。将反应物通过硅藻土过滤并在2:1EtOAc/THF与水之间分配。分离各层,并将水溶液进一步用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(相分离器)并蒸发至干。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中40-100%EtOAc,然后是EtOAc中0-5%MeOH)纯化粗产物。通过反相HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1651]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  2.16 (s, 3H) , 2.33 (s, 3H) , 7.29 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) , 8.07-8.13 (m, 1H) , 8.17-8.24 (m, 1H) , 8.26 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) , 8.39 (s, 1H) , 10.61 (s, 1H)

[1652] MS ES<sup>+</sup>:293

[1653] 实施例242: N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯

[1654]



[1655] 步骤1:

[1656] 如针对4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(中间体8)所述由5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2)和(4-氰基-2-氟苯基)硼酸(CAS 1150114-77-4)制备,得到4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氟苄腈。

[1657] MS ES<sup>+</sup>:273

[1658] 步骤2:

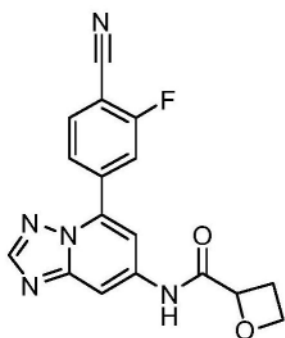
[1659] 如针对N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯(中间体11)所述由4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氟苄腈制备,得到标题化合物。

[1660] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δppm 1.58 (s, 9H), 7.08 (br. s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.84-7.97 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)

[1661] MS ES<sup>+</sup>:354

[1662] 实施例243:N-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧杂环丁烷-2-甲酰胺

[1663]



[1664] 将4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氟苄腈(实施例146, 0.100g, 0.395mmol)、TEA (0.110mL, 0.790mmol)、HATU (0.180g, 0.474mmol) 和氧杂环丁烷-2-甲酸 (CAS 864373-47-7, 0.048g, 0.474mmol) 在NMP (2mL) 中的溶液在室温下搅拌18h。添加更多的氧杂环丁烷-2-甲酸 (CAS 864373-47-7, 0.048g, 0.474mmol) 和HATU (0.075g, 0.197mmol), 并将反应物在室温下再搅拌18h。添加更多的氧杂环丁烷-3-甲酸 (CAS 864373-47-7, 0.048g, 0.474mmol) 和HATU (0.075g, 0.197mmol), 并将反应物在室温下再搅拌18h。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) 淬灭并萃取到DCM里。通过反相制备型HPLC纯化粗产物, 用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱, 得到标题化合物。

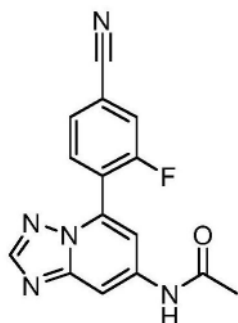
[1665] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.61-2.75 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 1H), 4.62-4.76 (m, 2H), 5.13-5.25 (m, 1H), 7.92 (d, J=2Hz, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 8.15-8.27 (m, 2H), 8.44

(d, J=2Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

[1666] MS ES<sup>+</sup>: 338

[1667] 实施例244: N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺

[1668]



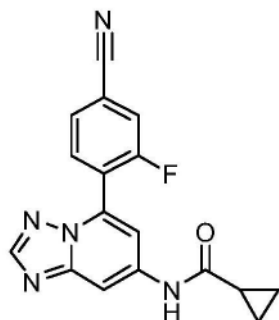
[1669] 如针对实施例242所述由5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2)、(4-氰基-2-氟苯基)硼酸(CAS 1150114-77-4)和乙酰胺(CAS 30-35-5)制备,得到标题化合物。

[1670] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.15 (s, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.91-8.05 (m, 2H), 8.14 (d, J=10Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.61 (br. s., 1H)

[1671] MS ES<sup>+</sup>: 296

[1672] 实施例245: N-[5-(4-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺

[1673]



[1674] 如针对实施例242所述由5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2)、(4-氰基-2-氟苯基)硼酸(CAS 1150114-77-4)和环丙烷甲酰胺(CAS6228-73-5)制备,得到标题化合物。

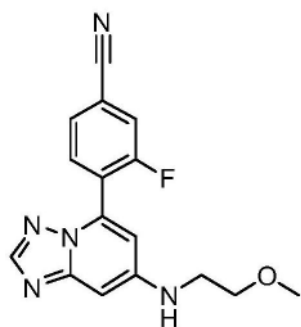
[1675] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.85-0.96 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 1H), 7.45 (d, J=2Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.14 (d, J=10Hz, 1H), 8.23 (d, J=2Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.88 (s, 1H)

[1676] MS ES<sup>+</sup>: 322

[1677] 实施例246: 3-氟-4-{7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苜蓿



[1678]



[1679] 步骤1:

[1680] 如针对4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}苄腈(中间体8)所述由5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2)和(4-氰基-2-氟苯基)硼酸(CAS 1150114-77-4)制备,得到4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氟苄腈。

[1681] MS ES<sup>+</sup>:273

[1682] 步骤2:

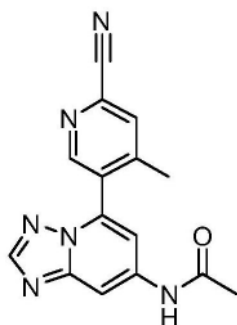
[1683] 将4-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-氟苄腈(0.15g,0.550mmol)、2-甲氧基乙胺(CAS 109-85-3,0.096ml,1.100mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.020g,0.022mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.358g,1.100mmol)和二环己基(4'-乙基-2',6'-二异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.005g,0.011mmol)在二噁烷(2mL)中的悬浮液脱气并用N<sub>2</sub>回填两次。将反应物密封并加热至回流持续5天。将反应物用EtOAc稀释,用水接着用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物。通过反相制备型HPLC进一步纯化残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1684] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.32-3.39(m, 5H), 3.53-3.58(m, 2H), 6.62(d, J=2Hz, 1H), 6.81(d, J=2Hz, 1H), 6.84-6.90(m, 1H), 7.87-7.98(m, 2H), 8.03-8.14(m, 2H)

[1685] MS ES<sup>+</sup>:312

[1686] 实施例247:N-[5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺

[1687]



[1688] 步骤1:

[1689] 将5-溴-4-甲基吡啶-2-甲腈(CAS 886364-86-9,5.0g,25.4mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.928g,1.269mmol)、双(频哪醇合)二硼(9.02g,35.5mmol)和乙酸钾(4.98g,50.8mmol)在无水DMSO(34mL)中的悬浮液脱气(真空/氮气循环),并在90℃和氮气下加热6h。将反应物在EtOAc与盐水之间分配并分离。将水溶液进一步用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,庚烷中0-30%EtOAc)纯化粗产物,得到4-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲腈。

[1690] MS ES<sup>+</sup>:245

[1691] 步骤2:

[1692] 将4-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲腈(0.575g, 2.356mmol)、5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(中间体2)(0.403g, 2.141mmol)、碳酸钠(0.295g, 2.78mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.078g, 0.107mmol)在二噁烷(6mL)和水(1.2mL)中的混合物在氮气和回流下加热4h。将反应物真空浓缩,用NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释,用DCM萃取,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上,石油醚中50-80%EtOAc)纯化粗产物,得到5-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-4-甲基吡啶-2-甲腈。

[1693] MS ES<sup>+</sup>:270

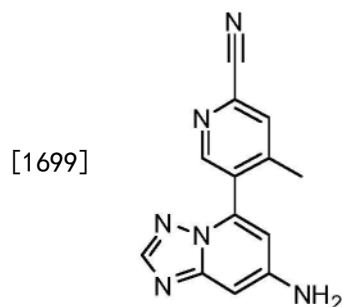
[1694] 步骤3:

[1695] 在密封小瓶中,将5-(7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-甲基吡啶腈(0.34g, 1.261mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.060g, 0.126mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.822g, 2.52mmol)、乙酰胺(CAS 30-35-5, 0.149g, 2.52mmol)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.058g, 0.063mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物脱气(真空/氮气循环),并在130℃沙浴中加热4h。添加更多的Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.050g)、X-Phos(0.050mg)和乙酰胺(CAS 30-35-5, 0.100g, 1.69mmol),并将反应物在130℃下加热2h。将反应物浓缩,用饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释,用DCM萃取,干燥(相分离器)并真空浓缩。将粗产物溶解在热DMSO(9mL)中并用水沉淀。将滤液浓缩以除去水并通过反相制备型HPLC纯化,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1696] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.16(s, 3H) 2.21(s, 3H) 7.29(d, J=2Hz, 1H) 8.20(s, 1H) 8.28(d, J=2Hz, 1H) 8.38(s, 1H) 8.82(s, 1H) 10.62(s, 1H)

[1697] MS ES<sup>+</sup>:293

[1698] 实施例248:5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-4-甲基吡啶-2-甲腈



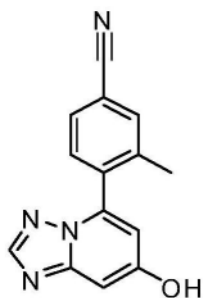
[1700] 将N-(5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)乙酰胺(实施例247)(0.050g, 0.171mmol)、2M HCl(0.257mL, 0.513mmol)和乙醇(0.342mL)的混合物在80℃下照射80分钟。将反应物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化,用DCM萃取,干燥(相分离器)并真空浓缩,得到标题化合物。

[1701] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.19(s, 3H) 6.31(s, 2H) 6.62(d, J=2Hz, 1H) 6.65(d, J=2Hz, 1H) 8.06(s, 1H) 8.17(s, 1H) 8.77(s, 1H)

[1702] MS ES<sup>+</sup>:251

[1703] 实施例249:4-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈

[1704]



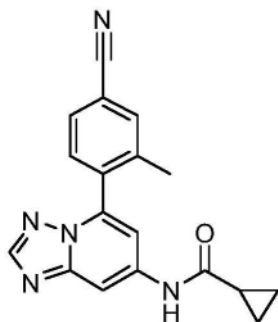
[1705] 向KOH(0.034g, 0.614mmol)在水(0.500mL)和1,4-二噁烷(0.5mL)中的溶液中添加4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈(中间体24)(0.15g, 0.558mmol)、二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.021g, 0.045mmol)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.020g, 0.022mmol)。将小瓶用氮气吹扫,密封并在微波中在100℃下照射60分钟。将反应混合物在DMSO(3mL)中稀释并用甲酸(0.25mL)中和(pH约6)。将溶液过滤并真空浓缩,并且通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。

[1706] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.10(s, 3H), 6.76(d, J=2Hz, 1H), 7.01(d, J=2Hz, 1H), 7.64(d, J=8Hz, 1H), 7.84(d, J=8Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.23(s, 1H), 11.06(br. s, 1H)

[1707] MS ES<sup>+</sup>:251

[1708] 实施例250:N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺

[1709]



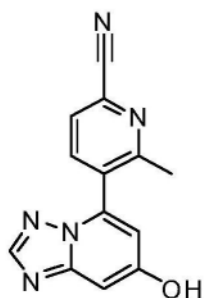
[1710] 将4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈(中间体24)(0.2g, 0.744mmol)、环丙烷甲酰胺(CAS 6228-73-5, 0.317g, 3.72mmol)、碳酸铯(0.485g, 1.489mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.034g, 0.037mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.035g, 0.074mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液/悬浮液用氮气脱气5分钟。将反应混合物在110℃下加热1h。将反应物从热源移开并使之冷却到室温。将反应混合物在DMSO(3mL)中稀释,通过硅藻土过滤并用EtOH(10mL)洗涤滤饼。将溶液真空浓缩并通过反相制备型HPLC纯化,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1711] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.80-0.95(m, 4H), 1.75-1.88(m, 1H), 2.11(s, 3H), 7.25(d, J=2Hz, 1H), 7.68(d, J=8Hz, 1H), 7.87(d, J=8Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 8.22(d, J=2Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 10.84(s, 1H)

[1712] MS ES<sup>+</sup>:318

[1713] 实施例251:5-{7-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈

[1714]



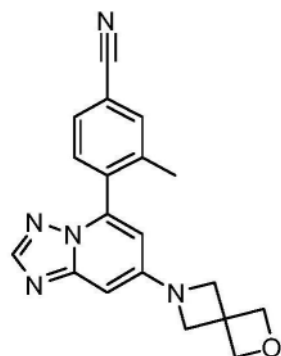
[1715] 将5-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈(实施例20)(0.097g,0.360mmol)、KOH(0.022g,0.396mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.013g,0.014mmol)和二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.014g,0.029mmol)在二噁烷(0.9mL)和水(0.3mL)中的混合物脱气(真空/氮气循环),并在130℃密封管中加热2h。将反应物用EtOAc稀释,用水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗品,用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。

[1716] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.31 (s, 3H) 6.88 (d, J=2Hz, 1H) 7.04 (d, J=2Hz, 1H) 8.04-8.12 (m, 1H) 8.13-8.20 (m, 1H) 8.26 (s, 1H) 11.22 (br. s., 1H)

[1717] MS ES<sup>+</sup>:252

[1718] 实施例252:3-甲基-4-(7-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈

[1719]



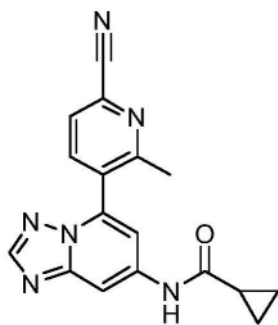
[1720] 将含有在二噁烷(3mL)中的4-{7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-甲基苄腈(中间体24)(0.150g,0.558mmol)、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷半草酸盐(CAS 174-78-7,0.121g,0.419mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.026g,0.028mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.027g,0.056mmol)和碳酸铯(0.546g,1.675mmol)的反应小瓶用氮气脱气5分钟,然后在氮气气氛下在120℃密封管中加热20h。将反应物冷却到室温,通过硅藻土过滤,并用MeOH和DMSO洗涤滤饼。将滤液真空浓缩以除去MeOH,并通过反相制备型HPLC进行纯化,用乙腈/水(含0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。

[1721] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.09 (s, 3H), 4.19 (s, 4H), 4.74 (s, 4H), 6.51 (s, 2H), 7.60 (d, J=8Hz, 1H), 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)

[1722] MS ES<sup>+</sup>:332

[1723] 实施例253:N-[5-(6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]环丙烷甲酰胺

[1724]



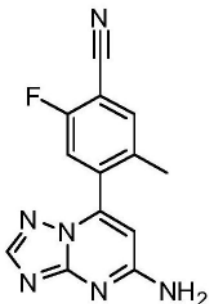
[1725] 将5-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈(实施例212)(0.22g,0.879mmol)在DCM(9mL)中的悬浮液用环丙烷甲酰氯(CAS 4023-34-1,0.160ml,1.758mmol)和TEA(0.368mL,2.64mmol)处理,并在室温和氮气下搅拌3h。将反应物浓缩,用EtOAc稀释,依次用碳酸氢钠溶液、0.2M HCl和水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中40-100%EtOAc)纯化粗产物,得到标题化合物。

[1726]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 0.85-0.95 (m, 4H) 1.78-1.90 (m, 1H) 2.33 (s, 3H) 7.34 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 8.11 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.17-8.27 (m, 2H) 8.38 (s, 1H) 10.87 (s, 1H)

[1727] MS  $\text{ES}^+$ :319

[1728] 实施例254:4-{5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-2-氟-5-甲基苄腈

[1729]



[1730] 步骤1:

[1731] 在 $\text{N}_2$ 的气氛下将4-溴-2-氟-5-甲基苄腈(CAS 916792-13-7)(0.500g,2.336mmol)在THF(1.3mL)中的溶液冷却到 $-15^\circ\text{C}$ 。以逐滴的方式添加异丙基氯化锂镁(在THF中1.3M)(1.874mL,2.437mmol),确保温度保持在 $-10^\circ\text{C}$ 以下。将反应物在约 $-15^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟。以逐滴的方式添加更多的异丙基氯化锂镁(在THF中1.3M)(0.170mL,1.168mmol),确保温度不超过 $-10^\circ\text{C}$ ,并将反应物在 $-15^\circ\text{C}$ 下再搅拌30分钟。经2分钟添加5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(CAS 78706-26-0,0.397g,2.102mmol)在THF(6.50mL)中的溶液,并使反应物升至室温持续3天。将反应物用2M HCl淬灭并在EtOAc与水之间分配。收集有机物,用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在 $\text{SiO}_2$ 上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到4-{5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-2-氟-5-甲基苄腈。

[1732] MS  $\text{ES}^+$ :288

[1733] 步骤2:

[1734] 将4-{5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-2-氟-5-甲基苄腈(0.130g,0.452mmol)、4-甲氧基苄胺(CAS 2393-23-9,0.118mL,0.904mmol)和TEA(0.126mL,0.904mmol)在乙腈(2mL)中的溶液加热到 $70^\circ\text{C}$ 持续2h。将反应物真空浓缩并通过快速色谱

法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到2-氟-4-(5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5-甲基苄腈。

[1735] MS ES<sup>+</sup>:389

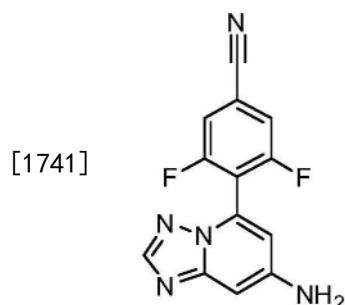
[1736] 步骤3:

[1737] 将2-氟-4-(5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5-甲基苄腈(0.160g,0.412mmol)和TFA(0.317mL,4.12mmol)在DCM(2mL)中的溶液在室温下搅拌3天。将反应物加热到45℃持续2天。将反应物真空浓缩,并将所得残余物在EtOAc与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1738] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.14(s,3H),6.40(s,1H),7.46(s,2H),7.78(d,J=10Hz,1H),8.01(d,J=7Hz,1H),8.09(s,1H)

[1739] MS ES<sup>+</sup>:269

[1740] 实施例255:4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3,5-二氟苄腈



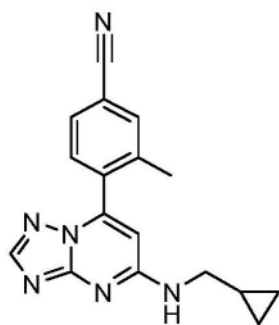
[1742] 将含有溶解在NMP(4mL)中的(5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体25,0.3g,0.573mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.029mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.033g,0.029mmol)和4-溴-3,5-二氟苄腈(CAS 123688-59-5,0.137g,0.631mmol)的密封小瓶在微波中在100℃下照射80分钟。在1h搅拌下用KF(水)溶液(10重量%,2mL)处理反应混合物。将混合物在EtOAc中稀释,通过硅藻土过滤并用水然后是盐水洗涤。将有机相真空浓缩并溶于氯化氢[在1,4-二噁烷中的4.0M溶液](4mL,16.00mmol)中。将反应物在室温下搅拌3h。将反应物真空浓缩并通过反相制备型HPLC纯化粗产物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1743] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.35(s,2H),6.68(d,J=2Hz,1H),6.79(d,J=2Hz,1H),8.01-8.12(m,3H)

[1744] MS ES<sup>+</sup>:272

[1745] 实施例256:4-{5-[(环丙基甲基)氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-3-甲基苄腈

[1746]



[1747] 步骤1:

[1748] 将5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (CAS 78706-26-0) (1g, 5.29mmol)、(4-氰基-2-甲基苯基) 硼酸 (CAS 313546-18-8, 0.852g, 5.29mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.589g, 5.56mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  加合物 (0.432g, 0.529mmol) 在二噁烷 (30mL) 和水 (6mL) 中的悬浮液用  $\text{N}_2$  冲洗并加热到  $50^\circ\text{C}$  持续 2h。将反应物倒入 EtOAc 里并用水洗涤。收集有机物, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩, 得到粗 4-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基苄腈, 将其直接带到下一步。

[1749] MS  $\text{ES}^+$ : 270.2

[1750] 步骤2:

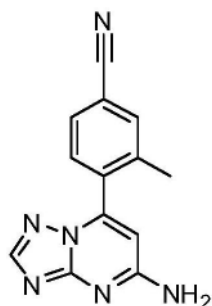
[1751] 将 4-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基苄腈 (0.7g, 2.60mmol)、TEA (0.724mL, 5.19mmol) 和环丙基甲胺 (CAS 2516-47-4, 0.450mL, 5.19mmol) 在乙腈 (9mL) 中的溶液加热到  $70^\circ\text{C}$  持续 1h。将反应物真空浓缩, 并通过快速色谱法 (在碱性二氧化硅上, 石油醚中 0-100% EtOAc) 纯化所得残余物。将所得残余物与 EtOAc 一起研磨, 过滤并干燥, 得到标题化合物。

[1752]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ ppm 0.25-0.38 (m, 2H), 0.47-0.65 (m, 2H), 1.15 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 3.27-3.43 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.41 (br. s., 1H), 7.57 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.79 (m, 2H), 7.97 (s, 1H)

[1753] MS  $\text{ES}^+$ : 305

[1754] 实施例257: 4-{5-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-3-甲基苄腈

[1755]



[1756] 步骤1:

[1757] 将5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (CAS 78706-26-0, 1g, 5.29mmol)、(4-氰基-2-甲基苯基) 硼酸 (CAS 313546-18-8, 0.852g, 5.29mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.589g, 5.56mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  加合物 (0.432g, 0.529mmol) 在二噁烷 (30mL) 和水 (6mL) 中的悬浮液用  $\text{N}_2$  冲洗并加热到  $50^\circ\text{C}$  持续 2h。将反应物倒入 EtOAc 里并用水洗涤。收集有机物, 干燥 (相分离器) 并真空浓缩, 得到粗 4-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基苄腈, 将其直

接带到下一步。

[1758] MS ES<sup>+</sup>:270.2

[1759] 步骤2:

[1760] 将4-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基苄腈(0.7g,2.60mmol)、TEA(0.724mL,5.19mmol)和环丙基甲胺(CAS 2516-47-4,0.450mL,5.19mmol)在乙腈(9mL)中的溶液加热到70℃持续1h。将反应物真空浓缩,并通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物,得到4-(5-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基苄腈。

[1761] MS ES<sup>+</sup>:371

[1762] 步骤3:

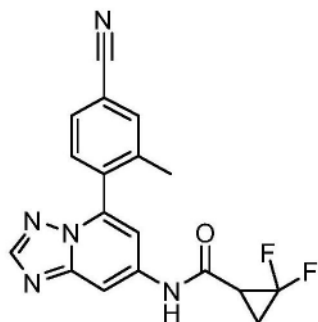
[1763] 将4-(5-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基苄腈(0.8g,2.160mmol)在TFA(2mL,26.0mmol)中的溶液加热到60℃持续24h。将反应物真空浓缩,并将所得残余物在EtOAc与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。将所得残余物与DCM一起研磨,过滤并干燥。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1764] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 2.27(s,3H),6.47(s,1H),7.63(d,J=8Hz,1H),7.75(d,J=8Hz,1H),7.81(s,1H),8.08(s,1H)

[1765] MS ES<sup>+</sup>:251

[1766] 实施例258:N-[5-(4-氰基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺

[1767]



[1768] 用N-丙基膦酸酐、环三聚物(EtOAc中50重量%) (2.32mL,3.94mmol)处理2,2-二氟环丙烷-1-甲酸(CAS 107873-03-0,0.256g,2.100mmol)、4-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-甲基苄腈盐酸盐(实施例209的盐酸盐,0.500g,1.750mmol)和TEA(0.976mL,7.00mmol)在NMP(4mL)中的溶液,并将反应物在室温下搅拌2h。将反应物用EtOAc稀释,用水接着用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100%EtOAc)纯化所得残余物。通过反相制备型HPLC进一步纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

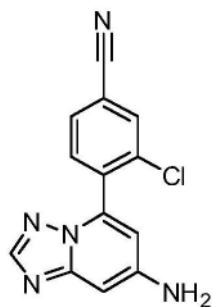
[1769] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.02-2.15(m,5H),2.82-2.96(m,1H),7.22(d,J=2Hz,1H),7.69(d,J=8Hz,1H),7.87(d,J=8Hz,1H),7.95(s,1H),8.22(d,J=2Hz,1H),8.38(s,1H),11.06(s,1H)

[1770] MS ES<sup>+</sup>:354

[1771] 实施例259:4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氯苄腈



[1772]



[1773] 步骤1:

[1774] 将{5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}氨基甲酸叔丁酯(中间体25, 1g, 3.72mmol)、(2-氯-4-氰基苯基)硼酸(CAS 677743-50-9, 0.945g, 5.21mmol)、四(三苯基磷)钼(0) (0.215g, 0.186mmol)和饱和碳酸钠(3.91mL, 7.82mmol)在DME(12mL)中的悬浮液用N<sub>2</sub>冲洗并加热到120℃持续1h。将反应物在EtOAc与水之间分配。收集有机物,用水接着用盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过快速色谱法(在碱性二氧化硅上,石油醚中0-100% EtOAc)纯化所得残余物。通过反相快速色谱法(在C18上,含0.05% NH<sub>4</sub>OH的水中0-100% 乙腈)纯化所得残余物,得到N-[5-(2-氯-4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1775] MS ES<sup>+</sup>:370

[1776] 步骤2:

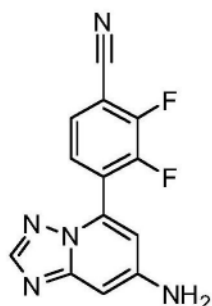
[1777] 将(5-(2-氯-4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(432mg, 1.168mmol)和HCl(在二噁烷中4M) (2.92mL, 11.68mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液加热到50℃持续3天。将反应物冷却到室温并真空浓缩。将所得残余物在EtOAc与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。收集有机物,干燥(相分离器)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,用乙腈/水(含0.1%氨)洗脱,得到标题化合物。

[1778] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.27 (s, 2H), 6.55-6.67 (m, 2H), 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 8.29 (d, J=1Hz, 1H)

[1779] MS ES<sup>+</sup>:270

[1780] 实施例260:4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈

[1781]

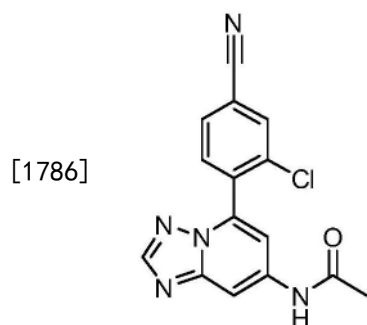


[1782] 如针对4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氟苄腈(实施例255)所述由(5-(三丁基甲锡烷基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体25)和4-溴-2,3-二氟苄腈(CAS 126163-58-4)制备,得到标题化合物。

[1783] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.34 (s, 2H), 6.66 (d, J=2Hz, 1H), 6.75 (d, J=2Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)

[1784] MS ES<sup>+</sup>:272

[1785] 实施例261:N-[5-(2-氯-4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺

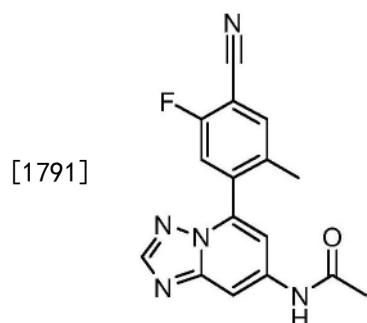


[1787] 用AcCl (0.033mL, 0.467mmol) 处理4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-3-氯苄腈(实施例259, 0.063g, 0.234mmol) 和TEA (0.065mL, 0.467mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液。将反应物在室温下搅拌1h。添加更多的TEA (0.065mL, 0.467mmol) 和AcCl (0.033mL, 0.467mmol), 并将反应物在室温下再搅拌1h。添加更多的TEA (0.185mL) 和AcCl (0.100mL), 并将反应物在室温下再搅拌1h。将反应物用EtOAc稀释并用水洗涤三次。收集有机物, 干燥(相分离器) 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物, 用乙腈/水(含0.1%氨) 洗脱, 得到标题化合物。

[1788] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.16 (s, 3H), 7.30 (d, J=2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8Hz, 1H), 8.04-8.11 (m, 1H), 8.25 (d, J=2Hz, 1H), 8.31-8.39 (m, 2H), 10.60 (s, 1H)

[1789] MS ES<sup>+</sup>=312

[1790] 实施例262:N-[5-(4-氰基-5-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙酰胺



[1792] 将4-{7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2-氟-5-甲基苄腈(实施例220, 0.333g, 1.246mmol) 悬浮在DCM (5mL) 和吡啶 (0.5mL, 6.18mmol) 中, 然后在冰中冷却。添加AcCl (0.15mL, 2.110mmol) 并将烧瓶超声处理以尝试使烧瓶壁上的物质移开。将烧瓶放回冰浴并进行搅拌1h。将混合物从冰浴中取出并在室温下搅拌18h。将反应物用EtOAc、水和饱和碳酸氢钠溶液稀释。将水溶液用更多的EtOAc进一步萃取。将有机物合并, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>) 并真空浓缩。通过快速色谱法(在SiO<sub>2</sub>上, DCM中0-10%MeOH) 纯化所得残余物。将所得残余物从EtOH中重结晶, 得到标题化合物。

[1793] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 7.24 (d, J=2Hz, 1H), 7.77 (d, J=10Hz, 1H), 8.03 (d, J=7Hz, 1H), 8.24 (d, J=2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

[1794] MS ES<sup>+</sup>:310

[1795] 3.本发明的化合物的生物功效

[1796] PHD1酶测定

[1797] 在包含30mM 2-(N-吗啉代)乙磺酸pH 6.0、2mM抗坏血酸钠、100 $\mu$ M二硫苏糖醇、2mg/ml牛血清白蛋白、60 $\mu$ g/ml过氧化氢酶和1 $\mu$ M硫酸铁(II) ( $\text{FeSO}_4$ ) 的测定缓冲液中将增加量的本发明的化合物与固定量的酶(20nM终浓度)和肽底物(Asp-Leu-Asp-Leu-Glu-Ala-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ile-Pro-Ala-Asp-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu, 1 $\mu$ M终浓度)及2-酮戊二酸(0.5 $\mu$ M终浓度)混合,由此确定PHD1酶(残基1-407)的 $\text{IC}_{50}$ 值。通过在室温下将PHD1酶在本发明的化合物的存在下预温育60分钟来进行反应。通过添加肽、2-酮戊二酸和抗坏血酸钠(参见上文的终浓度)来测量游离酶的活性。通过添加30% v/v三氯乙酸(终浓度5%)来结束测定。使用UPLC-MS(带有ABSciex 4000qTrap质谱仪的Agilent 1290)测量释放的产物量。使用确定 $\text{IC}_{50}$ 用的经典等温方程式来分析数据。实施例化合物的 $\text{IC}_{50}$ 值示于表1中。

[1798] 结果

[1799] 表1

[1800]

实施例 编号	$\text{IC}_{50}$ (nM)	实施例 编号	$\text{IC}_{50}$ (nM)	实施例 编号	$\text{IC}_{50}$ (nM)
1	677	2	54	3	34
4	39	5	10	6	34

[1801]

<b>7</b>	50	<b>8</b>	74	<b>9</b>	307
<b>10</b>	3890	<b>11</b>	1874	<b>12</b>	452
<b>13</b>	829	<b>14</b>	272	<b>15</b>	171
<b>16</b>	3941	<b>17</b>	2156	<b>18</b>	460
<b>19</b>	665	<b>20</b>	1955	<b>21</b>	84
<b>22</b>	1283	<b>23</b>	67	<b>24</b>	99
<b>25</b>	56	<b>26</b>	197	<b>27</b>	1400
<b>28</b>	93	<b>29</b>	145	<b>30</b>	136
<b>31</b>	141	<b>32</b>	506	<b>33</b>	6109
<b>34</b>	223	<b>35</b>	58	<b>36</b>	67
<b>37</b>	280	<b>38</b>	543	<b>39</b>	223
<b>40</b>	323	<b>41</b>	459	<b>42</b>	138
<b>43</b>	1840	<b>44</b>	1760	<b>45</b>	755
<b>46</b>	1949	<b>47</b>	470	<b>48</b>	206
<b>49</b>	366	<b>50</b>	927	<b>51</b>	978
<b>52</b>	531	<b>53</b>	387	<b>54</b>	730
<b>55</b>	307	<b>56</b>	167	<b>57</b>	445
<b>58</b>	145	<b>59</b>	269	<b>60</b>	377
<b>61</b>	392	<b>62</b>	490	<b>63</b>	714
<b>64</b>	669	<b>65</b>	551	<b>66</b>	613
<b>67</b>	103	<b>68</b>	1885	<b>69</b>	1114
<b>70</b>	607	<b>71</b>	904	<b>72</b>	5086
<b>73</b>	5436	<b>74</b>	184	<b>75</b>	2158
<b>76</b>	969	<b>77</b>	2043	<b>78</b>	1833
<b>79</b>	275	<b>80</b>	3000	<b>81</b>	884
<b>82</b>	11	<b>83</b>	406	<b>84</b>	5
<b>85</b>	164	<b>86</b>	2108	<b>87</b>	119

[1802]

<b>88</b>	29	<b>89</b>	360	<b>90</b>	574
<b>91</b>	2448	<b>92</b>	792	<b>93</b>	129
<b>94</b>	238	<b>95</b>	61	<b>96</b>	32
<b>97</b>	115	<b>98</b>	427	<b>99</b>	435
<b>100</b>	13	<b>101</b>	9	<b>102</b>	34
<b>103</b>	25	<b>104</b>	37	<b>105</b>	25
<b>106</b>	10	<b>107</b>	5	<b>108</b>	9
<b>109</b>	77	<b>110</b>	166	<b>111</b>	247
<b>112</b>	20	<b>113</b>	8	<b>114</b>	33
<b>115</b>	13	<b>116</b>	29	<b>117</b>	5
<b>118</b>	54	<b>119</b>	49	<b>120</b>	52
<b>121</b>	8	<b>122</b>	70	<b>123</b>	151
<b>124</b>	49	<b>125</b>	208	<b>126</b>	53
<b>127</b>	47	<b>128</b>	215	<b>129</b>	299
<b>130</b>	139	<b>131</b>	168	<b>132</b>	480
<b>133</b>	2300	<b>134</b>	229	<b>135</b>	240
<b>136</b>	3223	<b>137</b>	145	<b>138</b>	170
<b>139</b>	77	<b>140</b>	151	<b>141</b>	115
<b>142</b>	72	<b>143</b>	437	<b>144</b>	145
<b>145</b>	66	<b>146</b>	27	<b>147</b>	461
<b>148</b>	126	<b>149</b>	252	<b>150</b>	12
<b>151</b>	47	<b>152</b>	42	<b>153</b>	28
<b>154</b>	490	<b>155</b>	130	<b>156</b>	129
<b>157</b>	57	<b>158</b>	91	<b>159</b>	147
<b>160</b>	248	<b>161</b>	123	<b>162</b>	117
<b>163</b>	88	<b>164</b>	131	<b>165</b>	650
<b>166</b>	630	<b>167</b>	225	<b>168</b>	218

[1803]

<b>169</b>	49	<b>170</b>	3017	<b>171</b>	58
<b>172</b>	220	<b>173</b>	63	<b>174</b>	34
<b>175</b>	143	<b>176</b>	40	<b>177</b>	6900
<b>178</b>	4000	<b>179</b>	3300	<b>180</b>	79
<b>181</b>	325	<b>182</b>	5400	<b>183</b>	1500
<b>184</b>	870	<b>185</b>	3794	<b>186</b>	1400
<b>187</b>	1400	<b>188</b>	800	<b>189</b>	1300
<b>190</b>	1700	<b>191</b>	2900	<b>192</b>	1300
<b>193</b>	4800	<b>194</b>	2300	<b>195</b>	14
<b>196</b>	190	<b>197</b>	53	<b>198</b>	109
<b>199</b>	111	<b>200</b>	79	<b>201</b>	1125
<b>202</b>	4475	<b>203</b>	1109	<b>204</b>	468
<b>205</b>	970	<b>206</b>	3623	<b>207</b>	2663
<b>208</b>	2531	<b>209</b>	88	<b>210</b>	36
<b>211</b>	25	<b>212</b>	79	<b>213</b>	7142
<b>214</b>	632	<b>215</b>	953	<b>216</b>	997
<b>217</b>	376	<b>218</b>	233	<b>219</b>	30
<b>220</b>	73	<b>221</b>	1796	<b>222</b>	161
<b>223</b>	52	<b>224</b>	3093	<b>225</b>	1647
<b>226</b>	135	<b>227</b>	774	<b>228</b>	68
<b>229</b>	3661	<b>230</b>	925	<b>231</b>	199
<b>232</b>	74	<b>233</b>	69	<b>234</b>	2113
<b>235</b>	1690	<b>236</b>	65	<b>237</b>	89
<b>238</b>	96	<b>239</b>	333	<b>240</b>	460
<b>241</b>	152	<b>242</b>	381	<b>243</b>	1286
<b>244</b>	131	<b>245</b>	107	<b>246</b>	65
<b>247</b>	80	<b>248</b>	35	<b>249</b>	27

[1804]

<b>250</b>	88	<b>251</b>	17	<b>252</b>	1130
<b>253</b>	216	<b>254</b>	751	<b>255</b>	157
<b>256</b>	92	<b>257</b>	165	<b>258</b>	152
<b>259</b>	205	<b>260</b>	29	<b>261</b>	96
<b>262</b>	108				

[1805] 本申请基于在大不列颠及北爱尔兰联合王国提交的第GB1504565.1号专利申请，其内容全部并入本文。