



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109641895 B

(45) 授权公告日 2021.09.03

(21) 申请号 201780052726.1

(22) 申请日 2017.06.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109641895 A

(43) 申请公布日 2019.04.16

(30) 优先权数据
201611022328 2016.06.29 IN
15/635,055 2017.06.27 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.27(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/039633 2017.06.28(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/005586 EN 2018.01.04(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 A·J·迪克曼 D·S·多德

T·S·哈克 L·J·隆巴尔多
J·E·马科尔 C·P·穆萨里
L·帕索诺里 S·拉蒂娜库马尔
T·C·舍伍德 S·L·波西
R·K·西斯特拉 S·赫格德
A·拉马钱德兰(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)(56) 对比文件
WO 2008065198 A1, 2008.06.05
CN 102482273 A, 2012.05.30
US 2016096833 A1, 2016.04.07
CN 101977910 A, 2011.02.16

审查员 解佳烨

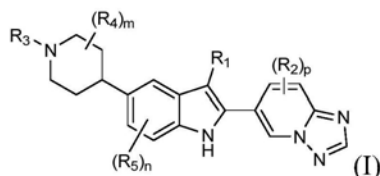
权利要求书4页 说明书283页

(54) 发明名称

经[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基取代的吡啶化合物

(57) 摘要

本申请公开了式(I)化合物或其盐,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 及 p 定义于本申请中。本申请亦公开了使用此类化合物作为经由Toll样受体7或8或9的信号传导的抑制剂的方法及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗炎症及自身免疫性疾病。



Chemical structure (I) is a general formula for a pyrazole derivative. It consists of a central pyrazole ring substituted with a piperidine ring (R₃, R₄)_m, a phenyl ring (R₅)_n, and a pyrimidine ring (R₂)_p.

2

CH₂CH₂NH₂、-C(O)NH(CH₂CH₂N(CH₃)₂)、-C(O)NH(CH₂CH₂CH₂NH₂)、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂S(O)₂CH₃、-C(O)CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基)、-C(O)CH₂(哌嗪酮基)、-C(O)CH₂(哌嗪基)、-C(O)CH₂(哌啶基)、-C(O)CH₂(嘧啶基)、-C(O)CH₂(吡咯烷基)、-C(O)CH₂(四氢吡喃基)、-C(O)CH₂(四唑基)、-C(O)CH₂(噻唑基)、-C(O)CH₂CH₂(氮杂环庚基)、-C(O)CH₂CH₂(氮杂环丁基)、-C(O)CH₂CH₂(二氧代硫吗啉基)、-C(O)CH₂CH₂(吗啉基)、-C(O)CH₂CH₂(哌啶酮基)、-C(O)CH₂CH₂(哌啶基)、-C(O)CH₂CH₂(吡咯烷酮基)、-C(O)CH₂CH₂(吡咯烷基)、-C(O)CH₂CH(CH₃)(氧杂环丁基)、-C(O)NH(哌啶基)、-C(O)NH(吡咯烷基)、-C(O)CH₂NH(环丙基)、-C(O)CH₂NH(环丁基)、-C(O)CH₂NH(环己基)、-C(O)CH₂NH(氧杂环丁基)、-C(O)CH₂N(CH₃)(环丙基)、-C(O)CH₂N(CH₃)(环己基)、-C(O)CH₂CH₂NH(环戊基)、-C(O)CH₂CH₂NH(环己基)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(环己基)、-C(O)CH₂N(CH₂CH₂OH)(环丙基)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)(环丙基)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂(环丙基))、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂(四氢呋喃基))、-C(O)CH₂NH(CH₂(环丙基))、-C(O)CH₂NH(CH₂(环己基))、-C(O)CH₂NH(CH₂(四氢呋喃基))、-C(O)NH(CH₂(哌啶基))、-C(O)NH(CH₂(吡咯烷基))、-C(O)NH(CH₂CH₂(吗啉基))、-C(O)NH(CH₂CH₂(哌嗪基))、-C(O)NH(CH₂CH₂(哌啶基))、-C(O)NH(CH₂CH₂(吡咯烷基))、-C(O)O(氮杂环丁基)、-C(O)O(哌啶基)、-C(O)O(吡咯烷基)、-C(O)OCH₂(氮杂环丁基)、-C(O)OCH₂(哌啶基)、-C(O)OCH₂(吡咯烷基)、-C(O)OCH₂CH₂(二氧代硫吗啉基)、-C(O)OCH₂CH₂(咪唑基)、-C(O)OCH₂CH₂(吗啉基)、-C(O)OCH₂CH₂(哌嗪基)、-C(O)OCH₂CH₂(哌啶基)、-C(O)OCH₂CH₂(吡咯烷基)、-CH₂(环丙基)、-CH₂(二氧代四氢噻喃基)、-CH₂(咪唑基)、-CH₂(异噁唑基)、-CH₂(吗啉基)、-CH₂(噁二唑基)、-CH₂(噁唑基)、-CH₂(氧杂环丁基)、-CH₂(苯基)、-CH₂(吡嗪基)、-CH₂(吡唑基)、-CH₂(哒嗪基)、-CH₂(嘧啶基)、-CH₂(四唑基)、-CH₂(噻二唑基)、-CH₂(噻唑基)、-CH₂(三唑酮基)、-CH₂(三唑基)、-CH(CH₃)(吡唑基)、-CH(CH₃)(哒嗪基)、-CH(CH₃)(嘧啶基)、-CH₂CH₂(二氧代异噻唑烷基)、-CH(CN)(氧杂环丁基)、-CH(CH₃)CH₂S(O)₂(吗啉基)、-CH(CH₃)CH₂S(O)₂(哌啶基)、-CH₂C(O)(吗啉基)、-CH₂C(O)(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基)、-CH₂C(O)(氮杂环丁基)、-CH₂C(O)(二氧化噻二嗪烷基)、-CH₂C(O)(二氧化噻唑烷基)、-CH₂C(O)(二氧代硫吗啉基)、-CH₂C(O)(二氧代硫吗啉基)、-CH₂C(O)(哌嗪酮基)、-CH₂C(O)(哌嗪基)、-CH₂C(O)(哌啶基)、-CH₂C(O)(吡咯烷基)、-CH₂C(O)NHCH(CH₂CH₂OH)(环丙基)、-CH₂C(O)N(CH₂CH₂OH)(环丙基)、-CH₂C(O)N(CH₃)(环丙基)、-CH₂C(O)N(CH₃)(四氢呋喃基)、-CH₂C(O)N(CH₃)(四氢吡喃基)、-CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂(环戊基)、-CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂(吡唑基)、-CH₂C(O)NH(氮杂环丁基)、-CH₂C(O)NH(CH₂(氧杂环丁基))、-CH₂C(O)NH(环丁基)、-CH₂C(O)NH(环丙基)、-CH₂C(O)NH(氧杂环丁基)、-CH₂C(O)NH(四氢吡喃基)、-CH₂CH₂S(O)₂(吗啉基)或-CH₂CH₂S(O)₂(苯基)；

m为0；

n为0；及

p为0、1或2。

2. 权利要求1的化合物或其盐，其中

R₁为-CH(CH₃)₂；

每个R₂独立为-CH₃、-OCH₃或-CH₂OCH₃；

R₃为H、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CH₃、-C(O)CH(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)OH、-C(O)CH₂CN、-C

(O) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{环丙基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{噁唑基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{吡唑基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{四唑基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{三唑基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(2\text{-氧杂-6-氮杂螺}[3.3]\text{庚基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{氮杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{二氧化噻二嗪烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{二氧化硫吗啉基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{吗啉基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{哌啶基})$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{吡咯烷基})$ ；

m为0；

n为0；及

p为0、1或2。

3. 权利要求1的化合物或其盐，其中 R_3 为H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{1-3} 氰基烷基或 C_{2-5} 羟基烷基。

4. 权利要求1的化合物或其盐，其中

R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；

每个 R_2 独立选自 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ ；

R_3 为H、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

m为0；

n为0；及

p为1或2。

5. 权利要求1的化合物或其盐，其中

R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；

每个 R_2 独立选自F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R_3 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

m为0；

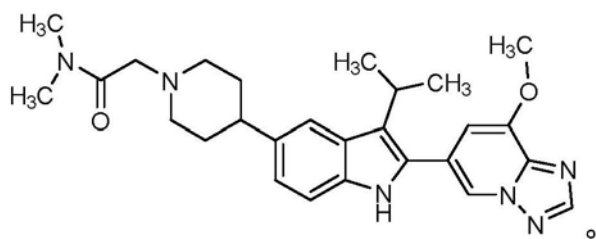
n为0；及

p为1或2。

6. 一种化合物或其盐，其中该化合物为：



7. 一种化合物或其盐，其中该化合物为：



8. 一种药物组合物,其包含权利要求1至7中任一项的化合物或其药用盐及药用载体。

9. 权利要求1至7中任一项的化合物或其药用盐在制备用于治疗自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病的药物中的用途。

10. 权利要求9的用途,其中该自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病选自全身性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、多发性硬化(MS)及斯耶格伦综合征。

经[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基取代的吡啶化合物

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年6月29日提交的印度临时申请201611022328和于2017年6月27日提交的美国申请15/635,055的权益,将其全文引入本申请。

技术领域

[0003] 本申请大体上涉及经[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基取代的吡啶化合物,其可用作经由Toll样受体7、8或9 (TLR7、TLR8、TLR9) 或其组合的信号传导的抑制剂。本申请提供经[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基取代的吡啶化合物、包含此类化合物的组合物及其使用方法。本申请还涉及可用于治疗与TLR调节相关的病症(例如炎性及自身免疫性疾病)的含有至少一种本申请化合物的药物组合物及在哺乳动物中抑制TLR的活性的方法。

[0004] Toll/IL-1受体家族成员是炎症及宿主抗性的重要调控物。Toll样受体家族识别来源于感染性生物体(包括细菌、真菌、寄生虫及病毒)的分子模式(综述于Kawai,T.等人,Nature Immunol.,11:373-384(2010)中)。结合至该受体的配体诱导承接分子的二聚化且将其募集至该受体中称为Toll/IL-1受体(TIR)结构域的保守细胞质基序。除TLR3外,所有TLR均募集承接分子MyD88。IL-1受体家族亦含有细胞质TIR基序并在配体结合后募集MyD88(综述于Sims,J.E.等人,Nature Rev.Immunol.,10:89-102(2010)中)。

[0005] Toll样受体(TLR)为进化上保守的参与一线防御的跨膜先天免疫受体的家族。TLR作为模式识别受体保护抵抗外来分子,这由病原体相关分子模式(PAMP)活化,或保护免于组织受损,这由危险相关分子模式(DAMP)活化。已鉴定了总共13个(10个在人类中)跨越细胞表面或胞内体隔室的TLR家族成员。TLR7-9在以下组中,所述组定位于胞内体并对单链RNA (TLR7及TLR8) 或含有胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)基序的未甲基化的单链DNA (TLR9) 具有响应。

[0006] TLR7/8/9的活化可引发多种炎性响应(细胞因子产生、B细胞活化及IgG产生、I型干扰素响应)。在自身免疫性病症的情况下,TLR7/8/9的异常持续活化导致病症的恶化。已证实小鼠中TLR7的过表达加剧自身免疫性疾病,且发现小鼠中TLR7的敲除在狼疮易发性MRL/lpr小鼠中保护抵抗疾病。TLR7及9的双重敲除显示出进一步增强的保护。

[0007] 由于多种病症可受益于涉及对细胞因子、IFN产生及B细胞活性进行调节的治疗,因此显而易见的是,能够调节TLR7和/或TLR8和/或TLR9的新化合物及使用这些化合物的方法可为很多种患者提供显著的治疗益处。

[0008] 本申请涉及新一类经[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基取代的吡啶化合物,其被发现是经由TLR7/8/9的信号传导的有效抑制剂。本申请提供这些化合物以用作具有就其可药性而言重要的所需稳定性、生物利用度、治疗指数及毒性值的药物。

发明内容

[0009] 本申请提供可用作经由Toll样受体7、8或9的信号传导的抑制剂且可用于治疗增殖性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病及炎性疾病的式(I)化合物或其立体异构体、互变

异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0010] 本申请亦提供药物组合物,其包含药用载体及本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0011] 本申请亦提供用于抑制To11样受体7、8或9的方法,其包括向需要该治疗的宿主给药治疗有效量的本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0012] 本申请亦提供用于治疗增殖性、代谢性、变应性、自身免疫性及炎性疾病的方法,其包括向需要该治疗的宿主给药治疗有效量的本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0013] 本申请亦提供对与To11样受体7、8或9活性相关的疾病或病症进行治疗的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药式(I)化合物或其盐、溶剂化物及前药中的至少一种。

[0014] 本申请亦提供用于制备式(I)化合物(包括其盐、溶剂化物及前药)的方法及中间体。

[0015] 本申请亦提供式(I)化合物或其盐、溶剂化物及前药中的至少一种,其用于在疗法中使用。

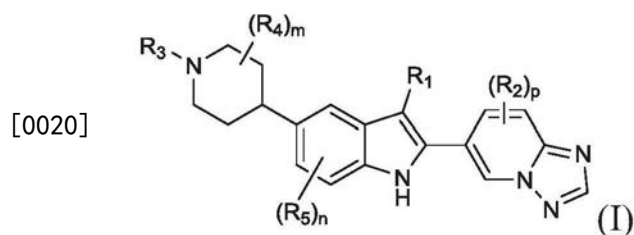
[0016] 本申请亦提供式(I)化合物或其盐、溶剂化物及前药中的至少一种在制备用于治疗或预防To11样受体7、8或9相关病症(例如变应性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病及增殖性疾病)的药物中的用途。

[0017] 式(I)化合物及包含式(I)化合物的组合物可用于治疗、预防或治愈各种To11样受体7、8或9相关病症。包含这些化合物的药物组合物可用于在多个治疗领域中治疗、预防疾病或病症(例如变应性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病及增殖性疾病)或减缓其进展。

[0018] 随着公开内容的继续将以展开形式阐述本申请这些及其它特征。

具体实施方式

[0019] 本申请第一个方面提供至少一种式(I)化合物或其盐:



[0021] 其中

[0022] R_1 为H、Cl、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基-氟烷基、 $-CR_z=CH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)或四氢吡喃基;

[0023] 每个 R_2 独立为卤素、-CN、-OH、 $-NO_2^+$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CD_3$ 、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-O(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{1-3} 氟烷氧基、 $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NR_yR_y$ 、 $-NR_yR_y$ 、 $-NR_y(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-NR_y(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-NR_xCH_2$ (苯基)、 $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_x(CH_2)$ -环丙基、 C_{3-6} 环烷基、吗啉基、二氧代硫吗啉基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或 $-C(O)$ (噻唑基);

[0024] R_3 为:

[0025] (a) $-L_1-A$;或

[0026] (b) H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 氰基烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-3} 羟基-氟烷基、 $-CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x$ 、 $-C=N(NR_xR_x)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}烷基)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}烷基)$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_yR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(C_{1-4}羟基烷基)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2NR_xR_y$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(O)(C_{1-4}羟基烷基)$ 、 $-C(O)(C_{1-3}氟烷基)$ 、 $-C(O)(C_{1-3}氯烷基)$ 、 $-C(O)(C_{1-3}氰基烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-2}O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}O(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$ 、 $-C(O)CR_xR_xS(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_yR_y$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-3}氰基烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_y(C_{1-6}羟基烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(C_{1-3}氟烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-5}羟基-氟烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}羟基烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-2}烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x((CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}烷基))$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}N((CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}烷基))_2$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xR_x$ 、 $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xC(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}N((CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}烷基))_2$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}氰基烷基)$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{1-3}S(O)_2NR_yR_y$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CHR_y(CH_2OH))$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$ 、 $-CH(CN)C(O)NR_yR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}氟烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-4}羟基烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}氰基烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xCH(C_{1-4}烷基)(C_{1-3}羟基烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xCH(C_{1-3}羟基烷基)(C_{3-6}环烷基)$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}S(C_{1-3}烷基)$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-3}烷基)$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}S(O)_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}氟烷基)$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-2}S(O)_2NR_yR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-2}NR_xS(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(O)C(O)OH$ 、 $-C(O)C(O)NR_yR_y$ 或 $-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$;

[0027] L_1 为键、 $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}O-$ 、 $-CR_xR_xC(O)-$ 、 $-(CR_xR_x)_{2}NR_x(CR_xR_x)_{0-1}-$ 、 $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{0-2}-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}N(C_{1-2}羟基烷基)(CR_xR_x)_{0-2}-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x-$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)N(C_{1-2}羟基烷基)(CR_xR_x)_{1-2}-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}O-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NHS(O)_2-$ 、 $-C(O)CR_x(NH_2)CR_xR_x-$ 、 $-C(O)C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ 、 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}-$ 或 $-S(O)_2-$;

[0028] A 为2-氧杂-6-氮杂螺[3,3]庚基、4-氧杂螺[2.5]辛基、7-氮杂螺[3.5]壬基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基、金刚烷基、氮杂环庚基、氮杂环丁基、 C_{3-6} 环烷基、二氮杂环庚基、dihydroinonyl、二氢嘧啶酮基、二噁烷基、二氧化噻二嗪烷基、二氧化噻唑烷基、二氧化硫吗啉基、二氧代异噻唑烷基、二氧化噻嗪烷基、二氧代四氢噻吩基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫吗啉基、呋喃基、咪唑基、咪唑烷酮基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、吗啉基、吗啉酮基、萘基、八氢环戊并[b]吡喃基、八氢吡咯并[3,4-b]吡啶基、噁唑烷酮基、噁二唑基、噁唑基、氧杂环丁基、苯基、哌啶基、哌啶酮

基、哌嗪基、哌嗪酮基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、哒嗪酮基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、喹啉酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、三唑酮基或三唑基,所述基团各自经 $-L_2-R_a$ 及0至4个 R_b 取代;

[0029] L_2 为键或 $-CR_xR_x-$;

[0030] R_a 为:

[0031] (a) H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-5} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$ 、 $-O(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-S(O)_2NR_xR_x$ 、 $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、 $-NR_x(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NR_xC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{1-5}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ 或 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 烷基);

[0032] (b) C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 环烷基),其中每个环烷基经0至2个独立选自以下的取代基取代: $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基及 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基);或

[0033] (c) A_1 、 $-CH_2A_1$ 、 $-C(O)A_1$ 、 $-NR_xA_1$ 或 $-C(O)NR_xA_1$,其中 A_1 为呋喃基、咪唑基、吡咯基、异噻唑基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基,所述基团各自经0至3个独立选自以下的取代基取代: $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-C(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-CH_2$ (溴苯基)及 $-CH_2CH_2$ (吡咯烷基);

[0034] 每个 R_b 独立为F、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$;

[0035] 每个 R_x 独立为H或 $-CH_3$;

[0036] 每个 R_y 独立为H或 C_{1-6} 烷基;

[0037] R_z 为H、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 氟烷基;

[0038] 每个 R_4 独立为F、 $-OH$ 、 C_{1-2} 烷基或 $-OCH_3$;或连接至同一碳原子的两个 R_4 形成 $=O$;或其中当m为至少2时,各自连接至哌啶基环中与氮原子相邻的不同碳原子的两个 R_4 可形成 $-CH_2CH_2-$ 桥;

[0039] 每个 R_5 独立为F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 $-OCH_3$;

[0040] m为0、1、2、3或4;

[0041] n为0、1或2;且

[0042] p为0、1、2、3或4。

[0043] 本申请第二个方面提供至少一种式(I)化合物或其盐,其中

[0044] R_1 为H、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基-氟烷基、 $-CR_z=CH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)或四氢吡喃基;

[0045] 每个 R_2 独立为卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2^+$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{2-4} 烷氧基烷氧基、 $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NR_yR_y$ 、 $-NR_yR_y$ 、 $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_x(CH_2-$ 环丙基)、 C_{3-6} 环烷基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或 $-C(O)$ (噻唑基);

[0046] R_3 为:

[0047] (a) $-L_1-A$;或

[0048] (b) H、C₁₋₆烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃氰基烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₃羟基-氟烷基、-CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_x-、-(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄羟基烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y、-C(O)H、-C(O)(C₁₋₆烷基)、-C(O)(C₁₋₃羟基烷基)、-C(O)(C₁₋₃氟烷基)、-C(O)(C₁₋₃氯烷基)、-C(O)(C₁₋₃氰基烷基)、-(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH、-C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃烷基)、-C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃烷基)、-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃烷基)、-C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃氰基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆羟基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃氟烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅羟基-氟烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃羟基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂烷基))、-C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x、-C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃氰基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CHR_y(CH₂OH))、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃氟烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄羟基烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃氰基烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄烷基)(C₁₋₃羟基烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃氟烷基)、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂NR_xR_x、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)NR_yR_y或-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y;

[0049] L₁为键、-(CR_xR_x)₁₋₂-、-(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-、-(CR_xR_x)₁₋₂O-、-CR_xR_xC(O)-、-(CR_xR_x)₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₁-、-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄-、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₃-、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₂-、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂N(C₁₋₂羟基烷基)(CR_xR_x)₀₋₂-、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x-、-(CR_xR_x)₀₋₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-、-(CR_xR_x)₀₋₂C(O)N(C₁₋₂羟基烷基)(CR_xR_x)₁₋₂-、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁O-、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂NHS(O)₂-、-C(O)CR_x(NH₂)CR_xR_x-、-C(O)C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂-或-S(O)₂-;

[0050] A为2-氧杂-6-氮杂螺[3,3]庚基、4-氧杂螺[2.5]辛基、7-氮杂螺[3.5]壬基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛基、9-氮杂二环[3.3.1]壬基、金刚烷基、氮杂环庚基、氮杂环丁基、C₃₋₆环烷基、二氮杂环庚基、dihydroinonyl、二氢嘧啶酮基、二噁化噻二嗪烷基、二噁化异噻唑烷基、二噁化噻嗪烷基、二氧代四氢噻吩基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫吗啉基、呋喃基、咪唑基、咪唑烷酮基、吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、吗啉基、吗啉酮基、萘基、八氢环戊并[b]吡喃基、噁唑烷酮基、噁二唑基、氧杂环丁基、噁唑基、苯基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、哌嗪酮基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪酮基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、喹啉酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基或三唑基,所述基团各自经-L₂-R_a及0至4个R_b取代;

[0051] L₂为键或-CR_xR_x-;

[0052] R_a为:

[0053] (a) H、F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₅羟基烷基、-(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃NR_yR_y、-(CR_xR_x)₁₋₃C(O)

NR_yR_y 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$;

[0054] (b) C_{3-6} 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$, 其中每个环烷基经0至2个独立选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{氟烷基}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$;或

[0055] (c) A_1 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、 $-\text{NR}_x\text{A}_1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{A}_1$, 其中 A_1 为呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基, 所述基团各自经0至3个独立选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基);

[0056] 每个 R_b 独立为F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$;

[0057] 每个 R_x 独立为H或 $-\text{CH}_3$;

[0058] 每个 R_y 独立为H或 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$;

[0059] R_z 为H、 $\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 或 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷基}$;

[0060] 每个 R_4 独立为F、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 或 $-\text{OCH}_3$;或连接至同一碳原子的两个 R_4 形成 $=\text{O}$;

[0061] 每个 R_5 独立为F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷基}$ 或 $-\text{OCH}_3$;

[0062] m为0、1、2、3或4;

[0063] n为0、1或2;且

[0064] p为0、1、2、3或4。

[0065] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐, 其中 R_1 为H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{羟基-氟烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 或四氢吡喃基;且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、m、n及p定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 或 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷基}$ 的化合物。亦包括其中 R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 的化合物;及其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 的化合物。亦包括其中m为0且n为0的化合物。

[0066] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐, 其中每个 R_2 独立为F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氰基烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{氨基烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{-环丙基})$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、吗啉基、二氧代硫吗啉基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或 $-\text{C}(\text{O})$ (噻唑基);且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_x 、 R_y 、m、n及p定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括如下化合物, 其中每个 R_2 独立为F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氰基烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、吗啉基、二氧代硫吗啉基或甲基哌嗪基。在该实施方案中亦包括如下化合物, 其中每个 R_2 独立为F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、

$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$ 、 $-\text{NHCH}_2$ (苯基)、 $-\text{NHS}(\text{O})_2$ (环丙基)、环丙基、吗啉基、二氧代硫吗啉基或甲基哌嗪基。

[0067] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中每个 R_2 独立为卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CD}_3$ 、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 C_{1-3} 氟烷氧基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1$ 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_x 、 R_y 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括如下化合物,其中 $\text{OC}(\text{O})$ (C_{1-3} 烷基)、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}$ 氟烷基)、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-6} 环烷基、吗啉基、二氧代硫吗啉基或甲基哌嗪基;且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_x 、 R_y 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括如下化合物,其中每个 R_2 独立为 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CD}_3$ 、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 C_{1-2} 氟烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})$ (C_{1-3} 烷基)、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}$ 氟烷基)、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-6} 环烷基、吗啉基、二氧代硫吗啉基或甲基哌嗪基。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

[0068] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 R_2 为 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-2} 烷基、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、环丙基或吗啉基;且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中每个 R_2 独立为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 的化合物。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

[0069] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 R_3 为 $-\text{L}_1-\text{A}$;且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 L_1 及 A 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括如下化合物,其中 L_1 为键、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_2\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{羟基烷基})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{羟基烷基})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x(\text{NH}_2)\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。亦包括其中 L_1 为键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x-$ 或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 的化合物。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

[0070] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 R_3 为 $-\text{L}_1-\text{A}$; L_1 为键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x-$ 或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$; A 为选自以下的环:氮杂环丁基、 C_{3-6} 环烷基、二氧代四氢噻喃基、二氧化噻二嗪烷基、二氧代硫吗啉基、呋喃基、咪唑基、异喹啉基、吗啉基、噁唑基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基及三唑基,所述基团各自经 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 及0至4个 R_b 取代;且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_x 、 L_2 、 R_a 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括如下化合物,其中 L_2 为键或 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$;且 R_a 为(a) H 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 氟烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 烷基);(b) C_{3-6} 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 环烷基),其中每个环烷基经0至2个独立选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基);或(c) A_1 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$,其中 A_1 为呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八

氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基,所述基团各自经0至3个独立选自以下的取代基取代:-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、-C(O) (C_{1-2} 烷基)、-C(O)O (C_{1-3} 烷基)、-NR_xR_x、苯基、三氟甲基-苯基、-CH₂(溴苯基)及-CH₂CH₂(吡咯烷基)。亦包括其中m为0且n为0的化合物。

[0071] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₃为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 氰基烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-3} 羟基-氟烷基、-CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x、-C=N(NR_xR_x)、-(CR_xR_x)₁₋₄O (C_{1-3} 烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O (C_{1-3} 烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂O (C_{1-3} 烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃S (C_{1-3} 烷基)、-(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C_{1-4} 羟基烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y、-C(O)H、-C(O) (C_{1-6} 烷基)、-C(O) (C_{1-4} 羟基烷基)、-C(O) (C_{1-3} 氟烷基)、-C(O) (C_{1-3} 氯烷基)、-C(O) (C_{1-3} 氰基烷基)、-(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH、-C(O) (CH₂)₀₋₂O (C_{1-4} 烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O (C_{1-3} 烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y、-C(O)CR_xR_xS(O)₂ (C_{1-3} 烷基)、-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂ (C_{1-3} 烷基)、-C(O)CR_xR_xOC(O) (C_{1-3} 烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C_{1-3} 氰基烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C_{1-6} 羟基烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C_{1-3} 氟烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C_{1-5} 羟基-氟烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O (C_{1-3} 羟基烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O) (C_{1-2} 烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O (C_{1-2} 烷基))、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂N((CR_xR_x)₁₋₂O (C_{1-2} 烷基))₂、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x、-C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O) (C_{1-3} 烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₃N((CH₂)₀₋₁C(O) (C_{1-3} 烷基))₂、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O) (C_{1-3} 氰基烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y、-C(O) (CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y、-C(O) (CR_xR_x)₁₋₃S(O)₂NR_yR_y、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CHR_y(CH₂OH))、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y、-CH(CN)C(O)NR_yR_y、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C_{1-3} 氟烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C_{1-4} 羟基烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C_{1-3} 氰基烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O (C_{1-3} 烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C_{1-4} 烷基)(C_{1-3} 羟基烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S (C_{1-3} 烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O) (C_{1-3} 烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CR_xR_x)₀₋₃S(O)₂ (C_{1-4} 烷基)、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂ (C_{1-3} 氟烷基)、-(CR_xR_x)₀₋₂S(O)₂NR_yR_y、-(CR_xR_x)₀₋₂NR_xS(O)₂ (C_{1-3} 烷基)、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)NR_yR_y或-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y;且R₁、R₂、R₄、R₅、R_x、R_y、m、n及p定义于第一个方面或第二个方面中。亦包括其中m为0且n为0的化合物。

[0072] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₃为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 氰基烷基、 C_{1-5} 羟基烷基、-C=N(NR_xR_x)、-(CR_xR_x)₁₋₂O (C_{1-2} 烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O (C_{1-3} 烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂O (C_{1-3} 烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃S (C_{1-3} 烷基)、-(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C_{1-4} 羟基烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y、-C(O) (C_{1-6} 烷基)、-C(O) (C_{1-4} 羟基烷基)、-C(O) (C_{1-3} 氟烷基)、-C(O) (C_{1-3} 氯烷基)、-C(O) (C_{1-3} 氰基烷基)、-(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH、-C(O) (CH₂)₀₋₂O (C_{1-4} 烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O (C_{1-3} 烷基)、-C(O) (CH₂)₀₋₂O(CH₂)₁₋₂HR_yR_y、-C(O)CR_xR_xS(O)₂ (C_{1-2} 烷基)、-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂ (C_{1-2} 烷基)、-C(O)CR_xR_xOC(O) (C_{1-3} 烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_yR_y、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C_{1-2} 氰基烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C_{1-6} 羟基烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C_{1-3} 氟烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C_{1-5} 羟基-氟烷基)、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O (C_{1-2} 烷基))、-C(O) (CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O (C_{1-3} 羟基烷基)、-C

(O) $(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x((\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{烷基}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x(\text{NH}_2)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x(\text{NH}_2)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CHR}_y(\text{CH}_2\text{OH}))$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}\text{羟基烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_y\text{R}_y$ ；且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面或第二个方面中。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

[0073] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 R_3 为 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (哌嗪酮基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (哌嗪基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (嘧啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (四氢吡喃基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (四唑基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (噻唑基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (氮杂环庚基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (氮杂环丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (二氧代硫吗啉基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (哌啶酮基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷酮基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ (氧杂环丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (吡咯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$ (环丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$ (环己基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$ (氧杂环丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ (环己基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (环戊基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (环己基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ (环己基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{环丙基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{四氢呋喃基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{环丙基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{环己基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{四氢呋喃基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{哌啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{吡咯烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{吗啉基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{哌嗪基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{哌啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{吡咯烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (氮杂环丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (吡咯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ (氮杂环丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (二氧代硫吗啉基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (咪唑基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (哌嗪基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (二氧代四氢噻喃基)、 $-\text{CH}_2$ (咪唑基)、 $-\text{CH}_2$ (异噁唑基)、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (噁二唑基)、 $-\text{CH}_2$ (噁唑基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (吡嗪基)、 $-\text{CH}_2$ (吡唑基)、 $-\text{CH}_2$ (哒嗪基)、 $-\text{CH}_2$ (嘧啶基)、 $-\text{CH}_2$ (四唑基)、 $-\text{CH}_2$ (噻二唑基)、 $-\text{CH}_2$ (噻唑基)、 $-\text{CH}_2$ (三唑酮基)、 $-\text{CH}_2$ (三唑基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (吡唑基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (哒嗪基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (嘧啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (二氧代异噻唑烷基)、 $-\text{CH}(\text{CN})$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (哌啶基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (氮杂环丁基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (二氧化噻二嗪烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (二氧化噻唑烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (二氧代硫吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (二氧代硫吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (哌嗪酮基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (哌啶基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (四氢呋喃基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (四氢吡喃基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$

(CH₃)CH₂CH₂ (环戊基)、-CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂ (吡唑基)、-CH₂C(O)NH (氮杂环丁基)、-CH₂C(O)NH(CH₂ (氧杂环丁基))、-CH₂C(O)NH (环丁基)、-CH₂C(O)NH (环丙基)、-CH₂C(O)NH (氧杂环丁基)、-CH₂C(O)NH (四氢吡喃基)、-CH₂CH₂S(O)₂ (吗啉基) 或 -CH₂CH₂S(O)₂ (苯基); 且R₁、R₂、R₄、R₅、m、n及p定义于第一个方面或第二个方面中。亦包括其中m为0且n为0的化合物。

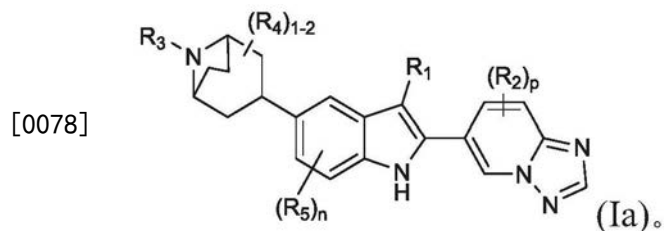
[0074] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐, 其中R₃为H、C₁₋₅烷基、C₂₋₃氟烷基、C₁₋₃氰基烷基、C₂₋₅羟基烷基、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-C≡N(NH₂)、-C(O)CH₃、-C(O)CH(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)CH₂CH₂OH、-C(O)CH(CH₃)OH、-C(O)CH₂CH(CH₃)OH、-C(O)CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CH₂CN、-C(O)CH₂CH₂CN、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)OCH₂CH₂NH₂、-C(O)OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂S(O)₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-C(O)CH₂NHS(O)₂CH₃、-C(O)NH(CH₂C(CH₃)₃)、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂NH(CH₂CH₃)、-C(O)CH₂NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)CH₂NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)CH₂NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)CH₂NH(CH₂CH(CH₃)₂)、-C(O)CH₂NH(C(CH₃)₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₃)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂C(CH₃)₃)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂)、-C(O)CH(CH₃)NH(CH₃)、-C(O)CH₂NH(CH₂CN)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CN)、-C(O)CH₂NH(CH₂C(O)NH₂)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂C(O)N(CH₃)₂)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂C(O)NH₂)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₂NH(CH₂CH₂OH)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂OH)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH)、-C(O)CH₂NH(CH₂CH₂F)、-C(O)CH₂NH(CH₂CF₃)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂F)、-C(O)CH₂NH(CH₂CH₂OCH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃)、-C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂OCH₃)、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₂S(O)₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH(CH₂CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂、-CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂)、-CH(CN)C(O)N(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CF₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH)、-CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH)、-CH₂C(O)N(CH₂CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH)、-CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂OH)、-CH₂C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH)、-CH₂C(O)N(CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH)、-CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CN)、-CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CN)、-CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃)、-CH(CH₃)CH₂S(O)₂(CH₂CH₂CH₂CH₃)、-CH₂CH₂S(O)₂NH₂、-CH₂CH₂S(O)₂NH(CH₃)、-CH₂CH₂S(O)₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂S(O)₂N(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)S(O)₂CH₃、-CH₂C(O)NH(CH₂CH₂SCCH₃)、-C(O)NH(CH₂CH₂NH₂)、-C(O)N(CH₃)CH₂CH₂NH₂、-C(O)NH(CH₂CH₂N(CH₃)₂)、-C(O)NH(CH₂CH₂CH₂NH₂)、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂S(O)₂CH₃或-CH(CH₃)CH₂S(O)₂CH₃; 且R₁、R₂、R₄、R₅、m、n及p定义于第一个方面或第二个方面中。亦包括其中m为0且n为0的化合物。

[0075] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐, 其中每个R₄独立为F、-OH、C₁₋₂烷基或-OCH₃; 或连接至同一碳原子的两个R₄形成=O; 且R₁、R₂、R₃、R₅、m、n及p定义于第一个方面中。在该实施方案中包括其中每个R₄独立为F、-CH₃或-OCH₃的化合物。亦包括其中n为0的化合物。

[0076] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐, 其中每个R₅独立为F、Cl、-CN、-CH₃、-CF₃

或-OCH₃;且R₁、R₂、R₃、R₄、m、n及p定义于第一个方面中。在该实施方案中包括其中每个R₅独立为F、-CN、-CH₃或-CF₃的化合物。亦包括其中m为0的化合物。还包括其中m为0且n为1的化合物。

[0077] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m为2、3或4;各自连接至哌啶基环中与氮原子相邻的不同碳原子的两个R₄可形成-CH₂CH₂-桥;且R₁、R₂、R₃、R₅、m、n及p定义于第一个方面中。该实施方案的化合物具有式(Ia)结构:



[0079] 在该实施方案中包括如下化合物,其中R₁为-CH(CH₃)₂;每个R₂为-CH₃;R₃为-CH₂CN、-CH₂C(O)N(CH₃)₂或-CH₂CH₂S(O)₂CH₃;m为2;n为0;且p为0、1或2。在该实施方案中亦包括选自以下的化合物:

[0080] 2-(3-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙腈(981);

[0081] 2-(3-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-N,N-二甲基乙酰胺(982-983);及

[0082] 6-(3-异丙基-5-(8-(2-(甲基磺酰基)乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(984-985)。

[0083] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₁为H、Cl、-CN、C₁₋₄烷基或C₁₋₂氟烷基;每个R₂独立为F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、-CD₃、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂氰基烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃氨基烷基、-O(CH₂)₁₋₂OH、-O(C₁₋₄烷基)、C₁₋₂氟烷氧基、-(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃烷基)、-O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃烷基)、-O(CH₂)₁₋₂NR_xR_y、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NR_yR_x、-NR_yR_x、-NR_y(C₁₋₃氟烷基)、-NR_y(C₁₋₄羟基烷基)、-NR_xCH₂(苯基)、-NR_xS(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-NR_xC(O)(C₁₋₃烷基)、-NR_x(CH₂-环丙基)、C₃₋₆环烷基、吗啉基、二氧化硫吗啉基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或-C(O)(噻唑基);R₃为:(a)-L₁-A;或(b)H、C₁₋₆烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃氰基烷基、C₁₋₅羟基烷基、-C=N(NR_xR_x)、-(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y、-(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄羟基烷基)、-CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y、-C(O)(C₁₋₆烷基)、-C(O)(C₁₋₄羟基烷基)、-C(O)(C₁₋₃氟烷基)、-C(O)(C₁₋₃氯烷基)、-C(O)(C₁₋₃氰基烷基)、-(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH、-C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃烷基)、-C(O)(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₁₋₂HR_yR_y、-C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₂烷基)、-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₂烷基)、-C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_yR_y、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₂氰基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆羟基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₃氟烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅羟基-氟烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂烷基))、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃羟基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂烷基))、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x、-C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)

(C₁₋₃ 氟基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y、-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CHR_y(CH₂OH))、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 氟基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ 羟基烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 氟基烷基)、-CH(CN)C(O)NR_yR_y、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₃ 羟基烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂NR_x(CH₂)₁₋₂S(C₁₋₂ 烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 烷基)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CR_xR_x)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ 氟基烷基)、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂NR_yR_y、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)NR_yR_y或-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y;L₁为键、-CR_xR_x-、-CR_xR_xC(O)-、-CR_xR_xC(O)NR_x-或-C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-;A为选自以下的环:氮杂环丁基、C₃₋₆环烷基、二氧代四氢噻喃基、二氧化噻二嗪烷基、二氧化硫吗啉基、呋喃基、咪唑基、异噻啉基、吗啉基、噁唑基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基及三唑基,所述基团各自经-L₂-R_a及0至4个R_b取代;L₂为键或-CR_xR_x-;R_a为:(a)H、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟基烷基、C₁₋₃羟基烷基、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄烷基)、-(CR_xR_x)₁₋₃NH₂、-(CR_xR_x)₁₋₃NR_x(C₁₋₄烷基)、-O(C₁₋₂氟基烷基)、-S(O)₂NR_xR_x、-NHS(O)₂(C₁₋₃烷基)、-NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄烷基)、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)OH、-C(O)OH、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NR_x(C₁₋₂烷基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)₂、-C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x或-C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃烷基);(b)C₃₋₆环烷基或-C(O)NH(C₃₋₆环烷基),其中每个环烷基经0至2个独立选自以下的取代基取代:-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃氟基烷基及-C(O)O(C₁₋₃烷基);或(c)A₁、-CH₂A₁、-C(O)A₁或-C(O)NHA₁,其中A₁为呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基,所述基团各自经0至3个独立选自以下的取代基取代:-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、-C(O)(C₁₋₂烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-NR_xR_x、苯基、三氟甲基-苯基、-CH₂(溴苯基)及-CH₂CH₂(吡咯烷基);每个R₄独立为F、-OH、C₁₋₂烷基或-OCH₃;或连接至同一碳原子的两个R₄形成=O;R₅为F、Cl、-CN、C₁₋₂烷基或-OCH₃;每个R_b独立为-CH₃或-CF₃;每个R_x独立为H或-CH₃;每个R_y独立为H或C₁₋₅烷基;m为0、1或2;n为0或1;且p为0、1或2。

[0084] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₁为-CH(CH₃)₂;每个R₂独立为-CH₃、-OCH₃或-CH₂OCH₃;R₃为H、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CH₃、-C(O)CH(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)OH、-C(O)CH₂CN、-C(O)CH₂CH₂CN、-C(O)CH(CH₃)NH(CH₃)、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH₃、-C(O)CH₂NHCH(CH₃)₂、-C(O)CH₂NHC(CH₃)₃、-C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂S(O)₂NH₂、-CH₂C(O)NH(环丁基)、-CH₂C(O)NH(环丙基)、-CH₂C(O)NH(甲基氧杂环丁基)、-CH₂C(O)N(CH₃)(环丙基)、氧杂环丁基、四氢吡喃基、二氧代四氢噻喃基、-CH₂(噁唑基)、-CH₂(吡唑基)、-CH₂(四唑基)、-CH₂(三唑基)、-CH₂(甲基三唑基)、-CH₂C(O)(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基)、-CH₂C(O)(氮杂环丁基)、-CH₂C(O)(二氧化噻二嗪烷基)、-CH₂C(O)(二氧化硫吗啉基)、-CH₂C(O)(吗啉基)、-CH₂C(O)(甲氧基乙基哌嗪

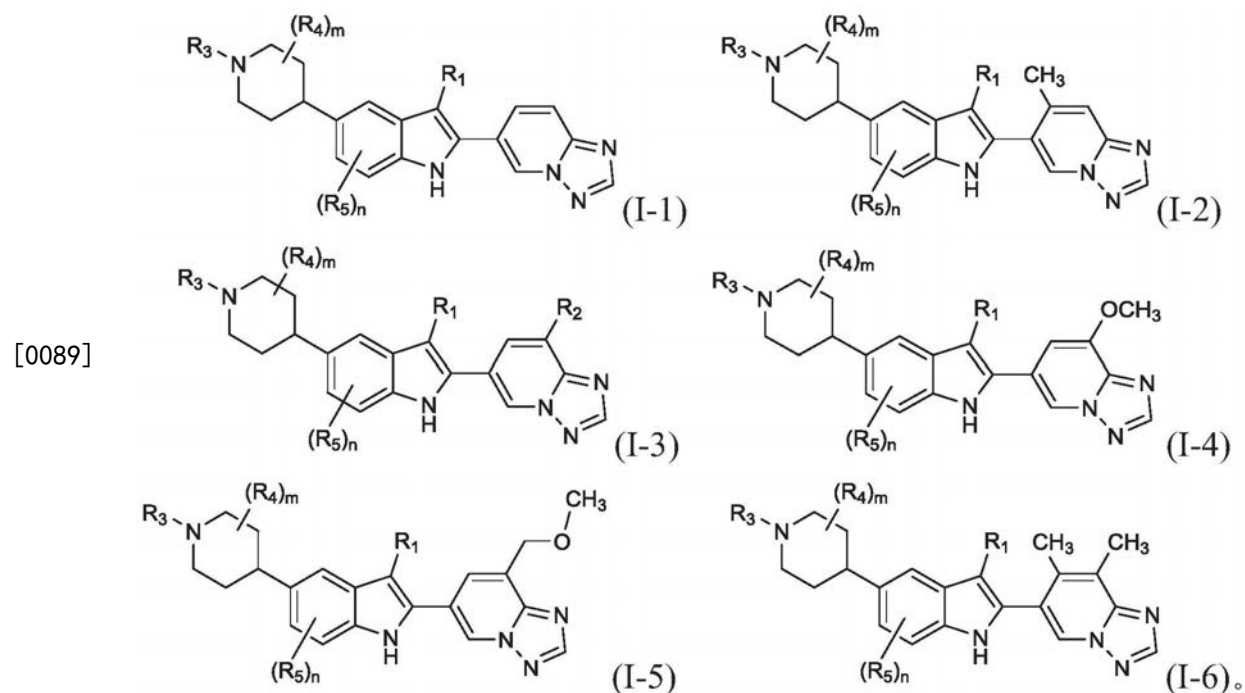
基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(0)$ (哌啶基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(0)$ (羟基哌啶基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(0)$ (吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(0)$ (羟基吡咯烷基)、 $-\text{C}(0)$ (氮杂环丁基)、 $-\text{C}(0)$ (甲基环丙基)、 $-\text{C}(0)$ (甲基氧杂环丁基) 或 $-\text{C}(0)\text{CH}_2$ (吗啉基); m 为 0; n 为 0; 且 p 为 0、1 或 2。

[0085] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_1 为 H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 羟基-氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{CH}_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{C}(0)\text{O}$ (C_{1-2} 烷基) 或四氢吡喃基; 且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-2} 氟烷基的化合物。在该实施方案中亦包括其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 的化合物。亦包括其中 m 为 0 且 n 为 0 的化合物。

[0086] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中每个 R_2 独立为 F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}$ (C_{1-2} 烷基)、 C_{1-3} 氟烷氧基或 C_{3-6} 环烷基; 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括其中每个 R_2 独立为 F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-2} 烷基或 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}$ (C_{1-2} 烷基) 的化合物。在该实施方案中亦包括其中每个 R_2 独立为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 的化合物。亦包括其中 m 为 0 且 n 为 0 的化合物。

[0087] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中每个 R_2 独立为 F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-2} 烷基或 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}$ (C_{1-2} 烷基); p 为 0、1 或 2; 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括其中每个 R_2 独立为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 的化合物。亦包括其中 m 为 0 且 n 为 0 的化合物。

[0088] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中该化合物具有以下结构中的一种:



[0090] 在该实施方案中包括其中 R_1 为 H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-2} 氟烷基的化合物。在该实施方案中亦包括其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 的化合物。亦包括其中 m 为 0 且 n 为 0 的化合物。

[0091] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_3 为 $-\text{L}_1-\text{A}$; 且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 L_1 、 A 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括如下化合物, 其中 L_1 为键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(0)-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(0)\text{NR}_x-$ 或 $-\text{C}(0)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$; A 为选自以下的环: 氮杂环丁基、 C_{3-6} 环烷基、二氧代四氢噻喃基、二氧化噻吩烷基、二氧硫吗啉基、呋喃基、咪唑基、异噻啉基、吗啉基、噁唑

基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基及三唑基,所述基团各自经 $-L_2-R_a$ 及0至4个 R_b 取代; L_2 为键或 $-CR_xR_x-$; R_a 为(a) H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NH_2$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_x(C_{1-4}$ 烷基)、 $-O(C_{1-2}$ 氟烷基)、 $-S(O)_2NR_xR_x$ 、 $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、 $-NR_x(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NR_x(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ 或 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 烷基); (b) C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 环烷基),其中每个环烷基经0至2个独立选自以下的取代基取代: $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基及 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基);或(c) A_1 、 $-CH_2A_1$ 、 $-C(O)A_1$ 或 $-C(O)NHA_1$,其中 A_1 为呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噻唑基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基,所述基团各自经0至3个独立选自以下的取代基取代: $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-C(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-CH_2$ (溴苯基)及 $-CH_2CH_2$ (吡咯烷基);每个 R_b 独立为 $-CH_3$ 或 $-CF_3$;且每个 R_x 独立为H或 $-CH_3$ 。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为 $-CH_2C(O)NH$ (环丁基)、 $-CH_2C(O)NH$ (环丙基)、 $-CH_2C(O)NH$ (甲基氧杂环丁基)、 $-CH_2C(O)N(CH_3)$ (环丙基)、氧杂环丁基、四氢吡喃基、二氧化四氢噻喃基、 $-CH_2$ (噁唑基)、 $-CH_2$ (吡唑基)、 $-CH_2$ (四唑基)、 $-CH_2$ (三唑基)、 $-CH_2$ (甲基三唑基)、 $-CH_2C(O)$ (2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基)、 $-CH_2C(O)$ (氮杂环丁基)、 $-CH_2C(O)$ (二氧化噻二嗪烷基)、 $-CH_2C(O)$ (二氧化硫吗啉基)、 $-CH_2C(O)$ (吗啉基)、 $-CH_2C(O)$ (甲氧基乙基哌嗪基)、 $-CH_2C(O)$ (哌啶基)、 $-CH_2C(O)$ (羟基哌啶基)、 $-CH_2C(O)$ (吡咯烷基)、 $-CH_2C(O)$ (羟基吡咯烷基)、 $-C(O)$ (氮杂环丁基)、 $-C(O)$ (甲基环丙基)、 $-C(O)$ (甲基氧杂环丁基)或 $-C(O)CH_2$ (吗啉基)。亦包括其中m为0且n为0的化合物。

[0092] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 R_3 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 氟基烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_xR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-CH_2CH(OH)CH_2NR_xR_y$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氯烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CR_xR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_xR_y$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-3}$ 氟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_y(C_{1-6}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-3}$ 氟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-5}$ 羟基-氟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x((CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 烷基))、 $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xR_x$ 、 $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xC(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}$ 氟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CHR_y(CH_2OH))$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}$ 氟基烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}$ 氟基烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NR_xCH(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-3} 羟基烷基)、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、

$(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_y\text{R}_y$ ；且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_x 、 R_y 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括如下化合物，其中 R_3 为 H 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

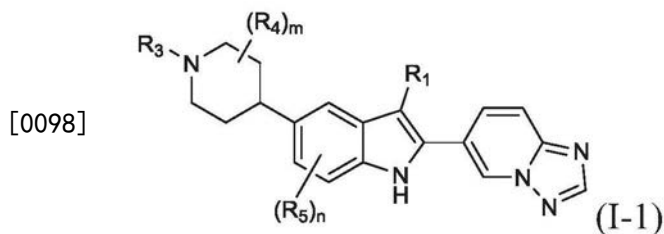
[0093] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中 R_3 为 H 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{甲基氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{环丙基})$ 、氧杂环丁基、四氢吡喃基、二氧化四氢噻喃基、 $-\text{CH}_2$ (噁唑基)、 $-\text{CH}_2$ (吡唑基)、 $-\text{CH}_2$ (四唑基)、 $-\text{CH}_2$ (三唑基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基三唑基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(2\text{-氧杂-6-氮杂螺}[3.3]\text{庚基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{氮杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{二氧化噻二嗪烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{二氧化硫吗啉基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{吗啉基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{甲氧基乙基哌嗪基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{哌啶基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{羟基哌啶基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{吡咯烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{羟基吡咯烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{氮杂环丁基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{甲基环丙基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{甲基氧杂环丁基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{吗啉基})$ ；且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 及 p 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括如下化合物，其中每个 R_2 独立为 F 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-2} 烷基或 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ ； p 为0、1或2。在该实施方案中包括其中每个 R_2 独立为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 的化合物。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

[0094] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中 m 为0、1或2；且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 及 p 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括其中 m 为0或1的化合物。在该实施方案中亦包括其中 m 为0的化合物。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

[0095] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中 n 为0或1；且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 p 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括其中 n 为0的化合物。亦包括其中 m 为0的化合物。亦包括其中 m 为0且 n 为0的化合物。

[0096] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中 m 为0、1或2； n 为0或1；且 p 为0、1或2；且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 定义于第一个方面中。在该实施方案中包括如下化合物，其中 m 为0或1； n 为0；且 p 为0、1或2。亦包括如下化合物，其中 m 为0； n 为0；且 p 为0、1或2。

[0097] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中该化合物具有式(I-1)结构：



[0099] 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 或 $-\text{L}_1-\text{A}$; L_1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$; 且 A 为异噁唑基、噁唑基、氧杂环丁基、吡唑基、嘧啶基、吡咯烷酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑基或三唑基,所述基团各自经 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 及0至2个 R_b 取代; L_2 为键; R_a 为 H 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2$ (环丙基); 且每个 R_b 为 $-\text{CH}_3$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; m 为0; 且 n 为0。

[0100] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:

[0101] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1);

[0102] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(47);

[0103] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(51);

[0104] (S)-1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(53);

[0105] 6-(3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(121);

[0106] 2-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(164);

[0107] 2-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(240);

[0108] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(241);

[0109] 2-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(242);

[0110] 6-(3-异丙基-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(350);

[0111] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(351);

[0112] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(352);

[0113] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(353);

[0114] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-[1,2,4]

三唑并[1,5-a]吡啶(354)；

[0115] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(355)；

[0116] 2-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-醇(356)；

[0117] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(358)；

[0118] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(359)；

[0119] 2-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(360)；

[0120] 3-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基异噻唑(361)；

[0121] 4-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2-异丙基噻唑(362)；

[0122] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-丙基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(363)；

[0123] 6-(5-(1-((3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(364)；

[0124] 6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(365)；

[0125] 6-(5-(1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(366)；

[0126] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(367)；

[0127] 6-(3-异丙基-5-(1-((5-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(368)；

[0128] 5-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2,4-二甲基噻唑(369)；

[0129] 4-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3,5-二甲基异噻唑(370)；

[0130] 6-(5-(1-((1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(371)；

[0131] 4-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2,5-二甲基噻唑(372)；

[0132] 6-(5-(1-((1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(373)；

[0133] 2-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(374)；

[0134] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(375);

[0135] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(376);

[0136] 5-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(377);

[0137] 4-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基噻唑(378);

[0138] 6-(5-(1-((1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(379);

[0139] 6-(3-异丙基-5-(1-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(380);

[0140] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(381);

[0141] 6-(5-(1-((1-乙基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(382);

[0142] 2-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基噻唑(383);

[0143] 4-((4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(384);

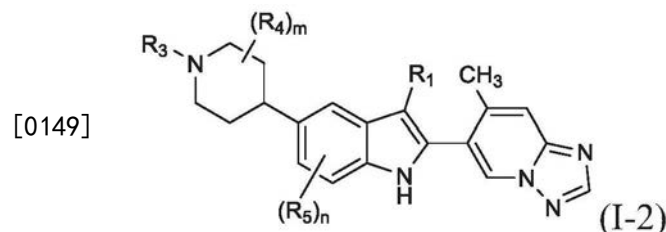
[0144] 6-(3-异丙基-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(536);

[0145] 4-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(601);

[0146] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙-1-酮(619);或

[0147] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(氧杂环丁-3-基)丁-1-酮(713)。

[0148] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-2)结构:



[0150] 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为 H 、 C_{1-3} 氰基烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$

${}^2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 或 $-\text{L}_1-\text{A}$; L_1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$;且A为环丙基、二氧代四氢噻吩基、二氧代四氢噻喃基、异噻唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑基、氧杂环丁基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢吡喃基、噻唑基或三唑基,所述基团各自经 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 及0至1个 R_b 取代; L_2 为键; R_a 为H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCH}_3$;且 R_b 为 $-\text{OCH}_3$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;m为0;且n为0。

[0151] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:

[0152] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3);

[0153] 3-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(49);

[0154] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰胺(180);

[0155] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(181);

[0156] 1-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(182);

[0157] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰胺(183);

[0158] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙烷-1-磺酰胺(184);

[0159] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺(185);

[0160] 1-((4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈(186);

[0161] 1-((4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈(187);

[0162] 3-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙腈(188);

[0163] N-(2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)甲烷磺酰胺(189);

[0164] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(190);

[0165] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(191);

[0166] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(441);

[0167] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(442);

[0168] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(443)；

[0169] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(444)；

[0170] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(445)；

[0171] 2-((4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噁唑(446)；

[0172] 6-(3-异丙基-5-(1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(447)；

[0173] 6-(5-(1-((1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(448)；

[0174] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(449)；

[0175] 5-((4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(450)；

[0176] 6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(451)；

[0177] 6-(3-异丙基-5-(1-(噻唑-5-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(452)；

[0178] 3-((4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基噁唑(453)；

[0179] 6-(3-异丙基-5-(1-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(454)；

[0180] 4-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(455)；

[0181] 6-(5-(1-((4,6-二甲氧基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(456)；

[0182] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(457)；

[0183] 2-((4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑(458)；

[0184] 6-(5-(1-((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(459)；

[0185] 3-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢噻吩1,1-二氧化物(460)；

[0186] 6-(3-异丙基-5-(1-(噻唑-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(461)；

[0187] 3-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁腈(462)；

[0188] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(463);

[0189] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(甲基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(464);

[0190] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(465);

[0191] 6-(3-异丙基-5-(1-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(466);

[0192] 6-(3-异丙基-5-(1-(吡嗪-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(467);

[0193] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮(802);

[0194] N-异丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(803);

[0195] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(804);

[0196] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮(805);

[0197] N-环丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(806);

[0198] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(807);

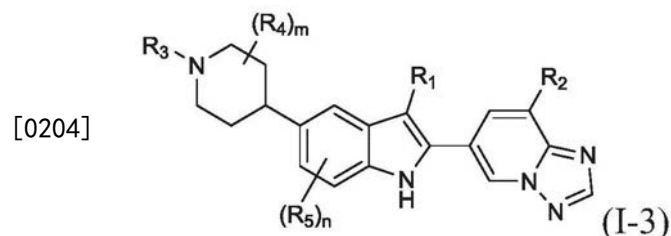
[0199] N,N-二乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(808);

[0200] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(809);

[0201] N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(810);或

[0202] 1-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-吗啉代丙-1-酮(885)。

[0203] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-3)结构:



[0205] R_2 为 $-CH_3$ 或 $-CD_3$;且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CHF_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为H、 C_{3-5} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{2-5} 羟基烷基、 C_{1-3} 氰基烷基、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}=\text{N}(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{L}_1-\text{A}$ ； L_1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ ；且A为2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、氮杂环丁基、 C_{3-6} 环烷基、二氧化噻二嗪烷基、二氧化噻唑烷基、二氧化硫吗啉基、二氧代四氢噻吩基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫吗啉基、咪唑基、异噁唑基、吗啉基、氧杂-氮杂螺[3.3]庚基、噁二唑基、噁唑基、氧杂环丁基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基或三唑基，所述基团各自经 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 及0至2个 R_b 取代； L_2 为键； R_a 为H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、环丙基或吡嗪基；且每个 R_b 独立为F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物，其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；m为0；且n为0。在该实施方案中还包括其中 R_2 为 $-\text{CH}_3$ 的化合物。

[0206] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中该化合物为：

[0207] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐(2)；

[0208] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(7)；

[0209] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(8)；

[0210] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙腈(9)；

[0211] 6-(5-(1-丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(10)；

[0212] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(11)；

[0213] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(12)；

[0214] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,

4]三唑并[1,5-a]吡啶(26)；

[0215] 6-(3-异丙基-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(27)；

[0216] 6-(3-异丙基-5-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(28)；

[0217] 6-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(29)；

[0218] 6-(5-(1-((1H-吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(30)；

[0219] 4-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噁唑(31)；

[0220] 6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(32)；

[0221] 6-(5-(1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(33)；

[0222] 6-(5-(1-((1H-四唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(34)；

[0223] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(35)；

[0224] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(36)；

[0225] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(37)；

[0226] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(46)；

[0227] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(48)；

[0228] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(50)；

[0229] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(52)；

[0230] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁腈(54)；

[0231] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(1-甲基环丙基)甲酮(55)；

[0232] (S)-氮杂环丁-2-基(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(56)；

[0233] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(57)；

- [0234] (S)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)丙-1-酮(58)；
- [0235] (R)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)丙-1-酮(59)；
- [0236] (S)-3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(60)；
- [0237] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(61)；
- [0238] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲酮(64)；
- [0239] 2-乙基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(65)；
- [0240] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(68)；
- [0241] 2-(叔丁基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(69)；
- [0242] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丙基氨基)乙-1-酮(70)；
- [0243] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙-1-酮(71)；
- [0244] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(丙基氨基)乙-1-酮(72)；
- [0245] 2-(异丙基(甲基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(73)；
- [0246] 1-(1,1-二氧化硫吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(74)；
- [0247] N-环丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(75)；
- [0248] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(76)；
- [0249] (S)-1-(3-羟基哌啶-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(77)；
- [0250] N-环丁基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(78)；
- [0251] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮(79)；
- [0252] N,N-二乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(80)；
- [0253] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)

哌啶-1-基)-正丙基乙酰胺(81)；

[0254] (R)-1-(3-羟基哌啶-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(82)；

[0255] (S)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(83)；

[0256] (R)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(84)；

[0257] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)乙-1-酮(85)；

[0258] 1-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(86)；

[0259] N-异丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(87)；

[0260] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(88)；

[0261] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮(89)；

[0262] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮(90)；

[0263] 1-(1,1-二氧化硫吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(91)；

[0264] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙酰胺(92)；

[0265] N-环丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(93)；

[0266] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氘代甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(117)；

[0267] 6-(3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(158)；

[0268] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(161)；

[0269] 6-(5-(1-异戊基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(165)；

[0270] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(166)；

[0271] 4-((2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)磺酰基)吗啉(167)；

[0272] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰胺(168)；

- [0273] 2-氰基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(169) ;
- [0274] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙腈(170) ;
- [0275] 1-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈(171-172) ;
- [0276] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(苯基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(173) ;
- [0277] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙烷-1-磺酰胺(174) ;
- [0278] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺(175) ;
- [0279] N-(2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)甲烷磺酰胺(176) ;
- [0280] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(177) ;
- [0281] 6-(3-异丙基-5-(1-(3-(甲基磺酰基)丙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(178) ;
- [0282] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)乙-1-酮(179) ;
- [0283] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(243) ;
- [0284] 2-(4-(3-乙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(337) ;
- [0285] 2-(4-(3-乙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(338) ;
- [0286] 6-(3-乙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(339) ;
- [0287] 2-(4-(3-乙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(340) ;
- [0288] 6-(3-乙基-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(341) ;
- [0289] 1-(4-(3-乙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(342) ;
- [0290] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(343) ;
- [0291] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(344) ;
- [0292] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氘代甲

基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(357);

[0293] 6-(5-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(385);

[0294] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(386);

[0295] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(387);

[0296] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-醇(388);

[0297] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(389);

[0298] 3-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑(390);

[0299] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-醇(391);

[0300] 6-(3-异丙基-5-(1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(392);

[0301] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(393);

[0302] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(394);

[0303] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢噻吩1,1-二氧化物(395);

[0304] 6-(3-异丙基-5-(1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(396);

[0305] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-醇(397);

[0306] 6-(5-(1-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(398);

[0307] 6-(5-(1-((3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(399);

[0308] (3,5-二氟-4-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲醇(400);

[0309] 3,5-二氟-4-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈(401);

[0310] 6-(3-异丙基-5-(1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(402);

[0311] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)环己-1-醇(403);

- [0312] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(404)；
- [0313] 6-(5-(1-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(405)；
- [0314] 4-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(406)；
- [0315] 4-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基噻唑(407)；
- [0316] 2-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(408)；
- [0317] 6-(3-异丙基-5-(1-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(409)；
- [0318] 6-(5-(1-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(410)；
- [0319] 4-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1,2,3-噻二唑(411)；
- [0320] 6-(3-异丙基-5-(1-(哒嗪-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(412)；
- [0321] (2-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-5-基)甲醇(413)；
- [0322] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(414)；
- [0323] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(415)；
- [0324] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-甲基环戊烷-1-甲腈(416-417)；
- [0325] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(418)；
- [0326] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(419)；
- [0327] 6-(5-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)乙基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(420)；
- [0328] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(噻唑-2-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(421)；
- [0329] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(甲基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(422)；
- [0330] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁腈(423)；
- [0331] 6-(3-异丙基-5-(1-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲

基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(424)；

[0332] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-噻喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(425)；

[0333] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(1H-四唑-5-基)乙-1-酮(426)；

[0334] N,N-二乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙烷-1-磺酰胺(427)；

[0335] 6-(5-(1-(1-(丁基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(428)；

[0336] 6-(3-异丙基-5-(1-(吡嗪-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(429)；

[0337] 4-((2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)磺酰基)吗啉(430)；

[0338] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(哌啶-1-基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(431)；

[0339] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)戊烷-1,5-二醇(432)；

[0340] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(433)；

[0341] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(434)；

[0342] 3-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基异噻唑(435)；

[0343] 5-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(436)；

[0344] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(437)；

[0345] 6-(5-(1-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(438)；

[0346] 5-环丙基-2-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(439)；

[0347] 2-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(440)；

[0348] 6-(3-异丙基-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(537)；

[0349] (3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(538)；

[0350] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酸乙酯(539)；

- [0351] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(540-541)；
- [0352] 6-(3-乙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(596)；
- [0353] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(597)；
- [0354] 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(602)；
- [0355] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(603)；
- [0356] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(1-(吡嗪-2-基)环丙基)甲酮(604)；
- [0357] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙-1-酮(605)；
- [0358] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙-1-酮(606)；
- [0359] N-(2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)甲烷磺酰胺(607)；
- [0360] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(甲基磺酰基)丙-1-酮(608)；
- [0361] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(620)；
- [0362] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲酮(621)；
- [0363] ((2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(622)；
- [0364] ((2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(623)；
- [0365] ((2S,4S)-4-羟基吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(624)；
- [0366] ((2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(625)；
- [0367] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)((2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲酮(626)；
- [0368] ((2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(627)；
- [0369] 1-((2S,4R)-4-羟基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(628)；
- [0370] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-乙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-

1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(703)；

[0371] 1-(4-(3-乙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(704)；

[0372] (R)-1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(705)；

[0373] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(706)；

[0374] (S)-1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(707)；

[0375] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(712)；

[0376] 2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(714)；

[0377] 2-(环丙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(715)；

[0378] 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(716)；

[0379] 2-(1,1-二氧化硫吗啉代)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(717)；

[0380] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-甲基环丙基)氨基)乙-1-酮(768)；

[0381] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(哌啶-1-基)乙-1-酮(769)；

[0382] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮(770)；

[0383] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮(771)；

[0384] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(772)；

[0385] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙-1-酮(773)；

[0386] (S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(774)；

[0387] (S)-2-(3-羟基哌啶-1-基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(775)；

[0388] (R)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(776)；

[0389] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁-1-基)乙-1-酮(782)；

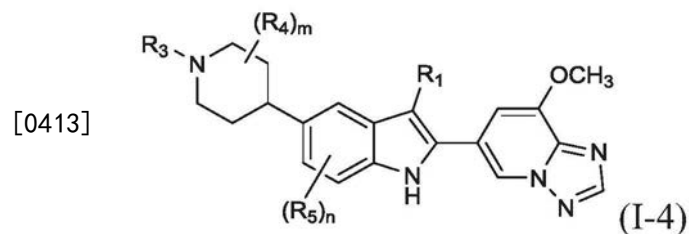
- [0390] 1-(1,1-二氧化噻唑烷-3-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(783-784)；
- [0391] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(甲硫基)乙基)乙酰胺(785)；
- [0392] 1-((2R,4R)-2-(羟基甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(786)；
- [0393] N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(787)；
- [0394] N-乙基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(788)；
- [0395] N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-正丙基乙酰胺(789)；
- [0396] (R)-1-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(790)；
- [0397] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(791)；
- [0398] N-(3-羟基丙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(792)；
- [0399] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺(793)；
- [0400] N-(2-(1-羟基环戊基)乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(794)；
- [0401] (R)-1-(3-(羟基甲基)吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(795)；
- [0402] N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(796)；
- [0403] (S)-1-(3-(羟基甲基)吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(797)；
- [0404] (S)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺(798)；
- [0405] 1-((2R,4R)-2-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(799)；
- [0406] N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-甲基丁基)乙酰胺(800)；
- [0407] N-环丙基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(801)；
- [0408] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-吗啉代丙-1-酮(882)；
- [0409] 3-(环丙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,

5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(883);

[0410] 3-(1,1-二氧化硫吗啉代)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(884);或

[0411] 4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-甲脒(994)。

[0412] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-4)结构:



[0414] 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为H、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 $-\text{L}_1-\text{A}$; L_1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; 且A为氮杂环丁基、环丁基、二噁烷基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫吗啉基、吗啉基、氧杂环丁基、哌嗪酮基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基,所述基团各自经 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 及0至1个 R_b 取代; L_2 为键; R_a 为H、F、 C_{1-2} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; 且 R_b 为F或 $-\text{CH}_3$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; m 为0; 且 n 为0。

[0415] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:

[0416] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5);

[0417] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙腈(21);

[0418] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(22);

[0419] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(23);

[0420] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(24);

[0421] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(25);

[0422] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡咯-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(44);

[0423] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡咯-2-基)-8-甲氧基

基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(45)；

[0424] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(62)；

[0425] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(63)；

[0426] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(67)；

[0427] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(156)；

[0428] 6-(3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(157)；

[0429] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(263)；

[0430] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(甲基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(264)；

[0431] 6-(3-异丙基-5-(1-(1-(甲基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(265)；

[0432] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(266)；

[0433] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(329)；

[0434] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(330)；

[0435] 2-(4-(3-乙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(331)；

[0436] 6-(3-乙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(332)；

[0437] 2-(4-(3-乙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(333)；

[0438] 1-(4-(3-乙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(334)；

[0439] 2-(4-(3-乙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(335)；

[0440] 6-(3-乙基-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(336)；

[0441] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(349)；

[0442] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(561)；

- [0443] 6-(5-(1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(562-564) ;
- [0444] (R)-3-((4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉(565) ;
- [0445] 6-(3-异丙基-5-(1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(566) ;
- [0446] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)环丁烷-1-甲腈(567) ;
- [0447] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(568-569) ;
- [0448] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(570) ;
- [0449] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(598) ;
- [0450] 6-(3-乙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(600) ;
- [0451] (4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮(663) ;
- [0452] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(664) ;
- [0453] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁烷-1-磺酰胺(665) ;
- [0454] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮(666) ;
- [0455] 3-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(667) ;
- [0456] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙-1-酮(668) ;
- [0457] 3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(669) ;
- [0458] (S)-1-(2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(670) ;
- [0459] 1-(3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)吡咯烷-2-酮(671) ;
- [0460] (4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(1-甲基吡咯烷-3-基)甲酮(672) ;
- [0461] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(673) ;
- [0462] ((2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,

- 5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(674)；
- [0463] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)((2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲酮(675)；
- [0464] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(1-甲基吡咯烷-3-基)甲酮(676)；
- [0465] 4-(4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(677)；
- [0466] 4-(4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(678)；
- [0467] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(1-甲基吡咯烷-3-基)甲酮(679)；
- [0468] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-乙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(701)；
- [0469] 1-(4-(3-乙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(702)；
- [0470] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙-1-酮(780)；
- [0471] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-甲基氧杂环丁-3-基)氨基)乙-1-酮(781)；
- [0472] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙酰胺(854)；
- [0473] 3-(2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(855)；
- [0474] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(856)；
- [0475] N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(857)；
- [0476] 1-(1,1-二氧化硫吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(858)；
- [0477] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(859)；
- [0478] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丁基)乙酰胺(860)；
- [0479] N-((3-乙基氧杂环丁-3-基)甲基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(861)；
- [0480] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)乙酰胺(862)；
- [0481] (R)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(863)；

[0482] 1-(3-氟氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(864);

[0483] 1-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(865);

[0484] 4-(2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)哌嗪-2-酮(866);

[0485] 1-(3-羟基氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(867);

[0486] (R)-1-(3-氟吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(868);

[0487] 1-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(869);

[0488] 1-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(870);

[0489] (R)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-甲基吗啉代)乙-1-酮(871);

[0490] 1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(872);

[0491] 1-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(873);

[0492] (S)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(874);

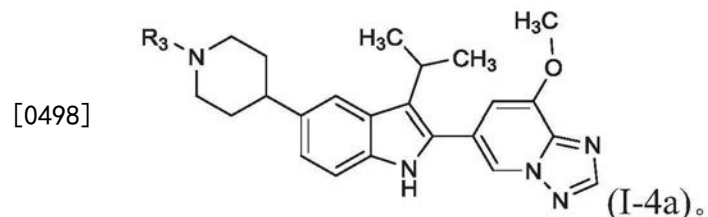
[0493] (S)-1-(3-氟吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(875);

[0494] 2-(4-(4-氟-3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(991);

[0495] 6-(4-氟-5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(992);或

[0496] 6-(5-(1-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(993)。

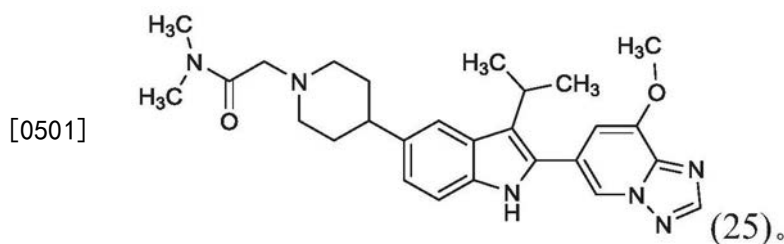
[0497] 一个实施方案提供式(I-4)化合物或其盐,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;m为0;n为0;且 R_3 定义于第一个方面或第二个方面中。该实施方案的化合物具有式(I-4a)结构:



[0499] 在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$,其中每个 R_x 独立为H或 $-\text{CH}_3$;且每个 R_y 独立为H或 $-\text{CH}_3$ 。在该实施方案中亦包括其中 R_3 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$

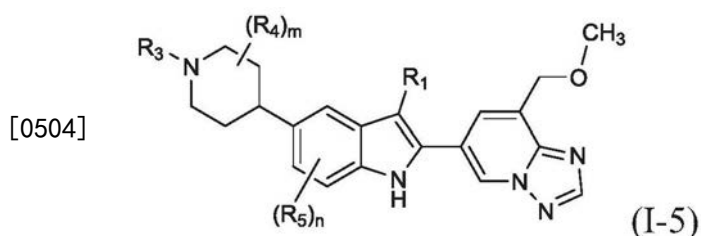
(O) NH (CH₃) 或 -CH₂C (O) N (CH₃)₂ 的化合物。

[0500] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中该化合物为:



[0502] 在该实施方案中包括2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (25)。在该实施方案中亦包括2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺的一种或多种盐。

[0503] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中该化合物具有式 (I-5) 结构:



[0505] 且R₁、R₃、R₄、R₅、m及n定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中R₁为-CH (CH₃)₂的化合物。在该实施方案中包括如下化合物, 其中R₃为H、-CH₂CN、-CH₂C (O) NH₂、-CH₂C (O) NH (CH₃)、-CH₂C (O) NH (CH₂CH₃)、-CH₂C (O) NH (CH₂CH₂CN)、-CH₂C (O) NH (CH₂CH₂CF₃)、-CH₂C (O) NH (CH (CH₃)₂)、-CH₂C (O) N (CH₃) CH₂CH₂OCH₃、-CH₂C (O) N (CH₃) CH₂CH₂CN、-CH₂C (O) N (CH₃) CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂S (O)₂NH₂、-CH₂CH₂S (O)₂CH₃、-CH₂C (O) NHCH (CH₂CH₂OH) (环丙基) 或-L₁-A; L₁为-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂C (O)-、-CH₂C (O) N (CH₃)-或-CH₂C (O) N (CH₃) CH₂CH₂-; A为氮杂环丁基、二氧化噻二嗪烷基、二氧代异噻唑烷基、二氧代硫吗啉基、吗啉基、氧杂环丁基、哌啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或三唑基, 所述基团各自经-L₂-R_a及0至1个R_b取代; L₂为键; R_a为H、F、-CH₃、-CN、-CH₂OH或-S (O)₂CH₃; 且R_b为F、-CH₃、-CF₃或-OCH₃。在该实施方案中亦包括如下化合物, 其中R₁为-CH (CH₃)₂; m为0; 且n为0。

[0506] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中该化合物为:

[0507] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (6);

[0508] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (198);

[0509] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺 (199);

[0510] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (200);

[0511] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈 (201);

- [0512] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(202)；
- [0513] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰胺(203)；
- [0514] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(470)；
- [0515] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(471)；
- [0516] 6-(3-异丙基-5-(1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(472)；
- [0517] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(473)；
- [0518] 2-(2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物(474)；
- [0519] N-(2-氰基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(811)；
- [0520] (S)-1-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(812)；
- [0521] 1-(1,1-二氧化-1,2,4-噻二嗪烷-4-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(813)；
- [0522] N-(3-羟基丙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(814)；
- [0523] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(815)；
- [0524] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(816)；
- [0525] N,N-二乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(817)；
- [0526] N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(818)；
- [0527] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(819)；
- [0528] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙酰胺(820)；
- [0529] N-异丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(821)；
- [0530] 1-((2R,4R)-2-(羟基甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(822)；
- [0531] (S)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-

1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺(823)；

[0532] 1-((2R,4R)-2-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(824)；

[0533] N-乙基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(825)；

[0534] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁-1-基)乙-1-酮(826)；

[0535] 1-(1,1-二氧化硫吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(827)；

[0536] N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(828)；

[0537] (R)-1-(3-(羟基甲基)吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(829)；

[0538] 1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(830)；

[0539] 1-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(831)；

[0540] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)乙酰胺(832)；

[0541] 1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(833)；

[0542] N-(1-环丙基-3-羟基丙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(834)；

[0543] (R)-1-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(835)；

[0544] N-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(836)；

[0545] 1-((2R,4R)-2-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(837)；

[0546] 1-(2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(838)；

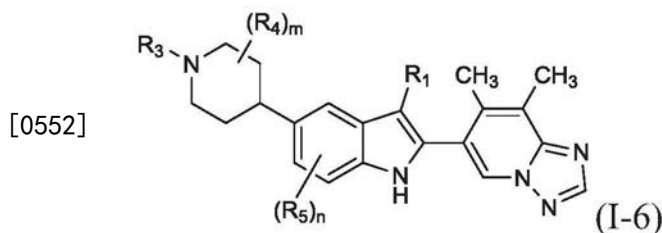
[0547] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺(839)；

[0548] 1-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(840)；

[0549] 1-((2S,4S)-2-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(841)；或

[0550] N-(2-氰基乙基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-咪唑-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(842)。

[0551] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-6)结构:



[0553] 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 或 $-\text{L}_1-\text{A}$; L_1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;且A为氮杂环庚基、氮杂环丁基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基、二氧代异噻唑烷基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫吗啉基、咪唑基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-b]吡啶基、氧杂-氮杂螺[3.3]庚-6-基、氧杂环丁基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶酮基、哌啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三唑酮基或三唑基;氮杂环丁基、环丁基、二噁烷基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫吗啉基、吗啉基、氧杂环丁基、哌嗪酮基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基,所述基团各自经 L_2 、 R_a 及0至1个 R_b 取代; L_2 为键; R_a 为H、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或吡啶基;且 R_b 为F或 $-\text{CH}_3$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;m为0;且n为0。

[0554] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:

[0555] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4);

[0556] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(13);

[0557] 3-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙腈(14);

[0558] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(15);

[0559] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(16);

[0560] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(17);

[0561] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(18);

[0562] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰胺(19);

[0563] 4-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(20);

[0564] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(38);

[0565] 6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(39);

[0566] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(40);

[0567] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(41);

[0568] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(42);

[0569] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(43);

[0570] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(66);

[0571] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(110);

[0572] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(124);

[0573] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(125);

- [0574] N-(2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)甲烷磺酰胺(204) ;
- [0575] N-(2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-N-甲基甲烷磺酰胺(205) ;
- [0576] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺(206) ;
- [0577] 2-(2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物(475) ;
- [0578] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙腈(476) ;
- [0579] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(477) ;
- [0580] 6-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(478) ;
- [0581] 6-(5-(1-异戊基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(479) ;
- [0582] 6-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(480) ;
- [0583] 6-(3-异丙基-5-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(481) ;
- [0584] 6-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(482) ;
- [0585] 5-((4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(483) ;
- [0586] 6-(3-异丙基-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(484) ;
- [0587] 6-(3-异丙基-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(485) ;
- [0588] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(486) ;
- [0589] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(609) ;
- [0590] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-吗啉代丙-1-酮(610) ;
- [0591] 2-(二(2-甲氧基乙基)氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(718) ;
- [0592] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙-1-酮(719) ;
- [0593] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-

- 5-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二甲基吗啉代)乙-1-酮(720);
- [0594] 1-(1-(2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)-2-乙基丁-1-酮(721);
- [0595] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(722);
- [0596] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丁基(甲基)氨基)乙-1-酮(723);
- [0597] 1-(2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-甲酰胺(724);
- [0598] 4-(2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-2-酮(725);
- [0599] 3-((2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)丙腈(726);
- [0600] 2-(环戊基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(727);
- [0601] 2-(环己基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(728);
- [0602] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-羟基环己基)氨基)乙-1-酮(729);
- [0603] 2-((环己基甲基)氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(730);
- [0604] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙-1-酮(731);
- [0605] 2-(叔丁基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(732);
- [0606] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(新戊基氨基)乙-1-酮(733);
- [0607] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(丙基氨基)乙-1-酮(734);
- [0608] (R)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙-1-酮(735);
- [0609] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙-1-酮(736);
- [0610] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丙基氨基)乙-1-酮(737);
- [0611] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙-1-酮(738);
- [0612] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)乙-1-酮(739);

- [0613] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基氨基)乙-1-酮(740)；
- [0614] 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(741)；
- [0615] 2-(环丙基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(742)；
- [0616] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙-1-酮(743)；
- [0617] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(哌啶-1-基)乙-1-酮(744)；
- [0618] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮(745)；
- [0619] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丁基氨基)乙-1-酮(746)；
- [0620] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3,3-二甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(747)；
- [0621] 2-((2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙酰胺(748)；
- [0622] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(749)；
- [0623] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙-1-酮(750)；
- [0624] 2-(环己基(甲基)氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(751)；
- [0625] 2-((2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙腈(752)；
- [0626] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(753)；
- [0627] 2-(氮杂环庚-1-基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(754)；
- [0628] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙-1-酮(755)；
- [0629] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)乙-1-酮(756)；
- [0630] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)氨基)乙-1-酮(757)；
- [0631] 2-((环丙基甲基)氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(758)；
- [0632] 2-((2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙腈(759)；

噪-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(759);

[0633] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)(甲基氨基)乙-1-酮(760);

[0634] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙-1-酮(761);

[0635] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基(丙基)氨基)乙-1-酮(762);

[0636] 2-(二乙基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(763);

[0637] 2-(环丁基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(764);

[0638] 2-(氮杂环丁-1-基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(765);

[0639] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基(甲基氨基)乙-1-酮(766);

[0640] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丙基(甲基氨基)乙-1-酮(767);

[0641] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(843);

[0642] 1-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(844);

[0643] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁-1-基)乙-1-酮(845);

[0644] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙酰胺(846);

[0645] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙-1-酮(847);

[0646] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基乙酰胺(848);

[0647] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮(849);

[0648] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-((4-羟基环己基)氨基)丙-1-酮(886);

[0649] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)丙-1-酮(887);

[0650] (R)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙-1-酮(888);

[0651] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-((2-羟基乙基)氨基)丙-1-酮(889);

- [0652] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(丙基氨基)丙-1-酮(890)；
- [0653] 2-((3-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基)乙酰胺(891)；
- [0654] 3-((环丙基甲基)氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(892)；
- [0655] 3-(氮杂环丁-1-基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(893)；
- [0656] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(乙基(甲基)氨基)丙-1-酮(894)；
- [0657] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(甲基(丙基)氨基)丙-1-酮(895)；
- [0658] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(异丙基(甲基)氨基)丙-1-酮(896)；
- [0659] 2-((3-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(897)；
- [0660] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙-1-酮(898)；
- [0661] (R)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮(899)；
- [0662] 3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(900)；
- [0663] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-((2-甲氧基乙基)氨基)丙-1-酮(901)；
- [0664] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(异丙基氨基)丙-1-酮(902)；
- [0665] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(乙基氨基)丙-1-酮(903)；
- [0666] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮(904)；
- [0667] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(甲基氨基)丙-1-酮(905)；
- [0668] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(2,6-二甲基吗啉代)丙-1-酮(906)；
- [0669] 1-(3-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(907)；
- [0670] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(3,3-二甲基哌啶-1-基)丙-1-酮(908)；
- [0671] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-

5-基)哌啶-1-基)-3-(4-羟基哌啶-1-基)丙-1-酮(909)；

[0672] 3-(氮杂环庚-1-基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(910)；

[0673] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮(911)；

[0674] 1-(3-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)哌啶-4-甲酰胺(912)；

[0675] 4-(3-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)哌嗪-2-酮(913)；

[0676] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)丙-1-酮(914)；

[0677] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)丙-1-酮(915)；

[0678] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮(916)；

[0679] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮(917)；

[0680] 3-(环丁基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(918)；

[0681] 3-(环戊基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(919)；

[0682] 3-(环己基氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(920)；

[0683] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙-1-酮(921)；

[0684] (S)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮(922)；

[0685] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮(923)；

[0686] 3-(环己基(甲基)氨基)-1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(924)；

[0687] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-((2-氟乙基)氨基)丙-1-酮(925)；

[0688] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(新戊基氨基)丙-1-酮(926)；

[0689] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸氮杂环丁-3-基酯(927)；

[0690] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-氨基乙基酯(928)；

- [0691] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(R)-吡咯烷-3-基酯(929) ;
- [0692] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸哌啶-3-基酯(930) ;
- [0693] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(S)-吡咯烷-3-基酯(931) ;
- [0694] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸哌啶-3-基甲基酯(932) ;
- [0695] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(S)-吡咯烷-2-基甲基酯(933) ;
- [0696] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸3-氨基丙基酯(934) ;
- [0697] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯(935) ;
- [0698] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸哌啶-4-基甲基酯(936) ;
- [0699] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸吡咯烷-2-基甲基酯(937-938) ;
- [0700] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(R)-吡咯烷-3-基甲基酯(939) ;
- [0701] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸吡咯烷-3-基酯(940) ;
- [0702] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸氮杂环丁-3-基甲基酯(941) ;
- [0703] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲基酯(942) ;
- [0704] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯(943) ;
- [0705] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-(1H-咪唑-1-基)乙基酯(944) ;
- [0706] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸1-异丙基吡咯烷-3-基酯(945) ;
- [0707] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基酯(946) ;
- [0708] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-(哌啶-1-基)乙基酯(947) ;
- [0709] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙基酯(948) ;
- [0710] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-

基)哌啶-1-甲酸2-(二乙基氨基)乙基酯(949);

[0711] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-3-基)甲基酯(950);

[0712] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基酯(951);

[0713] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸2-吗啉代乙基酯(952);

[0714] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(R)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲基酯(953);

[0715] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸1-甲基吡咯烷-3-基酯(954);

[0716] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸1-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁-3-基酯(955);

[0717] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸1-丙基氮杂环丁-3-基酯(956);

[0718] (4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(957);

[0719] (4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)甲酮(958);

[0720] N-(3-氨基丙基)-4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺(959);

[0721] (4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)甲酮((960);

[0722] (R)-4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)哌啶-1-甲酰胺(961);

[0723] N-(2-氨基乙基)-4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺(962);

[0724] 4-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)-1-甲基哌嗪-2-酮(963);

[0725] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(哌啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺(964);

[0726] (4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮(965);

[0727] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(哌啶-2-基甲基)哌啶-1-甲酰胺(966);

[0728] (3-氨基氮杂环丁-1-基)(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(967);

[0729] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)哌啶-1-甲酰胺(968);

[0730] (4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲酮(969)；

[0731] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酰胺(970)；

[0732] (S)-4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)哌啶-1-甲酰胺(971)；

[0733] N-(2-氨基乙基)-4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(972)；

[0734] (4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-异丙基哌啶-1-基)甲酮(973)；

[0735] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)哌啶-1-甲酰胺(974)；

[0736] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)甲基)哌啶-1-甲酰胺(975)；

[0737] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-甲酰胺(976)；

[0738] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)哌啶-1-甲酰胺(977)；

[0739] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)哌啶-1-甲酰胺(978)；

[0740] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-吗啉代乙基)哌啶-1-甲酰胺(979)；

[0741] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-甲酰胺(980)；

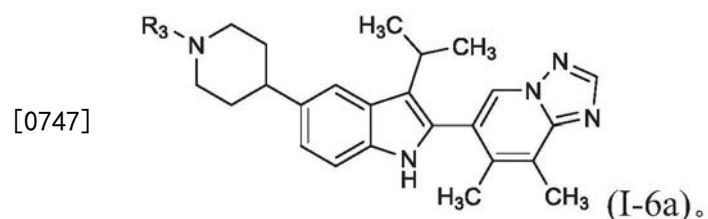
[0742] 6-(3-异丙基-5-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(986)；

[0743] 1-(6-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(987)；

[0744] 1-(2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)-N,N-二甲基甲胺(988)；或

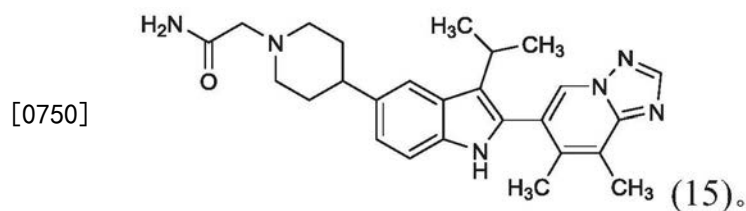
[0745] 6-(3-异丙基-5-(1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(989)。

[0746] 一个实施方案提供式(I-6)化合物或其盐,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;m为0;n为0;且 R_3 定义于第一个方面或第二个方面中。该实施方案的化合物具有式(I-6a)结构:



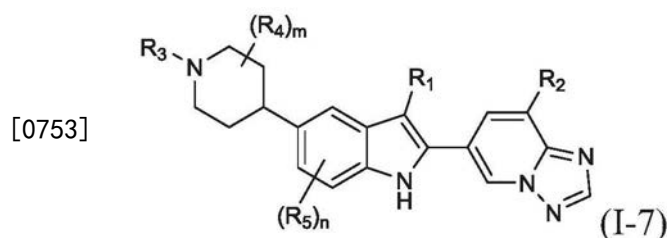
[0748] 在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$,其中每个 R_x 独立为H或 $-CH_3$;且每个 R_y 独立为H或 $-CH_3$ 。在该实施方案中亦包括其中 R_3 为 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 或 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 的化合物。

[0749] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:



[0751] 在该实施方案中包括2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-基)乙酰胺(15)。在该实施方案中亦包括2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-基)乙酰胺(15)的一种或多种盐。

[0752] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-7)结构:



[0754] 其中 R_2 为F、Cl、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CF_3)$ 、 $-NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$ 、 $-NHCH_2$ (苯基)、 $-NHS(O)_2$ (环丙基)、环丙基、吗啉基、甲基-哌嗪基或二氧代硫吗啉基;且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-CH(CH_3)_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为H、 C_{3-4} 烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-L_1-A$; L_1 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(O)-$;且A为环丙基、二氧代异噻唑烷基、二氧代四氢噻喃基、吗啉基、氧杂环丁基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基或三唑基,所述基团各自经 $-L_2-R_a$ 取代; L_2 为键;且 R_a 为H、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-CH(CH_3)_2$; m 为0;且 n 为0。

[0755] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:

[0756] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(94);

[0757] 8-异丙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(95);

[0758] 8-(乙氧基甲基)-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并

[1,5-a]吡啶 (99) ;

[0759] 2- (6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 丙-2-醇 (100) ;

[0760] 1- (6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 乙-1-醇 (103) ;

[0761] 6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈 (111) ;

[0762] 8-氟-6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (112) ;

[0763] (6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 甲醇 (113) ;

[0764] 2- ((6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 氧基) 乙-1-醇 (114) ;

[0765] 2- (6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 乙-1-醇 (115) ;

[0766] 乙酸2- ((6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 氧基) 乙基酯 (116) ;

[0767] 8-氯-6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (118) ;

[0768] 6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) -8- (三氟甲基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (128) ;

[0769] 8-乙氧基-6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (132) ;

[0770] 8-异丁氧基-6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (136) ;

[0771] 4- (6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 吗啉 (143) ;

[0772] N-乙基-6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-胺 (144) ;

[0773] 6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-胺 (145) ;

[0774] 1- ((6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 氨基) -2-甲基丙-2-醇 (146) ;

[0775] N- (6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 环丙烷磺酰胺 (147) ;

[0776] 4- (6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 硫吗啉1,1-二氧化物 (148) ;

[0777] 6- (3-异丙基-5- (哌啶-4-基) -1H-吡啶-2-基) -8- (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (149) ;

- [0778] 8-环丙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(151)；
- [0779] N-苄基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-胺(159)；
- [0780] 8-(二氟甲氧基)-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(160)；
- [0781] 2-(4-(2-(8-(乙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(163)；
- [0782] 2-(4-(2-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(193)；
- [0783] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(194)；
- [0784] 2-(4-(2-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(195)；
- [0785] 2-(4-(2-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(196)；
- [0786] 2-(4-(2-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(197)；
- [0787] 3-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙腈(211)；
- [0788] 2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(212)；
- [0789] 2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(213)；
- [0790] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(214)；
- [0791] N-(2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)甲烷磺酰胺(215)；
- [0792] 2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(216)；
- [0793] 2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(217)；
- [0794] 2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰胺(218)；
- [0795] N-(2-(4-(2-(8-氰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)甲烷磺酰胺(220)；
- [0796] 6-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(221)；
- [0797] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]

三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(222)；

[0798] 6-(5-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(223)；

[0799] 2-(4-(2-(8-氰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(224)；

[0800] 2-(4-(2-(8-(1-羟基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(225)；

[0801] 2-(4-(2-(8-(氰基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(228)；

[0802] 2-(4-(2-(8-(1-羟基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(229)；

[0803] 2-(4-(2-(8-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(231)；

[0804] 2-(4-(2-(8-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(232)；

[0805] (6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(233)；

[0806] 2-(4-(2-(8-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(234)；

[0807] 3-(4-(2-(8-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)氧杂环丁烷-3-甲腈(235)；

[0808] 2-(4-(2-(8-(2-羟基乙氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(236)；

[0809] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(250)；

[0810] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(251)；

[0811] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(252)；

[0812] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(253)；

[0813] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(254)；

[0814] 2-(4-(2-(8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(268)；

[0815] 2-(4-(2-(8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(269)；

[0816] 1-(4-(2-(8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(270)；

- [0817] 2-(4-(2-(8-异丁氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(278) ;
- [0818] 2-(4-(2-(8-异丁氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(279) ;
- [0819] 2-(4-(2-(8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(280) ;
- [0820] 2-(4-(2-(8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(281) ;
- [0821] 1-(4-(2-(8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(282) ;
- [0822] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(291) ;
- [0823] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(292) ;
- [0824] 2-(4-(2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(293) ;
- [0825] 2-(4-(2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(294) ;
- [0826] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(295) ;
- [0827] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(296) ;
- [0828] 2-(4-(2-(8-(乙基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(297) ;
- [0829] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(298) ;
- [0830] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(299) ;
- [0831] 2-(4-(2-(8-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(300) ;
- [0832] 2-(4-(2-(8-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(301) ;
- [0833] 2-(4-(2-(8-(环丙烷磺酰氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(307) ;
- [0834] 2-(4-(2-(8-(1,1-二氧化硫吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(308) ;
- [0835] 2-(4-(2-(8-(1,1-二氧化硫吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(309) ;
- [0836] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(4-甲

基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(310);

[0837] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(311);

[0838] 2-(4-(2-(8-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(319);

[0839] 2-(4-(2-(8-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(320);

[0840] 8-环丙基-6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(321);

[0841] 1-(4-(2-(8-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(322);

[0842] 2-(4-(2-(8-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(347);

[0843] 2-(4-(2-(8-(苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(348);

[0844] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(468);

[0845] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(469);

[0846] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(490);

[0847] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(491);

[0848] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(492);

[0849] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(493);

[0850] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(494);

[0851] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(495);

[0852] 4-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(496);

[0853] 2-(6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(497);

[0854] 2-(2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物(498);

[0855] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(500);

- [0856] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(501)；
- [0857] 1-(6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙-1-醇(502)；
- [0858] 1-(6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙-1-醇(503)；
- [0859] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙腈(506)；
- [0860] (6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(510)；
- [0861] (6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(511)；
- [0862] (6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(512)；
- [0863] (6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(513)；
- [0864] 4-(4-(2-(8-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(514)；
- [0865] (6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(515)；
- [0866] (6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(516)；
- [0867] (6-(3-异丙基-5-(1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(517)；
- [0868] (6-(5-(1-((1,2,3-噻二唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(518)；
- [0869] (6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(519)；
- [0870] (6-(3-异丙基-5-(1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(520)；
- [0871] (6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(521)；
- [0872] (6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(522)；
- [0873] (6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(523)；
- [0874] (6-(3-异丙基-5-(1-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(524)；
- [0875] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙-1-醇(525)；

[0876] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙-1-醇(526)；

[0877] 2-(6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙-1-醇(527)；

[0878] 乙酸2-((6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)氧基)乙基酯(528)；

[0879] 2-((6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)氧基)乙-1-醇(529-530)；

[0880] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(549)；

[0881] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(550)；

[0882] 6-(3-异丙基-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(551)；

[0883] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(552)；

[0884] 6-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(553)；

[0885] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(554)；

[0886] 6-(3-异丙基-5-(1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(555)；

[0887] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(556-557)；

[0888] 8-乙氧基-6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(571)；

[0889] 8-乙氧基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(572)；

[0890] 4-(4-(2-(8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(573)；

[0891] 4-(6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)吗啉(581)；

[0892] 8-乙基-6-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(582)；

[0893] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(583)；

[0894] 6-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(584)；

- [0895] 8-异丙基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(585) ;
- [0896] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-胺(586) ;
- [0897] N-(6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)环丙烷磺酰胺(590) ;
- [0898] 4-(6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)硫吗啉1,1-二氧化物(591) ;
- [0899] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(592) ;
- [0900] 8-环丙基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(593) ;
- [0901] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(640) ;
- [0902] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(641) ;
- [0903] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(642) ;
- [0904] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(643) ;
- [0905] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮(644) ;
- [0906] (4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮(645) ;
- [0907] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(646) ;
- [0908] 3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(647) ;
- [0909] 3,3,3-三氟-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(648) ;
- [0910] 3-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(649) ;
- [0911] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙-1-酮(650) ;
- [0912] 3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(651) ;
- [0913] 2-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(652) ;
- [0914] (4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-

5-基)哌啶-1-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮(653)；

[0915] 4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(氧杂环丁-3-基)甲酮(654)；

[0916] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(655)；

[0917] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(680)；

[0918] 1-(4-(2-(8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(681)；

[0919] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(8-异丁氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(684)；

[0920] (S)-1-(4-(2-(8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(685)；

[0921] 1-(4-(2-(8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(686)；

[0922] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(690)；

[0923] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(8-(1,1-二氧化硫吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(691)；

[0924] 1-(4-(2-(8-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(696)；

[0925] 1-(4-(2-(8-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(697)；

[0926] 2-(异丙基(甲基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(777)；

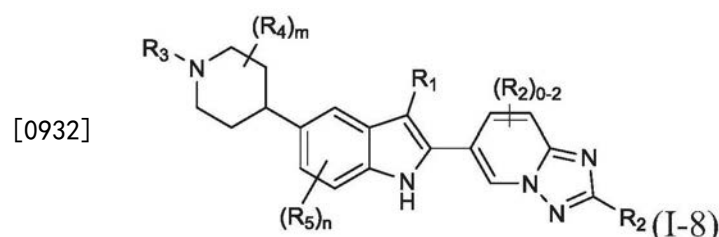
[0927] 2-(乙基(甲基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(778)；

[0928] 2-(环丙基(甲基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(779)；

[0929] 2-(4-(2-(8-(2-羟基丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(850)；及

[0930] 2-(4-(2-(8-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(990)。

[0931] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-8)结构:



[0933] 其中每个 R_2 独立为F、Cl、 $-NH_2$ 、 C_{1-2} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、环丙基或吗啉基；且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、m及n定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CHF_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物，其中 R_3 为H、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-L_1-A$ ； L_1 为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-CH_2C(O)-$ ；且A为二氧代四氢噻喃基、二氧代硫吗啉基、咪唑基、吗啉基、氧杂环丁基、吡唑基、吡咯烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基，所述基团各自经 $-L_2-R_a$ 及0至1个 R_b 取代； L_2 为键； R_a 为H、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 或 $-C(O)OC(CH_3)_3$ ；且 R_b 为 $-OH$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物，其中 R_1 为 $-CH(CH_3)_2$ ；m为0；且n为0。

[0934] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中该化合物选自：

[0935] 8-氯-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(96)；

[0936] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(97)；

[0937] 6-(3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(109)；

[0938] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(120)；

[0939] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(122)；

[0940] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(124)；

[0941] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(125)；

[0942] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(126)；

[0943] 7-氟-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(127)；

[0944] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(133)；

[0945] 8-(二氟甲氧基)-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(134)；

[0946] 8-乙氧基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(135)；

[0947] 8-氯-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(138)；

[0948] 8-环丙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(141)；

[0949] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并

[1,5-a]吡啶(142)；

[0950] 4-(6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)吗啉(150)；

[0951] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(153)；

[0952] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(154)；

[0953] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(155)；

[0954] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(162)；

[0955] 2-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(237)；

[0956] 2-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(238)；

[0957] 1-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(239)；

[0958] 2-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(244)；

[0959] 2-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(245)；

[0960] 1-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(246)；

[0961] 2-(4-(2-(2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(247)；

[0962] 2-(4-(2-(2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(248)；

[0963] 1-(4-(2-(2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(249)；

[0964] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(255)；

[0965] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(256)；

[0966] 2-(4-(2-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(257)；

[0967] 2-(4-(2-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(258)；

[0968] 2-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(259)；

- [0969] 2-(4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(260) ;
- [0970] 2-(4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(261) ;
- [0971] 1-(4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(262) ;
- [0972] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(271) ;
- [0973] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(272) ;
- [0974] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(273) ;
- [0975] 2-(4-(2-(8-(二氟甲氧基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(274) ;
- [0976] 2-(4-(2-(8-(二氟甲氧基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(275) ;
- [0977] 2-(4-(2-(8-乙氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(276) ;
- [0978] 2-(4-(2-(8-乙氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(277) ;
- [0979] 2-(4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(283) ;
- [0980] 1-(4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(284) ;
- [0981] 2-(4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(285) ;
- [0982] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(312) ;
- [0983] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(313) ;
- [0984] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(314) ;
- [0985] 2-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-8-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(315) ;
- [0986] 2-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-8-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(316) ;
- [0987] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(317) ;
- [0988] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(318);

[0989] 2-(4-(2-(8-环丙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(323);

[0990] 1-(4-(2-(8-环丙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(324);

[0991] 2-(4-(2-(8-环丙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(325);

[0992] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(345);

[0993] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(346);

[0994] 2-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(531);

[0995] 6-(3-异丙基-5-(1-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(532);

[0996] 6-(3-异丙基-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(533);

[0997] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(534);

[0998] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(535);

[0999] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(542);

[1000] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(543);

[1001] 6-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(544);

[1002] 4-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(545);

[1003] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(546);

[1004] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(547);

[1005] 4-(4-(2-(2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(548);

[1006] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(558);

[1007] 6-(3-异丙基-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(559);

- [1008] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(560) ;
- [1009] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(574) ;
- [1010] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(575-576) ;
- [1011] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(577) ;
- [1012] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(578) ;
- [1013] 8-环丙基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(594) ;
- [1014] 6-(3-异丙基-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(599) ;
- [1015] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(612) ;
- [1016] (R)-3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(613) ;
- [1017] 3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(614) ;
- [1018] ((2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(615) ;
- [1019] ((2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基)(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(616) ;
- [1020] (S)-3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(617) ;
- [1021] 1-(4-(3-异丙基-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(618) ;
- [1022] 1-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(629) ;
- [1023] 1-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(630) ;
- [1024] (S)-1-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(631) ;
- [1025] 1-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基-3-甲基丁-1-酮(632) ;
- [1026] (R)-1-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(633) ;
- [1027] (2S,3R)-2-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-

- 1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(634)；
- [1028] (4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)((2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基)甲酮(635)；
- [1029] (4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)((2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基)甲酮(636)；
- [1030] (S)-1-(4-(2-(2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(637)；
- [1031] 1-(4-(2-(2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(638)；
- [1032] 1-(4-(2-(2,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(639)；
- [1033] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(656)；
- [1034] (R)-1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(657)；
- [1035] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基-3-甲基丁-1-酮(658)；
- [1036] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(659)；
- [1037] 1-(4-(2-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(660)；
- [1038] 1-(4-(2-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(661)；
- [1039] 1-(4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(662)；
- [1040] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(682)；
- [1041] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(683)；
- [1042] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(687)；
- [1043] 1-(4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(688)；
- [1044] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(692)；
- [1045] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(693)；
- [1046] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮(694)；

[1047] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(695);

[1048] 1-(4-(2-(8-环丙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(698);

[1049] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(708);

[1050] (S)-1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(709);

[1051] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基-3-甲基丁-1-酮(710);

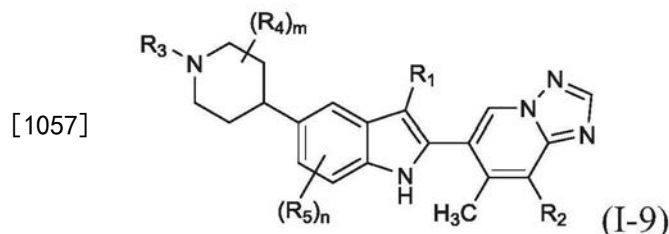
[1052] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(711);

[1053] 2-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮(851);

[1054] 2-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(852);及

[1055] 2-(4-(2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙-1-酮(853)。

[1056] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-9)结构:



[1058] 其中 R_2 为F、Cl、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或环丙基;且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为H、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{L}_1-\text{A}$; L_1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$;且A为氮杂环丁基、二氧代硫吗啉基、吗啉基、氧杂环丁基、四氢吡喃基或三唑基,所述基团各自经 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 取代; L_2 为键; R_a 为H或 $-\text{CH}_3$ 。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; m 为0;且 n 为0。

[1059] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:

[1060] 4-(2-(8-乙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(98);

[1061] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(101);

[1062] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(102);

[1063] (6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡啶-8-基) 甲醇 (104) ;

[1064] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (106) ;

[1065] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (107) ;

[1066] 8-氯-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (119) ;

[1067] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (140) ;

[1068] 8-环丙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (152) ;

[1069] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-(甲氧基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (219) ;

[1070] 2-(4-(2-(8-(羟基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (226) ;

[1071] 2-(4-(2-(8-(羟基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈 (227) ;

[1072] 2-(4-(2-(8-氯-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (286) ;

[1073] 1-(4-(2-(8-氯-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇 (287) ;

[1074] 2-(4-(2-(8-氯-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺 (288) ;

[1075] 2-(4-(2-(8-氯-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺 (289) ;

[1076] 8-氯-6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (290) ;

[1077] 2-(4-(2-(8-乙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (302) ;

[1078] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺 (303) ;

[1079] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (304) ;

[1080] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇 (305) ;

[1081] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (306) ;

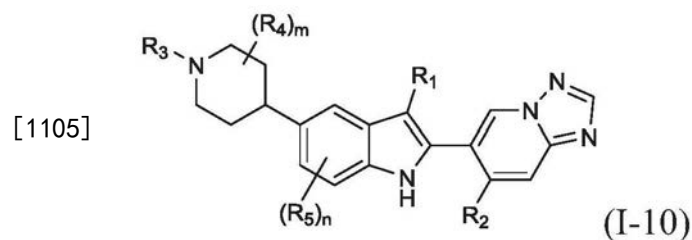
[1082] 2-(4-(2-(8-环丙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺 (326) ;

- [1083] 2-(4-(2-(8-环丙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(327) ;
- [1084] 1-(4-(2-(8-环丙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(328) ;
- [1085] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(499) ;
- [1086] (6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 甲醇(504) ;
- [1087] (6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基) 哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 甲醇(505) ;
- [1088] 8-氟-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(507) ;
- [1089] 8-氯-6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(579) ;
- [1090] 8-氯-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(580) ;
- [1091] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(587) ;
- [1092] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(588) ;
- [1093] 6-(3-异丙基-5-(1-((3-甲基氧杂环丁-3-基) 甲基) 哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(589) ;
- [1094] 8-环丙基-6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(595) ;
- [1095] 1-(4-(2-(8-氯-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基) 乙-1-酮(689) ;
- [1096] 1-(4-(2-(8-环丙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基) 乙-1-酮(699) ;
- [1097] 1-(4-(2-(8-环丙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基) 乙-1-酮(700) ;
- [1098] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-((3-甲基氧杂环丁-3-基) 甲基) 乙酰胺(876) ;
- [1099] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基) 乙酰胺(877) ;
- [1100] 1-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基) 乙-1-酮(878) ;
- [1101] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(879) ;
- [1102] 1-(1,1-二氧化硫吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑

并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(880);及

[1103] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(881)。

[1104] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-10)结构:



[1106] 其中 R_2 为 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-CH_2OH$;且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-CH(CH_3)_2$ 的化合物。在该实施方案中包括其中 R_3 为H、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ (三唑基)或氧杂环丁基的化合物。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-CH(CH_3)_2$; m 为0;且 n 为0。

[1107] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:

[1108] (6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲醇(108);

[1109] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(131);

[1110] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(192);

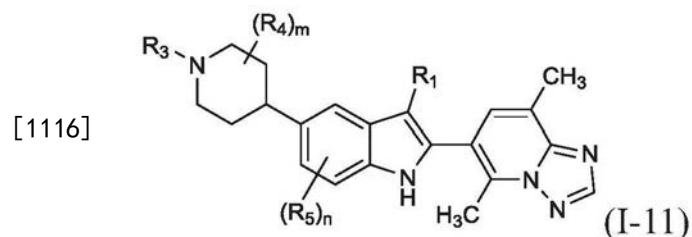
[1111] 2-(4-(2-(7-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(230);

[1112] 2-(4-(3-异丙基-2-(7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(267);

[1113] (6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲醇(508);及

[1114] (6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲醇(509)。

[1115] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物具有式(I-11)结构:



[1117] 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 定义于第一个方面或第二个方面中。在该实施方案中包括其中 R_1 为 $-CH(CH_3)_2$ 的化合物。在该实施方案中包括如下化合物,其中 R_3 为 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2$ (甲基三唑基)、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、二氧化四氢噻喃基、氧杂环丁基或四氢吡喃基。在该实施方案中亦包括如下化合物,其中 R_1 为 $-CH(CH_3)_2$; m 为0;且 n 为0。

[1118] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:

[1119] 2-(4-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(207);

[1120] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(208);

[1121] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(209);

[1122] 2-(4-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(210);

[1123] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(487);

[1124] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(488);

[1125] 4-(4-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(489);及

[1126] 1-(4-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(611)。

[1127] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:

[1128] 2-(6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙腈(105);及

[1129] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(123)。

[1130] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:

[1131] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1);

[1132] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐(2);

[1133] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3);

[1134] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4);

[1135] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5);

[1136] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(6);

[1137] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(7);

[1138] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(8);

[1139] 3-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)

哌啶-1-基)丙腈(9)；

[1140] 6-(5-(1-丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(10)；

[1141] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(11)；

[1142] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(12)；

[1143] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(13)；

[1144] 3-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙腈(14)；

[1145] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(15)；

[1146] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(16)；

[1147] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(17)；

[1148] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(18)；

[1149] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰胺(19)；

[1150] 4-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(20)；

[1151] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(21)；

[1152] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(22)；

[1153] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(23)；

[1154] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(24)；

[1155] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(25)；

[1156] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(26)；

[1157] 6-(3-异丙基-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(27)；

[1158] 6-(3-异丙基-5-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(28)；

- [1159] 6-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(29) ;
- [1160] 6-(5-(1-((1H-吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(30) ;
- [1161] 4-((4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噁唑(31) ;
- [1162] 6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(32) ;
- [1163] 6-(5-(1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(33) ;
- [1164] 6-(5-(1-((1H-四唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(34) ;
- [1165] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(35) ;
- [1166] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(36) ;
- [1167] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(37) ;
- [1168] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(38) ;
- [1169] 6-(5-(1-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(39) ;
- [1170] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(40) ;
- [1171] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(41) ;
- [1172] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(42) ;
- [1173] 6-(3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(43) ;
- [1174] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(44) ;
- [1175] 6-(3-异丙基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(45) ;
- [1176] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(46) ;
- [1177] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(47) ;
- [1178] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)

哌啶-1-基)乙-1-酮(48) ;

[1179] 3-(4-(3-异丙基-2-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(49) ;

[1180] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(50) ;

[1181] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(51) ;

[1182] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(52) ;

[1183] (S)-1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(53) ;

[1184] 4-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁腈(54) ;

[1185] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(1-甲基环丙基)甲酮(55) ;

[1186] (S)-氮杂环丁-2-基(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲酮(56) ;

[1187] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(57) ;

[1188] (S)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)丙-1-酮(58) ;

[1189] (R)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)丙-1-酮(59) ;

[1190] (S)-3-羟基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(60) ;

[1191] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(61) ;

[1192] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(62) ;

[1193] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(63) ;

[1194] (4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲酮(64) ;

[1195] 2-乙基-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(65) ;

[1196] 1-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(66) ;

[1197] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(67) ;

- [1198] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(68)；
- [1199] 2-(叔丁基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(69)；
- [1200] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丙基氨基)乙-1-酮(70)；
- [1201] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙-1-酮(71)；
- [1202] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(丙基氨基)乙-1-酮(72)；
- [1203] 2-(异丙基(甲基)氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(73)；
- [1204] 1-(1,1-二氧化-1,2,4-噻二嗪烷-4-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(74)；
- [1205] N-环丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(75)；
- [1206] N-乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(76)；
- [1207] (S)-1-(3-羟基哌啶-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(77)；
- [1208] N-环丁基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(78)；
- [1209] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮(79)；
- [1210] N,N-二乙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(80)；
- [1211] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-正丙基乙酰胺(81)；
- [1212] (R)-1-(3-羟基哌啶-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(82)；
- [1213] (S)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(83)；
- [1214] (R)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(84)；
- [1215] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(85)；
- [1216] 1-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(86)；
- [1217] N-异丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-

吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(87)；

[1218] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(88)；

[1219] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮(89)；

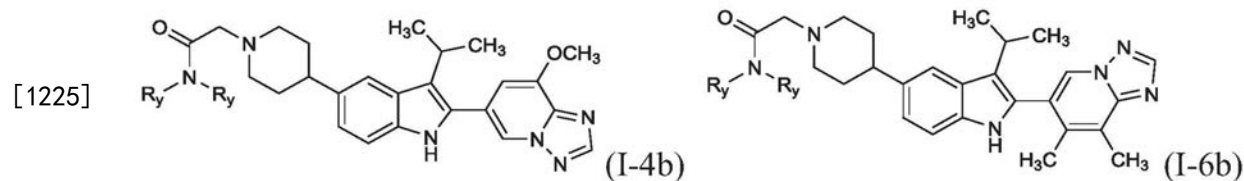
[1220] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮(90)；

[1221] 1-(1,1-二氧化硫吗啉代)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(91)；

[1222] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙酰胺(92)；及

[1223] N-环丙基-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(93)。

[1224] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 R_1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;每个 R_2 独立为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$; R_3 为 $-(\text{CR}_x\text{R}_y)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$; m 为0; n 为0; p 为1或2; 每个 R_x 独立为H或 $-\text{CH}_3$; 且每个 R_y 独立为H或 $-\text{CH}_3$ 。在该实施方案中包括其中 R_3 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 的化合物。在该实施方案中亦包括具有式(I-4b)或式(I-6b)结构的化合物,其中每个 R_y 为H或 $-\text{CH}_3$:



[1226] 在该实施方案中还包括其中 R_3 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的化合物。

[1227] 本申请可在不背离其主旨或必要属性的情况下以其它具体形式实施。本申请涵盖在此描述的本申请多个方面和/或实施方案的所有组合。应理解的是,本申请任何及所有实施方案可与任何一个或多个其它实施方案组合以描述额外的实施方案。亦应理解的是,实施方案的每个单独要素可与来自任何实施方案的任何及所有其它要素组合以描述额外的实施方案。

[1228] 定义

[1229] 本领域技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本申请特征和优点。应理解的是,出于清楚原因而在前后不同实施方案中描述的本申请某些特征也可组合成一个实施方案。相反地,出于简要原因而在一个实施方案中描述的本申请各个特征也可组合成其亚组合。示例或优选的本申请实施方案意在说明而非限制。

[1230] 除非本申请另有具体说明,当提及单数时,也可包括复数指代。例如,“一个”既可指一个,也可指一个或多个。

[1231] 本申请使用的短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,式(I)化合物包括式(I)化合物及两种或更多种式(I)化合物。

[1232] 除非另有说明,化合价未得以满足的任何杂原子被推定具有足以满足所述化合价的氢原子。

[1233] 本申请描述的定义优先于引入本申请作为参考的任何专利、专利申请和/或专利

申请出版物所描述的定义。

[1234] 以下列出了用于描述本申请的多种术语的定义。这些定义应用于在说明书通篇中单独使用或作为较大基团的一部分而使用的术语(除非它们在具体情况下另有限制)。

[1235] 在说明书通篇中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[1236] 根据本领域常规用法,  在本申请结构式中用于描述以下键,所述键为部分或取代基与母核或骨架结构的连接点。

[1237] 本申请使用的术语“卤代”及“卤素”是指F、Cl、Br及I。

[1238] 术语“氰基”是指基团-CN。

[1239] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[1240] 术语“氧代”是指基团=O。

[1241] 本申请使用的术语“烷基”是指支链和直链饱和脂族烃基,其含有例如1至12个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基和新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。当数字出现在符号“C”后的下标位置时,所述下标更具体地定义了特定的基团可含有的碳原子数目。例如,“C₁-C₆烷基”表示具有一个至六个碳原子的直链和支链烷基。

[1242] 本申请使用的术语“氟烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的支链及直链饱和脂族烃基。例如,“C₁₋₄氟烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的C₁、C₂、C₃及C₄烷基。氟烷基的代表性实例包括但不限于-CF₃及-CH₂CF₃。

[1243] 本申请使用的术语“氯烷基”意欲包括经一个或多个氯原子取代的支链及直链饱和脂族烃基。例如,“C₁₋₄氯烷基”意欲包括经一个或多个氯原子取代的C₁、C₂、C₃及C₄烷基。氯烷基的代表性实例包括但不限于-CCl₃及-CH₂CCl₃。

[1244] 术语“氰基烷基”包括经一个或多个氰基取代的支链及直链饱和烷基。例如,“氰基烷基”包括-CH₂CN、-CH₂CH₂CN及C₁₋₄氰基烷基。

[1245] 术语“氨基烷基”包括经一个或多个氨基取代的支链及直链饱和烷基。例如,“氨基烷基”包括-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂及C₁₋₄氨基烷基。

[1246] 术语“羟基烷基”包括经一个或多个羟基取代的支链及直链饱和烷基。例如,“羟基烷基”包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH及C₁₋₄羟基烷基。

[1247] 术语“羟基-氟烷基”包括经一个或多个羟基及一个或多个氟原子取代的支链及直链饱和烷基。例如,“羟基-氟烷基”包括-CHFCH₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH及C₁₋₄羟基-氟烷基。

[1248] 本申请使用的术语“环烷基”是指通过由饱和环碳原子除去一个氢原子而由非芳族单环或多环烃分子得到的基团。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字出现在符号“C”后的下标位置时,所述下标更具体地定义了特定的环烷基可含有的碳原子数目。例如,“C₃-C₆环烷基”表示具有三个至六个碳原子的环烷基。

[1249] 本申请使用的术语“烷氧基”是指经由氧原子连接至母体分子部分的烷基例如甲氧基(-OCH₃)。例如,“C₁₋₃烷氧基”表示具有一个至三个碳原子的烷氧基。

[1250] 术语“氟烷氧基”及“-O(氟烷基)”代表经由氧连接基(-O-)连接的如上定义的氟烷

基。例如，“C₁₋₄氟烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃及C₄氟烷氧基。

[1251] 本申请使用的术语“烷氧基烷氧基”是指经由其氧原子与第二个烷氧基中的碳原子连接的烷氧基，而第二个烷氧基经由氧原子连接至母体分子部分，例如甲氧基甲氧基(-OCH₂OCH₃)。例如，“C₂₋₄烷氧基烷氧基”表示具有两个至四个碳原子的烷氧基烷氧基例如-OCH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂OCH₂CH₃及-OCH₂CH₂OCH₂CH₃。

[1252] 本申请使用的短语“药用”是指以下那些化合物、材料、组合物和/或剂型，其在合理的医药判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症，这与合理的益处/风险比相称。

[1253] 式(I)化合物可按无定形固体或结晶固体形式提供。可采用冻干来提供呈无定形固体形式的式(I)化合物。

[1254] 还应理解的是，式(I)化合物的溶剂化物(例如水合物)亦在本申请范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)化合物与一个或多个溶剂分子(有机或无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况下，例如当一个或多个溶剂分子被引入到结晶固体的晶格中时，溶剂化物将能够分离。“溶剂化物”涵盖溶液相及可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、异丙醇合物、乙腈溶剂化物及乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[1255] 前药的各种形式是本领域已知的且参见：

[1256] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth等人, Ch 31, (Academic Press, 1996)；

[1257] b) Design of Prodrugs, H. Bundgaard编辑, (Elsevier, 1985)；

[1258] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson及H. Bundgaard编辑, 第5章, 第113-191页 (Harwood Academic Publishers, 1991)；及

[1259] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa及Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

[1260] 另外，式(I)化合物在其制备后可被分离和纯化以得到以下组合物，其含有按重量计的量等于或大于99%的式(I)化合物(“基本上纯的”)，然后所述组合物如本申请所述那样使用或配制。此类“基本上纯的”式(I)化合物也构成本申请一部分。

[1261] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表示化合物是足够稳定的，从而经受得住由反应混合物分离至有用的纯度和配制成有效的治疗剂。本申请意在包括稳定的化合物。

[1262] “治疗有效量”意在包括本申请化合物的单独量或所要求保护的多种化合物的组合量或本申请化合物与可有效用作TLR7/8/9抑制剂或可有效治疗或预防自身免疫性和/或炎性病症(例如SLE、IBD、多发性硬化(MS)、斯耶格伦综合征及类风湿性关节炎)的其它活性成分的组合量。

[1263] 本申请使用的“治疗”包括在哺乳动物特别是人类中对病症进行的处置并包括：(a) 在哺乳动物中预防所述病症发生，特别是当此种哺乳动物易患所述病症但尚未确诊患上所述病症时；(b) 抑制所述病症，即阻止其发展；和/或(c) 缓解所述病症，即令所述病症消退。

[1264] 本申请化合物意在包括在本申请化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例但不限于此，氢的同位素包括氘(D)和

氘(T)。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。经同位素标记的本申请化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本申请所述类似的方法使用经同位素标记的适当试剂代替在其它情况下使用的未经标记的试剂来制备。例如,甲基($-\text{CH}_3$)亦包括氘化甲基例如 $-\text{CD}_3$ 。

[1265] 实用性

[1266] 人类免疫系统已进化以使身体抵御可引起感染、疾病或死亡的微生物、病毒及寄生虫。复杂的调节机制确保免疫系统的各种细胞组分靶向外来物质或生物体而不对个体产生永久或显著的损害。虽然此时对触发事件没有充分的理解,但是在自身免疫性病症中,免疫系统引导其炎性响应以靶向遭受影响的个体的器官。不同的自身免疫性疾病通常以主要或初始靶标器官或组织受到影响为特征;例如在类风湿性关节炎的情况下的关节、在桥本甲状腺炎的情况下的甲状腺、在多发性硬化的情况下的中枢神经系统、在I型糖尿病的情况下的胰脏及在炎性肠病的情况下的肠。

[1267] 本申请化合物抑制经由Toll样受体7或8或9(TLR7、TLR8、TLR9)或其组合的信号传导。因此,式(I)化合物在治疗与抑制经由TLR7、TLR8或TLR9中的一种或多种的信号传导相关的病症中具有实用性。此类病症包括其中细胞因子水平由于细胞内信号传导而受到调节的TLR7、TLR8或TLR9受体相关疾病。

[1268] 本申请使用的术语“治疗”包括在哺乳动物特别是人类中对病症进行的处置并包括:(a)在哺乳动物中预防或延迟所述病症发生,特别是当此种哺乳动物易患所述病症但尚未确诊患上所述病症时;(b)抑制所述病症,即阻止其发展;和/或(c)实现症状或病症的完全或部分减轻和/或缓解、改善、减少或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[1269] 式(I)化合物鉴于其作为TLR7、TLR8或TLR9选择性抑制剂的活性而可用于治疗TLR7、TLR8或TLR9家族受体相关疾病,包括但不限于炎性疾病,例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植物排斥、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,例如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、牛皮癣;自身炎性疾病,包括冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人斯蒂尔病、全身型幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢性疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗塞;破坏性骨障碍,例如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨障碍;增殖性障碍,例如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病;血管生成性障碍,例如血管生成性障碍,包括实体肿瘤、眼部新生血管及婴儿血管瘤;传染病,例如败血症、败血性休克及志贺杆菌病;神经变性疾病,例如阿尔茨海默病、帕金森病、由创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病;肿瘤性及病毒性疾病,分别例如转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤及HIV感染及CMV视网膜炎、AIDS。

[1270] 更具体地,可用本申请化合物治疗的特定病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、变态反应、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、移植物抗宿主病、由内毒素引起的炎性反应、结核病、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、牛皮癣性关节炎、雷德综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰脏 β -细胞疾病;以大量嗜中性粒细胞浸润为特征的疾病;类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎及其它关节炎性病症、

脑性疟疾、慢性肺部炎性疾病、矽肺、肺部肉瘤、骨吸收疾病、同种异体移植物排斥、由于感染而引起的发热及肌痛、继发于感染的恶病质、瘢痕瘤形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、热病、流行性感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、败血性休克及志贺杆菌病；阿尔茨海默病、帕金森病、由创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病；血管生成性障碍，包括实体肿瘤、眼部新生血管及婴儿血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染（包括甲型肝炎、乙型肝炎及丙型肝炎）、HIV感染及CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性肿瘤及疱疹；中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧、血管增生、心脏及肾脏再灌注损伤、血栓症、心肥大、由凝血酶诱导的血小板凝集、内毒血症和/或毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病症及寻常型天疱疮。在该实施方案中包括以下治疗方法，其中病症选自狼疮（包括狼疮性肾炎及全身性红斑狼疮（SLE））、克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植物排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣、关节黏连性脊椎炎、牛皮癣性关节炎及寻常型天疱疮。亦包括以下治疗方法，其中病症选自缺血再灌注损伤（包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤及由心肌梗塞引起的心脏缺血再灌注损伤）。另一种治疗方法为其中病症为多发性骨髓瘤的治疗方法。

[1271] 在一个实施方案中，式(I)化合物可用于治疗癌症，包括瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤及原发性CNS淋巴瘤。

[1272] 另外，本申请TLR7、TLR8或TLR9抑制剂抑制诱导性促炎蛋白（例如前列腺素内过氧化酶合酶-2 (PGHS-2)（亦称为环氧合酶-2 (COX-2)）、IL-1、IL-6、IL-18、趋化因子）的表达。因此，其它TLR7/8/9相关病症包括水肿、痛觉缺失、发热及疼痛（例如神经肌肉疼痛、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛及关节炎疼痛）。本申请化合物亦可用于治疗家畜病毒感染，例如慢病毒感染，包括但不限于马感染性贫血病毒；或反转录病毒感染，包括猫免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒及犬免疫缺陷病毒。

[1273] 因此，本申请提供治疗此类病症的方法，其包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其盐。“治疗有效量”意欲包括本申请化合物当单独或组合给药时可有效抑制自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病的量。

[1274] 治疗TLR7、TLR8或TLR9相关病症的方法可包括单独或与彼此和/或可用于治疗此类病症的其它适宜治疗剂组合给药式(I)化合物。因此，“治疗有效量”亦意欲包括所要求保护的多种化合物可有效抑制TLR7、TLR8或TLR9和/或治疗与TLR7、TLR8或TLR9相关的疾病的组合量。

[1275] 此类其它治疗剂的实例包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁、细胞因子抑制性抗炎药物(CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮及其它免疫抑制剂；核转位抑制剂，例如去氧精脒菌素(DSG)；非类固醇抗炎药物(NSAID)，例如伊布洛芬、塞来考昔及罗非考昔；类固醇，例如泼尼松或地塞米松；抗病毒剂，例如阿巴卡韦；抗增殖剂，例如甲胺蝶呤、来氟米特、FK506（他克莫司、PROGRAF®）；抗疟疾药，例如羟氯喹；细胞毒性药物，例如安思平及环磷酰胺；TNF- α 抑制剂，例如替尼达普、抗TNF抗体或可溶性TNF受体及雷帕霉素（西罗莫司或RAPAMUNE®）或其衍生物。

[1276] 上述其它治疗剂当与本申请化合物联用时可例如按Physicians' Desk Reference (PDR)所指出的那些量或由本领域技术人员确定的那些量使用。在本申请方法中，此类其它

治疗剂可在给药本申请化合物前、与给药本申请化合物同时或在给药本申请化合物后给药。本申请亦提供能够治疗TLR7/8/9受体相关病症(包括上述由IL-1家族受体介导的疾病)的药物组合物。

[1277] 本申请组合物可含有上述其它治疗剂且可例如通过使用常规固体或液体媒介物或稀释剂及类型适于所需给药方式的药物添加剂(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等)按照技术例如药物制剂领域已知的技术进行调配。

[1278] 因此,本申请还包括包含一种或多种式(I)化合物及药用载体的组合物。

[1279] “药用载体”是指在用于将生物活性剂递送至动物尤其是哺乳动物的领域中通常接受的介质。药用载体根据本领域技术人员知识范围内的多个因素调配。这些因素包括但不限于所调配的活性剂的类型及性质;含有活性剂的组合物所待给药的受试者;组合物的预期给药途径;及所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性及非水性液体介质及多种固体及半固体剂型。此类载体可包括除活性剂外的多种不同成分及添加剂,此类其它成分出于本领域技术人员已知的多种原因而包含在制剂中(例如稳定活性剂、粘合剂等)。关于合适的药用载体及对其进行选择所涉及的因素的描述参见多种容易获得的来源例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版(1985),将其全文引入本申请作为参考。

[1280] 式(I)化合物可通过适于待治疗的病症的任何方式给药,这可取决于对部位特异性治疗的需求或待递送的式(I)化合物的量。

[1281] 本申请还包括一类药物组合物,其包含式(I)化合物及一种或多种无毒药用载体和/或稀释剂和/或辅料(在本申请中统称为“载体”材料)及任选的其它活性成分。式(I)化合物可通过任何合适的途径优选以适于上述途径的药物组合物形式且以就所期望的治疗而言有效的剂量来给药。例如,本申请化合物和组合物可按含有常规药用载体、辅料和媒介物的剂量单位制剂形式口服、粘膜或胃肠外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内和胸骨内)给药。例如,药物载体可含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。混合物可含有其它组分例如润滑剂(例如硬脂酸镁)和崩解剂(例如交聚维酮)。可将载体混合物填充到明胶胶囊中或压制成片剂。药物组合物可例如以口服剂型或输注形式给药。

[1282] 对于口服给药,药物组合物可例如呈以下形式:片剂、胶囊剂、液体胶囊剂、混悬剂或液体制剂。优选将药物组合物制备成含有特定量的活性成分的剂量单位形式。例如,药物组合物可按片剂或胶囊剂形式提供,其所含有的活性成分的量约为0.1mg至1000mg,优选为约0.25mg至250mg且更优选为约0.5mg至100mg。适于人类或其它哺乳动物的每日剂量可随患者的病症及其它因素而变化很大,但是可使用常规方法来确定。

[1283] 本申请所涵盖的任何药物组合物可例如经由任何可接受且适宜的口服制剂经口递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性及油性混悬剂、可分散的粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬质及软质胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆剂及酏剂。意欲经口给药的药物组合物可根据本领域已知用于制备意欲经口给药的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药学上适口的制剂,本申请药物组合物可含有至少一种选自以下的物质:甜味剂、矫味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂及防腐剂。

[1284] 片剂可例如通过将至少一种式(I)化合物与至少一种适于制备片剂的无毒药用赋形剂混合来制备。示例性赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙及磷酸钠;造粒剂及崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉及海

藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮及阿拉伯胶;及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸及滑石。另外,片剂可未经包衣或通过已知技术包衣以遮蔽味道令人不悦的药物的不好味道或延迟活性成份在胃肠道中的崩解及吸收由此使活性成份的作用保持较长的时段。示例性水溶性遮味材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素及羟丙基纤维素。示例性延时材料包括但不限于乙基纤维素及乙酸丁酸纤维素。

[1285] 硬质明胶胶囊剂可例如通过将至少一种式(I)化合物与至少一种惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙及高岭土)混合来制备。

[1286] 软质明胶胶囊剂可例如通过将至少一种式(I)化合物与至少一种水溶性载体(例如聚乙二醇)及至少一种油性介质(例如花生油、液体石蜡及橄榄油)混合来制备。

[1287] 水性混悬剂可例如通过将至少一种式(I)化合物与至少一种适于制备水性混悬剂的赋形剂混合来制备。适于制备水性混悬剂的示例性赋形剂包括但不限于例如助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯基吡咯烷酮、西黄蓍胶及阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如天然磷脂例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物,例如十七乙烯-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;及环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯去水山梨醇单油酸酯。水性混悬剂亦可含有至少一种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯及对羟基苯甲酸正丙基酯;至少一种着色剂;至少一种矫味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精及阿斯巴甜。

[1288] 油性混悬剂可例如通过将至少一种式(I)化合物混悬于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油及椰子油)中或混悬于矿物油(例如液体石蜡)中来制备。油性混悬剂亦可含有至少一种增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡及鲸蜡醇。为了提供适口的油性混悬剂,可将至少一种上述甜味剂和/或至少一种矫味剂添加到油性混悬剂中。油性混悬剂可进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂例如丁基化羟基甲苯醚及 α -生育酚。

[1289] 可分散的粉末剂及颗粒剂可例如通过将至少一种式(I)化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种助悬剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。适宜的分散剂、润湿剂及助悬剂如上所述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂例如抗坏血酸。另外,可分散的粉末剂及颗粒剂亦可含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、矫味剂及着色剂。

[1290] 可例如将至少一种式(I)化合物的乳剂制备成水包油型乳剂。可按已知方式由已知成份构成包含式(I)化合物的乳剂的油相。油相可通过但不限于例如以下油来提供:植物油,例如橄榄油及花生油;矿物油,例如液体石蜡;及其混合物。虽然该相可仅包含乳化剂,但是其可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪及油二者的混合物。适宜的乳化剂包括但不限于例如天然磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸及己糖醇酐的酯或偏酯,例如去水山梨醇单油酸酯;及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯去水山梨醇单油酸酯。优选地,亲脂性乳化剂与用作稳定剂的亲水性乳化剂一起使用。亦优选的是包括油及脂肪二者。另外,一种或多种乳化剂在有或没有一种或多种稳定剂的情况下形成所谓的乳化蜡且该蜡与油及脂肪一起形成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏剂的油性分散相。乳剂亦可含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本申请制剂的乳化剂及乳剂稳定剂包括吐温60、丝盘80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、二硬脂酸甘油酯,其单

独或与蜡或本领域已知的其它材料一起使用。

[1291] 式(I)化合物亦可例如经由任何药学上可接受且适宜的注射用形式静脉内、皮下和/或肌内递送。示例性注射用形式包括但不限于例如包含可接受的媒介物及溶剂(例如水、林格溶液及等渗氯化钠溶液)的无菌水性溶液剂;无菌水包油型微乳剂;及水性或油性混悬剂。

[1292] 用于胃肠外给药的制剂可呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或混悬液形式。这些溶液及混悬液可由无菌粉末或颗粒使用在经口给药制剂中提及的载体或稀释剂中的一种或多种或通过使用其它适宜的分散剂或润湿剂及助悬剂来制备。可将化合物溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜蓿醇、氯化钠、西黄蓍胶和/或各种缓冲液中。其它辅料及给药模式在药物领域中是已知的。活性成份亦可按具有适宜的载体(包括盐水、右旋糖或水)或环糊精(即Captisol)、共溶增溶剂(即丙二醇)或胶束增溶剂(即吐温80)的组合物形式通过注射来给药。

[1293] 无菌注射剂也可为在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液剂或混悬剂例如在1,3-丁二醇中的溶液剂。可接受的可使用的媒介物和溶剂为水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油通常用作溶剂或混悬介质。就该目的而言,可使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。另外,脂肪酸例如油酸可用于制备注射剂。

[1294] 无菌注射用水包油型微乳剂可例如如下制备:,1)将至少一种式(I)化合物溶解于油相(例如大豆油与卵磷脂的混合物)中;2)将含有式(I)的油相与水及甘油的混合物组合;及3)加工该组合以形成微乳剂。

[1295] 无菌水性或油性混悬剂可根据本领域已知的方法来制备。例如,无菌水性溶液剂或混悬剂可用无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇)制备;且无菌油性混悬剂可用无毒的可接受的无菌溶剂或混悬介质(例如无菌不挥发油(例如合成的甘油一酯或甘油二酯)及脂肪酸(例如油酸))制备。

[1296] 可在本申请药物组合物中使用的药用载体、辅料和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)例如琥珀酸D- α -生育酚聚乙二醇1000酯、在药物剂型中使用的表面活性剂例如吐温类、聚乙氧基化蓖麻油例如CREMOPHOR表面活性剂(BASF)或其它类似的聚合物递送基质、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、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。环糊精例如 α -、 β -和 γ -环糊精或化学改性衍生物例如羟烷基环糊精(包括2-和3-羟基丙基环糊精)或其它增溶化衍生物也可有利地用于改善具有本申请所述结构式的化合物的递送。

[1297] 本申请药物活性化合物可根据药学常规方法加工以产生用于向患者(包括人类及其它哺乳动物)给药的药物。药物组合物可经历常规制药操作(例如灭菌)和/或可含有常规辅料(例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等)。片剂和丸剂还可制备有肠溶衣。此类组合物还可包含辅料例如湿润剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[1298] 所给药的化合物的量和用本申请化合物和/或组合物对病症进行治疗的给药方案

取决于多种因素,包括受试者的年龄、体重、性别和医学状态、疾病类型、疾病严重性、给药途径和频率及所使用的具体化合物。因此,给药方案可变化很大,但是可使用标准方法来常规确定。约0.001mg/kg体重至100mg/kg体重、优选约0.0025mg/kg体重至约50mg/kg体重且最优选约0.005mg/kg体重至10mg/kg体重的每日剂量可为合适的。每日剂量可按1-4次/日来给药。其它给药时间安排包括每周一剂及每两天一剂周期。

[1299] 出于治疗目的,通常将本申请活性化合物与一种或多种适于所述给药途径的辅料组合。若口服给药,则可将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后压片或包囊以方便给药。上述胶囊剂或片剂可包括控释制剂,其可按活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体形式提供。

[1300] 本申请药物组合物包含至少一种式(I)化合物及任选的其它物质,所述其它物质选自任何药用载体、辅料和媒介物。可选择的本申请组合物包含本申请所述式(I)化合物或其前药及药用载体、辅料或媒介物。

[1301] 本申请还包括制品。本申请使用的制品意欲包括但不限于试剂盒及包装。本申请制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中组合物包含:第一治疗剂,其包括本申请化合物或其药用盐;及(c)包装说明书,其指出药物组合物可用于治疗心血管和/或炎性障碍(如上定义)。在另一个实施方案中,包装说明书指出药物组合物可与第二治疗剂联用(如上定义)以治疗心血管和/或炎性障碍。制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组成要素(a)及(b)位于第二容器内且组成要素(c)位于第二容器内或外。位于第一和第二容器内意指各个容器将物品容纳在其边界内。

[1302] 第一容器为用于容纳药物组合物的容器。该容器可用于制造、储存、运输和/或单个/批量销售。第一容器意欲包括瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如就乳膏剂而言)或用于制造、容纳、储存或分配药物产品的任何其它容器。

[1303] 第二容器为用于容纳第一容器及任选用于容纳包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒(例如纸板或塑料)、板条箱、硬纸盒、袋(例如纸袋或塑料袋)、囊及罩。包装说明书可经由胶带、胶水、订书钉或其它附着方法物理附着于第一容器的外侧或其可留置于第二容器内而不以任何物理方式附着于第一容器。可选择地,包装说明书位于第二容器的外侧。当位于第二容器的外侧时,包装说明书优选经由胶带、胶水、订书钉或其它附着方法物理附着。可选择地,其可与第二容器的外侧相邻或接触而不物理附着。

[1304] 包装说明书为标签、签条、标记物等,其记载与位于第一容器内的药物组合物相关的信息。所记载的信息通常将由对制品待售地区进行管控的监管机构(例如美国食品与药品监督管理局)确定。在一个实施方案中,包装说明书具体记载药物组合物已被批准的适应症。包装说明书可由人们可读取其中或其上所含信息的任何材料制造。例如,包装说明书为其上已形成所需信息(例如印刷或涂覆)的印刷用材料(例如纸、塑料、纸板、箔、背粘纸或塑料等)。

[1305] 制备方法

[1306] 本申请化合物可按有机合成领域技术人员已知的多种方法来制备。本申请化合物可使用下述方法及合成有机化学领域已知的合成方法或本领域技术人员理解的其变化形式来合成。优选的方法包括但不限于下述那些方法。将本申请引用的所有参考文献完整引

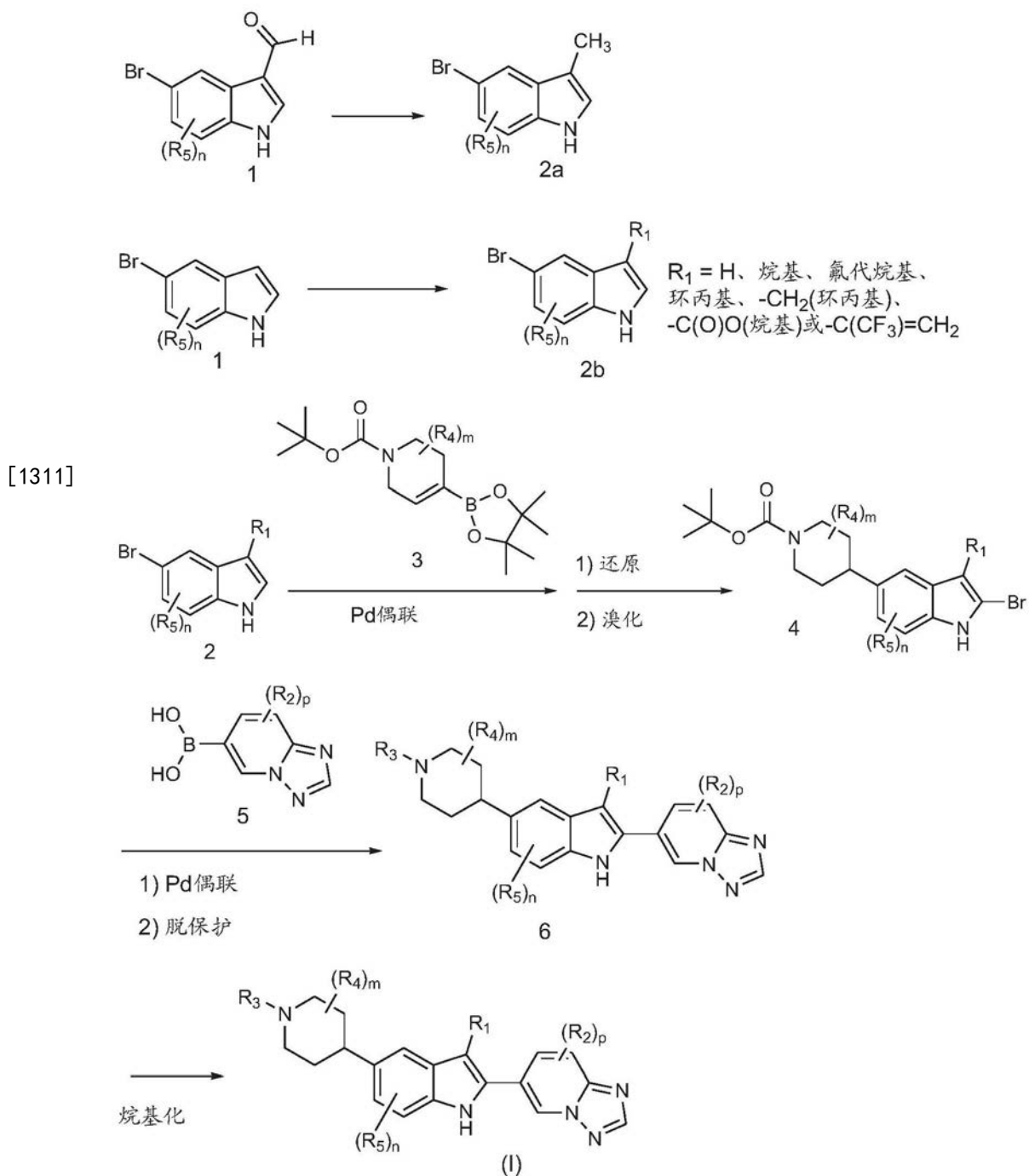
入本申请作为参考。

[1307] 本申请化合物可使用在该章节中描述的反应和技术来制备。反应在适于所用试剂及材料的溶剂中进行且适于所实施的转化。另外,在描述下述合成方法中应理解的是,所提出的所有反应条件(包括对溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理操作的选择)被选择成就该反应而言是标准的条件,这应是本领域技术人员容易理解的。有机合成领域技术人员应理解的是,存在于分子的各个部分上的官能团必须与所提出的试剂和反应是相容的。对与反应条件相容的取代基的上述限制对于本领域技术人员来说将是显而易见的,然后必须使用代替方法。这有时将需要进行判断以调整合成步骤的顺序或选择比另一种操作方案好的一种具体操作方案,从而得到所期望的本申请化合物。还应理解的是,本领域在规划任何合成路线中需要考虑的另一个主要问题是合理地选择用于对存在于本申请化合物中的反应性官能团进行保护的保护基。为技术人员提供多种可选方法的权威文献为Greene及Wuts(Protective Groups In Organic Synthesis,第3版,Wiley and Sons, 1999)。

[1308] 式(I)化合物可通过参考以下方案所示例的方法来制备。如本申请所示,终产物为具有与式(I)相同的结构式的化合物。应理解的是,任何式(I)化合物可经由所述方案通过合适地选择具有适当取代的试剂来制备。本领域技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力及其它反应条件。原料是市售的或由本领域技术人员容易地制备。化合物的组成如说明书在此处或在其它处所定义。

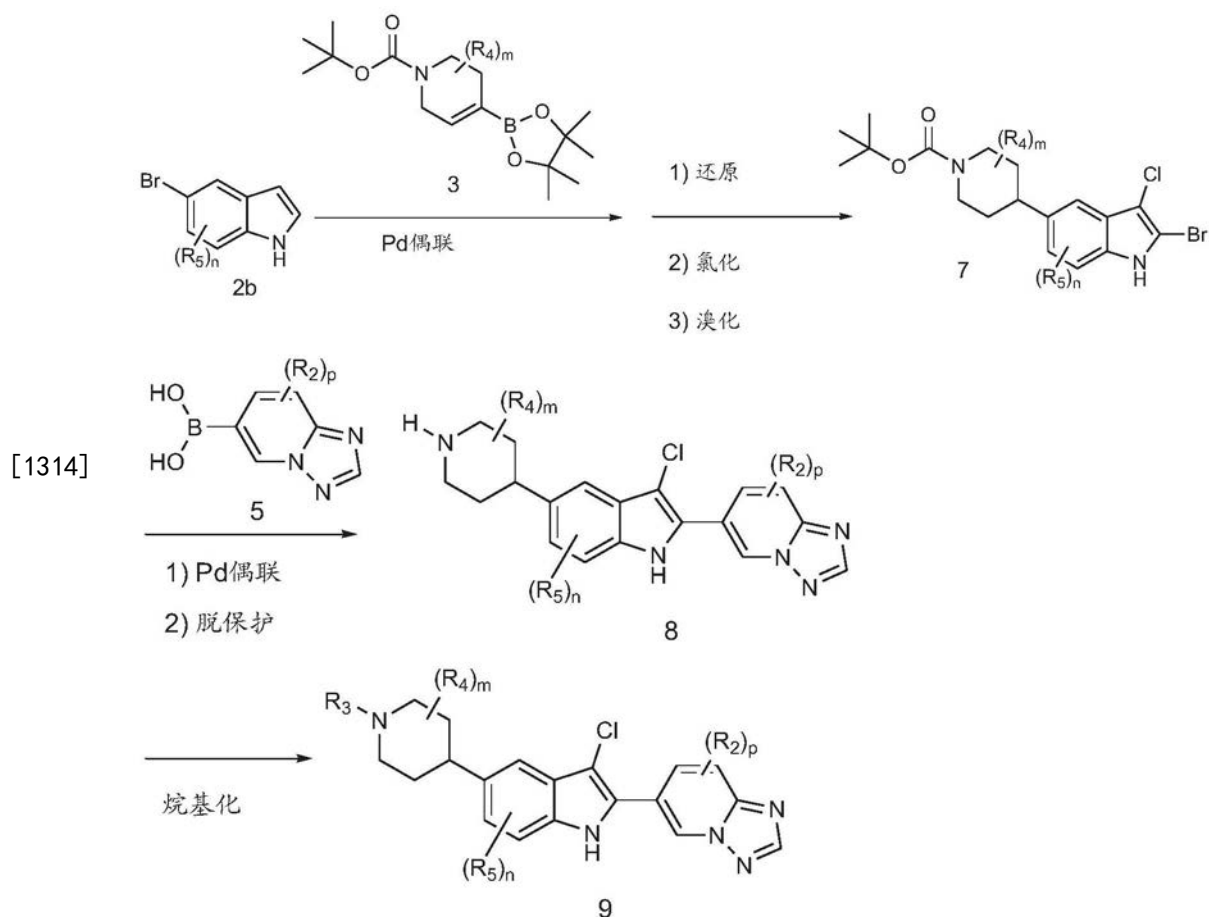
[1309] 如方案1所示,式(I)化合物可由经取代的5-溴吡啶(2)开始制备。2可由3-甲酰基吡啶经由还原或由3H-吡啶经由烷基化制备。过渡金属对2与硼酸酯3的交叉偶联进行催化,然后进行烯烃还原及Boc脱保护,得到4,其随后可与吡啶基硼酸偶联且脱保护,得到6。对6进行烷基化,得到式I化合物。

[1310] 方案1



[1312] 在替代制备中,可首先使溴吲哚2b与硼酸酯3偶联且进行还原。在3位选择性进行氯化且进行溴化,随后得到二卤化化合物7。

[1313] 方案2



[1315] 实施例

[1316] 式(I)化合物及用于制备式(I)化合物的中间体可使用以下实施例所示的程序及相关程序制备。用于这些实施例的方法和条件及这些实施例所制备的实际化合物不意欲具有限制性,而是意欲证实可如何制备式(I)化合物。用于这些实施例的原料及试剂当不是通过本申请所述程序制备时通常是商购的或报道于化学文献中或可通过使用化学文献所描述的程序制备。

[1317] 缩写

[1318] Ac:乙酰基

[1319] AcOH:乙酸

[1320] ACN:乙腈

[1321] AIBN:2,2-偶氮二异丁腈

[1322] anhyd.:无水

[1323] aq.:水溶液

[1324] BH₃DMS:硼烷二甲基硫醚

[1325] Bn:苄基

[1326] Bu:丁基

[1327] Boc:叔丁氧基羰基

[1328] CV:柱体积

[1329] DBU:1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

- [1330] DCE:二氯乙烷
[1331] DCM:二氯甲烷
[1332] DEA:二乙胺
[1333] DIPEA:二异丙基乙基胺
[1334] DMF:二甲基甲酰胺
[1335] DMAP:二甲基氨基吡啶
[1336] DMF-DMA:N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇
[1337] DMSO:二甲亚砜
[1338] Et₃N:三乙胺
[1339] EtOAc:乙酸乙酯
[1340] Et:乙基
[1341] EtOH:乙醇
[1342] Et₂O:乙醚
[1343] H或H₂:氢气
[1344] h、hr或hrs:小时
[1345] HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
[1346] hex:己烷
[1347] i:异
[1348] IPA:异丙醇
[1349] HOAc:乙酸
[1350] HCl:盐酸
[1351] HPLC:高压液相色谱
[1352] LAH:氢化锂铝
[1353] LC:液相色谱
[1354] LCMS:液相色谱-质谱
[1355] M:摩尔浓度
[1356] mM:毫摩尔浓度
[1357] Me:甲基
[1358] MeOH:甲醇
[1359] MHz:兆赫
[1360] min:分钟
[1361] mins:分钟
[1362] M⁺¹: (M+H)⁺
[1363] MOM-Cl:氯甲基甲基醚
[1364] MS:质谱
[1365] n或N:正
[1366] NBS:N-溴琥珀酰亚胺
[1367] NIS:N-碘琥珀酰亚胺
[1368] nm:纳米

- [1369] nM: 纳摩尔浓度
- [1370] NMP: N-甲基吡咯烷
- [1371] Pd/C: 碳载钯
- [1372] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [1373] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 三(二亚苄基丙酮)二钯
- [1374] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 乙酸钯
- [1375] Pet醚: 石油醚
- [1376] Ph: 苯基
- [1377] Ret时间: 保留时间
- [1378] sat.: 饱和
- [1379] TEA: 三乙胺
- [1380] TFA: 三氟乙酸
- [1381] THF: 四氢呋喃
- [1382] TsCl: 4-甲苯磺酰氯
- [1383] 第2代Xphos预催化剂: (氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
- [1384] 分析型及制备型HPLC条件:
- [1385] 方法QC-ACN-AA-XB: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2.1 \times 50\text{mm}$, $1.7\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 温度: 50°C ; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min ; 检测: UV 220nm。
- [1386] QC方法:
- [1387] 方法QC-ACN-TFA-XB: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2.1 \times 50\text{mm}$, $1.7\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 温度: 50°C ; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min ; 检测: UV 220nm。
- [1388] 方法A1:L3Acquity: 柱: (LCMS) BEH C18, $2.1 \times 50\text{mm}$, $1.7\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相: (A) 水; (B) 乙腈; 缓冲剂: 0.05% TFA; 梯度范围: 2%-98%B (0min至1min) 98%B (至1.5min) 98%-2%B (至1.6min); 梯度时间: 1.6min; 流速: 0.8mL/min ; 分析时间: 2.2min; 检测: 检测器1: UV 254nm; 检测器2: MS (ESI^+)。
- [1389] 方法B1:L2 Aquity (4): 柱: (LCMS) BEH C18, $2.1 \times 50\text{mm}$, $1.7\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相: (A) 水; (B) 乙腈; 缓冲剂: 0.05% TFA; 梯度范围: 2%-98%B (0min至1min) 98%B (至1.5min) 98%-2%B (至1.5min); 梯度时间: 1.8min; 流速: 0.8mL/min ; 分析时间: 2.2min; 检测: 检测器1: UV 254nm; 检测器2: MS (ESI^+)。
- [1390] 方法C1 SCP: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2.1 \times 50\text{mm}$, $1.7\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 温度: 50°C ; 梯度: 经3分钟0-100%B, 随后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min ; 检测: UV 220nm。
- [1391] 方法D1 SCP: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2.1 \times 50\text{mm}$, $1.7\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 温度: 50°C ; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min ; 检测: UV 220nm。

[1392] 方法E1iPAC:柱:Waters Xbridge C18 4.6×50mm 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经1分钟0-100%B;流速:4mL/min;检测:UV 220nm。

[1393] 方法F1 iPAC:柱:Waters Acquity BEH C18 2.1×50mm 1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:经2.20分钟0-100%B;流速:0.800mL/min;检测:UV 220nm。

[1394] (A):柱-Ascentis Express C18 (50×2.1mm 2.7μm);流动相A:水中的10mM NH₄COOH:ACN (98:02);流动相B:水中的10mM NH₄COOH:ACN (02:98);梯度:经3分钟0-100%B;流速=1mL/min。

[1395] (B):Waters Acquity BEH C18 (2.1×50mm) 1.7μm;缓冲剂:5mM乙酸铵,用HCOOH调节为pH 5;溶剂A:缓冲剂:ACN (95:5);溶剂B:缓冲剂:ACN (5:95);方法:%B:0min-5%:1.1min-95%:1.7min-95%;流速:0.8mL/min。

[1396] (C):柱-Ascentis Express C18 (50×2.1mm 2.7μm);流动相A:0.1%水中的HCOOH;流动相B:CAN;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.0mL/min。

[1397] (D):Kinetex XB-C18 (75×3mm) 2.6μm;溶剂A:水中的10mM甲酸铵:乙腈 (98:02);流动相B:水中的10mM甲酸铵:乙腈 (02:98);温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min;检测:UV 220nm。

[1398] (E):柱:Ascentis Express C18 (50×2.1)mm, 2.7μm;流动相A:5:95乙腈:水+10mM NH₄OAc;流动相B:95:5乙腈:水+10mM NH₄OAc;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min。

[1399] (F):柱:Ascentis Express C18 (50×2.1)mm, 2.7μm;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%TFA;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%TFA;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min。

[1400] (G):柱:Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50mm), 1.7μm;溶剂A:100%水+0.05%TFA;溶剂B:100%乙腈+0.05%TFA;梯度:经1分钟2-98%B,随后在98%B保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:UV 220nm。

[1401] (H):柱:Acentis Express C18 (50×2.1mm) 1.7μm, Acentis C8 NH₄COOH 5min M;流动相A:10mM甲酸铵:ACN (98:2);流动相B:10mM甲酸铵:ACN (2:98);流速:1mL/min。

[1402] (I) 柱:Sunfire C18 (4.6×150)mm, 3.5μm;流动相A:5:95乙腈:水+0.05%TFA;流动相B:95:5乙腈:水+0.05%TFA;温度:50℃;梯度:经12分钟10-100%B;流速:1mL/min。

[1403] (J) 柱:Sunfire C18 (4.6×150)mm, 3.5μm;流动相A:5:95乙腈:水+0.05%TFA;流动相B:95:5乙腈:水+0.05%TFA;温度:50℃;梯度:经25分钟10-100%B;流速:1mL/min。

[1404] (K):柱:Acquity UPLC BEH C18, 3.0×50mm, 1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;方法:%B:0min-20%:1.1min-90%:1.7min-90%;流速:0.7mL/min。

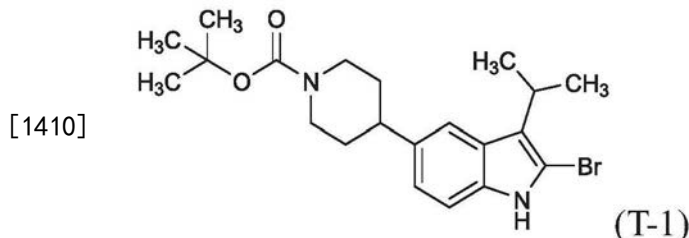
[1405] (L):柱:Kinetex XB-C18 (75×3mm-2.6μm);流动相A:10mM甲酸铵:ACN (98:2);流动相B:10mM甲酸铵:ACN (2:98);流速1mL/min。

[1406] (M):柱:Acquity BEH C18 (3.0×50mm) 1.7μm;流动相A:水中的0.1%TFA;流动相B:ACN中的0.1%TFA;%B:0min-20%:1.0min-90%:1.6min 90%;流速:0.7mL/min。

[1407] (N)柱:XBridge BEH XP C18 (50×2.1)mm, 2.5μm;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min;检测:UV 220nm。

[1408] 中间体

[1409] 中间体T-1:4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

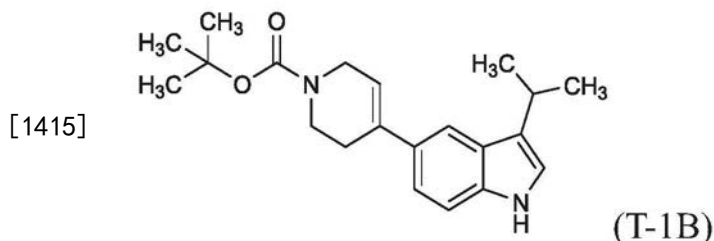


[1411] 中间体T-1A:5-溴-3-异丙基-1H-吡啶



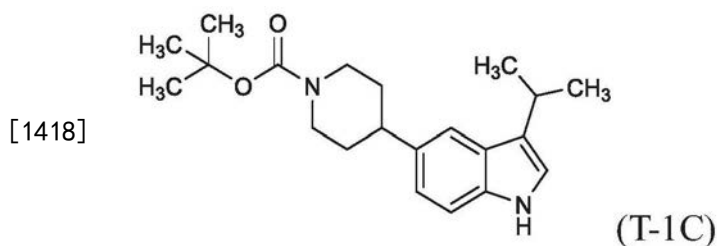
[1413] 向250mL圆底烧瓶中装入三乙基硅烷(8.90g, 77mmol)、三氯乙酸(6.25g, 38.3mmol)及甲苯(50mL)。将溶液加热至70℃,随后经由加料漏斗滴加5-溴-1H-吡啶(5.0g, 25.5mmol)及丙酮(2.247mL, 30.6mmol)于甲苯(30mL)中的溶液。将所得褐色溶液在70℃加热1.5h。将溶液冷却至10℃,用10%碳酸氢钠淬灭且用乙醚稀释。分离有机层,干燥并真空浓缩,得到粗化合物。使用硅胶色谱用己烷中的5%乙酸乙酯洗脱纯化粗化合物,得到油状5-溴-3-异丙基-1H-吡啶(5.5g, 23.10mmol, 95%产率)。LC保留时间1.42min。[D]。MS (E-) m/z: 238.2 (M+H)。

[1414] 中间体T-1B:4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[1416] 在250mL圆底烧瓶中向5-溴-3-异丙基-1H-吡啶(5.5g, 23.10mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(7.50g, 24.25mmol)的混合物中添加THF(50mL),然后添加磷酸氢二钾的水溶液(12.07g, 69.3mmol, 20mL)。用氮气将所得反应混合物脱气10分钟,随后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.472g, 0.577mmol)。将混合物再次脱气5min。将所得反应混合物在75℃加热18小时。反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,倒入另一个漏斗中且用水(2×50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物。使用硅胶色谱用己烷中的15%乙酸乙酯洗脱纯化粗物质。收集多个级份并浓缩,得到油状4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(6.5g, 83%产率)。LCMS保留时间1.21min。[B]。MS (E-) m/z: 339 (M-H)。

[1417] 中间体T-1C:4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1419] 在氮气气氛下向4-(3-异丙基-1H-吲哚-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(7.9g, 23.20mmol)于乙酸乙酯(150mL)中的溶液中添加碳载钯(0.617g, 0.580mmol)。容器泵吸/用氮气冲洗三次且随后抽空。经由气囊引入氢气且将混合物在室温搅拌5小时。经由硅藻土过滤混悬液并浓缩滤液,得到粗化合物。通过硅胶色谱用己烷中的15%乙酸乙酯洗脱纯化粗残余物。收集合并的级份并浓缩,得到白色固体状4-(3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.5g, 82%产率)。LCMS保留时间2.48min。[C]。MS(E⁻)m/z: 341(M-H)。

[1420] 中间体T-1:

[1421] 在0℃经10min经由加料漏斗向4-(3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.3g, 18.40mmol)于DCE(60mL)中的溶液中滴加溶解于DCE(50mL)中的NBS(3.27g, 18.40mmol)。将所得褐色溶液在室温搅拌20min。反应物用亚硫酸钠溶液(15mL)淬灭。除去挥发物。将残余物吸收于DCM(50mL)中并分离水层。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗化合物。通过硅胶色谱纯化粗化合物,化合物用石油醚中的15%乙酸乙酯洗脱,收集多个级份并浓缩,得到白色固体状4-(2-溴-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.4g, 83%产率)。LCMS保留时间2.58min。[H]。MS(E⁻)m/z: 367.2(M-H)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.84(br.s., 1H), 7.49(d, J=0.9Hz, 1H), 7.22(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 4.27(br.s., 2H), 3.23(quin, J=7.1Hz, 1H), 2.84(br.s., 3H), 1.88(d, J=13.1Hz, 2H), 1.50(s, 9H), 1.43(d, J=7.2Hz, 6H), 1.24(s, 2H)。

[1422] 中间体T-1的替代制备

[1423] 中间体T-1A:

[1424] 向5升4颈圆底烧瓶中装入三乙基硅烷(489mL, 3061mmol)、三氯乙酸(250g, 1530mmol)及甲苯(500mL)。将溶液加热至70℃。然后经30分钟滴加溶解于丙酮(150mL, 2040mmol)及甲苯(700mL)中的5-溴-1H-吲哚(200g, 1020mmol)。添加完成后,将所得溶液在90℃加热3h。随后通过在0℃至10℃滴加10%NaHCO₃溶液(约2.5升)直至pH为碱性来淬灭反应。分离有机层及水层且用MTBE(2×1000mL)萃取水层。合并的有机层用水及盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到褐色油状物。通过750g硅胶色谱用PE:EtOAc(9:1)洗脱纯化粗残余物。产物用石油醚中的8%EtOAc洗脱,收集并在50℃真空浓缩。获得浅褐色粘性液体并添加己烷(100mL)。将混合物搅拌并冷却至-40℃至-50℃。10min后,形成固体,将其过滤且用最少量的冷己烷洗涤。真空干燥化合物,得到灰白色固体状5-溴-3-异丙基-1H-吲哚(215g, 890mmol, 87%产率)。LCMS MH⁺: 237.5。HPLC保留时间3.75min。方法D。

[1425] 中间体T-1B:

[1426] 在2L圆底烧瓶中将5-溴-3-异丙基-1H-吲哚(90g, 378mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(140g, 454mmol)溶解于THF(1200mL)中。将磷酸钾(241g, 1134mmol)溶解于水(300mL)中。向反应混合物中添加

水溶液。用 N_2 冲洗反应混合物。随后向反应混合物中添加 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(7.72g, 9.45mmol)。再次用 N_2 冲洗反应混合物。将反应混合物在 $80^\circ C$ 搅拌18h。反应混合物经由硅藻土过滤且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩以除去溶剂。通过硅胶色谱纯化粗物质。通过用30%EtOAc:PE洗脱收集产物,得到4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(125g, 367mmol)。LCMS MH^+ : 341.2。HPLC保留时间2.90min。方法:柱:Zorbax SB-18 ($50 \times 4.6mm-5.0\mu m$);流动相A: H_2O 中的10mM NH_4COOH :ACN(98:2);流动相B: H_2O 中的10mM NH_4COOH :ACN(2:98);流速:1.5/min;梯度:经4分钟30%B-100%B;UV 220nm。

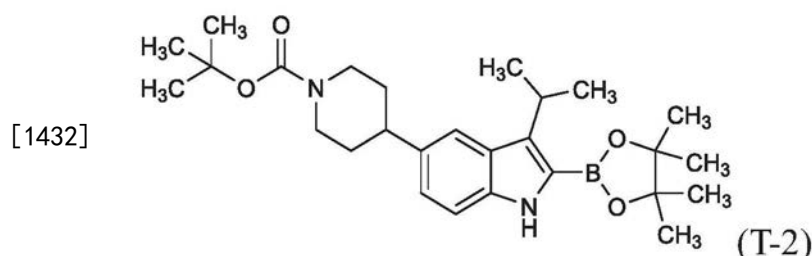
[1427] 中间体T-1C:

[1428] 在2L圆底烧瓶中将4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(125g, 367mmol)溶解于乙酸乙酯(1200mL)中。添加Pd/C(15.63g, 14.69mmol)且将反应混合物在 N_2 下脱气。将反应混合物在室温在 N_2 下搅拌18h。约80%原料转化为产物。经由硅藻土过滤反应混合物并浓缩。用硅胶色谱纯化粗物质。通过用20%EtOAc:PE洗脱收集产物,得到4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(105g, 307mmol, 84%产率)。LCMS MH^+ : 343.4。HPLC保留时间2.61min。方法:柱:Zorbax SB-18 ($50 \times 4.6mm-5.0\mu m$);流动相A: H_2O 中的10mM NH_4COOH :ACN(98:2);流动相B: H_2O 中的10mM NH_4COOH :ACN(2:98);流速:1.5/min;梯度:经4分钟30%B-100%B;UV 220nm。

[1429] 中间体T-1:

[1430] 在2L圆底烧瓶中将4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(100g, 292mmol)溶解于1,2-二氯乙烷(1200mL)中。在 $0^\circ C$ 滴加1,2-二氯乙烷(400mL)及THF(800mL)中的NBS(52.0g, 292mmol)溶液。添加NBS溶液后,将反应混合物搅拌30min。反应物质在 $0^\circ C$ 用10%硫代硫酸钠溶液淬灭且用DCM稀释。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。用硅胶色谱纯化粗物质。通过用10%EtOAc:PE洗脱收集产物。观察到二溴产物(约5-10%)。物质用冷却的己烷洗涤以除去二溴产物并得到4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(87g, 206mmol, 70.7%产率)。LCMS MH^+ -56:365.0。HPLC保留时间4.21min。方法:柱:Kinetex XB-C18 ($75 \times 3mm-2.6\mu m$);流动相A: H_2O 中的10mM NH_4COOH :ACN(98:02);流动相B: H_2O 中的10mM NH_4COOH :ACN(02:98);流速:1.0/min;梯度:经4分钟20%B-100%B;UV 220nm。

[1431] 中间体T-2:4-(3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯



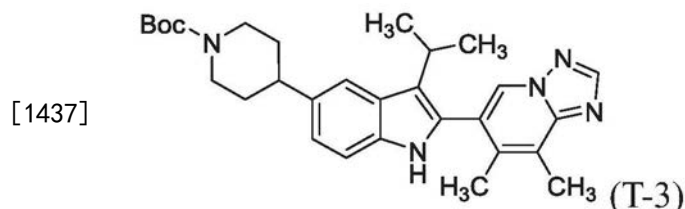
[1433] 在50mL反应管中向4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 2.373mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(0.117g, 0.285mmol)及二(苯甲腈)氯化钯(II)(0.027g, 0.071mmol)的混合物中添加二噁烷(10mL)。将所得反应混合物脱气

10min且随后添加联硼酸频那醇酯(0.456g,3.56mmol),然后滴加TEA(0.992mL,7.12mmol)。将溶液再次脱气5min。将所得反应混合物在85℃加热3h。浓缩反应混合物且将粗残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中,倒入分液漏斗中且用水(2×250mL)彻底洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到粗产物。将残余物吸收于DCM(3mL)中。通过combiflash系统用12%EtOAc/石油醚洗脱纯化粗物质。浓缩多个级份后,将产物分离为白色粘性产物(0.75g,67.5%产率)。LCMS保留时间4.27min。[H]。MS(E⁻)m/z:467.3(M-H)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35-8.12(m,1H),7.66-7.59(m,1H),7.11-7.04(m,1H),4.40-4.23(m,2H),3.80-3.63(m,1H),2.99-2.67(m,3H),1.98-1.84(m,2H),1.79-1.64(m,2H),1.54-1.51(m,9H),1.49-1.45(m,6H),1.39-1.35(m,12H)。

[1434] 中间体T-2的替代制备:

[1435] 在1L圆底烧瓶中将4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(85g,202mmol)溶解于二噁烷(850mL)中。然后添加2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(9.11g,22.19mmol)及二(苯甲腈)氯化钯(3.87g,10.09mmol)。添加联硼酸频那醇酯(387g,3026mmol),然后添加TEA(84mL,605mmol)。反应混合物用氮气冲洗15-20min。将反应混合物在90℃搅拌20h。经由硅藻土过滤反应混合物且用盐水溶液淬灭反应。观察到沸腾。反应混合物用EtOAc萃取,干燥(硫酸钠)并浓缩。用硅胶色谱纯化粗物质。通过用10%EtOAc:PE洗脱收集产物,得到4-(3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(62.5g,133mmol,66.1%产率)。LCMS MH⁺:469.4。HPLC保留时间3.04min。方法:柱:Zorbax SB-18(50×4.6mm-5.0μm);流动相A:H₂O中的10mM NH₄COOH:ACN(98:2);流动相B:H₂O中的10mM NH₄COOH:ACN(2:98);流速:1.5/min;梯度:经4分钟30%B-100%B;UV 220nm。

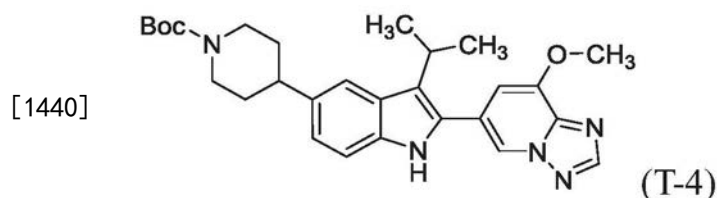
[1436] 中间体T-3:4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1438] 在N₂下在室温向4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(60g,142mmol)、二(苯甲腈)氯化钯(II)(1.639g,4.27mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(3.51g,8.54mmol)及无水二噁烷(407mL)的混合物中添加联硼酸频那醇酯(62.0mL,427mmol)及三乙胺(59.5mL,427mmol)。将混合物在85℃加热5min。原料消耗。将反应混合物冷却至室温(使用水冰浴以加快冷却)后,添加2mL 2M K₃PO₄溶液。气泡产生减少后,添加剩余的2M磷酸钾溶液(214mL,427mmol),然后添加6-溴-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(29.9g,132mmol)及PdG1₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(4.07g,4.98mmol)。将反应混合物在85℃搅拌2h。反应完成。将混合物冷却至室温后,分离有机层(混悬液)及水层。顶部有机层为混悬液。将其浓缩并溶解于DCM(1.5L)中,得到深色DCM溶液及在顶部的水层。除去水且DCM萃取物经Na₂SO₄干燥,经由硅藻土垫过滤,用DCM洗涤并浓缩,得到150g粗湿泥状物。通过硅胶色谱使用Silica 40g Gold柱纯化物质。柱用DCM及乙酸乙酯洗脱。当用50%乙酸乙酯:

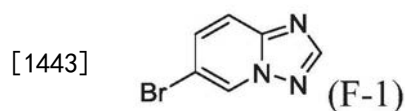
DCM洗脱时,收集产物,得到灰白色固体状4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(56.9g,117.0mmol,82%产率)。LCMS MH^+ :488.5。HPLC保留时间1.13min。方法G。 ^1H NMR(499MHz,氯仿-d) δ 8.45-8.41(m,1H), 8.36-8.33(m,1H), 7.90-7.84(m,1H), 7.66-7.63(m,1H), 7.39-7.34(m,1H), 7.17-7.12(m,1H), 4.39-4.26(m,2H), 3.04-2.94(m,1H), 2.92-2.75(m,3H), 2.72-2.65(m,3H), 2.27-2.21(m,3H), 2.00-1.90(m,2H), 1.83-1.71(m,2H), 1.54-1.51(m,9H), 1.42-1.38(m,6H)。

[1439] 中间体T-4:4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



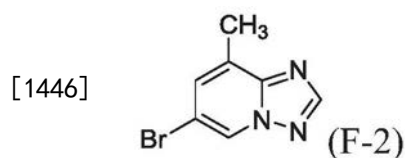
[1441] 在 N_2 下在室温向4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(40g, 95mmol)、二(苯甲腈)氯化钯(II)(1.092g,2.85mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(2.338g,5.70mmol)及无水二噁烷(271mL)的混合物中添加联硼酸频那醇酯(41.3mL, 285mmol)及三乙胺(39.7mL,285mmol)。将混合物在85℃加热10min。原料消耗。将反应混合物冷却至室温后,添加2-5mL 2M K_3PO_4 水溶液。鼓泡减慢后,添加剩余的2M磷酸钾溶液(142mL,285mmol),然后添加6-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(20g,88mmol)及 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(3.10g,3.80mmol)。将混合物在70℃加热1.5h。反应完成后,通过硅胶色谱(3kg Gold柱)用DCM及乙酸乙酯洗脱纯化浓缩后的81g粗产物。以35%乙酸乙酯:DCM收集产物,得到4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(52.6g,107mmol,113%产率)。LCMS MH^+ :490.1。HPLC保留时间1.08min。方法G。

[1442] 中间体F-1:6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1444] 市售试剂:CAS号356560-80-0

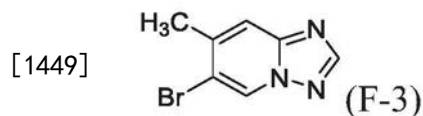
[1445] 中间体F-2:6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1447] 向5-溴-3-甲基吡啶-2-胺(1.75g,9.36mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(13.04mL, 168mmol)中的搅拌溶液中添加DMF-DMA(12.53mL,94mmol)。将反应混合物加热至130℃过夜。冷却至室温后,减压除去挥发物,得到褐色油状物。向粗产物于甲醇(100mL)及吡啶(15mL)中的冰冷搅拌溶液中添加羟胺-O-磺酸(1.587g,14.03mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。减压除去挥发物且将残余物分配在碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯之间。进一步用乙酸乙酯萃取水层且合并的有机层依序用水(10mL)及饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经

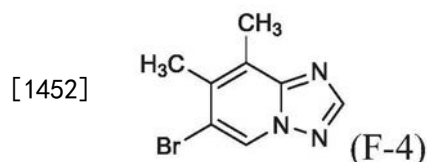
硫酸镁干燥并真空浓缩,得到6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.98g)。LC-MS:M+1=212/214。Rt=0.80min。[A1]。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。

[1448] 中间体F-3:6-溴-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1450] 向具有压力缓解隔片的40mL小瓶中添加5-溴-4-甲基吡啶-2-胺(5.00g, 26.7mmol)、DMF(10mL)及N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(11.99mL, 90mmol)。将小瓶加热至130℃并保持6小时。将小瓶冷却至室温,真空除去挥发物。将所得油状物溶解于MeOH(5mL)及吡啶(3.24mL, 40.1mmol)中并冷却至0℃。经15分钟添加羟胺-O-磺酸(4.53g, 40.1mmol)且将混合物升温至室温过夜。真空浓缩溶液。将所得白色固体分配在EtOAc与饱和碳酸氢钠之间。分离有机层且用EtOAc(2×50mL)萃取碳酸氢盐层。合并的有机物用水(50mL)及盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到白色固体状6-溴-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。(4.5g, 21.22mmol, 79%产率)。LC-MS:M+1=212/214。Rt=0.70min。[A1]。

[1451] 中间体F-4:6-溴-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1453] 向具有压力缓解隔片的40mL小瓶中添加5-溴-3,4-二甲基吡啶-2-胺(5.00g, 24.87mmol)、DMF(10mL)及N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(11.15mL, 83mmol)。将小瓶加热至80℃并保持6小时。将小瓶冷却至室温。真空除去挥发物且将所得油状物溶解于MeOH(5mL)及吡啶(3.02mL, 37.3mmol)中并冷却至0℃。经15分钟添加羟胺-O-磺酸(4.22g, 37.3mmol)且将混合物升温至室温过夜。真空浓缩溶液。将所得白色固体分配在EtOAc与1.5M磷酸钾溶液之间。分离有机层且用EtOAc(2×50mL)萃取水层。合并的有机物用水(50mL)及盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到白色固体。将固体溶解于DCM及MeOH中并加载至80g硅胶柱,其用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脱。浓缩多个级份后,收集白色固体状6-溴-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5.2g, 23.00mmol, 92%产率)。LC-MS:M+1=226/228。Rt=0.75min。[A1]。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

[1454] 中间体F-4的替代制备:

[1455] 向5-溴-3,4-二甲基吡啶-2-胺(10g, 49.7mmol)于DMF(50mL)中的混悬液中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(15.32mL, 114mmol)。将混合物在110℃在N₂下搅拌12h。所有原料胺在12h后转化为中间体亚胺(M+1, 256)。将反应混合物在高真空旋转蒸发下浓缩以除去挥发物。溶剂DMF仍保留在黑色反应混合物中。所得残余物用MeOH(50mL)及吡啶(6.03mL, 74.6mmol)稀释。将混合物冷却至0℃并经15min添加羟胺-O-磺酸(8.88g, 74.6mmol)。将混合物在室温搅拌24h。反应完成且在19h后发现所需产物。浓缩粗反应混合物以除去挥发物。将所得黄色固体溶解于200mL EtOAc中且用饱和NaHCO₃溶液(200mL)缓慢淬灭且在添加碳

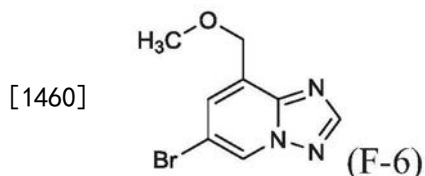
酸氢钠期间生成气体。分离有机层且用EtOAc反萃取水层。合并的有机层用H₂O (30mL)、盐水 (2×30mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过硅胶色谱用EtOAc及己烷洗脱纯化粗产物,得到6-溴-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (8g, 35.4mmol, 71.1%产率)。LCMS MH⁺: 226.08。HPLC保留时间0.71min。方法G。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.79-8.63 (m, 1H), 8.39-8.10 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 3H), 2.57-2.48 (m, 3H)。

[1456] 中间体F-5: 6-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1458] 向5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺 (7.5g, 36.9mmol) 于DMF (15mL) 中的搅拌溶液中添加DMF-DMA (15mL, 112mmol)。将反应混合物加热至130℃过夜。冷却至室温后,减压除去挥发物,得到褐色油状物。向褐色油状物于甲醇 (150mL) 及吡啶 (20mL) 中的冰冷搅拌溶液中添加羟胺-O-磺酸 (6.27g, 55.4mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。减压除去挥发物且将残余物分配在碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯之间。进一步用乙酸乙酯萃取水层且合并的有机层依序用水 (10mL) 及饱和盐水溶液 (10mL) 洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗产物。将残余物吸收于DCM (3mL) 中。通过combiflash 3%MeOH:97%CHCl₃纯化粗品。浓缩多个级份后,收集黄色固体状6-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (5.0g, 21.93mmol, 59.4%产率)。LCMS: M⁺ = 228.5。Rt = 1.06min, 柱: ZORBAX SB C18 (50×4.6mm, 5.0μM), 方法: 水中的10mM NH₄COOH+ACN。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 4.01 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。

[1459] 中间体F-6: 6-溴-8-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

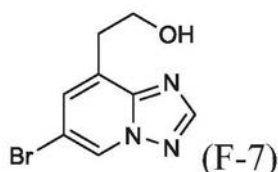


[1461] 向40mL反应小瓶中添加6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (2.000g, 9.43mmol)、AIBN (0.155g, 0.943mmol)、NBS (1.679g, 9.43mmol) 及CCl₄ (15mL)。将小瓶密封并加热至75℃过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩至干。残余物未经纯化即用于后续步骤。

[1462] 向40mL小瓶中添加上述残余物、THF (15mL)、MeOH (10mL) 及NaOH水溶液 (28.3mL, 28.3mmol)。将反应小瓶封盖并加热至75℃并保持1小时。LC-MS显示完全转化为产物。添加水及乙酸乙酯并分离各层。有机物先后用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到灰白色固体。LC-MS: M+ = 242。Rt = 1.31min。[A1]。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.41-9.28 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 2H), 3.42 (s, 3H)。

[1463] 中间体F-7: 6-2-(2-氨基-5-溴-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醇

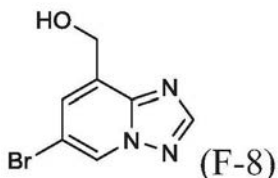
[1464]



[1465] 在氮气气氛下向100mL 2颈圆底烧瓶中添加2-(2-氨基吡啶-3-基)乙酸(0.250g, 1.622mmol)及THF(8mL)。在5℃向溶液中逐份添加LAH。移开冰浴且将反应混合物加热回流过夜。16小时后,溶剂已蒸发。添加乙醚。冷却后,将反应混合物置于冰浴中。LAH先后用MeOH和水淬灭。添加硫酸钠且将混合物过滤且用乙醚洗涤。浓缩滤液且随后溶解于DCM(5mL)中并冷却至5℃。然后添加DCM(2mL)中的NBS(0.289g, 1.622mmol)。将反应混合物升温至室温。反应物用2mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭。添加DCM(20mL)及水(20mL)且将内容物添加到分液漏斗中。分离各层。有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。LC-MS:M⁺=219。Rt=0.49min。[A1]。该物质与用于F-2的一般程序类似地继续使用,得到(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙醇(0.065g, 73%)。LC-MS:M⁺=242/244。Rt=0.65min。[A1]。

[1466] 中间体F-8: (6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇

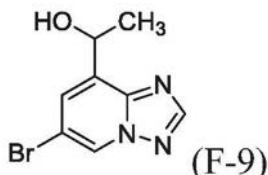
[1467]



[1468] 中间体F-8根据用于F-6的一般程序由6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶开始制备且在第二步中无甲醇。LC-MS:M⁺=228/230。Rt=0.60min。[A1]。

[1469] 中间体F-9: 外消旋-1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙-1-醇

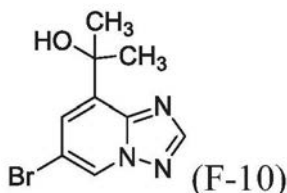
[1470]



[1471] 向40mL反应小瓶中添加2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛(0.750g, 3.73mmol)并在氮气下添加THF(10mL)。将混合物冷却至-20℃并经由注射器经20分钟添加Et₂O中的3M甲基氯化镁(4.97mL, 14.92mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3小时。将反应混合物冷却至-20℃且用饱和氯化铵缓慢淬灭。添加水及乙酸乙酯并分离各层。收集的有机物用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩至干,得到外消旋-1-(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)乙醇。该物质与用于F-1的一般程序类似地继续使用,得到外消旋-1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙-1-醇(0.53g, 58%)。LC-MS:M⁺=242/244。Rt=0.58min。[A1]。

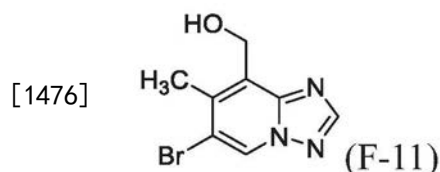
[1472] 中间体F-10: 2-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇

[1473]

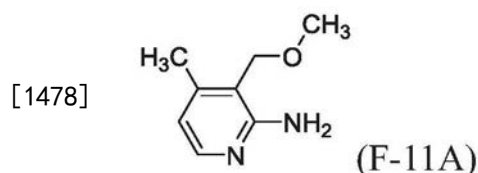


[1474] 向40mL反应小瓶中添加2-氨基-5-溴吡啶-3-甲酸甲酯(1.240g, 5.37mmol)并在氮气气氛下添加THF(10.73mL)。将混合物冷却至-20℃并经由注射器经20分钟添加Et₂O中的3M甲基氯化镁(7.16mL, 21.47mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3小时。将反应混合物冷却至-20℃且通过添加饱和氯化铵缓慢淬灭反应。添加水及乙酸乙酯并分离各层。收集的有机物用饱和NaCl洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩至干, 得到2-(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)丙-2-醇。LC-MS: M⁺ = 231.3/233.0。Rt = 0.49min。[A1]。该物质与用于F-1的一般程序类似地继续使用, 得到2-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-醇(0.65g, 59%)。LC-MS: M⁺ = 255.6/257.8。Rt = 0.85min。[D1]。

[1475] 中间体F-11: (6-溴-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 甲醇

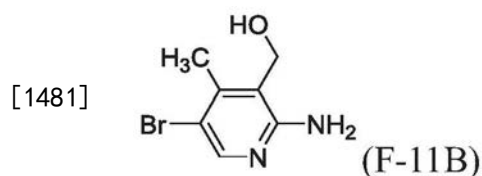


[1477] 中间体F-11A: (2-氨基-4-甲基吡啶-3-基) 甲醇



[1479] 向100mL Schlenk烧瓶(用热枪干燥的)中添加N-(4-甲基吡啶-2-基)特戊酰胺(0.300g, 1.560mmol)。添加乙醚(5.20mL)且将反应混合物冷却至-78℃。然后经由注射器滴加戊烷中的1.7M叔丁基锂(2.019mL, 3.43mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌3小时且随后加入氯甲基甲基醚(0.142mL, 1.872mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。用水淬灭反应。向混合物中添加乙酸乙酯。将混合物倒入分液漏斗中并分离各层。有机物先后用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗油状物在硅胶上使用0-50%乙酸乙酯/己烷纯化。浓缩多个级份后, 收集褐色油状N-(3-(甲氧基甲基)-4-甲基吡啶-2-基)特戊酰胺。将该物质混悬于4M HCl水溶液中并加热至110℃并保持48小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙醚稀释且将内容物倒入分液漏斗中。分离各层并弃去有机层。水层用1.5M磷酸氢二钾溶液碱化且混悬液用乙酸乙酯萃取(萃取三次)。合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到(2-氨基-4-甲基吡啶-3-基) 甲醇(0.1g, 46%)。LC-MS: 在仪器上未观察到(M⁺)。Rt = 0.39min(仅通过UV)。[A1]。

[1480] 中间体F-11B: (2-氨基-5-溴-4-甲基吡啶-3-基) 甲醇



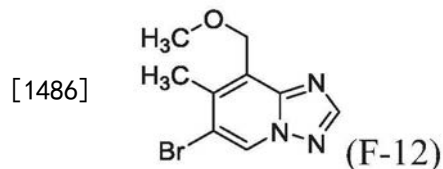
[1482] 向40mL反应小瓶中以5mL DCM中的混悬液形式添加(2-氨基-4-甲基吡啶-3-基) 甲醇(0.200g, 1.448mmol)、DCM及NBS(0.258g, 1.448mmol)。将反应混合物搅拌15分钟。反应物用10%亚硫酸钠溶液(1mL)淬灭。反应混合物用水及DCM稀释并转移到分液漏斗中。分离各层且有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到(2-氨基-5-溴-4-甲基吡啶-3-基)

甲醇(0.08g,26%)。LC-MS: $M^{+1}=217/219$ 。Rt=0.45min。[A1]。

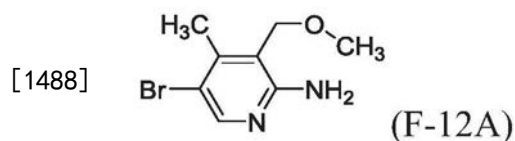
[1483] 中间体F-11:

[1484] 中间体F-11根据用于F-2的一般程序由中间体F-11B制备,得到(6-溴-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇。LC-MS: $M^{+1}=242/244$ 。Rt=0.60min。[A1]。

[1485] 中间体F-12:6-溴-8-(甲氧基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1487] 中间体F-12A:6-溴-8-(甲氧基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

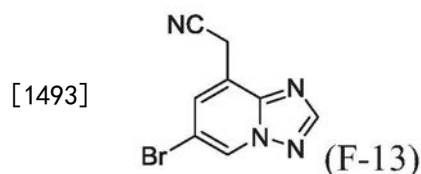


[1489] 向40mL反应小瓶中添加N-(3-(甲氧基甲基)-4-甲基吡啶-2-基)特戊酰胺(0.100g,0.423mmol)及6N HCl水溶液(2.116mL,2.116mmol)。将小瓶封盖并加热至80℃过夜。混合物用1.5M磷酸氢二钾溶液碱化。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水层。合并的有机物用饱和NaCl溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到3-(甲氧基甲基)-4-甲基吡啶-2-胺(Rt=0.44min,[A1])。将该物质混悬于DCM(4mL)中。将NBS(0.075g,0.423mmol)溶解于1mL DCM中并经由移液管经5分钟滴加到反应混合物中。通过添加1mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭反应。移出有机层并浓缩。残余物在硅胶上使用0-10%MeOH/DCM纯化。浓缩多个级份后,收集褐色油状5-溴-3-(甲氧基甲基)-4-甲基吡啶-2-胺。LC-MS: $M^{+1}=231/233$ 。Rt=0.53min0.60min。[D1]。

[1490] 中间体F-12:

[1491] 中间体F-12根据用于F-1的一般程序由中间体F-12A制备,得到6-溴-8-(甲氧基甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.03g,30%)。LC-MS: $M^{+1}=256/258$ 。Rt=1.07min0.60min。[A1]。

[1492] 中间体F-13:2-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙腈



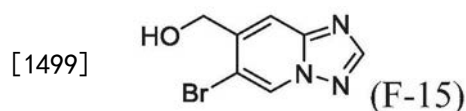
[1494] 向40mL反应小瓶中添加(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲醇(0.500g,2.193mmol),然后缓慢添加SOCl₂(1.600mL,21.93mmol)。将反应混合物在50℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩并置于真空下以除去过量的亚硫酰氯。然后添加乙腈、水及水(1mL)中的KCN(0.714g,10.96mmol)。将反应容器密封并加热至50℃过夜。反应混合物用1.5M磷酸氢二钾溶液稀释并添加乙酸乙酯。将反应混合物倒入分液漏斗中并分离各层。有机物用盐水洗涤,随后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到褐色固体状2-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)乙腈(0.21g,40%)。LC-MS: $M^{+1}=236/238$ 。Rt=0.60min。[A1]。

[1495] 中间体F-14: 6-溴-8-氟-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

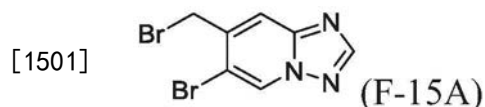


[1497] 向40mL反应小瓶中添加DCM (5mL) 中的3-氟-4-甲基吡啶-2-胺 (0.250g, 1.982mmol)。向其中添加NBS (0.353g, 1.982mmol) 于DCM (2mL) 中的混悬液。将反应混合物搅拌30分钟。通过添加5mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭反应。添加DCM及水且将反应混合物倒入分液漏斗中。分离各层。收集的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到5-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺。该物质与用于F-2的一般程序类似地继续使用, 得到6-溴-8-氟-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.45g, 49%)。LC-MS: $\text{M}^+ = 230/232$ 。Rt=0.71min, 0.60min。[A1]。

[1498] 中间体F-15: (6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基) 甲醇



[1500] 中间体F-15A: 6-溴-7-(溴甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

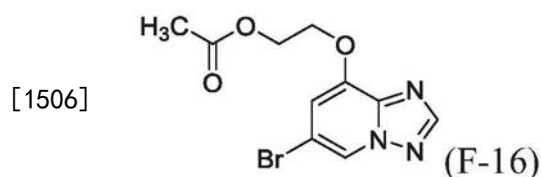


[1502] 向40mL反应小瓶中添加6-溴-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.670g, 3.16mmol)、四氯化碳 (6.32mL)、NBS (0.562g, 3.16mmol) 及AIBN (0.052g, 0.316mmol)。将反应小瓶封盖并在75℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤且用 CCl_4 洗涤析出物。浓缩滤液, 得到呈浅黄色残余物形式的6-溴-7-(溴甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.72g, 78%)。LC-MS: $\text{M}^+ = 290/292/294$ 。Rt=0.75min。[A1]。

[1503] 中间体F-15:

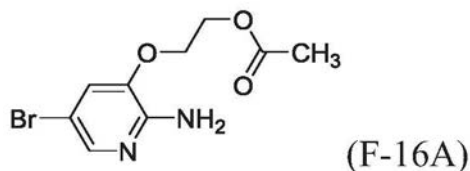
[1504] 向40mL小瓶中添加6-溴-7-(溴甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.000g, 3.44mmol)、丙酮 (11mL)、碘化钠 (0.515g, 3.44mmol) 及乙酸钾 (0.675g, 6.87mmol)。将反应混合物封盖并加热至55℃并保持17小时。在氮气气流下除去挥发物并向残余物中添加THF (10mL)、1mL水及氢氧化钠 (2.58mL, 10.31mmol)。将小瓶封盖并在65℃加热8小时。混合物用1N HCl处理至约pH 7。添加乙酸乙酯并分离各层。有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到白色固体状(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基) 甲醇 (0.35g, 44%)。LC-MS: $\text{M}^+ = 228/230$ 。Rt=0.54min。[A1]。

[1505] 中间体F-16: 乙酸2-((6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 氧基) 乙基酯



[1507] 中间体F-16A: 乙酸2-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基) 氧基) 乙基酯

[1508]



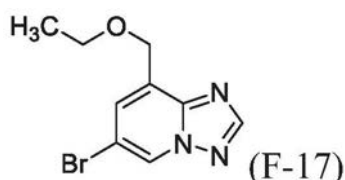
[1509] 在氮气下向40mL反应小瓶中添加2-氨基-5-溴吡啶-3-醇(0.320g, 1.693mmol)及DMF(5mL)。将混合物冷却至5℃并添加NaH(0.102g, 2.54mmol)。将反应混合物在5℃搅拌1小时。然后经由注射器加入纯净的乙酸2-溴乙基酯(0.283mL, 2.54mmol)。将反应混合物在5℃搅拌并缓慢升温至室温过夜。将混合物冷却至5℃并小心地用水稀释。添加乙酸乙酯且将混合物转移到分液漏斗中。分离各层且有机物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到褐色油状乙酸2-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基酯(0.45g, 97%)。LC-MS: $M^{+1}=275/277$ 。Rt=0.52min。[A1]。

[1510] 中间体F-16:

[1511] 中间体F-16A与用于F-1的一般程序类似地继续使用, 得到褐色固体状乙酸2-((6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)氧基)乙基酯。LC-MS: $M^{+1}=300/302$ 。Rt=0.69min。[A1]。

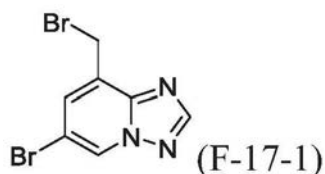
[1512] 中间体F-17: 6-溴-8-(乙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1513]



[1514] 中间体F-17A: 6-溴-8-(溴甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1515]



[1516] 向40mL反应小瓶中添加6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.000g, 9.43mmol)、AIBN(0.155g, 0.943mmol)、NBS(1.679g, 9.43mmol)及CCl₄(15mL)。将小瓶密封并加热至75℃过夜。将反应混合物冷却至室温, 过滤且用CCl₄洗涤析出物。将滤液浓缩至干, 得到呈浅黄色残余物形式的6-溴-8-(溴甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.9g, 69%)。LC-MS: $M^{+1}=290/292/294$ 。Rt=0.73min。[A1]。

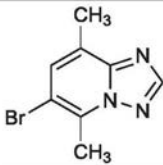
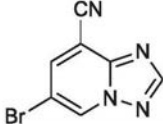
[1517] 中间体F-17:

[1518] 向40mL反应小瓶中添加6-溴-8-(溴甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.300g, 1.031mmol)、乙醇(3.44mL)、碘化钠(0.015g, 0.103mmol)及乙酸钾(0.051g, 0.516mmol)。将反应小瓶封盖并加热至55℃过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩至干。添加水及乙酸乙酯且将混合物转移到分液漏斗中。分离各层且有机物先后用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到6-溴-8-(乙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.2g, 72%)。LC-MS: $M^{+1}=256/258$ 。Rt=0.79min。[A1]。

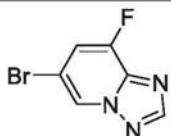
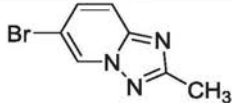
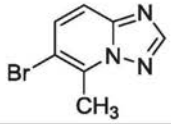
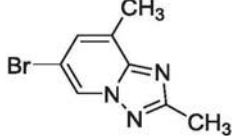
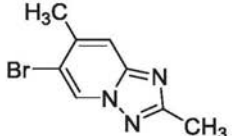
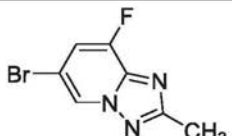
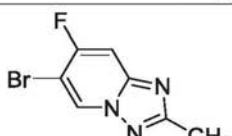
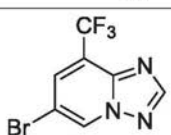
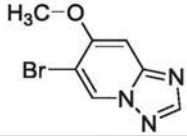
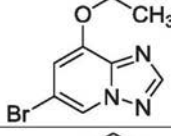
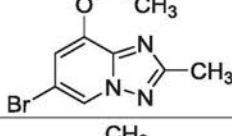
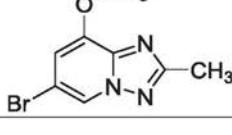
[1519] 以下片段以与上述合成方法类似的方式制备。

[1520] 表1

[1521]

中间体 编号	原料	结构	LCMS MH ⁺	保留 时间	HPLC 方法
F-18	5-溴-3,6-二甲基 吡啶-2-胺		226/228	0.77	[TS1]
F-19	2-氨基-5-溴吡 啶-3-甲腈		222.9	0.60	[TS1]

[1522]

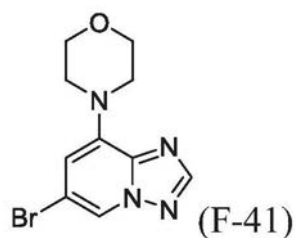
F-20	5-溴-3-氟吡啶-2-胺		216/218	0.62	[A1]
F-21	5-溴-4-甲基吡啶-2-胺		212/214	1.40	D
F-22	5-溴-6-甲基吡啶-2-胺		212/214	1.47	D
F-23	5-溴-3-甲基吡啶-2-胺		226/228	1.46	D
F-24	5-溴-4-甲基吡啶-2-胺		226/228	1.45	D
F-25	5-溴-3-氟吡啶-2-胺		230/232	1.22	D
F-26	5-溴-4-氟吡啶-2-胺		230/232	1.12	D
F-27	5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺		266/268	1.73	D
F-28	5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺		228/230	1.39	D
F-29	5-溴-3-乙氧基吡啶-2-胺		242/244	0.99	D
F-30	5-溴-3-乙氧基吡啶-2-胺		256/258	1.93	D
F-31	5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺		242/244	1.55	D

[1523]

F-32	5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺		278/280	2.06	D
F-33	5-溴-4-异丁氧基吡啶-2-胺		270/272	2.06	D
F-34	5-溴-3-氯-4-甲基吡啶-2-胺		260/262	1.41	B
F-35	3,5-二溴-4-甲基吡啶-2-胺		242/244	1.1	B
F-36	5-溴-3-氯-4-甲基吡啶-2-胺		246/248	9.9	A
F-37	5-溴-6-甲基吡啶-2-胺		226/228	0.55	A
F-38	5-溴-3-氯吡啶-2-胺		246/248	0.55	A
F-39	5-溴-3-氯吡啶-2-胺		232/234	0.48	A
F-40	5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺		280/282	0.67	K

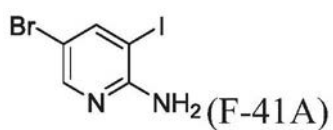
[1524] 中间体F-41: 4-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)吗啉

[1525]



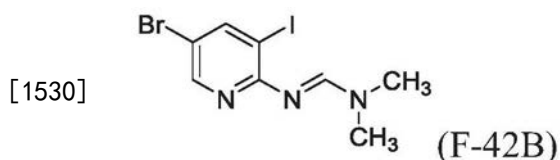
[1526] 中间体F-41A: 5-溴-3-碘吡啶-2-胺

[1527]



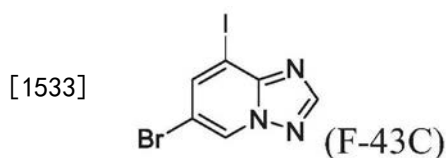
[1528] 在0℃向5-溴吡啶-2-胺(4.0g, 23.12mmol)、TFA(2.316mL, 30.1mmol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中逐份添加NIS(6.76g, 30.1mmol)。将反应混合物在50℃搅拌16h。反应混合物用冰冷的水及硫代硫酸钠溶液(3:1)淬灭,通过添加饱和NaHCO₃溶液(调节pH至8)使产物析出,在0℃搅拌10min。通过过滤收集所得固体化合物,得到褐色固体状5-溴-3-碘吡啶-2-胺(5.1g, 17.06mmol, 73.8%产率)。MS(E⁺)m/z:298.9(M)。保留时间1.16min。[K]。

[1529] 中间体F-42B: (E)-N'-(5-溴-3-碘吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒



[1531] 将DMF-DMA(11.42mL, 85mmol)及5-溴-3-碘吡啶-2-胺(5.1g, 17.06mmol)于DMF(20.0mL)中的溶液在130℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并蒸发挥发物。在高真空下干燥混合物,得到褐色半固体状(E)-N'-(5-溴-3-碘吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒(6.2g, 17.51mmol, 103%产率)。MS(E⁺)m/z:355.8(M+2H)。保留时间1.51min。[K]。

[1532] 中间体F-43C: 6-溴-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1534] 在0℃向(E)-N'-(5-溴-3-碘吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒(6.1g, 17.23mmol)及吡啶(6.97mL, 86mmol)于MeOH(80.0mL)中的搅拌溶液中添加羟胺-O-磺酸(3.89g, 34.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。反应混合物用冰冷的水淬灭并蒸发挥发物。在高真空下干燥混合物。将残余物溶解于饱和NaHCO₃溶液中且用氯仿(2×200mL)萃取且用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶色谱纯化所得物质。化合物用65%乙酸乙酯及石油醚洗脱,得到浅黄色固体状6-溴-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.8g, 5.56mmol, 32.2%产率)。MS(E⁺)m/z:325.8。保留时间1.577min。[L]。

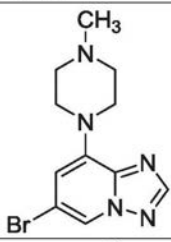
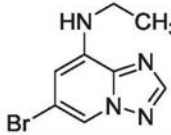
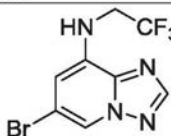
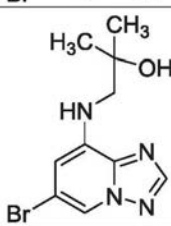
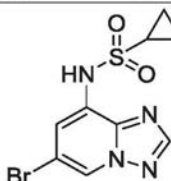
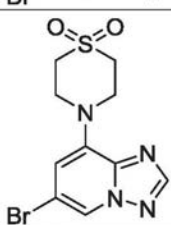
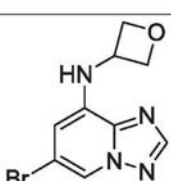
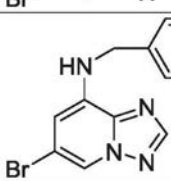
[1535] 中间体F-43:

[1536] 将6-溴-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.300g, 0.926mmol)、吗啉(0.403g, 4.63mmol)及Cs₂CO₃(0.905g, 2.78mmol)于DMF(10.0mL)中的搅拌混合物脱气5min。然后添加Pd₂(dba)₃(0.085g, 0.093mmol)及Xantphos(0.054g, 0.093mmol)。将反应混合物在微波系统中在120℃搅拌2.5h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤。合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗物质。使用24g硅胶柱纯化粗物质,化合物用35%乙酸乙酯及石油醚洗脱,得到浅黄色固体状4-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)吗啉(0.180g, 0.636mmol, 68.6%产率)。MS(E⁺)m/z:285.0。Rt:1.60min。[L]。

[1537] 以下实施例根据以上就中间体F-43所述的一般程序制备。

[1538] 表2

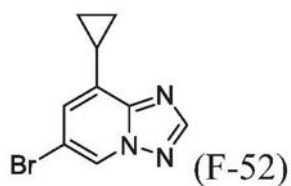
[1539]

中间体编号	结构	LCMS[M+2H]	Rt(min)	HPLC 方法
F-44		298.0	0.78	K
F-45		243.0	1.05	K
F-46		297.0	1.06	K
F-47		287.0	0.90	K
F-48		319.0	0.76	K
F-49		333.0	0.75	K
F-50		271.0	0.79	K
F-51		305.8	1.350	K

[1540]

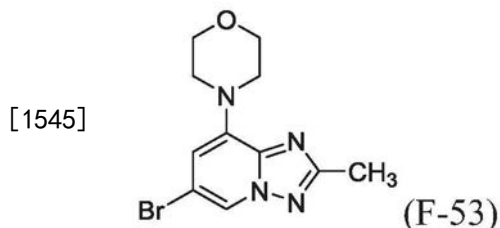
[1541] 中间体F-52:6-溴-8-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1542]

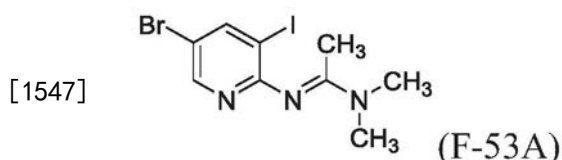


[1543] 将6-溴-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.400g,1.235mmol)及环丙基硼酸(0.318g,3.70mmol)于甲苯(10.0mL)与水(2.0mL)的混合物中的溶液脱气5min。然后添加三环己基膦(0.069g,0.247mmol)、Pd(OAc)₂(0.028g,0.123mmol)及Na₂CO₃(1.852mL,3.70mmol)。将所得反应混合物在100℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤。合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗化合物。使用40g硅胶柱纯化粗化合物。化合物用35%乙酸乙酯及石油醚洗脱,得到浅黄色固体状6-溴-8-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.240g,1.008mmol,82%产率)。MS(E⁺)m/z:240.0。Rt:1.05min。[M]。

[1544] 中间体F-53:4-(6-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)吗啉

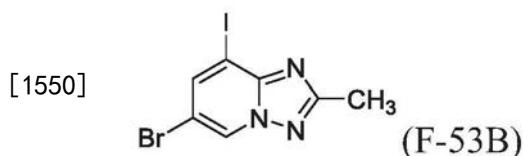


[1546] 中间体F-53A: (E)-N'-(5-溴-3-碘吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙脒



[1548] 将1,1-二甲氧基-N,N-二甲基丙-2-胺(24.63g,167mmol)及5-溴-3-碘吡啶-2-胺(5.0g,16.73mmol)于DMF(20.0mL)中的溶液在130℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。蒸发挥发物并在高真空下干燥物质,得到褐色半固体状(E)-N'-(5-溴-3-碘吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙脒(5.8g,15.76mmol,94%产率)。MS(E⁺)m/z:370.0。Rt:0.68min。[M]。

[1549] 中间体F-53B:6-溴-8-碘-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



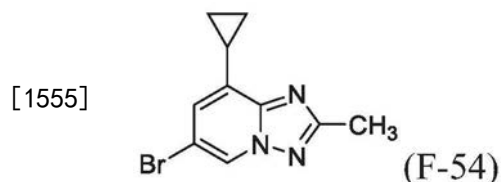
[1551] 在0℃向(E)-N'-(5-溴-3-碘吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙脒(4.5g,12.23mmol)及吡啶(4.94mL,61.1mmol)于甲醇(80.0mL)中的搅拌溶液中添加羟胺-0-磺酸(2.76g,24.46mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。用冰冷的水淬灭反应。蒸发挥发物并在高真空下干燥所得物质。将残余物溶解于饱和NaHCO₃溶液中,用氯仿(2×200mL)萃取且用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩,得到粗物质。使用40g硅胶柱纯化粗物质。化合物用50%乙酸乙酯及石油醚洗脱,得到浅黄色固体状6-溴-8-碘-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.2g,6.51mmol,53.2%产率)。MS(E⁺)m/z:337.9(M)。Rt:1.04min。[L]。

[1552] 中间体F-53:

[1553] 将6-溴-8-碘-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.300g,0.888mmol)、吗啉(0.232g,2.66mmol)及Cs₂CO₃(0.723g,2.219mmol)于DMF(10.0mL)中的搅拌混合物脱气5min。然后添加Xantphos(0.051g,0.089mmol)及Pd₂(dba)₃(0.081g,0.089mmol)。将反应混

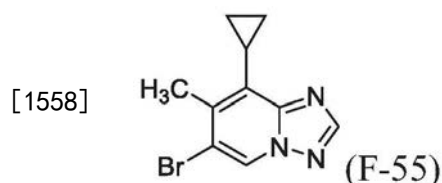
合物在微波系统中在120℃搅拌2.5h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤。合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗物质。使用24g硅胶柱纯化粗物质。化合物用80%乙酸乙酯及石油醚洗脱,得到浅黄色固体状4-(6-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基)吗啉(0.180g,0.606mmol,68.2%产率)。MS(E⁺)m/z:298.8。Rt:1.08min。[K]。

[1554] 中间体F-54:6-溴-8-环丙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉

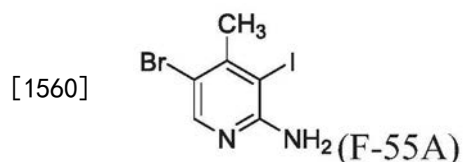


[1556] 将6-溴-8-碘-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(0.400g,1.184mmol)及环丙基硼酸(0.305g,3.55mmol)于甲苯(10.0mL)与水(2.0mL)的混合物中的溶液脱气5min。然后添加三环己基膦(0.066g,0.237mmol)、Pd(OAc)₂(0.027g,0.118mmol)及Na₂CO₃(1.775mL,3.55mmol)。将反应混合物在100℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物冷却至室温。混合物用乙酸乙酯稀释,过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤。合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗化合物。使用24g硅胶柱纯化粗化合物。化合物用35%乙酸乙酯及石油醚洗脱,得到浅黄色固体状6-溴-8-环丙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(0.220g,0.873mmol,73.7%产率)。MS(E⁺)m/z:254.0。Rt:1.12min。[K]。

[1557] 中间体F-55:6-溴-8-环丙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉

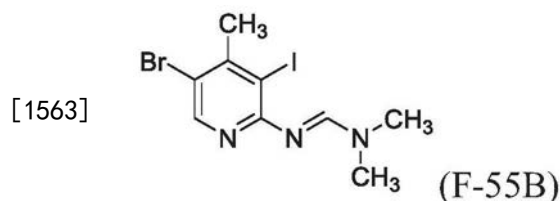


[1559] 中间体F-55A:5-溴-3-碘-4-甲基吡啶-2-胺



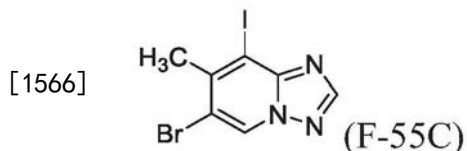
[1561] 在0℃向5-溴-4-甲基吡啶-2-胺(5.0g,26.7mmol)、TFA(2.471mL,32.1mmol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中逐份添加NIS(9.02g,40.1mmol)。将反应混合物在55℃搅拌2h。反应物用冰冷的水及硫代硫酸钠溶液(3:1)淬灭。通过添加饱和NaHCO₃溶液(调节pH至8)并在0℃搅拌10min使产物析出。通过过滤收集固体化合物,得到褐色固体状5-溴-3-碘-4-甲基吡啶-2-胺(8g,25.6mmol,96%产率)。MS(E⁺)m/z:314.9。Rt:0.92min。[M]。

[1562] 中间体F-55B:(E)-N'-(5-溴-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒



[1564] 将DMF-DMA (10.70mL, 80mmol) 及5-溴-3-碘-4-甲基吡啶-2-胺 (2.5g, 7.99mmol) 于DMF (15.0mL) 中的溶液在130℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并蒸发挥发物。在高真空下干燥物质, 得到褐色半固体状粗(E)-N'-(5-溴-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒 (2.8g, 7.61mmol, 95%产率)。MS (E^+) m/z: 370.1。Rt: 1.59min。[K]。

[1565] 中间体F-55C: 6-溴-8-碘-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

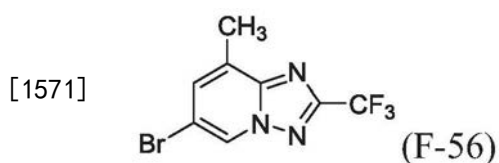


[1567] 在0℃向(E)-N'-(5-溴-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒 (2.8g, 7.61mmol) 及吡啶 (3.08mL, 38.0mmol) 于甲醇 (60.0mL) 中的搅拌溶液中添加羟胺-O-磺酸 (1.290g, 11.41mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。用冰冷的水淬灭反应。蒸发挥发物且将混合物在高真空下干燥。将残余物溶解于饱和NaHCO₃溶液中, 用氯仿 (2×150mL) 萃取且用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗产物。通过硅胶色谱纯化粗产物。化合物用65%乙酸乙酯及石油醚洗脱, 得到浅黄色固体状6-溴-8-碘-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.5g, 4.44mmol, 58.3%产率)。MS (E^+) m/z: 338.2 (M)。保留时间1.11min。[K]。

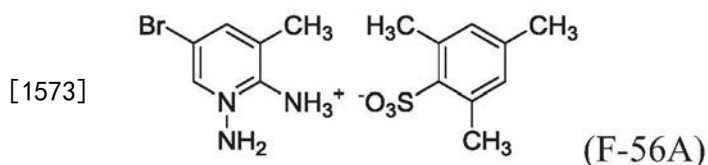
[1568] 中间体F-55:

[1569] 将6-溴-8-碘-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.400g, 1.184mmol) 及环丙基硼酸 (0.305g, 3.55mmol) 于甲苯 (15.0mL) 与水 (3.0mL) 的混合物中的溶液脱气5min。然后添加三环己基膦 (0.066g, 0.237mmol)、Pd(OAc)₂ (0.027g, 0.118mmol) 及Na₂CO₃ (1.775mL, 3.55mmol)。将反应混合物在100℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤。合并的有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到粗化合物。通过硅胶色谱纯化粗化合物。化合物用35%乙酸乙酯及石油醚洗脱, 得到浅黄色固体状6-溴-8-环丙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.280g, 1.111mmol, 94%产率)。MS (E^+) m/z: 254.0。Rt: 2.11min。[L]。

[1570] 中间体F-56: 6-溴-8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1572] 中间体F-56A: 5-溴-3-甲基-1λ⁴-吡啶-1,2-二胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐



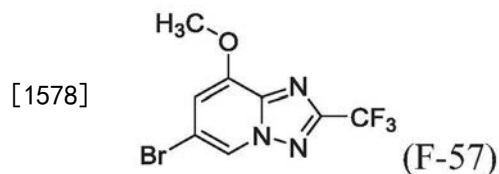
[1574] 向冷却至0℃的均三甲苯基磺酰基乙酰氧肟酸乙酯 (3.05g, 10.69mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的搅拌溶液中添加高氯酸 (1.074g, 10.69mmol)。将混合物在环境温度搅拌30min。反应物质用冰冷的水淬灭, 用二氯甲烷 (100mL) 萃取, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗1-氨基-5-溴-3-甲基-1λ⁴-吡啶-2-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐。在0℃向5-溴-3-甲基吡啶-2-胺 (2g, 10.69mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加1-氨基-5-溴-3-甲基-1λ⁴-吡啶-2-胺2,4,6-

三甲基苯磺酸盐。将反应混合物在环境温度搅拌1h。反应混合物用水(25mL)稀释,用DCM($2 \times 100\text{mL}$)萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,得到白色固体状1,2-二氨基-5-溴-3-甲基吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐(2.1g,93%)。 ^1H NMR(300MHz,氯仿-d) $\delta=7.91$ (br.s.,1H),7.63(d, $J=15.9\text{Hz}$,1H),7.28(s,2H),6.89(s,1H),3.72(s,1H),2.81-2.47(m,6H),2.36-2.02(m,6H),1.23(t, $J=7.0\text{Hz}$,2H)。

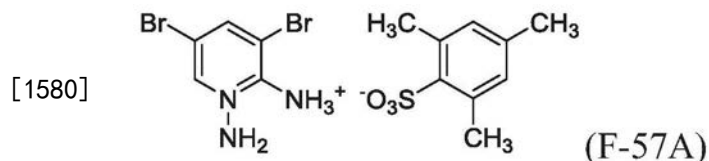
[1575] 中间体F-56:

[1576] 在0℃向1,2-二氨基-5-溴-3-甲基吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐(1g,2.141mmol)于MeOH(25mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸酐(0.351mL,2.486mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌10min。然后添加 Et_3N (0.346mL,2.486mmol)且将反应混合物在环境温度搅拌16h。浓缩反应混合物。用水(25mL)淬灭反应。反应混合物用EtOAc($2 \times 100\text{mL}$)萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,得到6-溴-8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。粗物质通过硅胶色谱纯化且用己烷中的40%EtOAc洗脱,得到灰白色固体状6-溴-8-甲基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,71.8%)。LC保留时间=1.28min。[K]。MS(E^-) m/z :280.0(M+H)。

[1577] 中间体F-57:6-溴-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

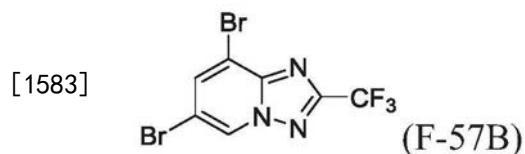


[1579] 中间体F-57A:3,5-二溴-1 λ^4 -吡啶-1,2-二胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐



[1581] 向冷却至0℃的均三甲苯基磺酰基乙酰氧肟酸乙酯(2.266g,7.94mmol)于二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加高氯酸(1.074g,10.69mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌30min。用冰冷的水淬灭反应。反应混合物用二氯甲烷(100mL)萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,得到粗1-氨基-3,5-二溴-1 λ^4 -吡啶-2-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐。在0℃向3,5-二溴吡啶-2-胺(2g,7.94mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加1-氨基-3,5-二溴-1 λ^4 -吡啶-2-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐。将反应混合物在环境温度搅拌1h。反应混合物用水(25mL)稀释,用DCM($2 \times 100\text{mL}$)萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,得到白色固体状1,2-二氨基-3,5-二溴吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐(2.1g,93.5%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) $\delta=7.88$ (d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.70(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.12(s,1H),6.70(s,4H),3.56(s,1H),2.10(s,6H)。

[1582] 中间体F-57B:6,8-二溴-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



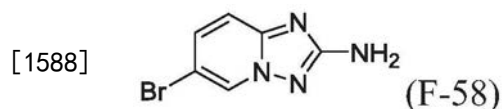
[1584] 向冷却至0℃的1,2-二氨基-3,5-二溴吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐(1g,

2.141mmol) 于MeOH (25mL) 中的搅拌溶液中添加三氟乙酸酐 (0.351mL, 2.486mmol)。将反应混合物搅拌10min。添加Et₃N (0.346mL, 2.486mmol) 后, 将反应混合物在环境温度搅拌16h。将反应混合物浓缩, 用水 (25mL) 淬灭, 用EtOAc (2×100mL) 萃取, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到6,8-二溴-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。通过硅胶色谱纯化粗物质且用己烷中的40%EtOAc洗脱, 得到灰白色固体状6,8-二溴-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (650mg, 73.8%)。LC保留时间=1.37min。[K]。MS (E⁻) m/z: 344.0 (M+H)。

[1585] 中间体F-57:

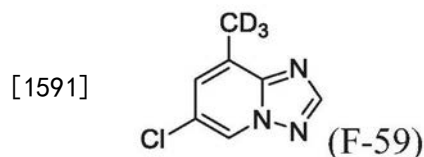
[1586] 向6,8-二溴-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (350mg, 1.015mmol) 于乙腈 (15mL) 中的溶液中添加甲醇钠 (54.8mg, 1.015mmol)。将所得混合物在85℃搅拌1h。反应混合物用水 (20mL) 淬灭, 用EtOAc (2×50mL) 萃取, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到6-溴-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。粗物质通过硅胶色谱纯化且用己烷中的50%EtOAc洗脱, 得到白色固体状6-溴-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (160mg, 53.5%)。LC保留时间=1.26min。[K]。MS (E⁻) m/z: 294.0 (M-H)。

[1587] 中间体F-58: 6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺



[1589] 市售试剂: CAS号356560-80-0。

[1590] 中间体F-59: 6-氯-8-三氘代甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

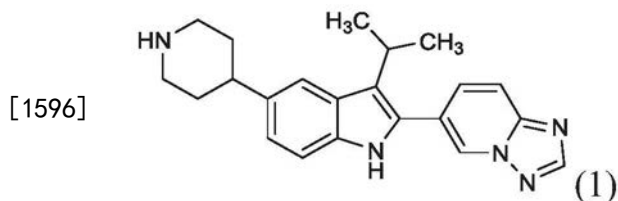


[1592] 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶遵循用于F-2的一般程序由3-溴-5-氯吡啶-2-胺开始制备。LC保留时间0.67min。[TS1]。MS (ES⁺) m/z: 233.9 (M+H)。

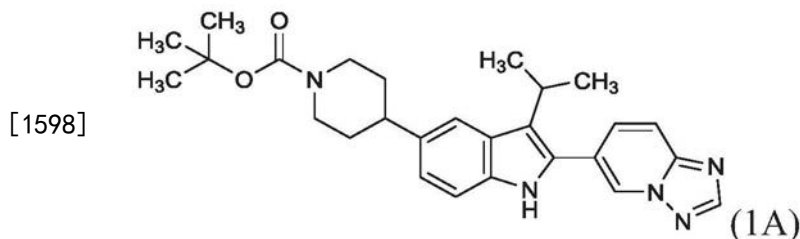
[1593] 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (150mg, 0.645mmol) 于THF (5.0mL) 中的溶液用氮气脱气5分钟。添加乙酰基丙酮酸铁(III) (22.79mg, 0.065mmol)。浅黄色溶液变为红色且再次脱气且随后抽空且用氮气回填三次。添加三氘代甲基碘化镁 (0.97mL, 0.97mmol) 且将反应混合物在室温搅拌30分钟。完成后, 反应混合物用二氯甲烷 (20mL)、氯化铵 (10mL) 及水 (10mL) 稀释。分离各层且用二氯甲烷 (2×15mL) 萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗残余物, 使用硅胶色谱用己烷/乙酸乙酯0-70%洗脱对其进行纯化, 得到6-氯-8-三氘代甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (41mg, 0.240mmol, 37.2%产率)。LC保留时间0.64min。[TS1]。MS (ES⁺) m/z: 171.08 (M+H)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[1594] 实施例1

[1595] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1597] 中间体1A:4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



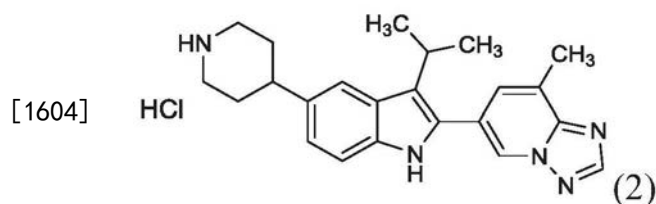
[1599] 向4-(3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.107mmol)、6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(31.7mg,0.160mmol)于四氢呋喃(5mL)及水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加磷酸钾(68.0mg,0.320mmol)。溶液用氮气脱气10min。然后添加PdCl₂(dppf)(7.81mg,10.67μmol)且将溶液再次脱气10min。将反应混合物加热至75℃并保持16h。通过LCMS监测反应进展。经由硅藻土床过滤反应物质,用EtOAc洗涤并浓缩,得到4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.109mmol)。物质不经进一步纯化即直接用于后续步骤。

[1600] 实施例1:

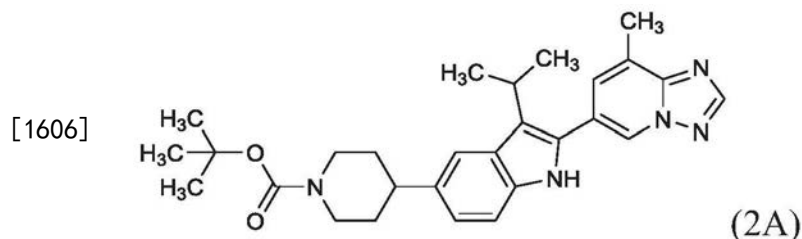
[1601] 向4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.109mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷(4N HCl)(0.2mL)。将反应混合物在室温搅拌16h。通过LCMS监测反应进展。浓缩反应混合物并通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:Waters XBridge C18,19×150mm,5μm;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5μm;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%TFA;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%TFA;梯度:经25分钟2-20%B,然后在20%B保持10分钟及在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。合并含有产物的级份并使用Genevac离心蒸发器干燥。产物的产率为5.4mg且其通过LCMS分析评估的纯度为100%。两种分析型LC/MS注射用于确定最终纯度。注射1条件:柱:Ascentis Express C18(50×2.1)mm,2.7μm;流动相A:5:95乙腈:水+10mM NH₄OAc;流动相B:95:5乙腈:水+10mM NH₄OAc;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min。注射2条件:柱:Ascentis Express C18(50×2.1)mm,2.7μm;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%TFA;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%TFA;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min。LCMS MH⁺=360。保留时间=0.66min。[A1]。在氘化DMSO中获得质子NMR。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ=11.24(s,1H),9.01(d,J=1.0Hz,1H),8.66-8.55(m,1H),8.03-7.96(m,1H),7.79(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),7.57(s,1H),7.35(d,J=8.5Hz,1H),7.02(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),3.41(d,J=12.0Hz,2H),3.30-3.23(m,1H),3.10-3.00(m,2H),2.96-2.90(m,1H),2.03-1.94(m,2H),1.91-1.84(m,2H),1.45(d,J=7.0Hz,6H)。

[1602] 实施例2

[1603] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐



[1605] 中间体2A:4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1607] 制备以两批进行且合且用于后处理。

[1608] 批次1:在氮气下向4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g, 23.73mmol)、二(苯甲腈)氯化钯(II)(0.182g, 0.475mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(0.390g, 0.949mmol)于二噁烷(80mL)中的混合物中添加联硼酸频那醇酯(8.61mL, 59.3mmol)及三乙胺(6.62mL, 47.5mmol)。将混合物在85℃加热5min。冷却至室温后,缓慢添加2M磷酸钾溶液(35.6mL, 71.2mmol)。然后先后添加6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4.53g, 21.36mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.775g, 0.949mmol)。将反应混合物在65℃搅拌30min。

[1609] 批次2:在1L圆底烧瓶中在氮气下向4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30g, 71.2mmol)、二(苯甲腈)氯化钯(II)(0.546g, 1.424mmol)及2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(1.169g, 2.85mmol)于二噁烷(240mL)中的混合物中添加联硼酸频那醇酯(25.8mL, 178mmol)及三乙胺(19.85mL, 142mmol)。将混合物在85℃加热5min。冷却至室温后,首先非常缓慢地添加前10mL 2M磷酸钾溶液(107mL, 214mmol)。当不再有气泡时,快速添加剩余的K₃PO₄溶液,然后添加6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(13.59g, 64.1mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(2.326g, 2.85mmol)。将反应混合物在65℃搅拌1h。

[1610] 将两批合且用于后处理。除去水层且有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,经由硅藻土垫过滤并浓缩,得到深色油状物(87g)。通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化物质,得到29克产物。LCMS MH⁺=430.1。保留时间=0.63min。[C1]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11(s, 1H), 8.80(d, J=0.7Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 7.65-7.52(m, 2H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 4.19-4.04(m, 2H), 3.28-3.19(m, 1H), 2.96-2.70(m, 3H), 2.63(s, 6H), 2.38-2.26(m, 1H), 1.80(d, J=12.6Hz, 2H), 1.56(qd, J=12.4, 4.0Hz, 2H), 1.47-1.38(m, 12H)。

[1611] 中间体2A的替代制备:

[1612] 向500mL圆底玻璃烧瓶中添加4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11g, 26.1mmol)、二(苯甲腈)氯化钯(II)(0.200g, 0.522mmol)、2-二环己基膦基-2',

6'-二甲氧基联苯(0.429g,1.044mmol)及二噁烷(87mL)。历时5min使氮气鼓泡通过反应混合物。然后向反应混合物中添加联硼酸频那醇酯(9.47ml,65.3mmol)及三乙胺(9.10ml,65.3mmol)。分小份缓慢添加前1/3三乙胺且随后快速添加剩余的2/3。将反应混合物在85℃在N₂下加热10min。反应温度达到100℃。用冰水浴将反应混合物冷却至室温。然后添加2M磷酸钾溶液(39.2mL,78mmol)。前1/10缓慢添加。当不再有气泡时,添加剩余的K₃PO₄溶液,然后添加6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4.98g,23.49mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.853g,1.044mmol),用二噁烷(10mL)洗涤。将混合物在65℃在N₂下加热1h。将混合物冷却至室温后,分离有机层及水层。在转移期间使用EtOAc洗涤烧瓶。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,经由硅藻土垫过滤并浓缩,得到44.4g粗油状物。通过硅胶色谱使用1.5kg硅胶柱对其进行纯化。柱用己烷及乙酸乙酯洗脱。产物用60%乙酸乙酯:己烷洗脱,得到浅色泡沫状4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.27g,19.58mmol,75%产率)。LCMS MH⁺:474.3。HPLC保留时间1.15min。方法G。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.61-8.54(m,1H),8.43-8.38(m,1H),7.96-7.88(m,1H),7.70-7.64(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.40-7.35(m,1H),7.17-7.09(m,1H),4.40-4.23(m,2H),3.40-3.26(m,1H),2.75(s,6H),1.98-1.89(m,2H),1.85-1.67(m,2H),1.53(m,12H),1.52-1.49(s,3H)。

[1613] 实施例2:

[1614] 经由注射器向4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(29g,61.2mmol)于DCM(102mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(77mL,306mmol)。观察到温度升高几度。溶液在添加期间变为混悬液,随后变为澄清溶液,随后再次变为重混悬液。添加MeOH(306mL),得到澄清溶液。LCMS显示在室温保持2.5h后,反应接近完成。反应混合物用水浴(T=45℃)减压浓缩且随后用乙醚(200mL)稀释。通过过滤收集产物,得到6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶二盐酸盐。LC-MS:M+1=374。Rt=0.80min。[A1]。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.10(s,1H),8.80(d,J=0.7Hz,1H),8.54(s,1H),7.66-7.50(m,2H),7.30(d,J=8.3Hz,1H),7.02(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.09(q,J=5.3Hz,1H),3.38-3.23(m,6H),3.18(d,J=5.3Hz,2H),3.06(d,J=11.5Hz,1H),2.74-2.59(m,4H),1.75(d,J=10.0Hz,2H),1.68-1.52(m,2H),1.51-1.37(m,6H)。

[1615] 实施例2的替代制备:

[1616] 在室温经由注射器向4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.45g,15.73mmol)于DCM(40mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(35.4mL,142mmol)。溶液在添加期间变为混悬液,随后变为澄清溶液,随后再次变为重混悬液。添加MeOH(100mL),得到澄清溶液。反应在2h内完成。将反应混合物减压浓缩且随后用乙醚(200mL)稀释。通过过滤收集所需产物HCl盐,得到黄色6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐(6.4g,15.64mmol,99.4%产率)。LCMS MH⁺:374.1。HPLC保留时间0.64min。方法G。

[1617] 以下实施例根据实施例1及2所公开的一般程序制备。

[1618] 表3

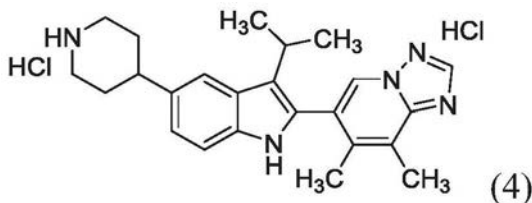
[1619]

实施例 编号	结构	中间体	LCMS [M+H]	Rt (min)	方法
3		F-3	374.3	1.07	QC- ACN- TFA- XB
4		F-4	388.3	1.26	QC- ACN- AA- XB
5		F-5	390.3	1.02	方法 E
6		F-6	404.3	1.21	QC- ACN- AA- XB

[1620] 实施例4

[1621] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶二盐酸盐

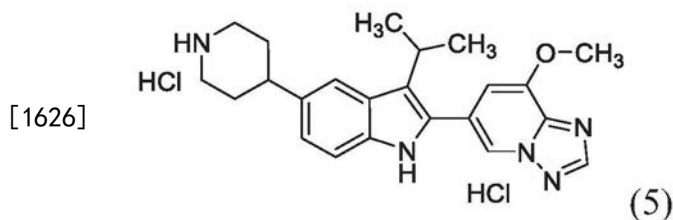
[1622]



[1623] 在室温向4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(37.8g,78mmol)于DCM(97ml)及MeOH(291ml)中的搅拌混悬液中添加二噁烷中的4M HCl(97mL,388mmol),得到澄清溶液。几小时后,反应混合物变为白色混悬液。反应在4h后完成。将反应混合物减压浓缩且随后用乙醚(250mL)稀释。通过过滤收集产物二HCl盐,得到灰白色固体状6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶2HCl(34.66g,75mmol,97%产率)。LCMS MH^+ :388.3。HPLC保留时间1.26min。方法QC-ACN-AA-XB。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 11.08-10.95(m,1H), 8.77-8.67(m,1H), 8.55-8.41(m,1H), 7.64-7.48(m,1H), 7.39-7.27(m,1H), 7.05-6.94(m,1H), 3.47-3.34(m,1H), 3.11-2.99(m,2H), 2.98-2.82(m,2H), 2.61-2.57(m,3H), 2.56-2.54(m,1H), 2.18-2.13(m,3H), 2.03-1.83(m,4H), 1.39-1.26(m,6H)。

[1624] 实施例5

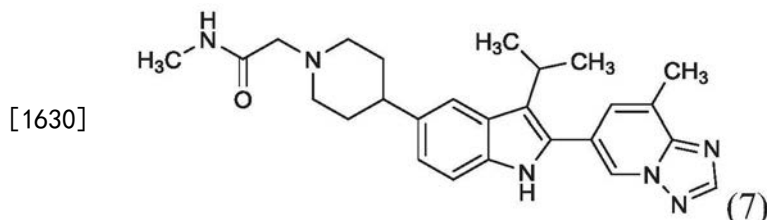
[1625] 6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶二盐酸盐



[1627] 在室温向4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(46.5g,95mmol)于DCM(47.5mL)及MeOH(190mL)中的搅拌混悬液中添加二噁烷中的4M HCl(119mL,475mmol)。1h后,澄清溶液变为白色混悬液。添加MeOH(50mL)且将混悬液再搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩且随后用乙醚(300mL)稀释。通过过滤收集所需产物HCl盐并干燥两天,得到灰白色固体状6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶二盐酸盐(33.6g,72.7mmol,76%产率)。LCMS MH^+ :390.1。HPLC保留时间0.64min。方法G。

[1628] 实施例7

[1629] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺



[1631] 向6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.6g,6.96mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加三乙胺(9.70mL,69.6mmol)及2-氯-N-甲基乙酰胺(2.246g,20.88mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。真空浓缩反应物质且所得残余物用150mL冰冷的水淬灭,得到析出物。通过真空过滤收集固体并风干。将收集的固体进一步真空干燥15h,得到灰白色固体状2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(1.5g)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 1.42(d, J =7.20Hz,6H),1.69-1.72(m,4H),1.75-1.81(m,1H),2.78-2.82(m,6H),2.85-2.88(m,4H),3.25-3.31(m,2H),7.05(dd, J =1.60,8.40Hz,1H),7.31(d, J =8.40Hz,1H),7.59(d, J =10.00Hz,2H),7.72-7.73(m,1H),8.54(s,1H),8.81(s,1H),11.12(s,1H)。分子式 $C_{26}H_{32}N_6O$ 的LCMS为444.264;实测值445(M^+)。Waters XBridge C18,19 $\times$ 150mm,5 μ m;保护柱:Waters XBridge C18,19 $\times$ 10mm,5 μ m;流动相A:5:95乙腈:水+10mM NH_4OAc ;流动相B:95:5乙腈:水+10mM NH_4OAc ;梯度:经25分钟10-50%B,然后在50%B保持10分钟并在100%B保持5分钟;流速:15mL/min;Rt min:1.91;波长:220nm。HPLC:XBridge Phenyl(4.6 $\times$ 150)mm,3.5 μ m SC/749,缓冲剂:水中的0.05%TFA pH 2.5,流动相A:缓冲剂:ACN(95:5),流动相B:ACN:缓冲剂(95:5),流速:1mL/min,时间B%:010,12100,15100。保留时间6.19分钟。

[1632] 以下实施例根据实施例7所公开的一般程序制备。

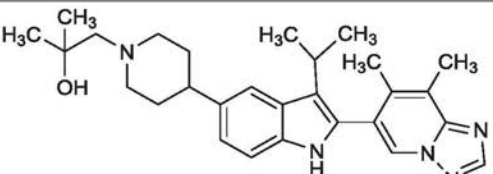
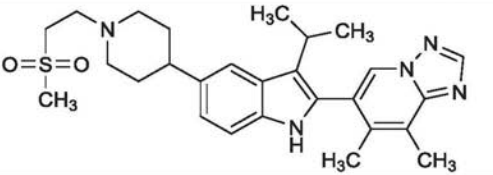
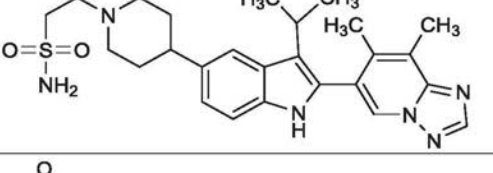
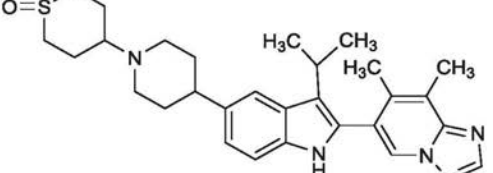
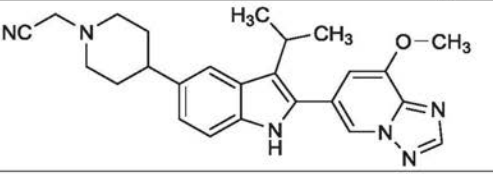
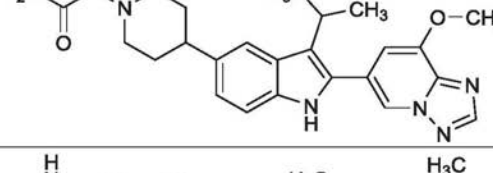
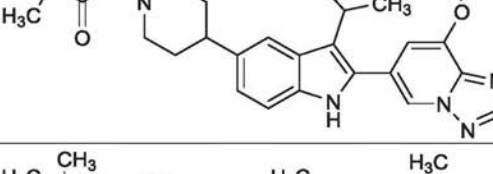
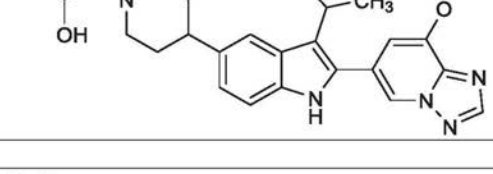
[1633] 表4

[1634]

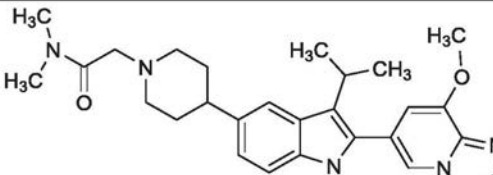
实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	方法
8		413.3	1.28	QC- ACN- TFA- XB
9		427.2	1.82	QC- ACN- AA- XB
10		430	1.57	QC- ACN AA- XB
11		431.4	1.24	QC- ACN- AA- XB
12		446.3	1.707	方法 E
13		427.3	1.46	QC- ACN- TFA- XB
14		441.3	1.27	QC- ACN- TFA- XB
15		445	1.19	QC- ACN- TFA- XB
16		459.5	1.71	QC- ACN- AA- XB

[1635]

[1636]

17		460	1.7	QC- ACN- AA- XB
18		494.3	1.71	QC- ACN- AA- XB
19		495.2	1.62	QC- ACN- AA- XB
20		520.5	1.31	QC- ACN- TFA- XB
21		429.2	1.94	方法 E
22		447.2	1.64	方法 E
23		461.2	1.73	方法 E
24		462.4	1.40	方法 E

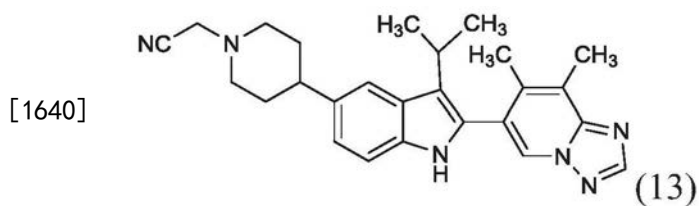
[1637]

25		475.4	1.37	方法 E
----	---	-------	------	------

[1638] 实施例13

[1639] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-

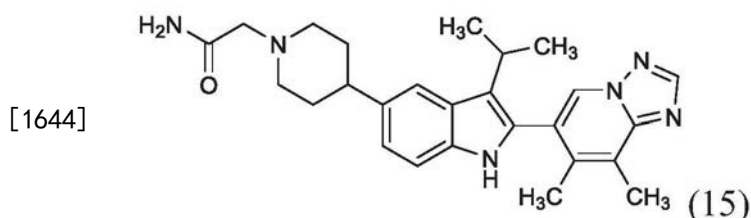
5-基)哌啶-1-基)乙腈



[1641] 向1打兰小瓶中添加6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐(0.050g,0.118mmol)、NMP及DBU(0.025ml,0.164mmol)。物质变为溶液并添加2-溴乙腈(0.014g,0.118mmol)。将反应小瓶封盖。将反应混合物在室温搅拌过夜。样品用溶剂(90:10:0.1 CH₃CN:水:TFA)稀释,过滤且用制备型HPLC纯化。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95 乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5 乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:经20分钟30-70%B,随后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙腈(16.8mg,0.039mmol,32.7%产率)。LCMS MH⁺:427.1。HPLC保留时间1.30min。方法QC-ACN-TFA-XB。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.77-8.69(m,1H),8.50-8.35(m,1H),7.61-7.51(m,1H),7.33-7.23(m,1H),7.08-6.93(m,1H),3.44-3.34(m,1H),2.98-2.83(m,3H),2.63-2.56(m,4H),2.56-2.53(m,2H),2.39-2.28(m,2H),2.21-2.12(m,3H),1.90-1.69(m,4H),1.37-1.26(m,6H)。

[1642] 实施例15

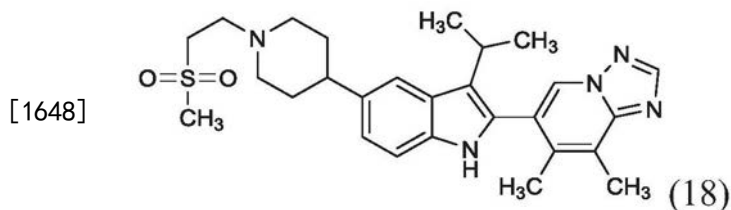
[1643] 2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺



[1645] 向反应烧瓶中添加6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶2HCl(47.66g,104mmol)、DCE(220mL)、DBU(62.4mL,414mmol)及2-溴乙酰胺(17.14g,124mmol)。将反应烧瓶封盖。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用水稀释并搅拌30分钟,随后过滤。使用乙醇重结晶固体,得到白色固体状2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(42.3g,93mmol,90%产率)。LCMS MH⁺:445。HPLC保留时间1.20min。方法QC-ACN-TFA-XB。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.97-10.86(m,1H),8.78-8.69(m,1H),8.54-8.40(m,1H),7.64-7.49(m,1H),7.30-7.21(m,2H),7.17-7.09(m,1H),7.06-6.93(m,1H),2.99-2.82(m,5H),2.62-2.54(m,4H),2.24-2.12(m,5H),1.92-1.72(m,4H),1.37-1.29(m,6H)。

[1646] 实施例18

[1647] 6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1649] 制备1:

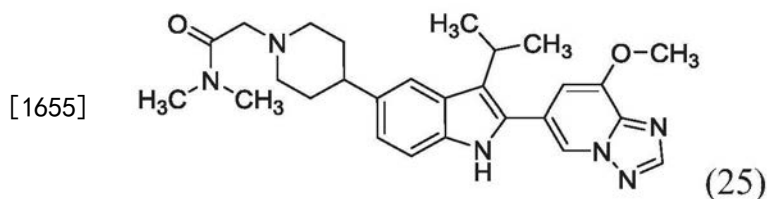
[1650] 向40ml小瓶中添加6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.800g, 2.064mmol)、DCM(5mL)及DBU(0.622mL, 4.13mmol)。物质变为溶液且添加2-溴乙酰胺(0.299g, 2.168mmol)。将反应小瓶封盖。将反应混合物在室温搅拌过夜。用水稀释反应混合物且用DCM萃取。有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于最少的DCM中并通过硅胶色谱用0-10%MeOH/DCM洗脱纯化。浓缩多个级份后, 收集白色固体状产物(0.6g)。向其中添加40mL 10%MeOH/乙酸乙酯溶液且使混悬液沸腾。滤出固体且用热MeOH/乙酸乙酯(1:10)冲洗。将滤液再次加热并封盖以重结晶。3天后, 滤出白色固体并先后用乙酸乙酯和乙醚洗涤并在真空泵上干燥过夜, 得到2-(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(480mg, 1.07mmol, 51.8%产率)。MS (M⁺) m/z: 445.3 (MH⁺)。LC保留时间0.69min。[G]。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.00-10.85 (m, 1H), 8.79-8.69 (m, 1H), 8.53-8.43 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 5H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 5H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 6H)。

[1651] 制备2:

[1652] 向反应小瓶中添加6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶2HCl(40g, 87mmol)、DCE(280mL)及DBU(45.8mL, 304mmol)。物质变为溶液并添加1-溴-2-(甲基磺酰基)乙烷(18.46g, 99mmol)。将反应混合物在室温在N₂下搅拌过夜。将样品浓缩, 用水稀释, 搅拌30分钟且随后过滤。使用EtOH重结晶固体, 得到白色固体状6-(3-异丙基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(40g, 81mmol, 93%产率)。LCMS MH⁺: 494.3。HPLC保留时间1.70min。方法QC-ACN-AA-XB。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.45-8.38 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 5H), 3.02-2.92 (m, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 6H)。

[1653] 实施例25

[1654] 2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[1656] 制备1:

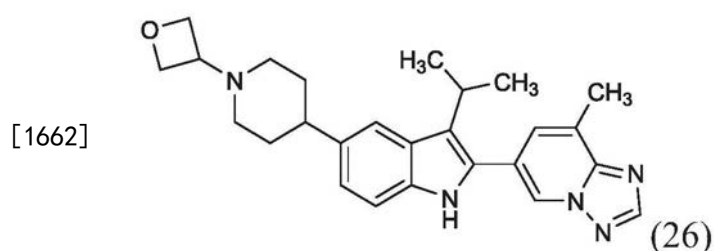
[1657] 在室温向6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.05g,0.128mmol)于THF(2mL)及DMF(1mL)溶剂混合物中的溶液中添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(0.023g,0.193mmol)及TEA(0.179mL,1.284mmol)。将反应混合物在室温搅拌24h。真空浓缩反应混合物。向固体物质中添加水(5mL)且用乙酸乙酯萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5 μm 颗粒;流动相A:10mM乙酸铵;流动相B:甲醇;梯度:经30分钟10-50%B,随后在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(14.2mg,0.03mmol,23.31%产率)。MS(M^+) m/z:475.4(MH^+)。LC保留时间1.38min。[A]。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.38(s,1H),8.83-8.75(m,2H),7.83(s,1H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.41(d,J=1.2Hz,1H),7.30(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),4.34(s,3H),3.43(d,J=5.9Hz,3H),3.34(s,4H),3.22(d,J=11.0Hz,4H),3.09(s,3H),2.79(d,J=1.7Hz,3H),2.48-2.38(m,2H),2.15(s,5H),2.08-1.95(m,4H),1.72(d,J=7.1Hz,6H)。

[1658] 制备2:

[1659] 在室温向6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶HCl(30.6g,71.8mmol)于DMF(700mL)溶剂混合物中的溶液中添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(9.62mL,93mmol)及TEA(50.1mL,359mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。原料转化为产物。然后向上述溶液中添加水(2L),用乙酸乙酯萃取上层及下层。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,得到固体,通过从乙醇中重结晶对其进行纯化,得到2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(28.3g,59.3mmol,83%产率)。LCMS MH^+ :475.2。HPLC保留时间0.66min。方法G。C:68.28%,H:7.19%,N:17.63%。

[1660] 实施例26

[1661] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1663] 向6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐(24.5g,59.8mmol)于DCM(610mL)中的溶液中添加三乙胺(24.19g,239mmol)、氧杂环丁-3-酮(17.23g,239mmol)、乙酸(7.18g,120mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(50.7g,239mmol)。将溶液在室温搅拌。5min后,LCMS显示20%转化;过夜后,HPLC显示无原料。真空除去溶剂。将残余物溶解于500mL乙酸乙酯中且用饱和 NaHCO_3 溶液(4×300mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过从EtOH/水(20/80)的混合物中重结晶纯化残余物,干燥,得到白色固体状6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,

2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(24.6g,57.0mmol,95%产率)。LCMS MH^+ = 430.1。保留时间 = 0.63min。柱:BEH C18 2.1×50mm 1.7 μ m。小瓶:3:1。HPLC保留时间7.86min。Waters XSelect CSH C18 2.5 μ m 4.6 μ m×7.5mm。溶剂A:H₂O w/0.1%TFA。溶剂B:ACN w/0.1%TFA。梯度组成开始%B 10%16min 45%B20min 90%24min 90%25min 10%停止时间25min。流速:1.5mL/min。¹H NMR (500MHz,DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s,1H),8.75 (s,1H),8.51 (s,1H),7.56 (d,J=16.5Hz,2H),7.30 (d,J=8.4Hz,1H),7.03 (d,J=8.3Hz,1H),4.64-4.33 (m,4H),4.72-4.27 (m,4H),3.65 (br.s.,2H),3.47-3.12 (m,2H),2.79 (d,J=10.4Hz,2H),2.61 (s,3H),1.99-1.59 (m,7H),1.41 (d,J=6.8Hz,6H)。

[1664] 实施例26的替代制备:

[1665] 向6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐(24.5g,59.8mmol)于DCM(610ml)中的溶液中添加三乙胺(24.19g,239mmol)、氧杂环丁-3-酮(17.23g,239mmol)、乙酸(7.18g,120mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(50.7g,239mmol)。将溶液在室温搅拌,反应在5min后进展20%。反应过夜完成。减压除去溶剂。将残余物溶解于500mL乙酸乙酯中且用饱和NaHCO₃溶液(300mL×4)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到粗产物。在下述处理中纯化粗物质以除去Pd并从EtOH/水(20/80)的混合物中重结晶并干燥,得到固体状6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(24.6g,57.0mmol,95%产率)。LCMS MH^+ :430.1。HPLC保留时间0.63min。方法G。¹H NMR (400MHz,DMSO-*d*₆) δ 11.18-11.05 (m,1H),8.88-8.76 (m,1H),8.58-8.47 (m,1H),7.64-7.54 (m,2H),7.34-7.26 (m,1H),7.09-6.96 (m,1H),4.61-4.53 (m,2H),4.51-4.42 (m,2H),3.48-3.37 (m,1H),3.31-3.20 (m,1H),2.86-2.78 (m,2H),2.68-2.63 (m,3H),2.63-2.55 (m,1H),1.96-1.68 (m,6H),1.49-1.38 (m,6H)。

[1666] Pd除去程序:使用以下步骤处理样品以除去Pd:1.将粗样品溶解于500mL THF中且用SiliaMetS@DMT(40g,来自SiliCycle)处理。将溶液在室温在N₂下搅拌过夜。2.过滤后,除去溶剂且将残余物溶解于AcOEt中且用盐水洗涤并干燥。3.浓缩后,使残余物从EtOH-水(20/80)中重结晶,得到产物。

[1667] 以下实施例根据实施例26的一般程序制备。

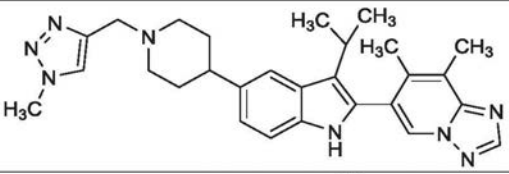
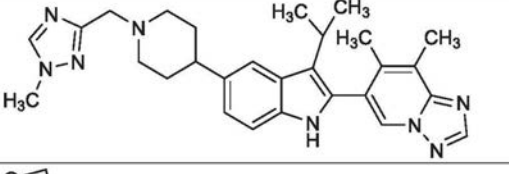
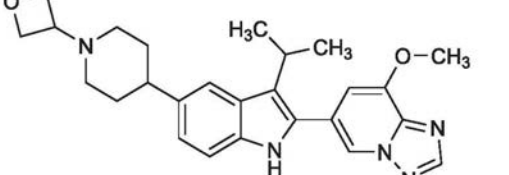
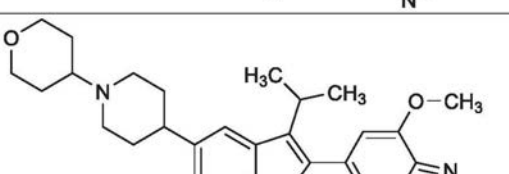
[1668] 表5

实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	方法
27		416.4	2.39	方法 F
28		416	1.43	QC- ACN- AA- XB
29		430.1	1.7	QC- ACN- AA- XB
30		454.2	1.29	QC- ACN- TFA- XB
31		455.3	1.54	QC- ACN- AA- XB
32		455.2	1.22	QC- ACN- TFA- XB
33		455.4	1.11	QC- ACN- TFA- XB
34		455.9	1.13	QC- ACN- AA- XB

[1669]

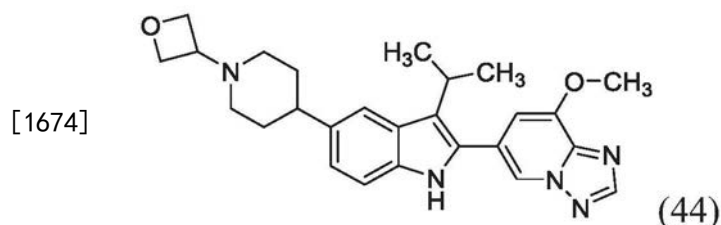
[1670]

实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	方法
35		458.4	1.33	QC- ACN- AA- XB
36		459.3	1.37	方法 A
37		506.3	1.43	QC- ACN- AA- XB
38		444.3	1.24	QC- ACN- TFA- XB
39		469.2	1.46	QC- ACN- AA- XB
40		471.9	1.47	QC- ACN- AA- XB
41		473.4	1.41	QC- ACN- AA- XB

实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	方法
42		483	1.52	QC- ACN- AA- XB
43		483	1.68	QC- ACN- AA- XB
44		446.2	1.91	方法 E
45		474.4	1.31	方法 E

[1672] 实施例44

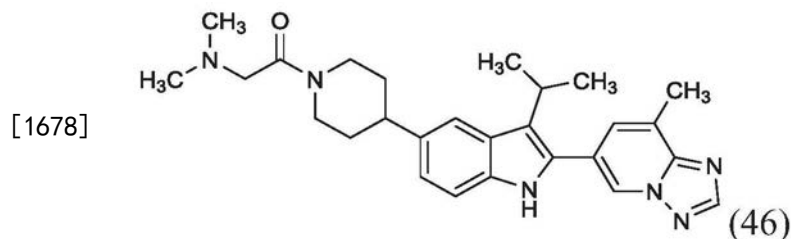
[1673] 6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1675] 向6-(3-异丙基-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶二盐酸盐(39.7g,86mmol)于DCM(859ml)中的溶液中添加三乙胺(34.8g,343mmol)、氧杂环丁-3-酮(24.75g,343mmol)、乙酸(10.31g,172mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(72.8g,343mmol)。将溶液在室温搅拌。9h后,不再检测到原料。通过旋转蒸发器除去溶剂。将残余物溶解于1500mL乙酸乙酯中且用饱和NaHCO₃溶液(500mL×4)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到残余物。通过从EtOH/水(60/40)的混合物中重结晶两次纯化残余物,干燥,得到白色固体状6-(3-异丙基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(32.3g,72.2mmol,84%产率)。LCMS MH⁺:446.1。HPLC保留时间0.63min。方法G。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.42-8.31(m,2H),8.20-8.10(m,1H),7.77-7.67(m,1H),7.44-7.36(m,1H),7.31-7.26(m,1H),7.21-7.12(m,1H),6.95-6.85(m,1H),4.80-4.63(m,4H),4.12-4.03(m,3H),3.62-3.51(m,1H),3.42-3.25(m,1H),3.02-2.87(m,2H),2.73-2.58(m,1H),2.10-1.85(m,6H),1.55-1.44(m,6H)。

[1676] 实施例46

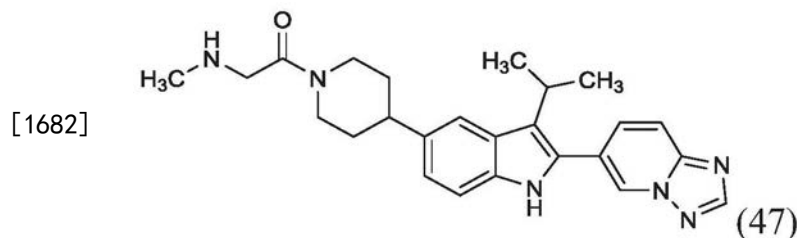
[1677] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



[1679] 向6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (75mg, 0.201mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液中添加TEA (0.140mL, 1.004mmol)、2-(二甲基氨基)乙酸 (20.71mg, 0.201mmol) 及HATU (76mg, 0.201mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。反应物质用甲醇 (2mL) 稀释并通过注射器垫以滤除无机物且随后通过反相制备型色谱纯化。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×150mm, 5μm颗粒; 流动相A: 10mM乙酸铵; 流动相B: 乙腈; 梯度: 经30分钟20-60%B, 随后在100%B保持5分钟; 流速: 15mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥。产物的产率为11.7mg且其通过LCMS分析评估的纯度为96%。两种分析型LC/MS注射用于确定最终纯度。注射1条件: 柱: Ascentis Express C18 (50×2.1) mm, 2.7μm; 流动相A: 5:95乙腈: 水+10mM NH₄OAc; 流动相B: 95:5乙腈: 水+10mM NH₄OAc; 温度: 50℃; 梯度: 经3分钟0-100%B; 流速: 1.1mL/min。注射2条件: 柱: Ascentis Express C18 (50×2.1) mm, 2.7μm; 流动相A: 5:95乙腈: 水+0.1% TFA; 流动相B: 95:5乙腈: 水+0.1% TFA; 温度: 50℃; 梯度: 经3分钟0-100%B; 流速: 1.1mL/min。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (d, J=6.00Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.80Hz, 6H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.62-2.71 (m, 4H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.60 (d, J=11.20Hz, 1H), 7.04 (dd, J=1.20, 8.40Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)。分子式C₂₆H₃₂N₆O的LCMS为444.264; 实测值445 (M⁺)。Waters XBridge C18, 19×150mm, 5μm; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5μm; 流动相A: 5:95乙腈: 水+10mM NH₄OAc; 流动相B: 95:5乙腈: 水+10mM NH₄OAc; 梯度: 经25分钟10-50%B, 然后在50%B保持10分钟并在100%B保持5分钟; 流速: 15mL/min; Rt min: 1.91; 波长: 220nm。

[1680] 实施例47

[1681] 1-(4-(2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮

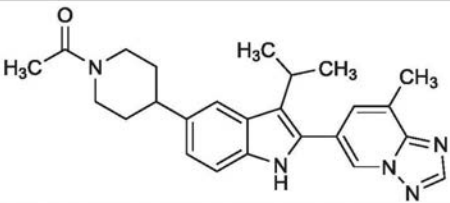
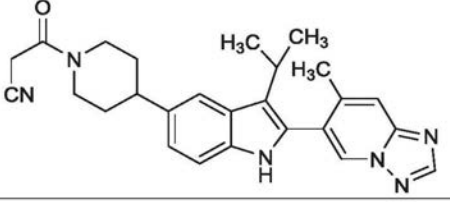
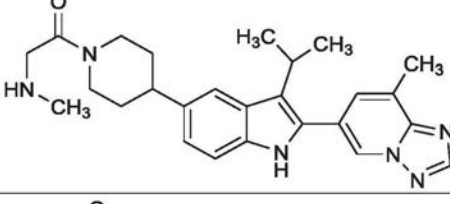
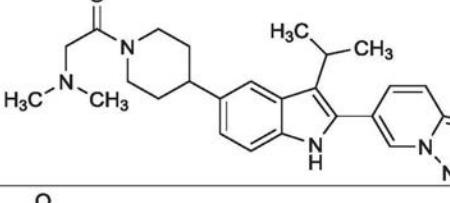
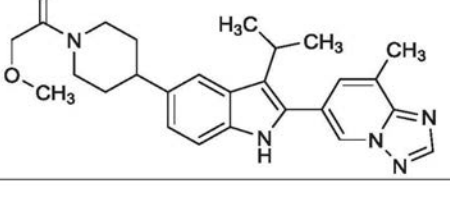


[1683] 向1打兰小瓶中添加6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑

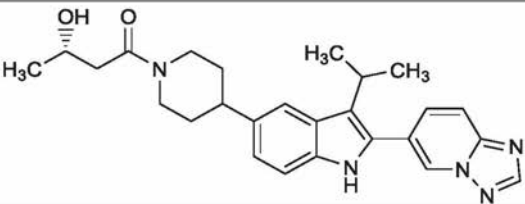
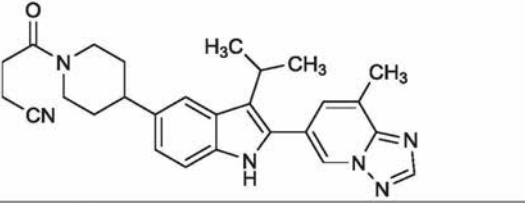
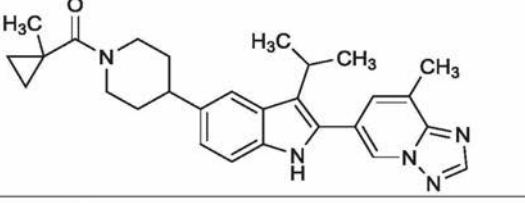
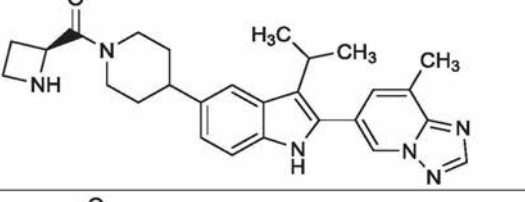
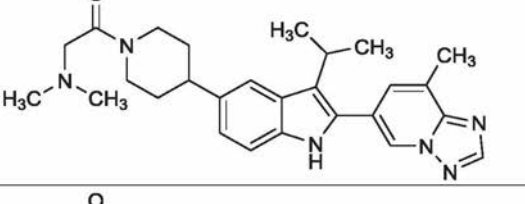
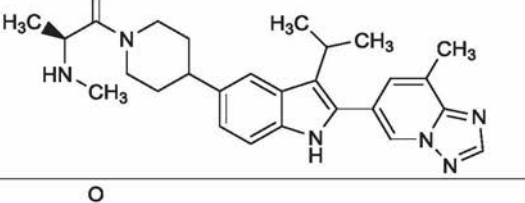
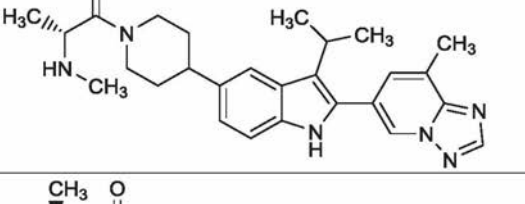
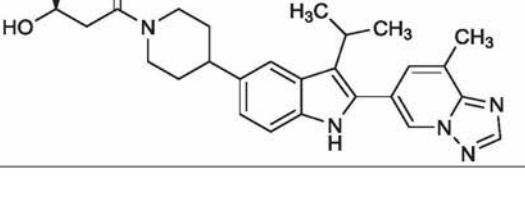
并[1,5-a]吡啶(0.035g,0.091mmol)、CH₃CN、TEA(0.038mL,0.273mmol)及HATU(0.036g,0.091mmol)。物质变为溶液并添加2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙酸(0.034g,0.182mmol)。将反应小瓶封盖并在室温搅拌过夜。18h后,LC-MS显示已形成产物。样品用乙酸乙酯稀释且用水洗涤。合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向其中添加1mL DCM及1mL 4M HCl于二噁烷中的溶液。将反应混合物在室温搅拌30分钟,浓缩,用溶剂B(90:10:0.1 CH₃CN:水:TFA)稀释,过滤并通过制备型反相色谱纯化。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:经20分钟10-50%B,随后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥。产物的产率为7.4mg且其通过LCMS分析评估的纯度为96%。两种分析型LC/MS注射用于确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersAcquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV 220nm。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV 220nm。在氘化DMSO中获得质子NMR。LC-MS:M+1=431。Rt=1.127min。[D1]。在氘化DMSO中获得质子NMR。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.19(s,1H),8.97(s,1H),8.58(s,1H),7.98(d,J=9.2Hz,1H),7.79(d,J=10.4Hz,1H),7.56(s,1H),7.33(d,J=8.3Hz,1H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),4.55(d,J=13.0Hz,1H),3.88(d,J=13.2Hz,1H),3.58(s,1H),3.33-3.21(m,1H),3.16-3.06(m,1H),2.88(d,J=7.5Hz,2H),2.77-2.63(m,2H),2.38(s,5H),1.73-1.59(m,2H),1.43(d,J=7.0Hz,6H)。

[1684] 以下实施例根据实施例46或47所公开的一般方法制备。

[1685] 表6

实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	方法
48		415.9	1.62	QC- ACN- AA- XB
49		441.3	1.46	QC- ACN- TFA- XB
50		445.3	1.47	方法 A
51		445.1	1.21	QC- ACN- AA- XB
52		446.4	1.57	方法 E

[1686]

53		446.2	1.70	方法 E
54		455.3	1.74	QC- ACN- AA- XB
55		456.4	1.85	方法 E
56		457.4	1.27	方法 F
57		459.5	1.16	QC- ACN- TFA- XB
58		459.4	1.29	方法 F
59		459.4	1.29	方法 F
60		460.3	1.79	A

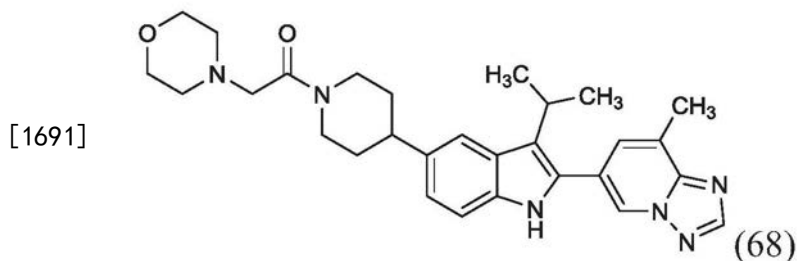
[1687]

[1688]

61		460.4	1.66	方法 F
62		461.3	1.43	方法 E
63		462.3	1.52	方法 E
64		472.4	1.56	方法 E
65		472.4	2.12	方法 E
66		473	1.65	QC- ACN- AA- XB
67		475.3	1.50	方法 E

[1689] 实施例68

[1690] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮



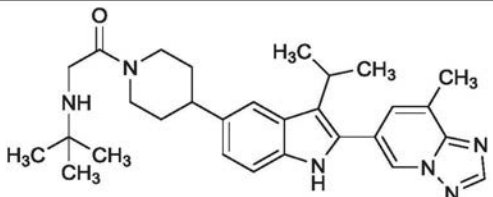
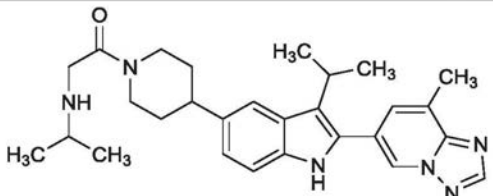
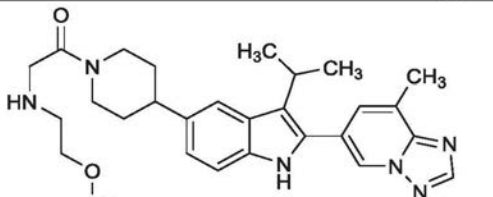
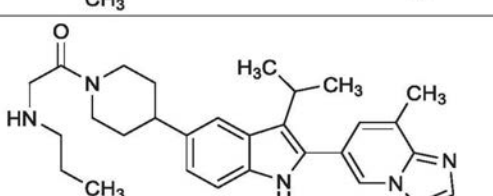
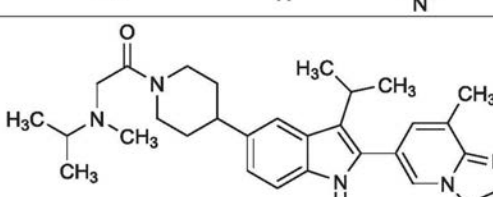
[1692] 将6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶盐酸盐(0.250g, 0.610mmol)溶解于NMP(5mL)中。依序添加Et₃N(0.255mL, 1.829mmol)及2-氯乙酰氯(0.073mL, 0.915mmol)。通过LCMS监测反应。搅拌1.5小时后,反应混合物用NMP稀释并以溶液形式用于下一步。

[1693] 将2-氯-1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮(0.035g, 0.078mmol)溶解于NMP(1mL)中。依序添加DBU(0.059mL, 0.389mmol)及吗啉(0.020mL, 0.233mmol)。通过LCMS监测反应。将反应混合物搅拌过夜。反应混合物用溶剂(90:10ACN:水, 0.1%TFA)稀释并经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:经30分钟10-50%B,随后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥。

[1694] 产物的产率为37.9mg且其通过LCMS分析评估的纯度为100%。两种分析型LC/MS注射用于确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV 220nm。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV 220nm。LC-MS:M+1=501。R_t=1.157min。[D1]。在氘化DMSO中获得质子NMR。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=11.12(s, 1H), 8.79(d, J=0.8Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 7.59(d, J=6.4Hz, 2H), 7.29(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 4.88-4.82(m, 2H), 4.52-4.48(m, 1H), 4.28-4.22(m, 2H), 4.09-4.04(m, 1H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.19-3.02(m, 6H), 2.85-2.76(m, 1H), 2.68-2.59(m, 2H), 2.58(s, 3H), 1.88-1.80(m, 2H), 1.69-1.50(m, 2H), 1.43(d, J=7.2Hz, 6H)。

[1695] 以下实施例根据实施例68所公开的一般方法制备。

[1696] 表7

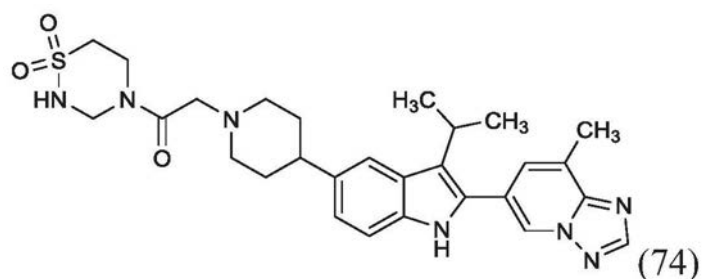
实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	方法
69		487.4	1.28	方法 F
70		473.4	1.35	方法 E
71		489.4	1.40	方法 E
72		473.4	1.39	方法 E
73		487.4	1.25	方法 F

[1697]

[1698] 实施例74

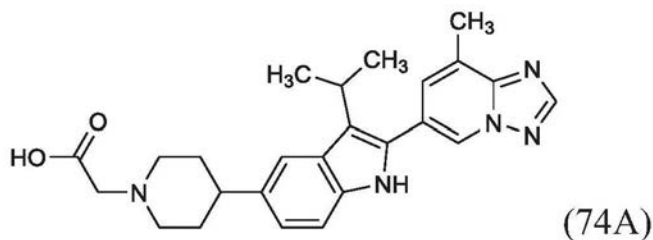
[1699] 1-(1,1-二氧化-1,2,4-噻二嗪烷-4-基)-2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1700]



[1701] 中间体74A:2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸

[1702]



[1703] 在玻璃小瓶中将6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.580g, 1.233mmol)溶解于CH₂Cl₂(8.22mL)及N,N-二异丙基乙胺(1.074mL, 6.16mmol)中。向小瓶中添加2-溴乙酸甲酯(0.141mL, 1.479mmol), 得到澄清亮黄色溶液。将反应混合物在室温搅拌1.5h。在氮气气流下从反应混合物中蒸发过量的溶剂。通过硅胶色谱使用己烷及乙酸乙酯作为洗脱剂(0%-100%乙酸乙酯梯度)纯化物质。合并产物级份并蒸发至干。将物质溶解于2mL THF及2mL MeOH中且用2mL 4M NaOH处理。然后添加1mL水且将混合物在45℃搅拌过夜。混合物用水稀释且用1N HCl酸化至pH=5。添加乙酸乙酯并分离各层。将合并的有机物洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酸。

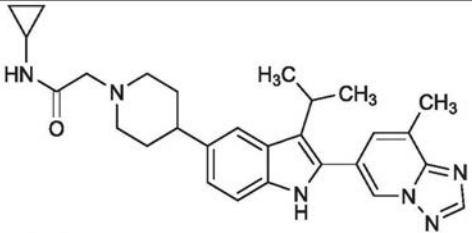
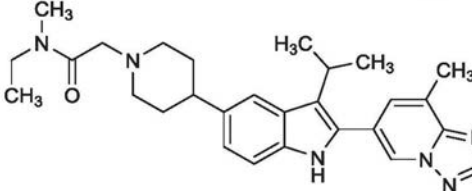
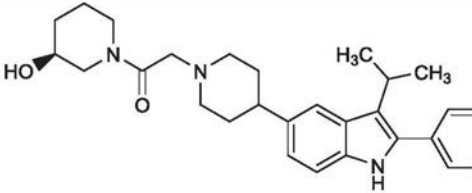
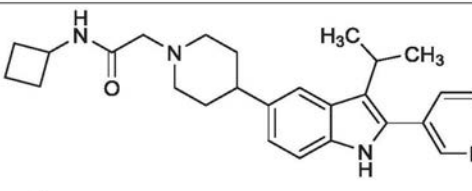
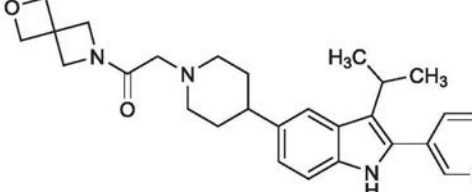
[1704] 实施例74:

[1705] 向2打兰小瓶中添加2-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酸(0.025g, 0.058mmol)、CH₃CN及TEA(0.024mL, 0.174mmol)。样品变为溶液并添加HATU(0.033g, 0.087mmol)。将反应小瓶封盖并在室温搅拌过夜。样品用溶剂(90:10:0.1 CH₃CN:水:TFA)稀释, 过滤且随后通过制备型反相HPLC纯化。

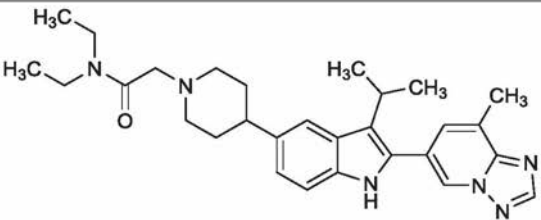
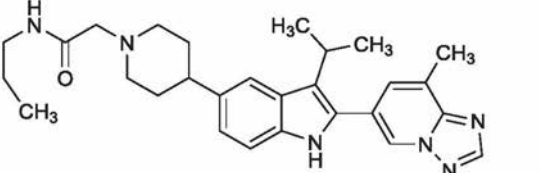
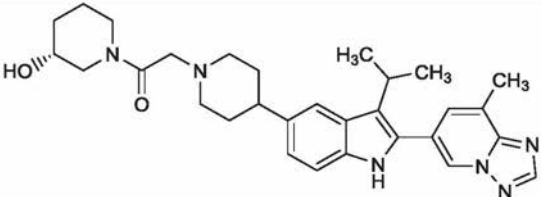
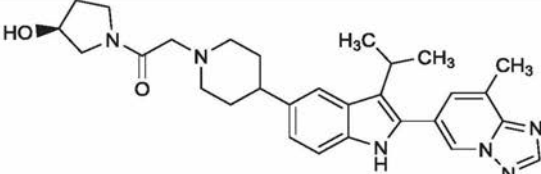
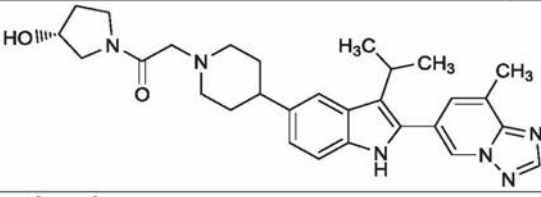
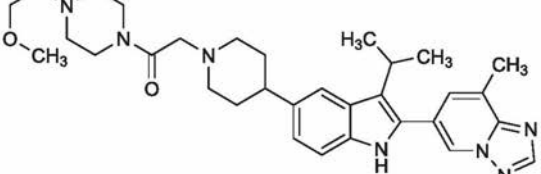
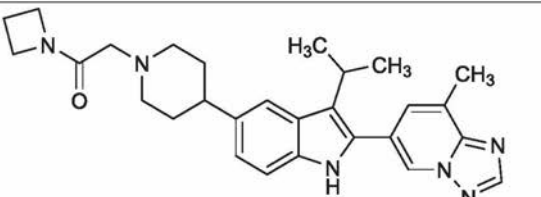
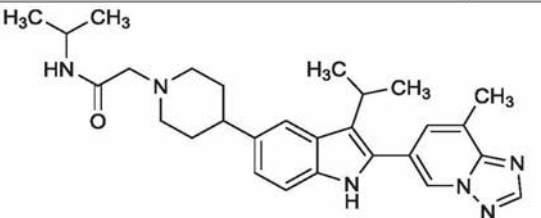
[1706] 经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质: 柱: XBridge Phenyl, 19×200mm, 5μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 经20分钟20-60%B, 随后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥。产物的产率为0.8mg且其通过LCMS分析评估的纯度为99%。两种分析型LC/MS注射用于确定最终纯度。注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 温度: 50℃; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV 220nm。注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 温度: 50℃; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV 220nm。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1707] 以下实施例根据实施例74所述的一般方法制备。

[1708] 表8

实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	方法
75		471.4	1.72	方法 E
76		473.4	1.56	方法 E
77		515.4	1.40	方法 E
78		485.4	1.25	方法 F
79		513.4	1.08	方法 F

[1709]

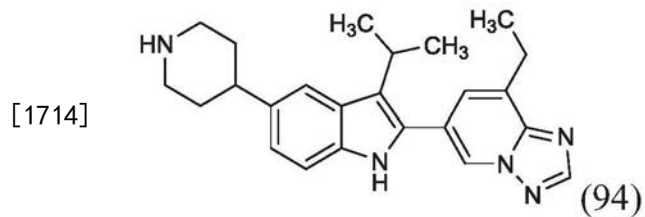
80		487.4	1.29	方法 F
81		473.4	1.83	方法 E
82		515.4	1.10	方法 F
83		501.4	1.06	方法 F
84		501.4	1.05	方法 F
85		558.5	0.96	方法 F
86		471.4	1.13	方法 F
87		473.4	1.23	方法 F

[1710]

[1711]	88		501.4	1.11	方法 F
	89		499.4	1.3	方法 F
	90		485.4	1.59	方法 E
	91		549.4	1.52	方法 E
	92		501.4	1.66	方法 E
	93		485.4	1.58	方法 E

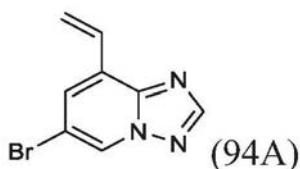
[1712] 实施例94

[1713] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1715] 中间体94A:6-溴-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

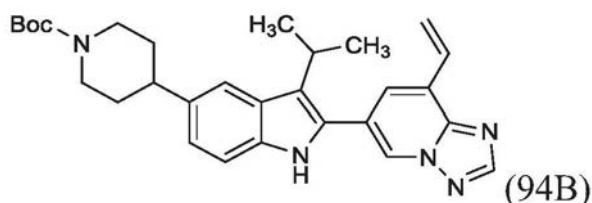
[1716]



[1717] 向6-溴-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(100mg, 0.309mmol)于EtOH(20mL)中的搅拌溶液中添加乙烯基硼酸频哪醇酯(62.0mg, 0.463mmol)。使用N₂将混合物脱气10min。然后添加PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(12.61mg, 0.015mmol)及Et₃N(0.129mL, 0.926mmol)且将反应混合物加热至80℃并保持16h。反应混合物经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤并浓缩有机层,得到6-溴-8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(70mg, 95%)。LC保留时间1.0.4min。[K]。MS (E-) m/z: 226 (M+H)。

[1718] 中间体94B: 4-(3-异丙基-2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

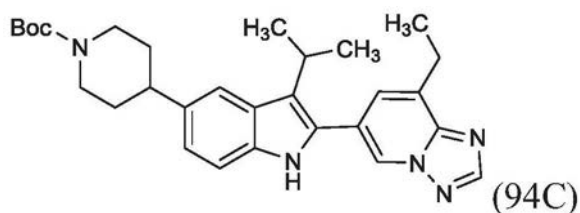
[1719]



[1720] 向4-(3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.640mmol)及6-溴-8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(215mg, 0.961mmol)于二噁烷(15mL)及水(2mL)中的搅拌溶液中添加磷酸钾(408mg, 1.921mmol)。混合物用N₂脱气10min。然后添加PdCl₂(dppf)(46.9mg, 0.064mmol),将混合物脱气10min。将反应混合物加热至80℃并保持16h。反应物质经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤并浓缩,得到4-(3-异丙基-2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。通过硅胶色谱纯化粗物质,得到白色固体状4-(3-异丙基-2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg, 74%)。LC保留时间1.74min。[K]。MS (E-) m/z: 486 (M+H)。

[1721] 中间体94C: 4-(2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1722]



[1723] 4-(3-异丙基-2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg, 0.371mmol)于乙酸乙酯(15mL)中的溶液用氮气(N₂)冲洗。添加碳载钯(39.4mg, 0.371mmol)且混合物用N₂冲洗三次。经由气囊向混合物中引入氢气(H₂)。将反应混合物在室温搅拌5h。混悬液经由硅藻土过滤,收集滤液并浓缩,得到粗化合物。通过硅胶色谱纯化粗品。化合物用15%乙酸乙酯于己烷中的溶液洗脱,收集多个级份并浓缩,得到白色固体4-(2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-

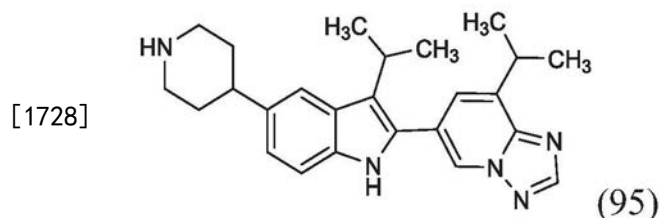
基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,83%产率)。LCMS保留时间1.70min。[K]。MS(E⁻)m/z:488(M+H)。

[1724] 实施例94:

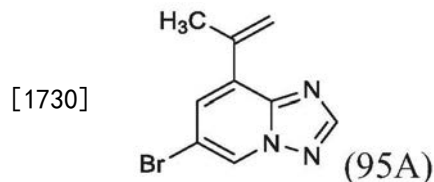
[1725] 在环境温度向4-(2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.287mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加二噁烷中的4M HCl(3.05μl,0.100mmol)。将混合物在相同温度搅拌1h。浓缩溶液,得到粗产物。通过制备型LCMS用以下条件纯化粗物质:Waters XBridge C18,19×150mm,5μm;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5μm;流动相A:5:95甲醇:水+10mM NH₄OAc;流动相B:95:5甲醇:水+10mM NH₄OAc;梯度:经25分钟15-65%B,然后在65%B保持10分钟并在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。合并含有产物的级份并使用Genevac离心蒸发器干燥,得到白色固体状8-乙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5.4mg,8.5%)。LC保留时间=1.38min。[E]。MS(E⁻)m/z:388(M+H)。

[1726] 实施例95

[1727] 8-异丙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

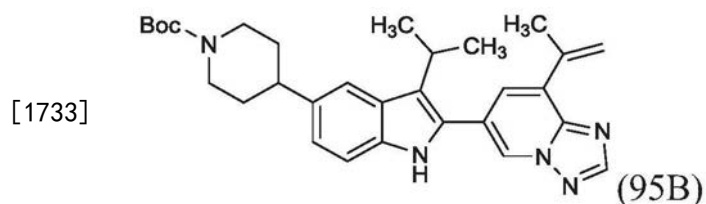


[1729] 中间体95A:6-溴-8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



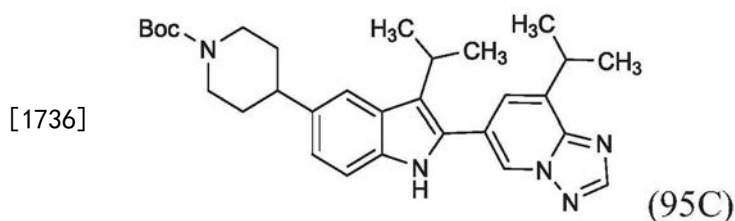
[1731] 向6-溴-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(300mg,0.926mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(202mg,1.204mmol)于二噁烷(10mL)及水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加磷酸钾(590mg,2.78mmol)。反应混合物用N₂脱气10min。然后添加PdCl₂(dppf)(67.8mg,0.093mmol)且将反应混合物脱气10min。将反应混合物加热至80℃并保持16h。反应物质经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤并浓缩。通过硅胶色谱使用60% EtOAc-己烷纯化粗物质,得到灰白色固体状6-溴-8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(200mg,0.840mmol,91%产率)。LC保留时间1.19min。[K]。MS(E⁻)m/z:240(M+H)。

[1732] 中间体95B:4-(3-异丙基-2-(8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1734] 向4-(3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.640mmol)、6-溴-8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(229mg,0.961mmol)于二噁烷(15mL)及水(2mL)中的搅拌溶液中添加磷酸钾(408mg,1.921mmol),用N₂脱气10min,随后添加PdCl₂(dppf)(46.9mg,0.064mmol)。将反应混合物加热至100℃并保持16h。经由硅藻土床过滤反应物质,用EtOAc洗涤并浓缩,得到粗物质。通过硅胶色谱纯化该物质,得到4-(3-异丙基-2-(8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,81%产率)。LC保留时间1.87min。[K]。MS(E⁻)m/z:500(M+H)。

[1735] 中间体95C:4-(3-异丙基-2-(8-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1737] 4-(3-异丙基-2-(8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.360mmol)于乙酸乙酯(15mL)中的溶液用氮气(N₂)冲洗。然后添加碳载钯(38.3mg,0.360mmol)且混合物用N₂冲洗三次。经由气囊向混合物中引入氢气(H₂)。将反应混合物在室温搅拌5h。经由硅藻土过滤混悬液且收集滤液并浓缩,得到粗化合物。通过硅胶色谱纯化粗物质且化合物用己烷中的15%乙酸乙酯洗脱。收集多个级份并浓缩,得到4-(3-异丙基-2-(8-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,89%产率)。LCMS保留时间1.81min。[K]。MS(E⁻)m/z:502(M+H)。

[1738] 实施例95:

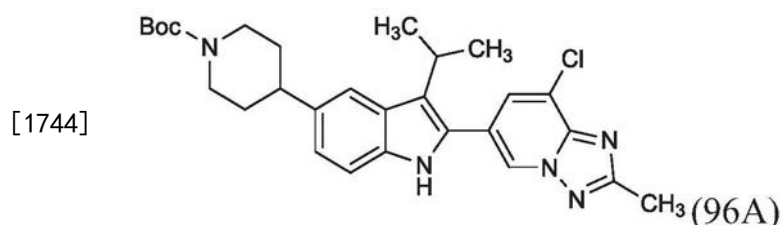
[1739] 在环境温度向4-(3-异丙基-2-(8-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.279mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加二噁烷中的4M HCl(5mL)。将混合物在相同温度搅拌1h。浓缩溶液,得到粗产物。通过制备型LCMS用以下条件纯化粗样品:Waters XBridge C18,19×150mm,5μm;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5μm;流动相A:5:95甲醇:水+10mM NH₄OAc;流动相B:95:5甲醇:水+10mM NH₄OAc;梯度:经25分钟15-65%B,然后在65%B保持10分钟并在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。合并含有产物的级份并使用Genevac离心蒸发器干燥,得到白色固体状8-异丙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.5mg,1.3%)。LC保留时间=1.49min。[E]。MS(E⁻)m/z:402(M+H)。

[1740] 实施例96

[1741] 8-氯-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1743] 中间体96A:4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



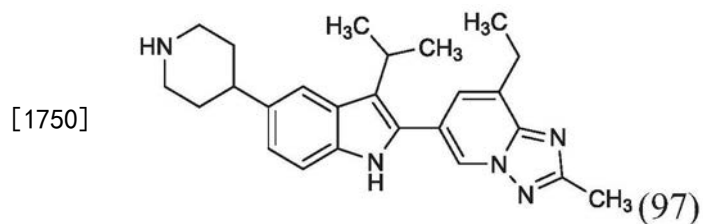
[1745] 4-(3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g,4.27mmol)、6-溴-8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.158g,4.70mmol)及磷酸钾(2.231g,12.81mmol)于二噁烷(60mL)及水(4mL)中的溶液用 N_2 脱气10min。然后添加 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(0.174g,0.213mmol)且将混合物脱气5min。将所得反应混合物在90℃加热12h。浓缩反应混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯中且用水洗涤溶液。收集有机层,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗化合物。将残余物吸收于DCM(1mL)中且用石油醚(3×10mL)重结晶。过滤形成的褐色固体并干燥,得到浅黄色固体状4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,2.76mmol,64.5%)。LCMS保留时间3.74min。[D]。MS(E^+) m/z :508.3(M+H)。

[1746] 实施例96:

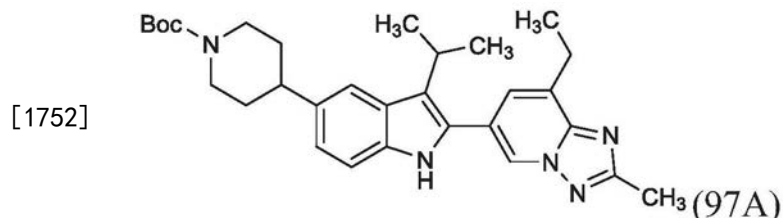
[1747] 在室温向4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.492mmol)于 CH_2Cl_2 (2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.2mL)。将反应混合物在相同温度搅拌2h。浓缩反应物质,得到粗化合物。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5 μ m颗粒;流动相A:0.1%三氟乙酸;流动相B:乙腈;梯度:经25分钟10-35%B,随后在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到青白色固体状8-氯-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.200g,99%产率)。LC保留时间=2.31min。[E]。MS(E^+) m/z :409.4(M+H)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.52(m,7H)1.80-1.96(m,3H)2.07(s,1H)2.28-2.40(m,1H)2.61-2.72(m,1H)2.88-3.04(m,2H)3.17(d,J=5.02Hz,2H)3.21-3.28(m,2H)4.10(q,J=5.02Hz,1H)7.02(dd,J=8.53,1.51Hz,1H)7.35(d,J=8.03Hz,1H)7.57(s,1H),8.02(d,J=1.51Hz,1H)8.77-8.94(m,1H)11.24(s,1H)。

[1748] 实施例97

[1749] 8-乙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1751] 中间体97A: 4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



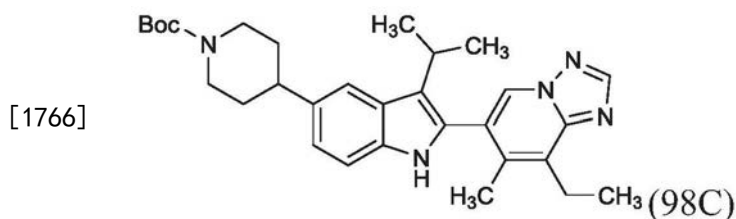
[1753] 4-(2-(8-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.1mg, 0.197 μ mol)、乙基硼酸 (0.015mg, 0.197 μ mol) 及磷酸氢二钾 (0.086mg, 0.492 μ mol) 于甲苯 (2mL) 及水 (0.5mL) 中的溶液用 N_2 脱气10min。然后添加Pd(OAc)₂ (4.42 μ g, 0.020 μ mol) 及三环己基膦 (2.76 μ g, 0.0098 μ mol) 且将反应混合物脱气5min。将反应混合物在100℃加热12h。浓缩反应混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯中且用水洗涤溶液。收集有机层, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到浅黄色固体状4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80mg, 1.59mmol, 81%)。LCMS保留时间3.93min。[D]。MS(E⁻) m/z: 502.3 (M+H)。

[1754] 实施例97:

[1755] 向4-(2-(8-乙基-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.08g, 0.159mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中滴加二噁烷中的4M HCl (0.399mL, 1.595mmol)。将反应混合物在25℃搅拌1h。浓缩反应物质, 得到粗化合物。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×150mm, 5 μ m颗粒; 流动相A: 10mM乙酸铵; 流动相B: 乙腈; 梯度: 经25分钟8-38%B, 随后在100%B保持5分钟; 流速: 15mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥, 得到青白色固体状8-乙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.0013g, 2%产率)。LC保留时间=1.369min。[D1]。MS(E⁻) m/z: 402 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.54 (d, J=18.6Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.19-3.16 (m, 5H), (3.08-2.95 (m, 8H), 2.08 (s, 1H), 1.99 (d, J=13.2Hz, 6H), 1.87 (d, J=12.2Hz, 7H), 1.45 (d, J=7.1Hz, 9H), 1.40-1.34 (m, 3H)。

[1756] 实施例98

[1757] 4-(2-(8-乙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1767] 4-(3-异丙基-2-(7-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.35g,0.700mmol)于甲醇(10mL)中的溶液用氮气(N₂)冲洗。然后添加Pd/C(0.019g,0.018mmol)且混合物用N₂冲洗三次。经由气囊向混合物中引入氢气(H₂)。将反应混合物在室温搅拌5h。经由硅藻土床过滤混悬液,收集滤液并浓缩,得到白色固体状4-(2-(8-乙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.498mmol,72%)。LCMS保留时间4.45min。[H]。MS(E⁻)m/z: 502.3 (M+H)。

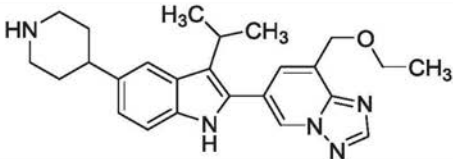
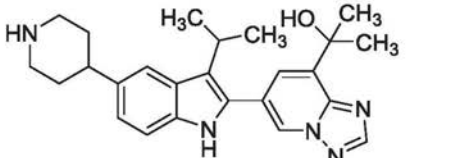
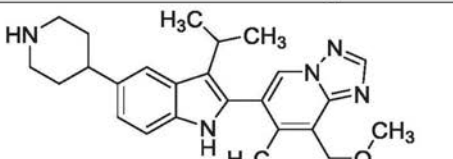
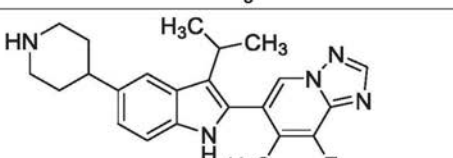
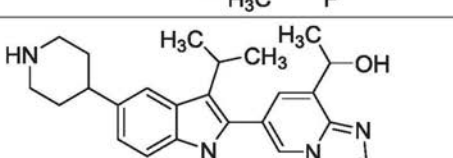
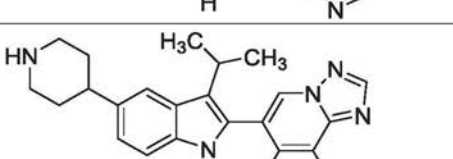
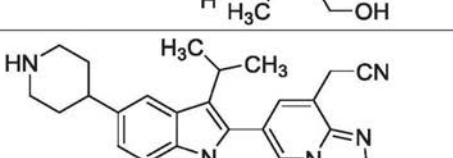
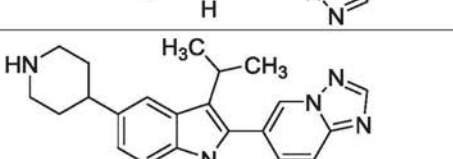
[1768] 实施例98:

[1769] 向4-(2-(8-乙基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.25g,0.498mmol)于DCM(2mL)中的溶液中滴加二噁烷中的4M HCl(0.249mL,0.997mmol)。将反应混合物在25℃搅拌1h。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5μm颗粒;流动相A:10mM乙酸铵;流动相B:甲醇;梯度:经20分钟20-60%B,随后在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到青白色固体状8-乙基-6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(180mg,90%)。LCMS保留时间1.368min。[E]。MS(E⁻)m/z:402.2 (M+H)。

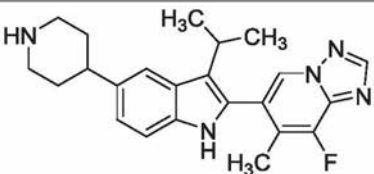
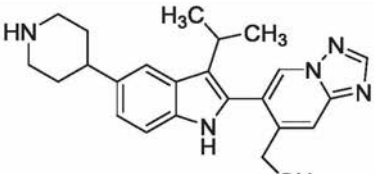
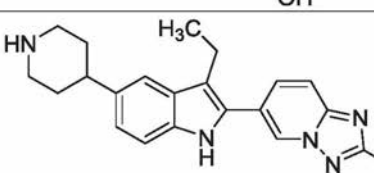
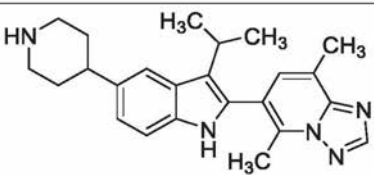
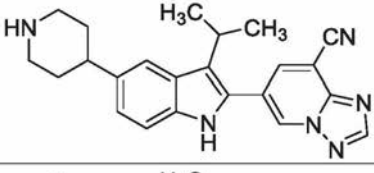
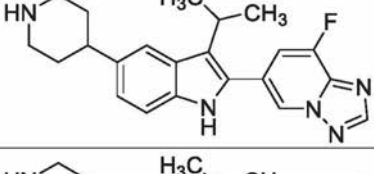
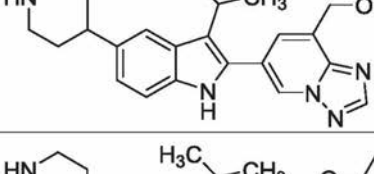
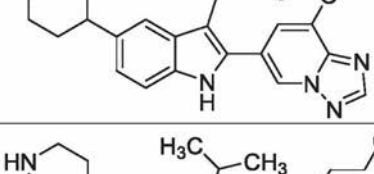
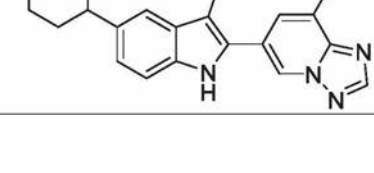
[1770] 以下实施例根据实施例1及2所公开的一般程序制备。

[1771] 表9

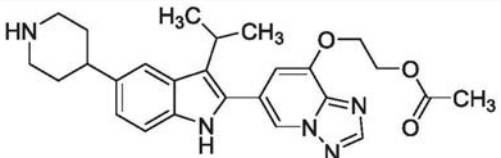
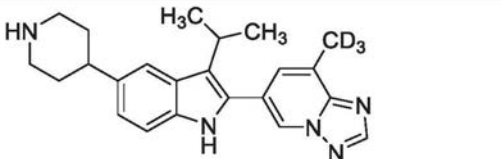
[1772]

实施例 编号	片段 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
99	F-17		418.2	1.33	QC- ACN- AA- XB
100	F-10		417.9	1.18	QC- ACN- AA- XB
101	F-12		418.0	0.65	A1
102	F-14		392.0	1.2	QC- ACN- AA- XB
103	F-9		403.9	1.14	QC- ACN- TFA- XB
104	F-11		404.2	0.99	QC- ACN- AA- XB
105	F-13		399.1	1.21	QC- ACN- AA- XB
106	F-14		392.0	1.2	QC- ACN- TFA- XB

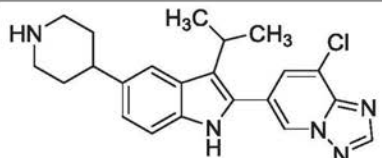
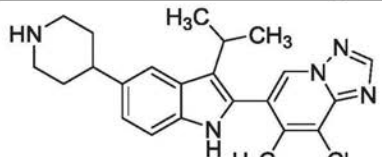
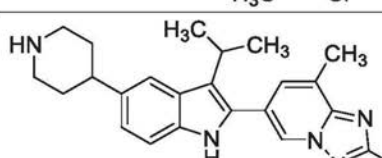
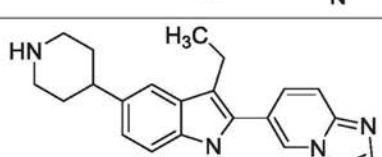
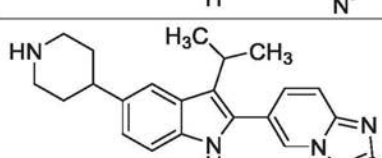
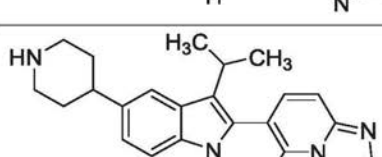
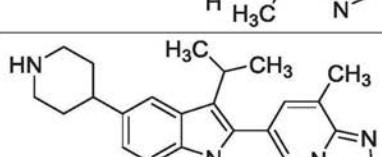
[1773]

107	F-14		392.0	1.42	QC- ACN- AA- XB
108	F-8		389.9	0.88	QC- ACN- AA- XB
109	F-58		361.3	0.71	QC- ACN- AA- XB
110	F-18		388.2	1.25	QC- ACN- TFA- XB
111	F-19		385.2	1.19	QC- ACN- TFA- XB
112	F-20		378.0	1.148	QC- ACN- AA- XB
113	F-8		390.2	0.61	A1
114	F-16		420.2	0.61	A1
115	F-7		---	0.63	A1

[1774]

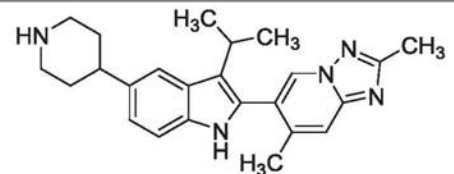
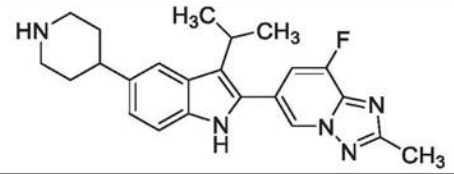
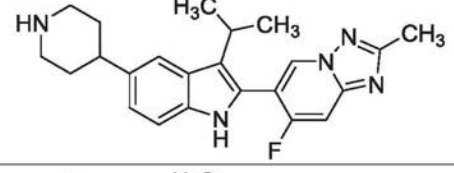
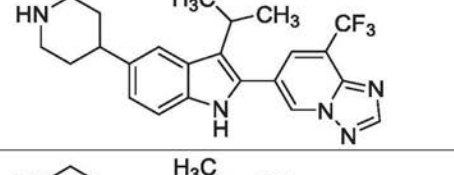
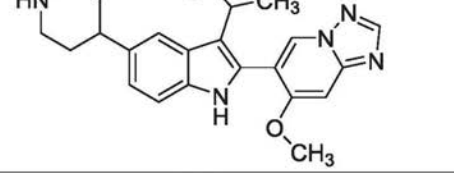
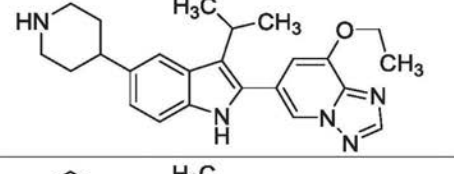
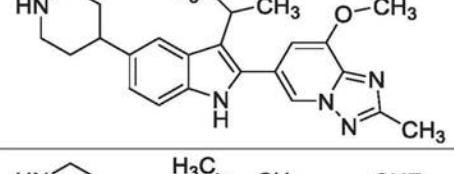
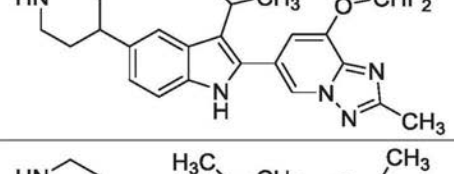
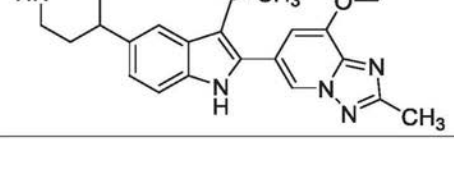
116	F-16		462.2	0.67	A1
117	F-59		377.2	0.66	TS1

[1775] 表10

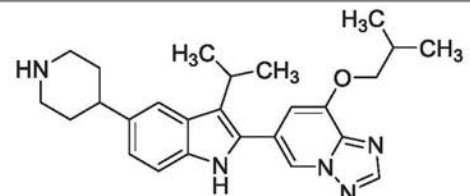
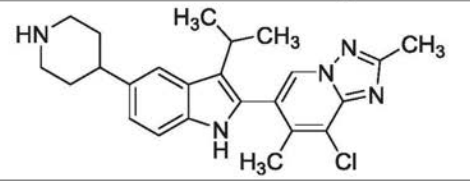
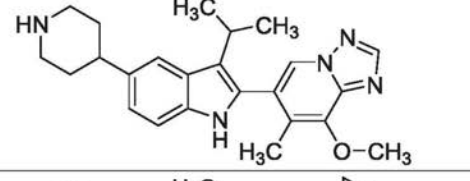
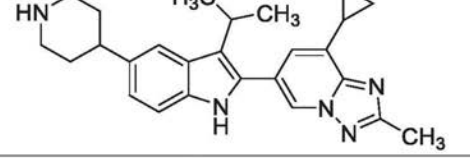
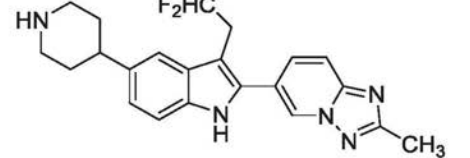
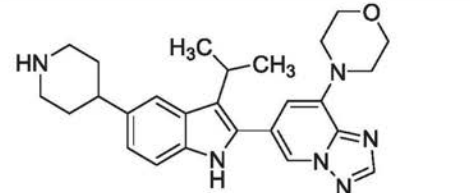
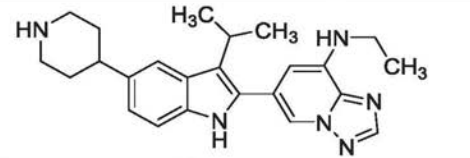
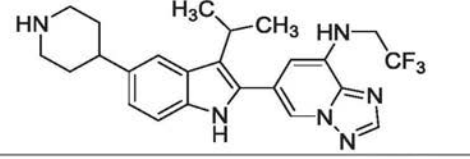
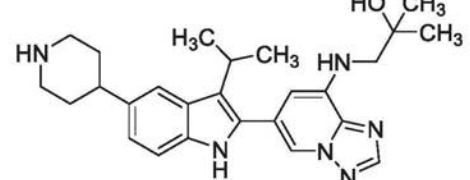
实施例 编号	片段 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
118	F-39		395.3	2.01	E
119	F-36		409.1	1.37	E
120	F-40		443.2	1.78	E
121	F-1		346.6	0.81	E
122	F-21		375.3	1.06	E
123	F-22		375.2	1.28	E
124	F-23		389.3	1.22	F

[1776]

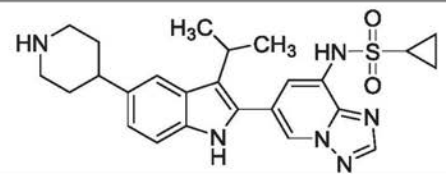
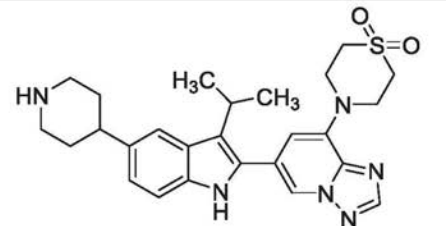
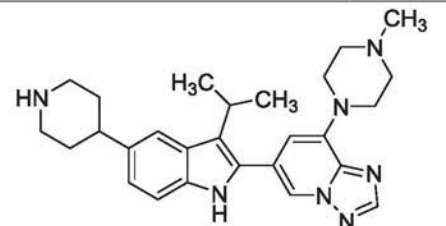
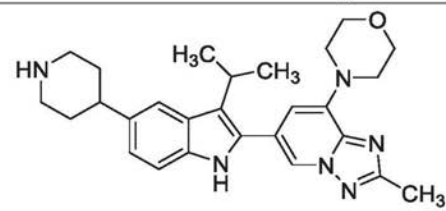
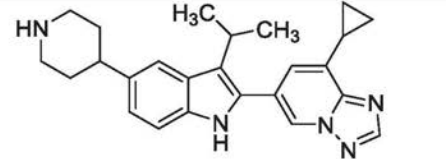
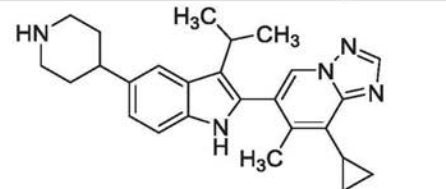
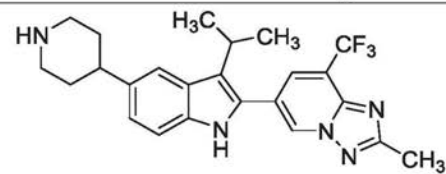
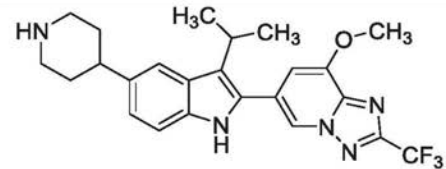
[1777]

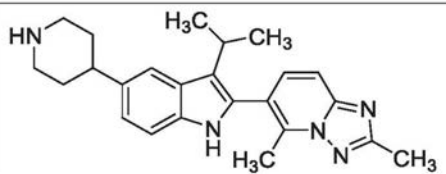
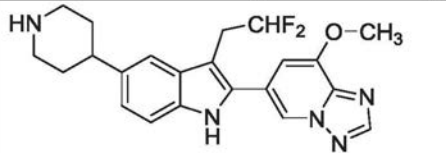
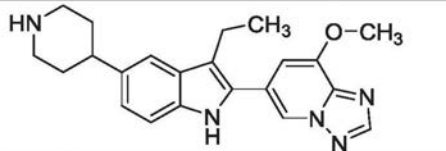
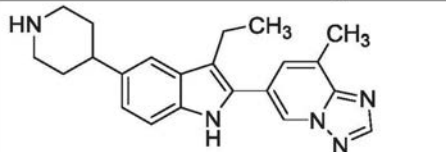
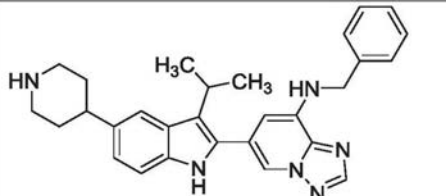
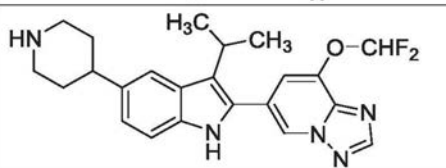
125	F-24		389.2	1.30	F
126	F-25		392.3	1.39	F
127	F-26		391.3	1.13	E
128	F-27		428.2	1.46	F
131	F-28		391.3	0.95	E
132	F-29		405.3	1.16	E
133	F-31		405.2	1.37	E
134	F-32		441.2	1.43	E
135	F-30		419.3	1.39	E

[1778]

136	F-33		433.4	1.41	E
138	F-34		423.2	1.42	E
140	F-35		405.2	1.36	E
141	F-54		415.1	1.40	F
142	F-21		396.3	0.88	E
143	F-41		446.3	1.37	E
144	F-45		404.2	1.43	F
145	F-46		458.2	1.49	F
146	F-47		448.3	1.32	F

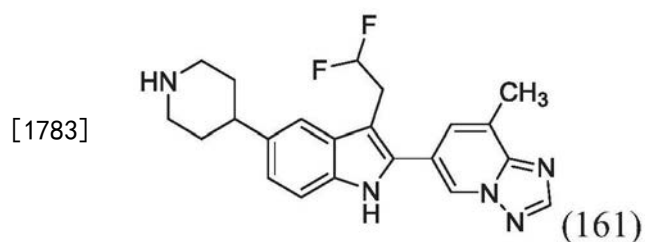
[1779]

147	F-48		480.2	1.28	F
148	F-49		493.2	1.28	F
149	F-44		459.3	1.07	F
150	F-41		460.3	1.42	F
151	F-52		401.3	1.21	F
152	F-55		414.2	1.36	F
153	F-40		443.2	1.33	E
154	F-57		459.2	1.68	E

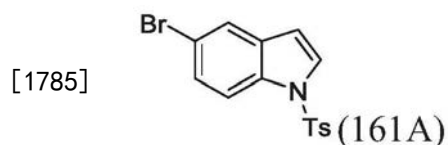
[1780]	155	F-37		389.2	1.15	F
	156	F-5		412.2	0.92	E
	157	F-5		376.4	1.34	D
	158	F-2		360.2	1.40	D
	159	F-51		465.3	1.54	N
	160			426.2	1.35	N

[1781] 实施例161

[1782] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



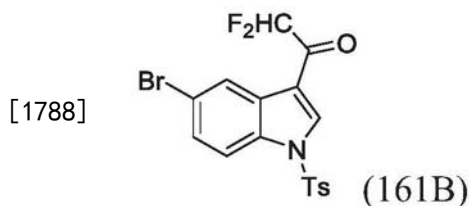
[1784] 中间体161A:5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯



[1786] 向5-溴-1H-吡咯 (5.0g, 25.5mmol)、TsCl (6.03g, 31.6mmol) 及四丁基硫酸氢铵 (0.63g, 1.855mmol) 于甲苯 (100mL) 中的搅拌溶液中滴加NaOH (50%水溶液, 10.20g, 255mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。用水 (20mL) 淬灭反应。分离各层, 用EtOAc (2×50mL) 萃取水层, 将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到粗物质。通过硅胶色谱纯化

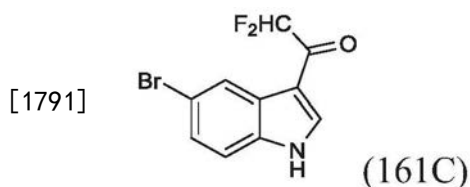
粗物质。化合物用己烷中的4%EA洗脱,收集多个级份并浓缩,得到白色固体状5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯 (7.1g, 20.27mmol)。LC保留时间=2.230min。[A]。MS (E^-) m/z : 393.3 (M-H)。

[1787] 中间体161B: 1-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙-1-酮



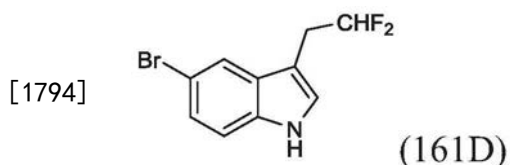
[1789] 向 $AlCl_3$ (6.85g, 51.4mmol) 于DCM (50mL) 中的混悬液中添加二氟乙酸酐 (4.47g, 25.7mmol)。将反应混合物搅拌15min, 随后添加5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯 (3g, 8.57mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌1h。用冰水淬灭反应。混合物用DCM (2×50mL) 萃取, 合并的萃取物用 $NaHCO_3$ 水溶液、盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗物质。通过硅胶色谱纯化粗物质, 化合物用己烷中的10%EtOAc洗脱, 收集多个级份并浓缩, 得到结晶固体状1-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮 (2.21g, 4.1mmol)。LC保留时间=2.732min。[A]。MS (E^-) m/z : 428.0 (M+H)。

[1790] 中间体161C: 1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙-1-酮



[1792] 在室温向1-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮 (0.2g, 0.467mmol) 于THF (4mL) 及MeOH (4.00mL) 溶剂混合物中的溶液中添加 CS_2CO_3 (0.45g, 1.381mmol)。将混合物在室温搅拌12h。浓缩反应混合物, 残余物用最少量的水稀释并过滤未溶解的固体并真空干燥, 得到白色固体状1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮 (105mg, 0.244mmol)。LC保留时间=2.233min。[A]。MS (E^-) m/z : 276 (M+2H)。

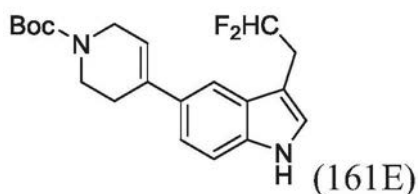
[1793] 中间体161D: 5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯



[1795] 在0℃在氮气下向1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮 (0.25g, 0.912mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加 BH_3DMS (1.368mL, 2.74mmol)。将反应混合物在80℃搅拌20h。在0℃用水 (2mL) 淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用碳酸氢钠 (2×25mL) 及水 (2×25mL) 洗涤, 合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物。在硅胶色谱上纯化粗物质, 化合物用8%乙酸乙酯/己烷洗脱, 收集多个级份并浓缩, 得到油状5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯 (120mg, 0.438mmol)。LC保留时间=2.802min。[D]。MS (E^-) m/z : 260 (M+H)。

[1796] 中间体161E: 4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[1797]



[1798] 4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯根据中间体T-1B所述的一般程序使用5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶作为起始中间体制备(0.14g, 80%产率)。LC保留时间3.075min。[D]。MS (E^-) m/z : 361.2 (M-H)。

[1799] 中间体161F: 4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

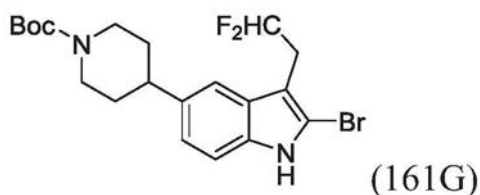
[1800]



[1801] 4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯根据中间体T-1C所述的一般程序使用4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备(0.9g, 88%产率)。LC保留时间3.282min。[D]。MS (E^-) m/z : 265.0 (M+H-Boc)。

[1802] 中间体161G: 4-(2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

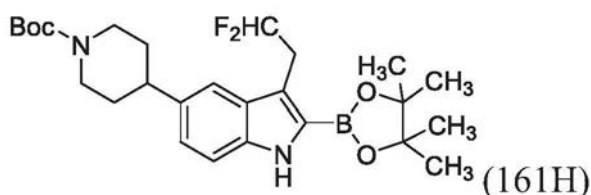
[1803]



[1804] 4-(2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯根据中间体194D所述的一般程序使用4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备(0.3g, 52%产率)。LC保留时间1.10min。[G]。MS (E^-) m/z : 389.0 (M+2H-tBu)。

[1805] 中间体161H: 4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

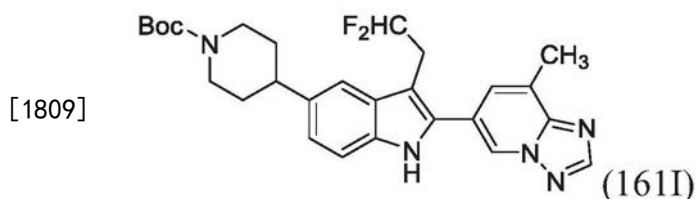
[1806]



[1807] 联硼酸频那醇酯(1.444g, 11.28mmol)、4-(2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 2.256mmol)、二(苯甲腈)氯化钾(II)(0.086g, 0.226mmol)、TEA(0.683g, 6.77mmol)及2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基联苯(0.092g, 0.226mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物用氮气脱气10min。将反应混合物在80℃在密封管中搅拌1h。用冰冷的水淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤,合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗化合物。通过硅胶色谱纯化粗物质,化合物用己烷中的25%乙酸乙酯洗脱,收集多个级份并浓缩,得到灰白色固体状4-(3-(2,2-二氟乙

基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.650g,1.325mmol,58.8%产率)。LC保留时间3.282min。[D]。MS(E⁻)m/z:435.4(M+H-tBu)。

[1808] 中间体161I:4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



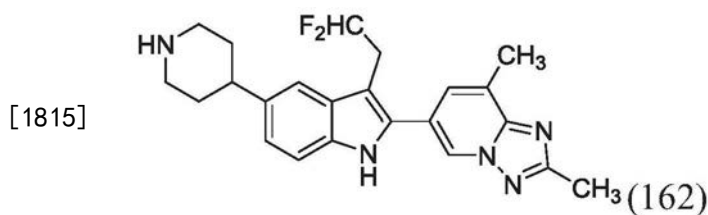
[1810] 4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.300g,0.612mmol)、6-溴-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.156g,0.734mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.050g,0.061mmol)及磷酸钾(0.390g,1.835mmol)于二噁烷(20mL)与水(2.5mL)的溶剂混合物中的混合物用氮气脱气10min。然后将所得浆液在95℃在密封管中搅拌3h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤,合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗化合物。通过硅胶色谱纯化粗物质,化合物用85%乙酸乙酯及石油醚洗脱,得到浅黄色固体状4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.210g,0.424mmol,69.3%产率)。LC保留时间1.42min。[G]。MS(E⁻)m/z:496.4(M+H)。

[1811] 实施例161:

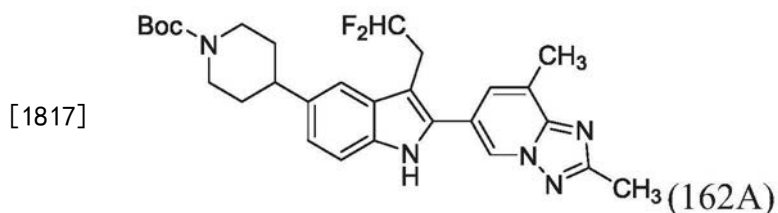
[1812] 在室温向4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.210g,0.424mmol)于二噁烷(5.0mL)中的溶液中添加二噁烷中的4M HCl(1.059mL,4.24mmol)。将混合物在相同温度搅拌2h。蒸发挥发物并真空干燥,得到粗化合物。将粗物质与乙醚一起研磨,真空干燥,得到浅黄色固体状6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.165g,0.417mmol,98%产率)。LCMS保留时间1.021min。[E]。MS(E⁻)m/z:396.2(M+H)。

[1813] 实施例162

[1814] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1816] 中间体162A:4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



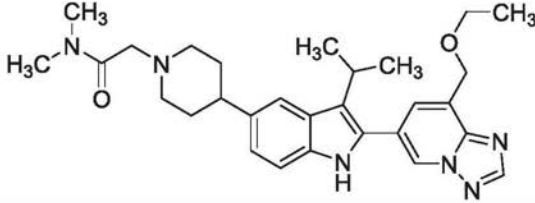
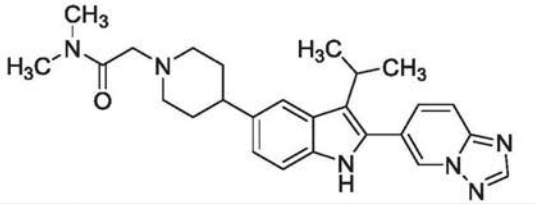
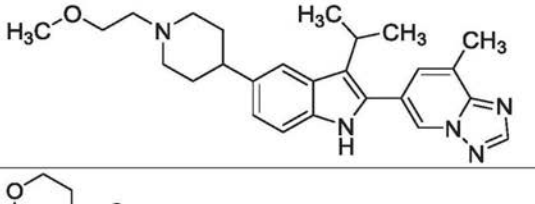
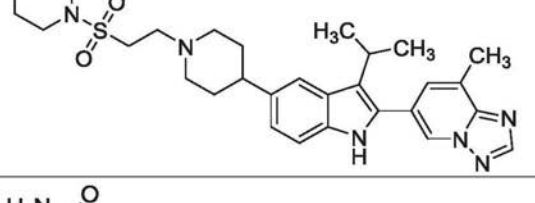
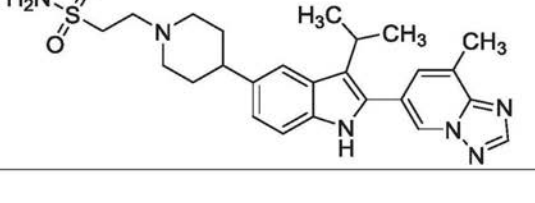
[1818] 4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯根据中间体161I所述的一般程序使用4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.250g,0.510mmol)制备。LC保留时间3.102min。[D]。MS(E⁻)m/z:510.2(M+H)。

[1819] 实施例162:

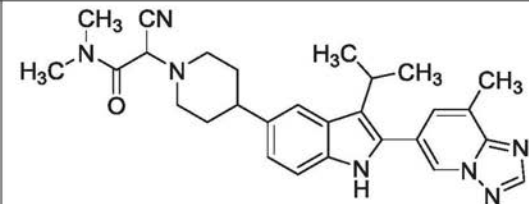
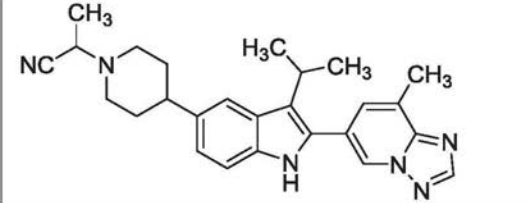
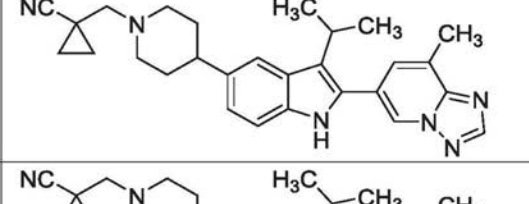
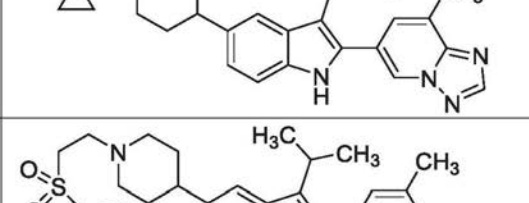
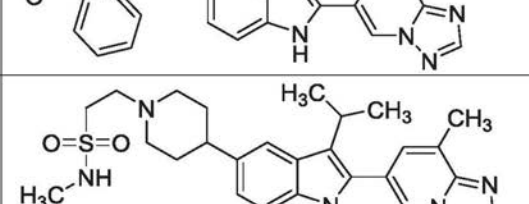
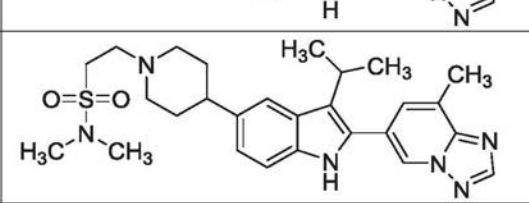
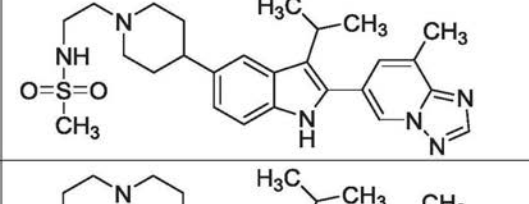
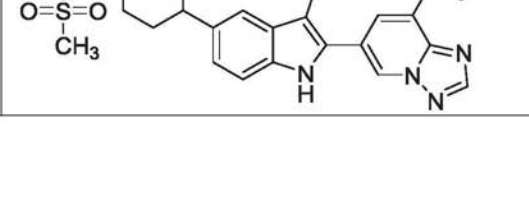
[1820] 6-(3-(2,2-二氟乙基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶根据实施例161所述的一般程序使用4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.200g,0.392mmol)制备。LC保留时间1.831min。[D]。MS(E⁻)m/z:410.2(M+H)。

[1821] 以下实施例根据实施例7所公开的一般程序制备。

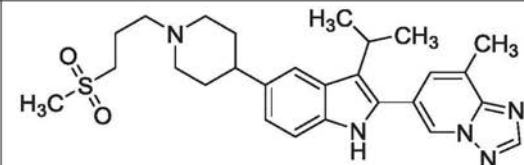
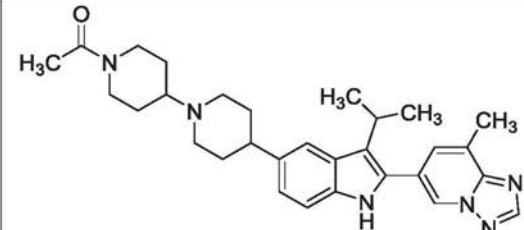
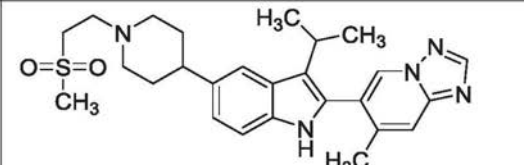
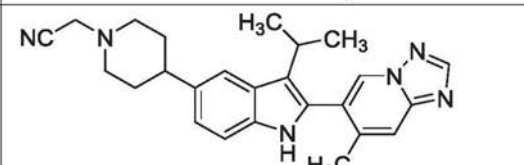
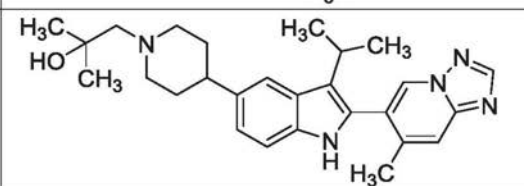
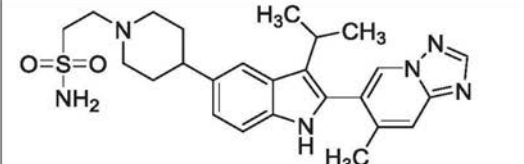
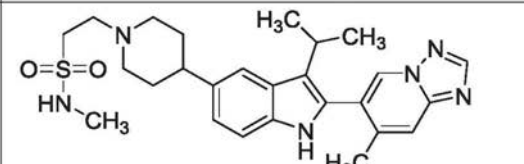
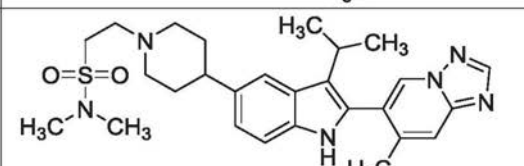
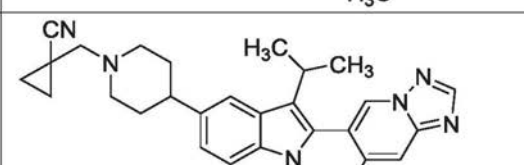
[1822] 表11

实施例编号	模板原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
163	EX-99		503.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
164	EX-1		445.4	1.31	QC-ACN-AA-XB
165	EX-2		444.4	1.7	QC-ACN-AA-XB
166	EX-2		431.9	1.33	QC-ACN-TFA-XB
167	EX-2		550.9	1.75	QC-ACN-AA-XB
168	EX-2		481.2	1.48	QC-ACN-AA-XB

[1824]

169	EX-2		484.0	1.85	QC- ACN- AA- XB
170	EX-2		427.1	1.17	QC- ACN- TFA- XB
171	EX-2		453.0	1.97	QC- ACN- AA- XB
172	EX-2		453.0	2.09	QC- ACN- AA- XB
173	EX-2		542.0	2.16	QC- ACN- AA- XB
174	EX-2		495.1	1.58	QC- ACN- AA- XB
175	EX-2		509.0	1.76	QC- ACN- AA- XB
176	EX-2		495.0	1.34	QC- ACN- TFA- XB
177	EX-2		480.1	1.08	QC- ACN- TFA- XB

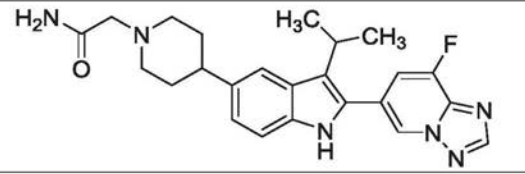
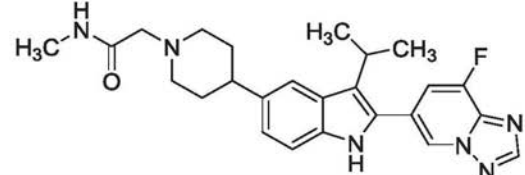
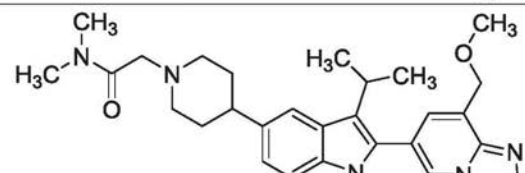
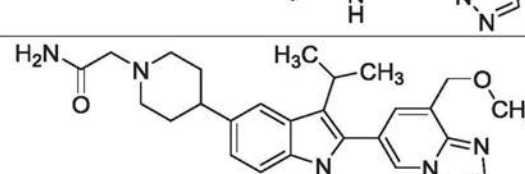
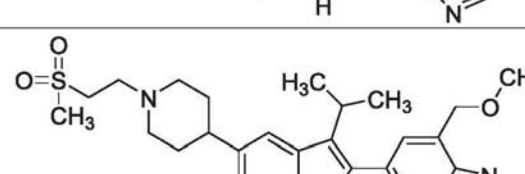
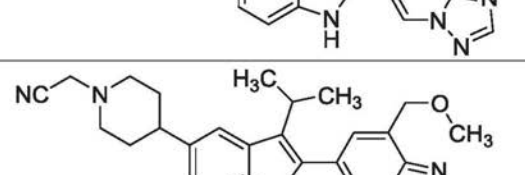
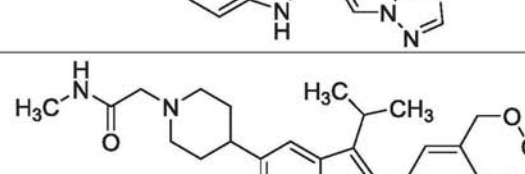
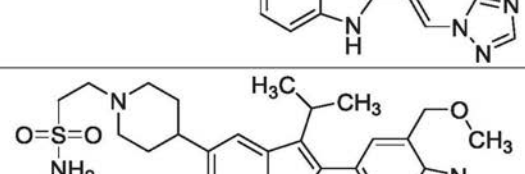
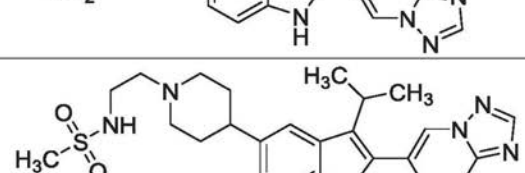
[1825]

178	EX-2		495.1	1.25	QC- ACN- AA- XB
179	EX-2		499.4	1.23	QC- ACN- AA- XB
180	EX-3		480.1	1.56	QC- ACN- AA- XB
181	EX-3		412.9	1.84	QC- ACN- AA- XB
182	EX-3		446.0	1.41	QC- ACN- AA- XB
183	EX-3		481.0	0.98	QC- ACN- TFA- XB
184	EX-3		495.0	1.47	QC- ACN- AA- XB
185	EX-3		509.1	1.71	QC- ACN- AA- XB
186	EX-3		453.0	2.19	QC- ACN- AA- XB

[1826]

187	EX-3		453.3	1.32	QC- ACN- TFA- XB
188	EX-3		427.0	1.73	QC- ACN- AA- XB
189	EX-3		494.9	1.42	QC- ACN- AA- XB
190	EX-3		445.4	1.05	QC- ACN- TFA- XB
191	EX-3		459.4	1.33	QC- ACN- AA- XB
192	EX-3		431.1	1.35	QC- ACN- AA- XB
193	EX-112		463.3	1.27	QC- ACN- TFA- XB
194	EX-112		484.0	1.71	QC- ACN- AA- XB
195	EX-112		417.2	1.88	QC- ACN- AA- XB

[1827]

196	EX-112		435.1	1.42	QC- ACN- AA- XB
197	EX-112		449.2	1.40	QC- ACN- AA- XB
198	EX-6		489.4	1.44	QC- ACN- AA- XB
199	EX-6		461.1	1.38	QC- ACN- AA- XB
200	EX-6		510.2	1.25	QC- ACN- TFA- XB
201	EX-6		443.0	1.84	QC- ACN- AA- XB
202	EX-6		475.0	1.25	QC- ACN- TFA- XB
203	EX-6		511.3	1.54	QC- ACN- AA- XB
204	EX-4		509.2	1.47	QC- ACN- AA- XB

[1828]

205	EX-4		523.0	1.73	QC- ACN- AA- XB
206	EX-4		523.0	1.37	QC- ACN- TFA- XB
207	EX-110		473.0	1.35	QC- ACN- TFA- XB
208	EX-110		483.4	1.46	QC- ACN- AA- XB
209	EX-110		494.3	1.65	QC- ACN- AA- XB
210	EX-110		427.35, 427.35		QC- ACN- TFA- XB
211	EX-100		470.9	1.32	QC- ACN- TFA- XB
212	EX-100		457.3	1.33	QC- ACN- TFA- XB
213	EX-100		475.1	1.47	QC- ACN- AA- XB

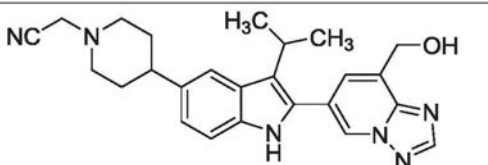
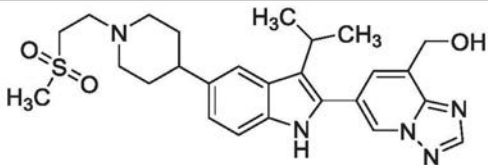
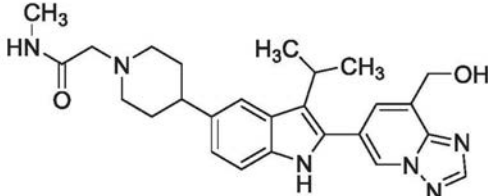
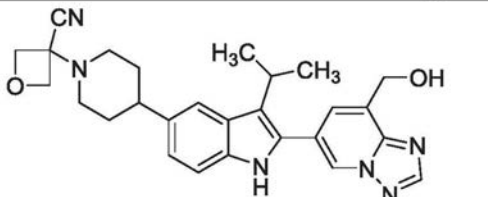
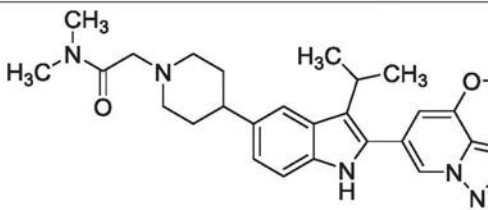
[1829]

214	EX-100		524.3	1.63	QC- ACN- AA- XB
215	EX-100		539.0	1.63	QC- ACN- AA- XB
216	EX-100		489.4	1.52	QC- ACN- AA- XB
217	EX-100		503.1	1.3	QC- ACN- TFA- XB
218	EX-100		525.1	1.15	QC- ACN- TFA- XB
219	EX-101		503.2	1.22	QC- ACN- TFA- XB
220	EX-111		506.2	1.24	QC- ACN- AA- XB
221	EX-111		457.0	1.31	QC- ACN- TFA- XB
222	EX-111		491.2	1.66	QC- ACN- AA- XB

[1830]

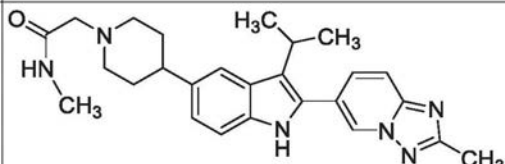
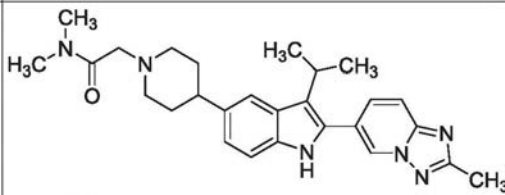
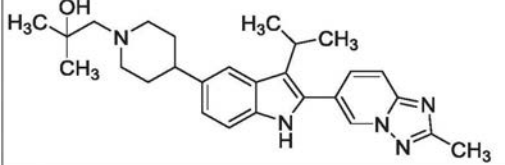
223	EX-111		424.3	1.93	QC-ACN-AA-XB
224	EX-111		470.0	1.27	QC-ACN-TFA-XB
225	EX-102		489.4	1.1	QC-ACN-TFA-XB
226	EX-104		489.0	1.18	QC-ACN-AA-XB
227	EX-104		442.9	1.21	QC-ACN-TFA-XB
228	EX-105		484.3	1.43	QC-ACN-AA-XB
229	EX-103		443.0	1.27	QC-ACN-TFA-XB
230	EX-108		429.1	1.16	QC-ACN-TFA-XB
231	EX-113		475.1	1.0	QC-ACN-TFA-XB

[1831]

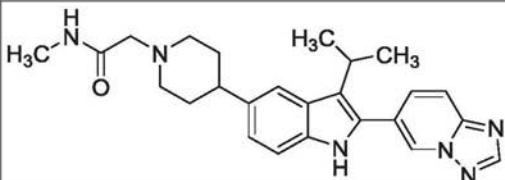
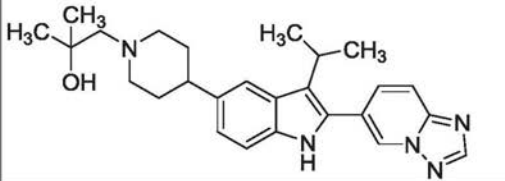
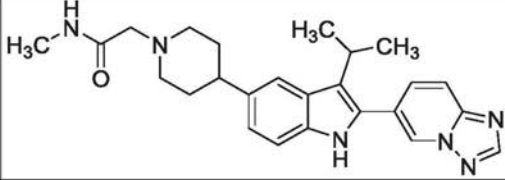
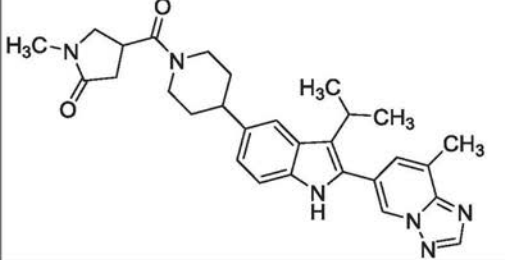
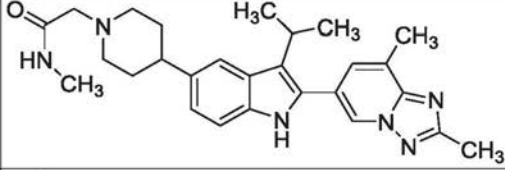
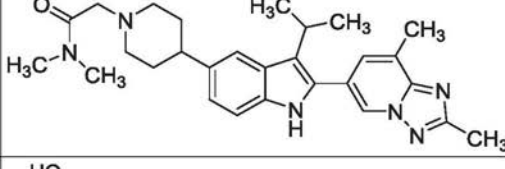
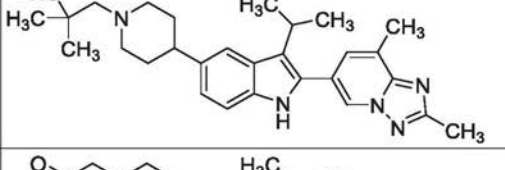
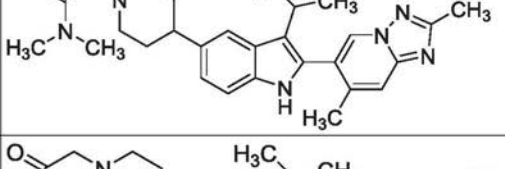
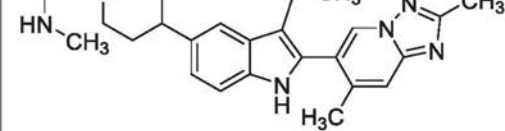
232	EX-113		429.2	1.53	QC- ACN- AA- XB
233	EX-113		496.0	1.12	QC- ACN- TFA- XB
234	EX-113		461.3	0.97	QC- ACN- TFA- XB
235	EX-113		471.1	1.63	QC- ACN- TFA- XB
236	EX-114		505.2	1.19	QC- ACN- AA- XB

[1832] 表12

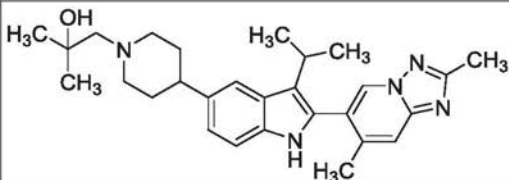
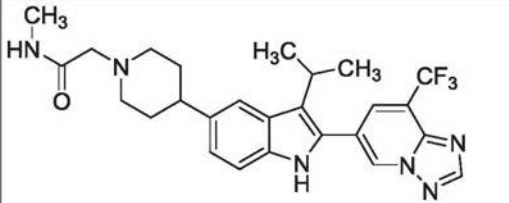
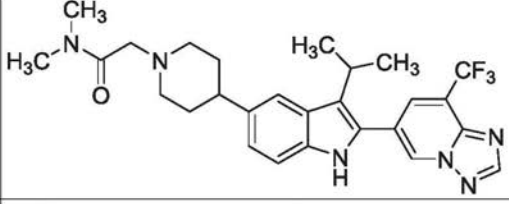
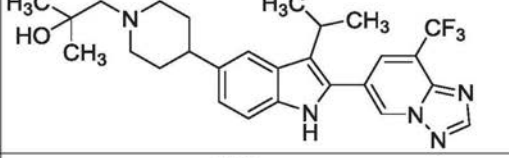
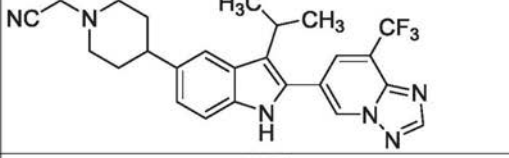
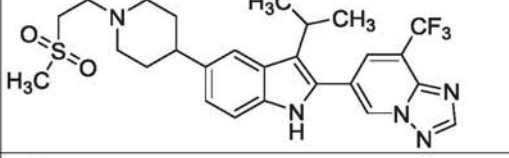
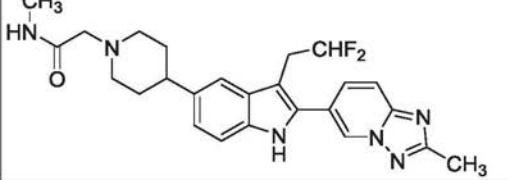
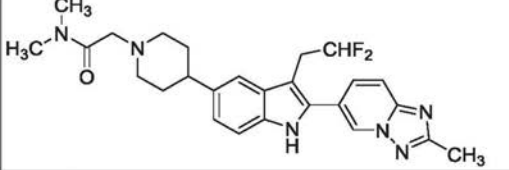
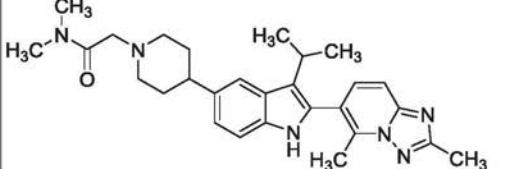
[1833]

实施例 编号	模板 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
237	EX-122		445.3	1.76	E
238	EX-122		459.3	1.62	E
239	EX-122		446.3	1.59	E

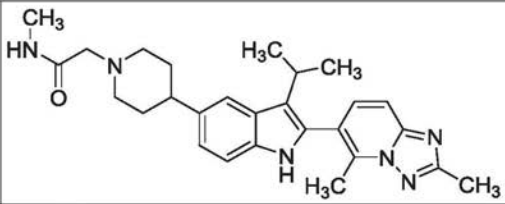
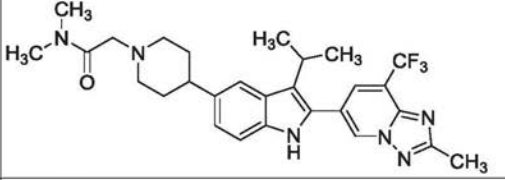
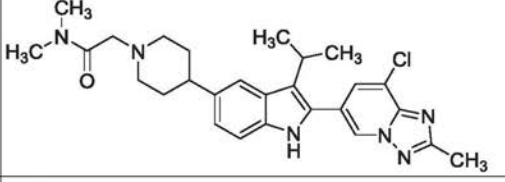
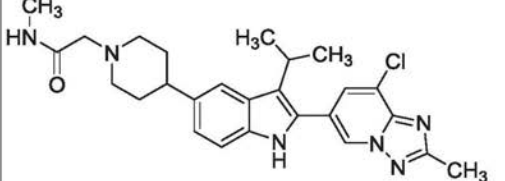
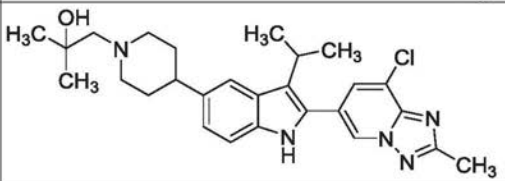
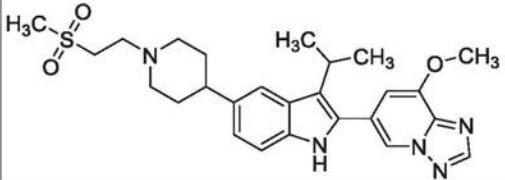
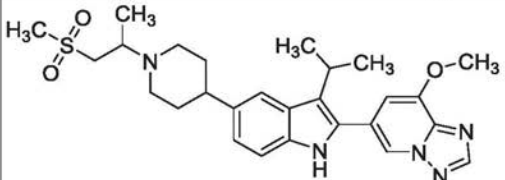
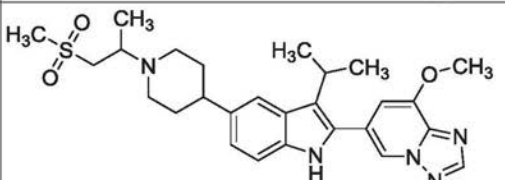
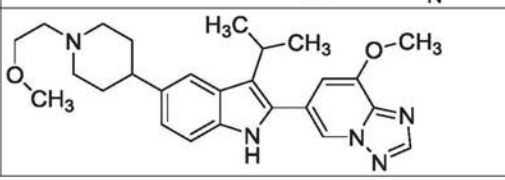
[1834]

240	EX-1		431.2	1.71	E
241	EX-1		432.3	1.51	E
242	EX-1		431.2	1.75	E
243	EX-2		499.3	2.1	D
244	EX-124		459.3	1.74	E
245	EX-124		473.3	2.09	D
246	EX-124		460	1.74	E
247	EX-125		473.3	1.56	E
248	EX-125		459.2	1.72	E

[1835]

249	EX-125		460	1.66	E
250	EX-128		499.3	2.08	E
251	EX-128		513	1.65	E
252	EX-128		500	1.74	E
253	EX-128		467.2	2.26	E
254	EX-128		534.1	2.07	E
255	EX-142		467.2	1.41	E
256	EX-142		481.2	1.26	E
257	EX-155		473	1.65	E

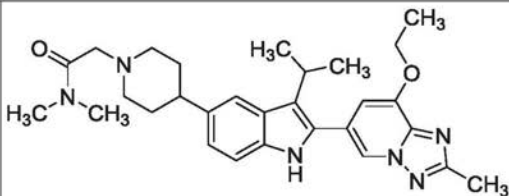
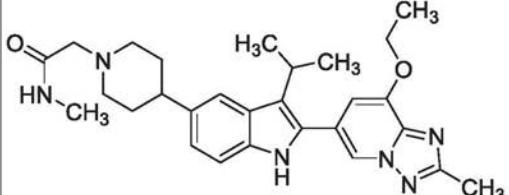
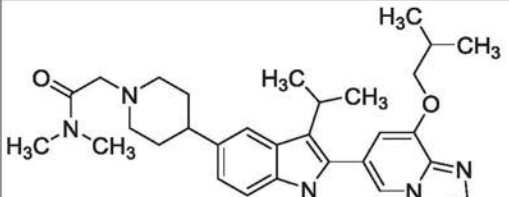
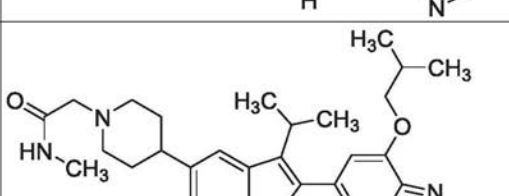
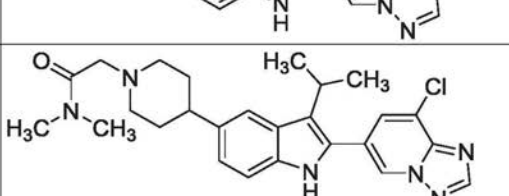
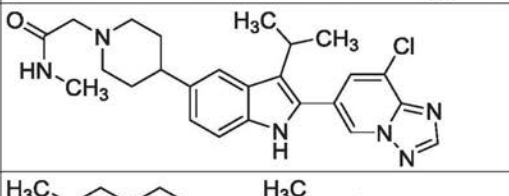
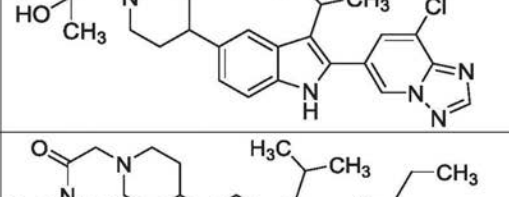
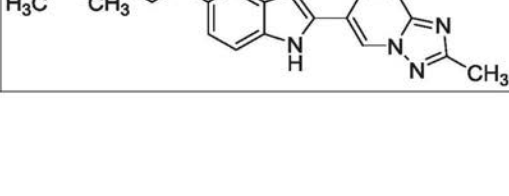
[1836]

258	EX-155		459	1.83	E
259	EX-153		527.3	1.91	E
260	EX-96		493	1.73	E
261	EX-96		479	1.94	E
262	EX-96		480.3	1.61	E
263	EX-5		496.2	1.81	E
264	EX-5		510.2	5.65	I
265	EX-5		510.1	5.63	I
266	EX-5		448.2	1.87	E

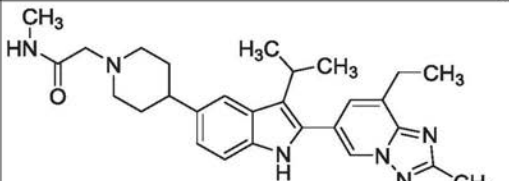
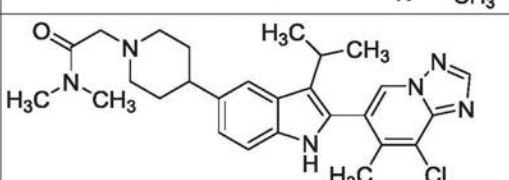
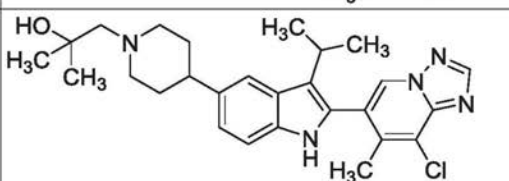
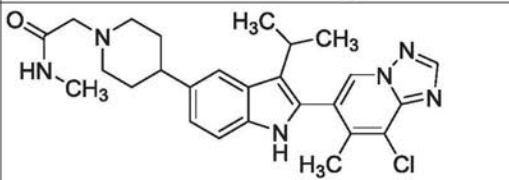
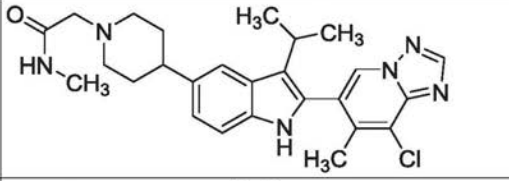
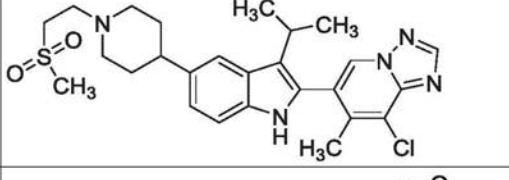
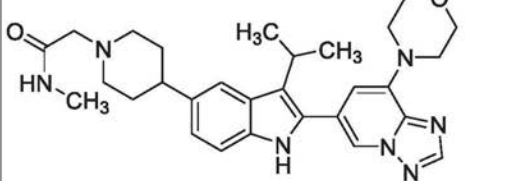
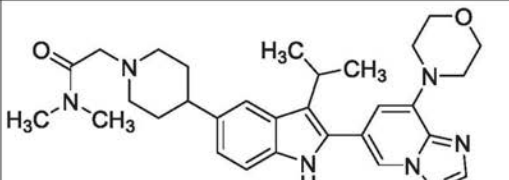
[1837]

267	EX-131		475.3	1.58	E
268	EX-132		489	1.55	E
269	EX-132		475.3	1.95	E
270	EX-132		476.2	1.76	E
271	EX-133		489.3	1.71	E
272	EX-133		475.3	1.84	E
273	EX-133		476.3	1.7	E
274	EX-134		525.3	1.93	E
275	EX-134		511.3	1.98	E

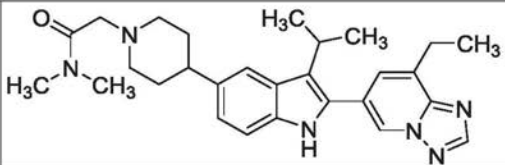
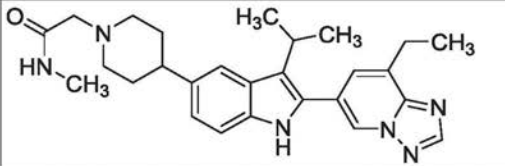
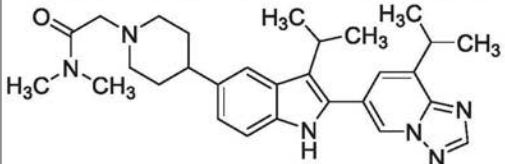
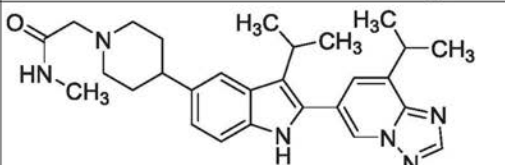
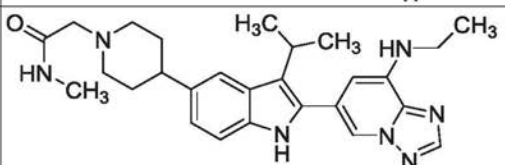
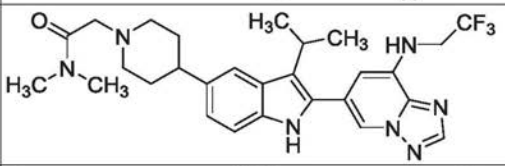
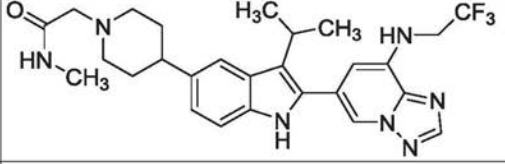
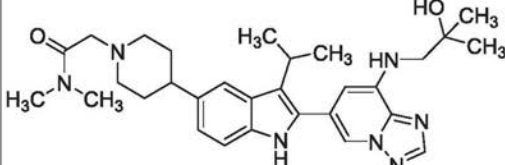
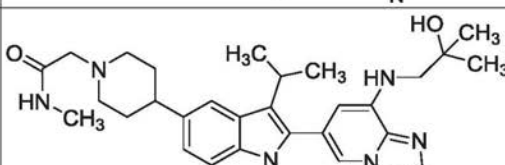
[1838]

276	EX-135		503.3	1.84	E
277	EX-135		489.3	2.09	E
278	EX-136		517.2	2.02	E
279	EX-136		503.4	1.93	E
280	EX-118		479	1.68	E
281	EX-118		465	1.85	E
282	EX-118		466	1.74	E
283	EX-137		487.2	1.81	E

[1839]

284	EX-137		474.1	1.95	E
285	EX-137		473.2	1.98	E
286	EX-119		493.1	1.75	E
287	EX-119		480.1	1.47	E
288	EX-119		479.1	1.91	E
289	EX-119		479.2	1.91	E
290	EX-119		514.2	1.97	E
291	EX-143		516.3	1.88	E
292	EX-143		530.3	1.69	E

[1840]

293	EX-94		473.3	1.75	E
294	EX-94		459.2	1.95	E
295	EX-95		487.3	1.91	E
296	EX-95		473.3	2.1	E
297	EX-144		474.3	1.97	E
298	EX-145		542.3	1.83	E
299	EX-145		528.3	2.01	E
300	EX-146		532.3	1.62	E
301	EX-146		518.3	1.79	E

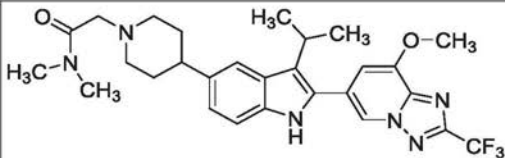
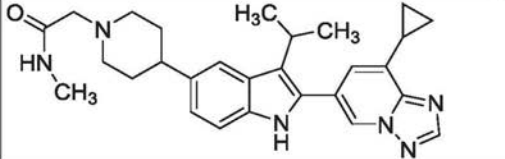
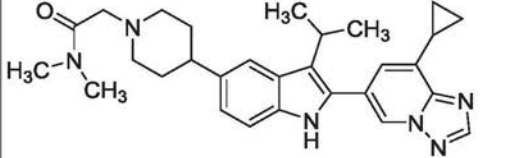
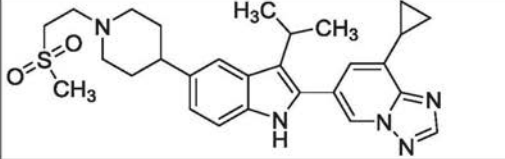
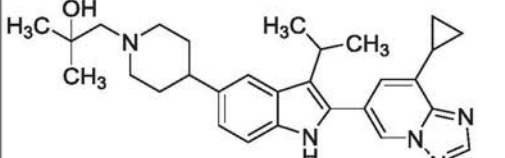
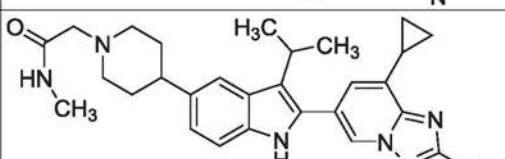
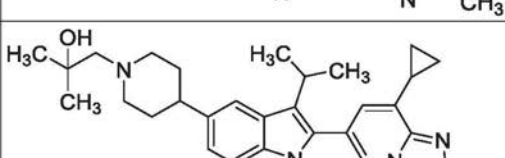
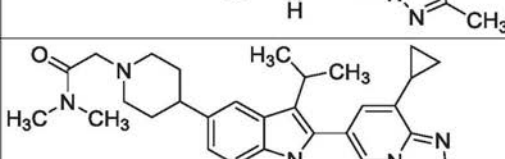
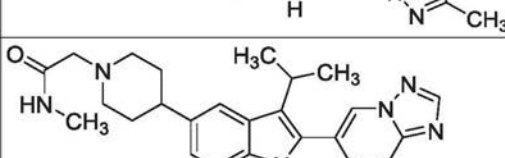
[1841]

302	EX-98		487.3	1.76	E
303	EX-140		475.3	1.9	E
304	EX-140		489.3	1.69	E
305	EX-140		476.3	1.72	E
306	EX-140		510.3	1.72	E
307	EX-147		550.3	1.32	F
308	EX-148		564.3	1.73	E
309	EX-148		578.3	1.56	E

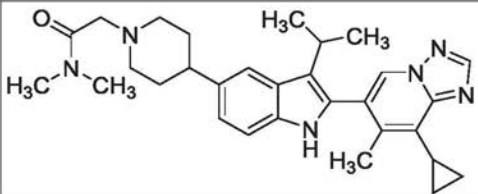
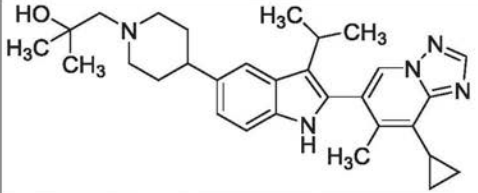
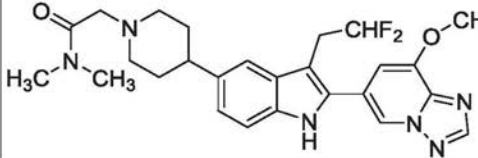
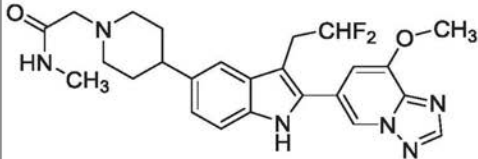
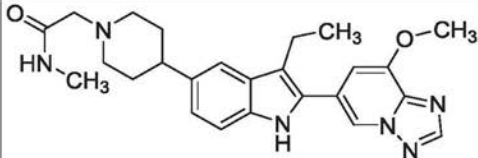
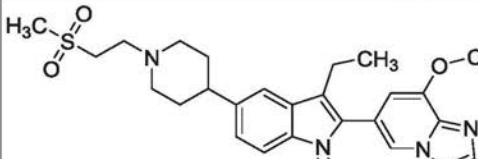
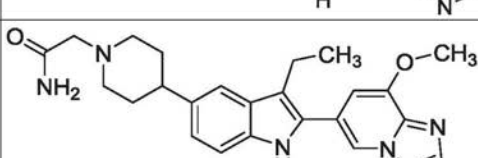
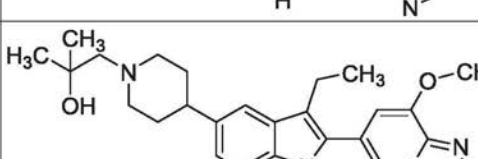
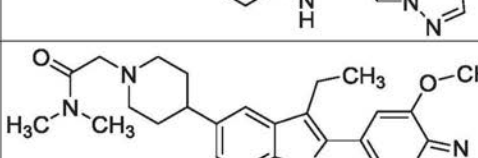
[1842]

310	EX-149		564.3	1.71	E
311	EX-149		529.3	1.64	E
312	EX-120		527.3	2.17	E
313	EX-120		513.2	2.38	E
314	EX-120		514.2	2.26	E
315	EX-150		544.3	1.72	E
316	EX-150		530.3	1.91	E
317	EX-154		529.2	2.25	E

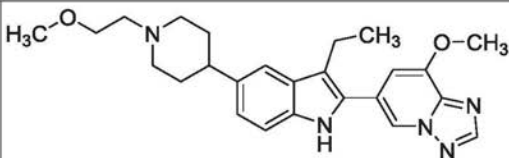
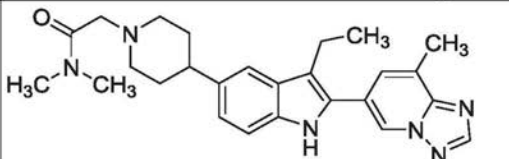
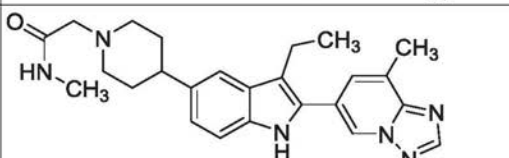
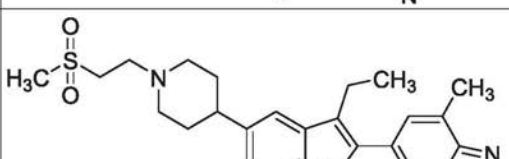
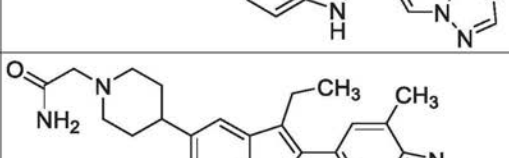
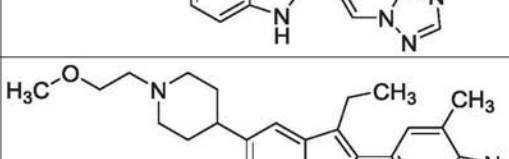
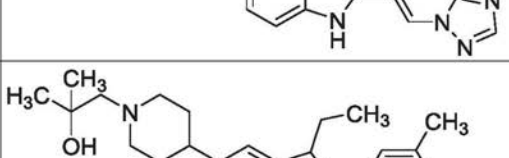
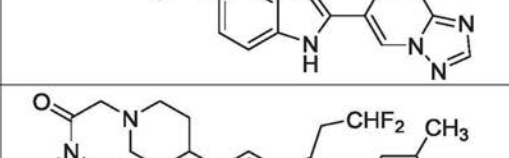
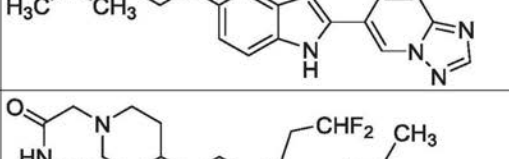
[1843]

318	EX-154		543.2	2.08	E
319	EX-151		471.3	1.75	E
320	EX-151		485.3	1.27	F
321	EX-151		506.1	2.03	E
322	EX-151		472.2	1.86	E
323	EX-141		485.2	2.02	E
324	EX-141		486.2	1.89	E
325	EX-141		499.2	1.81	E
326	EX-152		485.1	2.05	E

[1844]

327	EX-152		499.2	1.86	E
328	EX-152		486.2	1.92	E
329	EX-156		497.3	1.4	E
330	EX-156		483.2	1.55	E
331	EX-157		447.3	1.38	E
332	EX-157		482.3	1.44	E
333	EX-157		433.3	1.28	E
334	EX-157		448.3	1.26	E
335	EX-157		461.3	1.24	E

[1845]

336	EX-157		434.3	1.22	E
337	EX-158		445.3	1.04	F
338	EX-158		431.3	1.44	E
339	EX-158		466.3	1.5	E
340	EX-158		417.3	1.33	E
341	EX-158		418.3	1.26	E
342	EX-158		432.3	1.31	E
343	EX-161		481.3	1.45	E
344	EX-161		467.2	1.58	E

[1846]

345	EX-162		495.2	1.53	E
346	EX-162		481.2	1.68	E
347	EX-160		511.3	1.17	E
348	EX-159		550.3	1.97	E
349	EX-156		484.2	1.42	E

[1847] 以下实施例根据实施例26的一般程序制备。

[1848] 表13

[1849]

实施例 编号	模板 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
350	EX-1		374.0	1.05	QC- ACN- TFA- XB
351	EX-1		444.4	1.53	QC- ACN- AA- XB
352	EX-1		416.4	1.02	QC- ACN- TFA- XB

[1850]

353	EX-1		455.2	1.06	QC- ACN- TFA- XB
354	EX-1		444.4	1.17	QC- ACN- TFA- XB
355	EX-1		430.4	1.24	QC- ACN- AA- XB
356	EX-1		404.4	1.09	QC- ACN- AA- XB
357	EX-117		433.2	0.66	TS1
358	EX-1		430.4	1.13	QC- ACN- TFA- XB
359	EX-1		481.9	1.79	QC- ACN- AA- XB
360	EX-1		417.04, 416.86	0.92	QC- ACN- TFA- XB
361	EX-1		455.2	1.89	QC- ACN- AA- XB

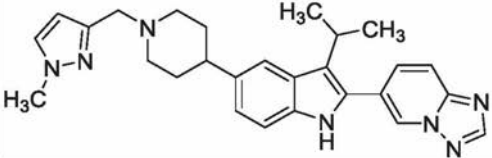
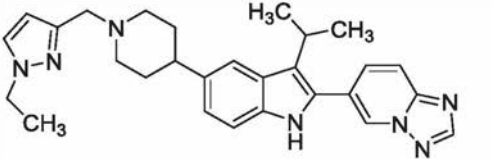
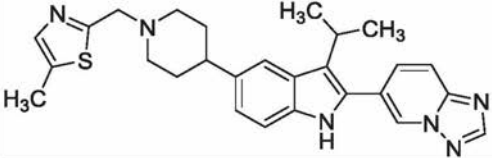
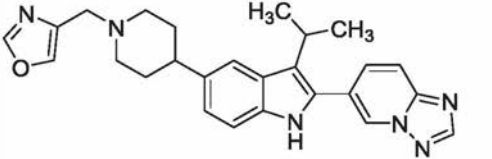
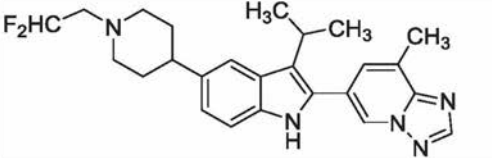
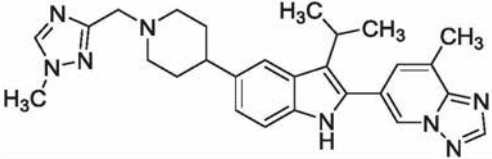
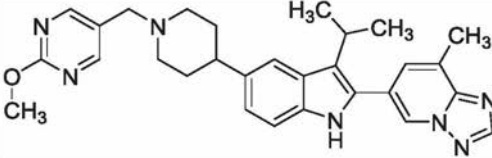
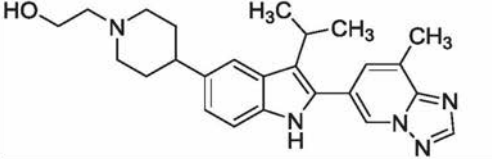
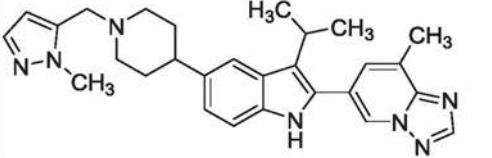
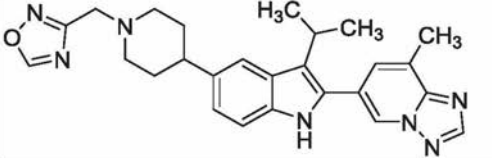
[1851]

362	EX-1		499.2	1.96	QC- ACN- AA- XB
363	EX-1		482.4	1.44	QC- ACN- AA- XB
364	EX-1		468.4	1.15	QC- ACN- TFA- XB
365	EX-1		441.3	1.09	QC- ACN- TFA- XB
366	EX-1		494.2	1.45	QC- ACN- TFA- XB
367	EX-1		455.0	1.31	QC- ACN- AA- XB
368	EX-1		498.4	1.41	QC- ACN- AA- XB
369	EX-1		485.2	1.96	QC- ACN- AA- XB
370	EX-1		469.3	1.85	QC- ACN- AA- XB

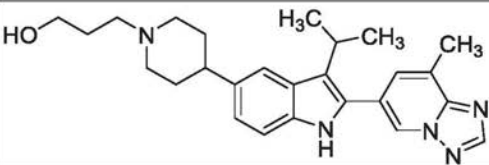
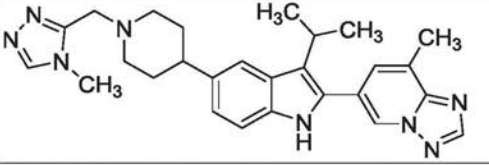
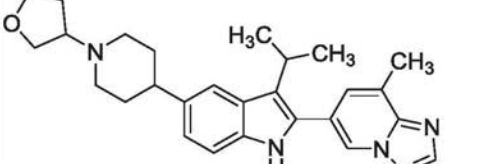
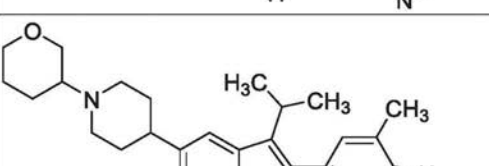
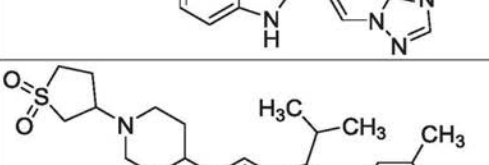
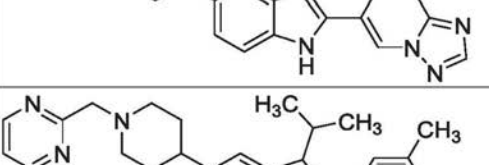
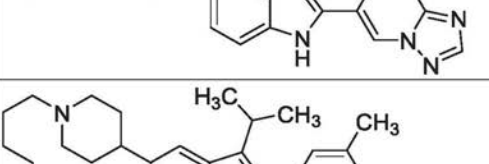
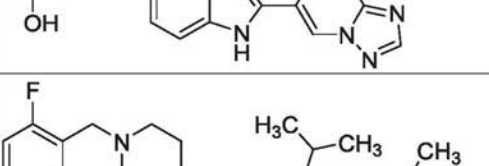
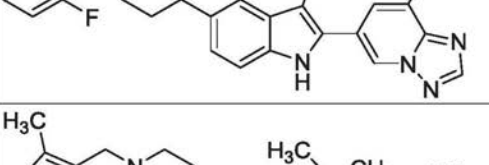
[1852]

371	EX-1		468.4	1.21	QC-ACN-TFA-XB
372	EX-1		469.0	1.54	QC-ACN-AA-XB
373	EX-1		468.0	1.87	QC-ACN-AA-XB
374	EX-1		456.9	1.96	QC-ACN-AA-XB
375	EX-1		482.4	1.42	QC-ACN-AA-XB
376	EX-1		454.0	1.25	QC-ACN-AA-XB
377	EX-1		457.2	1.16	QC-ACN-TFA-XB
378	EX-1		455.4	1.25	QC-ACN-TFA-XB
379	EX-1		440.2	1.14	QC-ACN-TFA-XB
380	EX-1		454.3	1.19	QC-ACN-AA-XB

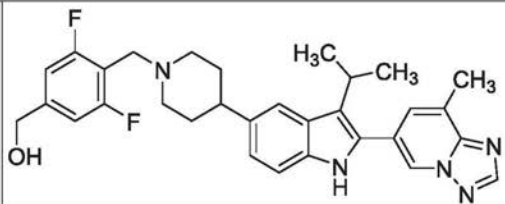
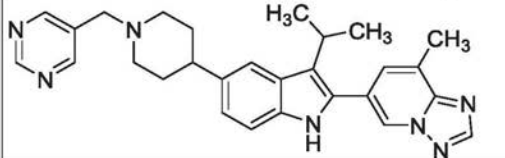
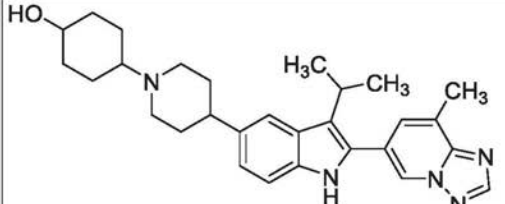
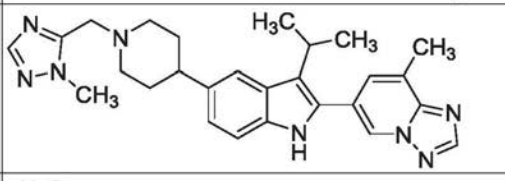
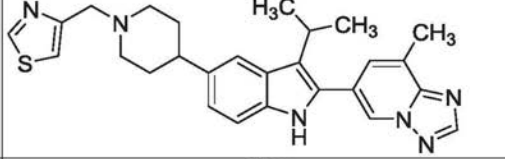
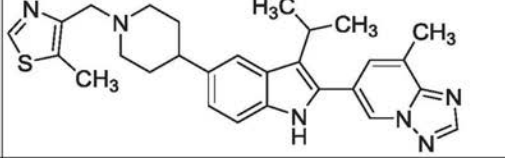
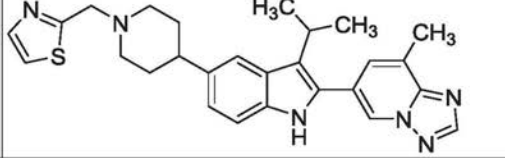
[1853]

381	EX-1		454.4	1.32	QC- ACN- AA- XB
382	EX-1		468.4	1.33	QC- ACN- AA- XB
383	EX-1		471.3	2.04	QC- ACN- AA- XB
384	EX-1		221.2	1.45	QC- ACN- AA- XB
385	EX-2		438.2	1.21	QC- ACN- TFA- XB
386	EX-2		469.4	1.2	QC- ACN- TFA- XB
387	EX-2		496.1	1.79	QC- ACN- AA- XB
388	EX-2		418.0	1.16	QC- ACN- AA- XB
389	EX-2		468.2	1.9	QC- ACN- AA- XB
390	EX-2		456.4	1.86	QC- ACN- AA- XB

[1854]

391	EX-2		432.4	1.19	QC- ACN- AA- XB
392	EX-2		469.2	1.52	QC- ACN- AA- XB
393	EX-2		444.0	1.58	QC- ACN- AA- XB
394	EX-2		458.0	1.58	QC- ACN- AA- XB
395	EX-2		492.1	1.63	QC- ACN- AA- XB
396	EX-2		466.0	1.5	QC- ACN- AA- XB
397	EX-2		446.0	1.1	QC- ACN- TFA- XB
398	EX-2		500.0	2.37	QC- ACN- AA- XB
399	EX-2		482.0	1.31	QC- ACN- AA- XB

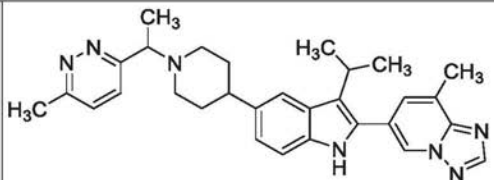
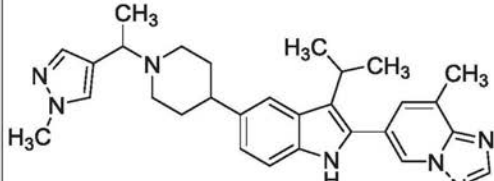
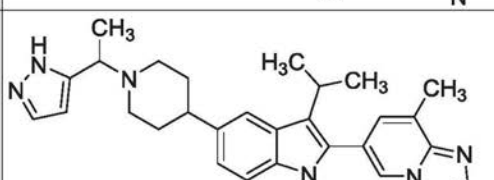
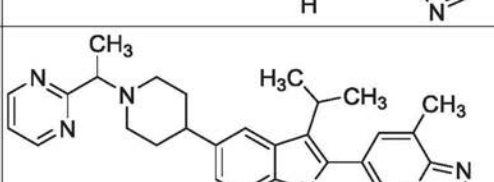
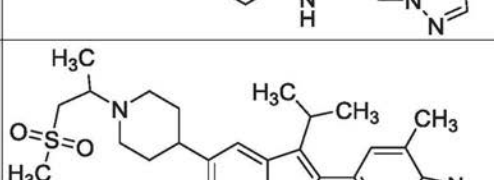
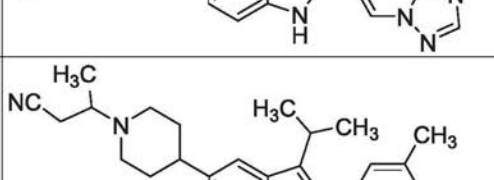
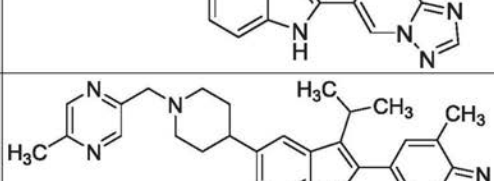
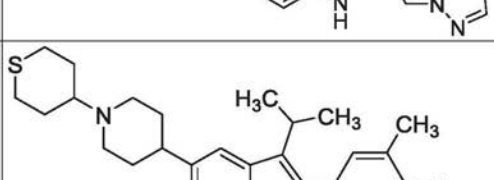
[1855]

400	EX-2		530.0	1.92	QC- ACN- AA- XB
401	EX-2		525.1	2.35	QC- ACN- AA- XB
402	EX-2		466.4	1.72	QC- ACN- AA- XB
403	EX-2		472.4	1.24	QC- ACN- AA- XB
404	EX-2		469.0	1.77	QC- ACN- AA- XB
405	EX-2		482.0	1.96	QC- ACN- AA- XB
406	EX-2		471.0	1.6	QC- ACN- AA- XB
407	EX-2		485.3	1.99	QC- ACN- AA- XB
408	EX-2		471.0	2.18	QC- ACN- AA- XB

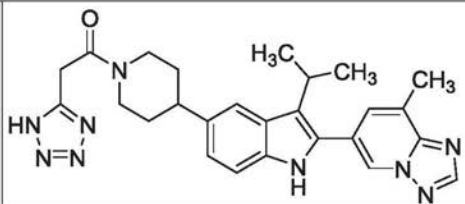
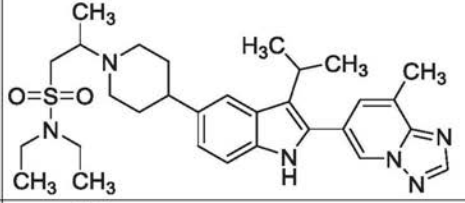
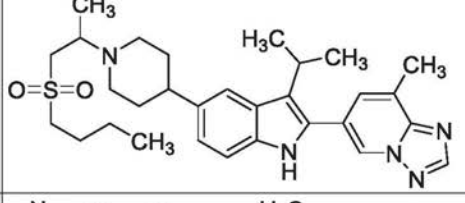
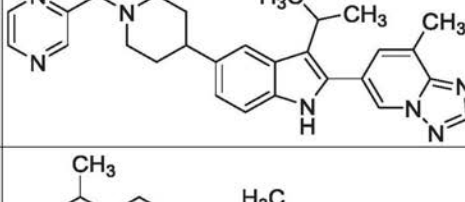
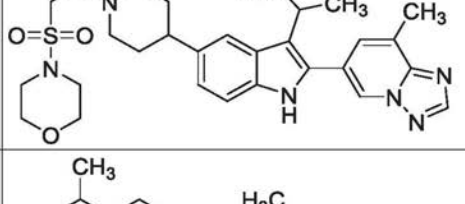
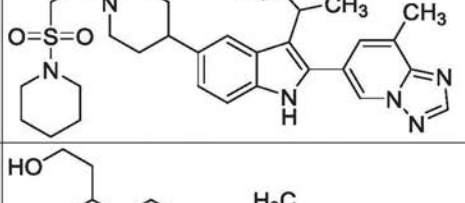
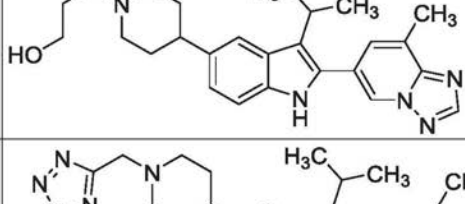
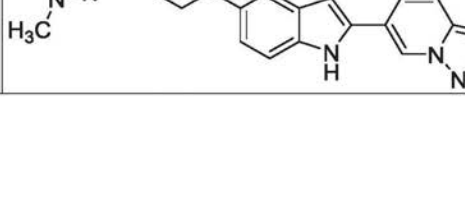
[1856]

409	EX-2		468.0	1.4	QC- ACN- AA- XB
410	EX-2		482.2	1.52	QC- ACN- AA- XB
411	EX-2		472.1	1.36	QC- ACN- TFA- XB
412	EX-2		466.4	1.28	QC- ACN- TFA- XB
413	EX-2		496.4	1.38	QC- ACN- AA- XB
414	EX-2		480.0	1.76	QC- ACN- AA- XB
415	EX-2		480.2	1.77	QC- ACN- AA- XB
416	EX-2		481.0	1.32	QC- ACN- TFA- XB
417	EX-2		481.0	1.32	QC- ACN- TFA- XB

[1857]

418	EX-2		493.9	1.69	QC- ACN- AA- XB
419	EX-2		482.4	1.26	QC- ACN- AA- XB
420	EX-2		468.2	1.22	QC- ACN- TFA- XB
421	EX-2		480.5	1.47	QC- ACN- AA- XB
422	EX-2		494.1	1.87	QC- ACN- AA- XB
423	EX-2		441.0	1.36	QC- ACN- TFA- XB
424	EX-2		480.0	1.83	QC- ACN- AA- XB
425	EX-2		474.1	1.67	QC- ACN- AA- XB

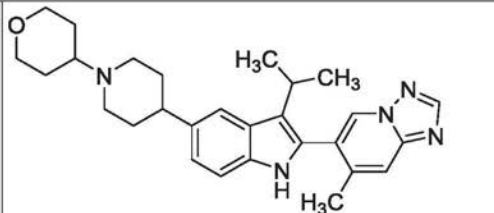
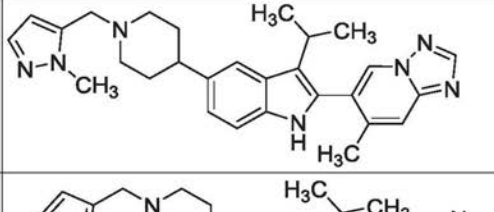
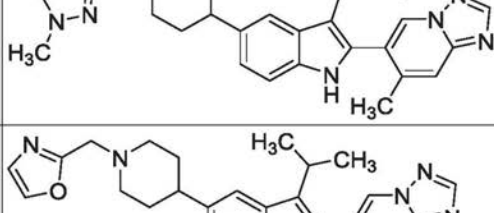
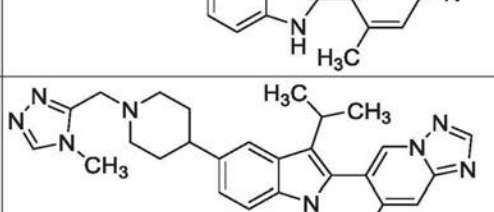
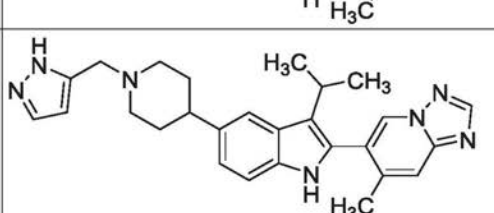
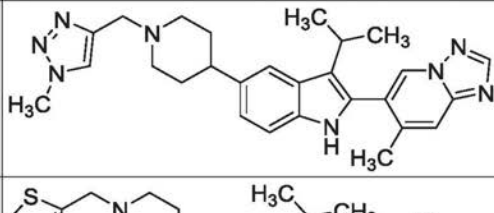
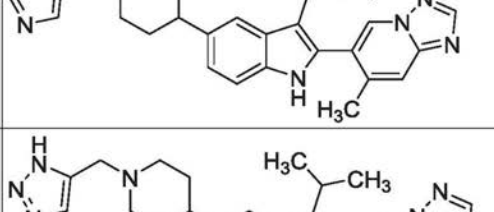
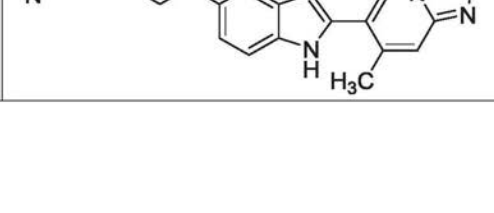
[1858]

426	EX-2		484.1	1.15	QC- ACN- AA- XB
427	EX-2		551.1	2.25	QC- ACN- AA- XB
428	EX-2		536.5	1.53	QC- ACN- TFA- XB
429	EX-2		466.3	1.25	QC- ACN- TFA- XB
430	EX-2		565.4	1.89	QC- ACN- AA- XB
431	EX-2		563.4	2.17	QC- ACN- AA- XB
432	EX-2		476.3	1.25	QC- ACN- AA- XB
433	EX-2		470.3	1.92	QC- ACN- AA- XB

[1859]

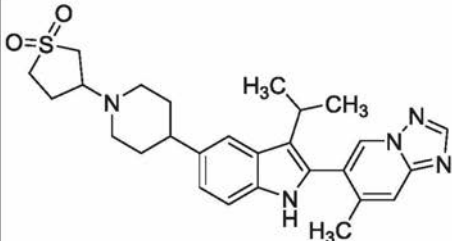
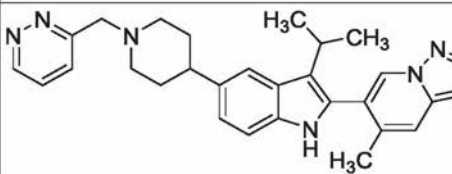
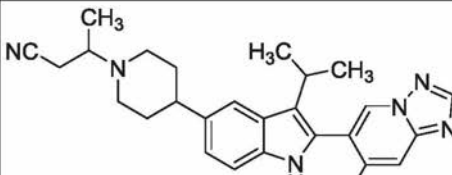
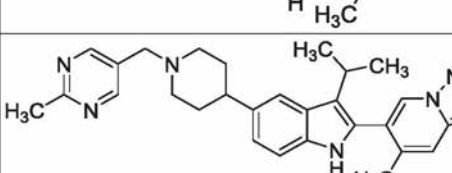
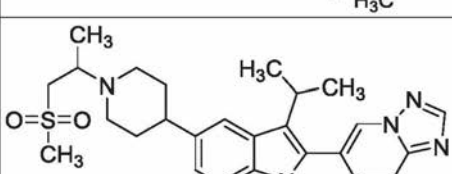
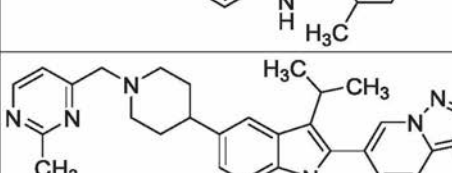
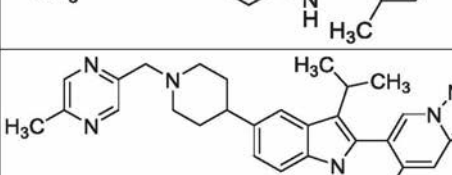
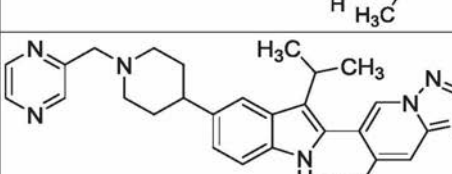
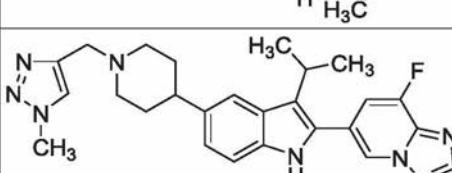
434	EX-2		469.2	1.27	QC-ACN-TFA-XB
435	EX-2		469.2	1.9	QC-ACN-AA-XB
436	EX-2		471.1	1.93	QC-ACN-AA-XB
437	EX-2		468.2	1.49	QC-ACN-AA-XB
438	EX-2		526.2	1.54	QC-ACN-TFA-XB
439	EX-2		496.2	1.34	QC-ACN-TFA-XB
440	EX-2		455.2	1.28	QC-ACN-TFA-XB
441	EX-3		430.4	1.66	QC-ACN-AA-XB
442	EX-3		496.2	1.08	QC-ACN-TFA-XB

[1860]

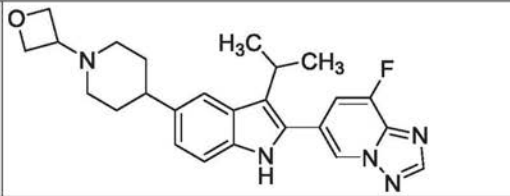
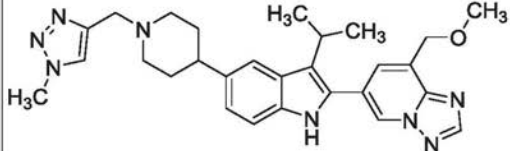
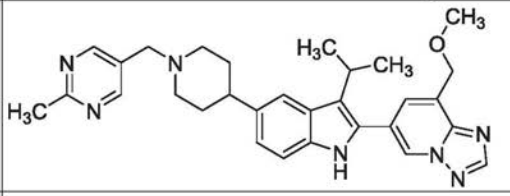
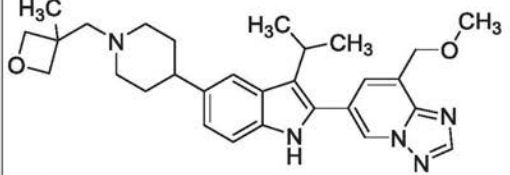
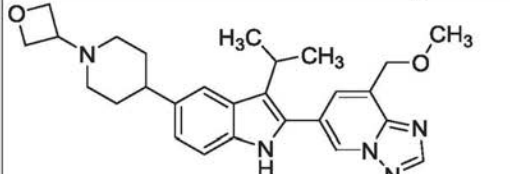
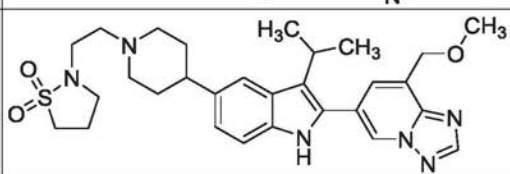
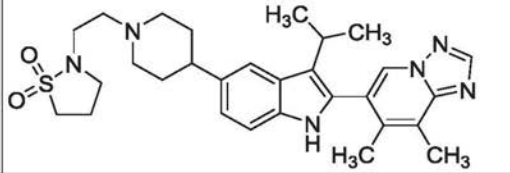
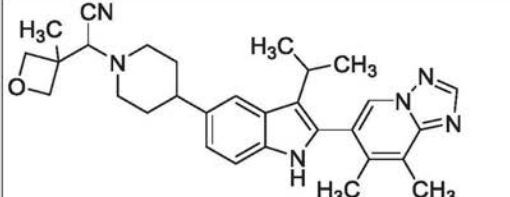
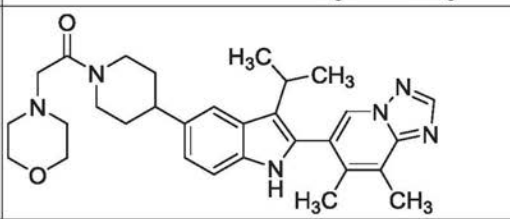
443	EX-3		458.2	1.05	QC- ACN- TFA- XB
444	EX-3		468.4	1.81	QC- ACN- AA- XB
445	EX-3		468.3	1.1	QC- ACN- TFA- XB
446	EX-3		455.4	1.78	QC- ACN- AA- XB
447	EX-3		469.3	0.98	QC- ACN- TFA- XB
448	EX-3		454.0	1.3	QC- ACN- AA- XB
449	EX-3		469.4	1.33	QC- ACN- AA- XB
450	EX-3		471.0	1.79	QC- ACN- AA- XB
451	EX-3		455.0	1.5	QC- ACN- AA- XB

[1861]

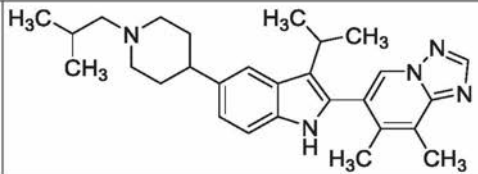
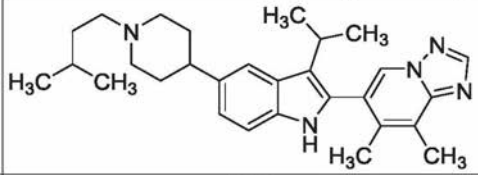
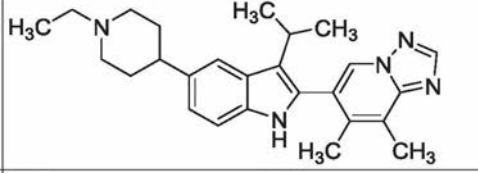
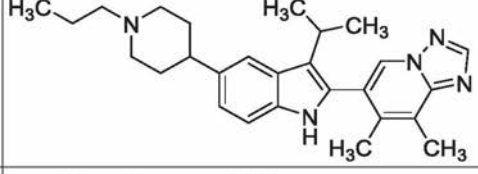
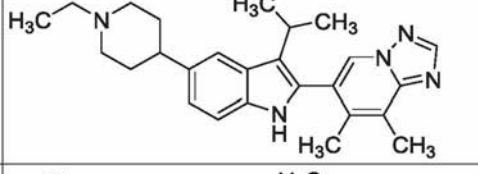
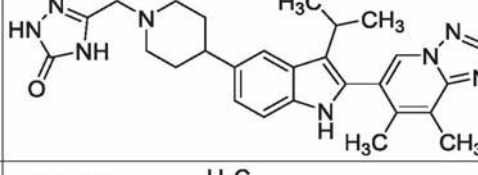
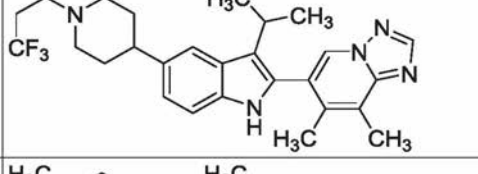
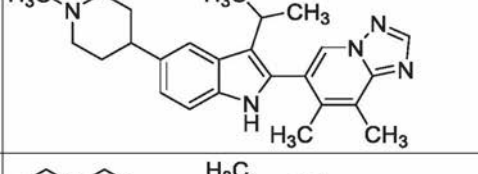
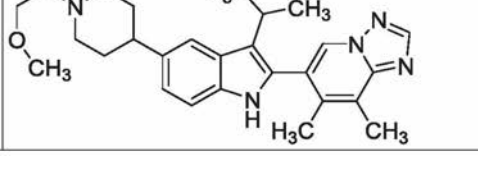
452	EX-3		465.9	1.69	QC- ACN- AA- XB
453	EX-3		469.0	1.95	QC- ACN- AA- XB
454	EX-3		466.2	1.46	QC- ACN- AA- XB
455	EX-3		506.0	1.69	QC- ACN- AA- XB
456	EX-3		526.0	2.05	QC- ACN- AA- XB
457	EX-3		469.1	1.42	QC- ACN- AA- XB
458	EX-3		456.2	1.77	QC- ACN- AA- XB
459	EX-3		455.4	1.05	QC- ACN- TFA- XB

460	EX-3		492.4	1.21	QC-ACN-TFA-XB
461	EX-3		466.1	1	QC-ACN-TFA-XB
462	EX-3		441.0	1.84	QC-ACN-AA-XB
463	EX-3		480.1	1.05	QC-ACN-TFA-XB
464	EX-3		494.1	1.73	QC-ACN-AA-XB
465	EX-3		480.4	1.71	QC-ACN-AA-XB
466	EX-3		480.0	1.33	QC-ACN-TFA-XB
467	EX-3		466.0	1.85	QC-ACN-AA-XB
468	EX-112		473.0	1.31	QC-ACN-TFA-XB

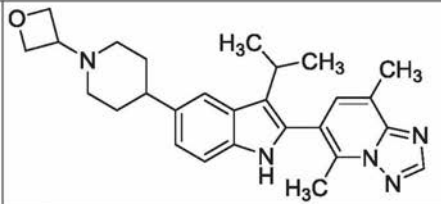
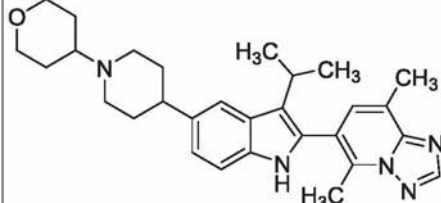
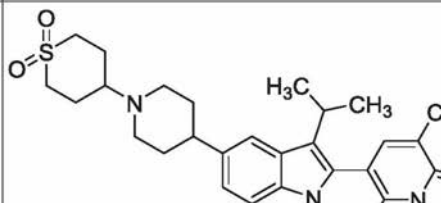
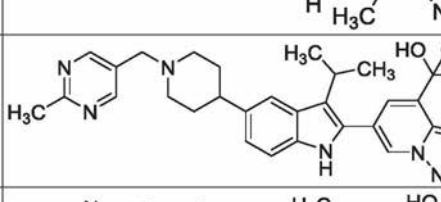
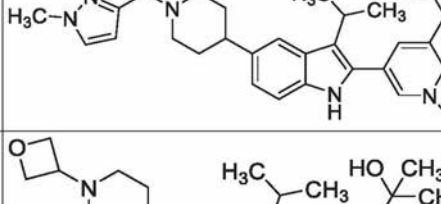
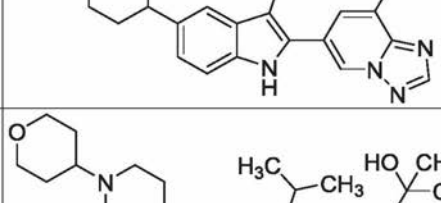
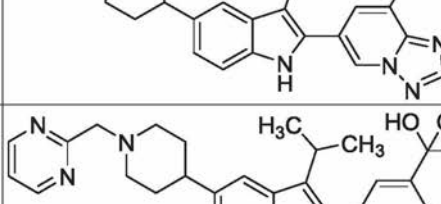
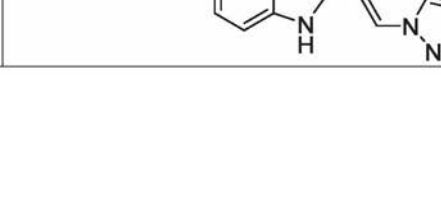
[1863]

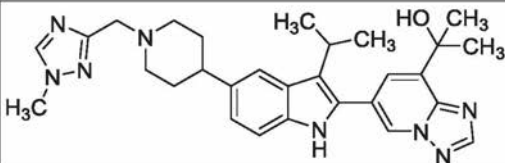
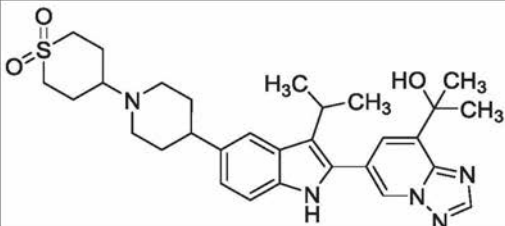
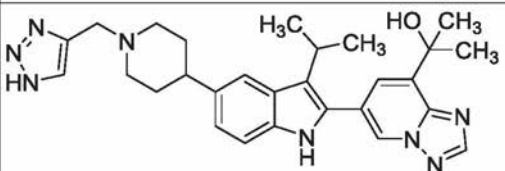
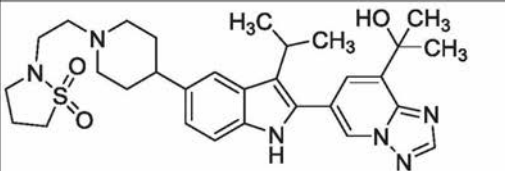
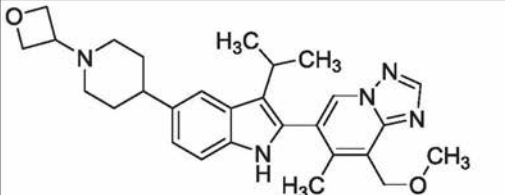
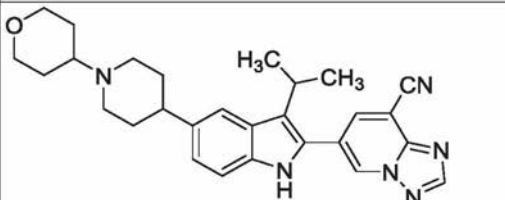
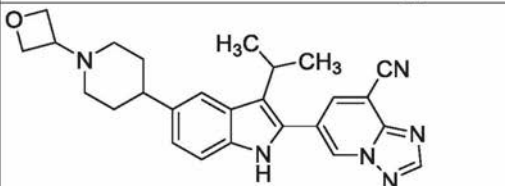
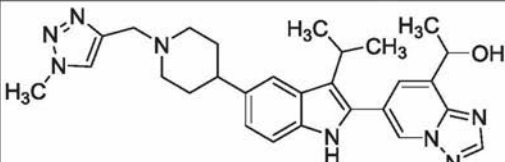
469	EX-112		434.1	1.18	QC-ACN-TFA-XB
470	EX-6		499.1	1.37	QC-ACN-AA-XB
471	EX-6		510.1	1.75	QC-ACN-AA-XB
472	EX-6		488.1	1.74	QC-ACN-AA-XB
473	EX-6		460.1	1.65	QC-ACN-AA-XB
474	EX-6		551.0	1.69	QC-ACN-AA-XB
475	EX-4		535.4	1.43	QC-ACN-AA-XB
476	EX-4		497.4	1.94	QC-ACN-TFA-XB
477	EX-4		515.0	1.29	QC-ACN-TFA-XB

[1864]

478	EX-4		444.1	1.74	QC- ACN- AA- XB
479	EX-4		458.4	1.58	QC- ACN- TFA- XB
480	EX-4		416.1	1.32	QC- ACN- AA- XB
481	EX-4		430.0	1.62	QC- ACN- AA- XB
482	EX-4		416.1	1.54	QC- ACN- TFA- XB
483	EX-4		485.2	1.44	QC- ACN- AA- XB
484	EX-4		484.3	2.29	QC- ACN- AA- XB
485	EX-4		402.2	1.29	QC- ACN- AA- XB
486	EX-4		446.2	1.38	QC- ACN- AA- XB

[1865]

487	EX-110		444.3	1.77	QC- ACN- AA- XB
488	EX-110		471.9	1.28	QC- ACN- AA- XB
489	EX-110		520.4	1.23	QC- ACN- TFA- XB
490	EX-100		524.2	1.8	QC- ACN- AA- XB
491	EX-100		512.2	1.53	QC- ACN- AA- XB
492	EX-100		474.4	1.15	QC- ACN- TFA- XB
493	EX-100		502.1	1.35	QC- ACN- AA- XB
494	EX-100		510.4	1.22	QC- ACN- TFA- XB

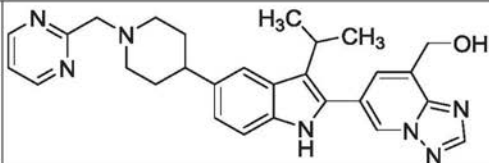
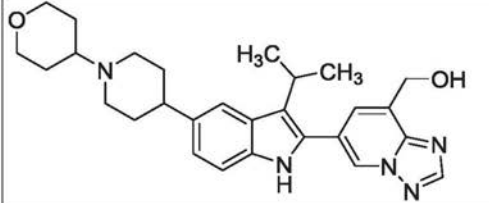
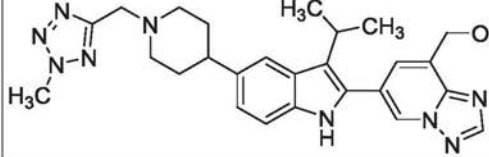
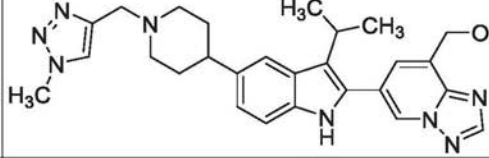
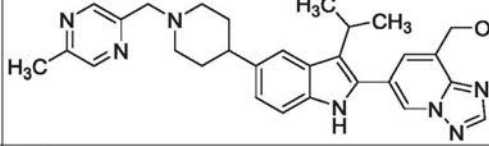
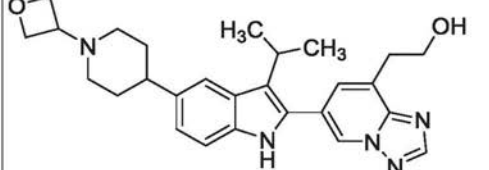
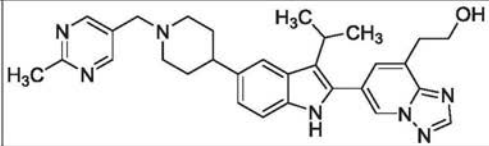
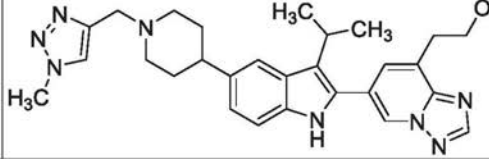
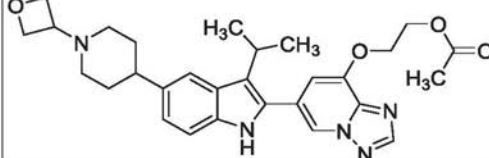
495	EX-100		513.4	1.15	QC-ACN-TFA-XB
496	EX-100		550.1	1.46	QC-ACN-AA-XB
497	EX-100		499.1	1.38	QC-ACN-AA-XB
498	EX-100		565.3	1.38	QC-ACN-AA-XB
499	EX-101		474.1	1.09	QC-ACN-TFA-XB
500	EX-111		469.2	1.42	QC-ACN-AA-XB
501	EX-111		441.2	1.18	QC-ACN-TFA-XB
502	EX-102		499.3	1.08	QC-ACN-TFA-XB

[1867]

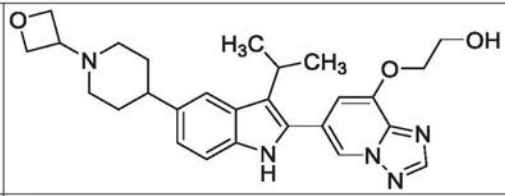
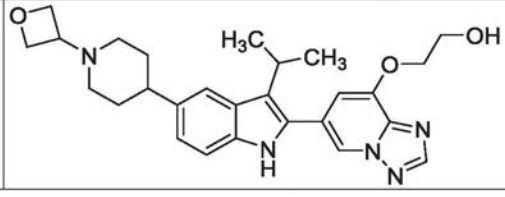
503	EX-102		460.3	1.06	QC- ACN- TFA- XB
504	EX-104		460.2	1.49	QC- ACN- AA- XB
505	EX-104		485.3	0.97	QC- ACN- TFA- XB
506	EX-105		483.2	1.26	QC- ACN- TFA- XB
507	EX-107		447.9	1.35	QC- ACN- AA- XB
508	EX-108		446.3	1.53	QC- ACN- AA- XB
509	EX-108		485.1	0.92	QC- ACN- TFA- XB
510	EX-113		446.0	1.39	QC- ACN- AA- XB

511	EX-113		485.3	1.16	QC-ACN-AA-XB
512	EX-113		496.4	1.04	QC-ACN-TFA-XB
513	EX-113		471.1	1	QC-ACN-TFA-XB
514	EX-113		522.4	1.34	QC-ACN-AA-XB
515	EX-113		512.4	1.56	QC-ACN-AA-XB
516	EX-113		484.1	1.27	QC-ACN-AA-XB
517	EX-113		482.1	1.45	QC-ACN-AA-XB
518	EX-113		488.0	1.26	QC-ACN-TFA-XB
519	EX-113		496.4	1.55	QC-ACN-AA-XB

[1869]

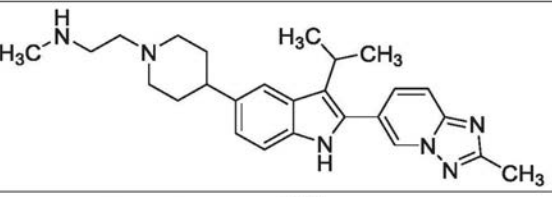
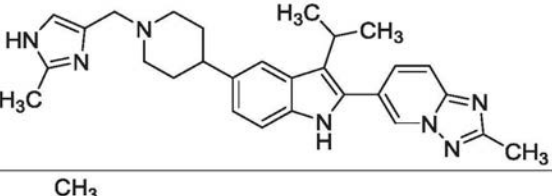
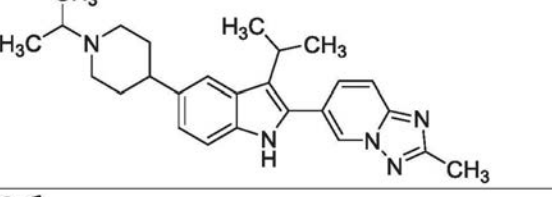
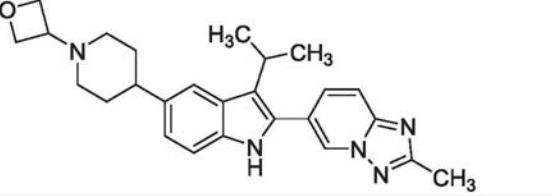
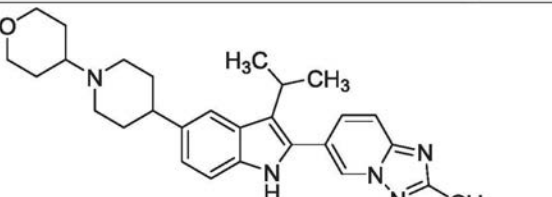
520	EX-113		482.1	1.31	QC-ACN-AA-XB
521	EX-113		474.3	1.03	QC-ACN-TFA-XB
522	EX-113		486.1	1.46	QC-ACN-AA-XB
523	EX-113		485.2	1.01	QC-ACN-TFA-XB
524	EX-113		496.0	1.39	QC-ACN-AA-XB
525	EX-114		460.3	1.44	QC-ACN-AA-XB
526	EX-114		510.0	1.48	QC-ACN-AA-XB
527	EX-114		499.3	1.02	QC-ACN-TFA-XB
528	EX-116		518.0	1.71	QC-ACN-AA-XB

[1870]

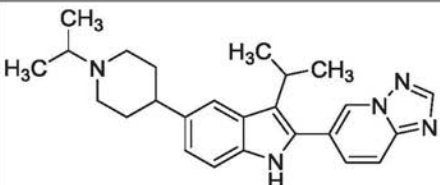
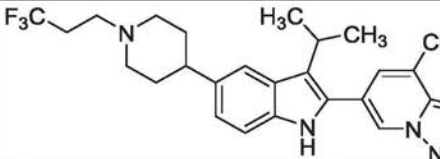
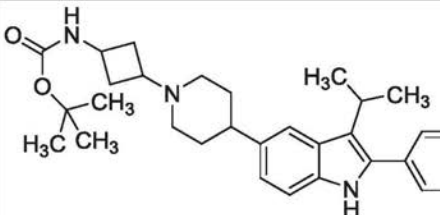
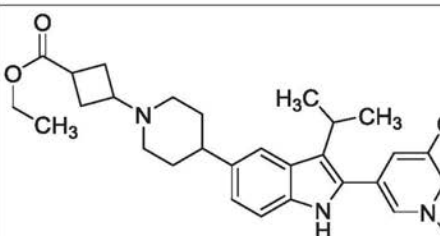
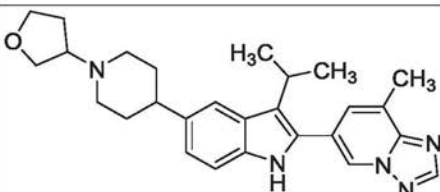
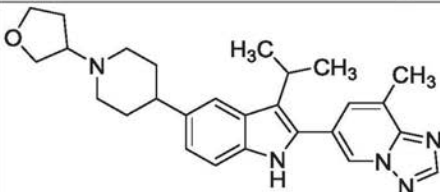
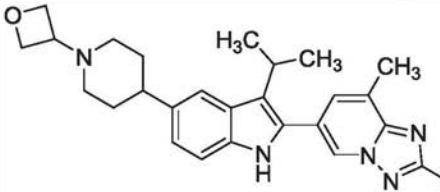
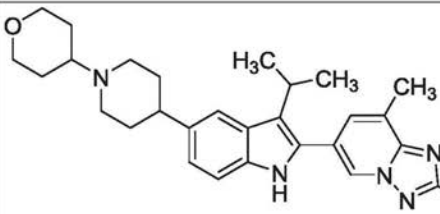
529	EX-116		475.9	1.11	QC-ACN-TFA-XB
530	EX-116		476.0	1.3	QC-ACN-AA-XB

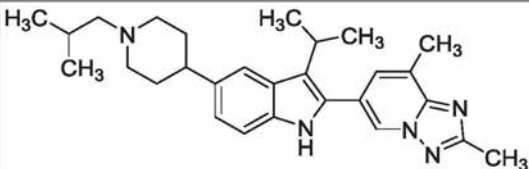
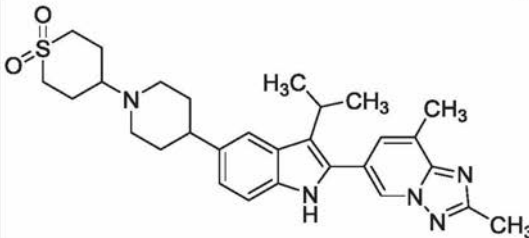
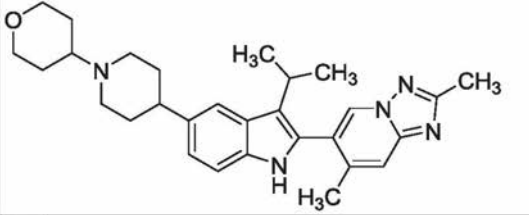
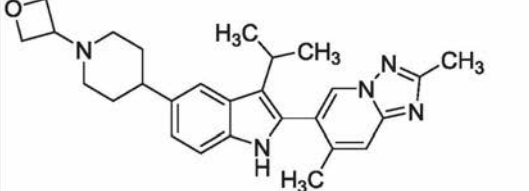
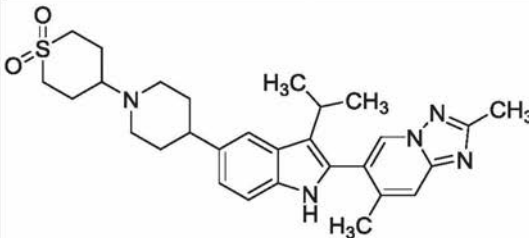
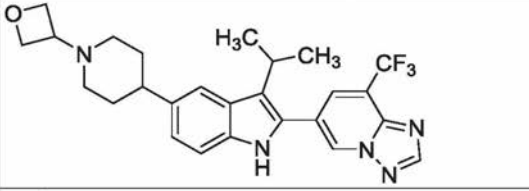
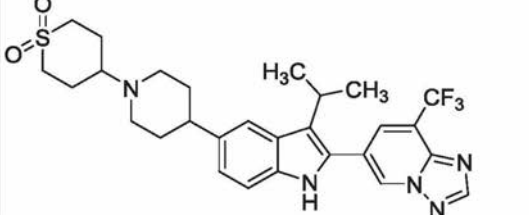
[1871] 表14

[1872]

实施例编号	片段原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
531	EX-122		431.3	0.93	E
532	EX-122		467.3	1.56	E
533	EX-122		416.3	1.48	E
534	EX-122		430.3	1.8	E
535	EX-122		458.3	1.45	E

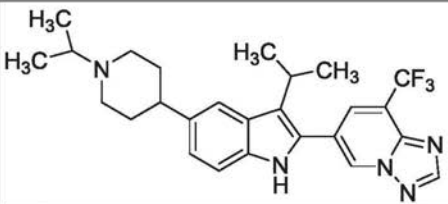
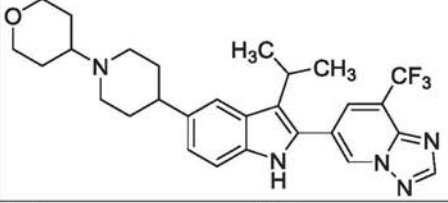
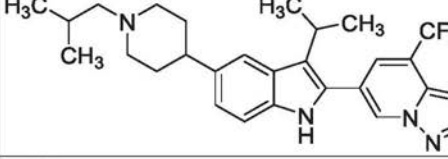
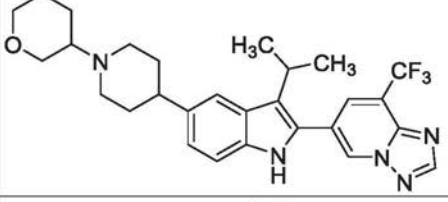
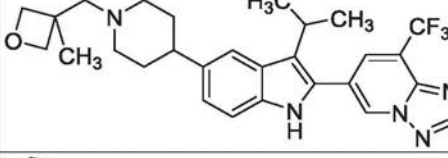
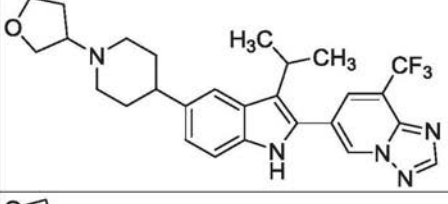
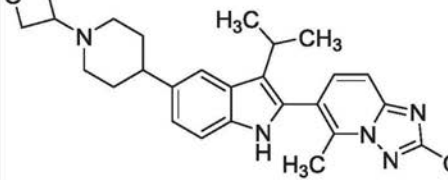
[1873]

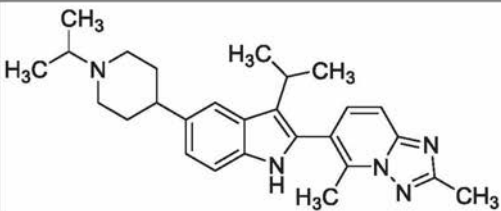
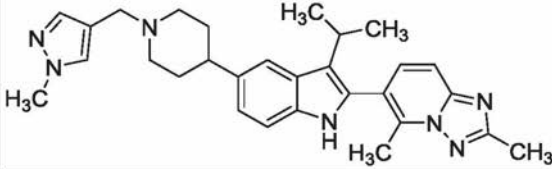
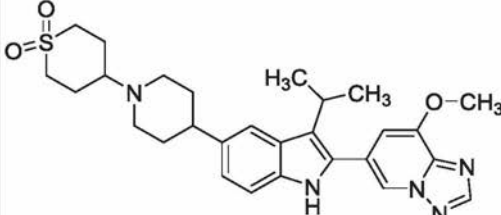
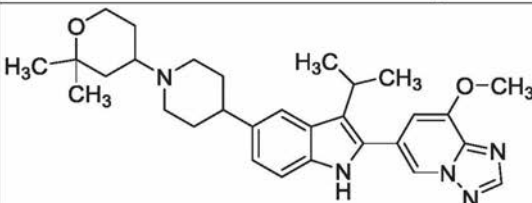
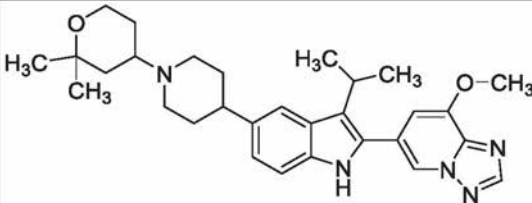
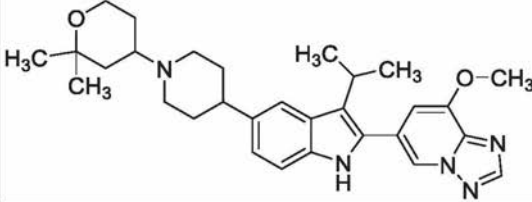
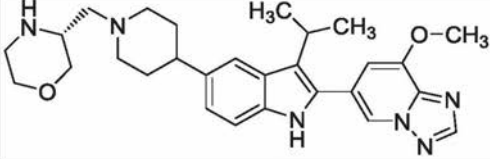
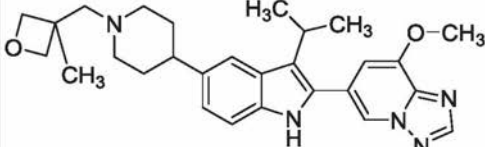
536	EX-1		402.3	1.47	E
537	EX-2		470.2	2.5	E
538	EX-2		543	2.12	E
539	EX-2		500	2.11	E
540	EX-2		444.2	1.71	E
541	EX-2		444.2	1.72	E
542	EX-124		444.3	1.74	E
543	EX-124		473.3	1.71	E

544	EX-124		444	1.82	E
545	EX-124		520.3	1.93	E
546	EX-125		472.3	1.56	E
547	EX-125		444.4	1.69	E
548	EX-125		520	1.58	E
549	EX-128		484	2.03	E
550	EX-128		560	1.88	E

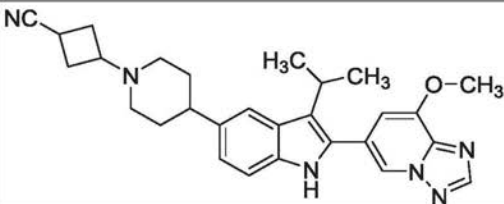
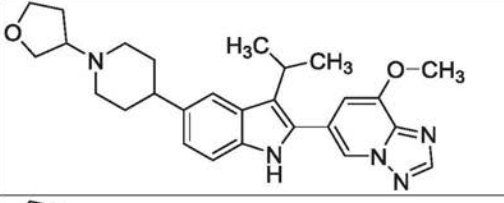
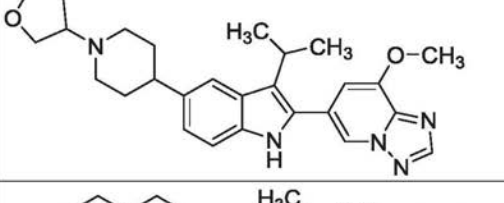
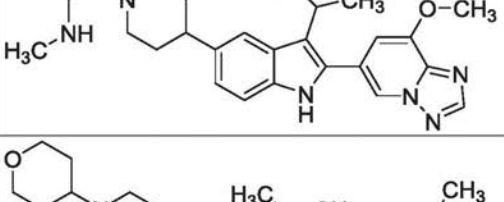
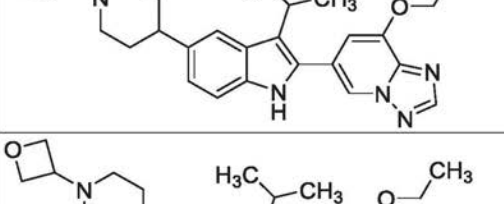
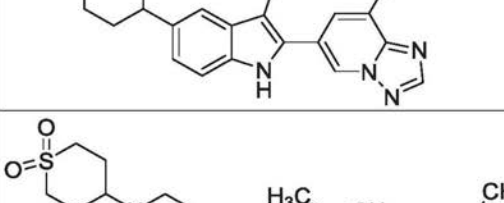
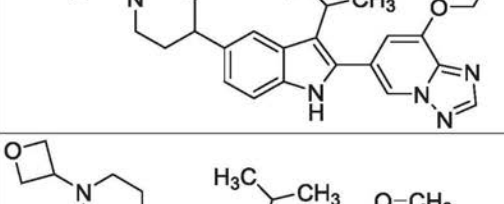
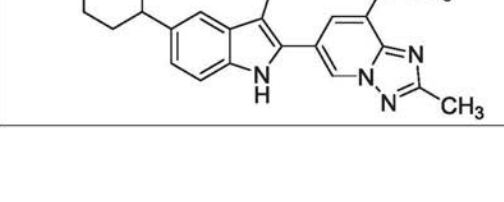
[1874]

[1875]

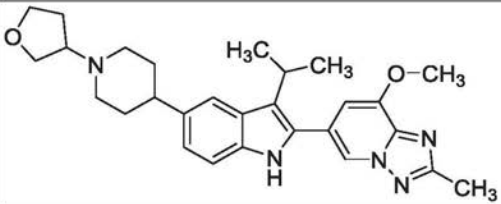
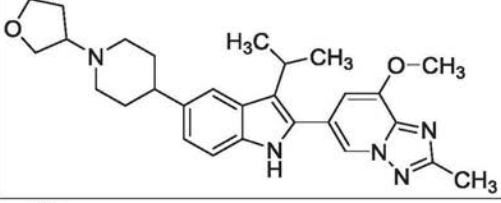
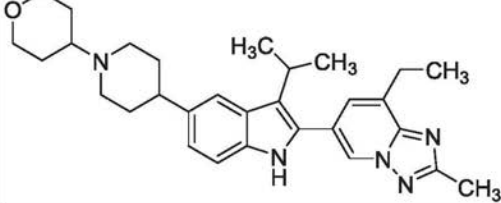
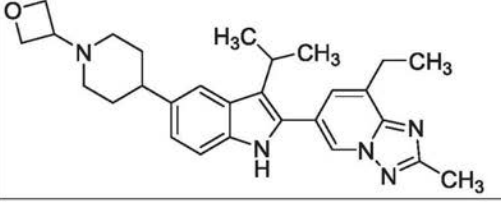
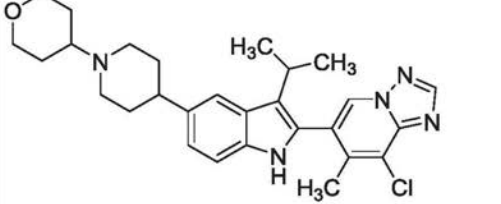
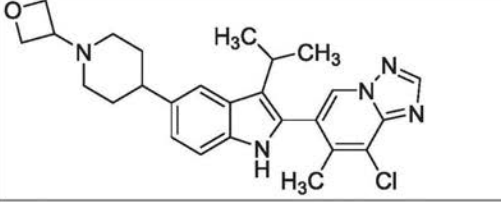
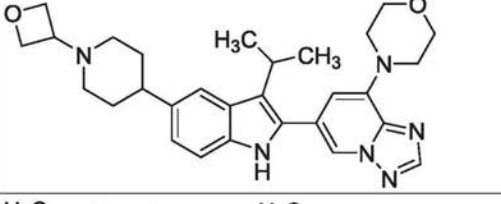
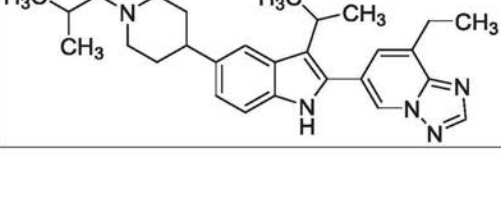
551	EX-128		470	1.56	E
552	EX-128		512	2.5	D
553	EX-128		484.2	2.24	E
554	EX-128		512.1	2.13	E
555	EX-128		512.3	2.15	E
556	EX-128		498.2	1.51	F
557	EX-128		498.2	2.03	E
558	EX-155		444.3	1.65	E

559	EX-155		430.3	1.53	E
560	EX-155		482.3	1.5	E
561	EX-5		522.4	1.51	E
562	EX-5		502.3	1.71	E
563	EX-5		502.2	6.03	I
564	EX-5		502.4	6.06	I
565	EX-5		489.3	1.55	E
566	EX-5		474.3	1.86	E

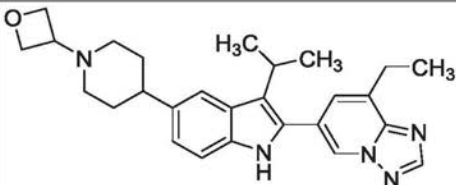
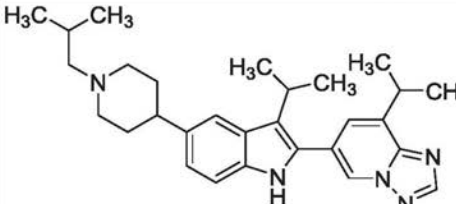
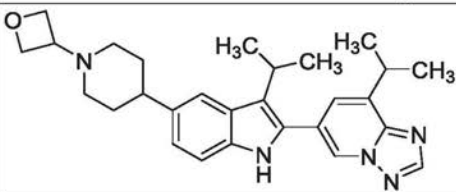
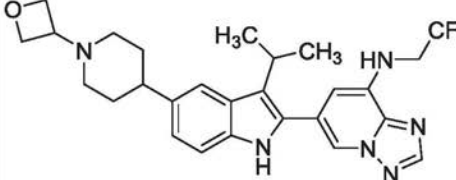
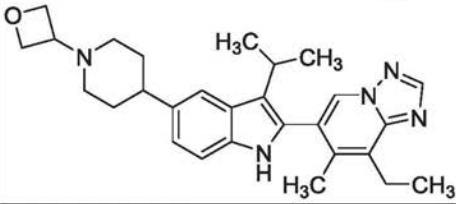
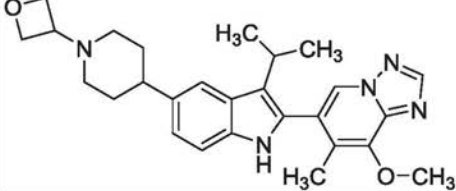
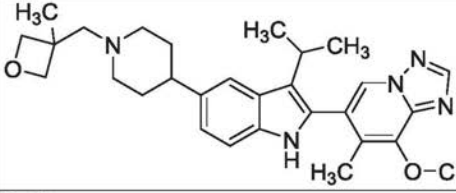
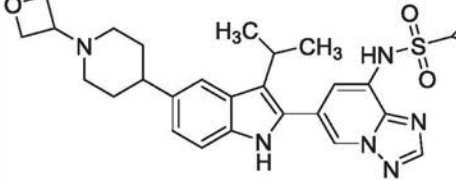
[1876]

567	EX-5		469.2	1.89	E
568	EX-5		460.2	1.87	D
569	EX-5		460.1	1.73	E
570	EX-5		447.1	1.44	E
[1877] 571	EX-132		488	1.66	E
572	EX-132		460.1	1.34	F
573	EX-132		536	1.9	E
574	EX-133		460.2	1.94	E

[1878]

575	EX-133		474.2	1.92	D
576	EX-133		474.2	1.94	D
577	EX-137		486.2	1.8	E
578	EX-137		458.3	1.96	E
579	EX-119		492.2	1.7	E
580	EX-119		464.2	2.1	E
581	EX-143		501.3	2.01	E
582	EX-94		444.3	2.07	E

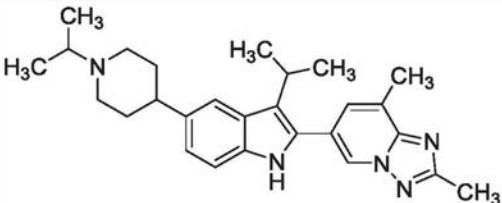
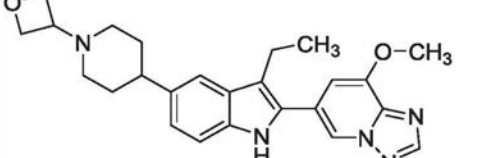
[1879]

583	EX-94		444.3	2.08	E
584	EX-95		458.3	2.25	E
585	EX-95		458.2	2.24	E
586	EX-145		513.2	2.15	E
587	EX-98		458.3	2.11	E
588	EX-140		460.2	2.04	E
589	EX-140		488.3	2.05	E
590	EX-147		535.2	1.32	F

[1880]

591	EX-148		549.2	1.87	E
592	EX-149		514.3	1.76	E
593	EX-151		456.3	1.88	E
594	EX-141		470.3	1.92	E
595	EX-152		470.1	2.21	E
596	EX-158		416.3	1.54	E
597	EX-161		452.2	1.67	E
598	EX-156		468.2	1.67	E

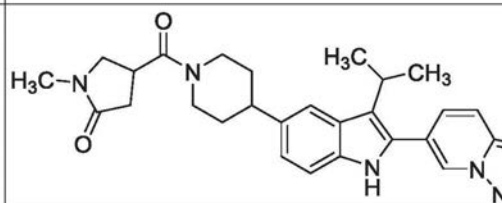
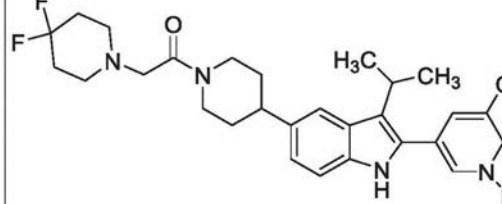
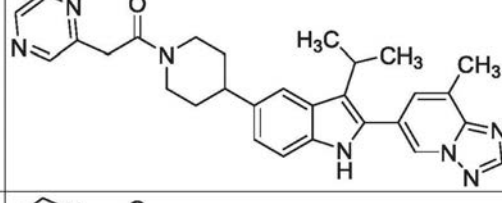
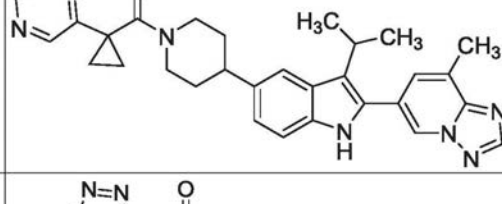
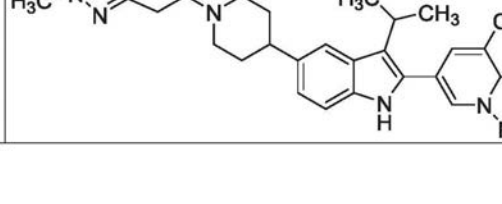
[1881]

599	EX-124		430.3	1.49	E
600	EX-157		432.3	1.49	E

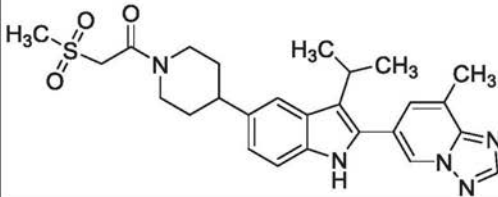
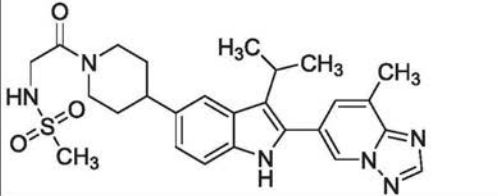
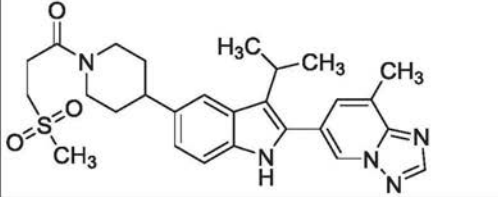
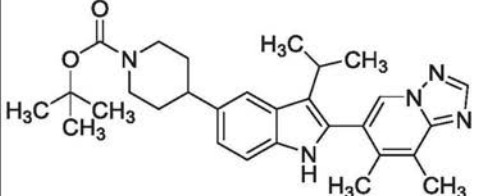
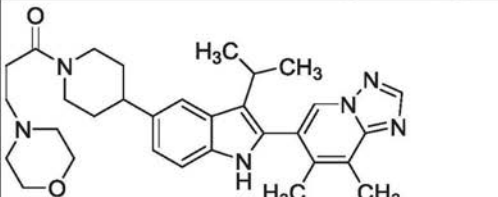
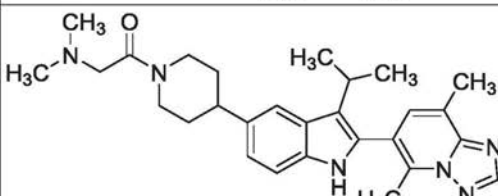
[1882] 以下实施例根据实施例46及47所公开的一般方法制备。

[1883] 表15

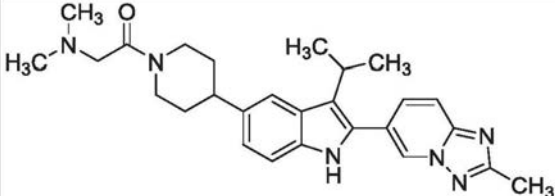
[1884]

实施例 编号	模板 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
601	EX-1		484.9	1.43	QC- ACN- AA- XB
602	EX-2		535.2	1.95	QC- ACN- AA- XB
603	EX-2		494.2	1.65	QC- ACN- AA- XB
604	EX-2		520.3	1.78	QC- ACN- TFA- XB
605	EX-2		498.0	1.63	QC- ACN- TFA- XB

[1885]

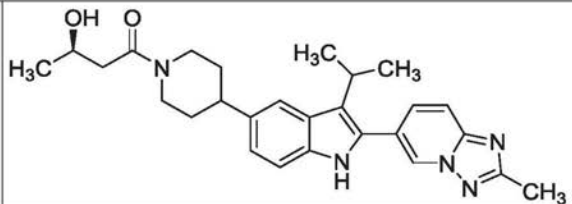
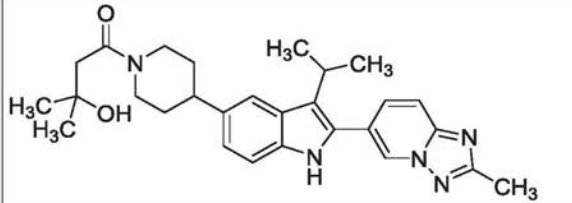
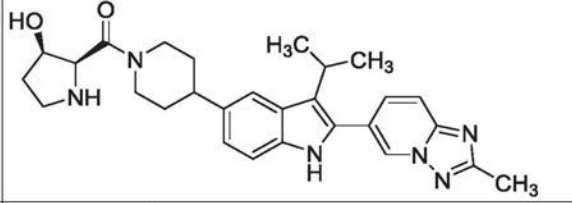
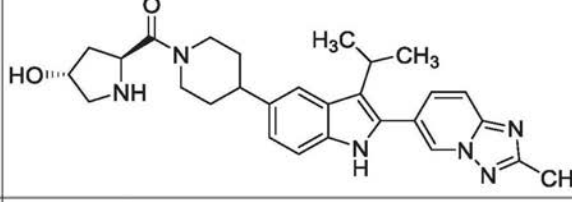
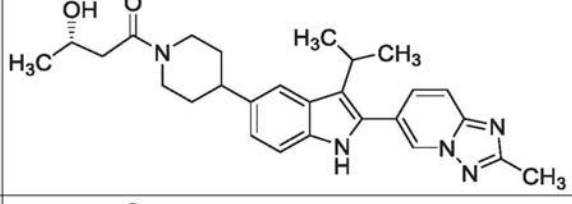
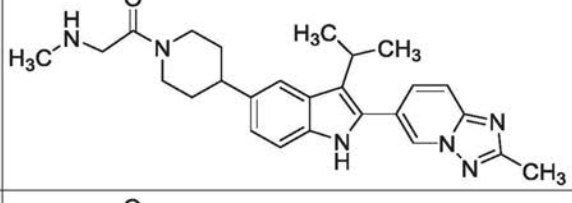
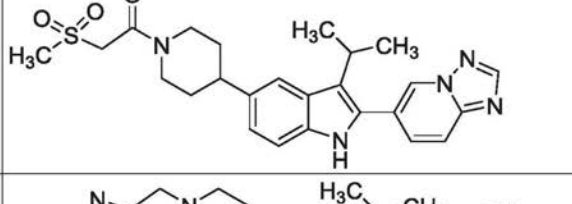
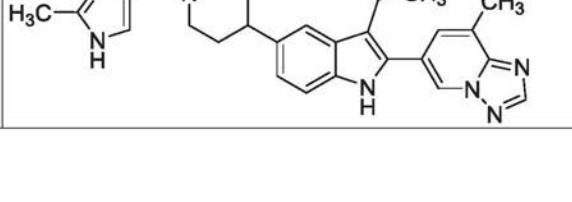
606	EX-2		494.2	1.68	QC- ACN- AA- XB
607	EX-2		509.4	1.66	QC- ACN- AA- XB
608	EX-2		508.2	1.64	QC- ACN- AA- XB
609	EX-4		488.0	2.39	QC- ACN- AA- XB
610	EX-4		529.4	1.63	QC- ACN- AA- XB
611	EX-110		473.4	1.37	QC- ACN- AA- XB

[1886] 表16

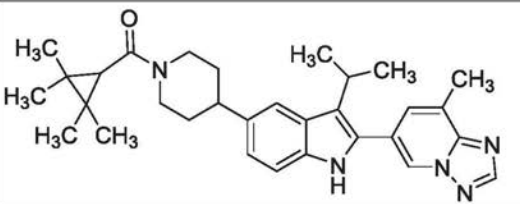
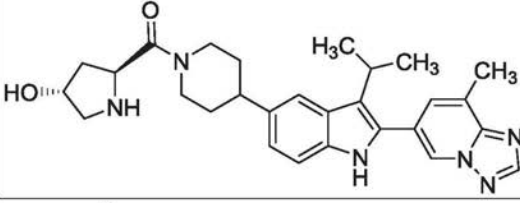
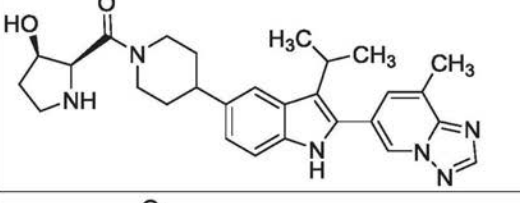
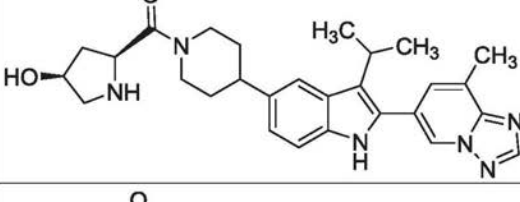
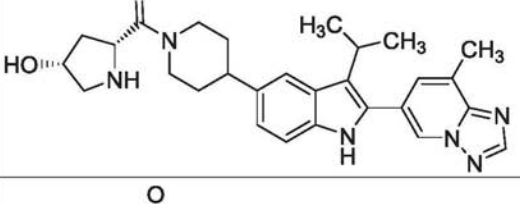
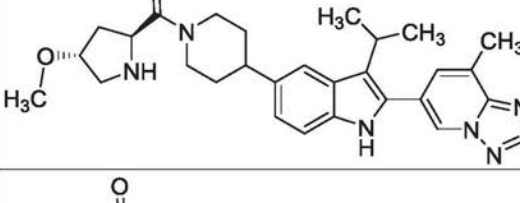
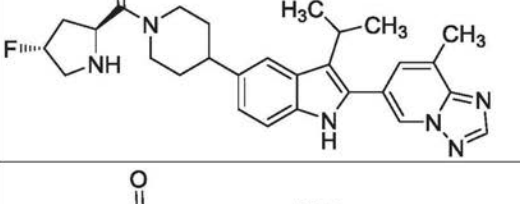
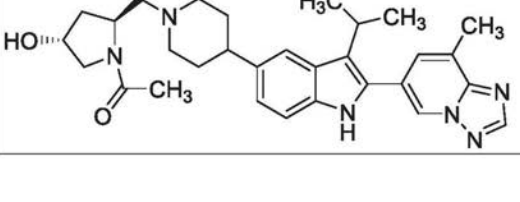
实施例 编号	模板 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
612	EX-122		459.3	2.76	D

[1887]

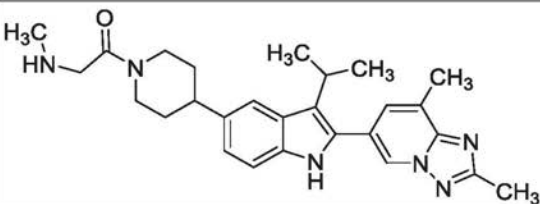
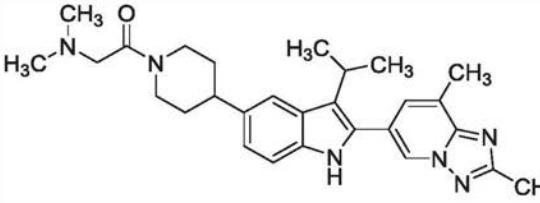
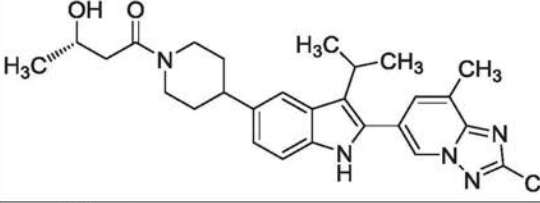
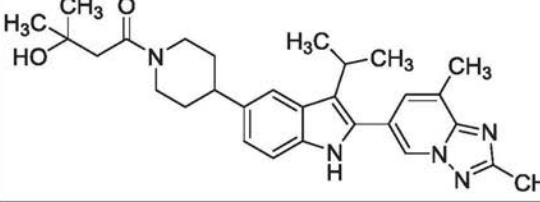
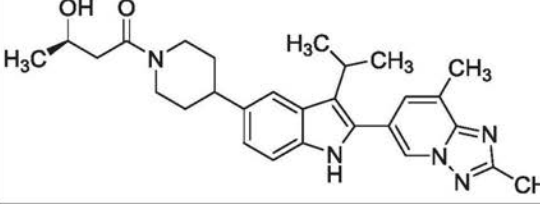
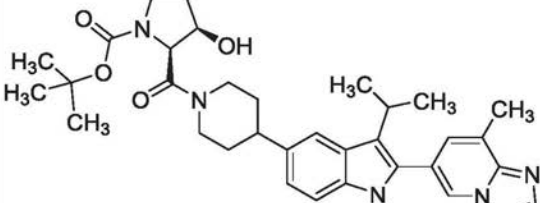
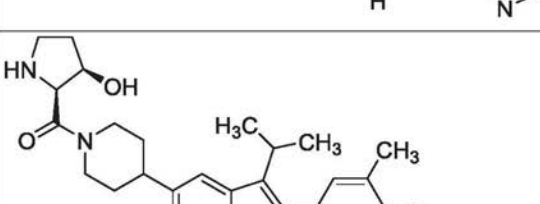
[1888]

613	EX-122		460.3	1.64	E
614	EX-122		474.3	1.83	E
615	EX-122		487.3	1.36	E
616	EX-122		487.3	1.3	E
617	EX-122		460.3	1.67	E
618	EX-122		445.2	1.38	E
619	EX-1		480.2	1.67	E
620	EX-2		468.3	1.23	F

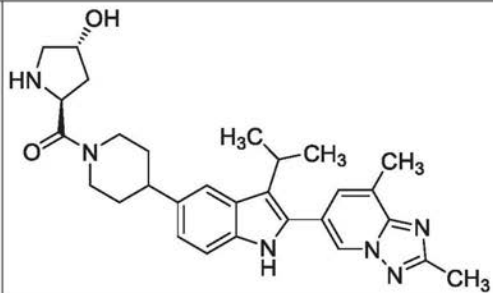
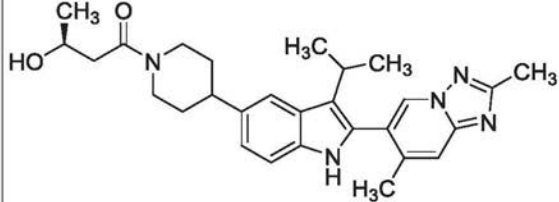
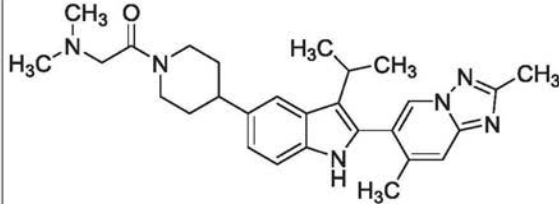
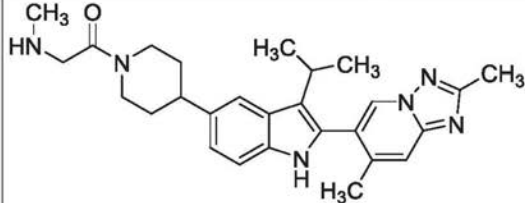
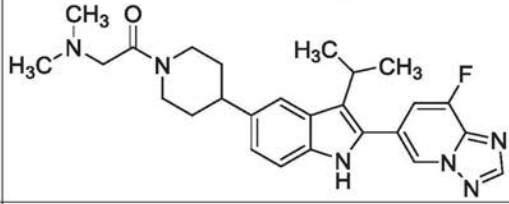
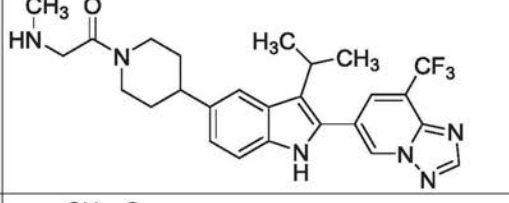
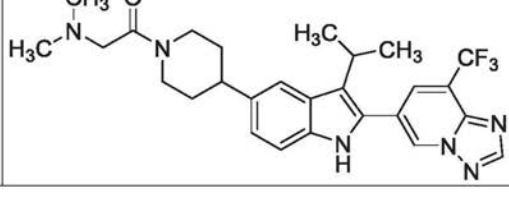
[1889]

621	EX-2		498.5	2.29	E
622	EX-2		487.3	1.42	F
623	EX-2		487.3	1.4	E
624	EX-2		487.3	1.3	F
625	EX-2		487	1.4	E
626	EX-2		501.2	1.46	F
627	EX-2		489.1	1.74	E
628	EX-2		529.3	1.5	E

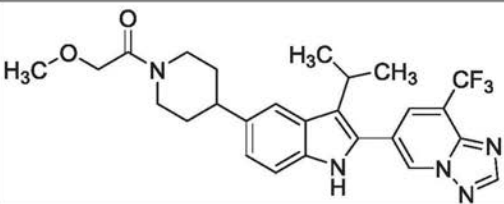
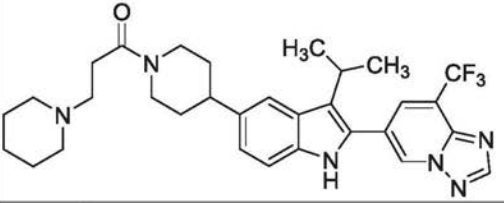
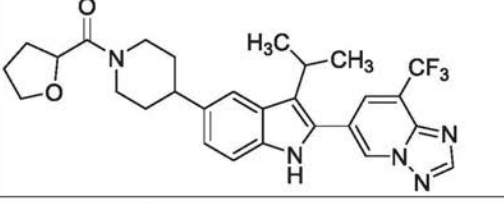
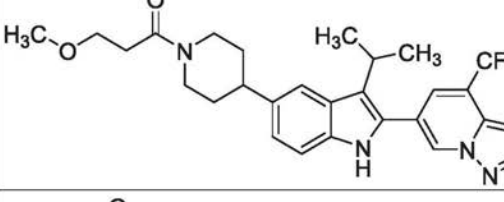
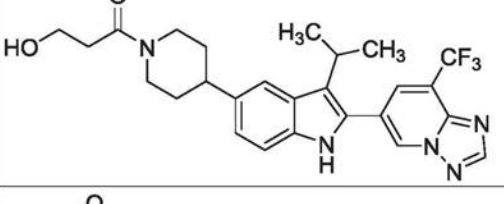
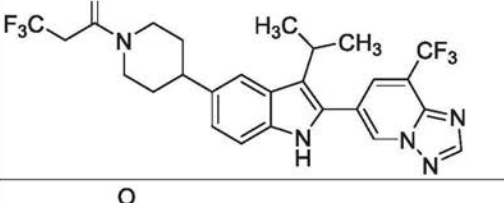
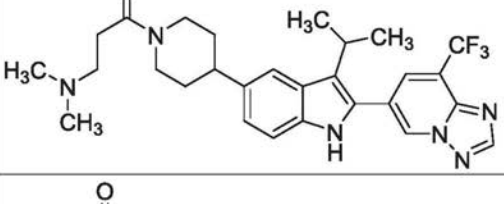
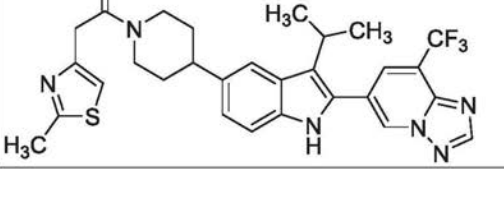
[1890]

629	EX-124		459.3	1.95	D
630	EX-124		473.3	2.35	D
631	EX-124		474.3	1.85	E
632	EX-124		488.3	1.96	E
633	EX-124		474.3	1.82	E
634	EX-124		601	1.92	E
635	EX-124		501.3	1.36	E

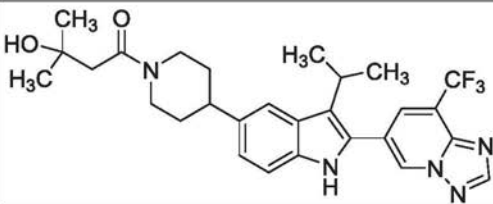
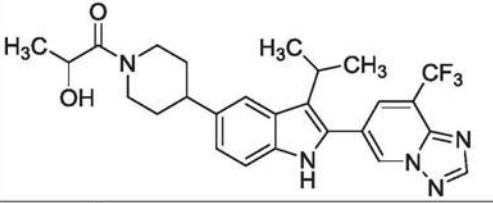
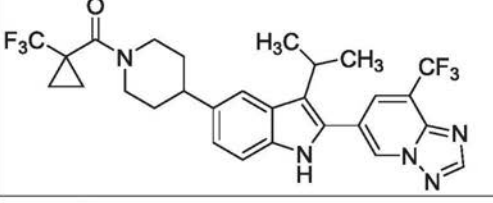
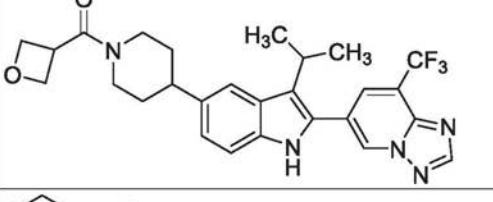
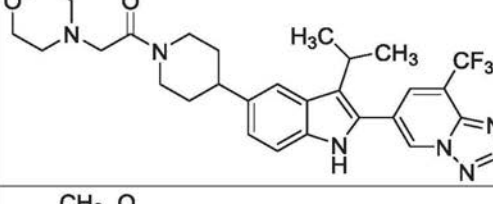
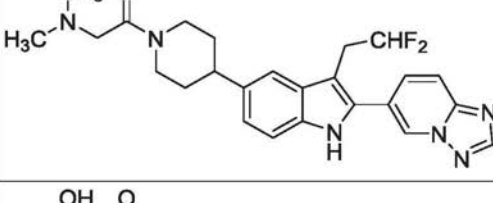
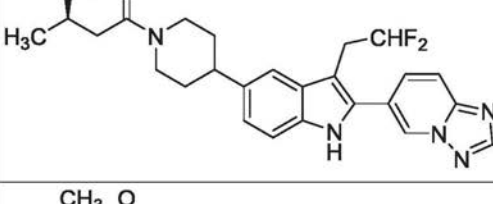
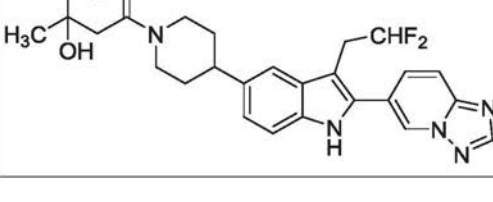
[1891]

636	EX-124		501.3	1.88	D
637	EX-125		474.3	1.71	E
638	EX-125		473	1.54	E
639	EX-125		459	1.21	E
640	EX-112		463.4	1.06	F
641	EX-128		499.3	1.59	E
642	EX-128		513.3	1.75	E

[1892]

643	EX-128		500.3	1.83	E
644	EX-128		567.4	1.7	E
645	EX-128		526.4	1.9	E
646	EX-128		514.4	1.88	E
647	EX-128		500.3	1.64	E
648	EX-128		538.3	2.07	E
649	EX-128		527.4	1.48	E
650	EX-128		567.3	1.95	E

[1893]

651	EX-128		528.2	1.92	E
652	EX-128		500.2	1.77	E
653	EX-128		564.3	2.22	E
654	EX-128		512.3	1.68	E
655	EX-128		555.4	1.82	E
656	EX-142		481.3	1.49	E
657	EX-142		482.2	1.7	E
658	EX-142		496.2	1.72	E

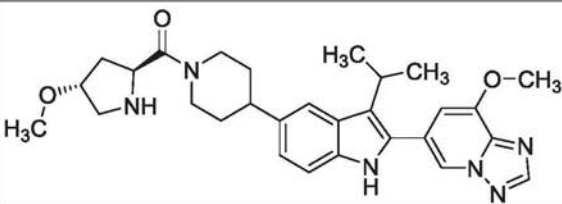
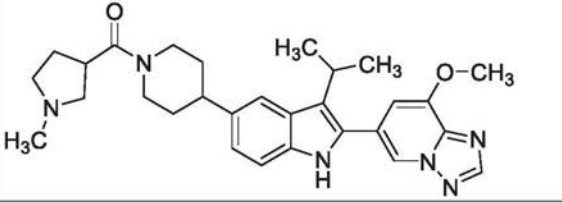
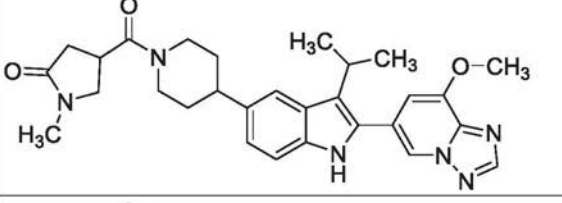
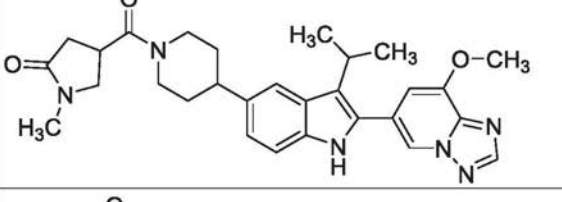
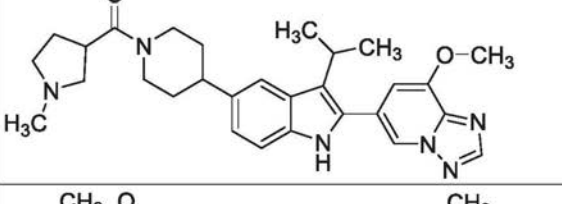
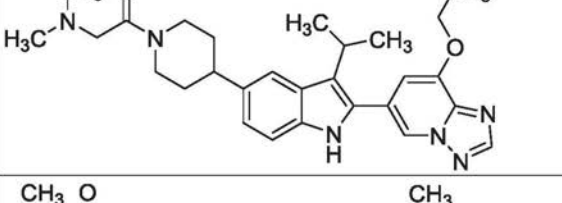
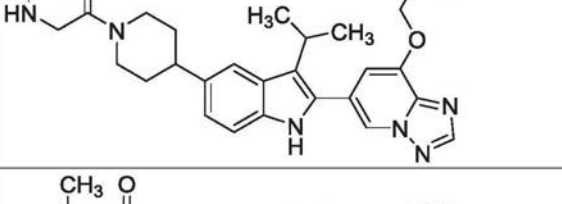
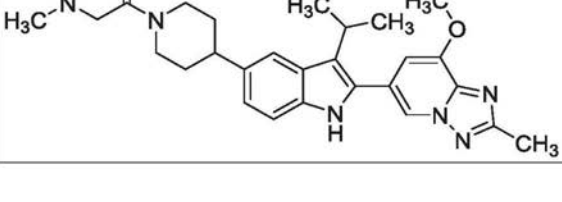
[1894]

659	EX-142		467.3	1.4	E
660	EX-155		473	1.6	E
661	EX-155		459	1.49	E
662	EX-96		493.3	1.46	E
663	EX-5		488.4	1.62	E
664	EX-5		476.4	1.59	E
665	EX-5		539.4	1.38	E
666	EX-5		516.4	1.69	E

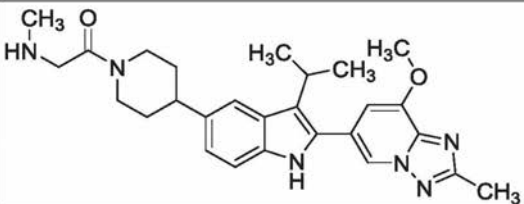
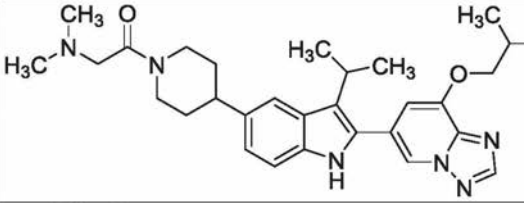
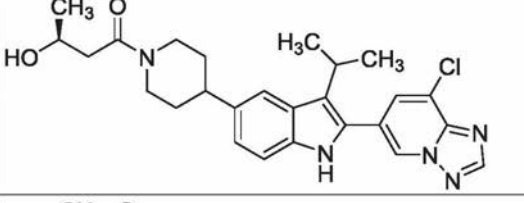
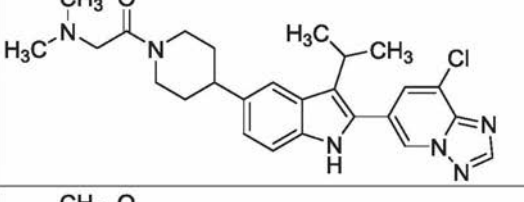
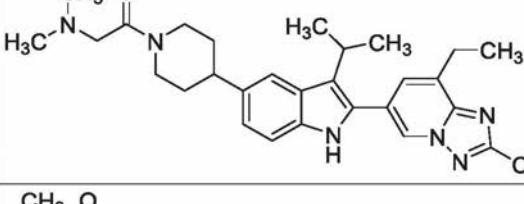
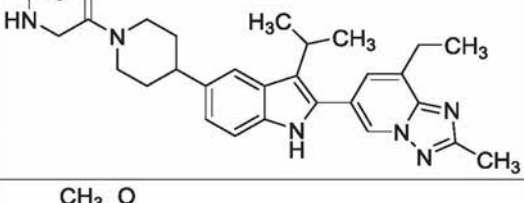
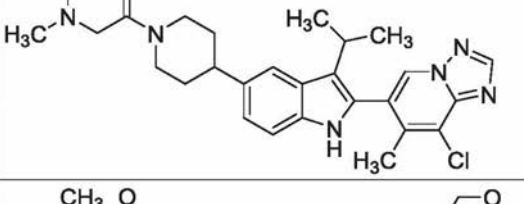
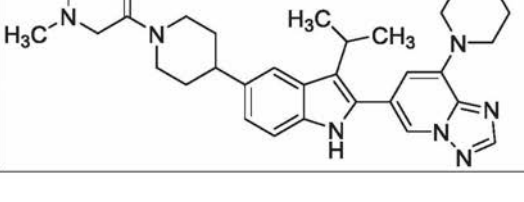
[1895]

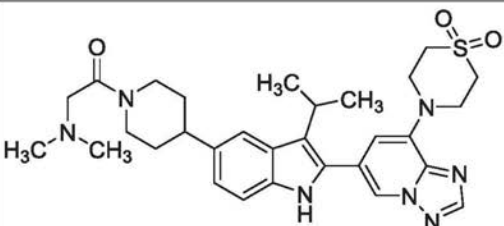
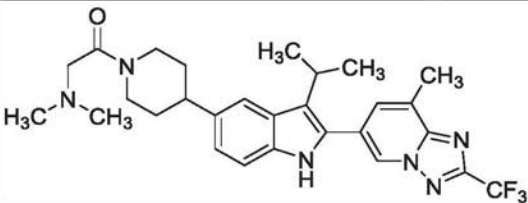
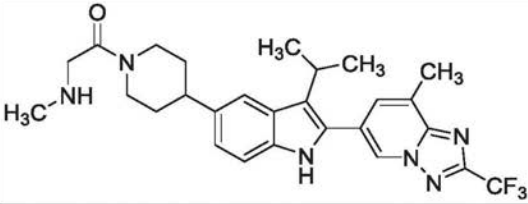
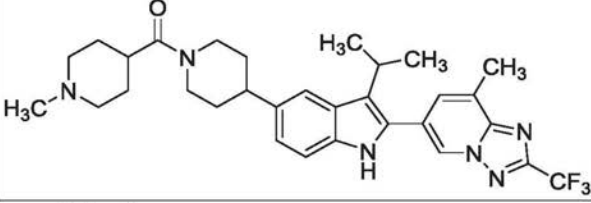
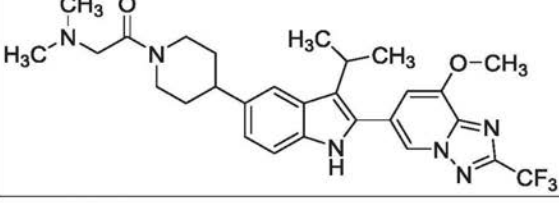
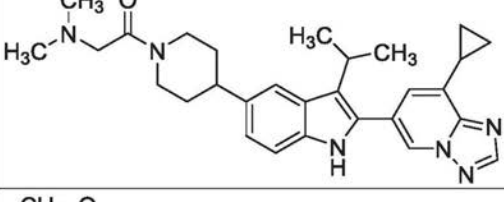
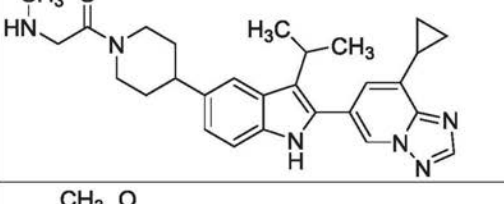
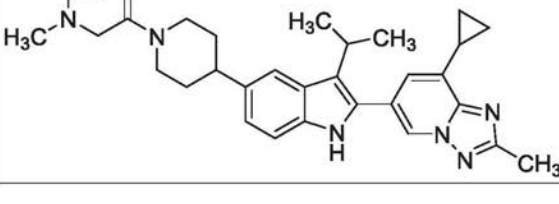
667	EX-5		489.4	1.32	E
668	EX-5		510.3	1.43	E
669	EX-5		490.4	1.64	E
670	EX-5		529.4	1.46	E
671	EX-5		529.3	1.46	E
672	EX-5		501.1	1.16	E
673	EX-5		517.4	1.55	E
674	EX-5		503.1	1.37	E

[1896]

675	EX-5		517.3	1.56	E
676	EX-5		501.3	1.43	E
677	EX-5		515.2	7.94	I
678	EX-5		515.2	7.95	I
679	EX-5		501.3	1.43	E
680	EX-132		489.1	1.62	E
681	EX-132		475.1	1.48	E
682	EX-133		489.3	1.6	E

[1897]

683	EX-133		475.3	1.42	E
684	EX-136		517.4	1.65	E
685	EX-118		480.2	1.02	E
686	EX-118		479.2	1.6	E
687	EX-137		487.4	1.64	E
688	EX-137		473.3	1.59	E
689	EX-119		493.1	1.68	E
690	EX-143		530.4	1.4	E

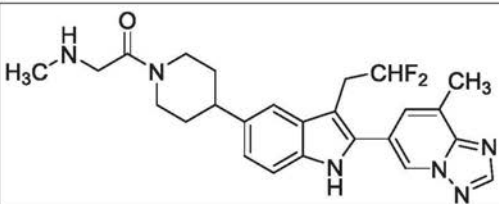
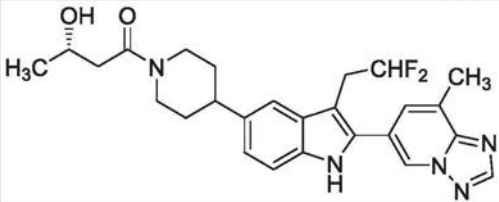
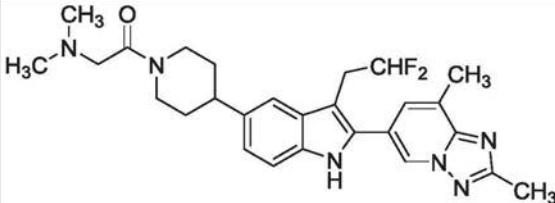
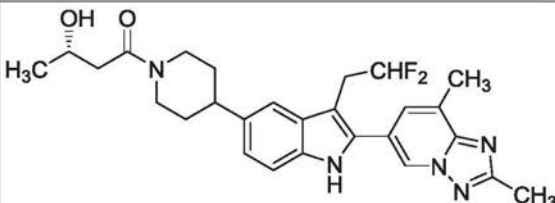
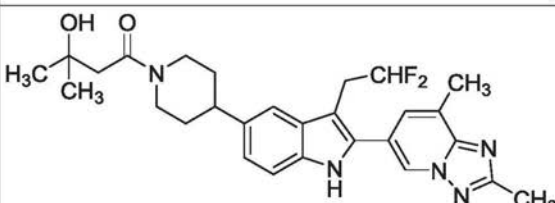
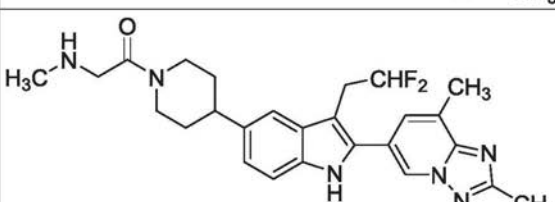
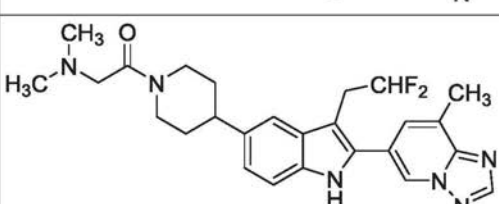
691	EX-148		578.3	1.52	E
692	EX-120		527.3	2.08	E
693	EX-120		513.3	1.93	E
694	EX-120		567.3	1.97	E
695	EX-154		543.2	1.98	E
696	EX-151		485.3	1.5	E
697	EX-151		471.2	1.56	E
698	EX-141		499.2	1.75	E

[1898]

[1899]

699	EX-152		499.2	1.77	E
700	EX-152		485.2	1.62	E
701	EX-157		461.3	1.19	E
702	EX-157		447.3	1.08	E
703	EX-158		445.3	1.24	E
704	EX-158		431.3	1.12	E
705	EX-161		482.2	1.57	E

[1900]

706	EX-161		467.2	1.27	E
707	EX-161		482.2	1.58	E
708	EX-161		495.2	1.48	E
709	EX-161		496.2	1.68	E
710	EX-161		510.3	1.82	E
711	EX-161		481.3	1.37	E
712	EX-161		481.2	1.41	E

[1901] 以下实施例根据实施例68所公开的一般方法制备。

[1902] 表17

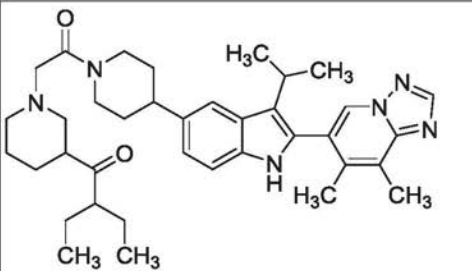
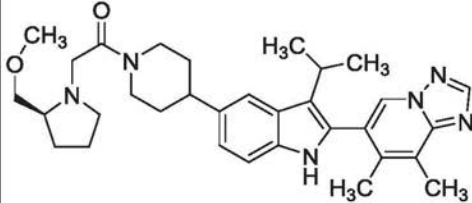
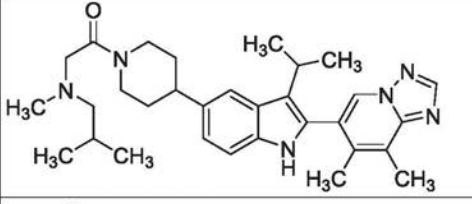
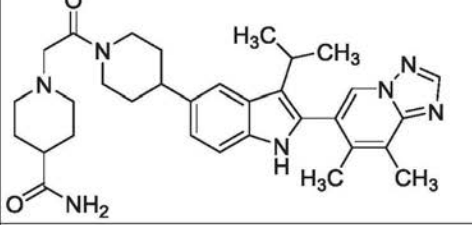
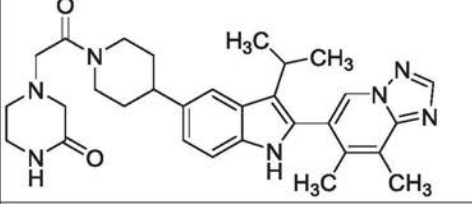
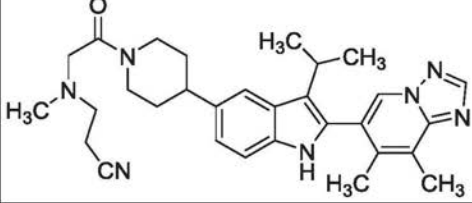
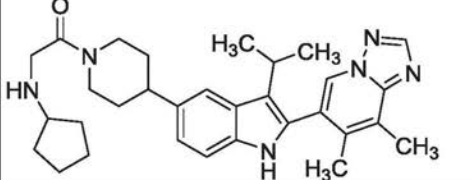
[1903]

实施例 编号	模板 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
-----------	----------	----	-------------------------	-------------	------------

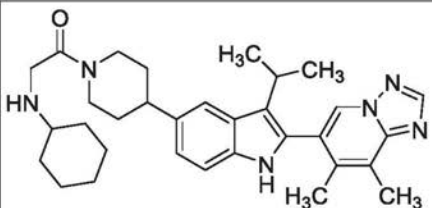
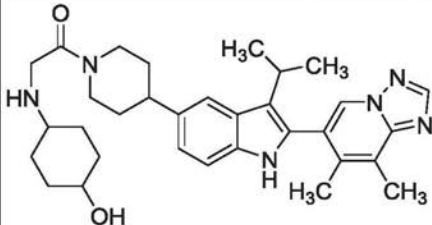
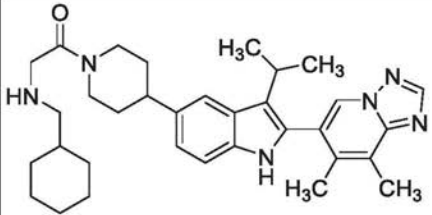
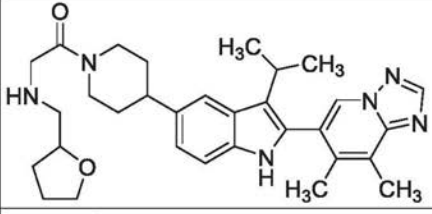
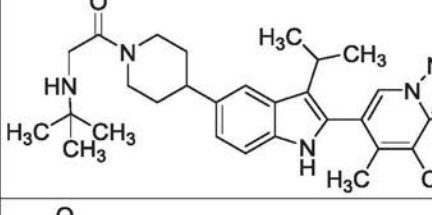
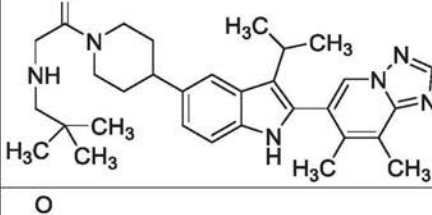
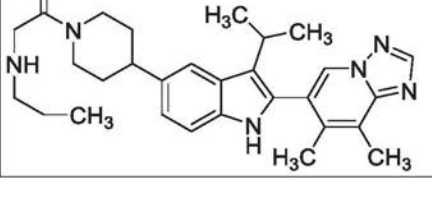
[1904]

713	EX-1		487.2	1.17	QC- ACN- TFA- XB
714	EX-2		489.1	1.26	QC- ACN- TFA- XB
715	EX-2		515.2	2.36	QC- ACN- AA- XB
716	EX-2		520.9	2.55	QC- ACN- AA- XB
717	EX-2		549.1	2.08	QC- ACN- AA- XB
718	EX-4		561.4	1.46	QC- ACN- TFA- XB
719	EX-4		258.1	1.22	QC- ACN- TFA- XB
720	EX-4		543.1	1.97	QC- ACN- AA- XB

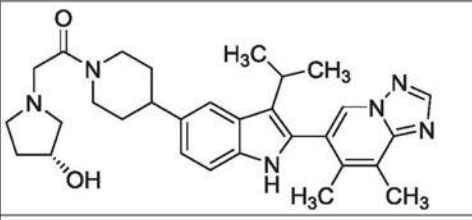
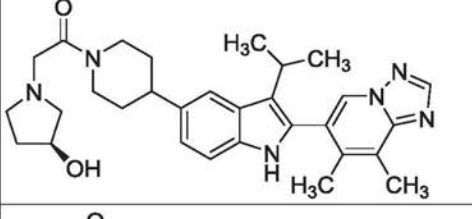
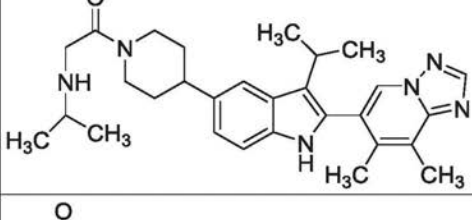
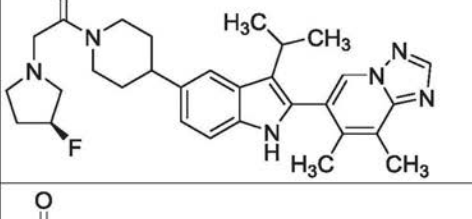
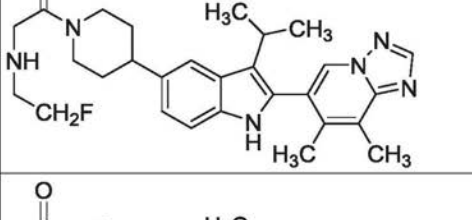
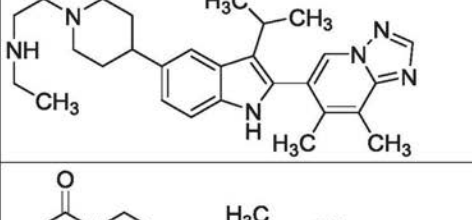
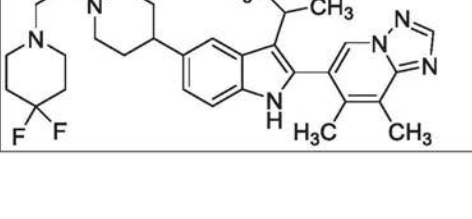
[1905]

721	EX-4		612.2	1.83	QC- ACN- AA- XB
722	EX-4		543.3	1.78	QC- ACN- AA- XB
723	EX-4		258.4	1.44	QC- ACN- TFA- XB
724	EX-4		556.3	1.2	QC- ACN- TFA- XB
725	EX-4		528.2	1.68	QC- ACN- AA- XB
726	EX-4		512.1	1.87	QC- ACN- AA- XB
727	EX-4		513.2	1.53	QC- ACN- TFA- XB

[1906]

728	EX-4		527.2	1.77	QC- ACN- AA- XB
729	EX-4		543.3	1.39	QC- ACN- AA- XB
730	EX-4		271.4	1.59	QC- ACN- TFA- XB
731	EX-4		529.3	1.6	QC- ACN- AA- XB
732	EX-4		501.2	1.49	QC- ACN- AA- XB
733	EX-4		515.3	1.84	QC- ACN- AA- XB
734	EX-4		244.2	1.33	QC- ACN- TFA- XB

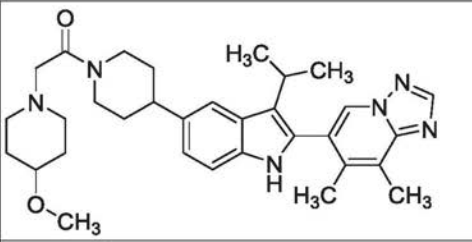
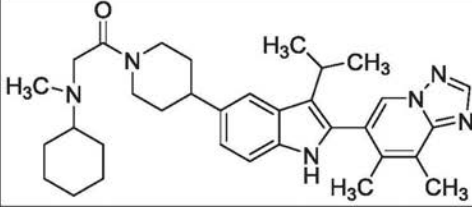
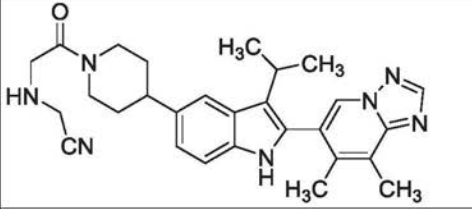
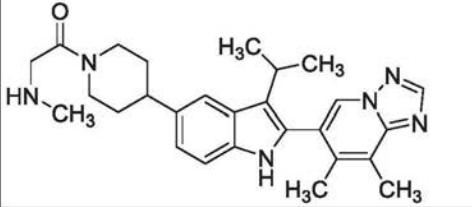
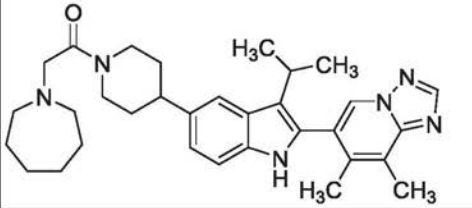
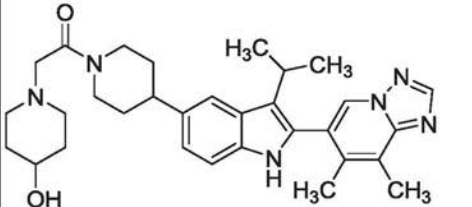
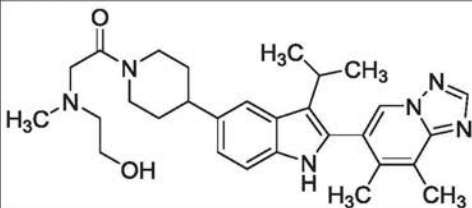
[1907]

735	EX-4		515.1	1.41	QC- ACN- TFA- XB
736	EX-4		515.1	1.54	QC- ACN- AA- XB
737	EX-4		487.1	1.54	QC- ACN- AA- XB
738	EX-4		259.4	1.29	QC- ACN- TFA- XB
739	EX-4		246.4	1.24	QC- ACN- TFA- XB
740	EX-4		473.2	1.37	QC- ACN- AA- XB
741	EX-4		549.0	2.01	QC- ACN- AA- XB

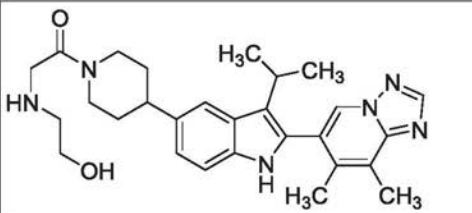
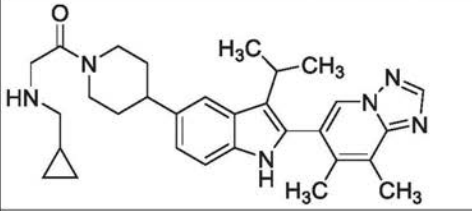
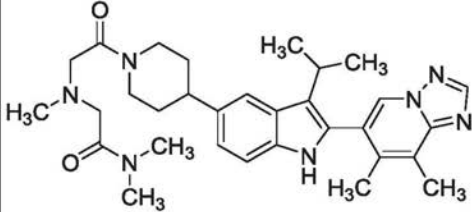
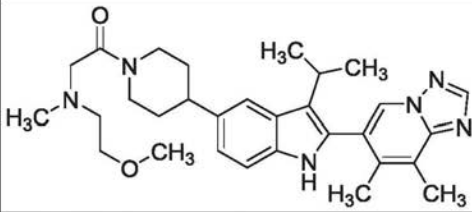
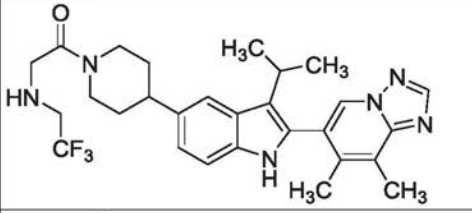
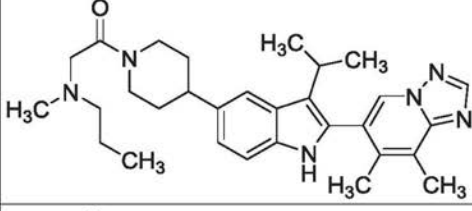
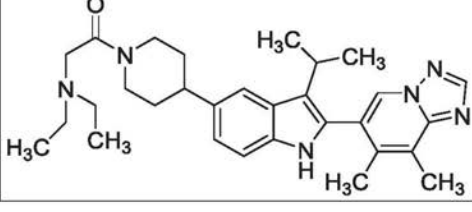
[1908]

742	EX-4		485.1	1.76	QC- ACN- AA- XB
743	EX-4		503.0	1.57	QC- ACN- AA- XB
744	EX-4		513.4	1.73	QC- ACN- AA- XB
745	EX-4		250.3	1.3	QC- ACN- TFA- XB
746	EX-4		501.4	1.41	QC- ACN- TFA- XB
747	EX-4		541.1	2.28	QC- ACN- AA- XB
748	EX-4		502.4	1.37	QC- ACN- TFA- XB
749	EX-4		529.0	1.34	QC- ACN- TFA- XB

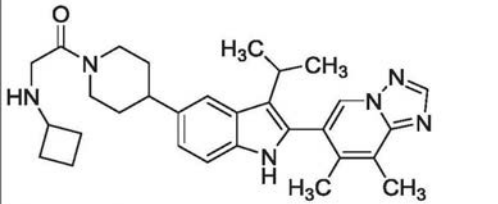
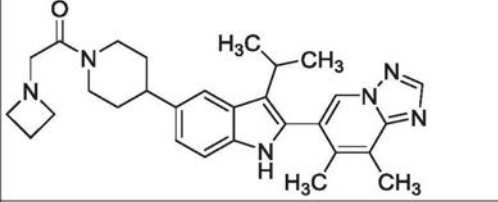
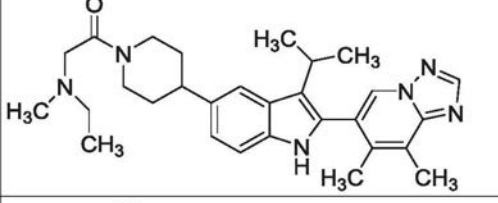
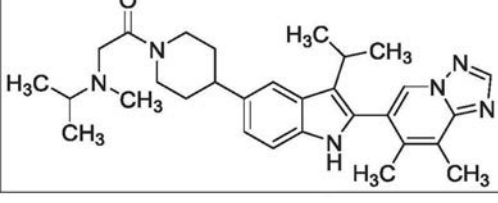
[1909]

750	EX-4		543.1	1.76	QC- ACN- AA- XB
751	EX-4		541.14541.14		QC- ACN- TFA- XB
752	EX-4		484.4	1.47	QC- ACN- TFA- XB
753	EX-4		459.0	1.4	QC- ACN- AA- XB
754	EX-4		264.4	1.41	QC- ACN- TFA- XB
755	EX-4		529.3	1.46	QC- ACN- AA- XB
756	EX-4		252.3	1.22	QC- ACN- TFA- XB

[1910]

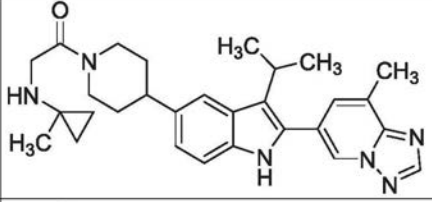
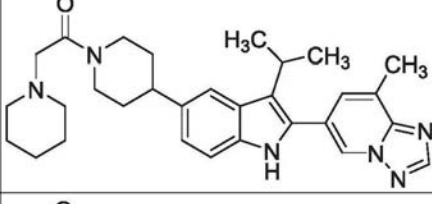
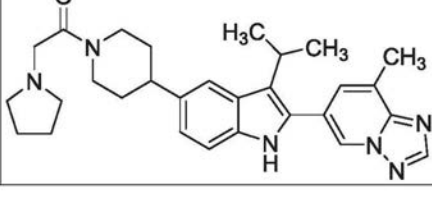
757	EX-4		489.2	1.28	QC- ACN- AA- XB
758	EX-4		250.3	1.35	QC- ACN- TFA- XB
759	EX-4		544.1	1.64	QC- ACN- AA- XB
760	EX-4		517.5	1.32	QC- ACN- TFA- XB
761	EX-4		527.2	1.86	QC- ACN- AA- XB
762	EX-4		501.1	1.74	QC- ACN- AA- XB
763	EX-4		501.2	1.58	QC- ACN- AA- XB

[1911]

764	EX-4		499.5	1.37	QC-ACN-TFA-XB
765	EX-4		485.4	1.35	QC-ACN-AA-XB
766	EX-4		487.5	1.32	QC-ACN-TFA-XB
767	EX-4		501.4	1.37	QC-ACN-TFA-XB

[1912] 表18

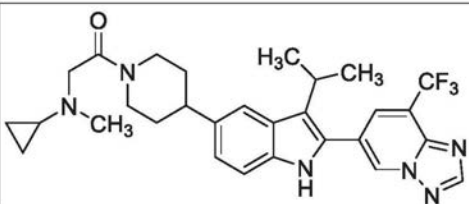
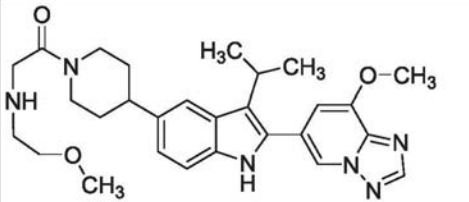
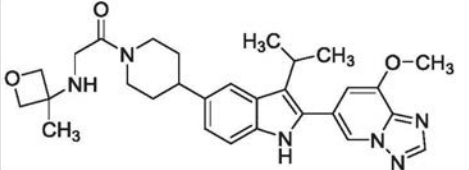
[1913]

实施例编号	模板原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
768	EX-2		485.4	1.72	E
769	EX-2		499.4	1.62	E
770	EX-2		485.4	1.35	E

[1914]

771	EX-2		513.4	1.37	E
772	EX-2		558.5	1.53	E
773	EX-2		529.4	1.65	E
774	EX-2		501.4	1.29	E
775	EX-2		515.4	1.47	E
776	EX-2		501.4	1.29	E
777	EX-128		541.4	1.51	F
778	EX-128		527.4	1.44	F

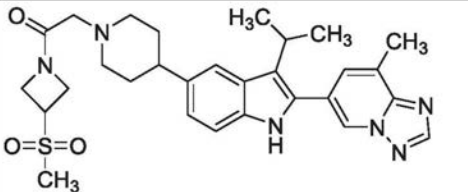
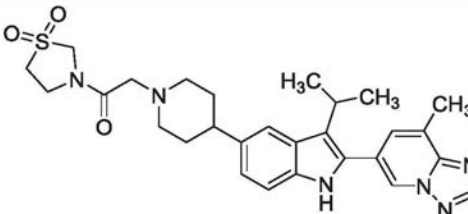
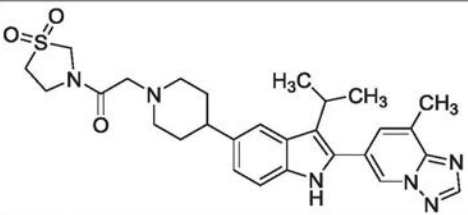
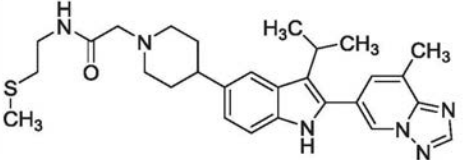
[1915]

779	EX-128		539.4	2.14	E
780	EX-5		505.3	1.55	E
781	EX-5		517.3	1.69	E

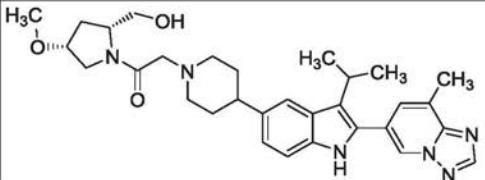
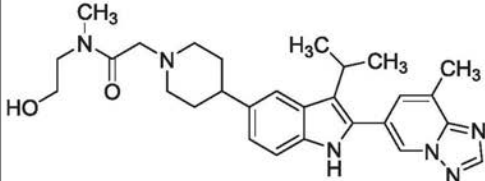
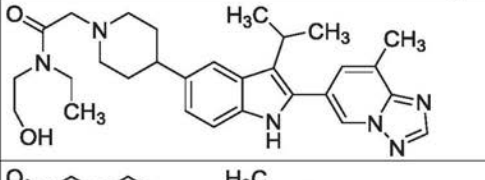
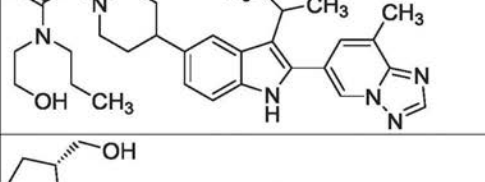
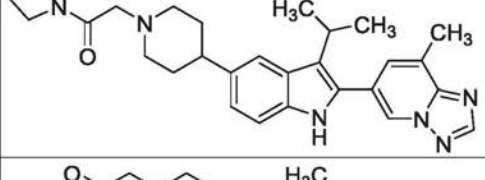
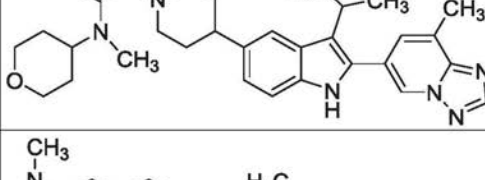
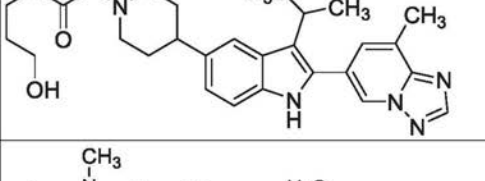
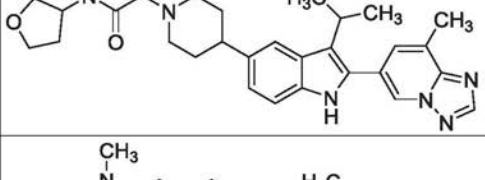
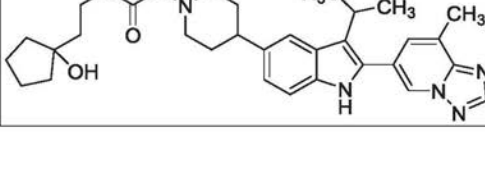
[1916] 以下实施例根据实施例74所述的一般方法制备。

[1917] 表19

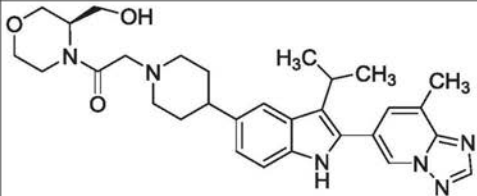
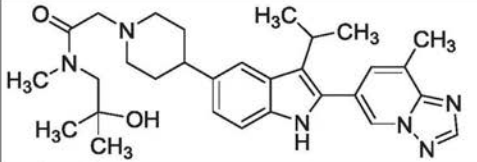
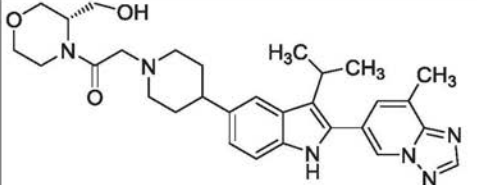
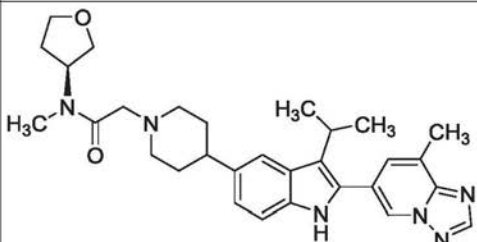
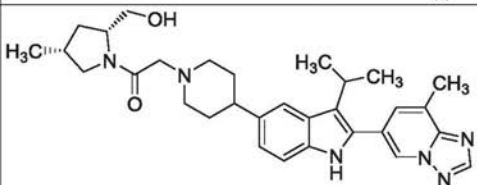
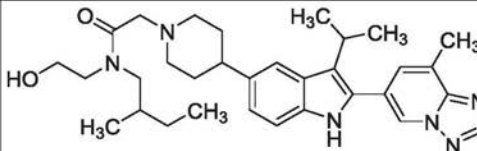
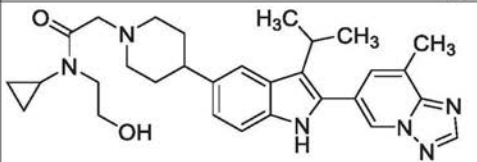
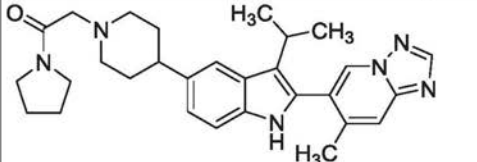
[1918]

实施例 编号	模板 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
782	EX-2		549.2	1.29	QC- ACN- TFA- XB
783	EX-2		535.4	1.31	QC- ACN- TFA- XB
784	EX-2		535.32	1.64	QC- ACN- AA- XB
785	EX-2		505.1	1.77	QC- ACN- AA- XB

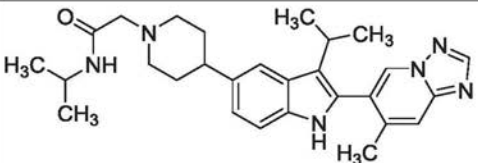
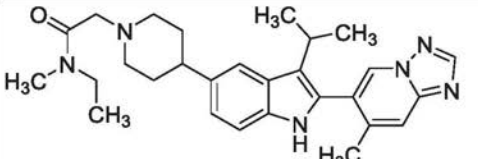
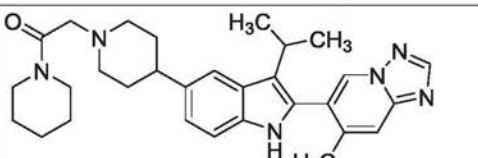
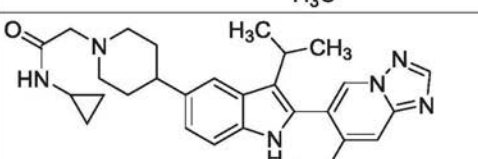
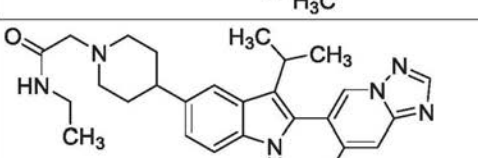
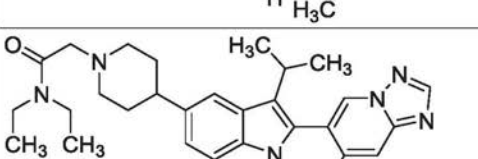
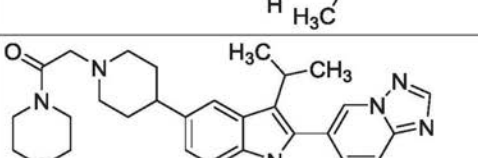
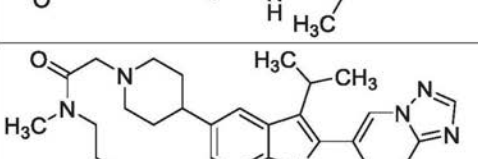
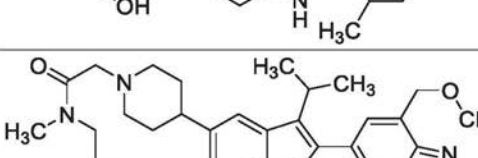
[1919]

786	EX-2		545.2	1.55	QC- ACN- AA- XB
787	EX-2		511.1	1.21	QC- ACN- TFA- XB
788	EX-2		503.2	1.26	QC- ACN- TFA- XB
789	EX-2		517.4	1.35	QC- ACN- TFA- XB
790	EX-2		515.2	1.54	QC- ACN- AA- XB
791	EX-2		529.4	1.58	QC- ACN- AA- XB
792	EX-2		503.2	1.49	QC- ACN- AA- XB
793	EX-2		515.2	1.33	QC- ACN- TFA- XB
794	EX-2		579.2	1.44	QC- ACN- TFA- XB

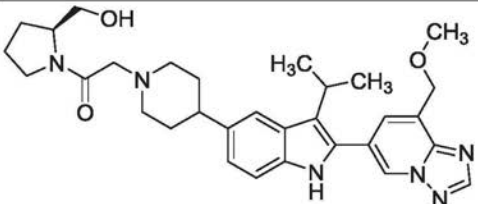
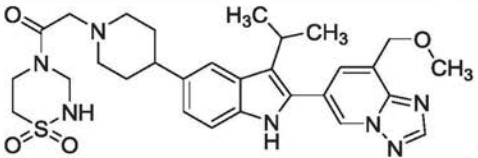
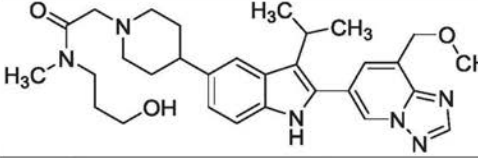
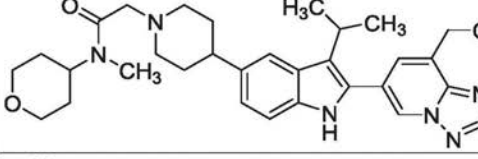
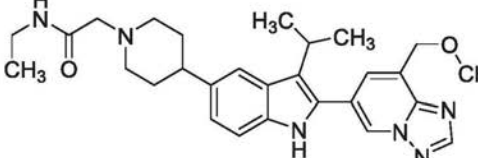
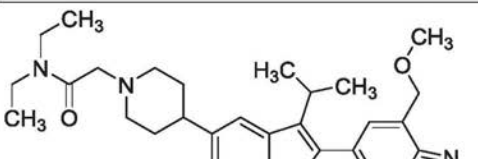
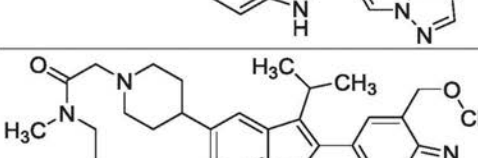
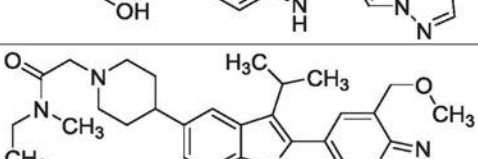
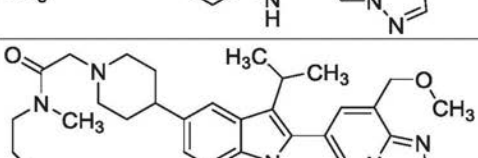
[1920]

795	EX-2		531.2	1.22	QC- ACN- TFA- XB
796	EX-2		517.2	1.6	QC- ACN- AA- XB
797	EX-2		531.2	1.25	QC- ACN- TFA- XB
798	EX-2		515.2	1.63	QC- ACN- AA- XB
799	EX-2		529.3	1.7	QC- ACN- AA- XB
800	EX-2		545.2	1.56	QC- ACN- TFA- XB
801	EX-2		515.4	1.24	QC- ACN- TFA- XB
802	EX-3		485.0	1.33	QC- ACN- TFA- XB

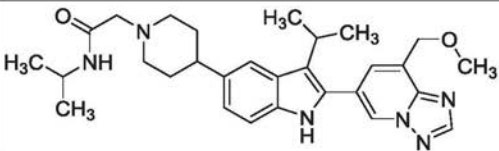
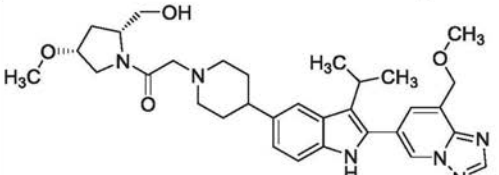
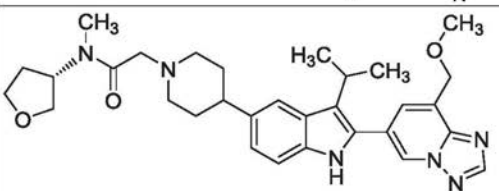
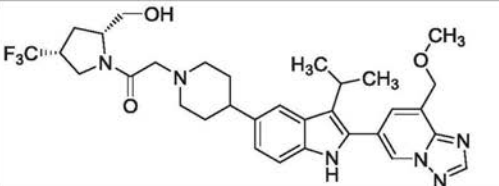
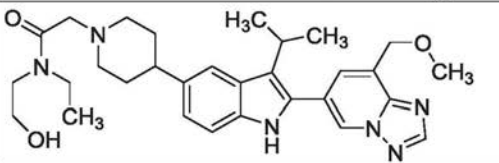
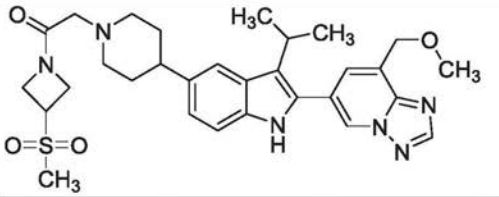
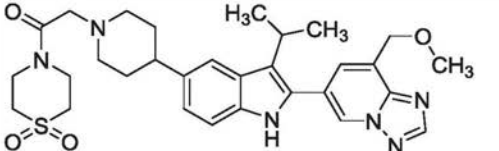
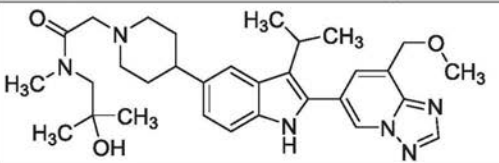
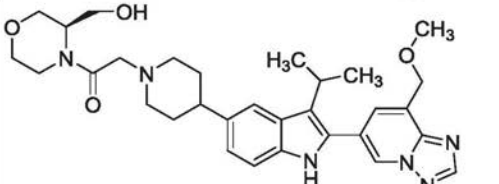
[1921]

803	EX-3		473.1	1.76	QC- ACN- AA- XB
804	EX-3		473.0	1.63	QC- ACN- AA- XB
805	EX-3		499.2	1.42	QC- ACN- TFA- XB
806	EX-3		471.4	1.59	QC- ACN- AA- XB
807	EX-3		459.1	1.25	QC- ACN- TFA- XB
808	EX-3		487.4	1.35	QC- ACN- TFA- XB
809	EX-3		501.3	1.5	QC- ACN- AA- XB
810	EX-3		489.3	1.23	QC- ACN- TFA- XB
811	EX-6		528.0	1.46	QC- ACN- AA- XB

[1922]

812	EX-6		545.0	1.31	QC- ACN- TFA- XB
813	EX-6		580.1	1.58	QC- ACN- AA- XB
814	EX-6		533.2	1.48	QC- ACN- AA- XB
815	EX-6		558.9	1.53	QC- ACN- AA- XB
816	EX-6		489.0	1.63	QC- ACN- AA- XB
817	EX-6		517.0	1.58	QC- ACN- AA- XB
818	EX-6		519.0	1.28	QC- ACN- AA- XB
819	EX-6		503.0	1.44	QC- ACN- TFA- XB
820	EX-6		532.9	1.37	QC- ACN- TFA- XB

[1923]

821	EX-6		503.0	1.3	QC- ACN- TFA- XB
822	EX-6		575.0	1.39	QC- ACN- AA- XB
823	EX-6		545.0	1.43	QC- ACN- AA- XB
824	EX-6		613.3	1.62	QC- ACN- AA- XB
825	EX-6		533.0	1.4	QC- ACN- AA- XB
826	EX-6		578.9	1.46	QC- ACN- AA- XB
827	EX-6		579.0	1.45	QC- ACN- AA- XB
828	EX-6		547.0	1.34	QC- ACN- TFA- XB
829	EX-6		561.0	1.27	QC- ACN- TFA- XB

830	EX-6		565.1	1.66	QC- ACN- AA- XB
831	EX-6		529.3	1.69	QC- ACN- AA- XB
832	EX-6		557.0	1.85	QC- ACN- AA- XB
833	EX-6		551.0	1.63	QC- ACN- AA- XB
834	EX-6		559.1	1.63	QC- ACN- AA- XB
835	EX-6		545.0	1.31	QC- ACN- TFA- XB
836	EX-6		569.1	1.3	QC- ACN- AA- XB
837	EX-6		559.1	1.31	QC- ACN- TFA- XB
838	EX-6		526.0	1.8	QC- ACN- AA- XB

[1924]

[1925]

839	EX-6		545.0	1.59	QC- ACN- AA- XB
840	EX-6		537.1	1.74	QC- ACN- AA- XB
841	EX-6		613.0	1.79	QC- ACN- AA- XB
842	EX-6		514.2	1.57	QC- ACN- AA- XB
843	EX-4		515.2	1.32	QC- ACN- TFA- XB
844	EX-4		485.4	1.74	QC- ACN- AA- XB
845	EX-4		563.3	1.56	QC- ACN- AA- XB
846	EX-4		515.1	1.32	QC- ACN- TFA- XB

[1926]

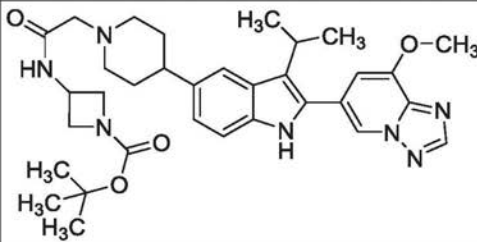
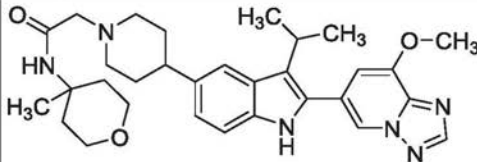
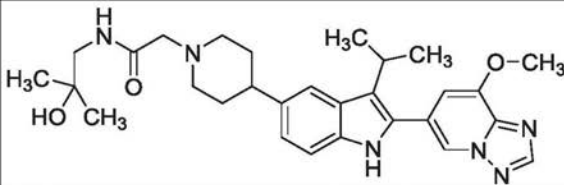
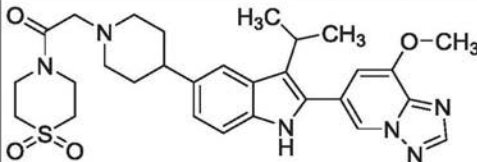
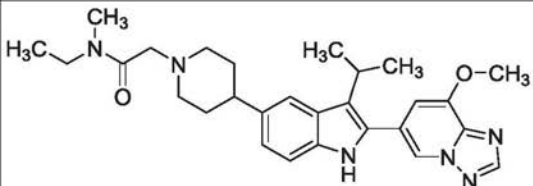
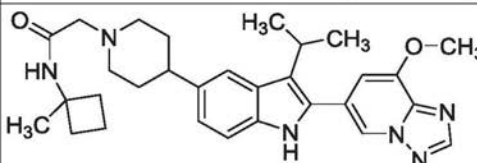
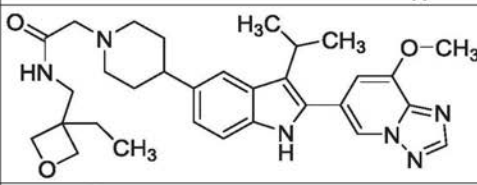
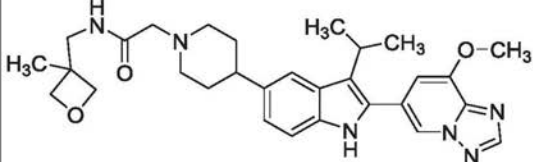
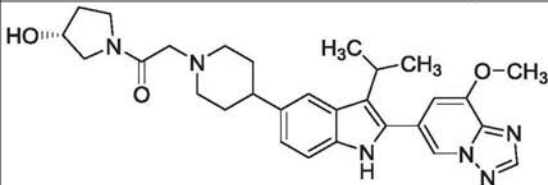
847	EX-4		563.1	1.45	QC-ACN-AA-XB
848	EX-4		503.2	1.29	QC-ACN-TFA-XB
849	EX-4		527.2	1.67	QC-ACN-AA-XB
850	EX-100		545.0	1.3	QC-ACN-TFA-XB

[1927] 表20

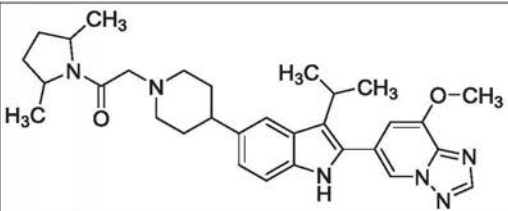
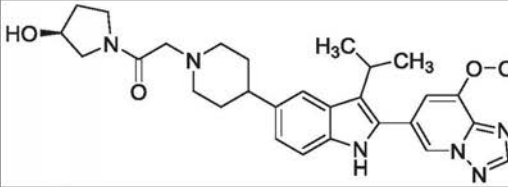
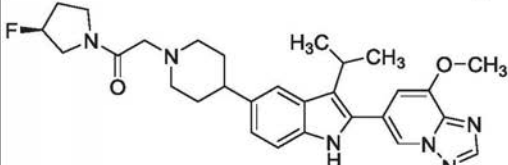
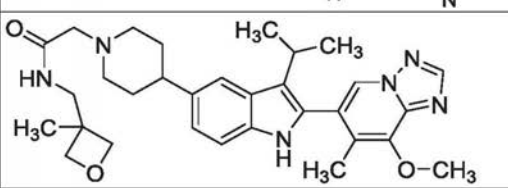
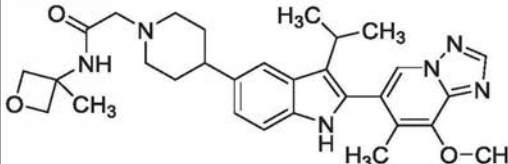
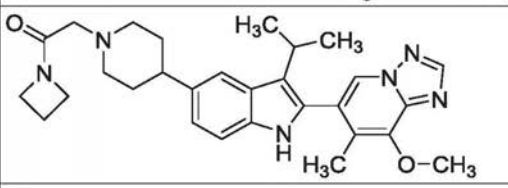
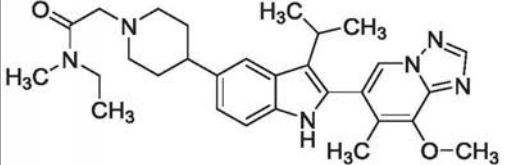
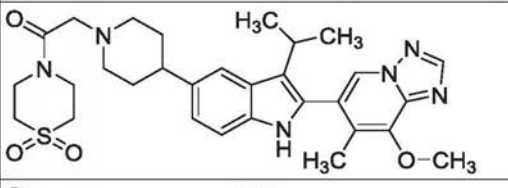
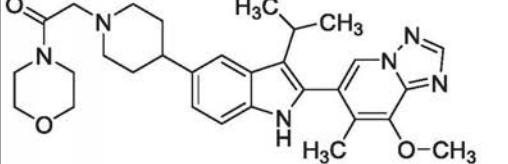
[1928]

实施例 编号	片段 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
851	EX-124		499	1.83	E
852	EX-124		515	1.75	E
853	EX-124		563.3	1.76	E
854	EX-5		517.2	1.86	E

[1929]

855	EX-5		602.4	1.89	E
856	EX-5		545.4	1.72	E
857	EX-5		519.3	1.49	E
858	EX-5		565.3	1.44	E
859	EX-5		489.3	1.46	E
860	EX-5		515.3	1.92	E
861	EX-5		545.3	1.9	E
862	EX-5		531.3	1.79	E
863	EX-5		517.3	1.21	E

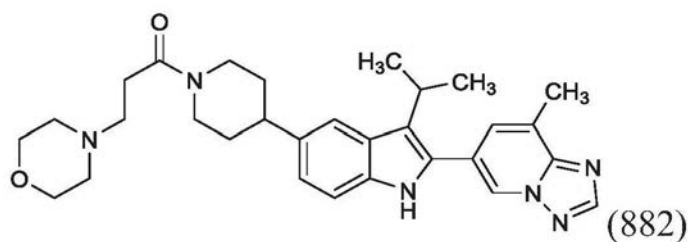
[1931]

873	EX-5		529.4	1.77	E
874	EX-5		517.3	1.02	F
875	EX-5		519.3	1.51	E
876	EX-140		545.3	1.73	E
877	EX-140		531.3	1.73	E
878	EX-140		501.4	1.21	F
879	EX-140		503.4	1.29	F
880	EX-140		579.3	1.6	E
881	EX-140		531.3	1.56	E

[1932] 实施例882

[1933] 1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-3-吗啉代丙-1-酮

[1934]



[1935] 向2打兰小瓶中添加6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶TFA盐(0.025g, 0.053mmol)、CH₃CN、HATU(1.0当量)、TEA(3.0当量)及3-吗啉代丙酸(0.250g, 1.570mmol)。将反应小瓶封盖并在室温搅拌过夜。混合物用溶剂(90:10:0.1 CH₃CN:水:TFA)稀释并过滤。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:经19分钟10-70%B,随后在100%B保持3分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到1-(4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-3-吗啉代丙-1-酮(21.2mg, 0.041mmol, 78%产率)。LCMS MH⁺:515.2。HPLC保留时间1.52min。方法QC-ACN-AA-XB。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.85-8.72(m, 1H), 8.55-8.48(m, 1H), 7.63-7.50(m, 2H), 7.36-7.22(m, 1H), 7.06-6.94(m, 1H), 4.63-4.51(m, 1H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.63-3.56(m, 5H), 3.30-3.20(m, 1H), 2.70-2.53(m, 11H), 2.46-2.39(m, 3H), 1.89-1.79(m, 2H), 1.70-1.59(m, 1H), 1.53-1.46(m, 1H), 1.45-1.39(m, 6H)。

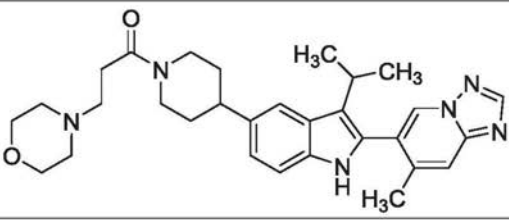
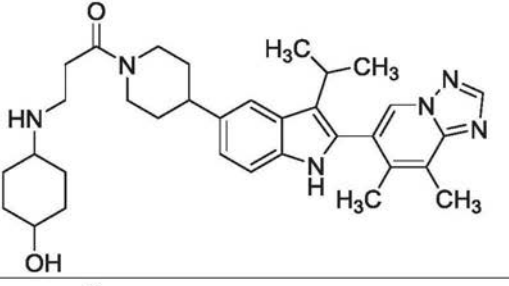
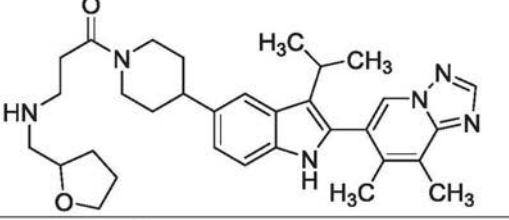
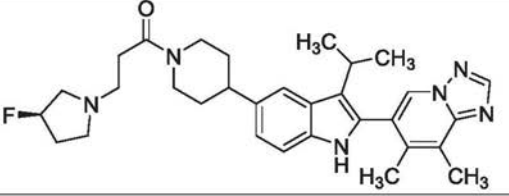
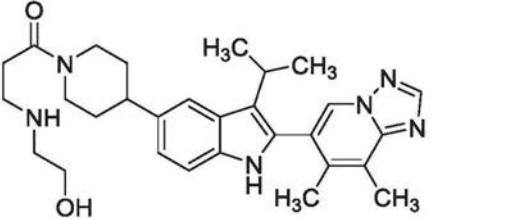
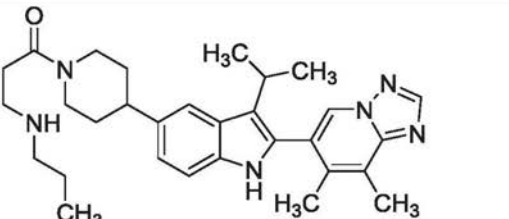
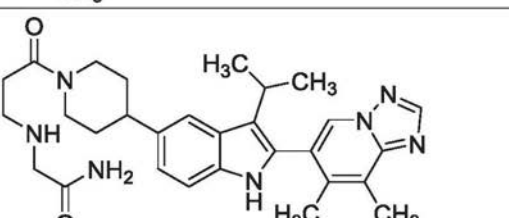
[1936] 以下实施例根据实施例882所述的一般方法制备。

[1937] 表21

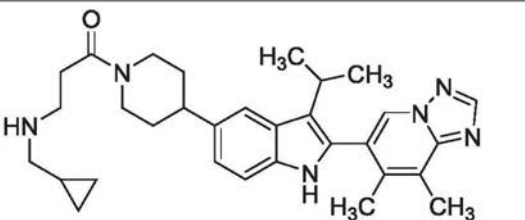
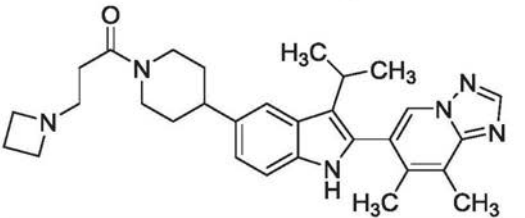
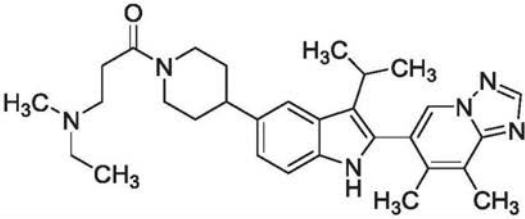
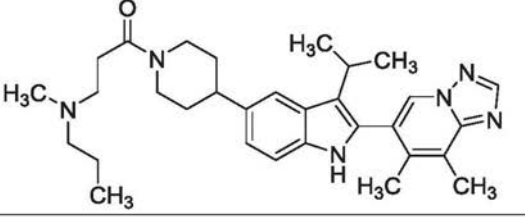
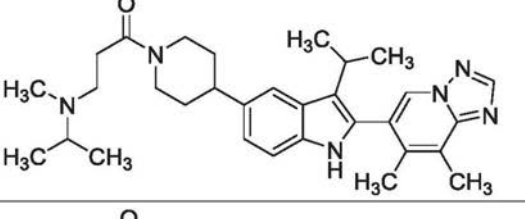
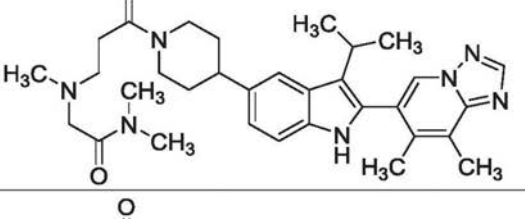
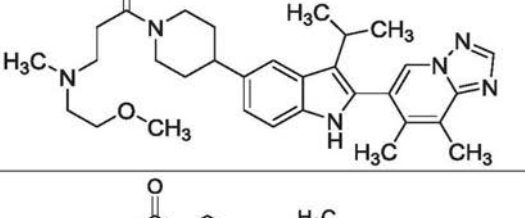
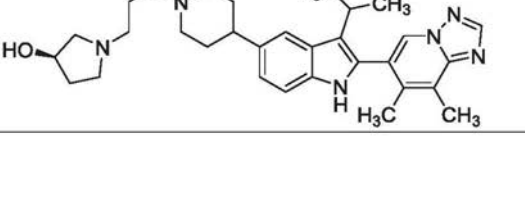
[1938]

实施例 编号	模版 原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
883	EX-2		529.0	1.63	QC- ACN- AA- XB
884	EX-2		563.2	1.29	QC- ACN- TFA- XB

[1939]

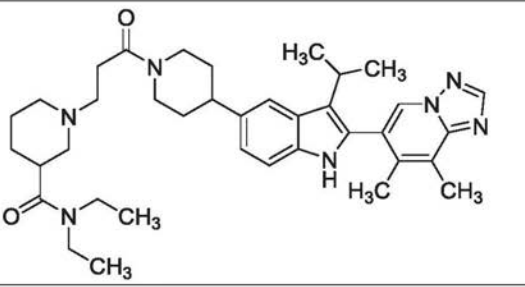
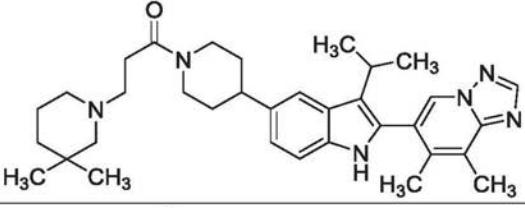
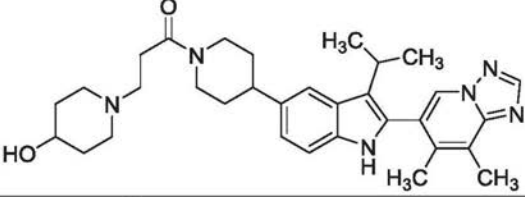
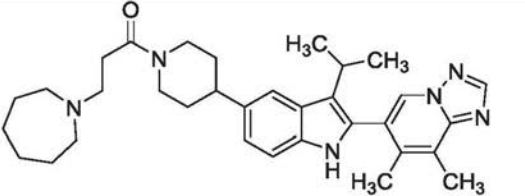
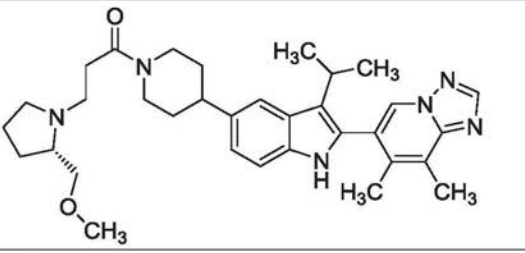
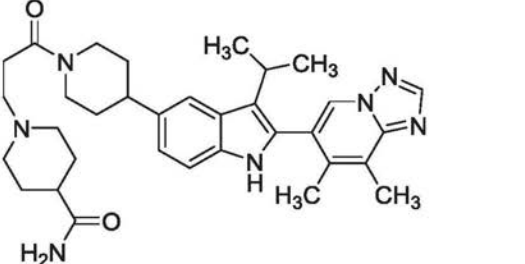
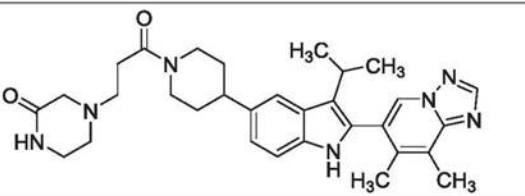
885	EX-3		515.5	1.56	QC- ACN- AA- XB
886	EX-4		557.2	1.28	QC- ACN- TFA- XB
887	EX-4		543.2	1.44	QC- ACN- AA- XB
888	EX-4		531.2	1.32	QC- ACN- TFA- XB
889	EX-4		503.1	1.3	QC- ACN- AA- XB
890	EX-4		501.2	1.42	QC- ACN- AA- XB
891	EX-4		516.1	1.33	QC- ACN- AA- XB

[1940]

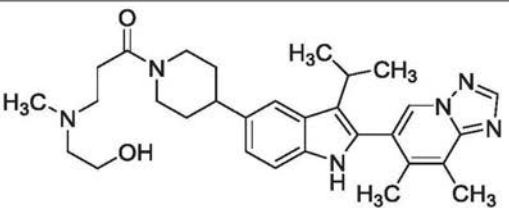
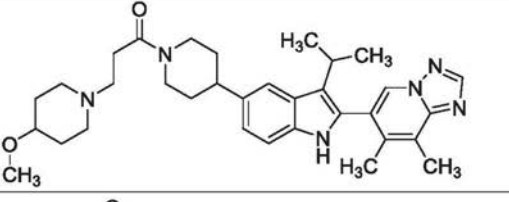
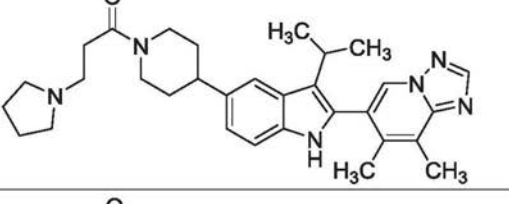
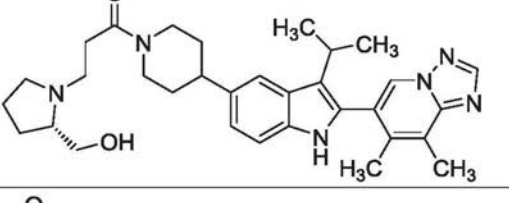
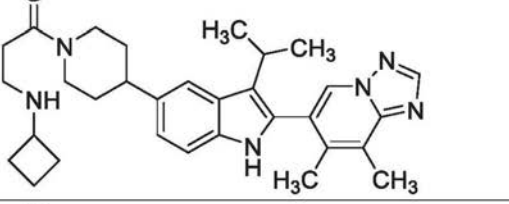
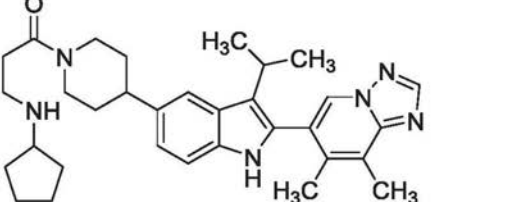
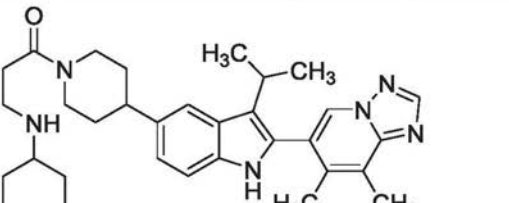
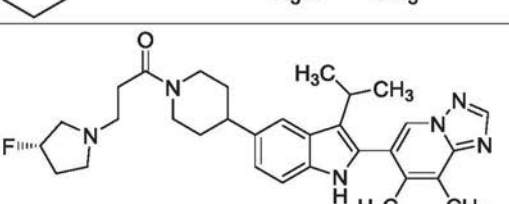
892	EX-4		513.1	1.44	QC-ACN-AA-XB
893	EX-4		499.2	1.28	QC-ACN-TFA-XB
894	EX-4		501.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
895	EX-4		515.2	1.45	QC-ACN-AA-XB
896	EX-4		515.2	1.35	QC-ACN-TFA-XB
897	EX-4		558.2	1.42	QC-ACN-AA-XB
898	EX-4		531.2	1.35	QC-ACN-TFA-XB
899	EX-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA-XB

900	EX-4		563.2	1.37	QC-ACN-TFA-XB
901	EX-4		517.2	1.32	QC-ACN-TFA-XB
902	EX-4		501.2	1.33	QC-ACN-TFA-XB
903	EX-4		487.1	1.29	QC-ACN-TFA-XB
904	EX-4		527.0	1.35	QC-ACN-TFA-XB
905	EX-4		473.1	1.31	QC-ACN-AA-XB
906	EX-4		557.2	1.65	QC-ACN-AA-XB

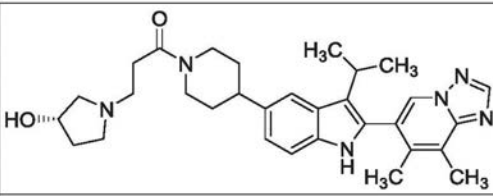
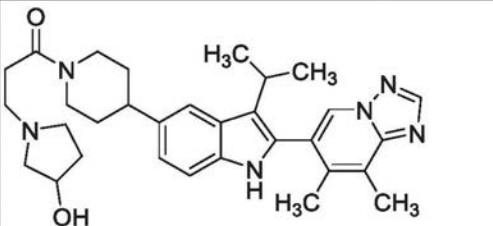
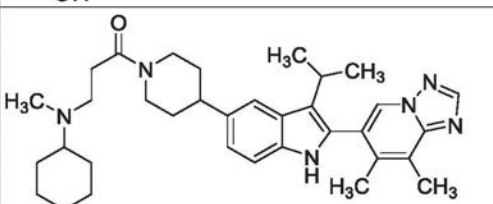
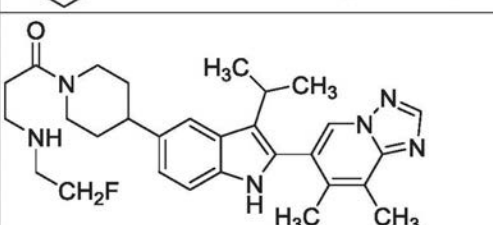
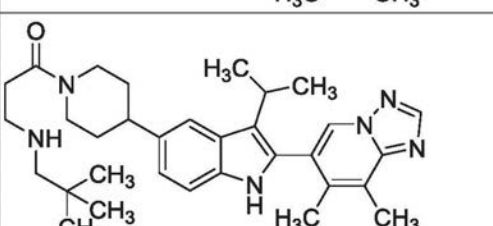
[1942]

907	EX-4		626.2	1.56	QC- ACN- AA- XB
908	EX-4		555.2	1.62	QC- ACN- AA- XB
909	EX-4		543.2	1.32	QC- ACN- AA- XB
910	EX-4		541.2	1.5	QC- ACN- AA- XB
911	EX-4		557.2	1.48	QC- ACN- AA- XB
912	EX-4		570.2	1.31	QC- ACN- AA- XB
913	EX-4		542.2	1.44	QC- ACN- AA- XB

[1943]

914	EX-4		517.2	1.32	QC- ACN- AA- XB
915	EX-4		557.2	1.43	QC- ACN- AA- XB
916	EX-4		513.1	1.38	QC- ACN- AA- XB
917	EX-4		543.2	1.35	QC- ACN- AA- XB
918	EX-4		513.2	1.39	QC- ACN- TFA- XB
919	EX-4		527.2	1.42	QC- ACN- TFA- XB
920	EX-4		541.2	1.49	QC- ACN- TFA- XB
921	EX-4		531.2	1.49	QC- ACN- AA- XB

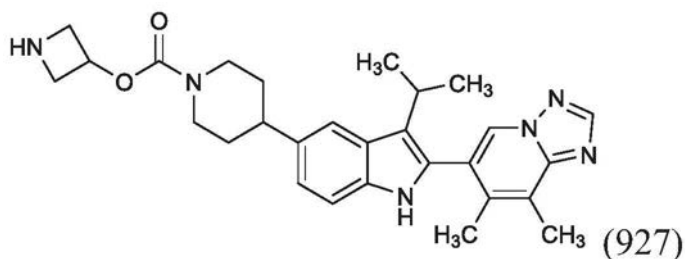
[1944]

922	EX-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
923	EX-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
924	EX-4		555.2	1.52	QC-ACN-TFA-XB
925	EX-4		505.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
926	EX-4		529.3	1.54	QC-ACN-TFA-XB

[1945] 实施例927

[1946] 4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸氮杂环丁-3-基酯

[1947]



[1948] 将4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁-3-基酯(15mg, 0.026mmol)及2:1三氟乙酸:二氯甲烷(1.2mL, 0.026mmol)在含有搅拌棒的1打兰小瓶中合并。将所得澄清黄色溶液在室温搅拌30min。反应完成后,向反应混合物中添加甲苯(150μL)。将反应混合物短暂搅拌并蒸发过量的溶剂。将残余物吸收于DMF(1.5mL)中并通过半制备型HPLC在C-18柱上在Shimadzu仪器上用水/乙腈/TFA洗脱纯化。从含有产物的级份中蒸发过量的溶剂,得到白色固体状4-

(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸氮杂环丁-3-基酯TFA (14.9mg, 0.025mmol, 96%产率)。LCMS MH^+ : 487.3。HPLC保留时间 1.40min。方法QC-ACN-TFA-XB。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=12.7, 7.0$ Hz, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.21 (br. s., 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.98 (dq, $J=13.6, 6.8$ Hz, 4H), 2.88 (tt, $J=12.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.40 (d, $J=7.1$ Hz, 6H)。

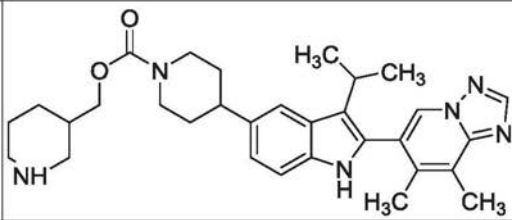
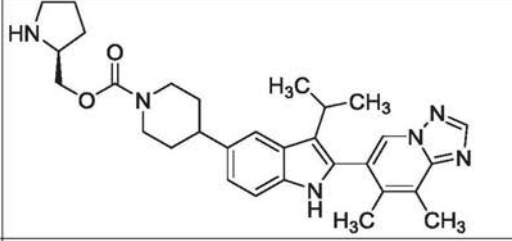
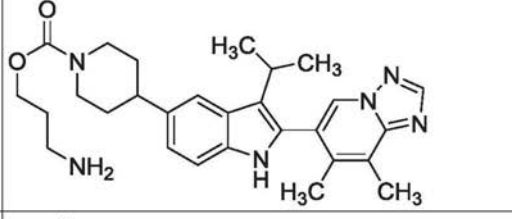
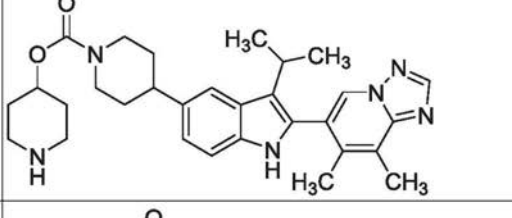
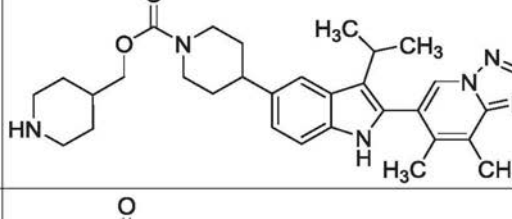
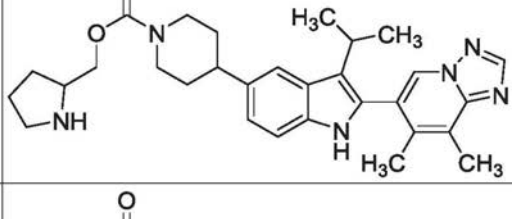
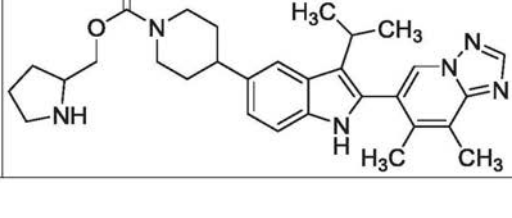
[1949] 以下实施例根据实施例929所述的一般方法制备。

[1950] 表22

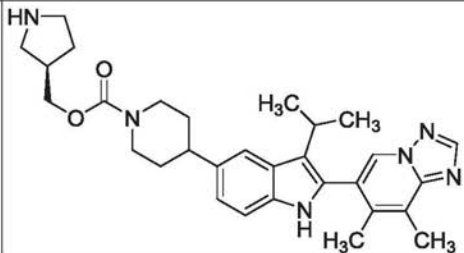
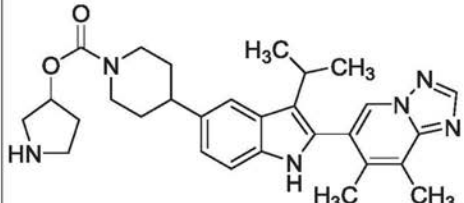
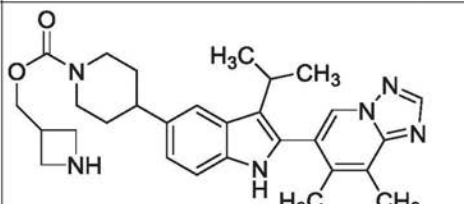
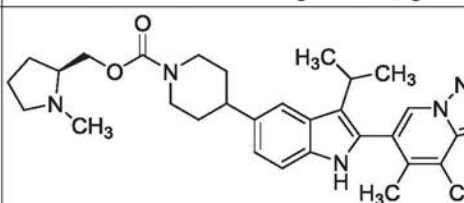
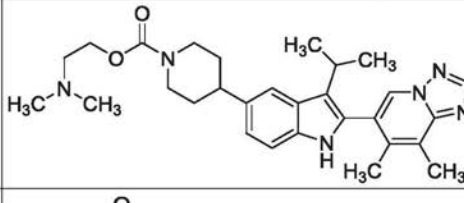
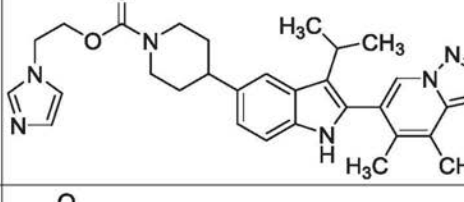
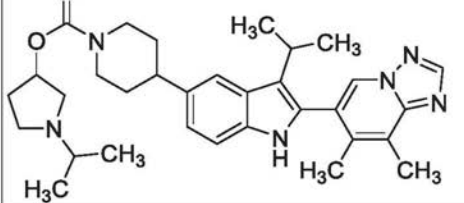
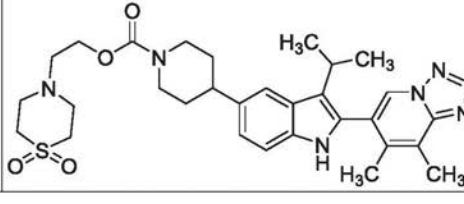
实施例 编号	结构	LCMS MH^+	Rt (min)	HPLC 方法
928		475.1	1.45	QC- ACN- TFA- XB
929		501.4	1.48	QC- ACN- TFA- XB
930		515.4	1.42	QC- ACN- TFA- XB
931		501.4	1.37	QC- ACN- TFA- XB

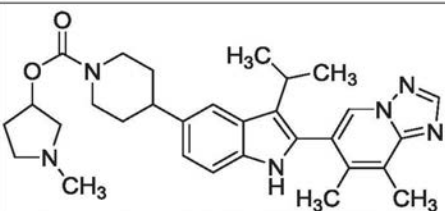
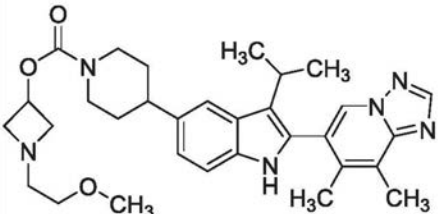
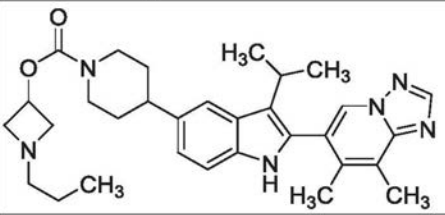
[1951]

[1952]

932		529.3	1.54	QC- ACN- AA- XB
933		515.4	1.4	QC- ACN- TFA- XB
934		489.4	1.36	QC- ACN- TFA- XB
935		515.4	1.4	QC- ACN- TFA- XB
936		529.4	1.52	QC- ACN- AA- XB
937		515.0	1.52	QC- ACN- TFA- XB
938		515.0	1.58	QC- ACN- AA- XB

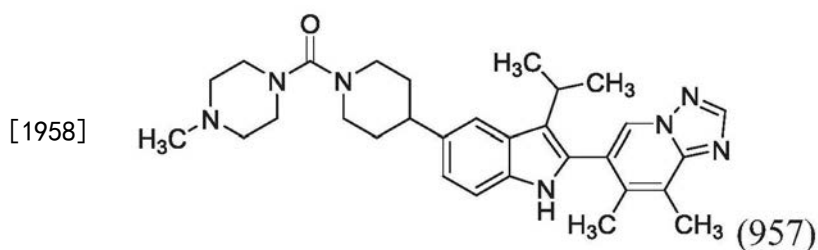
[1953]

939		515.1	1.52	QC- ACN- TFA- XB
940		501.1	1.55	QC- ACN- AA- XB
941		501.4	1.37	QC- ACN- TFA- XB
942		528.9	1.64	QC- ACN- AA- XB
943		503.4	1.35	QC- ACN- TFA- XB
944		526.3	1.37	QC- ACN- TFA- XB
945		543.5	1.45	QC- ACN- TFA- XB
946		593.4	1.45	QC- ACN- TFA- XB

[1955]	954		515.1	1.67	QC-ACN-AA-XB
	955		545.1	1.76	QC-ACN-AA-XB
	956		529.1	1.59	QC-ACN-TFA-XB

[1956] 实施例957

[1957] (4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮

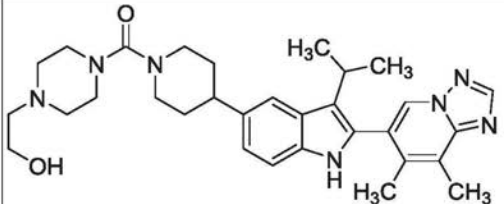
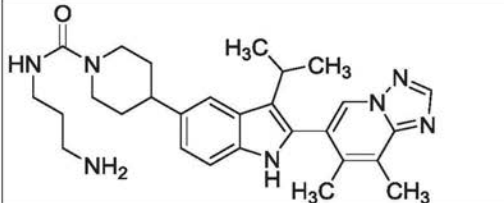
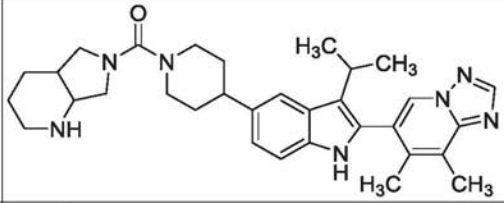
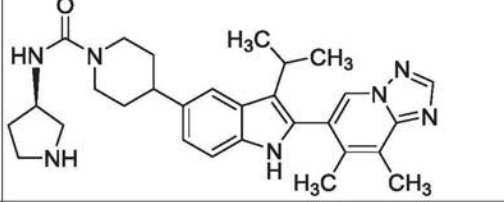
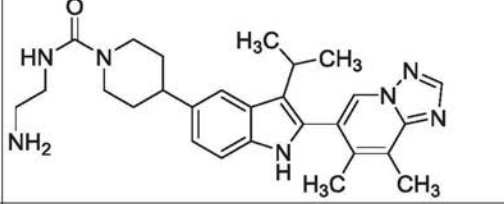
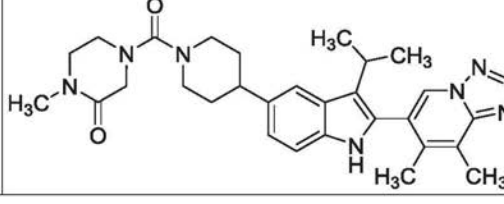


[1959] 将6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(10mg, 0.026mmol)溶解于THF(0.25mL)中。向溶液中添加氯甲酸苯酯(6.06mg, 0.039mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在ZYmark Turbovap上在45℃冲洗1h。将残余物溶解于NMP(0.25mL)中。然后向中间体的NMP溶液中添加1-甲基哌啶(7.75mg, 0.077mmol)及DIPEA(6.76μl, 0.039mmol)。将反应混合物在100℃搅拌过夜。短粗管中的粗样品(在DMF/NMP中的最终体积为1.8mL)经由制备型LC/MS用以下条件纯化:柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:经20分钟20-60%B,随后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到(4-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮(4mg, 7.63μmol, 29.6%产率)。LCMS MH^+ :514.4。HPLC保留时间1.29min。方法QC-ACN-TFA-XB。

[1960] 以下实施例根据实施例957所述的一般方法制备。

[1961] 表23

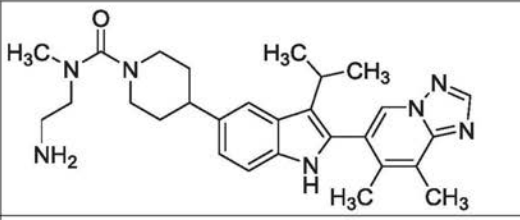
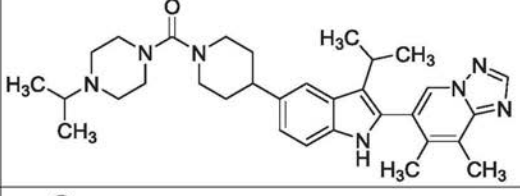
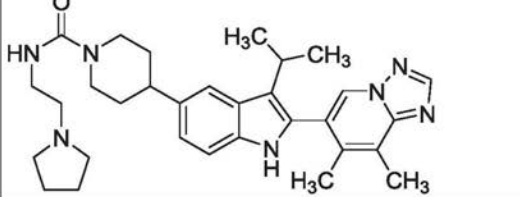
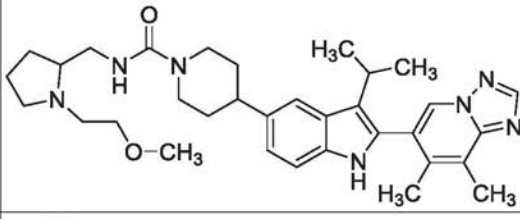
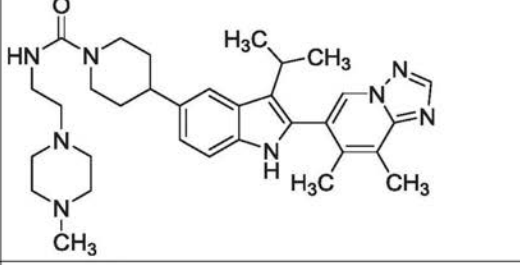
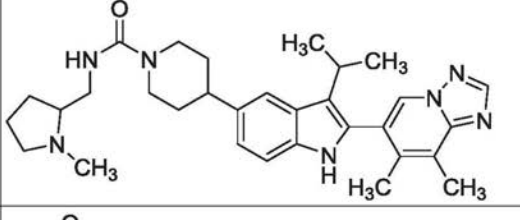
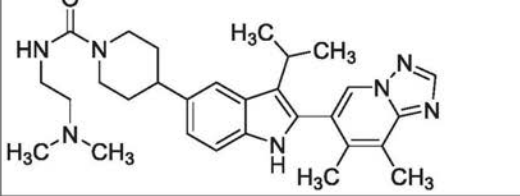
[1962]

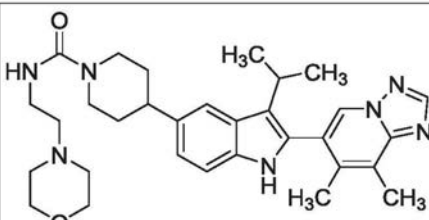
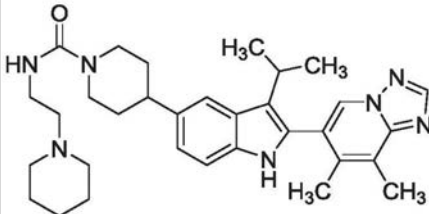
实施例 编号	原料	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
958	EX-4		565.9	1.57	QC- ACN- AA- XB
959	EX-4		488.3	1.27	QC- ACN- TFA- XB
960	EX-4		540.5	1.46	QC- ACN- TFA- XB
961	EX-4		500.0	1.31	QC- ACN- AA- XB
962	EX-4		474.4	1.27	QC- ACN- AA- XB
963	EX-4		528.5	1.56	QC- ACN- AA- XB

[1963]

964	EX-4		514.2	1.36	QC- ACN- AA- XB
965	EX-4		542.6	1.83	QC- ACN- AA- XB
966	EX-4		528.5	1.39	QC- ACN- TFA- XB
967	EX-4		486.0	1.55	QC- ACN- AA- XB
968	EX-4		500.5	1.31	QC- ACN- AA- XB
969	EX-4		577.6	1.45	QC- ACN- TFA- XB
970	EX-4		528.5	1.33	QC- ACN- TFA- XB
971	EX-4		500.3	1.3	QC- ACN- TFA- XB

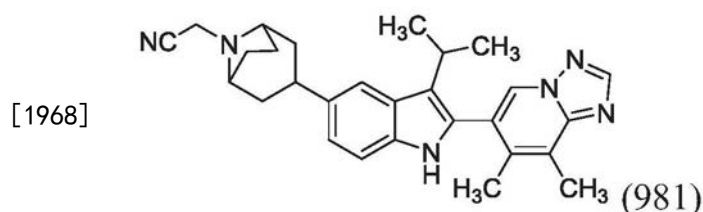
[1964]

972	EX-4		488.0	1.43	QC- ACN- TFA- XB
973	EX-4		542.0	1.68	QC- ACN- AA- XB
974	EX-4		528.4	1.32	QC- ACN- TFA- XB
975	EX-4		572.5	1.45	QC- ACN- TFA- XB
976	EX-4		557.3	1.3	QC- ACN- AA- XB
977	EX-4		528.4	1.36	QC- ACN- TFA- XB
978	EX-4		502.4	1.33	QC- ACN- AA- XB

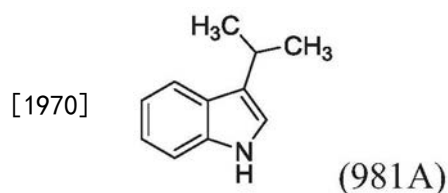
[1965]	979	EX-4		544.5	1.3	QC-ACN-TFA-XB
	980	EX-4		542.6	1.41	QC-ACN-TFA-XB

[1966] 实施例981

[1967] 2-(3-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙腈

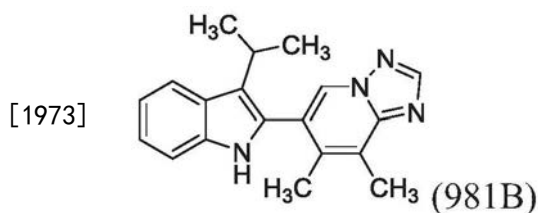


[1969] 中间体981A:3-异丙基-1H-吡啶



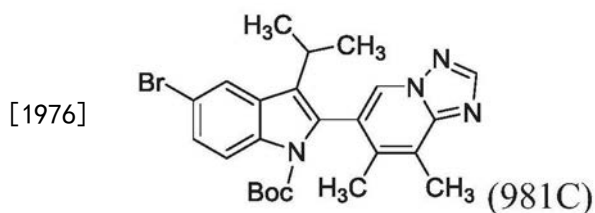
[1971] 向500mL圆底烧瓶中添加2,2,2-三氯乙酸 (23.60g, 144mmol)、甲苯 (150mL) 及三乙基硅烷 (46.1mL, 289mmol)。在搅拌下将溶液加热至70℃并经由加料漏斗滴加1H-吡啶 (11.28g, 96mmol) 及丙酮 (8.48mL, 116mmol) 于75mL甲苯中的溶液。将反应混合物加热至90℃并保持2.5小时。将反应混合物冷却至室温, 随后冷却至5℃。向其中添加1.5M磷酸氢二钾溶液及乙醚。分离各层且用盐水洗涤有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。在硅胶上使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂纯化残余物, 得到白色固体状3-异丙基-1H-吡啶 (12g, 78%)。LC保留时间=1.04min。[A1]。MS (E⁺) m/z: 160.2 (M+H)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.72-7.65 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[1972] 中间体981B:6-(3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[1974] 向100mL圆底烧瓶中添加3-异丙基-1H-吲哚(1.000g, 6.28mmol)及DCE(10mL)。将NBS(1.062g, 5.97mmol)溶解于10mL DCE中并经由加料漏斗经15分钟滴加到反应混合物中。用5mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭反应。除去挥发物。然后添加THF(10mL)、7,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.54g, 5.56mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.25g, 0.314μmol)及3M磷酸钾溶液(6.3mL, 18.8mmol)。将反应容器封盖且泵吸/用氮气冲洗三次。将反应混合物设定为在70℃加热1小时。将混合物冷却至室温并浓缩。将粗残余物吸收于DCM(3mL)中, 过滤并在硅胶上使用乙酸乙酯/己烷纯化, 得到白色泡沫状6-(3-异丙基-1H-吲哚-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.8g, 41.8%)。LC保留时间=2.04min。[D1]。MS(E⁺) m/z: 305.0 (M+H)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.54-8.44(m, 1H), 8.38-8.28(m, 1H), 7.56(d, J=1.1Hz, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.01(m, 2H), 3.28-3.16(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.38(d, J=6.8Hz, 6H)。

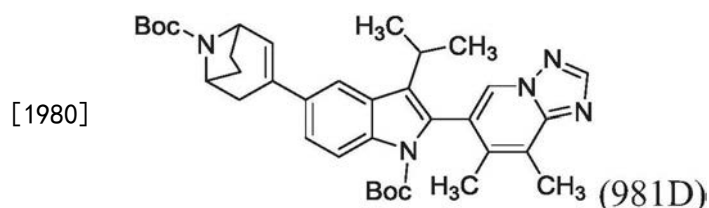
[1975] 中间体981C: 5-溴-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯



[1977] 向40mL反应小瓶中添加6-(3-异丙基-1H-吲哚-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.450g, 1.478mmol)、AcOH(4mL)、水(0.5mL)及NBS(0.263g, 1.478mmol)。将小瓶密封并在80℃搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温并添加1mL 10%亚硫酸钠。将该混合物浓缩, 溶解于DCM/MeOH中, 过滤并在硅胶上使用乙酸乙酯/己烷纯化, 得到褐色固体状5-溴-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吲哚。LC保留时间=1.01min。[A1]。MS(E⁺) m/z: 83/385 (M+H)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.26(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(d, J=1.5Hz, 1H), 7.16(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 2.88(br d, J=14.1Hz, 1H), 2.60(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.43-1.15(m, 5H), 1.18-1.09(m, 1H)。

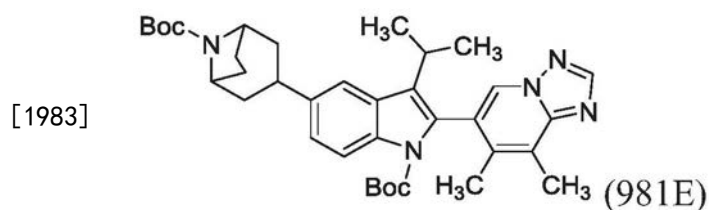
[1978] 向该物质中添加DMAP(0.010g, 0.0148mmol)、THF(10mL)及BOC酸酐(0.59g, 2.95mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时, 浓缩为粘性油状物, 用DCM稀释且用稀1N HCl洗涤。先后用水及盐水洗涤有机物。溶液经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。在硅胶上使用乙酸乙酯/己烷纯化残余物, 得到黄色固体状5-溴-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(0.45g, 63%)。LC保留时间=1.15min。[A1]。MS(E⁺) m/z: 483/485 (M+H)。

[1979] 中间体981D:5-(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



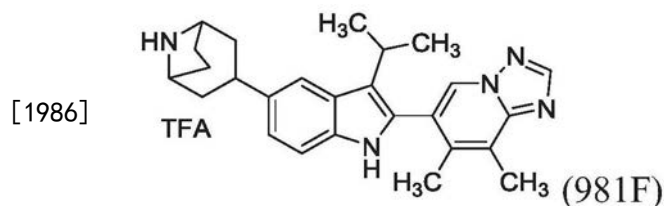
[1981] 在螺旋盖小瓶中向5-溴-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.130g,0.269mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(10.98mg,0.013mmol)及(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)硼酸(0.071g,0.282mmol)的混合物中先后添加THF(2mL)和3M磷酸钾水溶液(0.269mL,0.807mmol)。小瓶配备有衬有特氟龙的隔片盖。将系统在真空下抽空并回填氮气。将该程序重复三次。密封小瓶并在75℃加热18小时。反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并倒入分液漏斗中。有机层用水(2×50mL)、饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到粗产物。在硅胶上使用0-100%乙酸乙酯/己烷纯化粗产物。浓缩多个级份后,收集褐色油状产物(0.11g,65%)。LC保留时间=1.19min。[A1]。MS(E⁺)m/z:612.2(M+H)。

[1982] 中间体981E:5-(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1984] 在帕尔瓶中将5-(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.11g,0.18mmol)混悬于乙酸乙酯(3mL)中且用10mol%5%Pd/C(0.057g,0.027mmol)处理。脱气后,将反应混合物置于氢气气氛(50psi)下并在室温振荡16小时。除去氢气气氛并回填氮气后,反应混合物用MeOH稀释,经由硅藻土过滤并浓缩,得到呈异构体混合物形式的5-(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.11g,100%)。LC保留时间=1.20min。[A1]。MS(E⁺)m/z:614.4(M+H)。

[1985] 中间体981F:6-(5-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶TFA盐



[1987] 在2打兰反应小瓶中向5-(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

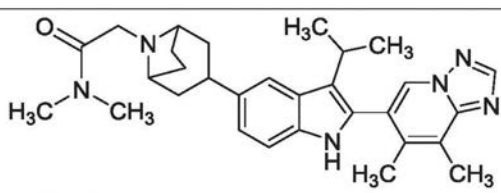
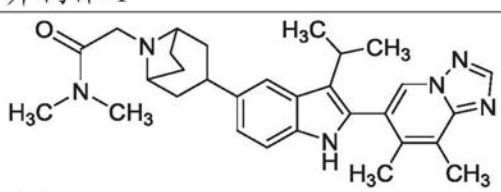
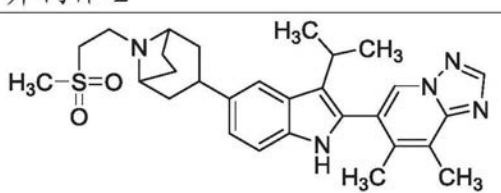
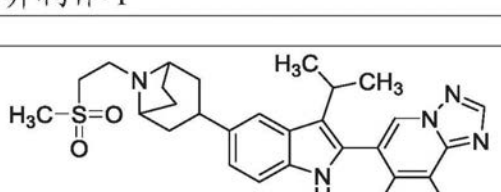
(0.025g, 0.041mmol) 的溶液中添加DCM (0.5mL)。向其中添加TFA (1mL) 且将反应小瓶封盖。将反应混合物在室温搅拌2小时。在氮气气流下除去挥发物。认为产率是定量的。该物质按原样用于最终衍生化以制备表24所示的化合物。以下就实施例981而描述了一个实施例。

[1988] 实施例981:

[1989] 在2打兰反应小瓶中添加6-(5-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-3-异丙基-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶TFA盐(0.021g, 0.041mmol)、NMP、DBU (0.025mL, 0.164mmol) 并滴加溴乙腈 (0.017g, 0.15mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 随后用水稀释并经由0.45微米注射器式过滤器过滤。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 经25分钟40-80%B, 随后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥。物质经由制备型LC/MS用以下条件进一步纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 经20分钟35-75%B, 随后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥。收集呈异构体混合物形式的2-(3-(2-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙腈(0.0021g, 6.4%产率)。两种分析型LC/MS注射用于确定最终纯度。LC保留时间2.18min。[C1]。MS (E⁺) m/z: 453.0 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (br d, J=18.2Hz, 1H), 8.73-8.64 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.52-8.39 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.62 (br d, J=18.2Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 7.05-6.84 (m, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.90 (br d, J=8.2Hz, 1H), 1.75 (br s, 4H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.29 (br s, 5H)。

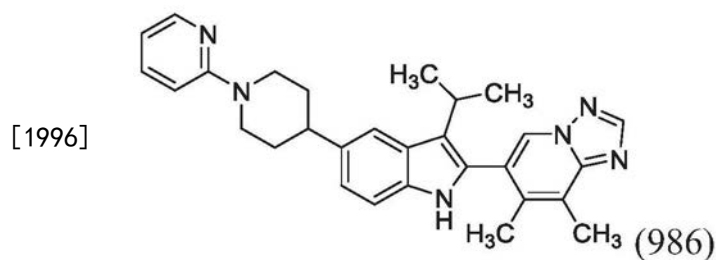
[1990] 以下实施例根据实施例981所公开的一般程序制备。

[1991] 表24

实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
982		499.1	1.57	C1
[1992] 983		499.1	1.50	C1
984		520.0	1.58	C1
[1993] 985		520.1	1.53	C1

[1994] 实施例986

[1995] 6-(3-异丙基-5-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

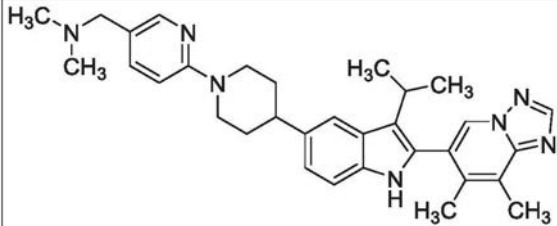
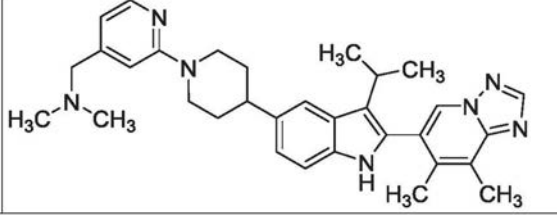


[1997] 将6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(19.4mg,0.050mmol)、2-氯吡啶(6.2mg,0.055mmol)、4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(5.8mg,10.00μmol)、Pd₂(dba)₃(4.6mg,5.00μmol)及Cs₂CO₃(48.9mg,0.150mmol)混悬于二噁烷(0.5mL)中。混合物用氮气脱气5分钟。将反应容器密封并加热至90℃并保持2小时。完成后,将反应混合物过滤,浓缩,溶解于DMF中并经由制备型LCMS使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:经19分钟10-50%B,随后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到6-(3-异丙基-5-(1-

(吡啶-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶TFA (10.1mg, 0.017mmol, 35%产率)。LCMS保留时间1.25[QC-ACN-TFA-XB]。MS (ES⁺) m/z: 465.4 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.63 (br d, J=7.9Hz, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.36 (br d, J=9.5Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.12 (br d, J=8.5Hz, 1H), 3.41 (br d, J=11.3Hz, 2H), 3.11-2.93 (m, 3H), 2.85 (dt, J=14.0, 7.0Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 5H), 1.35 (dd, J=16.5, 7.0Hz, 6H)。

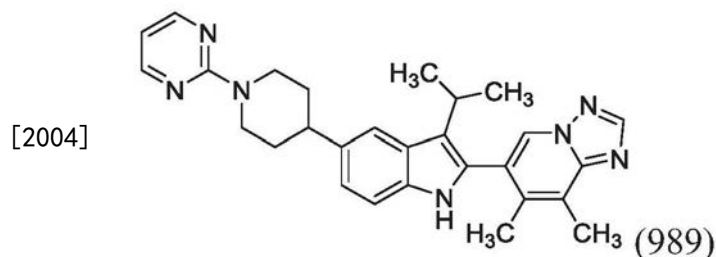
[1998] 以下实施例以与实施例986类似的方式制备。

[1999] 表25

[2000]	实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
[2001]	987		522.5	0.96	QC- ACN- TFA- XB
	988		522.5	0.95	QC- ACN- TFA- XB

[2002] 实施例989

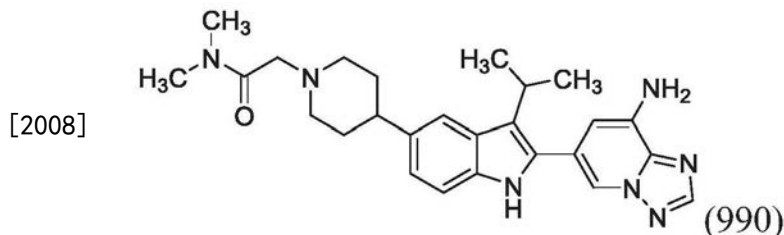
[2003] 6-(3-异丙基-5-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[2005] 将6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (19.4mg, 0.050mmol) 及Et₃N (0.021mL, 0.150mmol) 混合于DMSO (1mL) 中。然后添加2-氯嘧啶 (6.9mg, 0.060mmol)。将反应小瓶密封并加热至90℃并保持2小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,用水 (0.05mL) 及1mL DMSO稀释并在制备型LCMS上经由以下条件纯化: 柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:经20分钟45-100%B,随后在100%B保持10分钟;流速:20mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到6-(3-异丙基-5-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (5.0mg, 10.2μmol, 20.4%产率)。LCMS保留时间1.71[QC-ACN-TFA-XB]。MS (ES⁺) m/z: 466.3 (M+H)。

[2006] 实施例990

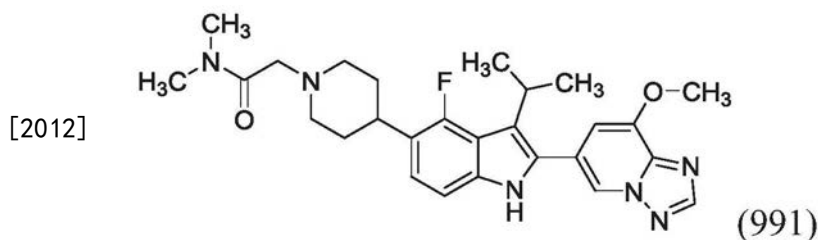
[2007] 2-(4-(2-(8-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[2009] 向2-(4-(2-(8-(苄基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(0.040g,0.073mmol)于甲醇(10.0mL)中的溶液中添加Pd/C(0.023g,0.218mmol)。将反应混合物在室温在氢气下搅拌6h。反应混合物用乙酸乙酯:甲醇(1:1)稀释,过滤且用过量的乙酸乙酯洗涤。蒸发合并的有机层,得到粗化合物。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5μm颗粒;流动相A:0.05%TFA;流动相B:乙腈;梯度:经20分钟15-50%B,随后在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到2-(4-(2-(8-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(7.3mg)。LCMS保留时间1.44min。[E]。MS(E⁻)m/z:460.3(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ ppm 8.31-8.39(m,1H)8.16(d,J=1.47Hz,1H)7.66(s,1H)7.36(d,J=8.31Hz,1H)7.08(d,J=8.80Hz,1H)6.84-6.97(m,1H)4.26(s,2H)3.76(d,J=13.21Hz,2H)3.33-3.43(m,2H)3.25(br.s.,2H)2.94-3.12(m,8H)2.19(br.s.,4H)1.50(d,J=7.09Hz,7H)1.28(br.s.,1H)。

[2010] 实施例991

[2011] 2-(4-(4-氟-3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



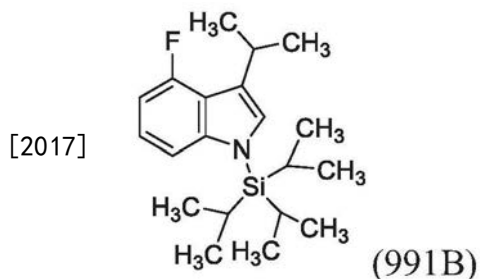
[2013] 中间体991A:4-氟-3-异丙基-1H-吡啶



[2015] 向具有红色压力释放盖的40mL小瓶中添加2,2,2-三氯乙酸(0.907g,5.55mmol)、甲苯(7.40mL)及三乙基硅烷(1.773mL,11.10mmol)。在搅拌下将溶液加热至70℃并经由注射器滴加4-氟-1H-吡啶(0.500g,3.70mmol)及丙酮(0.326mL,4.44mmol)于1mL甲苯中的溶液。将反应混合物搅拌并加热至90℃并保持3h,用氮气管线换气。将反应混合物冷却至5℃并向反应混合物中添加1M K₃PO₄水溶液(约4mL)及乙酸乙酯(4mL)。分离各层且用EtOAc(2×

5mL) 萃取水相。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并过滤且蒸发掉过量的溶剂。将所得红色油状物吸收于DCM(约2mL)中并通过快速色谱纯化,得到黄色液体状4-氟-3-异丙基-1H-吡啶(483.2mg, 2.67mmol, 72.2%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.97 (br s, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.77 (ddd, J=11.3, 7.4, 1.1Hz, 1H), 3.38 (dt, J=13.7, 6.8Hz, 1H), 1.38 (dd, J=6.8, 0.6Hz, 6H)。HPLC保留时间0.99min。方法G。

[2016] 中间体991B: 4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶



[2018] 在40mL小瓶中将4-氟-3-异丙基-1H-吡啶(0.475g, 2.68mmol)溶解于THF(10.72mL)中。在氮气气氛下用冰浴将溶液冷却至0℃并向反应混合物中添加氢化钠(0.214g, 5.36mmol)。将反应混合物升温至室温,随后经由注射器滴加三异丙基硅基氯(0.860mL, 4.02mmol)。随后将反应混合物在50℃搅拌1h。反应完成。将反应混合物冷却至0℃并通过添加1M KHSO₄(约4mL)及水(4mL)淬灭。添加乙酸乙酯(4mL)并分离各相。用乙酸乙酯(2×3mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(1×4mL)萃取且蒸发掉过量的溶剂。将所得黄色油状物吸收于DCM(总体积为约3.5mL)中并通过快速色谱在24g硅胶柱上用乙酸乙酯及己烷洗脱纯化。获得澄清无色液体状产物4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶(0.92g, 2.48mmol, 92%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.24 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03 (td, J=8.1, 5.4Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (dd, J=11.0, 7.8Hz, 1H), 3.36 (spt, J=6.8Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.16 (d, J=7.6Hz, 18H)。LCMS MH⁺: 334.3。HPLC保留时间1.43min。方法G。

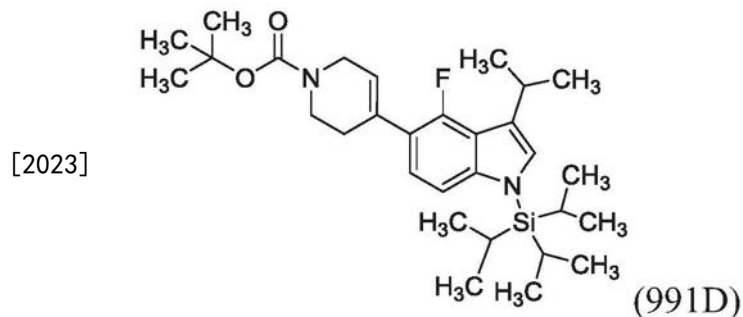
[2019] 中间体991C: 5-溴-4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶



[2021] 在氮气气氛下在经烘箱干燥的50mL回收烧瓶中向4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶(0.910g, 2.73mmol)及1,1,4,7,7-五甲基二乙三胺(0.572mL, 2.73mmol)于THF(13.64mL)中的-75℃(干冰/甲醇浴)溶液中添加仲丁基锂(2.144mL, 3.00mmol, 90%纯度)。将溶液在-75℃搅拌6.5h且保持6h。然后向反应混合物中添加1,2-二溴四氟乙烷(0.325mL, 2.73mmol)。将溶液在-75℃搅拌10min,随后升温至室温。反应进展50%。从反应混合物中蒸发过量的溶剂。将所得橙色油状物吸收于DCM(总体积为约4mL)中并通过快速色谱在24g硅胶柱上用己烷洗脱纯化。产物及剩余的起始吡啶共洗脱。合并多个级份并蒸发掉过量的溶

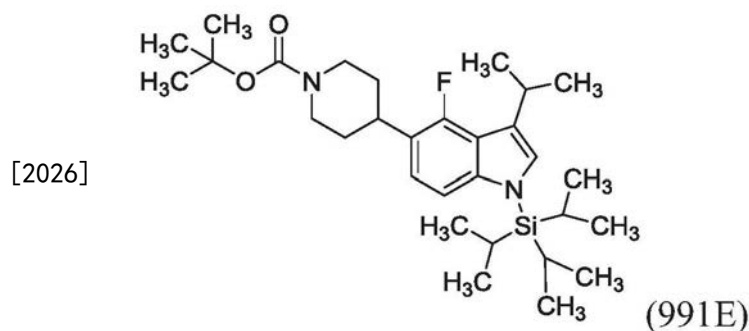
剂,得到呈澄清无色液体中的混合物形式的5-溴-4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶 (1.07g,1.68mmol,65%产率)及4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶。混合的产物直接继续使用。LCMS MH^+ :412.08。HPLC保留时间1.50min。方法G。

[2022] 中间体991D:4-(4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[2024] 在具有红色压力释放盖且含有经特氟龙包覆的搅拌棒的40mL闪烁小瓶中将5-溴-4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶 (650mg,1.576mmol) 溶解于THF (7880 μ l) 中。向小瓶中先后添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (585mg,1.891mmol) 和磷酸钾 (2364 μ l,4.73mmol)。通过使氮气鼓泡通过溶液5min对反应混合物进行脱气,随后向反应混合物中添加第2代XPhos预催化剂 (31.0mg,0.039mmol)。将澄清黄色反应混合物置于氮气气氛下并在搅拌下加热至60℃并保持6h。将反应混合物冷却至室温。除去水相并从反应混合物中蒸发过量的THF。将所得油状残余物吸收于DCM(总体积为约4mL)中并通过快速色谱用乙酸乙酯及己烷洗脱纯化。将产物级份浓缩并抽空,得到浅黄色粘性固体状4-(4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (0.65g,1.14mmol,72.6%产率)。 ^1H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 7.18 (d, $J=8.6$ Hz,1H), 6.99-6.94 (m,1H), 6.92 (s,1H), 5.90 (br s,1H), 4.10 (br s,2H), 3.66 (br t, $J=5.2$ Hz,2H), 3.36 (spt, $J=6.8$ Hz,1H), 2.61 (br s,2H), 1.53 (s,9H), 1.35 (d, $J=6.7$ Hz,6H), 1.16 (d, $J=7.6$ Hz,18H)。LCMS MH^+ :515.5。HPLC保留时间1.53min。方法G。

[2025] 中间体991E:4-(4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯



[2027] 将5%碳载钯 (100mg,1.271mmol) 称重到含有经特氟龙包覆的搅拌棒及红色压力释放盖的20mL闪烁小瓶中。在氮气气氛下将4-(4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (654.4mg,1.271mmol) 溶解于MeOH (12.71mL) 中并转移到含有碳载钯的小瓶中。向反应混合物中添加甲酸铵 (401mg,6.36mmol) 且将小瓶

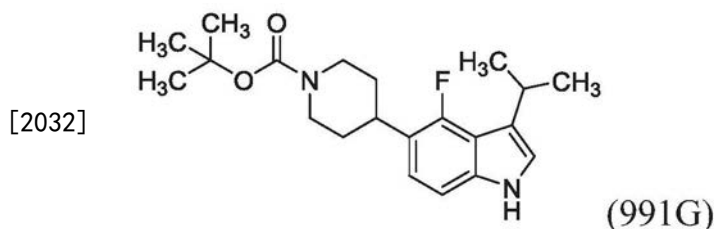
封盖。将反应混合物在50℃搅拌4h。向反应混合物中添加额外的甲酸铵(401mg, 6.36mmol)且将反应混合物在60℃搅拌3h, 但是未达到完成。将反应混合物在50℃搅拌过夜。反应混合物经由硅藻土过滤以除去Pd/C。从反应混合物中蒸发过量的甲醇, 得到澄清浅黄色油状4-(4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(654mg, 1.271mmol, 100%产率, 30%纯度)。通过¹H NMR检查产物且约30%还原且70%原料烯烃。LCMS MH^+ : 517.5。HPLC保留时间1.53min。方法G。

[2028] 中间体991F: 4-(4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[2030] 在20mL闪烁小瓶中将4-(4-氟-3-异丙基-1-(三异丙基硅基)-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.650g, 1.263mmol) (哌啶烯烃及哌啶烷烃的7:3混合物)及四正丁基氟化铵(0.660g, 2.53mmol)溶解于THF(6.31mL)中。将反应混合物在室温搅拌10min。反应完成, 其中2个峰对应于产物烯烃(1.15min, $M+H^+$ = 359.3)及烷烃(1.16min, $M+H^+$ = 359.3, 361.3)。将反应混合物分配在盐水与乙酸乙酯(1:1, 总体积为约16mL)之间。分离各相且用乙酸乙酯(2×4mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(2×5mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤。从有机相中蒸发过量的溶剂, 得到浅黄色油状4-(4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.476g, 1.263mmol)。LCMS MH^+ : 359.3。HPLC保留时间1.15min。方法G。

[2031] 中间体991G: 4-(4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

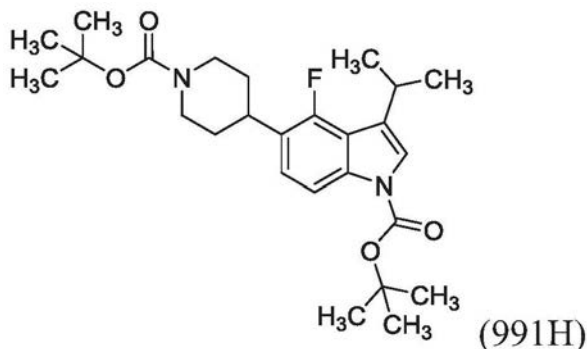


[2033] 将5%碳载钯(150mg, 1.264mmol)称重到含有经特氟龙包覆的搅拌棒及红色压力释放盖的20mL闪烁小瓶中。在氮气气氛下将4-(4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(453mg, 1.264mmol)溶解于MeOH(6.32mL)中并转移到含有碳载钯的小瓶中。向反应混合物中添加甲酸铵(797mg, 12.64mmol)且将小瓶封盖。将反应混合物在60℃搅拌30min。反应完成。反应混合物经由硅藻土过滤以除去Pd/C。从反应混合物中蒸发过量的甲醇。将所得黄色油状物吸收于DCM(3mL)中并通过快速色谱在24g硅胶柱上用乙酸乙酯及己烷洗脱纯化, 得到白色结晶固体状4-(4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370.3mg, 1.017mmol, 80%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.96(br s, 1H), 7.10(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.02-6.97(m, 1H), 6.93(d, J = 2.1Hz, 1H), 4.28(br s, 2H), 3.37(spt, J = 6.8Hz, 1H), 3.17(tt, J = 12.0, 3.6Hz, 1H), 2.88(br t, J = 11.3Hz, 2H), 1.89-1.81(m, 2H), 1.81-1.68(m, 2H), 1.52(s, 9H), 1.36(d, J = 6.8Hz, 6H)。LCMS MH^+ : 361.3。HPLC保留时

间1.16min。方法G。

[2034] 中间体991H:5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

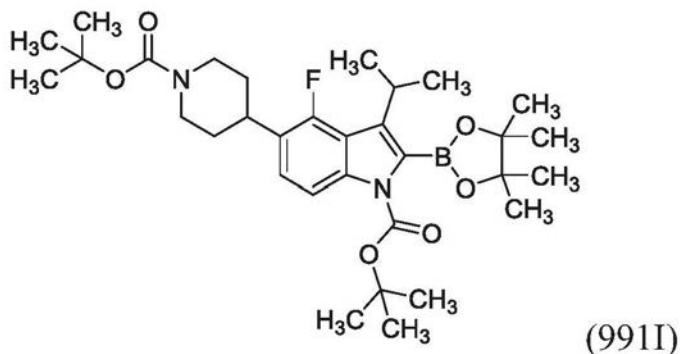
[2035]



[2036] 在含有经特氟龙包覆的搅拌棒的20mL小瓶中将4-(4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370mg, 1.026mmol)及一缩二碳酸二叔丁酯(540 μ l, 2.258mmol)溶解于THF(5132 μ l)中。然后添加4-二甲基氨基吡啶(12.54mg, 0.103mmol)。将小瓶封盖且将澄清浅黄色溶液在室温搅拌2h。反应完成。从反应混合物中蒸发过量的溶剂。将残余物吸收于DCM(约2mL)中并通过快速色谱在24g硅胶柱上用乙酸乙酯及己烷洗脱纯化,得到白色泡沫状5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(4.57g, 0.98mmol, 99%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.85(br s, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.12(dd, J=8.4, 7.2Hz, 1H), 3.29(spt, J=6.8Hz, 1H), 3.14(tt, J=12.0, 3.5Hz, 1H), 2.87(br t, J=11.4Hz, 2H), 1.88-1.79(m, 2H), 1.51(s, 9H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS MH^+ : 461.4。HPLC保留时间1.36min。方法G。

[2037] 中间体991I:5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

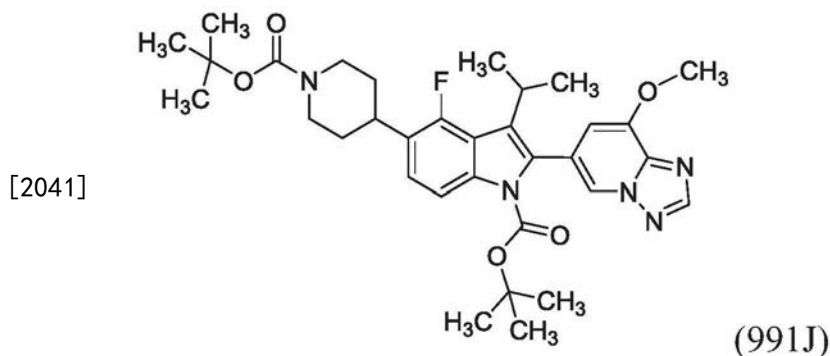
[2038]



[2039] 在含有经特氟龙包覆的搅拌棒的20mL小瓶中将5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(456.7mg, 0.992mmol)及2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(324 μ l, 1.587mmol)溶解于THF(7933 μ l)中。在氮气气氛下将小瓶冷却至-20 $^{\circ}$ C(干冰/NMP浴)。经约5min向小瓶中滴加(经由注射器穿过隔片盖)二异丙基氨基锂(992 μ l, 1.983mmol)。将反应混合物在-20 $^{\circ}$ C搅拌1h,随后缓慢升温至0 $^{\circ}$ C。大部分原料(约75%)转化为产物。将反应混合物升温至10 $^{\circ}$ C,随后通过添加1M $KHSO_4$ (5mL)淬灭。用EtOAc(2 $\times$ 3mL)萃取所得混合物。合并的有机萃取物用盐水(2 $\times$ 3mL)洗涤并蒸发掉过量的溶剂。将残余物吸收于DCM(2mL)中并通过快速色谱在24g硅胶柱上用乙酸乙酯及己

烷洗脱纯化,得到白色固体状5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(468.9mg, 0.72mmol, 72.6%产率, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.61 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 7.1Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.87 (br t, J=11.9Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.44 (s, 12H)。LCMS MH^+ : 531.4。HPLC保留时间1.39min。方法G。

[2040] 中间体991J: 5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-2-(8-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-氟-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[2042] 将5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.170mmol)及6-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(42.8mg, 0.188mmol)称重到具有红色压力释放盖且含有经特氟龙包覆的搅拌棒的1打兰小瓶中。向小瓶中添加THF (852 μ l)及磷酸钾(170 μ l, 0.511mmol)并通过使氮气鼓泡通过反应混合物3min对反应混合物进行脱气。向小瓶中添加第2代XPhos预催化剂(4.02mg, 5.11 μ mol)且将反应混合物置于氮气气氛下并在60℃搅拌过夜。反应完成。除去水相并从有机相中蒸发过量的溶剂。将所得橙色残余物吸收于DCM(约3mL)中并通过快速色谱在12g硅胶柱上用乙酸乙酯及己烷洗脱纯化,得到浑浊无色玻璃状5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(100.7mg, 0.124mmol, 72.9%产率, 75%纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.6, 7.2Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.19 (tt, J=12.0, 3.3Hz, 1H), 2.99 (dtd, J=14.1, 7.0, 3.0Hz, 1H), 2.88 (br t, J=11.2Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.74 (br dd, J=12.5, 3.8Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.24 (d, J=2.0Hz, 15H)。LCMS MH^+ : 608.6。HPLC保留时间1.22min。方法G。

[2043] 实施例991:

[2044] 通过在1打兰小瓶中与2:1三氟乙酸/二氯甲烷(1.2mL, 0.041mmol)反应30min对5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-氟-3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(25mg, 0.041mmol)进行Boc脱保护。添加甲苯(约0.15mL)并随后从反应混合物中蒸发过量的溶剂。将所得残余物与NMP(0.411mL)中的2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(10.00mg, 0.082mmol)及碳酸钾(28.4mg, 0.206mmol)一起在22℃搅拌1.5h。反应未完成。将反应混合物在22℃搅拌过周末。反应完成。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯(总体积为3mL)之间且用乙酸乙酯(2 $\times$ 1mL)萃取水相。从合并的有机萃取物中蒸发过量的

溶剂。向所得残余物中添加DMF (约1.5mL)。经由制备型LC/MS用以下条件纯化粗物质:柱:XBridge C18,19×200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:经20分钟15-55%B,随后在100%B保持4分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到2-(4-(4-氟-3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(8.5mg,0.017mmol,42.1%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ 11.44 (br s,1H),8.58 (s,1H),8.54-8.47 (m,1H),7.18 (br d,J=8.5Hz,1H),7.13 (s,1H),7.09 (t,J=7.0Hz,1H),4.06 (s,3H),3.30 (br s,1H),3.17 (s,2H),3.07 (s,3H),3.01-2.88 (m,3H),2.88-2.78 (m,3H),2.20 (br t,J=10.5Hz,3H),1.83-1.75 (m,3H),1.73 (br s,4H),1.36 (br d,J=6.4Hz,6H)。LCMS MH⁺:493。HPLC保留时间1.30min。方法QC-ACN-AA-XB。

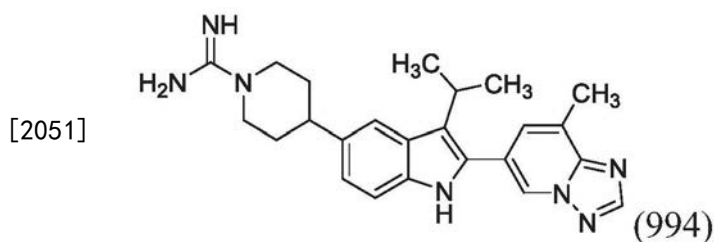
[2045] 以下实施例以与实施例991所述方式类似的方式制备。

[2046] 表26

[2047]	实施例 编号	结构	LCMS MH ⁺	Rt (min)	HPLC 方法
	992		464.5	1.5	QC- ACN- AA- XB
[2048]	993		522	1.7	QC- ACN- AA- XB

[2049] 实施例994

[2050] 4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲脒



[2052] 将6-(3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(15.77mg,0.042mmol)与DMF(0.422mL)中的1H-吡啶-1-甲脒(5.81mg,0.053mmol)及DIPEA(0.037mL,0.211mmol)一起在75℃搅拌8h。向反应混合物中添加DMF(1mL)并经由制备型LC/MS用以下条件纯化反应混合物:柱:XBridge C18,19×200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:经19分钟15-55%B,随后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有产物的级份并经由离心蒸发干燥,得到4-(3-异丙基-2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲脒

(8.4mg, 0.019mmol, 45.0%产率)。LCMS MH^+ : 416.2。HPLC保留时间1.23min。方法QC-ACN-AA-XB。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.33-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (br d, J=8.1Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 6H)。

[2053] 生物测定

[2054] 本申请化合物的药理学性质可通过多种生物测定证实。已用本申请化合物进行了以下示例性生物测定。

[2055] TLR7/8/9抑制报导子测定

[2056] 在与5个NF- κ B及AP-1结合位点融合的IFN- β 最小启动子的控制下使用诱导型SEAP (分泌型胚胎碱性磷酸酶) 报导子基因将过表达人TLR7、TLR8或TLR9受体的HEK-BlueTM细胞 (Invivogen) 用于筛选这些受体的抑制剂。简言之, 将细胞接种到Greiner 384孔板中 (就TLR7而言15000个细胞/孔、就TLR8而言20,000个细胞/孔且就TLR9而言25,000个细胞/孔) 且随后用DMSO中的测试化合物处理以使最终剂量响应浓度范围为0.05nM-50 μ M。在室温用化合物预处理30分钟后, 细胞用TLR7配体 (最终浓度为7.5 μ M的gardiquimod)、TLR8配体 (最终浓度为15.9 μ M的R848) 或TLR9配体 (最终浓度为5nM的ODN2006) 刺激以活化NF- κ B及AP-1, 而NF- κ B及AP-1诱导SEAP的产生。在37 $^{\circ}$ C在5%CO₂下温育22小时后, 通过根据制造商说明书添加HEK-BlueTM检测试剂 (Invivogen) (一种允许检测SEAP的细胞培养基) 确定SEAP水平。抑制%被确定为存在于用激动剂+单独的DMSO处理的孔中的HEK-Blue信号与用已知的抑制剂处理的孔相比的减小%。

[2057] 表27. TLR7/8/9报导子测定数据

[2058]

实施例 编号	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	实施例 编号	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	34.5	69	3177	503	-	143.5	50000
2	3.7	5.1	9015	504	12.4	7.1	47457
3	3.9	2.2	1912	505	4.4	2.5	3098
4	0.3	0.7	1589	506	4.0	28.4	6661
5	0.5	2.7	818	507	645.6	3125.0	25265
6	1.1	9.8	1193	508	51.0	14.0	48633
7	0.7	4.7	6636	509	59.8	5.9	2801
8	0.3	2.2	1172	510	1.4	4.6	15300
9	-	0.5	21167	511	5.2	6.2	5624
10	0.5	1.7	479	512	2.8	1.2	2568
11	0.3	2.4	5385	513	2.6	2.6	4138
12	0.8	1.9	3063	514	3.1	1.9	3749
13	1	2.5	4778	515	1.5	1.2	1675
14	2.4	1.5	23273	516	3.3	1.4	3510
15	1.4	1.4	5113	517	5.7	1.5	6413
16	1	1.6	6321	518	1.9	2.5	11591
17	1.9	0.5	2501	519	3.0	2.4	3723
18	1.5	1.5	15008	520	2.8	3.2	6885
19	1	0.9	4802	521	2.6	3.9	4828
20	2.1	0.8	2694	522	4.5	6.2	25614
21	0.7	7.6	-	523	2.5	3.6	3660
22	-	2	1845	524	1.4	4.3	6234
23	0.4	3.3	4811	525	8.3	4.3	13427

[2059]

24	0.4	0.8	2865		526	4.4	1.8	2474
25	0.3	3	2425		527	4.4	1.5	569
26	0.9	6.8	11110		528	30.8	16.5	9591
27	0.8	3.4	1767		529	33.7	17.0	10201
28	0.9	3.7	3052		530	10.5	7.0	653
29	0.3	1.8	1159		532	33.3	435.3	55
30	0.8	1.2	1534		533	8.0	281.1	1227
31	0.7	1.5	1998		534	27.4	677.0	7557
32	0.5	1.8	2399		535	29.9	209.0	1443
33	8.5	22.9	13118		536	8.4	15.9	3538
34	18.6	136.1	50000		537	2.2	3.3	6503
35	0.5	2.2	1426		538	0.5	12.5	1459
36	0.6	3.9	3545		539	1.2	15.1	3234
37	0.6	1.2	1907		540	0.4	1.5	1836
38	1.8	3.3	29477		541	0.3	1.8	1637
39	1.1	0.8	4245		542	2.3	56.7	50000
40	0.7	0.5	2462		543	1.7	11.0	1632
41	0.5	1.2	4334		544	1.8	6.5	5008
42	1.6	0.7	3114		545	1.5	4.9	1301
43	2.3	1.1	7816		546	71.6	85.3	7699
44	0.8	7	11301		547	42.4	135.0	6042
45	0.3	1.1	1757		548	5.5	30.0	4303
46	0.5	5.5	3032		549	1.5	20.7	-
47	4.8	45.5	10643		550	1.3	7.7	6413
48	2.1	83.7	9585		551	0.8	6.1	2317
49	14.2	56.8	50000		552	0.6	3.5	995
50	0.8	6.2	3409		553	5.3	29.0	3486
51	12.2	61.4	4680		554	1.8	10.9	6093
52	1.8	50.4	44293		555	0.3	2.1	2160
53	32.2	210.6	50000		556	0.4	5.5	3924
54	0.6	34.6	30085		557	0.4	6.5	2730
55	3.1	86.3	6521		558	3125.0	3125.0	16753
56	1.5	23.9	1602		559	634.2	288.6	483
57	4.7	7.4	3749		560	1308.6	149.4	1897
58	2.7	41.6	2939		561	1.5	5.8	1327
59	4.3	65.9	3116		562	2.2	6.2	6348
60	1.2	42.5	40436		563	0.8	2.6	1133
61	1.6	78.8	42221		564	0.4	1.8	1234
62	0.7	4.5	644		565	0.4	1.2	549
63	1.8	46.5	37047		566	0.3	1.2	1469
64	1.4	61.6	-		567	0.4	3.0	2235
65	10.1	175.6	11138		568	0.7	1.8	1451
66	0.7	3.7	2659		569	0.4	1.3	1565
67	1.1	9.2	5849		570	0.4	0.7	535
68	1.4	29	42823		571	5.1	1.9	1238
69	2.1	13.1	3833		572	20.3	30.5	24538
70	82.4	558.7	50000		573	2.6	3.6	1571
71	1.1	10.7	2476		574	-	20.5	6570
72	0.4	7.5	1383		575	1.1	8.0	1859
73	0.9	6	1270		576	0.9	6.5	1914

[2060]

74	2.9	3.3	6631		577	2.0	9.7	2237
75	1	3.9	7158		578	5.4	23.2	7859
76	0.8	3.7	2587		579	2.1	18.7	1799
77	0.6	2.5	1579		580	4.1	84.8	5087
78	0.7	5.8	7303		581	31.5	1.9	2472
79	1.4	3.5	6255		582	0.6	3.6	2556
80	1	6.1	2209		583	1.0	12.2	13615
81	0.8	7	29110		584	2.1	12.1	3296
82	0.5	4.7	1654		585	6.4	95.3	25590
83	0.9	4	1958		586	34.6	84.5	2111
84	0.6	3.8	974		587	4.4	7.9	7380
85	0.6	2.9	481		588	2.4	10.6	50000
86	1	2.5	2326		589	2.6	0.7	4122
87	1	5.7	36053		590	172.6	132.0	6275
88	1.2	3.7	2005		591	180.4	2.0	5677
89	0.9	6.1	1594		592	384.6	353.6	81
90	0.2	3.4	1388		593	0.7	16.1	1785
91	1	1.3	2784		594	10.8	85.1	3928
92	1.2	3.3	6613		595	4.1	15.9	14361
93	1	5.6	2645		596	4.3	12.2	16277
94	0.3	5.7	3200		597	8.8	44.3	10928
95	0.4	18.9	1964		598	5.2	49.6	6302
96	0.6	19.7	1281		599	2.9	10.9	1738
97	3.5	5.2	1549		600	6.5	14.1	2652
98	0.8	2.0	1756		601	28.7	147.9	50000
99	29.3	33.5	4652		602	2.8	41.8	-
100	8.6	169.4	1721		603	2.1	50.0	42404
101	10.9	16.8	11330		604	4.5	132.1	37270
102	116.8	3125.0	13829		605	0.8	25.8	40711
103	5.3	174.1	2192		606	0.7	36.1	43596
104	7.0	10.0	1722		607	0.9	42.6	44356
105	0.8	27.1	813		608	1.8	55.6	50000
106	126.2	3125.0	12485		609	69.6	243.3	50000
107	2.1	5.3	2330		610	1.7	13.7	5711
108	79.7	29.0	4236		611	3.2	6.1	3382
109	153.0	699.9	427		612	5.6	174.9	2353
110	1.5	4.5	1516		613	48.8	3125.0	50000
111	1.0		1129		614	56.3	3125.0	47110
112	1.1	16.6	1974		615	12.8	470.8	1595
118	0.8	3.3	2382		616	12.5	607.4	901
119	0.2	0.6	2487		617	32.7	3125.0	50000
120	3.4	47.5	2015		618	9.1	634.9	2547
121	20.1	15.5	519		619	19.3	310.2	50000
122	9.6	89.5	663		620	0.7	1.3	58
123	28.9	32.0	2091		621	16.3	258.0	6809
124	4.6	33.7	5036		622	1.3	21.6	1590
125	5.0	67.2	1695		623	2.7	9.1	1106
126	18.7	312.9	605		624	1.6	12.1	1490
127	81.5	21.6	1339		625	0.9	11.2	554
128	0.4	12.1	2648		626	0.5	6.7	3181

[2061]

131	109.2	16.6	1605		627	0.4	11.3	5872
132	2.6	8.2	844		628	-	231.9	50000
133	1.1	9.5	1436		629	0.7	7.4	3171
134	1.0	10.3	1076		630	1.1	8.7	1988
135	3.2	30.0	291		631	3.5	66.9	45473
136	42.1	189.3	2708		632	2.4	56.5	37917
138	0.3	19.6	760		633	568.1	3125.0	50000
140	0.7	7.2	2512		634	8.7	31.5	35483
141	0.9	13.2	1331		635	3.1	17.0	1515
142	58.4	1543.0	343		636	2.4	16.3	2448
143	5.7	-	424		637	34.0	1077.5	42907
144	2.0	7.8	779		638	5.8	152.6	3221
145	9.9	92.0	2127		639	5.0	140.1	3028
146	27.1	178.6	1487		640	1838.5	3125.0	3723
147	92.1	730.8	19901		641	0.3	14.9	1067
148	12.8	4.2	602		642	0.2	14.0	2517
149	47.3	709.4	214		643	0.6	197.5	22162
150	142.1	338.2	692		644	4.8	34.7	5784
151	0.3	5.0	1567		645	2.8	240.1	50000
152	0.8	3.7	1148		646	5.7	538.0	50000
153	6.4	144.5	3429		647	1.3	202.1	50000
154	10.4	35.4	1064		648	14.7	1700.8	50000
155	599.7	191.0	862		649	1.6	10.1	7355
156	2.8	17.2	2267		650	16.3	931.3	50000
157	0.8	3.0	1149		651	3.2	260.9	12737
158	0.7	2.9	1927		652	1.5	157.2	36400
159	7.0	63.2	8794		653	24.0	3125.0	50000
160	0.7	5.4	4991		654	7.9	603.3	50000
161	1.8	13.4	1402		655	1.4	115.5	9585
162	3.2	45.3	1711		656	131.7	2533.8	707
163	86.4	73.6	4947		657	416.4	3125.0	50000
164	9.0	15.0	3664		658	385.2	3125.0	50000
165	2.1	7.4	1816		659	809.7	3125.0	3750
166	2.7	17.8	3220		660	1717.8	268.1	1001
167	0.8	4.3	2471		661	868.3	85.9	544
168	0.4	1.9	3414		662	1.0	14.0	1349
169	1.2	12.5	7752		663	1.6	43.5	50000
170	1.2	4.4	8087		664	2.2	56.9	5998
171	1.3	3.7	11528		665	4.1	77.9	11847
172	0.4	4.1	5243		666	5.8	55.4	12108
173	2.3	14.6	2860		667	3.0	8.6	4501
174	0.5	2.1	3681		668	1.2	36.9	34156
175	0.8	5.8	23314		669	311.0	3125.0	50000
176	0.5	1.9	1708		670	8.3	59.6	50000
177	1.0	2.3	10674		671	2.1	30.3	18365
178	0.8	3.5	1802		672	1.0	8.4	2519
179	1.3	3.9	2038		673	1.9	29.2	42411
180	33.6	5.9	12825		674	1.2	14.4	663
181	1.9	2.6	1770		675	0.8	14.5	3586
182	12.6	0.8	4939		676	7.8	64.6	1693

[2062]

183	8.4	2.0	5208		677	1.9	43.8	33978
184	3.3	2.0	5470		678	3.0	39.3	42260
185	7.7	3.3	6266		679	0.4	5.2	1181
186	5.2	8.3	14248		680	2.7	25.9	956
187	12.0	3.0	14559		681	5.5	47.7	1195
188	6.5	1.9	17971		682	1261.1	8.2	778
189	6.5	1.7	2760		683	-	1.7	124
190	2.3	11.0	12310		684	57.2	338.4	1468
191	14.8	6.8	6359		685	12.4	590.1	50000
192	8.7	3.3	9593		686	0.6	13.9	2172
193	5.7	44.0	4975		687	1.0	15.1	1738
194	5.0	22.3	15692		688	-	18.6	4136
195	1.6	35.9	3957		689	0.5	3.3	2779
196	1.3	25.1	8048		690	9.4	4.9	901
197	2.9	79.6	15694		691	50.6	6.2	408
198	2.7	9.8	4107		692	10.8	81.2	2415
199	1.8	12.8	8321		693	6.6	46.7	893
200	8.0	17.1	34036		694	5.8	70.3	1288
201	1.8	9.6	1952		695	6.2	23.5	1082
202	1.4	16.7	15339		696	0.2	13.4	1547
203	2.3	6.9	6028		697	0.2	9.3	1093
204	0.7	0.7	2020		698	2.6	41.4	1434
205	0.6	0.9	2764		699	1.1	18.1	1215
206	0.9	1.5	5737		700	1.8	25.6	1844
207	10.8	8.8	4618		701	2.4	8.0	2048
208	14.2	4.0	5041		702	2.9	9.9	658
209	3.9	5.9	8219		703	2.9	10.7	4601
210	3.4	6.2	4283		704	1.1	5.6	2013
211	14.8	211.6	14365		705	6.6	217.7	32501
212	10.6	347.6	2855		706	2.3	30.3	473
213	5.0	103.3	7241		707	5.2	156.8	27366
214	5.2	111.2	16506		708	6.0	55.2	2110
215	15.5	142.8	7579		709	6.3	357.5	8846
216	3.2	243.5	19247		710	16.2	290.8	16893
217	8.2	238.7	8148		711	3.6	35.1	989
218	5.2	103.9	11257		712	1.6	49.1	3058
219	34.0	18.3	10959		713	24.4	177.5	6626
220	0.7	3.2	672		714	0.8	3.7	2537
221	0.4	1.3	5315		715	0.2	3.6	3257
222	1.0	6.2	18169		716	0.6	117.2	43816
223	0.8	12.0	1074		717	5.5	46.3	46627
224	1.5	9.5	6973		718	3.4	36.7	44471
225	9.9	249.7	12206		719	0.5	3.1	616
226	8.9	8.9	18002		720	5.2	35.4	5037
227	11.6	20.8	5074		721	3.9	9.9	190
228	78.3	962.0	38220		722	3.3	17.5	2973
229	2.0	43.5	1047		723	2.9	21.0	7713
230	68.1	51.4	7285		724	1.4	4.4	782
231	2.4	6.0	6641		725	11.6	55.4	50000
232	2.3	7.0	1099		726	10.7	35.8	50000

[2063]

233	1.0	1.5	15605		727	1.7	9.8	4497
234	0.6	6.2	7219		728	3.0	15.4	3903
235	1.7	10.4	3087		729	2.2	5.4	462
236	19.6	9.1	1180		730	27.4	152.8	13740
237	10.8	588.3	5935		731	1.7	8.6	3025
238	8.9	347.5	2625		732	2.3	7.6	3127
239	22.5	96.7	-		733	10.1	78.2	23792
240	6.6	22.9	6003		734	1.4	6.6	2862
241	18.9	4.9	2988		735	1.2	7.7	1963
242	2.9	5.6	3600		736	1.2	5.9	812
243	2.8	33.5	44062		737	1.1	5.9	4342
244	1.0	10.0	6270		738	0.4	5.5	4312
245	1.2	10.5	2648		739	2.0	11.2	15195
246	0.2	2.3	2259		740	1.0	4.7	2044
247	7.4	48.5	4394		741	12.2	93.6	50000
248	4.2	65.7	4582		742	1.0	9.2	5878
249	11.5	20.1	1823		743	0.9	5.1	2418
250	0.7	8.6	3422		744	3.7	13.4	1387
251	0.5	7.8	6316		745	0.7	5.1	1440
252	0.5	2.0	2551		746	4.5	12.9	4678
253	0.2	13.6	1001		747	3.5	20.0	6211
254	0.6	6.1	16008		748	1.8	14.3	3623
255	95.0	1125.6	3771		749	0.8	3.5	1354
256	178.6	1881.8	2121		750	1.3	5.4	1632
257	1703.8	435.7	995		751	2.7	11.6	2560
258	1235.5	404.7	5885		752	33.7	144.7	50000
259	12.2	137.1	1355		753	0.9	4.3	1923
260	0.4	13.9	2603		754	1.4	9.5	3789
261	2.1	28.3	8114		755	2.1	7.8	1019
262	0.6	5.3	1895		756	0.9	2.7	1275
263	1.1	2.8	5301		757	1.8	5.9	782
264	0.5	2.3	3949		758	1.0	8.1	2893
265	0.7	9.3	7028		759	0.7	12.5	3997
266	560.4	448.9	7984		760	1.2	8.0	2950
267	102.9	30.8	7300		761	8.9	71.5	50000
268	2.8	15.7	1894		762	0.9	8.1	5102
269	4.2	37.1	12314		763	2.5	8.1	4756
270	5.2	4.6	1573		764	1.4	10.9	4042
271	0.6	12.8	1346		765	0.9	3.4	1182
272	0.6	11.7	2416		766	1.3	11.4	4842
273	2.1	4.7	973		767	0.2	2.7	2496
274	1.1	19.0	3731		768	2.3	12.5	6751
275	3.1	25.5	10188		769	1.0	7.3	1769
276	5.4	52.0	1824		770	0.7	7.4	1794
277	10.4	61.2	2442		771	1.5	12.3	2281
278	100.6	70.6	2134		772	1.7	30.2	4855
279	61.7	58.7	3164		773	1.0	11.9	3304
280	0.6	12.4	4300		774	0.5	5.9	1009
281	0.7	15.0	6153		775	0.7	5.6	1735
282	1.7	5.9	10082		776	0.4	5.8	1398

[2064]

283	4.9	6.3	2430		777	0.4	22.6	4974
284	3.3	8.0	1900		778	0.3	17.0	2934
285	1.5	15.1	6012		779	1.1	64.8	7100
286	0.5	0.8	3147		780	0.4	8.0	6227
287	1.0	0.5	3056		781	-	4.3	368
288	0.6	1.4	14105		782	1.6	6.2	5308
289	1.0	25.9	6126		783	0.5	4.1	3026
290	1.8	35.6	6254		784	2.3	6.3	6602
291	8.2	2.1	1568		785	1.0	5.8	-
292	18.3	1.4	1303		786	2.0	8.9	5342
293	0.5	15.8	5709		787	0.8	4.1	3246
294	0.8	21.1	19539		788	2.6	7.5	4575
295	1.9	45.6	2449		789	4.2	15.5	4153
296	3.1	47.4	10442		790	1.8	6.7	5742
297	5.0	26.3	2153		791	1.7	9.7	5028
298	10.8	45.7	625		792	1.3	6.4	3377
299	26.3	139.7	3432		793	1.5	5.9	4963
300	29.0	113.1	2658		794	2.9	13.9	5588
301	54.5	252.5	6442		795	2.2	8.6	3548
302	4.3	6.1	2971		796	1.7	7.2	5141
303	1.6	7.0	17114		797	1.4	5.4	4075
304	0.9	3.3	4541		798	2.1	7.9	3146
305	2.7	1.8	7034		799	8.3	18.1	6791
306	1.2	2.7	16966		800	8.5	37.4	16645
307	48.2	103.0	5320		801	1.8	10.5	2874
308	40.0	2.1	1533		802	3.3	5.8	5686
309	43.1	2.0	709		803	7.6	10.0	41531
310	181.4	307.2	112		804	5.1	5.2	5283
311	90.5	352.3	155		805	2.4	6.3	2830
312	5.7	55.6	4305		806	1.6	4.3	22288
313	5.4	80.6	3132		807	11.5	7.1	16216
314	11.9	18.3	1640		808	8.5	5.8	5987
315	268.6	557.9	1931		809	17.3	10.3	6047
316	318.9	491.7	3692		810	6.6	4.3	3609
317	19.8	71.8	8575		811	1.1	13.8	4068
318	6.8	25.5	2227		812	1.3	14.4	3769
319	0.2	7.9	10520		813	7.8	14.5	5006
320	0.3	14.2	3024		814	1.7	19.8	5168
321	0.7	4.6	6178		815	9.2	46.0	7886
322	2.0	7.7	2086		816	4.8	38.1	20361
323	2.6	35.3	5189		817	5.3	55.5	5416
324	1.6	2.9	1001		818	4.7	18.0	3734
325	1.4	12.4	1114		819	6.3	39.7	8031
326	1.2	6.7	2187		820	3.8	23.5	6111
327	0.9	4.1	1453		821	8.2	61.0	22760
328	4.3	4.3	1901		822	9.8	44.2	4011
329	3.2	18.5	1051		823	6.7	26.9	3040
330	1.0	14.4	1121		824	16.3	76.4	16936
331	2.5	6.4	5294		825	11.5	34.3	5468
332	3.6	4.1	3165		826	13.4	30.3	6312

[2065]

333	3.3	5.3	3183		827	15.5	23.7	7064
334	2.9	1.9	2092		828	16.3	73.1	12747
335	1.1	6.3	1501		829	4.8	32.1	1999
336	4.9	4.7	2835		830	6.7	37.8	9523
337	2.0	5.2	2106		831	9.5	68.3	23615
338	1.6	5.8	8874		832	11.3	61.7	50000
339	4.1	5.6	14877		833	13.0	43.9	10940
340	1.5	6.5	5866		834	20.0	91.8	17529
341	1.9	4.2	2860		835	9.9	33.3	3968
342	3.7	3.0	1785		836	10.6	33.4	3228
343	3.6	19.0	330		837	10.4	35.7	5202
344	1.5	13.4	5474		838	622.3	2352.4	28501
345	5.1	37.6	1412		839	6.0	21.0	5577
346	4.2	66.6	4614		840	17.0	82.8	50000
347	1511.5	2255.2	8618		841	16.9	112.1	31037
348	5.5	-	1145		842	58.2	342.0	50000
349	1.5	3.9	1787		843	1.3	1.7	3654
350	5.6	12.5	4809		844	6.0	9.0	23608
351	39.9	18.4	5322		845	1.4	1.1	9868
352	29.5	56.5	11409		846	1.1	1.3	14078
353	38.5	44.2	24690		847	1.6	1.1	4430
354	18.2	12.5	2258		848	0.7	2.1	4492
355	8.3	107.0	6231		849	0.9	1.4	5017
358	13.6	29.7	6035		850	5.8	206.0	5624
359	6.8	8.9	1819		851	1.0	14.3	-
360	3.5	22.3	3619		852	3.5	34.6	10807
361	14.4	9.9	9225		853	0.5	3.2	2064
362	325.0	149.2	15799		854	0.4	4.9	13602
363	19.4	10.1	822		855	2.4	7.6	7042
364	9.2	7.0	1523		856	2.0	16.5	8337
365	5.6	10.6	3587		857	1.3	13.3	16943
366	29.0	8.7	1917		858	0.8	2.4	3330
367	16.3	3.8	4404		859	0.7	6.8	3367
368	57.0	19.1	2067		860	1.7	24.5	35290
369	19.2	4.7	1839		861	0.8	6.0	13098
370	23.4	15.8	2260		862	0.3	2.9	1324
371	17.0	6.1	1927		863	0.4	2.0	182
372	37.1	21.1	3472		864	0.4	3.5	3008
373	21.4	6.5	2329		865	0.2	3.4	4108
374	32.2	17.2	10078		866	1.1	2.8	312
375	11.6	10.3	2104		867	1.1	4.6	1371
376	9.5	5.2	1996		868	0.5	5.6	2088
377	9.0	3.0	-		869	2.0	11.8	2042
378	11.1	8.6	5732		870	0.5	4.7	3106
379	2.7	1.2	990		871	0.7	6.9	2472
380	6.7	12.1	1195		872	0.5	7.2	2838
381	7.8	2.4	764		873	0.8	8.6	3913
382	19.9	3.8	1894		874	1.7	10.9	766
383	79.8	59.6	18177		875	0.4	6.5	2240
384	5.9	7.0	2266		876	4.5	3.9	10992

[2066]

385	7.8	62.9	31598		877	5.3	1.9	16225
386	0.9	9.3	5157		878	1.8	2.0	5697
387	1.4	6.1	3362		879	2.2	4.9	5146
388	1.6	7.1	6145		880	2.0	1.3	6187
389	2.8	2.1	7128		881	2.9	5.0	6005
390	33.2	151.4	50000		882	4.7	31.3	37052
391	0.2	0.9	1904		883	2.7	21.3	12076
392	1.7	6.0	50000		884	12.1	71.7	50000
393	2.7	1.5	1484		885	20.7	18.5	15041
394	1.2	2.7	1379		886	3.4	11.6	467
395	2.3	10.4	44660		887	2.5	11.6	1836
396	2.6	8.9	5113		888	1.0	4.8	1776
397	0.6	2.9	2183		889	2.0	7.6	421
398	6.3	41.9	12558		890	4.9	24.0	4315
399	1.1	3.8	857		891	0.2	5.2	534
400	2.5	13.5	2003		892	1.6	7.5	1379
401	5.9	98.5	21445		893	1.3	5.0	1100
402	2.5	8.6	6271		894	2.3	1.8	3303
403	5.5	12.9	1662		895	1.1	3.3	1000
404	1.3	7.2	50000		896	2.4	9.4	2732
405	2.1	1.9	2379		897	1.2	2.2	2357
406	0.6	1.8	747		898	2.2	12.0	3608
407	1.5	1.9	2290		899	3.8	21.2	2298
408	2.0	4.9	9828		900	4.1	19.7	16642
409	0.5	1.1	658		901	2.5	8.7	1286
410	1.5	1.0	1150		902	1.4	7.0	707
411	1.7	7.8	45491		903	1.6	6.4	724
412	0.5	1.8	2865		904	1.1	4.9	1239
413	1.2	33.5	632		905	1.1	4.4	567
414	1.4	4.9	3627		906	6.2	22.8	8854
415	2.7	4.9	2503		907	1.1	3.9	1053
416	5.4	16.4	22305		908	3.8	17.8	2192
417	10.1	46.9	26022		909	1.4	4.0	460
418	5.4	11.8	7590		910	1.6	7.2	789
419	1.1	2.6	279		911	1.0	5.6	1386
420	1.0	1.5	725		912	3.2	7.4	439
421	2.2	5.2	3405		913	9.2	40.7	50000
422	0.6	3.3	7855		914	0.9	4.2	1410
423	0.9	3.3	8387		915	1.1	4.5	1361
424	1.0	4.3	3152		916	1.6	5.5	1958
425	3.7	5.1	1149		917	1.1	4.3	1539
426	9.8	877.3	50000		918	1.9	11.2	3508
427	1.6	5.9	3650		919	3.8	21.0	3197
428	1.3	9.1	9034		920	3.9	15.2	1524
429	1.6	5.3	2074		921	1.4	10.0	2943
430	0.7	3.1	3572		922	3.0	12.4	3234
431	2.6	9.0	5462		923	1.6	6.6	652
432	0.1	1.8	1552		924	3.0	11.9	1986
433	6.3	6.6	32563		925	1.0	7.9	2357
434	1.4	3.7	5273		926	5.3	35.2	2859

[2067]

435	7.7	11.8	24316		927	0.9	6.0	3676
436	3.0	3.3	6254		928	1.3	10.6	12118
437	0.8	0.7	1186		929	0.8	3.1	1289
438	2.7	5.7	2205		930	1.1	3.7	2277
439	7.7	17.3	23290		931	1.0	3.9	1317
440	3.4	5.7	24466		932	1.7	10.7	2686
441	8.5	10.0	41305		933	1.5	3.9	1814
442	9.1	3.9	2823		934	0.5	1.3	1715
443	19.7	3.4	5143		935	0.4	3.9	875
444	42.1	5.4	16934		936	6.2	13.8	1601
445	13.6	1.6	3324		937	1.4	3.1	1532
446	41.5	6.3	43852		938	1.2	5.6	1698
447	55.8	10.8	50000		939	2.1	7.0	1962
448	7.8	0.5	2338		940	0.7	2.6	1912
449	13.6	4.4	7125		941	0.4	1.5	1520
450	15.8	2.0	11508		942	2.5	14.7	7172
451	14.5	2.5	5148		943	1.0	6.2	9610
452	11.0	2.8	996		944	2.0	17.2	7735
453	20.9	3.4	18886		945	1.3	6.9	1954
454	38.9	3.1	10042		946	9.5	38.9	30228
455	7.3	1.4	2198		947	2.6	12.4	2448
456	98.6	27.6	15101		948	24.3	125.9	18223
457	16.4	1.6	6631		949	18.6	128.9	18701
458	7.8	8.1	30283		950	2.3	40.7	5688
459	14.4	6.4	13406		951	0.9	10.1	3767
460	7.3	6.0	50000		952	3.4	35.9	27912
461	4.3	1.1	-		953	2.3	13.4	5808
462	3.0	2.2	-		954	1.2	4.0	2148
463	41.4	3.6	6221		955	1.8	10.0	13172
464	3.1	3.8	13473		956	1.3	8.5	1629
465	18.5	1.8	4038		957	1.1	21.0	50000
466	21.7	3.1	8713		958	1.3	9.4	4557
467	14.1	2.2	4589		959	69.8	186.9	24350
468	3.7	11.4	2776		960	2.5	12.3	5034
469	4.5	37.1	10275		961	16.3	37.7	5021
470	8.2	10.0	3881		962	6.0	12.7	2523
471	8.5	14.7	5311		963	4.2	30.9	50000
472	5.3	2.6	2659		964	3.7	7.7	1522
473	6.0	16.9	25227		965	1.6	11.5	5622
474	-	13.6	2095		966	14.8	31.8	3080
475	0.5	1.8	4172		967	0.8	5.8	3780
476	0.4	0.8	1355		968	12.1	24.4	3588
477	6.1	49.1	50000		969	0.7	2.4	542
478	1.7	0.7	2435		970	11.4	28.9	3387
479	2.9	3.7	3906		971	20.9	22.3	2635
480	0.6	1.0	4213		972	3.9	15.5	2311
481	0.7	0.8	2203		973	32.8	134.2	50000
482	2.1	11.8	4192		974	2.6	4.9	2241
483	5.2	1.6	28163		975	2.9	5.2	2223
484	6.5	6.3	50000		976	1.5	6.8	6155

[2068]

485	0.8	1.4	3415		977	1.0	1.6	604
486	1.3	1.0	3158		978	2.0	3.4	3040
487	7.1	11.2	17398		979	8.1	12.4	11509
488	3.6	2.1	4172		980	1.9	3.6	868
489	-	2.7	4570		981	16.9	249.7	7530
490	10.3	156.9	9234		982	1.4	-	3106
491	11.5	49.9	2983		983	69.2	258.9	6108
492	5.6	173.4	16217		984	0.9	8.4	4750
493	7.1	76.4	3973		985	2.4	59.6	4832
494	5.5	82.8	6106		986	50.5	335.8	1256
495	14.4	186.5	10106		987	196.7	384.6	160
496	6.4	104.3	8003		988	1835.0	3125.0	413
497	2.2	97.2	4370		989	74.2	302.1	50000
498	6.5	154.2	9516		990	1.9	12.1	2592
499	55.0	31.2	50000		991	0.5	1.8	5591
500	0.7	6.8	1348		992	2.2	1.7	1461
501	1.5	11.4	8063		993	2.0	5.4	6521
502	11.9	47.9	3449		994	9.1	85.4	13067

[2069] 抑制数据

[2070] 体内小鼠TLR7 PD模型：

[2071] 成年雄性C57BL/6小鼠用于实验。基于体重将小鼠(7至10只/组)随机分到不同的处理组中。向来自各个处理组的小鼠经口给药媒介物或测试化合物。在经口给药媒介物或测试化合物后30min,通过腹膜内注射用于TLR7 PD模型的gardiquimod对小鼠进行刺激。在注射gardiquimod后90分钟,小鼠在异氟烷麻醉下采血且通过使用市售ELISA试剂盒(BD Biosciences,PBL Life Sciences)评估血浆IL-6及IFN- α 水平。在实验结束时,对平均细胞因子数据进行绘图并进行单向ANOVA及Dunnett's检验以计算测试化合物处理组相对于媒介物对照组的显著性。计算测试化合物处理组相对于媒介物对照组对细胞因子诱导的抑制%。来自用不同测试化合物进行的多个研究的数据示于表28中。

[2072] 表28. 在小鼠TLR7 PD模型中对IL-6及IFN- α 的抑制%

[2073]

实施例编号	剂量(mg/kg)	对 IL6 的抑制%	对 IFN- α 的抑制%
6	0.0000375	10	9
	0.0001875	30	31
	0.00075	56	55
	0.003	64	66
	0.015	86	96
15	0.000625	18	11
	0.0025	49	27
	0.01	65	62

[2074]

[2074]		0.04	84	88
		0.16	91	99
	18	0.00055	9	7
		0.0022	22	10
		0.0088	50	44
		0.0352	60	66
		0.1408	80	99
	25	0.00096	22	2
		0.00385	39	44
		0.01540	62	62
		0.06160	89	98
		0.24640	95	100
	26	0.000655	20	1
		0.003276	40	33
		0.01638	56	68
		0.0819	91	99
		0.4095	98	100

[2075] 全身性红斑狼疮 (SLE) 的NZB/W模型：

[2076] 基于抗dsDNA抗体效价及尿NGAL (嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白) 对雌性NZB/W小鼠进行筛选和随机化。小鼠每天一次用媒介物或测试化合物经口处理24周。通过测量包括蛋白尿、尿NGAL、尿TIMP1、血液尿素氮 (BUN)、抗dsDNAAb效价、抗smRNPA b效价及血浆IL10和IL12p40水平在内的终点评价测试化合物对疾病严重度的作用。BUN的绝对增加如下测量：从在处理完成后评估的BUN值中扣除在处理开始前评估的BUN值。在实验结束时，通过CO₂窒息对所有小鼠进行安乐死并将肾脏样品用于组织学。为了计算测试化合物处理组相对于媒介物对照组的显著性而进行单向ANOVA及Dunnett's检验。针对每个参数计算测试化合物处理组相对于媒介物对照组在疾病严重度方面的减小%。通过考虑对蛋白尿、尿NGAL、抗dsDNAAb效价及抗smAb效价的平均抑制计算累积疾病评分及累积疾病评分的减小%以反映对疾病进展的整体严重度的影响。来自用不同测试化合物进行的多个研究的数据示于表30中。

[2077]

表 30. 在狼疮的 NZB/W 模型中通过 TLR7/8 抑制剂对疾病发展的抑制

实施例 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%									
		蛋白尿	尿 NGAL	尿 TIMP1	BUN	抗 SmRNP Ab 效价	抗 dsDNA Ab 效价	IL-12p40	IL-10	累积评分	
15	0.06	96	79	66	100	28	20	68	98	56	
	0.25	96	84	73	100	48	34	78	93	66	
	0.75	98	86	72	100	51	45	81	93	70	
	2.5	97	93	80	100	55	55	83	97	75	
18	0.1	98	78	94	100	40	23	75	100	60	
	0.5	98	93	94	100	52	33	88	98	69	
	1.5	99	93	95	100	61	43	87	100	74	
	5	98	93	92	100	66	57	89	100	79	
25	0.5	99	77	71	97	41	4	91	97	65	
	3	99	80	73	100	51	51	93	98	70	
	9	99	83	81	98	65	54	92	100	75	
	30	98	84	82	100	68	62	93	97	78	