



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105143207 B

(45)授权公告日 2018.04.24

(21)申请号 201480022741.8

(22)申请日 2014.03.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105143207 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据

61/786,288 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.10.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/021426 2014.03.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/158998 EN 2014.10.02

(73)专利权人 达特神经科学(开曼)有限公司

地址 开曼群岛大开曼岛

(72)发明人 凡卡泰安·博鲁

詹姆士·布莱特恩布什尔

艾伦·卡普兰 罗伯特·莱穆斯

安德鲁·林德斯特洛姆

特洛伊·维克斯

马克·E·威尔逊

詹姆士·扎普夫

迈克尔·I·威豪斯

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

C07D 403/06(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/505(2006.01)

A61P 25/22(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 99/31062 A1,1999.06.24,

WO 2009/067600 A1,2009.05.28,

KR 10-2006-0001207 A,2006.01.06,

WO 2008/040651 A1,2008.04.10,

WO 2007/123953 A2,2007.11.01,

审查员 吴峥

权利要求书37页 说明书206页

(54)发明名称

作为PDE4抑制剂的取代的吡啶和取代的吡
嗪化合物

(57)摘要

本发明提供了式(I)的化学实体和包含此类
化学实体的组合物;其制造方法;及其在众多方
法中的用途,所述方法包括代谢和反应动力学研
究、检测和成像技术、以及放射性治疗;以及疗
法,包括抑制PDE4、增强神经元可塑性、治疗神经
性病、提供神经保护、治疗与CNS病症相关的认
知损害、增强认知和运动训练的效率、提供神经
恢复和神经康复、增强非人类动物训练方案的效
率、以及治疗周围性病、包括炎症和肾病。

1. 式 (I) 的化学实体:



式(I)

其中:

Z为CH或N;

i) 其中当Z为CH时,则:

R¹为选自:-H、-C₁₋₃烷基以及-C₁₋₃卤代烷基的成员;

Y为-C(R^a)₂-,其中每一R^a独立地选自:-H、-F、-CH₃、-OH以及-N(R^b)₂;

R²为选自以下的成员:

A) 苯基,其未经取代或经一个或两个R^c成员取代,其中每一R^c独立地选自:卤素、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁₋₃烷基、-NHCONH₂、-NHCONH-

氧杂环丁烷、-CONH-氧杂环丁烷、 以及  ;

B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-CN、-OH、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-C(R^b)₂CN、-C(R^b)₂CONH₂、-OCH₂CONH₂、-OC₁₋₃烷基、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂环丙基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH环丙基、-NHCOCH₃、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇;

C) 含有两个、三个或四个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-C(R^b)₂OH、-N(R^b)₂、-NO₂、-CN、-CH₂CN、-OC₁₋₃烷基、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CO₂C₁₋₃烷基、-CO₂H、-CONH₂、-NHCOCH₃以及环丙基;以及

D) 选自1,2-二氢-吡啶-2-酮、噻唑以及1,2-噁唑的五元或六元环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自-CH₃和-NH₂的成员取代;

R³为苯基或吡啶,其各自经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:-卤素、-C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-O环丙基、-O-氧杂环丁烷、-C₁₋₃卤代烷基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CN、-CH₂OH、-SO₂CH₃以及-N(CH₃)₂;

R⁴为选自-C₁₋₃烷基和-C₁₋₃卤代烷基的成员;且

每一R^b独立地为-H或-CH₃;

ii) 其中当Z为N时,则:

R¹为-H;

Y为-CH₂-;

R²为选自以下的成员:

A) 苯基,其经一个或两个R^d成员取代,其中每一R^d独立地选自:-CN、-CONH₂以及-CO₂C₁₋₃烷基;

B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环,其未经取代或经选自以下的成员取代:-

CN、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 以及 $-\text{NH}$ -环丙基；

C) 含有两个或三个氮成员的五元单环杂芳环，其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代： $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 卤代烷基、 $-\text{CH}_2\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{N}(\text{R}^b)_2$ 以及环丙基；以及

D) 1,2-噁唑，其任选地经一个或两个 R^b 成员取代；

R^3 为苯基，其经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代： $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基以及 $-\text{OC}_{1-3}$ 卤代烷基；

R^4 为 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基；且

每一 R^b 独立地为 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；

其中所述化学实体选自：式(I)的化合物以及式(I)化合物的药学可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化学实体，其中Z为CH。

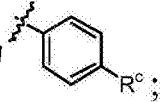
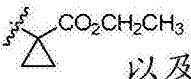
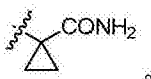
3. 如权利要求1所述的化学实体，其中Z为N。

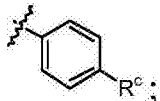
4. 如权利要求2所述的化学实体，其中 R^1 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 以及 $-\text{CF}_3$ 。

5. 如权利要求3所述的化学实体，其中 R^1 为 $-\text{H}$ 。

6. 如权利要求2所述的化学实体，其中Y选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ 以及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

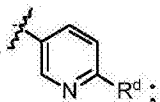
7. 如权利要求3所述的化学实体，其中Y为 $-\text{CH}_2-$ 。

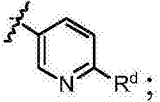
8. 如权利要求1所述的化学实体，其中Z为CH且 R^2 为  其中 R^c 为选自以下的成员： $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 氧杂环丁烷、 $-\text{CONH}-$ 氧杂环丁烷、
 以及 。

9. 如权利要求2所述的化学实体，其中 R^2 为  其中 R^c 选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 以及 $-\text{NHCONH}_2$ 。

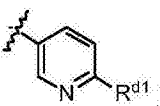
10. 如权利要求3所述的化学实体，其中 R^2 为4-氰基苯基、4-苯基酰胺或4-苯基甲酸甲酯。

11. 如权利要求1所述的化学实体，其中Z为CH且 R^2 为未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代的吡啶： $-\text{F}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 卤代烷基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{OCH}_2$ 环丙基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^b)_2$ 以及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。

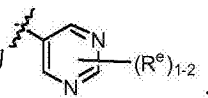
12. 如权利要求1所述的化学实体，其中Z为CH且 R^2 为  其中 R^d 选自： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ 环丙基以及 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

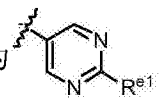
13. 如权利要求1所述的化学实体，其中Z为CH且 R^2 为  其中 R^d 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ 环丙基以及 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

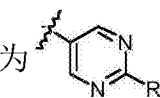
NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-OC₁₋₃烷基、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH或-OCH₂环丙基。

14. 如权利要求3所述的化学实体,其中R²为  , 其中R^{d1}为-CN或-CONH₂。

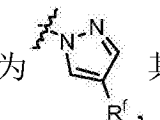
15. 如权利要求2所述的化学实体,其中R²选自吡嗪、哒嗪以及嘧啶;其中吡嗪任选地未经取代或经-C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-N(R^b)₂或-NHCH₂CH₂OH取代;哒嗪任选地未经取代或经-C₁₋₃烷基取代;且嘧啶未经取代或经选自以下的成员取代:-H、-Cl、-C₁₋₃烷基、-CN、-OH、-OC₁₋₃烷基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-C(R^b)₂CONH₂、-C(R^b)₂OH、-C(R^b)₂CN、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂CONH₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH环丙基、-NHCCH₃、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇。

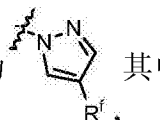
16. 如权利要求2所述的化学实体,其中R²为  , 其中每一R^e独立地选自-H、-Cl、-C₁₋₃烷基、-CN、-OCH₃、-OC₁₋₃卤代烷基、-CO₂H、-CONH₂、-C(R^b)₂CONH₂、-C(R^b)₂OH、-C(R^b)₂CN、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂CONH₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH环丙基、-NHCCH₃、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇。

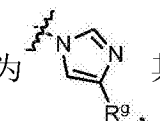
17. 如权利要求3所述的化学实体,其中R²为  , 其中R^{e1}为-OCH₃、-CN、-CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₂OH或-NH环丙基。

18. 如权利要求2所述的化学实体,其中R²为  , 其中R^e选自:-H、-Cl、-CH₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CF₃、-NH环丙基、-C(CH₃)₂OH、-CONH₂、-CONHCH₃以及-CON(CH₃)₂。

19. 如权利要求2所述的化学实体,其中R²选自咪唑、吡唑、三唑以及四唑,其中各自未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:-Cl、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-CO₂C₁₋₃烷基、-CO₂H、-CONH₂以及-NHCCH₃。

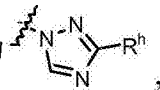
20. 如权利要求2所述的化学实体,其中R²为  , 其中R^f为选自以下的成员:-H、-Cl、-CH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCCH₃、-CH₂OH、-CN、-CONH₂、-CO₂H以及-CO₂CH₂CH₃。

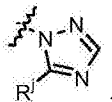
21. 如权利要求1所述的化学实体,其中R²为  , 其中R^f为选自以下的成员:-H、-NH₂以及-CH₂OH。

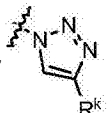
22. 如权利要求1所述的化学实体,其中R²为  , 其中R^g为选自以下的成员:-H、-CH₃、-CH₂OH、-CONH₂以及-NH₂。

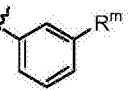
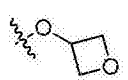
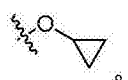
23. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^2 为1H-四唑、2H-四唑、1,2-噁唑或1,3-噁唑,其各自未经取代或经独立地选自以下的成员取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 以及 $-\text{NH}_2$ 。

24. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^2 选自1,2,3-三唑和1,2,4-三唑,其各自未经取代或经独立地选自以下的成员取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、环丙基以及 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

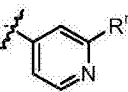
25. 如权利要求1所述的化学实体,其中 R^2 为 , 其中 R^h 为选自以下的成员: $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 以及-环丙基。

26. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^2 为 , 其中 R^j 为选自以下的成员: $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 以及 $-\text{NO}_2$ 。

27. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^2 为 , 其中 R^k 为选自以下的成员: $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 以及-环丙基。

28. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^3 为 , 其中 R^m 选自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 以及 。

29. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^3 为选自以下的成员:3-氯苯基、3-氟苯基、3-氟苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3-(二氟甲氧基)苯基、3-(二氟甲基)苯基、3-(二甲基氨基)苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、5-氯吡啶-3-基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、3,4-二氯苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基以及3-乙氧基-4-氟苯基。

30. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^3 为 , 其中 R^n 为选自以下的成员: $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 以及 $-\text{CN}$ 。

31. 如权利要求2所述的化学实体,其中 R^4 为选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 以及 $-\text{CHF}_2$ 的成员。

32. 化学实体,其选自:

5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲腈;

2-氯-5-({5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶;

{2-[5-({5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-基}氨基]乙基}二甲胺;

2-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;

2-甲氧基-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;

2-甲氧基-3-(5-甲基吡啶-3-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
{3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯基}甲醇;
3-(3-甲磺酰基苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(4-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲醇;
1-[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-1-(4-氟苯基)乙-1-醇;
[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](5-氟吡啶-2-基)甲醇;
{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲基}(甲基)胺;
[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲胺;
{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲基}二甲胺;
3-(3-氯苯基)-5-[氟(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯甲酸;
5-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基}嘧啶-2-甲腈;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酸;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
(4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)脲;
4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯甲酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-吡啶-4-基甲基)吡啶;
5-{{6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-胺;
1-(4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)脲;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-N,N-二甲基吡啶-2-胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲腈;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1,3-噻唑-2-胺;
(2-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)甲醇;
5-{{5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
5-{{5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲腈;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
5-{{6-(二氟甲氧基)-5-[3-(丙-2-基氧基)苯基]吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
5-{{6-(二氟甲氧基)-5-[3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基]吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
N-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲磺酰基苯基)甲基]吡啶;
5-[[6-(二氟甲氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-胺;
5-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺;
2-[5-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基]丙-2-醇;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[[6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(6-丙氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-4-基甲基)吡啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]吡啶;
5-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基]-N-甲基嘧啶-2-胺;
5-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基]-N-环丙基嘧啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡啶;
(4-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]苯基)甲胺;
4-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-5-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
4-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-甲腈;
4-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-3-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基]吡啶-3-甲酰胺;
(5-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基]吡啶-3-基)甲胺;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,3-噻唑-2-基甲基)吡啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-2-甲基嘧啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-2-甲氧基嘧啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-N-(丙-2-基)嘧啶-2-胺;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基甲基)吡啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-N-甲基嘧啶-2-胺;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-N-环丙基嘧啶-2-胺;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-N,N-二甲基嘧啶-2-胺;

5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺;
4- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}苯甲酸甲酯;
4- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}苯甲腈;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}嘧啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-5-[(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-甲氧基嘧啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]吡啶;
2-(4- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酸甲酯;
1-(4- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯;
3-(3-氯苯基)-5- {[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-(二氟甲氧基)吡啶;
5- ([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)吡啶-2-甲腈;
5- ([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)嘧啶-2-胺;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基}嘧啶-2-胺;
5- ([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基)嘧啶-2-胺;
5- ([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基)嘧啶-2-甲腈;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基}嘧啶-2-甲腈;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(吡啶-2-基甲基)吡啶;
2- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶;
6- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}哒嗪-3-胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-6-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
4- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}苯甲酰胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
5- {[6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
5- {[5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5- ([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5- ([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5- ([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-甲酰胺;

5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)吡啶-2-甲酰胺;
5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-(二氟甲氧基)吡啶;
3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(丙-2-基氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯甲腈;
2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]吡啶;
3-(3,5-二氟苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;
1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
3-[3-(二氟甲基)苯基]-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡啶-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{{3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{{4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基}甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]吡啶;
3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-{{3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-{{5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{{3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{{5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-{{3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}

吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}

吡啶；

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基甲基)吡啶；

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(2H-1,2,3,4-四唑-2-基甲基)吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}

吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}

吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶；

5-[(4-氯-1H-吡唑-1-基)甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基吡啶；

1-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酰胺；

1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯；

1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈；

2-甲氧基-3-(吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶；

N-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)乙酰胺；

3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡啶；

2-(二氟甲氧基)-3-(3-氟苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶；

2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲氧基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶；

2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶；

1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1,2-二氢吡啶-2-酮；

5-[(4-氯-1H-吡唑-1-基)甲基]-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶；

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶；

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶；

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶；

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)吡啶；

3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡啶；

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶；

5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶；

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲

基}吡嗪;

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡嗪;

1-((6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;

1-((6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;

3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪;

3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((5-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪;

1-{{6-[3-(氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯};

1-((6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;

1-{{6-[3-(氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯};

1-{{5-[3-(氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺};

(1-{{6-[3-(氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇};

(1-{{5-[3-(氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇};

[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

(1-((5-[3-(氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇);

(1-{{6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

[1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

[1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

(1-{{6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲醇;

(1-{{6-[3-(氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇};

[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

(1-{{6-[3-(氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇};

3-(3-(氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶);

3-(3-(氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶);

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(5-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-乙氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-(3-氟苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([6-甲氧基-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([6-甲氧基-5-(3-甲基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
3-[5-[(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基]苯甲腈;
1-([5-(3-乙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-(3-环丙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-(5-氯吡啶-3-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-3-胺;
1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-5-胺;
4-氯-1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-3-胺;
4-氯-1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-5-胺;
1-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-吡啶-4-胺;
1-([6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-N,N-二甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
(1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲胺;
1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-N-(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺;
5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;
1-(4-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)苯基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-(4-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)苯基)乙酰胺;
2-(1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙-2-醇;
2-(1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)丙-2-醇;
2-(4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)苯基)丙-2-醇;
2-(5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇;

2-[5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-基]丙-2-醇;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-([3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)-2-甲氧基吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-([4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基)吡啶;
2-(二氟甲氧基)-3-(3-乙氧基苯基)-5-([3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)吡啶;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-([3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)-2-甲氧基吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-([3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-([3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-([3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-([3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)-2-乙氧基吡啶;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-([3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)吡啶;
[1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;
(1-((6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇;
[1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;
(1-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇;
[1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;
(1-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-([4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基)-2-乙氧基吡啶;
1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-4-甲酸;
1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
[1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-4-基]甲醇;
(1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-咪唑-5-基)甲醇;
(1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-咪唑-4-基)甲醇;
[1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-3-基]甲醇;
(1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-4-基)甲醇;
(4-氯-1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡啶-3-基)甲醇;

(4-氯-1-[[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-吡啶-5-基) 甲醇;
4-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基] 苯甲酸;
(1-((6-乙氧基-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基) 甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
5-((5-(3,4-二氟苯基)-6-丙氧基吡啶-3-基) 甲基) 嘧啶-2-胺;
5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基) 甲基) 嘧啶-2-胺;
2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 苯基) 乙酰胺;
2-(5-[[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基] 嘧啶-2-基) 乙酰胺;
5-[[5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基] 嘧啶-2-甲酰胺;
2-[(5-[[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基] 嘧啶-2-基) 氨基] 乙-1-醇;
2-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 嘧啶-2-基)-2-甲基丙腈;
2-(1-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基] 甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基) 乙腈;
3-(3-氯苯基)-5-[(5-乙氧基吡啶-2-基) 甲基]-2-甲氧基吡啶;
5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 吡嗪-2-胺;
5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 吡嗪-2-胺;
2-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-5-乙氧基吡嗪;
2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 吡嗪-2-基) 氨基) 乙醇;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基) 甲基) 吡啶;
4-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 吗啉);
5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基) 甲基) 嘧啶-2-胺;
2-((5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基) 甲基) 嘧啶-2-基) 氨基) 乙醇;
2-(1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-1H-四唑-5-基) 乙醇;
2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基) 甲基) 吡啶;
2'-(二氟甲氧基)-5-((4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基)-2-甲氧基-3,4'-联吡啶;
2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 嘧啶-2-基) 氧基) 乙酰胺;
(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 嘧啶-2-基) 甲醇;
(1-((5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基) 甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基) 甲基)-3-氟吡啶-2-胺;
5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 嘧啶-2-醇;
2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 嘧啶-2-基) 氧基) 乙醇;
5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-2-(二氟甲氧基) 嘧啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基]-3-甲基哒嗪;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-氟吡啶-3-基) 甲基] 吡啶;
1-[[5-(2-氰基吡啶-4-基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基]-1H-吡啶-3-甲酰胺;
1-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基]-1H-吡啶-3-甲酰胺;
1-((5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;
1-[[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺;

- 1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;
1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺;
1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基}-1H-吡啶-3-甲酰胺;
1-{{6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺;
[1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基]甲醇;
[1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]甲醇;
1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-5-甲基-1H-吡啶-3-胺;
1-[(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;
(1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇;
(1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-3-甲基-1H-吡啶-5-基)甲醇;
(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
(1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
(1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基}-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇;
(1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
(1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇;
(1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
(1-{{6-乙氧基-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{5-(4-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{5-(5-氯吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{5-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{6-乙氧基-5-(4-氟-3-甲基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
[1-({6-乙氧基-5-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
[1-({6-乙氧基-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
(1-{{6-乙氧基-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
[1-({5-[3-(二甲基氨基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
(1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{5-(3-氯-4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{5-(3,5-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
[1-({6-乙氧基-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
(1-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{6-乙氧基-5-(3-氟苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
(1-{{6-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

(1-{{5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;

(1-{{5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;

(1-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;

(1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;

4-{5-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基}吡啶-2-甲腈;

2-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙腈;

5-{{5-(2-乙氧基吡啶-4-基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{6-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{5-(4-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{6-乙氧基-5-(4-氟-3-甲基苯基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{5-(3-乙氧基-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

3-{5-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基}苯甲腈;

5-{{5-(4-氟-3-甲基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

2-(5-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙腈;

5-{{5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

5-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

2-(4-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)乙酰胺;

2-(4-{{5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)乙酰胺;

2-(4-{{5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)乙酰胺;

2-(5-{{5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;

2-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)-2-甲基丙酰胺;

2-(5-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;

2-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;

2-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;

2-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;

2-(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酰胺;

5-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;

5-{{5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;

2-[(5-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇;

(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}吡嗪-2-基)甲醇;

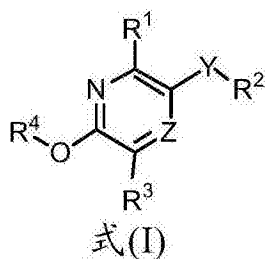
2-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-5-甲基吡嗪;

6-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}吡啶-3-甲腈;

5-{{5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}吡嗪-2-胺;

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
(2-[[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
(1-[[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
(2-[[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
(1-[[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
(2-[[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
(1-[[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
(1-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
(2-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
1-(5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-基)吡咯烷-3-醇;
1-(5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇;
2-[(5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇;
2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(4-氯-3-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
2-乙氧基-3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
2-乙氧基-3-(3-乙氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
2-乙氧基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[[4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基]甲基]-2-乙氧基吡啶;
(5-[[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-(2-乙氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基]-3-氟吡啶-2-基)甲醇;
[5-((5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟吡啶-2-基]甲醇;
(1-[[5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
1-[[5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
2-(4-[[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]苯基)乙酸乙酯;
2-(4-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]苯基)乙酸乙酯;以及
其药学可接受的盐。

33. 药物组合物,其包含有效量的至少一种选自式(I)的化合物的化学实体:



其中：

Z为CH或N；

i) 其中当Z为CH时，则：

R¹为选自：-H、-C₁₋₃烷基以及-C₁₋₃卤代烷基的成员；

Y为-C(R^a)₂-，其中每一R^a独立地选自：-H、-F、-CH₃、-OH以及-N(R^b)₂；

R²为选自以下的成员：

A) 苯基，其未经取代或经一个或两个R^c成员取代，其中每一R^c独立地选自：卤素、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁₋₃烷基、-NHCONH₂、-NHCONH-

氧杂环丁烷、-CONH-氧杂环丁烷、 以及  ；

B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环，其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代：卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-CN、-OH、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-C(R^b)₂CN、-C(R^b)₂CONH₂、-OCH₂CONH₂、-OC₁₋₃烷基、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂环丙基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH环丙基、-NHCCH₃、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇；

C) 含有两个、三个或四个氮成员的五元单环杂芳环，其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代：卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-C(R^b)₂OH、-N(R^b)₂、-NO₂、-CN、-CH₂CN、-OC₁₋₃烷基、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CO₂C₁₋₃烷基、-CO₂H、-CONH₂、-NHCCH₃以及环丙基；以及

D) 选自1,2-二氢-吡啶-2-酮、噻唑以及1,2-噁唑的五元或六元环，其未经取代或经一个或两个各自独立地选自-CH₃和-NH₂的成员取代；

R³为苯基或吡啶，其各自经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代：-卤素、-C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-O环丙基、-O-氧杂环丁烷、-C₁₋₃卤代烷基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CN、-CH₂OH、-SO₂CH₃以及-N(CH₃)₂；R⁴为选自-C₁₋₃烷基和-C₁₋₃卤代烷基的成员；且

每一R^b为独立地为-H或-CH₃；

ii) 其中当Z为N时，则：

R¹为-H；

Y为-CH₂-；

R²为选自以下的成员：

A) 苯基，其经一个或两个R^d成员取代，其中每一R^d独立地选自：-CN、-CONH₂以及-CO₂C₁₋₃烷基；

B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环，其未经取代或经选自以下的成员取代：-CN、-OC₁₋₃烷基、-CONH₂、-NHCH₂CH₂OH、-N(R^b)₂以及-NH-环丙基；

C) 含有两个或三个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立选自以下的成员取代: $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-CH_2OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2N(R^b)_2$ 以及环丙基;以及

D) 1,2-噁唑,其任选地经一个或两个 R^b 成员取代;

R^3 为苯基,其经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代: $-Cl$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基以及 $-OC_{1-3}$ 卤代烷基;

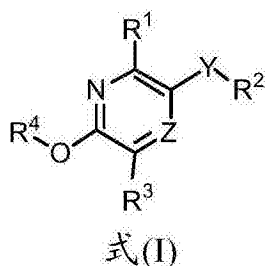
R^4 为 $-C_{1-3}$ 烷基;且

每一 R^b 独立地为 $-H$ 或 $-CH_3$;

以及式(I)化合物的药学可接受的盐。

34. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求1或32所述的化学实体。

35. 化学实体在制备用于治疗个体中由PDE4酶活性介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途,其中所述化学实体选自式(I)的化合物



其中:

Z为CH或N;

i) 其中当Z为CH时,则:

R^1 为选自: $-H$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基以及 $-C_{1-3}$ 卤代烷基的成员;

Y为 $-C(R^a)_2-$,其中每一 R^a 独立地选自: $-H$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 以及 $-N(R^b)_2$;

R^2 为选自以下的成员:

A) 苯基,其未经取代或经一个或两个 R^c 成员取代,其中每一 R^c 独立地选自:卤素、 $-CN$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ 氧杂环丁烷、 $-CONH-$ 氧杂环丁烷、 以及  ;

B) 含有一个或两个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(R^b)_2CN$ 、 $-C(R^b)_2CONH_2$ 、 $-OCH_2CONH_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-OCH_2C(R^b)_2OH$ 、 $-OCH_2$ 环丙基、 $-OC_{1-3}$ 卤代烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CON(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NH$ 环丙基、 $-NHCOC_3H_7$ 、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇;

C) 含有两个、三个或四个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOC_3H_7$ 以及环丙基;以及

D) 选自1,2-二氢-吡啶-2-酮、噻唑以及1,2-噁唑的五元或六元环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自 $-CH_3$ 和 $-NH_2$ 的成员取代;

R^3 为苯基或吡啶,其各自经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:-卤素、- C_{1-3} 烷基、- OC_{1-3} 烷基、-O环丙基、-O-氧杂环丁烷、- C_{1-3} 卤代烷基、- OC_{1-3} 卤代烷基、-CN、- CH_2OH 、- SO_2CH_3 以及- $N(CH_3)_2$; R^4 为选自- C_{1-3} 烷基和- C_{1-3} 卤代烷基的成员;且

每一- R^b 独立地为-H或- CH_3 ;

ii) 其中当Z为N时,则:

R^1 为-H;

Y为- CH_2 -;

R^2 为选自以下的成员:

A) 苯基,其经一个或两个 R^d 成员取代,其中每一- R^d 独立地选自:-CN、- $CONH_2$ 以及- CO_2C_{1-3} 烷基;

B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环,其未经取代或经选自以下的成员取代:-CN、- OC_{1-3} 烷基、- $CONH_2$ 、- $NHCH_2CH_2OH$ 、- $N(R^b)_2$ 以及-NH-环丙基;

C) 含有两个或三个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立选自以下的成员取代:- C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 卤代烷基、- CH_2OR^b 、- $N(R^b)_2$ 、- NO_2 、- CO_2CH_3 、- $CO_2N(R^b)_2$ 以及环丙基;以及

D) 1,2-噻唑,其任选地经一个或两个 R^b 成员取代;

R^3 为苯基,其经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:-Cl、- OC_{1-3} 烷基以及- OC_{1-3} 卤代烷基;

R^4 为- C_{1-3} 烷基;且

每一- R^b 独立地为-H或- CH_3 ;

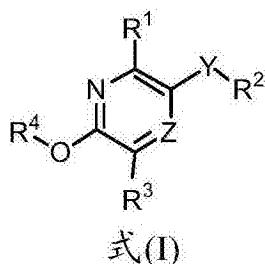
以及式(I)化合物的药学可接受的盐。

36. 如权利要求35所述的用途,其中Y为- CH_2 -且Z为CH。

37. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。

38. 如权利要求35、36或37所述的用途,其中所述病症选自以下的一种或多种:阿尔茨海默病、年龄相关性记忆障碍(AAMI)、年龄相关性认知下降、血管性痴呆、谵妄、帕金森氏病、亨廷顿氏病、皮克氏病、智力迟钝、脑血管疾病、情感障碍、精神病症、神经机能性病症、注意力缺失症、硬膜下血肿、正常压力性脑积水、脑肿瘤、卒中、睡眠不足所致的认知损害、智力及发育性残疾;多发性硬化;炎性肠病;类风湿性关节炎;COPD、哮喘、过敏性鼻炎、肺动脉高血压;肾病;过敏性皮肤病和银屑病。

39. 至少一种化学实体在制备用于调节PDE4酶活性的药物中的用途,其中所述至少一种化学实体选自式(I)的化合物



其中:

Z为CH或N;

i) 其中当Z为CH时,则:

R^1 为选自:-H、-C₁₋₃烷基以及-C₁₋₃卤代烷基的成员;

Y为-C(R^a)₂-,其中每一R^a独立地选自:-H、-F、-CH₃、-OH以及-N(R^b)₂;

R^2 为选自以下的成员:

A) 苯基,其未经取代或经一个或两个R^c成员取代,其中每一R^c独立地选自:卤素、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁₋₃烷基、-NHCONH₂、-NHCONH-氧杂环丁烷、-CONH-氧杂环丁烷、 以及  ;

B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-CN、-OH、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-C(R^b)₂CN、-C(R^b)₂CONH₂、-OCH₂CONH₂、-OC₁₋₃烷基、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂环丙基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH环丙基、-NHCOCH₃、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇;

C) 含有两个、三个或四个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-C(R^b)₂OH、-N(R^b)₂、-NO₂、-CN、-CH₂CN、-OC₁₋₃烷基、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CO₂C₁₋₃烷基、-CO₂H、-CONH₂、-NHCOCH₃以及环丙基;以及

D) 选自1,2-二氢-吡啶-2-酮、噻唑以及1,2-噁唑的五元或六元环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自-CH₃和-NH₂的成员取代;

R^3 为苯基或吡啶,其各自经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:-卤素、-C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-O环丙基、-C₁₋₃卤代烷基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CN、-CH₂OH、-SO₂CH₃以及-N(CH₃)₂; R^4 为选自-C₁₋₃烷基和-C₁₋₃卤代烷基的成员;且

每一R^b独立地为-H或-CH₃;

ii) 其中当Z为N时,则:

R^1 为-H;

Y为-CH₂-;

R^2 为选自以下的成员:

A) 苯基,其经一个或两个R^d成员取代,其中每一R^d独立地选自:-CN、-CONH₂以及-CO₂C₁₋₃烷基;

B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环,其未经取代或经选自以下的成员取代:-CN、-OC₁₋₃烷基、-CONH₂、-NHCH₂CH₂OH、-N(R^b)₂以及-NH-环丙基;

C) 含有两个或三个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-CH₂OR^b、-N(R^b)₂、-NO₂、-CO₂CH₃、-CO₂N(R^b)₂以及环丙基;以及

D) 1,2-噁唑,其任选地经一个或两个R^b成员取代;

R^3 为苯基,其经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:-Cl、-OC₁₋₃烷基以及-OC₁₋₃卤代烷基;

R^4 为-C₁₋₃烷基;且

- 每一 R^b 为独立地为-H或-CH₃；
以及式(I)化合物的药学可接受的盐。
40. 如权利要求39所述的用途，其中Y为-CH₂-且Z为CH。
41. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于调节一种或多种PDE4酶的PDE4酶活性的药物中的用途。
42. 如权利要求41所述的用途，其中所述一种或多种PDE4酶在人类个体中。
43. 如权利要求42所述的用途，其中所述人类个体罹患或经诊断患有由PDE4酶活性介导的疾病、病症或医学病况。
44. 如权利要求43所述的用途，其中所述疾病、病症或医学病况涉及中枢神经系统，其选自：年龄相关性记忆障碍、轻度认知损害、阿尔茨海默病、帕金森氏病以及皮克氏病。
45. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。
46. 如权利要求45所述的用途，其中所述病症选自：中枢神经系统(CNS)病症、精神病学病症、人格障碍、物质相关病症、解离性障碍、进食障碍、睡眠障碍、发育障碍、神经退行性疾病、创伤相关病症、疼痛病症以及认知障碍。
47. 如权利要求46所述的用途，其中所述精神病学病症选自情绪障碍、精神病症以及焦虑症。
48. 如权利要求47所述的用途，其中所述情绪障碍为抑郁症。
49. 如权利要求48所述的用途，其中所述抑郁症选自轻郁症、重度抑郁症、躁狂症、双相I型障碍、双相II型障碍以及循环性情感障碍。
50. 如权利要求47所述的用途，其中所述精神病症选自以下的一种或多种：精神分裂症；精神分裂症样病症；精神分裂情感型病症；妄想症；短期精神病症；共有型精神病症；以及物质诱发型精神病症。
51. 如权利要求47所述的用途，其中所述焦虑症选自恐慌症、特定对象恐惧症、社会恐惧症、强迫症、广泛性焦虑症、创伤后应激障碍；以及急性应激障碍。
52. 如权利要求46所述的用途，其中所述人格障碍选自古怪型或怪癖型A群病症；戏剧型、情感型或不稳定型B群病症；以及焦虑性或害怕性C群病症。
53. 如权利要求52所述的用途，其中所述A群病症为妄想性或精神分裂性人格障碍。
54. 如权利要求52所述的用途，其中所述B群病症为反社会性、边缘性或自恋性人格障碍。
55. 如权利要求52所述的用途，其中所述C群病症为回避性、依赖性或强迫性人格障碍。
56. 如权利要求46所述的用途，其中所述物质相关病症选自酒精相关病症、可卡因相关病症、迷幻剂相关病症、吸入剂相关病症、尼古丁相关病症、类阿片相关病症、苯环利定或类苯环利定相关病症及镇静剂-、催眠药-或抗焦虑药-相关病症。
57. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于戒烟的产品中的用途。
58. 如权利要求46所述的用途，其中所述解离性障碍选自自我感丧失病症、解离性失忆症以及解离性身份识别障碍。
59. 如权利要求46所述的用途，其中所述进食障碍选自神经性厌食症以及神经性暴食症。

60. 如权利要求46所述的用途,其中所述睡眠障碍选自原发性睡眠障碍、深睡眠症以及不宁腿综合征。

61. 如权利要求46所述的用途,其中所述发育障碍选自智力迟钝、学习障碍、运动技能障碍、沟通障碍、广泛性发育障碍、注意力不足或破坏性行为障碍以及抽动障碍。

62. 如权利要求61所述的用途,其中所述广泛性发育障碍为自闭症。

63. 如权利要求61所述的用途,其中所述注意力不足或破坏性行为障碍为注意力不足多动症。

64. 如权利要求46所述的用途,其中所述神经退行性疾病选自阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病以及肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)。

65. 如权利要求64所述的用途,其中所述神经退行性疾病为帕金森氏病。

66. 如权利要求46所述的用途,其中所述神经退行性疾病选自运动障碍、基底神经节疾病、运动不足病、运动障碍以及神经元损伤。

67. 如权利要求66所述的用途,其中所述神经元损伤选自脑水肿和眼睛损伤。

68. 如权利要求46所述的用途,其中所述疼痛病症选自急性疼痛、慢性疼痛、重度疼痛、顽固性疼痛、神经病变疼痛以及创伤后疼痛。

69. 如权利要求46所述的用途,其中所述认知障碍选自年龄相关性记忆障碍(AAMI)、轻度认知损害(MCI)、谵妄以及痴呆。

70. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗阿尔茨海默病或帕金森氏病的药物中的用途。

71. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗认知障碍的药物中的用途。

72. 如权利要求71所述的用途,其中所述认知障碍为年龄相关性认知障碍。

73. 如权利要求72所述的用途,其中所述年龄相关性认知障碍为年龄相关性记忆障碍(AAMI或AMI)。

74. 如权利要求72所述的用途,其中所述年龄相关性认知障碍为轻度认知损害(MCI)。

75. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗与帕金森氏病相关的认知缺陷的药物中的用途。

76. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗个体中的认知障碍的药物中的用途。

77. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗个体中的运动缺陷的药物中的用途。

78. 如权利要求35-36、45-56、58-69和76-77中任一项所述的用途,其中所述个体为人类。

79. CREB加强剂在制备用于改善非人类动物的一个或多个任务的表现的产品中的用途,其中所述CREB加强剂为权利要求1或32所述的化学实体。

80. 如权利要求79所述的用途,其中所述非人类动物为马。

81. 如权利要求79所述的用途,其中所述非人类动物为犬。

82. 如权利要求79所述的用途,其中所述一个或多个任务与用于执法的技能相关。

83. 如权利要求82所述的用途,其中所述技能包括以下的一种或多种:公共秩序维护、搜救以及违禁品检测。

84. 如权利要求79所述的用途,其中所述一个或多个任务与用于私人安全的技能相关。
85. 如权利要求79所述的用途,其中所述一个或多个任务与用于服务残障者的技能相关。
86. 如权利要求79所述的用途,其中所述一个或多个任务与用于健康护理的技能相关。
87. 如权利要求79所述的用途,其中所述一个或多个任务与用于精神病援助的技能相关。
88. 如权利要求79所述的用途,其中所述一个或多个任务与害虫控制相关。
89. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于从个体中的认知损害加强神经康复或神经恢复的药物中的用途。
90. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于从个体中的运动损害加强神经康复或神经恢复的药物中的用途。
91. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于在个体中提供神经保护的药物中的用途。
92. 如权利要求89至90中任一项所述的用途,其中所述个体为人类。
93. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于代谢研究、检测或成像技术或放射性治疗的药物中的用途。
94. 如权利要求1或32所述的化学实体,其还包括同位素标记。
95. 如权利要求94所述的化学实体,其中所述同位素标记包括至少一个选自氢-2、氢-3、碳-11、氮-13、氟-18以及碘-123的原子。
96. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗个体中的选自以下病症的药物中的用途:炎性肠病;类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、过敏性鼻炎、肺动脉高血压;肾病;过敏性皮肤病和银屑病。
97. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为炎性肠病。
98. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为类风湿性关节炎。
99. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为COPD。
100. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为哮喘。
101. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为过敏性鼻炎。
102. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为肺动脉高血压。
103. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为肾病。
104. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为过敏性皮肤病。
105. 如权利要求96所述的用途,其中所述病症为银屑病。
106. 如权利要求97至105中任一项所述的用途,其中所述个体为人类。
107. 如权利要求33所述的组合物,其中所述化学实体选自式(I)的化合物。
108. 如权利要求33所述的组合物,其中所述化学实体选自式(I)化合物的药学可接受的盐。
109. 如权利要求36-37、39-77、79-88、89-91、93和96-105中任一项所述的用途,其中权利要求1或32所述的化学实体为式(I)的化合物。
110. 如权利要求36-37、39-77、79-88、89-91、93和96-105中任一项所述的用途,其中权利要求1或32所述的化学实体选自式(I)化合物以及式(I)化合物的药学可接受的盐。

111. 权利要求1或32所述的化学实体在制备用于治疗个体中的卒中的药物中的用途。

112. 如权利要求111所述的用途,其中所述卒中的治疗为卒中后康复。

113. PDE4抑制剂在制备用于个体中的卒中后康复的药物中的用途,其中所述PDE4抑制剂为权利要求1-32中任一项所述的化学实体。

114. 如权利要求113所述的用途,其中所述PDE4抑制剂为权利要求1或32所述的化学实体。

115. 化学实体,其选自:

5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲腈;
2-氯-5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶;
{2-[(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙基}二甲胺;
2-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(5-甲基吡啶-3-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
{3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯基}甲醇;
3-(3-甲磺酰基苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(4-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲醇;
1-[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-1-(4-氟苯基)乙-1-醇;
[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](5-氟吡啶-2-基)甲醇;
{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}(4-氟苯基)甲基}(甲基)胺;
[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲胺;
{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}(4-氟苯基)甲基}二甲胺;
3-(3-氯苯基)-5-[氟(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯甲酸;
5-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}嘧啶-2-甲腈;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酸;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
(4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)脲;
4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯甲酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-吡唑-4-基甲基)吡啶;
5-{{6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-胺;
1-(4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)脲;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶;

5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N,N-二甲基吡啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲腈;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺;
(2- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)甲醇;
5- {[5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲腈;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
5- {[6-(二氟甲氧基)-5-[3-(丙-2-基氧基)苯基]吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;以及
其药学可接受的盐。

116. 化学实体,其选自:

5- {[6-(二氟甲氧基)-5-[3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基]吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
N-(5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲磺酰基苯基)甲基]吡啶;
5- {[6-(二氟甲氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
5- ([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺;
2-[5- ([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基]丙-2-醇;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5- {[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5- {[6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(6-丙氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-4-基甲基)吡啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酸;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]吡啶;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡啶;
(4- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)甲胺;
4- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-5-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
4- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲腈;
4- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-3-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶;

5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺;
(5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-3-基) 甲胺;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,3-噻唑-2-基甲基)吡啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基嘧啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲氧基嘧啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-(丙-2-基)嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基甲基)吡啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N,N-二甲基嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺;
4- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}苯甲酸甲酯;
4- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}苯甲腈;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}嘧啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-5-[(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺;以及
其药学可接受的盐。

117. 化学实体,其选自:

5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-甲氧基嘧啶;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡嗪;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-2-甲氧基吡嗪;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]吡啶;
2-(4- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酸甲酯;
1-(4- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯;
3-(3-氯苯基)-5- {[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-(二氟甲氧基)吡啶;
5- ({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)吡啶-2-甲腈;
5- ({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-胺;
5- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}嘧啶-2-胺;

5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-胺;
5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲腈;
5-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基}嘧啶-2-甲腈;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(吡啶-2-基甲基)吡啶;
2-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}吡嗪;
6-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}哒嗪-3-胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-6-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
4-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}苯甲酰胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-甲酰胺;
5-{{6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-甲酰胺;
5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)吡啶-2-甲酰胺;
5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
5-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-(二氟甲氧基)吡啶;
3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡嗪;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡嗪;
3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡嗪;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(丙-2-基氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯甲腈;
2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]吡啶;
3-(3,5-二氟苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;以及
其药学可接受的盐。

118. 化学实体,其选自:

1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;

3-[3-(二氟甲基)苯基]-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]吡啶;
3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基甲基)吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(2H-1,2,3,4-四唑-2-基甲基)吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
5-[(4-氯-1H-吡唑-1-基)甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基吡啶;
1-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酰胺;
1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯;
1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈;
2-甲氧基-3-(吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
N-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;
3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡啶;
2-(二氟甲氧基)-3-(3-氟苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;

2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲氧基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶;以及
其药学可接受的盐。

119. 化学实体,其选自:

1- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1,2-二氢吡啶-2-酮;
5-[(4-氯-1H-吡唑-1-基) 甲基]-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基) 甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基) 甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基) 甲基]吡嗪;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)吡嗪;
3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡嗪;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基) 甲基]吡嗪;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基]吡嗪;
5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基吡
嗪;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基] 甲基]
吡嗪;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基] 甲基]
吡嗪;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基] 甲
基]吡嗪;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基] 甲
基]吡嗪;
1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲
酯;
1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲
酯;
3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪;
3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((5-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪;
1- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;
1-((6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲
酯;
1- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
1- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺;
(1- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
[1-((5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲
醇;
[1-((5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲

醇;

(1-((5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

(1-([6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

[1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

[1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

(1-([6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

[1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

[1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲醇;

(1-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;

[1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

(1-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(5-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;以及

其药学可接受的盐。

120. 化学实体,其选自:

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-乙氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;

1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([6-甲氧基-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([6-甲氧基-5-(3-甲基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

3-[5-[(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基]苯甲腈;

1-([5-(3-乙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([5-(3-环丙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([5-(5-氯吡啶-3-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-{{6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-3-胺;

1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-5-胺;

4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-3-胺;

4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-5-胺;

1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基}-1H-吡唑-4-胺;

1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-N,N-二甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲胺;

1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-N-(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺;

5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;

1-(4-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}苯基)环丙烷-1-甲酰胺;

2-(4-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}苯基)乙酰胺;

2-(1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙-2-醇;

2-(1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-基)丙-2-醇;

2-(4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)丙-2-醇;

2-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-基)丙-2-醇;

2-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-基)丙-2-醇;

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-甲氧基吡啶;

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{{4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基}吡啶;

2-(二氟甲氧基)-3-(3-乙氧基苯基)-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;

3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-甲氧基吡啶;

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;

3-(3-氯苯基)-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-甲氧基吡啶;

3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{{3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{{3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-乙氧基吡啶;以及

其药学可接受的盐。

121. 化学实体, 其选自:

3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-{{[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2-甲氧基吡啶};

3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)吡啶;

[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;

[1-({6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;

[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;

[1-({6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;

[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;

[1-({6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;

3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{{[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-2-乙氧基吡啶};

1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡啶-4-甲酸;

1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡啶-4-甲酰胺;

[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡啶-4-基]甲醇;

[1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-咪唑-5-基]甲醇;

[1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-咪唑-4-基]甲醇;

[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡啶-3-基]甲醇;

[1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡啶-4-基]甲醇;

[4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡啶-3-基]甲醇;

[4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡啶-5-基]甲醇;

4-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}苯甲酸;

[1-({6-乙氧基-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

5-((5-(3,4-二氟苯基)-6-丙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺;

5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺;

2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酰胺;

2-(5-{{5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;

5-{{5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-甲酰胺;

2-[(5-{{5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇;

2-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙腈;

2-(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙腈;

3-(3-氯苯基)-5-[(5-乙氧基吡啶-2-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;

5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺;

5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-胺;
2-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-5-乙氧基吡嗪;
2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基)乙醇;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基)吡啶;
4-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉);
5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)嘧啶-2-胺;
2-((5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)乙醇;
2-(1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-四唑-5-基)乙醇;
2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基)吡啶;
2'-(二氟甲氧基)-5-((4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-2-甲氧基-3,4'-
联吡啶;
2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)乙酰胺;
(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)甲醇;
(1-((5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)
甲醇;
5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟吡啶-2-胺;
5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-醇;
2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)乙醇;
5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-(二氟甲氧基)嘧啶;
5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-3-甲基哒嗪;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]吡啶;
1-[[5-(2-氰基吡啶-4-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺;
1-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺;
1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
以及

其药学可接受的盐。

122. 化学实体,其选自:

1-[[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺;
1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;
1-[[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺;
1-[[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺;
1-[[6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺;
[1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-2-甲基-1H-咪唑-
4-基]甲醇;
[1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-5-甲基-1H-吡唑-
3-基]甲醇;
1-[[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基]-5-甲基-1H-吡唑-3-胺;
1-[(5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-基)氧基]-2-甲基丙-2-
醇;

(1- {[5- (3-氯苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲醇;
(1- {[5- (3-氯苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇;
(1- {[5- (3-氯苯基) -6- (二氟甲氧基) 吡啶-3-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;
(1- {[6- (3-氯苯基) -5-甲氧基吡嗪-2-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;
(1- {[6- (3-氯苯基) -5-乙氧基吡嗪-2-基] 甲基} -5-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲醇;
(1- {[6- (3-氯苯基) -5-乙氧基吡嗪-2-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;
(1- {[5- (3-氯苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -5-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5- (3-氯苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;
(1- {[6-乙氧基-5- (3-甲氧基苯基) 吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5- (4-氯苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5- (5-氯吡啶-3-基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5- (3,4-二氯苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[6-乙氧基-5- (4-氟-3-甲基苯基) 吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
[1- ((6-乙氧基-5- [3- (三氟甲基) 苯基] 吡啶-3-基) 甲基) -1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲
醇;
[1- ((6-乙氧基-5- [3- (三氟甲氧基) 苯基] 吡啶-3-基) 甲基) -1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲
醇;
(1- {[6-乙氧基-5- (3-乙氧基苯基) 吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
[1- ((5- [3- (二甲基氨基) 苯基] -6-乙氧基吡啶-3-基) 甲基) -1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲
醇;
(1- {[5- (3-氯苯基) -6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5- (3-氯-4-氟苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5- (3,5-二氟苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
[1- ((6-乙氧基-5- [2- (三氟甲基) 吡啶-4-基] 吡啶-3-基) 甲基) -1H-1,2,4-三唑-3-
基] 甲醇;
(1- {[5- (3,4-二氟苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[6-乙氧基-5- (3-氟苯基) 吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[6-乙氧基-5- (4-氟苯基) 吡啶-3-基] 甲基} -1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇;
(1- {[5- (4-氟-3-甲氧基苯基) -6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲
醇;
(1- {[5- (4-氟苯基) -6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;
(1- {[5- (3,4-二氟苯基) -6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;
(1- {[5- (3-氯苯基) -6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基} -2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇;
4- [5- [(2-氨基嘧啶-5-基) 甲基] -2-甲氧基吡啶-3-基] 吡啶-2-甲腈;
2- (5- {[5- (3-氯苯基) -6- (2,2-二氟乙氧基) 吡啶-3-基] 甲基} 嘧啶-2-基) 乙腈;
5- {[5- (2-乙氧基吡啶-4-基) -6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[6-乙氧基-5- (4-氟苯基) 吡啶-3-基] 甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[5- (4-氯苯基) -6-乙氧基吡啶-3-基] 甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[6-乙氧基-5- (4-氟-3-甲基苯基) 吡啶-3-基] 甲基} 嘧啶-2-胺;

5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3-乙氧基-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
3-[5-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基] 苯甲腈;以及
其药学可接受的盐。

123. 化学实体,其选自:

5- {[5-(4-氟-3-甲基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
2-(5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基) 乙腈;
5- {[5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-胺;
2-(4- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 苯基) 乙酰胺;
2-(4- {[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 苯基) 乙酰胺;
2-(4- {[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 苯基) 乙酰胺;
2-(5- {[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基) 乙酰胺;
2-(5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基)-2-甲基丙酰胺;
2-(5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基) 乙酰胺;
2-(5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基) 乙酰胺;
2-(5- {[5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基) 乙酰胺;
2-(5- {[5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基) 乙酰胺;
2-(1- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基) 乙酰胺;

5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-甲酰胺;
5- {[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-甲酰胺;
2-[(5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 嘧啶-2-基) 氨基] 乙-1-醇;
(5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 吡嗪-2-基) 甲醇;
2- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-5-甲基吡嗪;
6- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 吡啶-3-甲腈;
5- {[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 吡嗪-2-胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
(2- {[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;
(1- {[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;
(2- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;
(1- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;
(2- {[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;
(1- {[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;
(1- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;
(2- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇;

- 1-(5-{{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基}吡咯烷-3-醇;
1-(5-{{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基}氮杂环丁烷-3-醇;
2-[(5-{{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基}氨基]乙-1-醇;
2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(4-氯-3-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
2-乙氧基-3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
2-乙氧基-3-(3-乙氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
2-乙氧基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
3-(3-氯苯基)-5-{{[4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基]甲基}-2-乙氧基吡啶;
(5-{{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-(2-乙氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基}-3-氟吡啶-2-基)甲醇;
[5-({[5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-3-氟吡啶-2-基)甲醇;
(1-{{[5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
1-{{[5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
2-(4-{{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基}乙酸乙酯;
2-(4-{{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基}乙酸乙酯;以及
其药学可接受的盐。
124. 权利要求115所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。
125. 权利要求115所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。
126. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求115所述的化学实体。
127. 权利要求116所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。
128. 权利要求116所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。
129. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求116所述的化学实体。
130. 权利要求117所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学

病况的药物中的用途。

131. 权利要求117所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。

132. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求117所述的化学实体。

133. 权利要求118所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。

134. 权利要求118所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。

135. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求118所述的化学实体。

136. 权利要求119所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。

137. 权利要求119所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。

138. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求119所述的化学实体。

139. 权利要求120所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。

140. 权利要求120所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。

141. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求120所述的化学实体。

142. 权利要求121所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。

143. 权利要求121所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。

144. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求121所述的化学实体。

145. 权利要求122所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。

146. 权利要求122所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。

147. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求122所述的化学实体。

148. 权利要求123所述的化学实体在制备用于治疗由PDE4酶介导的疾病、病症或医学病况的药物中的用途。

149. 权利要求123所述的化学实体在制备用于治疗个体中的神经性病症的药物中的用途。

150. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求123所述的化学实体。

作为PDE4抑制剂的取代的吡啶和取代的吡嗪化合物

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 申请数据表中确认的任何和所有优先权及其任何修正,均根据37 CFR 1.57以引用方式并入本文中。例如,本申请主张2013年3月14日提交的第61/786,288号美国申请的优先权和权益,所述申请的公开内容以全文引用的方式并入本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及某些作为PDE4酶抑制剂的取代的吡啶和取代的吡嗪化合物;这类化合物的衍生物;这类化合物的组合物;其制备方法;及其在多种方法中的用途,包括检测和成像技术;增强神经元可塑性;治疗神经性病症,包括精神病学病症、神经退行性疾病、脑血管病症、认知障碍、以及运动障碍;提供神经保护;增强认知和运动训练的效率;促进神经恢复和神经康复;以及治疗周围性病症,包括炎症和肾病。

[0004] 发明背景

[0005] 哺乳动物的磷酸二酯酶(PDE)是一组密切相关的酶类,其基于底物特异性、抑制剂敏感性以及最近基于序列同源性而分成11个家族(PDE1-11)。所述11个家族由21个基因编码,从而提供具有多个成员的若干个家族。所有哺乳动物的PDE共享位于蛋白质COOH末端部分的保守催化结构域。在含有GAF的PDE中,一种或两种GAF可提供二聚化触体。此外,这类蛋白质每一种中的一个GAF提供变构cGMP结合(PDE2、PDE5、PDE6、PDE11)、变构cAMP结合(PDE10)、以及催化位点功能的调控(PDE2、PDE5、PDE6)。PDE的其他家族具有多个子结构域的独特补体(UCR、NHR、PAS、膜结合),有助于调控活性。PDE 1、2、3以及4在许多组织中表达,而其他PDE则受到更多限制。在大多数细胞中,PDE3和PDE4提供cAMP水解活性的主要部分(Francis,Physiological Reviews,2011,91,651-690)。

[0006] PDE4家族包括具有20种以上剪接变体的四个亚型(PDE4A、B、C以及D),从而使其成为最大的PDE亚科之一(Bender和Beavo,2006)。PDE4酶使cAMP水解,且cAMP的底物表观 K_m 为1-5 μ M。据报道,PDE4酶由两个上部控制区(UCR)结构域来调控。根据不同的RNA剪接,可将PDE4变体区分为两个主要亚组:长形式及短形式(Conti等人,J Biol Chem.,2003,278,5493-5496)。9种剪接变体已被报道。PDE4D1、4D2以及4D6都是缺少UCR的较短形式。PDE4D3、4D4、4D5、4D7、4D8以及4D9是含有对其亚细胞定位至关重要的UCR和N端结构域二者的较长形式(Bender和Beavo,2006)。长形式PDE4D3的活性通过N端UCR1中Ser54的PKA磷酸化来增加(Alvarez等人,Mol Pharmacol.,1995,48,616-622;Sette等人,J Biol Chem.,1996,271,16526-16534)。相反,PDE4D3的C端中Ser597的Erk2磷酸化使催化活性降低。一种或多种PDE4D亚型在大多数所测试的组织中表达,所述组织包含皮质、海马、小脑、心脏、肝脏、肾脏、肺以及睾丸(Richter等人,Biochem.J.,2005,388,803-811)。PDE4D亚型的定位和调控被认为允许严格和局部调控cAMP水平,由此可能限制信号在特定亚细胞隔室中的传播。

[0007] 许多研究已一般强调PDE、尤其强调PDE4在调节细胞内信号转导通路方面的作用,所述通路调控许多生理学过程,包括那些潜在神经可塑性、认知以及记忆。具体地,PDE在涉及第二信使cAMP和cGMP的细胞内信号传导通路中起重要作用。这些环状核苷酸在所有哺乳

动物细胞中起普遍存在的细胞内信号转导分子的作用。PDE酶通过断开磷酸二酯键来水解cAMP和cGMP,以形成相应的单磷酸盐(Bender和Beavo,Pharmacol.Rev.,2006,58(3),488-520)。PDE的活性与腺苷酸环化酶(AC)和鸟苷酸环化酶(GC)的活性协同地通过直接效应子和反馈途径进行调节,由此将cAMP和cGMP水平维持在用于响应信号的最佳范围内。细胞外信号调节细胞内环状核苷酸浓度的能力,使得细胞能够越过细胞膜边界响应外部刺激。

[0008] 环状核苷酸信号转导级联已适应于响应许多转导系统,包括G蛋白偶联受体(GPCR)和电位及配体门控离子通道。环状核苷酸通过众多三级元件在细胞中传递其信号。这类情况中的最佳描述是cAMP依赖性蛋白激酶(PKA)和cGMP依赖性蛋白激酶(PKG)。环状核苷酸与每一种酶的结合使下游酶和蛋白质的磷酸化在信号级联中起效应子或者其他元件的作用。对记忆形成尤其重要的是PKA的cAMP活化,其使cAMP响应元件结合蛋白(CREB)磷酸化。pCREB是活化的转录因子,其结合至特定的DNA位点,且引发多种涉及神经元可塑性的基因的转录。活体外和活体内的研究二者都已将环状核苷酸浓度的变化与连接认知功能的生物化学和生理学过程相关联(Kelly和Brandon,Progress in Brain Research,2009,179,67-73;Schmidt,Current Topics in Medicinal Chemistry,2010,10,222-230)。已确立突触处同步活动的信号强度和水平是可变化的,由此可导致具体突触处的传递增强。长期增强效应(LTP)是这类过程的最佳描述,并且已知可通过cAMP和cGMP信号转导级联来调节。

[0009] 集中于PDE4在记忆中的作用是源于PDE4样果蝇(Drosophila)学习突变体dunce(dnc基因)的发现,所述dunce是PDE4亚型的环状核苷酸磷酸二酯酶(Yun和Davis,Nucleic Acids Research,1989,17(20),8313-8326)。当在具有负强化(Dudai等人,Proc Natl Acad Sci.,1976,73(5),1684-1688;Dudai Y.,Proc Natl Acad Sci.,1983,80(17),5445-5448;Tully和Quinn,Journal of Comparative Physiology,1985,157(2),263-77)或正强化(Tempel等人,Proc Natl Acad Sci.,1983,80(5),1482-1486)的多种不同的嗅觉联想学习情况中测试时,dnc突变体苍蝇在获取和/或短期记忆方面是有缺损的。在哺乳动物中,PDE4D敲除的动物,在抗抑郁药悬尾和强迫游泳测试模型中显示出下降的不动性(Zhang等人,Neuropsychopharmacology,2002,27(4),587-595),而在海马CA1切片的活体外LTP中得到增强(Rutten等人,Eur.J.Neurosci.,2008,28(3),625-632),并在八臂迷宫、目标识别以及Morris水迷宫的任务中,记忆得到增强(Li等人,J.Neurosci.,2011,31,172-183)。

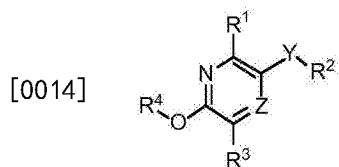
[0010] 这类观察结果突出了对PDE抑制(包括PDE4抑制)的兴趣,并作为多种病症及认知增强的治疗靶标。例如,通过增加cAMP水平,这类抑制剂可用于治疗诸如帕金森氏病和阿尔茨海默病的神经退行性病症中的认知衰退,以及通常可用于改善正常、患病以及衰老个体的认知。已报道众多小分子PDE4酶抑制剂,例如氮杂-桥接二环类(DeCODE Genetics;国际专利申请公开W0 2010/059836,2010年5月27日);N-取代的苯胺类(Memory Pharmaceuticals Corporation;国际专利申请公开W0 2010/003084,2010年1月7日);联芳烃类(DeCODE Genetics;国际专利申请公开W0 2009/067600,2009年5月28日,W0 2009/067621,2009年5月28日);苯并噻唑和苯并噁唑类(DeCODE Genetics;美国专利申请公开US 2009/0130076,2009年5月21日公开);儿茶酚类(DeCODE Genetics;美国专利申请公开US 2009/0131530,2009年5月21日)、蝶啶类(Boehringer Ingelheim International G.m.b.H.;美国专利7,674,788,2007年11月29日);杂环芳基吡唑类(Memory Pharmaceuticals Corporation;国际专利申请公开W0 2007/123953,2007年11月1日);萘

啉类 (Glaxo Group Limited; 国际专利申请公开 WO 2006/053784, 2006 年 5 月 26 日); 哌嗪基二氢噻吩并嘧啶类 (Boehringer Ingelheim International G.m.b.H.; 欧洲专利 1,874,781, 2009 年 6 月 24 日); 烟酰胺衍生物 (Pfizer; 美国专利申请公开 US 2005/0020587, 2005 年 1 月 27 日); 杂环芳基甲基苯胺类 (Memory Pharmaceuticals Corporation; 美国专利 7,087,625, 2006 年 8 月 8 日); 蔡啉类 (Novartis AG; 欧洲专利 1,443,925, 2007 年 12 月 26 日; 美国专利 7,468,370, 2008 年 12 月 23 日)。

[0011] 然而, PDE4 抑制剂通常与多种副作用相关, 最明显的是呕吐, 所述副作用通常限制所述抑制剂的有用性及耐受性 (例如, Gienbycz, Curr. Opin. Pharm. 2005, 5, 238-244)。因此, 期望研发出经改善的 PDE4 抑制剂, 例如显示较高效能、较强特异性、以及较佳副作用谱的这类抑制剂。本发明通过公开取代的吡啶和吡嗪化合物作为强效和良好耐受性的 PDE4 抑制剂, 以此满足本领域内的这些和其他需求。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供式 (I) 的化学实体:



[0015] 式 (I),

[0016] 其中

[0017] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y 及 Z 具有本文所述的任一值。

[0018] 一方面, 化学实体选自式 (I) 的化合物、式 (I) 化合物的药学可接受的盐、式 (I) 化合物的药学可接受的前药、以及式 (I) 化合物的药学可接受的代谢物。

[0019] 式 (I) 化合物的化学实体可用于如本文所述的许多方法中。同位素标记的化合物和前药可用于代谢和反应动力学研究、检测和成像技术、以及放射性治疗中。本发明的化学实施方案尤其可用于抑制 PDE4; 尤其可用于治疗由 PDE4 介导的病症; 可用于增强神经元可塑性; 可用于治疗神经性病症, 包括神经退行性病症、认知障碍、以及与 CNS 病症相关的认知缺陷; 可用于赋予神经保护; 以及可用于治疗周围性疾病, 包括炎症和肾病。本发明的化学实施方案也可用作加强剂以增强卒中康复中的认知和运动训练的效率, 促进神经恢复和神经康复, 并增加非人类动物训练方案的效率。本发明进一步涉及通过本文所附的独立和从属权利要求分别定义的一般和特定实施方案, 所述实施方案以引用的方式并入本文中。

[0020] 详细说明

[0021] 可通过参考以下描述来更全面地了解本发明, 所述描述包含实例。除非另有定义, 否则本文所使用的所有技术和科学术语都具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同含义。尽管可使用与本文所述类似或等效的方法及材料来实践或测试本发明, 但本文描述了合适的方法和材料。此外, 材料、方法以及实例仅是例示的, 并不旨在成为限制。

[0022] 为简洁起见, 所有公开, 包括本文所提及的专利申请、专利、以及其他引证, 均以全文引用的方式并入本文中。然而, 任何此类公开的引用不应被解释为承认其是本发明的现有技术。

[0023] 缩写

[0024] 本说明书包括许多缩写,其含义列于下表中:

[0025]

缩写	含义
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
AIBN	2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)
BOC	二碳酸叔丁酯
n-BuLi	正丁基锂
DCM	二氯甲烷
Deoxo-Fluor [®]	双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫
戴斯-马丁试剂 [®]	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮
DIPEA, Hünig碱	<i>N,N</i> -乙基-二异丙胺或 <i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HOAc或AcOH	乙酸
HPLC	高效液相色谱
LAH	氢化铝锂
LCMS、LC/MS	液相色谱-质谱
MeOH	甲醇
NBS	<i>n</i> -溴琥珀酰亚胺,
PdCl ₂ (dppf)-DCM加合物	[1'1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四[三苯基膦]钯(0)
TBAF	四丁基氟化铵
TEA, Et ₃ N	三乙胺

[0026]

TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
XtalFluor [®]	(二乙氨基)二氟硫四氟硼酸盐

[0027] 术语及定义

[0028] 在此部分以及本申请的其他部分中所使用的诸如“概述”、“化学”、“组合物”、“化学式”等副标题,仅出于引用方便并不具有限制性。

[0029] 概述

[0030] 如本文所使用,术语“约”或“大约”意指在本领域技术人员所测定的特定值的可接受的范围内,且可部分取决于该值的测量或测定方法,例如测量系统或者技术的限制。例如,“约”可意指给定值的任一侧的高达20%、高达10%、高达5%或高达1%或更小的范围。或者,对于生物系统或过程,术语“约”可意指在数值的任一侧的数量级内、在5倍内或在2倍内。除非另有说明,否则本文所给出的数量是近似的,意味着在未明确说明时,可对术语“约”或“大约”进行推断。

[0031] 为提供更简明的描述,本文所给出的一些定量表达并未用术语“约”进行限定。应理解的是,不论是否明确使用术语“约”,本文所给出的每个量都是意指实际给出的值,同时也意指该给定值的近似值将基于本领域普通技术进行合理的推断,包含由于该给定值的实验和/或测量条件而产生的等同物和近似值。每当产率以百分比给出时,该产率是指给定产率的实体相对于相同实体在特定化学计量条件下可获得的最大量的质量。除非另有指明,否则以百分比给出的浓度是指质量比。

[0032] 如本文所使用,除非另外明确说明,否则术语“一”和“该”应理解为意指单数和复数二者。因此,“一”和“该”(在合适的情况下,及其语法变化形式)是指一个(种)或多个(种)。

[0033] 除非另有明确说明,否则使用连词“和”连接的一组条目,不应解读为需要这些条目中的每一者存在于分组中,而是应解读为“和/或”。类似地,除非另有明确说明,否则使用连词“或”连接的一组条目不应解读为需要在该组中相互排斥,而是也应解读为“和/或”。此外,除非明确说明限于单数,否则尽管本发明的条目、要素或组分可以单数形式加以描述或要求保护,但复数涵盖于其范围内。

[0034] 术语“包含”和“包括”在本文中以其开放、非限制性含义使用。除非另外明确说明,否则本文件中所使用的其他术语和词组及其变化形式应理解为与限制性相反的开放式。作为前述的实例:术语“实例”被用于提供所讨论条目的示例性实例,而非其详尽或限制性列举;形容词,诸如“常见的”、“传统的”、“正常的”、“标准的”、“已知的”及类似含义的术语,不应理解为将所述条目限于给定时间段或到给定时间为止可获得的条目,而是应解读为涵盖在现在或将来任何时间可获得或已知的常见的、传统的、正常的、或者标准的技术。同样,倘若本文件提及本领域普通技术人员应明了或已知的技术,则该类技术涵盖技术人员在现在或将来任一时间所明了或已知的技术。

[0035] 诸如“一个或多个”、“至少”、“但不限于”或其他类似词组的扩展词及词组在某些情况下的存在,不应解读为意指在可无该类扩展词组的情况下意欲或需要的较窄的情形。如本领域普通技术人员在阅读本文件后将要明了的,所例示的实例及其各种替代方案可在不局限于所例示的实例的情况下实施。

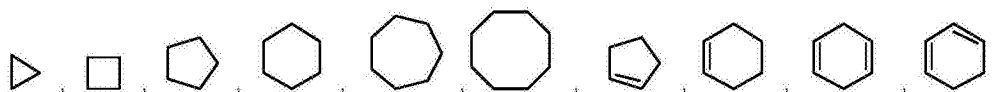
[0036] 化学

[0037] 术语“烷基”是指完全饱和的脂肪族烃基团。烷基部分可为在链中具有1至12个碳原子的直链或支链烷基。烷基的实例包含但不限于甲基(Me,其也可通过符号“ — ”来描述结构)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基,且根据本领域普通技术和教示所提供的基团,将被视为与前述实例中的任何一个等效。烷基可任选地被一个或多个取代基取代,包括但不限于羟基、烷氧基、氰基、硫烷氧基、氨基以及氨基烷基。

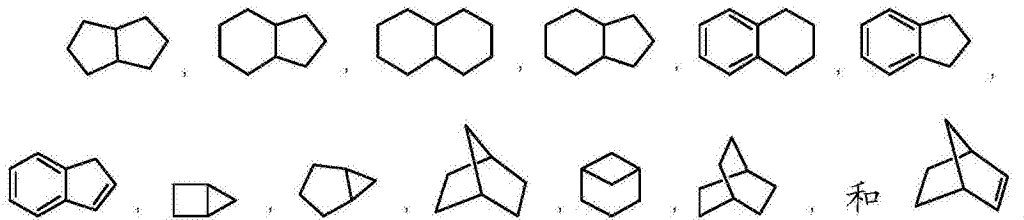
[0038] 术语“卤代烷基”是指烷基部分,可以是在由卤素基团取代的链中具有1至12个碳原子的直链或支链烷基。卤代烷基的实例包含但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0039] 术语“氰基”是指基团 $-\text{CN}$ 。

[0040] 术语“环烷基”是指每个碳环具有3至12个环原子的饱和或部分饱和的碳环,例如单环、稠合多环、桥接单环、桥接多环、螺环或螺多环碳环。倘若术语环烷基由特定特征来限定,例如单环、稠合多环、桥接多环、螺环以及螺多环,则该术语环烷基仅指如此表征的碳环。环烷基的示例性实例包括以下呈适当键合部分形式的实体:



[0041]

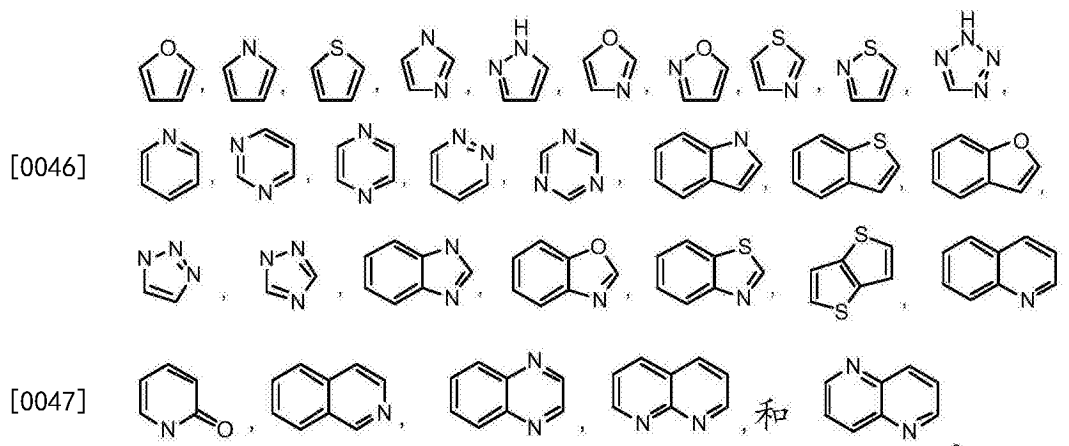


[0042] 本领域技术人员将认识到,上文所列或例示的环烷基的种类并不是穷举的,且也可选择在该类所定义的术语范围内的额外的种类。

[0043] 术语“卤素”代表氯、氟、溴或碘。术语“卤代”代表氯代、氟代、溴代或碘代。

[0044] 本文所使用的术语“杂原子”是指诸如O(氧)、S(硫)以及N(氮)。

[0045] 术语“杂芳基”是指每个杂环具有3至12个环原子的单环、稠合二环或稠合多环的芳香族杂环(环结构具有选自碳原子和至多四个选自氮、氧以及硫的杂原子)。杂环芳基的示例性实例包括以下呈适当键合部分形式的实体:



[0048] 术语“取代”意指特定基团或部分具有一个或多个取代基。术语“未经取代”意指特定基团不具有取代基。术语“任选取代”意指特定基团未经取代或经一个或多个取代基取代。在使用术语“取代”来描述结构系统时，取代旨在发生在系统上化合价允许的任何位置处。在对特定部分或基团未明确指出被任何特定取代基任选取代或取代的情形下，应理解为该部分或基团是未经取代的。

[0049] 化学式

[0050] 本文所给出的任何化学式旨在通过结构式以及某些变化或形式来表示化合物。具体地，本文所给出的任何化学式的化合物可具有不对称中心，因此以不同的对映异构体形式存在。通式化合物的所有光学异构体和立体异构体及其混合物，都视为在该化学式的范围内。因此，本文所给出的任何化学式旨在代表外消旋物、一种或多种对映异构体形式、一种或多种非对映异构体形式、一种或多种阻转异构体形式及其混合物。此外，某些结构可以以几何异构体（即顺式和反式异构体）、互变异构体或阻转异构体的形式存在。

[0051] 使用符号  和  意指本文所示的化学结构的相同空间排列。类似地，使用符号  与  意指本文所示的化学结构的相同空间排列。

[0052] 化合物

[0053] 如本文所使用，“化合物”是指以下的任一种：(a) 此类化合物的实际引述形式；和 (b) 在命名时所考虑的化合物所在的介质中的此类化合物的任何形式。例如，本文对R-COOH化合物的引用，包括对诸如R-COOH(s)、R-COOH(sol)以及R-COO⁻(sol)中任一者的引用。在此类实例中，R-COOH(s)是指固体化合物，正如其可以例如在片剂或一些其他固体药物组成或制剂中；R-COOH(sol)是指化合物在溶剂中的未解离形式；且R-COO⁻(sol)是指化合物在溶剂中的解离形式，例如化合物在水相环境中的解离形式，无论该解离形式是衍生自R-COOH、其盐或者在所考虑的介质中解离后产生R-COO⁻的任何其他实体。

[0054] 如本文所使用，术语“化学实体”统指化合物以及该化合物的衍生物，包括盐类、螯合物、溶剂化物、构象异构体、非共价复合物、代谢物、以及前药。

[0055] 一方面，化学实体选自由：式(I)的化合物、式(I)化合物的药学可接受的盐、式(I)化合物的药学可接受的前药、以及式(I)化合物的药学可接受的代谢物。

[0056] 在另一实例中，诸如“使实体暴露于式R-COOH的化合物”的表述是指此类实体对在 其中发生此类暴露的介质中存在的化合物R-COOH的一种或多种形式的暴露。在又一实例中，诸如“使实体与式R-COOH化合物反应”的表述是指使 (a) 在发生此类反应的介质中存在

的化学相关形式的此类实体,与(b)在发生此类反应的介质中存在的化合物R-COOH的化学相关形式发生反应。就此而言,若此类实体是例如在水相环境中,则应理解化合物R-COOH是在此类相同的介质中,因此该实体暴露于诸如R-COOH(aq)和/或R-COO⁻(aq)的物质,其中下标“(aq)”根据其在化学和生物化学中的常规含义代表“水溶液”。在这些命名实例中已选择羧酸官能团;然而,此类选择并不旨在具有限制性,而仅为例示。应理解的是,类似实例可以根据其他官能团来提供,包括但不限于羟基、碱性氮成员(例如胺类中的那些)、以及根据已知方式在含有该化合物的介质中相互作用或转变的任何其他基团。此类相互作用和转变包括但不限于解离、缔合、互变异构、包括水解在内的溶剂分解、包括水合、质子化以及去质子化的溶剂化。本文在此方面没有进一步提供实例,因为任何本领域普通技术人员都了解给定介质中的这些相互作用及转变。

[0057] 在另一实例中,本文通过提及已知形成两性离子的化合物来涵盖“两性离子”化合物,即使并未对其两性离子形式进行明确命名。诸如两性离子及其同义词两性离子化合物的术语是经IUPAC认可的标准名称,所述名称是公知的并是所定义的科学名称的标准集合的一部分。就此而言,依据分子实体的生物相关化学实体(ChEBI)词典,为两性离子名称分配名称识别符CHEBI:27369。如本领域内通常所熟知的,两性离子或两性离子化合物是具有异号的形式单位电荷的中性化合物。有时这些化合物通过术语“内盐”被提及。其他来源称这类化合物为“偶极离子”,但后一术语因其他来源而被视为误称。作为特定实例,氨基乙酸(氨基酸甘氨酸)具有式H₂NCH₂COOH,其以两性离子+H₃NCH₂COO⁻形式存在于一些介质中(在此情形下存在于中性介质中)。在已知且充分确立含义的这些术语中的两性离子、两性离子化合物、内盐及偶极离子在本发明范围内,在任何情形下将被本领域普通技术人员所了解。由于不需要由本领域普通技术人员所认识到的各个实例进行命名,故本文未明确给出与本发明化合物相关的两性离子化合物的结构。然而,它们是本发明实施方案的一部分。本文在此方面未再提供其他实例,因为在所给介质中的相互作用和转变产生了给定化合物的各种形式,并为任何本领域普通技术人员所知。

[0058] 同位素可存在于所述的化合物中。本文所下位或上位描述的化合物中存在的每一化学元素可包括该元素的任何同位素。本文所给出的任一化学式也旨在代表该化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文所给出的化学式所描述的结构,但是由具有所选原子质量或质量数的原子替代一个或多个原子。可并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、硫、氟、氯以及碘的同位素,例如分别为²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²⁵I。

[0059] 在提及本文所给出的任何化学式时,从特定变量的可能种类的列表中选择特定部分,并非旨在对别处出现的变量定义种类相同的选择。换言之,除非另有说明,否则当变量出现一次以上时,从特定列表中对种类的选择,独立于化学式中别处相同变量的种类选择。

[0060] 通过取代基术语的第一实例,若取代基S¹_{实例}是S₁和S₂中的一个,且取代基S²_{实例}是S₃和S₄中的一个,则这些分配是指根据以下选择给出的本发明的实施方案:S¹_{实例}为S₁且S²_{实例}为S₃;S¹_{实例}为S₁且S²_{实例}为S₄;S¹_{实例}为S₂且S²_{实例}为S₃;S¹_{实例}为S₂且S²_{实例}为S₄;以及此类选择中每一种选择的等同物。因此,较短的术语“S¹_{实例}是S₁和S₂中的一个”和“S²_{实例}是S₃和S₄中的一个”是为了简洁起见而非以限制方式用于本文中。以上位术语陈述的取代基术语的前述第一实例,

意在说明本文所述的众多取代基的分配。本文对取代基所给出的前述惯例在合适时扩展至诸如以下的成员： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^{e1} 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、 R^n 及U、Y、Z、HAL、HET以及本文所使用的任何其他一般取代基符号。

[0061] 此外,当针对任何成员或取代基给出一种以上的分配时,本发明实施方案包括由独立获得的所列分配构成的众多分组及其等同物。通过取代基术语的第二实例,若本文中所述的取代基 $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 、 S_2 以及 S_3 中的一个,则列表是指本发明的以下实施方案: $S_{\text{实例}}$ 为 S_1 ; $S_{\text{实例}}$ 为 S_2 ; $S_{\text{实例}}$ 为 S_3 ; $S_{\text{实例}}$ 为 S_1 和 S_2 中的一个; $S_{\text{实例}}$ 为 S_1 和 S_3 中的一个; $S_{\text{实例}}$ 为 S_2 和 S_3 中的一个; $S_{\text{实例}}$ 为 S_1 、 S_2 以及 S_3 中的一个;以及 $S_{\text{实例}}$ 为这些选择中每一种选择的任何等同物。因此,较短的术语“ $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 、 S_2 以及 S_3 中的一个”是为了简洁起见而非以限制方式用于本文中。以上位术语陈述的取代基术语的前述第二实例,意在说明本文所述的众多取代基的分配。本文对取代基给出的前述惯例在合适时扩展至诸如以下的成员: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^{e1} 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、 R^n 和U、Y、Z、HAL、HET以及本文所使用的任何其他一般取代基符号。

[0062] 术语“ C_{i-j} ”且 $j>i$,在本文中应用于一类取代基时,意指本发明的以下实施方案:自 i 至 j (包括 i 和 j)的碳成员编号的各个编号,是独立实现的。例如,术语 C_{1-3} 独立地指具有一个碳成员(C_1)的实施方案、具有两个碳成员(C_2)的实施方案、以及具有三个碳成员(C_3)的实施方案。

[0063] 术语 C_{n-m} 烷基是指无论是直链或支链,在满足 $n \leq N \leq m$ 且 $m>n$ 的碳链中碳成员总数为 N 的脂肪族链。

[0064] 本文所提及的任何双取代基,当允许一种以上的隶属可能性时,意在涵盖众多此类可能性。例如,对双取代基-A-B-的引用,其中 $A \neq B$,在本文中是指A连接到第一取代的成员而B连接到第二取代的成员的此类双取代基,并且其也指A连接到第二成员上而B连接到第一取代的成员的此类双取代基。

[0065] 根据对分配和术语的前述说明性考虑,应理解的是,在化学上有意义且除非另有指明,否则本文对集合的明确引用暗示对此类集合的实施方案的独立引用,以及对明确提及的该集合的子集的各个可能实施方案的引用。

[0066] 术语“前药”意为指定化合物的前驱体,在向个体施用后,通过化学或诸如溶剂分解或酶裂解类的生理学过程、或在生理学条件(例如,前药在生理学pH下转化成式(I)的化合物)下在活体内产生化合物。

[0067] “药学可接受的前药”是优选无毒的、生物学上可耐受的且其他在生物学上适于向个体施用的前药。选择和制备适于前药衍生物的解释性过程描述于如“Design of Prodrugs”中,H.Bundgaard编辑,Elsevier,1985。

[0068] “代谢物”意指式(I)化合物或其盐在身体中的代谢的药理学活性产物。优选地,该代谢物在身体外呈分离形式。

[0069] 组合物

[0070] 如药物组合物中的术语“组合物”意在涵盖包含活性成分和构成载体的惰性成分(药学可接受的赋形剂)的产品,以及通过所述成分中任两种或更多种成分的组合、络合或聚集而直接或间接产生的任何产物、或者通过所述成分中一种或多种成分的解离而产生的任何产物、或者通过所述成分中一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用而产生的任何产物。因此,本发明的药物组合物涵盖通过混合式(I)的化合物和药学可接受的赋形剂而

制成的任何组合物。

[0071] 如与本发明组合物相关使用的术语“药学可接受的”，是指在向动物(例如，人类)施用时，生理上可耐受且通常不产生不良反应的此类组合物的分子实体和其他成分。术语“药学可接受的”也可意指用于动物(例如哺乳动物)、且尤其用于人类中，由联邦管理机构或州政府批准或列于美国药典或其他公认药典中。

[0072] “药学可接受的赋形剂”是指无毒、生物学上可耐受且其他在生物学上适于向个体施用的物质，例如添加至药物组合物中或其他用作载剂、载体或稀释剂的惰性物质，以促进药剂的施用以及与其的相容性。赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖类及各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油、以及聚乙二醇。合适的医药载体包括在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ED., Lippincott Williams & Wilkins (2005) 中所描述的载体。

[0073] “药学可接受的盐”意指由式(I)表示的化合物的游离酸或碱的盐，所述盐是无毒的、生物学上可耐受或者其他在生物学上适于向个体施用。通常参见G. S. Paulekuhn等人，Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672; Berge等人，Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; Stah和Wermuth(编辑)，Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use: 2nd Revised Edition, Wiley-VCS, Zurich, Switzerland (2011)。药学可接受的盐的实例是在药理学上有效、且适于与患者组织接触而不会产生过度的毒性、刺激或过敏反应的盐。式(I)的化合物可具有足够的酸基、足够的碱基或两种类型的官能团，因此与多种无机或有机碱、以及无机和有机酸反应以形成药学可接受的盐碱，并与无机和有机酸反应以形成药学可接受的盐。

[0074] 术语“载体”是指与化合物一起施用的佐剂、载剂或赋形剂。在本发明的优选实施方案中，载体为固体载体。合适的药学载体包括在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005) 中所描述的载体。

[0075] 如本文所使用的术语“剂型”，是向个体或患者施用的剂量的形式。药物通常作为药剂的一部分来施用，所述药剂包含非医学药剂。该剂型具有独特的物理及药学特性。例如，剂型可为固体、液体或气态。“剂型”可包括诸如胶囊、片剂、囊片、凝胶囊片(囊形片)、糖浆、液体组合物、粉末、浓缩粉末、与液体混合的浓缩粉末、可咀嚼形式、可吞咽形式、可溶解形式、泡腾剂、颗粒形式以及口服液体溶液。在具体实施方案中，剂型为固体剂型，更具体地，包括片剂或胶囊。

[0076] 如本文所使用，术语“惰性”是指所述组合物的任何无活性成分。如本文所使用的“无活性成分”的定义遵循美国食品药品监督管理局如在21 C.F.R. 201.3(b)(8)中所定义，其是药物产品中除活性成分外的任何组分。

[0077] 方法及用途

[0078] 如本文所使用，术语“病症”可与“疾病”或“病况”互换使用。例如，CNS病症也意指CNS疾病或CNS病况。

[0079] 如本文所使用，术语“认知损害”可与“认知功能障碍”或“认知缺陷”互换使用，均被视为涵盖相同的治疗适应症。

[0080] 术语“治疗”涵盖针对个体疾病状态的治疗方法，并包括：(i) 具体地，在个体易患

疾病状态但尚未诊断为患有该疾病状态时,预防该疾病状态发生;(ii)抑制疾病状态,例如阻止其发展(进展)或延迟其发作;以及(iii)减轻疾病状态,例如使疾病状态消退直至达到期望端点为止。治疗也包括改善疾病的症状(例如,减少疼痛、不适或缺陷),其中此类改善可直接影响疾病(例如,影响疾病的诱因、传播或表现)或不直接影响疾病。

[0081] 如本发明所使用,术语“有效量”可与“治疗有效量”互换,且意指化合物或组合物有效地治疗本文所公开的具体疾病、病况或病症时的量或剂量,因此“治疗”包括产生期望的预防、抑制、减轻或改善效应。在本发明的治疗方法中,至少一种本发明的化合物的“有效量”被施用于个体(例如,哺乳动物)。“有效量”也意指化合物或组合物有效调节PDE4活性或相关信号转导途径(例如CREB途径)并因此产生期望的调节效果的量或剂量。“有效量”将根据化合物、疾病、期望的治疗的类型及其严重程度以及年龄、体重等而变化。

[0082] 术语“动物”可与“个体”互换且可为脊椎动物,尤其为哺乳动物,更尤其为人类,并且在临床试验或筛选或活性实验的背景下包括实验室动物。因此,如本领域普通技术人员可容易理解,本发明的组合物及方法尤其适于向任何脊椎动物、尤其哺乳动物、更尤其人类施用。

[0083] 如本文所使用,“对照动物”或“正常动物”是与在足以诱导动物的转录依赖性记忆形成的条件下训练的动物物种相同、且其他方面(例如,相似的年龄、性别)相当的动物。

[0084] “增强”意指加强、增加、改善或使生物化学或生理学作用或效果相对于正常情况更大或更佳的能力。例如,增强长期记忆形成是指相对于动物或对照的正常长期记忆形成,加强或增加该动物的长期记忆形成的能力。因此,长期记忆能够较快获取或更佳保留。增强认知任务的表现是指相对于动物或对照对认知任务的正常表现,加强或改善动物具体认知任务的表现的能力。

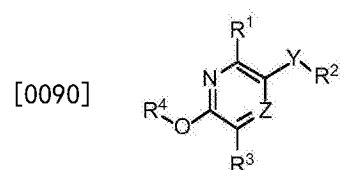
[0085] 如本文所使用,术语“训练方案”或“训练”是指“认知训练”或“运动训练”。词组“结合”意指本发明的化合物或组合物在认知或运动训练期间增强CREB途径功能。

[0086] 现将引用本发明的实施方案,其实例是通过结合附图和实施例来解释以及描述的。尽管本文描述了某些实施方案,但应理解的是,所述实施方案并不旨在限制本发明的范围。相反地,本公开内容旨在涵盖可包括在所附权利要求所定义的本发明范围内的替代、修改以及等同物。

[0087] 化合物

[0088] 本发明提供某些取代的吡啶和吡嗪衍生物,其可用作例如PDE4酶活性抑制剂。其与公开于以下公开中的三取代吡啶不同:第7,399,761号美国专利(Novartis AG,2002年11月14日,CAS No.1106203-18-2,1106203-.16-0);第W0 2003050098号国际专利申请公开(Maxia Pharmaceuticals,2003年6月19日,CAS No.544475-13-0,544475-12-9)以及第4,321,737号日本专利(第W0 9931062号国际专利申请公开,Shionogi&Co.,1999年6月24日,CAS No.228096-03-5,228096-04-6)。

[0089] 在其许多实施方案中,本发明涉及式(I)的化学实体:



[0091] 式(I)

[0092] 其中:

[0093] Z是CH或N;

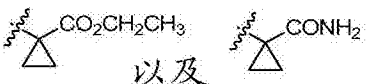
[0094] i) 其中当Z为CH时,则:

[0095] R^1 为选自: $-H$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基以及 $-C_{1-3}$ 卤代烷基的成员;

[0096] Y为 $-C(R^a)_2-$,其中每一 R^a 独立地选自: $-H$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 以及 $-N(R^b)_2$;

[0097] R^2 为选自以下的成员:

[0098] A) 苯基,其未经取代或经一个或两个 R^c 成员取代,其中每一 R^c 独立地选自:卤素、 $-CN$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH$ -氧杂环丁烷、 $-CONH$ -氧杂环丁烷、

 以及  ;

[0099] B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(R^b)_2CN$ 、 $-C(R^b)_2CONH_2$ 、 $-OCH_2CONH_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-OCH_2C(R^b)_2OH$ 、 $-OCH_2$ 环丙基、 $-OC_{1-3}$ 卤代烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CON(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NH$ 环丙基、 $-NHCOCH_3$ 、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇;

[0100] C) 含有两个、三个或四个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代:卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCCH_3$ 以及环丙基;以及

[0101] D) 选自1,2-二氢-吡啶-2-酮、噻唑或1,2-噁唑的五元或六元环,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自 $-CH_3$ 和 $-NH_2$ 的成员取代;

[0102] R^3 为苯基或吡啶,其经一个或两个各自独立地选自由以下的成员取代: $-$ 卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-O$ 环丙基、 $-O$ -氧杂环丁烷、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-OC_{1-3}$ 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$;

[0103] R^4 为选自 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-C_{1-3}$ 卤代烷基的成员;且

[0104] 每一 R^b 独立选自 $-H$ 或 $-CH_3$;

[0105] ii) 其中当Z为N时,则:

[0106] R^1 为 $-H$;

[0107] Y为 $-CH_2-$;

[0108] R^2 为选自以下的成员:

[0109] A) 苯基,其经一个或两个 R^d 成员取代,其中每一 R^d 独立地选自: $-CN$ 、 $-CONH_2$ 以及 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基;

[0110] B) 含有一个或两个氮成员的六元单环杂芳环,其未经取代或经选自以下的成员取代: $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(R^b)_2$ 以及 $-NH$ -环丙基;

[0111] C) 含有两个或三个氮成员的五元单环杂芳环,其未经取代或经一个或两个各自独立选自以下的成员取代: $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-CH_2OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2N(R^b)_2$ 或环丙基;以及

[0112] D) 1,2-噁唑,任选地经一个或两个 R^b 成员取代;

[0113] R^3 为苯基,其经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代: $-Cl$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基或 $-OC_{1-3}$ 卤代烷基;

[0114] R^4 为 $-C_{1-3}$ 烷基;且

[0115] 每一 R^b 独立选自 $-H$ 或 $-CH_3$ 。

[0116] 在式(I)的化合物的某些实施方案中, Z 为 CH 。

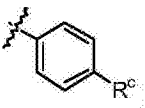
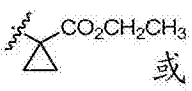
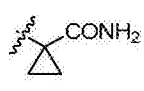
[0117] 在式(I)的化合物的某些实施方案中, Z 为 N 。

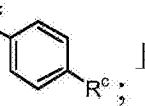
[0118] 一些实施方案通过式(I)的化合物给出,其中 Z 为 CH ,且 R^1 为 $-H$ 、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。

[0119] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^1 为 $-H$ 。

[0120] 在式(I)的化合物的某些实施方案中, Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(F)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(OH)(CH_3)-$ 或 $-CH(CH_3)-$,且 Z 为 CH 。

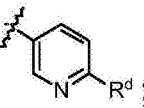
[0121] 在这些实施方案的一些实施方案中, Y 为 $-CH_2-$ 且 Z 为 N 。

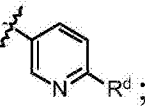
[0122] 在式(I)的化合物的某些实施方案中, R^2 为  且 R^c 为卤素、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_{0-1}CONH_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ 氧杂环丁烷、 $-CONH-$ 氧杂环丁烷、 或 。

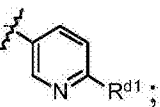
[0123] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^2 为  且 R^c 为 $-F$ 、 $-(CH_2)_{0-1}CONH_2$ 、 CH_2NH_2 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 或 $-NHCONH_2$ 。

[0124] 在式(I)的化合物的某些实施方案中, Z 为 N 且 R^2 为 4-氰基苯基、4-苯基酰胺或者 4-苯基甲酸甲酯。

[0125] 一些实施方案通过式(I)的化合物给出,其中 R^2 为吡啶,其未经取代或经一个或两个各自独立地选自以下的成员取代: $-F$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OCH_2$ 环丙基、 $-CN$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CON(R^b)_2$ 或 $-C(R^b)_2OH$ 。

[0126] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^2 为  且 R^d 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CON(R^b)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-OCH_2$ 环丙基或 $-OCH(CH_3)_2$ 。

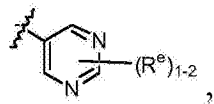
[0127] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^2 为  且 R^d 为 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 或 $-OCH_2$ 环丙基。

[0128] 在这些实施方案的一些实施方案中, Z 为 N ,且 R^2 为  R^{d1} 为 $-CN$ 或 $-CONH_2$ 。

[0129] 一些实施方案通过式(I)的化合物给出,其中 R^2 选自吡嗪、哒嗪以及嘧啶;其中吡嗪任选地未经取代或经 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-N(R^b)_2$ 或 $-NHCH_2CH_2OH$ 取代;哒嗪任选地未经

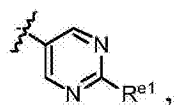
取代或经-C₁₋₃烷基取代；且嘧啶任选地经以下基团取代：-H、卤素、-C₁₋₃烷基、-CN、-OH、-OC₁₋₃烷基、-OC₁₋₃卤代烷基、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-C(R^b)₂CONH₂、-C(R^b)₂OH、-C(R^b)₂CN、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂CONH₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH环丙基、-NHCOC(=O)CH₃、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇。

[0130] 在这些实施方案的一些实施方案中，R²为未经取代或经一个或两个R^e成员取代的

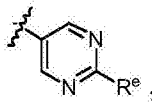


其中每一R^e独立地为-H、-Cl、-C₁₋₃烷基、-CN、-OCH₃、-OC₁₋₃卤代烷基、-CO₂H、-CONH₂、-C(R^b)₂CONH₂、-C(R^b)₂OH、-C(R^b)₂CN、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂CONH₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH环丙基、-NHCOC(=O)CH₃、吗啉基、吡咯烷-3-醇以及氮杂环丁烷-3-醇。

[0131] 在这些实施方案的一些实施方案中，Z为N，且R²为未经取代或经R^{e1}取代的

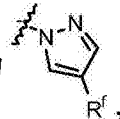


其中R^{e1}为-CN、-OCH₃、-CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₂OH或-NH环丙基。

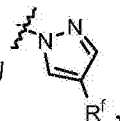
[0132] 在这些实施方案的一些实施方案中，R²为  且R^e为-H、卤素、-CH₃、-CN、-

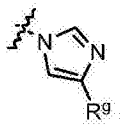
OH、-OCH₃、-OCHF₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CF₃、-NH环丙基、-C(CH₃)₂OH、-CONH₂、-CONHCH₃或-CON(CH₃)₂。

[0133] 一些实施方案通过式(I)的化合物给出，其中R²为咪唑、吡唑、三唑以及四唑，其未经取代或经一个或两个各自独立选自以下的成员取代：-Cl、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-CO₂C₁₋₃烷基、-CO₂H、-CONH₂或-NHCOC(=O)CH₃。

[0134] 在这些实施方案的一些实施方案中，R²为  且R^f为-H、-Cl、-CH₃、-NO₂、-

NH₂、-NHCOC(=O)CH₃、-CH₂OH、-CN、-CONH₂、-CO₂H、或-CO₂CH₂CH₃。

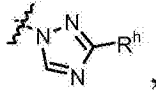
[0135] 在这些实施方案的一些实施方案中，R²为  且R^f为-H、-NH₂或-CH₂OH。

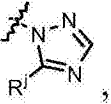
[0136] 在这些实施方案的一些实施方案中，R²为  其中R^g为-H、-CH₃、-CH₂OH、-

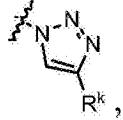
CONH₂或-NH₂。

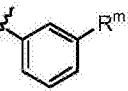
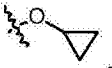
[0137] 一些实施方案通过式(I)的化合物给出，其中R²为1H-四唑、2H-四唑、1,2-噁唑、1,3-噁唑，其各自独立为未经取代的或经-CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH或-NH₂取代。

[0138] 一些实施方案通过式(I)的化合物给出，其中R²为1,2,3-三唑和1,2,4-三唑，其各自独立为未经取代的或经以下取代：-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CN、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-C(R^b)OH、-CH₂OCH₃、N(R^b)₂、-NO₂、-CO₂CH₃、-CONH₂、环丙基或-CH₂NH₂。

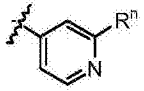
[0139] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^2 为 , 且 R^h 为 -H、-CH₃、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-CONH₂、-CO₂CH₃ 或 -环丙基。

[0140] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^2 为 , 且 R^j 为 -H、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-CH₂(OH)、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-CO₂CH₃ 或 -NO₂。

[0141] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^2 为 , 且 R^k 为 -H、-CH₃、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-CONH₂、-CO₂CH₃ 或 -环丙基。

[0142] 一些实施方案通过式 (I) 的化合物给出, 其中 R^3 为 , 且 R^m 为 -Cl、-F、-CH₃、-CHF₂、-CN、-OCH₃、-CH₂OH、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCHF₂、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、 或 。

[0143] 在这些实施方案的一些实施方案中, R^3 是选自以下的成员: 3-氯苯基、3-氰基苯基、3-氟苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3-(二氟甲氧基)苯基、3-(二氟甲基)苯基、3-(二甲基氨基)苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、5-氯吡啶-3-基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、3,4-二氯苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基或 3-乙氧基-4-氟苯基。

[0144] 一些实施方案通过式 (I) 的化合物给出, 其中 R^3 为 , 且 R^n 为 H、-Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCHF₂、-OCF₃ 或 -CN。

[0145] 一些实施方案通过式 (I) 的化合物给出, 其中 R^4 为 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂ 或 -CHF₂。

[0146] 其他实施方案是通过式 (I) 化合物的药学可接受的盐、式 (I) 化合物的药学可接受的前药、以及式 (I) 化合物的药学活性代谢物而提供。

[0147] 在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐选自以下:

[0148]

实施例编号	化合物名称
1	5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲腈;
2	2-氯-5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶;
3	{2-[(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙基}二甲胺;
4	2-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
5	2-甲氧基-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
6	2-甲氧基-3-(5-甲基吡啶-3-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
7	2-甲氧基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
8	{3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯基}甲醇;
9	3-(3-甲磺酰基苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;

[0149]

10	2-甲氧基-3-(4-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
11	2-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
12	2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
13	5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
14	[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲醇;
15	1-[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-1-(4-氟苯基)乙-1-醇;
16	[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](5-氟吡啶-2-基)甲醇;
17	{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲基}(甲基)胺;
18	[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲胺;
19	{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲基}二甲胺;
20	3-(3-氯苯基)-5-[氟(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
21	4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯甲酸;
22	5-{[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}嘧啶-2-甲腈;
23	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酸;
24	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
25	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
26	(4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)脲;

[0150]

27	4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯甲酰胺;
28	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-吡唑-4-基甲基)吡啶;
29	5-{[6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
30	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-胺;
31	1-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)脲;
32	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
33	5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-胺;
34	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N,N-二甲基吡啶-2-胺;
35	5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲脒;
36	5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺;
37	(2-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)甲醇;
38	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
39	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲脒;
40	5-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
41	5-{[5-(3-氯苯基)-6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
42	5-{[6-(二氟甲氧基)-5-[3-(丙-2-基氧基)苯基]吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;

[0151]

43	5-{{6-(二氟甲氧基)-5-[3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基]吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
44	N-(5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
45	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲磺酰基苯基)甲基]吡啶;
46	5-{{6-(二氟甲氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;
47	5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-胺;
48	2-[5-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-基]丙-2-醇;
49	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{{6-(三氟甲基)吡啶-3-基}甲基}吡啶;
50	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{{6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基}甲基}吡啶;
51	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(6-丙氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
52	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
53	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-4-基甲基)吡啶;
54	5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-2-甲酸;
55	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]吡嗪;
56	5-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺;
57	5-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺;

[0152]

58	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡嗪;
59	(4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)甲胺;
60	4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-胺;
61	3-(3-氯苯基)-5-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
62	4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲腈;
63	4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
64	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-3-基甲基)吡啶;
65	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶;
66	3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
67	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
68	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶;
69	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶;
70	5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺;
71	(5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-3-基)甲胺;
72	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶;
73	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶;

[0153]

74	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,3-噻唑-2-基甲基)吡啶;
75	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基嘧啶;
76	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲氧基嘧啶;
77	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-N-(丙-2-基)嘧啶-2-胺;
78	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}嘧啶;
79	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡啶;
80	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基甲基)吡啶;
81	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺;
82	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺;
83	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-N,N-二甲基嘧啶-2-胺;
84	5-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺;
85	4-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}苯甲酸甲酯;
86	4-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}苯甲腈;
87	5-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}嘧啶-2-胺;
88	3-(3-氯苯基)-5-[(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
89	5-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}嘧啶-2-胺;

[0154]

90	5- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
91	5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺;
92	5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-甲氧基嘧啶;
93	5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺;
94	5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺;
95	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡嗪;
96	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶;
97	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶;
98	3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-2-甲氧基吡嗪;
99	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]吡啶;
100	2-(4- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酸甲酯;
101	1-(4- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯;
102	3-(3-氯苯基)-5- {[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-(二氟甲氧基)吡啶;
103	5- ({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)吡啶-2-甲腈;
104	5- ({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-胺;

[0155]

105	5- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}嘧啶-2-胺;
106	5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-胺;
107	5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲腈;
108	5- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}嘧啶-2-甲腈;
109	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(吡啶-2-基甲基)吡啶;
110	2- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡嗪;
111	6- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}哒嗪-3-胺;
112	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-6-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
113	4- {[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}苯甲酰胺;
114	5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
115	5- {[6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
116	5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺;
117	5- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
118	5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
119	5-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
120	5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;

[0156]

121	5-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
122	5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
123	5-{[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
124	5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)吡啶-2-甲酰胺;
125	5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺;
126	5-{[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
127	1-{[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
128	3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-(二氟甲氧基)吡啶;
129	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
130	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡嗪;
131	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
132	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡嗪;
133	3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡嗪;
134	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;

[0157]

135	3-(3-氯苯基)-2-(丙-2-基氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
136	3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯甲腈;
137	2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶;
138	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]吡啶;
139	3-(3,5-二氟苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
140	1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;
141	1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
142	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
143	3-[3-(二氟甲基)苯基]-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
144	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)吡啶;
145	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
146	3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
147	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
148	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}吡啶;
149	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]吡啶;

[0158]

150	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
151	3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
152	3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
153	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡啶;
154	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
155	1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲脒;
156	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
157	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
158	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
159	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
160	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基甲基)吡啶;
161	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(2H-1,2,3,4-四唑-2-基甲基)吡啶;
162	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
163	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;

[0159]

164	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
165	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶;
166	5-[(4-氯-1H-吡唑-1-基)甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基吡啶;
167	1-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酰胺;
168	1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯;
169	1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈;
170	2-甲氧基-3-(吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
171	N-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;
172	3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡啶;
173	2-(二氟甲氧基)-3-(3-氟苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
174	2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲氧基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶;
175	2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶;
176	1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1,2-二氢吡啶-2-酮;
177	5-[(4-氯-1H-吡唑-1-基)甲基]-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶;
178	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶;

[0160]

179	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶;
180	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡嗪;
181	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)吡嗪;
182	3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡嗪;
183	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡嗪;
184	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡嗪;
185	5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基吡嗪;
186	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡嗪;
187	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡嗪;
188	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡嗪;
189	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡嗪;
190	1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
191	1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;
192	3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪;
193	3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((5-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪;

[0161]

194	1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;
195	1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
196	1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;
197	1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺;
198	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
199	(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
200	[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
201	[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
202	(1-((5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
203	(1-{{6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
204	[1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
205	[1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
206	(1-{{6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
207	[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

[0162]

208	[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲醇;
209	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;
210	[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
211	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
212	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
213	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
214	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(5-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
215	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-乙氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶;
216	1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
217	1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
218	1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
219	1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
220	1-{{6-甲氧基-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
221	1-{{6-甲氧基-5-(3-甲基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;

[0163]

222	3-{5-[(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基}苯甲腈;
223	1-{[5-(3-乙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
224	1-{[5-(3-环丙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
225	1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
226	1-{[6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
227	1-{[5-(5-氯吡啶-3-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
228	1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
229	1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
230	1-{[6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
231	1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-3-胺;
232	1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-5-胺;
233	4-氯-1-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-3-胺;
234	4-氯-1-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-5-胺;
235	1-{[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-胺;

[0164]

236	1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
237	1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
238	1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N,N-二甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
239	(1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲胺;
240	1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
241	4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺;
242	5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;
243	1-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)环丙烷-1-甲酰胺;
244	2-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺;
245	2-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙-2-醇;
246	2-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-基)丙-2-醇;
247	2-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)丙-2-醇;
248	2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-基)丙-2-醇;
249	2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-基)丙-2-醇;

[0165]

250	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-甲氧基吡啶;
251	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{{4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基}吡啶;
252	2-(二氟甲氧基)-3-(3-乙氧基苯基)-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
253	3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-甲氧基吡啶;
254	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
255	3-(3-氯苯基)-5-{{3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-甲氧基吡啶;
256	3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{{3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}吡啶;
257	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{{3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-乙氧基吡啶;
258	3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-{{3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-2-甲氧基吡啶;
259	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)吡啶;
260	[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;
261	(1-((6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇;
262	[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;
263	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇;

[0166]

264	[1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇;
265	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇;
266	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{{4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基}-2-乙氧基吡啶;
267	1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酸;
268	1-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺;
269	[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]甲醇;
270	(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-咪唑-5-基)甲醇;
271	(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}-1H-咪唑-4-基)甲醇;
272	[1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-3-基]甲醇;
273	(1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-4-基)甲醇;
274	(4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-3-基)甲醇;
275	(4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-5-基)甲醇;
276	4-{{5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基}甲基}苯甲酸;
277	(1-((6-乙氧基-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;

[0167]

278	5-((5-(3,4-二氟苯基)-6-丙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺;
279	5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺;
280	2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酰胺;
281	2-(5-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
282	5-{[5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
283	2-[(5-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇;
284	2-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙腈;
285	2-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙腈;
286	3-(3-氯苯基)-5-[(5-乙氧基吡啶-2-基)甲基]-2-甲氧基吡啶;
287	5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-胺;
288	5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-胺;
289	2-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-5-乙氧基吡嗪;
290	2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基)乙醇;
291	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基)吡啶;
292	4-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉;

[0168]

293	5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)嘧啶-2-胺;
294	2-((5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)乙醇;
295	2-(1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-四唑-5-基)乙醇;
296	2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基)吡啶;
297	2'-(二氟甲氧基)-5-((4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-2-甲氧基-3,4'-联吡啶;
298	2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)乙酰胺;
299	(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)甲醇;
300	(1-((5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
301	5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟吡啶-2-胺;
302	5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-醇;
303	2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)乙醇;
304	5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-(二氟甲氧基)嘧啶;
305	5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-3-甲基吡嗪;
306	3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]吡啶;
307	1-{[5-(2-氟基吡啶-4-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酰胺;

[0169]

308	1- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酰胺;
309	1- ({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
310	1- {[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺;
311	1- ({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;
312	1- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺;
313	1- {[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酰胺;
314	1- {[6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺;
315	[1- ({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基]甲醇;
316	[1- ({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲醇;
317	1- {[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-胺;
318	1- [(5- {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;
319	(1- {[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇;
320	(1- {[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇;
321	(1- {[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;

[0170]

322	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
323	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇;
324	(1-{{6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
325	(1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇;
326	(1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
327	(1-{{6-乙氧基-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
328	(1-{{5-(4-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
329	(1-{{5-(5-氯吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
330	(1-{{5-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
331	(1-{{6-乙氧基-5-(4-氟-3-甲基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
332	[1-({6-乙氧基-5-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
333	[1-({6-乙氧基-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
334	(1-{{6-乙氧基-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
335	[1-({5-[3-(二甲基氨基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;

[0171]

336	(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
337	(1-{[5-(3-氯-4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
338	(1-{[5-(3,5-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
339	[1-({6-乙氧基-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇;
340	(1-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
341	(1-{[6-乙氧基-5-(3-氟苯基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
342	(1-{[6-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇;
343	(1-{[5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
344	(1-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
345	(1-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
346	(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
347	4-{5-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基}吡啶-2-甲腈;
348	2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙腈;
349	5-{[5-(2-乙氧基吡啶-4-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
350	5-{[6-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;

[0172]

351	5- {[5-(4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
352	5- {[6-乙氧基-5-(4-氟-3-甲基苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
353	5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
354	5- {[5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
355	5- {[5-(3-乙氧基-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
356	3- {5- [(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基}苯甲腈;
357	5- {[5-(4-氟-3-甲基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
358	2-(5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙腈;
359	5- {[5-(3-氟-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
360	5- {[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
361	5- {[5-(4-氟-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
362	5- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺;
363	2-(4- {[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺;
364	2-(4- {[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺;
365	2-(4- {[5-(4-氟-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺;

[0173]

366	2-(5-{[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
367	2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)-2-甲基丙酰胺;
368	2-(5-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
369	2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
370	2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
371	2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺;
372	2-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酰胺;
373	5-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
374	5-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺;
375	2-[(5-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇;
376	(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡嗪-2-基)甲醇;
377	2-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-5-甲基吡嗪;
378	6-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-3-甲腈;
379	5-{[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡嗪-2-胺;
380	3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;

[0174]

381	(2-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
382	(1-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
383	(2-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
384	(1-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
385	(2-{[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
386	(1-{[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
387	(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
388	(2-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇;
389	1-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)吡咯烷-3-醇;
390	1-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇;
391	2-[(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇;
392	2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
393	3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;
394	3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶;

[0175]

395	3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
396	3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
397	3-(4-氯-3-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
398	3-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
399	3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
400	2-乙氧基-3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
401	2-乙氧基-3-(3-乙氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
402	2-乙氧基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶;
403	3-(3-氯苯基)-5-[[4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基]甲基]-2-乙氧基吡嗪;
404	(5-[[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-(2-乙氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基]-3-氟吡啶-2-基)甲醇;
405	[5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)-3-氟吡啶-2-基]甲醇;
406	(1-{{5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基}甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
407	1-{{5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺;
中间体49	2-(4-{{5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)乙酸乙酯;

[0176]

中间体50	2-(4-{{5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基}苯基)乙酸乙酯; 以及
-------	---

[0177] 同位素标记的化合物

[0178] 本发明也包括同位素标记的化合物,其与式I中引述的那些相同,只是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子替代。可纳入本发明化合物中的同位素的实例包括碳、氯、氟、氢、碘、氮、氧、磷、硫以及锝的同位素,包括 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、以及 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

[0179] 含有上文提及的同位素或其他原子的其他同位素的本发明化合物(以及这些化合物的衍生物,例如药学可接受的盐和前药),在本发明的范围内。同位素标记的本发明化合物可用于药物和基质组织分布以及靶标占用分析中。例如,如本文进一步所述,同位素标记的化合物尤其可用于SPECT(单光子发射计算机断层扫描术)和PET(正电子发射断层扫描术)。

[0180] 衍生物

[0181] 本发明也提供式(I)化学实体的衍生物,其包括但不限于任何盐、溶剂化物、构象异构体、或者结晶型/多晶型物。

[0182] 盐

[0183] 因此,在一实施方案中,本发明包含由式(I)表示的化合物的药学可接受的盐和使用这些盐的方法。

[0184] 药学可接受的盐的实例包含硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、硼酸盐、硝酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐以及苦杏仁酸盐。

[0185] 当式(I)化合物含有碱性氮时,所期望的药学可接受的盐可通过本领域内可用的任何合适的方法来制备,例如使用无机酸或用有机酸处理游离碱:所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等;或者所述有机酸例如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟基乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖基酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(如苦杏仁酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸、戊二酸或谷氨酸)、芳香酸(如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘酸或肉桂酸)、磺酸(如月桂基磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸或乙磺酸)、诸如本文中以实例形式给出的那些酸的酸的任何相容性混合物,以及根据此项技术的普通技术水平而被视为等同物或可接受的取代物的任何其他的酸及其混合物。

[0186] 当式(I)的化合物为酸时,例如羧酸或磺酸,所期望的药学可接受的盐可通过任何合适的方法来制备,例如使用无机或有机碱来处理游离酸,例如胺(伯、仲或叔)、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、诸如本文中以实例形式给出的那些碱的碱的任何相容性混合物,以及根据此项技术的普通技术水平而被视为等同物或可接受的取代物的任何其他的碱及其混合物。合适盐的示例性实例包括衍生自以下的有机盐:氨基酸,例如N-甲基-D-葡萄糖胺、赖氨酸、胆碱、甘氨酸以及精氨酸,氨,碳酸盐,碳酸氢盐,伯胺、仲胺和叔胺,以及环状胺,例如氨丁三醇、苄胺、吡咯烷、哌啶、吗啉及哌嗪;以及衍生自以下的无机盐:钠、钙、钾、

镁、锰、铁、铜、锌、铝及锂。

[0187] 溶剂化物

[0188] 在其他实施方案中,本发明提供式(I)化合物的溶剂化物及此类溶剂化物在本发明方法中的用途。某些式(I)化合物或式(I)化合物的药学可接受的盐,可以以溶剂化物形式获得。在一些实施方案中,溶剂为水且溶剂化物为水合物。

[0189] 更具体地,溶剂化物包含通过本发明化合物与一种或多种溶剂的相互作用或复合物而形成的那些,其呈溶液或固体或结晶形式。此类溶剂分子是医药领域中常用的那些,其已知对接受者无害,例如水、乙醇、乙二醇等。可使用其他溶剂作为制备更期望的溶剂化物时的中间体溶剂化物,例如MeOH、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯、(S)-丙二醇、(R)-丙二醇、1,4-丁炔-二醇等。水合物包括通过并入一个或多个水分子而形成的化合物。

[0190] 构象异构体和结晶型物/多晶型物

[0191] 在其他实施例中,本发明提供式(I)化合物的构象异构体和结晶型物以及这些衍生物在本发明方法中的用途。构象异构体为呈构象异构体的结构。构象异构是具有相同的结构式但关于旋转键具有不同的原子构象(构象异构体)的分子现象。

[0192] 多晶型物是具有相同的化学式但不同的固态或晶体结构的组合物。在本发明的某些实施方案中,式(I)的化合物以结晶型物获得。此外,式(I)化合物的某些结晶型物或式(I)化合物的药学可接受的盐可以以共晶体的形式获得。在其他实施方案中,式(I)的化合物可以以多种多晶型物之一、结晶型物的混合物、多晶型或无定型的形式获得。

[0193] 前药

[0194] 本发明也涉及式(I)化合物的前药和此类药学可接受的前药在本发明方法、尤其治疗方法中的用途。示例性前药包括具有氨基酸残基、或者两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链的化合物,所述氨基酸残基经由酰胺键或酯键共价连接至式(I)化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团。氨基酸残基的实例包括20种通常由三个字母符号表示的天然氨基酸以及4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸以及甲硫氨酸。

[0195] 可通过例如将式(I)结构的游离羧基衍生成酰胺或烷基酯来产生其他类型的前药。酰胺的实例包括衍生自氨、C₁₋₆烷基伯胺以及二(C₁₋₆烷基)仲胺的那些。仲胺包括五元或六元杂环烷基或杂芳基环部分。酰胺的实例包括衍生自氨、C₁₋₃烷基伯胺及二(C₁₋₂烷基)胺的那些。本发明的酯的实例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆环烷基、苯基以及苯基(C₁₋₆烷基)酯。优选的酯包括甲酯。前药也可通过遵循程序、如Fleisher等人,Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130中所概述的程序,使用包括半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯以及磷酰基氧基甲氧基羰基的基团衍生游离羟基来制备。

[0196] 羟基和氨基的氨基甲酸酯衍生物也可产生前药。羟基的碳酸酯衍生物、磺酸酯及硫酸酯也可提供前药。羟基衍生成(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙醚,也可用于产生前药,其中酰基可以是任选地经一个或多个醚、胺或羧酸官能团取代的烷基酯,或者其中酰基是如上文所述的氨基酸酯。这样的类型的前药可如Robinson等人,J. Med. Chem. 1996, 39, 10-18中所述的那样来制备。也可将游离胺衍生成酰胺、磺酰胺或者膦酰胺。所有这些前药部分可并入包括醚、胺以及羧酸官能团的基团。

[0197] 前药可使用本领域内已知或可获得的常规技术来确定(例如,Bundgard(编辑),1985,Design of prodrugs,Elsevier;Krogsgaard-Larsen等人,(编辑),1991,Design and Application of Prodrugs,Harwood Academic Publishers)。

[0198] 代谢物

[0199] 本发明也涉及如本文所定义的式(I)化合物的代谢物及其盐。本发明还涉及此类代谢物及其盐在本发明方法(包括治疗方法)中的用途。

[0200] 化合物的代谢物可使用本领域内已知或可获得的常规技术来确定。例如,分离的代谢物可以以酶促和合成方式产生(例如,Bertolini等人,J.Med.Chem.1997,40,2011-2016;Shan等人,J.Pharm.Sci.1997,86,765-767;Bagshawe,Drug Dev.Res.1995,34,220-230;以及Bodor,Adv Drug Res.1984,13,224-231)。

[0201] 组合物

[0202] 在一些实施方案中,可使用单独的或与一种或多种额外活性成分相结合的式(I)化合物及其药学可接受的盐来配制药物组合物。本发明的药物组合物包含:(a)有效量的本发明的至少一种活性剂;和(b)药学可接受的赋形剂。

[0203] 配制剂和施用

[0204] 许多标准参考文献可用于描述制备适于施用本发明化合物的各种制剂的程序。潜在的配制剂和制剂的实例包括在例如Handbook of Pharmaceutical Excipients,American Pharmaceutical Association(最新版);Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(Lieberman,Lachman和Schwartz,编辑)最新版,由Marcel Dekker,Inc.发行,以及Remington's Pharmaceutical Sciences(Osol编辑),1980,1553-1593。

[0205] 可采用任何合适的施用途径,以为动物、尤其人类提供有效剂量的本发明化合物。例如,可采用口服、经直肠、局部、胃肠外、经眼睛、经肺、经鼻等。剂型包括片剂、锭剂、分散剂、混悬剂、溶液剂、胶囊、乳霜、软膏、气溶胶等。

[0206] 合适的载体、稀释剂以及赋形剂是本领域技术人员所熟知的,且包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可溶胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等材料。所用的具体载体、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明化合物的方式和目的。通常基于本领域技术人员公认为安全(GRAS)而施用于动物的溶剂来选择溶剂。通常,安全溶剂是无毒的水性溶剂,例如水和其他可溶于水或可与水混溶的无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、1,3-丙二醇、聚乙二醇(例如PEG400、PEG300)等及其混合物。配制剂也可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂以及其他已知的添加剂,以提供药物(即本发明化合物或其药物组合物)的美观呈现或帮助制造药物产品(即药剂)。

[0207] 配制剂可使用常用的溶解及混合程序来制备。例如,在上述赋形剂中一种或多种赋形剂的存在下,使大部分药物物质(即本发明化合物或该化合物的稳定形式(例如与环糊精衍生物或其他已知复合剂的复合物))溶解于合适的溶剂中。通常将本发明化合物配制成药物剂型以提供容易控制和适当的剂量的药物。

[0208] 所应用的药物组合物(或配制剂)可以以各种方式进行包装,取决于施用药物的方法。通常,分配用的物品包括具有以适当形式存放的药物配制剂的容器。合适的容器为本领域技术人员所熟知的,且包括例如瓶(塑料和玻璃瓶)、药囊、安瓶、塑料袋、金属圆筒等材

料。容器也可包含防扰配件以防止不慎接触到包装中的内含物。此外，容器上置有描述容器内含物的标签。该标签也可包括适当的警告。

[0209] 本发明化合物可与药学可接受的载剂(诸如惰性稀释剂或可吸收的食用载体)组合地进行全身施用,例如口服。可将其装入硬质或软质壳明胶胶囊中,可压缩成片剂,或可直接并入患者饮食的食物中。对于口服治疗施用而言,可将活性化合物与一种或多种赋形剂相组合,并以可摄取片剂、口含片、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆、薄片剂等形式使用。此类组合物和制剂应含有至少0.1%的活性化合物。当然,该组合物和制剂的百分比可以变化,且可适宜地为给定单位剂型重量的约2%至约60%。活性化合物在此类治疗上有用的组合物中的量应使得将获得有效的剂量水平。

[0210] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊等也可含有下列:粘合剂,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂,例如硬脂酸镁;以及甜味剂,例如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜;或调味剂,例如薄荷、冬青油或樱桃调味剂。当单位剂型为胶囊时,除上述类型的材料外,其也可含有液体载体,例如植物油或聚乙二醇。各种其他材料可以涂层形式存在或以其他方式修饰固体单位剂型的物理形态。例如,片剂、丸剂、或胶囊可涂覆有明胶、蜡、虫胶或糖等。糖浆或酏剂可含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖、作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯、染料和调味剂如樱桃味或橙味调味剂。当然,用于制备任何单位剂型的任何材料,在处于所采用的量时,应为药学上可接受的且基本上无毒。此外,可将活性化合物并入缓释制剂和装置中。

[0211] 活性化合物也可通过静脉或腹腔内的输注或注射施用。活性化合物或其盐的溶液可在水中制备,任选地与无毒表面活性剂混合。分散液也可在甘油、液态聚乙二醇、三醋精及其混合物中以及在油中制备。在普通储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

[0212] 适于注射或输注的药物剂型可包括含有活性成分的无菌水溶液或分散液或无菌粉末,其适于无菌可注射或可输注的溶液或分散液的现场制备,且任选地密封于脂质体中。在所有情形下,最终剂型应该在制造和储存条件下是无菌、流动并且稳定的。液体载体或载剂可为溶剂或液体分散介质,其包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、1,3-丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯及其合适的混合物。例如,可通过形成脂质体、通过维持在分散液的情况下所需的粒径、或通过使用表面活性剂,从而维持适当流动性。可通过各种抗菌剂或抗真菌剂,诸如羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等,防止微生物的作用。在许多情形下,将优选地包含等渗剂,例如糖、缓冲液或氯化钠。通过使用延迟吸收的试剂的组成,例如单硬脂酸铝和明胶,可延长可注射组合物的吸收。

[0213] 无菌可注射溶液通常是通过以下方式来制备:将所需量的活性化合物并入适当溶剂中,所述溶剂根据需要具有众多种上文所列举的其他成分,然后再进行过滤灭菌。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情形下,常用制备方法为真空干燥和冷冻干燥技术,这产生在先前经无菌过滤的溶液中存在的活性成分加任何额外所需成分的粉末。

[0214] 对于局部施用而言,本发明化合物可以纯净的形式应用,即当其为液体时。然而,通常期望将其以组合物或配制剂形式施用于皮肤,所述组合物或制剂与皮肤病学上可接受的载体相结合,而所述载体可为固体或液体。

[0215] 有用的固体载体包括精细分离的固体,例如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等。有用的液体载体包括水、醇或二醇或水-醇/二醇共混物,其中本发明化合物任选地通过无毒表面活性剂的帮助以有效浓度溶解或分散。可添加佐剂,诸如芳香剂和其他抗微生物剂,以优化给定用途的性质。所得液体组合物可自用于浸透绷带及其他敷料的吸收垫来涂敷,或可使用泵类或气溶胶喷雾器喷雾至受影响的区域。

[0216] 也可使用增稠剂与液体载体来形成可涂抹的糊剂、凝胶、软膏、肥皂等,以直接涂敷至使用者的皮肤,所述增稠剂例如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物质。

[0217] 剂量

[0218] 式(I)化合物的有用剂量可通过在动物模型中比较其活体外活性与活体内活性来确定。将小鼠和其他动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域已知的。式I化合物的有用剂量可通过在动物模型中比较其活体外活性与活体内活性来确定。将小鼠及其他动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域已知的(例如第4,938,949号美国专利)。PDE4抑制剂的有用剂量是本领域已知的(例如,第7,829,713号美国专利;第8,338,405号美国专利)。

[0219] 在本发明治疗方法中所要施用的最佳剂量可由本领域技术人员来确定,且将取决于多种因素,包括所使用的具体组合物、制剂的强度、施用的方式和时间、以及疾病或病况的进展。其他要素可包括所治疗个体的特征,例如年龄、体重、性别、以及饮食。

[0220] 然而,通常,合适剂量将为约0.01mg/kg至约100mg/kg,更具体为约0.1mg/kg至约100mg/kg,例如10mg至约75mg/kg体重/天、3mg至约50mg/千克接受者体重/天、0.5mg至90mg/kg/天、或1mg至60mg/kg/天(或其中的任何其他值或值的范围)。所述化合物可以以单位剂型方便地施用;例如,每单位剂型含有约1mg至1000mg、尤其约10mg至750mg、且更尤其约50mg至500mg的活性成分。

[0221] 优选地,应施用活性成分以使活性化合物达到约0.5 μ M至约75 μ M、优选约1 μ M至50 μ M、且更优选约2 μ M至约30 μ M的峰值血浆浓度。此可通过例如静脉注射活性成分(任选在盐水中)的0.05%至5%的溶液、或者口服施用含有约1mg至100mg活性成分的大药丸来实现。可通过持续输注以提供约0.01mg/kg/hr至5.0mg/kg/hr或通过含有约0.4mg/kg至15mg/kg活性成分的间歇输注,从而维持所需要的血液含量。

[0222] 所需要的剂量可方便地呈现为单一剂量或以适当间隔施用的分剂量,例如,每天两次、三次、四次或更多次子剂量。子剂量本身可进一步分割,例如根据本发明的组合物和方法所使用的多个时间不同的施用。

[0223] 本发明活性剂的有效量或剂量可通过常规方法诸如模型化、剂量递增研究、或临床试验,并且通过考虑以下常规因素来确定:施用或药物递送的方式或途径;药剂的药物代谢动力学;疾病、病症或病况的严重程度及病程;个体先前或正在进行的疗法;个体的健康状况和对药物的反应、以及治疗医师的判断。此类组合物和制剂应含有至少0.1%的活性化合物。当然,该组合物和制剂的百分比可以变化,且可方便地为给定单位剂型重量的约2%至约60%。活性化合物在此类治疗上有用的组合物中的量使得将获得的有效剂量水平。示例性剂量为每天内每千克个体体重的约0.001mg至约200mg活性成分,优选约0.05mg至100mg/kg、或约1mg至35mg/kg、或约0.1mg至10mg/kg,呈单一或分剂量单位形式(例如,BID、TID、QID)。对于70kg的人类,合适剂量的量的示例性范围为1mg/天至200mg/天、或约5mg/天

至50mg/天。

[0224] 方法和用途

[0225] 同位素标记的化合物的用途

[0226] 一方面,本发明提供在以下各项中使用同位素标记的本发明化合物及前药的方法:(i) 代谢研究(优选使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H);(ii) 检测或成像技术[例如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)],包括药物或基质组织分布分析;或(iii) 患者的放射性治疗。

[0227] 同位素标记的本发明化合物及其前药,通常可通过在方案中或在下文所述实例和制备中所公开的程序,通过用容易获得的同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。 ^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物特别优选地可用于PET,并且 ^{123}I 标记的化合物特别优选地可用于SPECT研究。使用较重同位素例如氘(即 ^2H)的进一步取代,可提供某些由于较强代谢稳定性而产生的治疗优点,例如增加的活体内半衰期或减少的剂量需求。

[0228] 治疗方法

[0229] 概述

[0230] 在某些实施方案中,本发明提供使用式(I)化合物及其药学可接受的盐、药学可接受的前药、以及药学活性代谢物的治疗方法,本发明的上述物质无论单独或者组合(统称为“活性剂”),均可在本发明方法中用于抑制PDE4。此类用于抑制PDE4的方法包括向动物施用有效量的至少一种化学实体,其选自式(I)化合物、式(I)化合物的药学可接受的盐、式(I)化合物的药学可接受的前药、以及式(I)化合物的药学活性代谢物。本发明的实施方案抑制PDE4。本发明还包括此类化合物及其组合物在本文所述方法中的用途。在本文所公开的此类方法的一方面,动物是健康的。在此类方法的另一方面,动物患有病症。在所有此类方法的另一方面,动物为老龄动物。在优选实施方案中,此类方法中的动物为人类。

[0231] 一方面,此类化学实体可用作PDE4酶的抑制剂。因此,本发明提供抑制PDE4的方法,其包括向动物施用有效量的式(I)化学实体或其组合物。

[0232] 本发明的化学实体可以以单一疗法或以联合治疗的一部分来施用。一方面,一种或多种本发明化合物(或其盐类、前药、或代谢物)可与本领域内已知的一种或多种其他疗法共同施用或联合使用。

[0233] 本发明化合物也可用作辅助疗法,与例如其他PDE抑制剂一起使用。

[0234] 本发明也包括治疗由PDE4介导的疾病、病症或病况的方法。因此,在一实施方案中,本发明提供治疗由PDE4介导的病症的方法,具体地,包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本发明的式(I)化学实体或组合物。

[0235] 在某些实施方案中,本发明包括式(I)的化学实体在制造通过抑制PDE4来治疗疾病、病况或病症的药剂中的用途。本发明还提供向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的本发明的药剂以治疗病症的方法。

[0236] 一方面,本发明化合物可用于增强神经元可塑性,所述神经元可塑性是大脑的基本性质,可在健康动物中加强并且可在多种CNS病症中受损。例如,通过抑制PDE4,本发明化合物可增加cAMP的水平,从而调节环状核苷酸信号转导级联。

[0237] 更具体地,细胞外的信号调节细胞内环状核苷酸浓度的能力,使得细胞越过细胞膜边界响应外部刺激。环状核苷酸信号转导级联已适用于响应许多转导系统,包含G蛋白偶

联受体 (GPCR) 和电位以及配体门控离子通道。环状核苷酸通过众多三级元件在细胞中传送其信号。这些元素中的最佳描述为cAMP依赖性蛋白激酶 (PKA) 和cGMP依赖性蛋白激酶 (PKG)。环状核苷酸与每一种酶的结合使下游酶和蛋白质的磷酸化在信号转导级联中起效应子或者其他元件的作用。对记忆形成尤其重要的是PKA的cAMP活化,其使CREB磷酸化。pCREB是活化的转录因子,其结合至特定的DNA位点,且引发多种涉及神经元可塑性的基因的转录(例如,Tully等人,Nat.Rev.Drug.Discov.2003,2,267-277;和Alberini,Physiol.Rev.2009,89,121-145)。

[0238] 与这些观察结果相符,活体外和活体内的研究二者都已将环状核苷酸浓度的变化与关联认知功能的生物化学和生理学过程相关联(Kelly和Brandon,Progress in Brain Research,2009,179,67-73;Schmidt,Current Topics in Medicinal Chemistry,2010,10,222-230)。此外,已确立突触处同步活动的信号强度和水平是可变化的,由此可导致特定突触处的传递增强。长期增强(LTP)是这类过程的最佳描述,并且已知其可通过cAMP和cGMP信号转导级联二者来调节。

[0239] 因此,本发明提供增强神经元可塑性的方法,其包括向有需要的动物施用有效量的本发明化学实体或组合物。

[0240] 在另一实施方案中,本发明提供治疗由PDE4介导的疾病的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本发明化合物或组合物。可由本发明化合物和组合物治疗的PDE4相关适应症,包括但不限于神经性病症、发炎病症、肾病、以及涉及PDE4的其他病症。

[0241] 本发明的化学实体和组合物也可用作神经保护剂,如本文所更详细地描述的。因此,本发明提供神经保护的方法,其包括向有需要的动物施用有效量的至少一种本发明化学实体或组合物。

[0242] 本发明的化学实体及组合物也可用作神经康复及神经恢复的药剂,如本文更详细地描述的。因此,本发明提供神经康复或神经恢复的方法,其包括向有需要的动物施用有效量的至少一种本发明化学实体或组合物。

[0243] 此外,此类化合物可与训练方案结合地施用,以治疗与CNS病症相关的认知或运动缺陷,如本文更详细地描述的。此外,如本文所述,可使用此类化合物来增强非人类动物、尤其是健康非人类动物的训练方案的效率。

[0244] 神经性病症

[0245] 在一些实施方案中,本发明提供治疗神经性病症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或组合物。

[0246] 神经性病症(或病况或疾病)是身体神经系统的任何病症。神经性病症可根据受影响的主要位置、所涉及的功能障碍的主要类型、或主要诱因类型来分类。最广泛的划分介于中枢神经系统(CNS)病症与周围神经系统(PNS)病症之间。

[0247] 神经性病症包括脑、脊髓或其他神经的结构、生物化学或电异常、可产生一系列症状的异常。此类症状的实例包括麻痹、肌无力、协调差、感觉丧失、癫痫、混乱、疼痛、意识水平改变、以及包括记忆障碍的认知缺陷。有许多公认的神经性病症,一些相对常见,但许多甚为罕见。其可通过神经病学检查来评估,且在神经病学和临床神经心理学的专业人员的范围内进行研究及治疗。

[0248] 神经性病症及其后遗症(直接结果)在世界范围内影响多达10亿人,如由世界卫生

组织(World Health Organization)于2006年所估计的。对神经性病症的干预除药剂外可包括预防措施、生活方式改变、物理疗法或其他疗法、神经康复、疼痛管控以及手术。

[0249] 神经性病症包括但不限于以下(其无需相互排斥):神经病学病症,例如情绪障碍、精神病症以及焦虑症;人格障碍;物质相关病症;解离性障碍;进食障碍;睡眠障碍;发育障碍;神经退行性疾病,包括运动障碍;创伤相关病症;疼痛病症;以及认知障碍,包括诸如AAMI和MCI的记忆病症的类别,以及与CNS病症相关的认知缺陷(尤其是记忆缺陷)。

[0250] 精神病学病症

[0251] 在一个实施方案中,本发明提供治疗神经病症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。神经病症包含情绪(或情感)病症、精神病症及焦虑症(或神经机能性病症)。

[0252] 情绪障碍

[0253] 在一些实施方案中,神经病学病症是情绪(或情感)病症。因此,本发明提供治疗情绪障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在特定方面,情绪障碍为抑郁症,包含轻郁症、重度抑郁症(反复及单次发作);躁狂症;双相型障碍(I型和II型);以及循环性情感障碍。长期研究强调PDE4在情绪障碍(包含抑郁症、双相型障碍)中的作用,且诱发情绪障碍的物质在文献中是已知的。

[0254] 本发明的特定实施方案为治疗物质诱发型情绪障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗物质诱发型情绪障碍的效用。

[0255] 精神病症

[0256] 在一些实施方案中,精神病学病症为精神病症。因此,本发明提供治疗精神病症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在特定方面,精神病症为以下中的一种或多种:精神分裂症;精神分裂症样病症;精神分裂情感型病症;妄想症;短期精神病症;共有型精神病症;物质诱发型精神病症,例如由酒精、安非他命、印度大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、类阿片或苯环利定诱发的精神病;以及在偶尔应激下的人格障碍(包括妄想型人格障碍、类精神分裂型人格障碍以及边缘型人格障碍)。

[0257] 本发明的特定实施方案是治疗妄想症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗妄想症的效用。

[0258] 本发明的具体实施方案为治疗精神分裂症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗精神分裂症的效用,所述精神分裂症包括精神分裂症样病症和精神分裂情感型病症。

[0259] 焦虑症

[0260] 在一些实施方案中,神经病症为焦虑症(或神经机能性病症)。因此,本发明提供治疗焦虑症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。更具体地,焦虑症为以下中的一种或多种:恐慌症、特定对象恐惧症、社会恐惧症、强迫症、广泛性焦虑症、创伤后应激障碍;以及急性应激障碍。在文献中已知PDE4抑制剂治疗焦虑的用途。

[0261] 人格障碍

[0262] 在一些实施方案中,神经性病症为障碍。因此,本发明提供治疗障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在具体实施方案中,障碍为以下中的一种或多种:A群的那些(古怪型或怪癖型),例如妄想性或精神分裂性障碍;B群的那些(戏剧型、感情型或不稳定型),例如反社会性、边缘性或自恋性障碍;以及C群的那些(焦虑性或害怕性),例如回避性、依赖性、或强迫性障碍。

[0263] 物质相关病症

[0264] 在一些实施方案中,神经性病症为物质相关病症。因此,本发明的特定实施方案为治疗物质相关病症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0265] 更具体地,物质相关病症包括以下中的一种或多种:酒精相关病症,例如滥用、依赖及戒断;安非他命(或安非他命相关的)病症,例如滥用、依赖及戒断;可卡因相关病症,例如滥用、依赖及戒断;迷幻剂相关病症,例如滥用、依赖及戒断;吸入剂相关病症,例如依赖性及戒断;尼古丁相关病症,例如依赖及戒断;类阿片相关病症,例如滥用、依赖及戒断;苯环利定(或类苯环利定)相关病症,例如滥用及依赖;以及镇静剂、催眠药或抗焦虑药相关病症,例如滥用、依赖及戒断。

[0266] 在特定实施方案中,本发明化合物和组合物可用作戒烟治疗的助剂。因此,本发明提供治疗烟瘾的方法,其包括向有需要的动物施用有效量的本发明化合物或组合物。

[0267] 解离性障碍

[0268] 在一些实施方案中,神经性病症为解离性障碍。因此,本发明的特定实施方案为治疗解离性障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。更具体地,解离性障碍包括以下中的一种或多种:自我感丧失病症、解离性失忆症以及解离性身份识别障碍。

[0269] 进食障碍

[0270] 在一些实施方案中,神经性病症为进食障碍。因此,本发明的特定实施方案为治疗进食障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。更具体地,进食障碍是神经性厌食症或神经性暴食症。在文献中已知PDE4抑制剂治疗进食障碍的效用。

[0271] 睡眠障碍

[0272] 在一些实施方案中,神经性病症为睡眠障碍。因此,本发明的特定实施方案为治疗睡眠障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。更具体地,睡眠障碍包含原发性睡眠障碍,例如原发性嗜睡症、原发性失眠、以及发作性嗜睡症;深睡眠症,例如梦魇或睡眠惊恐病症;以及其他睡眠障碍。在文献中已知PDE4抑制剂治疗睡眠障碍的效用。

[0273] 在其他实施方案中,睡眠障碍为不宁腿综合征。不宁腿综合征(RLS)是神经系统部分影响腿而产生使其移动的冲动的病症。患有不宁腿综合征的人在其腿上(且有时臂或身体其他部分)具有不适的感觉和移动其腿以减轻该类感觉的不可抗拒的冲动。该感觉通常在休息、尤其在横躺或坐着时较为强烈。该感觉可导致睡眠不足和紧张。由于其通常妨碍睡眠,也将其视为睡眠障碍。因此,本发明提供治疗不宁腿综合征的方法,其包括向有需要的

动物施用有效量的本发明化合物或组合物。

[0274] 发育障碍

[0275] 在一些实施方案中,神经性病症为发育障碍。因此,本发明的特定实施方案为治疗发育障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0276] 更具体地,发育障碍为以下中的一种或多种:智力迟钝,包括轻度、中度及重度形式;学习障碍,例如影响阅读、数学或书写表达;运动技能障碍,例如发育性协调病症;沟通障碍;广泛性发育障碍,例如自闭症、雷特氏症(Rhett's disorder)、儿童期崩解症、以及阿斯伯格症;注意力不足或破坏性行为障碍(disruptive disorder),例如注意力不足多动症;以及抽动障碍,例如图雷特氏症、慢性运动障碍或发声抽动障碍。

[0277] 本发明的特定实施方案为治疗自闭症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在另一实施方案中,本发明提供治疗注意力不足多动症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗注意力不足多动症的效用。

[0278] 神经退行性疾病

[0279] 在具体实施方案中,本发明提供治疗神经退行性疾病的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0280] 一方面,神经退行性疾病包括阿尔茨海默病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、皮质基底核退化症、慢性创伤性脑病以及与重复性头部损伤相关的病症。

[0281] 阿尔茨海默病

[0282] 在特定实施方案中,本发明提供治疗阿尔茨海默病的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。用于诊断阿尔茨海默病的标准的详细集合在Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(第4版,文本修订(2000),也称为DSM-IV-TR)中得到阐明。首先,必须存在多种认知缺陷,其中的一种必须为记忆障碍。其次,必须存在以下中的一种或多种:失语症(语言能力衰退);失用症(即使运动、感觉以及理解问题的能力仍完整,也难以执行运动活动);或失认症(即使感觉能力完整,识别或鉴定目标的能力仍受损)。

[0283] 肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症

[0284] 在另一特定实施方案中,本发明提供治疗肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0285] 肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS),通常称为“卢格里克氏病”,其是影响神经细胞的进行性神经退行性疾病。运动神经元在整个身体中自大脑到达脊髓并自脊髓到达肌肉。由于运动神经元退化,故其不再向肌肉纤维发送通常使肌肉运动的脉冲。

[0286] ALS的早期症状通常包括肌无力加重,尤其涉及臂和腿、言语、吞咽或呼吸。ALS中运动神经元的进行性退化最终导致其死亡。当运动神经元死亡时,脑丧失起始和控制肌肉运动的能力。随着随意肌动作逐渐受到影响,处于该疾病晚期的患者可能变得完全麻痹。

[0287] 运动障碍

[0288] 在其他实施方案中,本发明提供治疗运动障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。一方面,运动障碍包括以下中的一种

或多种：亨廷顿氏病、帕金森氏病、特发性震颤、路易体病、运动不足病、多发性硬化、各种类型的周围神经病变、肌张力障碍、基底神经节病症、运动减退（包含失动症）、以及运动障碍。此外，可将图雷特氏综合征及其他抽动障碍并入运动障碍的分类中。在文献中已知PDE4抑制剂治疗运动障碍的效用。

[0289] 在相关实施方案中，本发明提供治疗舞蹈症的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。舞蹈症可出现在众多种病况和病症中，且是进行性神经性病症亨廷顿氏病的主要特征。

[0290] 亨廷顿氏病

[0291] 在特定实施方案中，本发明提供治疗亨廷顿氏病的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0292] 亨廷顿氏病（HD或亨廷顿舞蹈症）是大脑某些部分中的神经细胞日渐衰弱或退化的家族遗传的病症。其由4号染色体上的遗传缺损所引起，从而产生远多于正常数量的CAG重复。CAG元件通常重复10至28次，但在患有亨廷顿氏病的人中重复36至120次。

[0293] 存在两种形式的亨廷顿氏病：成年发作型亨廷顿氏病，其为最常见的形式且通常在30s与40s中间开始；以及早期发作型亨廷顿氏病，其占据少数病例且在儿童或青春年开始。

[0294] 亨廷顿氏病的症状包括行为改变、异常和反常运动以及痴呆加重。行为改变可包括行为障碍、幻觉、易怒、情绪化、焦躁不安或烦躁、偏执以及精神病。异常及反常运动包括脸部运动，例如怪相；转动头来改变眼睛位置；臂、腿、脸以及其他身体部分快速的、突然的、有时疯狂的急性运动；缓慢、不受控运动；以及不稳定步态。痴呆加重包括：迷向或混乱；判断丧失；记忆丧失；人格改变；以及言语改变（例如，Dumas等人，Front Biosci (Schol Ed) 2013, 5, 1-18）。本领域内已知PDE4抑制剂治疗亨廷顿氏病的效用。

[0295] 帕金森氏病

[0296] 在特定实施方案中，本发明提供治疗帕金森氏病的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0297] 在另一实施方案中，本发明提供治疗肌阵挛、抽动秽语综合征、肌张力障碍或抽搐的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗肌阵挛、图雷特氏综合征、肌张力障碍及抽搐的效用。

[0298] 在特定方面，运动障碍也包括多发性硬化、基底神经节病症、运动减退及运动障碍。

[0299] 路易体病

[0300] 在一实施方案中，即本实施方案中，本发明提供治疗路易体病的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本发明化合物或组合物。路易体是以置换其他细胞组分的球粒出现。两种形态类型为经典（脑干）路易体及皮质路易体。经典路易体是由10nm宽辐射纤维环围绕的致密核心组成的嗜伊红细胞质内含物，其主要结构组分是 α -突触核蛋白。相比之下，皮质路易体的定义较不明确且缺少环。尽管如此，其仍由 α -突触核蛋白纤维构成。皮质路易体是路易体痴呆（DLB）的区别性特征，但偶尔可见于皮克氏病和皮质基底核退化的膨胀神经元特性，以及患有其他 τ 蛋白病的患者中。

[0301] 更具体地，路易体病症选自多系统萎缩症，尤其是帕金森氏症变体；不具有或具有

痴呆的帕金森氏病 (PDD) ; 单独或与阿尔茨海默病 (AD) 相关的 LB 痴呆 (DLB) ; 多系统萎缩症, 尤其是帕金森氏症变体, 以及皮克氏病和皮质基底核退化。

[0302] 多发性硬化

[0303] 在一实施方案中, 本发明提供治疗与多发性硬化 (MS) 相关的运动症状的方法, 其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本发明化合物或组合物。MS 是影响大脑和脊髓的 CNS 的自体免疫性、脱髓鞘性疾病。其影响女性多于男性且最常在 20 岁与 40 岁之间被诊断出, 但可见于任何年龄。

[0304] MS 是因髓鞘损伤而引起, 所述髓鞘是围绕神经细胞的保护性覆盖。当该神经覆盖受损时, 神经信号减缓或终止。由于脑或脊髓的任何部分中的神经皆可能受损, 故患有多发性硬化的患者可在身体的许多部分中具有症状。症状因每次发作的位置和严重程度可不同而有所变化。发作可持续数天、数周或数月。这些发作与减少的症状或无症状 (缓解) 相交替。

[0305] 与 MS 相关的肌肉症状包括平衡丧失; 肌肉痉挛; 任何区域的麻木、麻刺或异常感觉; 移动臂或腿的问题; 步行问题; 协调和进行小型运动的问题; 一个或多个臂或腿的震颤; 以及一个或多个臂或腿的无力。

[0306] 基底神经节病症

[0307] 在具体实施方案中, 本发明提供治疗基底神经节病症的方法。基底神经节病症是指当脑中被称为基底神经节的核群无法适当地抑制不需要的运动、或无法适当地引发向上运动神经元回路以引发运动功能时, 所发生的物理功能障碍群 (Leisman 和 Mello, Rev. Neurosci. 2013, 24, 9-25)。

[0308] 基底神经节所增加的输出抑制丘脑皮质投射神经元。这些神经元的适当活化或失活是适当运动不可缺少的组分。若有时导致过多基底神经节输出, 则丘脑皮质投射神经元变得更受抑制, 且无法引发有意运动。这些病症称为运动不足症。然而, 导致基底神经节的输出异常低的病症, 相对并不引起抑制丘脑皮质投射神经元。这种情况导致无法阻抑不需要的运动。这些病症称为多动症 (Wichmann 和 DeLong, Curr. Opin. Neurobiol 1996, 6, 751-758)。

[0309] 运动减退

[0310] 在具体实施方案中, 本发明提供治疗运动减退的方法。运动减退是指身体运动减少, 其可能与基底神经节疾病 (例如帕金森氏病)、精神健康障碍以及由其他疾病种类中的疾病所致的长时间不活动相关。

[0311] 更通常而言, 运动减退描述了一系列病症, 包括: (i) 失动症, 其是指因难以选择或活化中枢神经系统中的运动程序, 而无法引发运动。失动症是直接运动途径中多巴胺能细胞活性严重降低的结果, 且常见于帕金森氏病的重度病例中; (ii) 运动迟缓, 其特征不在于运动缓慢且与帕金森氏病和其他基底神经节病症相关。运动迟缓描述了运动执行缓慢, 而非引发缓慢 (失动症)。其是帕金森氏病的 3 种关键症状 (运动迟缓、震颤及僵硬) 中的一种。运动迟缓也是在患有帕金森氏症的那些患者中通常称为“面无表情” (毫无表情) 的诱因; (iii) 呆滞, 其特征不在于无法在任何期望的方向上移动肌肉; 和 (iv) 僵硬, 其特征不在于肌肉张力增加, 从而抵抗外部施加的关节运动; 以及 (v) 姿势不稳, 其丧失维持直立姿势的能力。

[0312] 运动障碍

[0313] 在具体实施方案中,本发明提供治疗运动障碍的方法。运动障碍是由副作用组成的运动障碍,其包括减少的随意运动和存在类似于抽搐或舞蹈症的无意运动。

[0314] 运动障碍可以是来自手不受控运动的轻微震颤的任何事项,所述不受控运动最常见于上身但也可见于下肢。失协调也可发生在内部,尤其具有呼吸肌的内部,且其通常无法识别。运动障碍是若干医学病症的症状,所述症状以基本病因为区别,且通常对应于以下三种类型中的一种:急性运动障碍、慢性(或迟缓)运动障碍以及非运动性运动障碍。

[0315] 更具体地,运动障碍可包括以下中的一种或多种:阵发性运动障碍,例如原发性和继发性阵发性运动障碍;阵发性运动诱发性运动障碍(PKD);阵发性非运动诱发性运动障碍(PNKD);阵发性运动诱发性(用力诱发性)运动障碍(PED);以及阵发性睡眠诱发性运动障碍(PHD)。

[0316] 创伤相关病症

[0317] 在特定实施方案中,本发明提供治疗创伤相关病症的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本发明化合物或药物组合物。

[0318] 在特定实施方案中,创伤相关病症包括脑创伤;头部创伤(闭合性和穿透性);头部损伤;肿瘤,尤其影响丘脑的大脑肿瘤或颞叶头部损伤;脑血管病症(影响脑血管的疾病),例如卒中、缺血、低氧以及病毒感染(例如,脑炎);兴奋性中毒;以及癫痫。

[0319] 在本发明范围内适于神经保护的病况包括:卒中;创伤性脑损伤(TB);痴呆;阿尔茨海默病;帕金森氏病;亨廷顿氏病;大脑性麻痹;小儿麻痹后遗症;格林-巴利综合征和多发性硬化;以及其他发育综合征、遗传病况以及影响认知功能的进行性CNS疾病,例如自闭症谱系障碍、胎儿酒精谱系障碍(FASD)、鲁-泰二氏综合征、唐氏综合、以及其他形式的智力迟钝。

[0320] 疼痛病症

[0321] 在特定实施方案中,本发明提供治疗疼痛的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗疼痛的效用。

[0322] 在具体实施方案中,疼痛病症包含以下中的一种或多种:牙痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛、围术期疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、创伤后疼痛、三叉神经痛、重度偏头痛、顽固性疼痛、神经性疼痛、创伤后疼痛、癌症疼痛、非癌症疼痛。疼痛也涵盖与心理因素相关的疼痛病症、与一般医学病况相关的疼痛病症、以及与心理因素和一般医学病况二者相关的疼痛病症。

[0323] 认知障碍

[0324] 在本发明的具体实施方案中,神经性病症为认知障碍。因此,本发明提供治疗认知障碍的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗认知障碍的效用(例如,第US 7,829,713号美国专利;第US8,338,405号美国专利)。

[0325] 认知障碍可严重损害社交和职业功能,对受影响个体的自主性和生活质量造成不利影响。估计4至5百万美国人(所有年龄的约2%和65岁以上人群的15%)具有一定形式和程度的认知损害(Abrams等人,Merck Manual of Geriatrics,1995,Whitehouse Station (NJ),Medical Services),Medical Services)。

[0326] 认知障碍反映认知方面的问题,所述认知即获取、保留及利用知识的一般过程。因此,认知障碍可涵盖诸如集中力、感知、注意力、信息处理、学习、记忆或语言等功能的损害。认知障碍也可涵盖精神性运动学习能力的损害,所述能力包括物理技能,例如运动和协调;精细运动技能,例如使用精密仪器或工具;以及大肌肉运动技能,例如舞蹈、音乐或运动能力。

[0327] 认知障碍也涵盖执行功能的损害,所述功能包括计划及执行目标导向行为的基础能力。此类能力包括灵活性,即快速切换至合适心智模式的能力;基于图案识别的预见及预测;推理和解决问题;制定决策;工作记忆,即实时掌握和操纵内源及外源性信息的能力;情感自我调控,包括识别和管控情感以表现良好的能力;排序,例如将复杂动作解剖成可管控单元并将其按正确顺序优先排序的能力;以及自我抑制,即经受分心及内部冲动的能力。

[0328] 认知障碍也包括与(归因于)CNS病症相关的认知损害(缺陷或功能障碍)。一方面,认知损害可以是CNS病症的直接结果。例如,言语和语言的损害可直接源自卒中或损伤控制言语和语言的脑区的头部损伤,如失语症。

[0329] 另一方面,认知损害与复杂的CNS病症、病况或疾病相关。例如,认知损害可包括伴有自闭症或智力迟钝的执行控制缺陷;与精神分裂症或帕金森氏病相关的记忆缺陷;或源自多发性硬化的认知缺陷。在多发性硬化(MS)的情形下,例如约一半的MS患者将经历认知功能问题,例如思考减缓、集中力下降或记忆受损。此类问题通常发生在MS病程的后期,但在一些情形下若非处于疾病发作时,其可更早发生。

[0330] 认知损害可归因于许多非排他性分类的CNS病症,包含以下各项(以及如本文所述):

[0331] (1) 痴呆,例如与阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、皮克氏病、库贾氏病、AIDS痴呆及其他神经退行性疾病相关的那些;以及与涉及神经系统的进行性疾病相关的认知障碍,所述进行性疾病例如多发性硬化。

[0332] (2) 精神病学病症,其包含情感(情绪)病症,例如抑郁症和双相型障碍;精神病症,例如精神分裂症和妄想症;以及神经机能性病症和焦虑症,例如恐惧症、恐慌症、强迫症、广泛性焦虑症;进食障碍;以及创伤后应激障碍。

[0333] (3) 发育综合征、遗传病以及影响认知功能的进行性CNS疾病,例如自闭症谱系障碍;胎儿酒精谱系障碍(FASD);鲁-泰二氏综合征;唐氏综合征和其他形式的智力迟钝;以及多发性硬化。

[0334] (4) 创伤依赖性认知功能丧失,即源自脑创伤的记忆、语言或运动技能损害;头部创伤(闭合性和穿透性);头部损伤;肿瘤,尤其影响丘脑或颞叶的大脑肿瘤;脑血管病症(影响脑血管的疾病),例如卒中、缺血、低氧以及病毒感染(例如,脑炎);兴奋性中毒;以及癫痫。此类创伤依赖性丧失也涵盖源自诸如以下的外在因素的认知损害:使用酒精、长期使用药物和神经毒素(例如铅、汞、一氧化碳以及某些杀虫剂)(例如,Duncan等人,Drug Discover. Ther. 2012, 6, 112-122)。

[0335] (5) 年龄相关的认知缺陷,包括年龄相关性记忆障碍(AAMI;在本文中也称为年龄有关的记忆障碍(AMI))和影响认知下降早期患者的缺陷,如轻度认知障碍(MCI);和

[0336] (6) 学习、语言或阅读能力丧失,例如知觉障碍、失读症以及注意力缺失病症。

[0337] 因此,本发明提供治疗与CNS病症相关的认知损害的方法,所述CNS病症选自以下

的一种或多种：痴呆，包括与神经退行性疾病相关的那些病症；神经病学病症；发育综合征、遗传病况以及进行性CNS疾病和遗传病况；创伤依赖性认知功能丧失、年龄相关的认知缺陷；以及学习、语言或阅读病症。

[0338] 痴呆

[0339] 在特定实施方案中，本发明提供治疗与痴呆相关的认知缺陷的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0340] 痴呆是特征在于学习和认知缺陷的神经退行性疾病，且通常伴有行为症状、心理症状以及运动症状。更具体地，痴呆症状可包括许多心智功能区域困难，包括感情型行为或人格、语言、记忆、感知和思考以及判断。

[0341] 痴呆包括但不限于以下：由阿尔茨海默病（具有早期或晚期发作）所致的痴呆、由帕金森氏病所致的痴呆、由皮克氏病所致的痴呆、由库贾氏病所致的痴呆、由HIV疾病所致的痴呆、由头部创伤所致的痴呆；由血管性疾病所致的痴呆（“血管性痴呆”）、路易体痴呆、额颞叶痴呆、皮克氏病以及皮质基底核退化。

[0342] 在一实施方案中，痴呆归因于阿尔茨海默病。因此，本发明提供治疗由阿尔茨海默病所致的痴呆的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在文献中已知PDE4抑制剂治疗阿尔茨海默病的效用。因此，本发明提供治疗由阿尔茨海默病所致的痴呆的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0343] 在另一实施方案中，痴呆归因于帕金森氏病。因此，本发明提供治疗由帕金森氏病所致的痴呆的方法，其包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。据报道，痴呆发生在大约20%-60%的患有帕金森氏病的个体中，且更可能存在于老年个体或患有更严重或晚期疾病的个体中。与帕金森氏病相关的痴呆的特征在于，认知和肌肉运动减缓；执行功能问题，例如计划任务、组织项目、或以适当序列实施目标；以及记忆检索损害。患有帕金森氏病的个体的认知表现下降通常因抑郁症而加重。在文献中已知PDE4抑制剂治疗帕金森氏病的效用。

[0344] 据报道，痴呆发生在大约20%-60%的患有帕金森氏病的个体中，且更可能存在于老年个体或患有更严重或晚期疾病的个体中。与帕金森氏病相关的痴呆的特征在于认知和肌肉运动减缓、执行功能障碍及记忆检索损害。患有帕金森氏病的个体的认知效能下降通常因抑郁症而加重。参见Davie, Br. Med. Bull. 2008, 86, 109-127。帕金森氏病的运动症状起因于黑质中产生多巴胺的细胞的死亡，所述黑质为中脑区域；此细胞死亡的原因未知。在该疾病病程的早期，最明显的症状与运动相关。将四种运动症状视为PD的主要症状：摇晃（颤抖）、僵硬、运动缓慢以及姿势不稳，即步行和步态困难（例如，Jankovic, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2008, 79, 368-376）。随后，可产生认知和行为问题，且痴呆通常发生在疾病晚期。其他症状包括感觉、睡眠以及感情问题。PD在老人中更为常见，且大多数病例发生在50岁之后。

[0345] 另一方面，认知损害与复杂的CNS综合征、病况或疾病相关。例如，认知损害可包括伴有自闭症或智力迟钝的执行控制缺陷；与精神分裂症或帕金森氏病相关的记忆缺陷；或起因于多发性硬化的认知缺陷。在多发性硬化（MS）的情形下，例如约一半的MS患者将经历认知功能问题，例如思考减缓、集中力下降或记忆受损。此类问题通常发生在MS病程的后

期,但在一些情形下若非处于疾病发作时,其可更早发生。

[0346] 一方面,认知损害可以是CNS病症的直接结果。例如,言语和语言的损害可直接源自卒中或损伤控制言语和语言的脑区的头部损伤,如失语症。

[0347] 精神病学病症

[0348] 在特定实施方案中,本发明提供治疗与神经病学病症相关的认知缺陷的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。神经病学病症包含情感障碍(情绪障碍),例如抑郁症和双相型障碍;精神病症,例如精神分裂症和妄想症;以及神经机能性病症及焦虑症,例如恐惧症、恐慌症、强迫症、广泛性焦虑症、进食障碍及创伤后应激障碍。

[0349] 发育综合征、遗传病以及进行性疾病

[0350] 在特定实施方案中,本发明提供治疗与发育综合征、遗传病或进行性疾病相关的认知缺陷的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在特定方面,认知缺陷与以下疾病相关:自闭症谱系障碍;胎儿酒精谱系障碍(FASD);鲁-泰二氏综合征;唐氏综合征和其他形式的智力迟钝;以及多发性硬化。

[0351] 创伤相关病症

[0352] 在特定实施方案中,本发明提供治疗与创伤相关的认知缺陷的方法。此类创伤依赖性认知功能丧失包括但不限于由脑血管疾病所致的那些,包括卒中和缺血;脑创伤,包括硬膜下血肿和脑肿瘤;创伤性脑损伤(TBI)和头部损伤。

[0353] 此类创伤依赖性丧失也涵盖源自诸如以下的外在因素的认知损害:使用酒精、长期使用药物和神经毒素,例如铅、汞、一氧化碳以及某些杀虫剂。

[0354] 卒中

[0355] 在一些实施方案中,本发明的化学实体和组合物可用于治疗卒中,且在更特定实施方案中,治疗卒中后康复期间的运动或认知损害。卒中护理是包括立即(急性)治疗和后续康复治疗的时间连续体。

[0356] 急性治疗直接靶向初始损伤,例如由缺血性或出血性卒中所触发的损伤;其通常涉及使用溶解凝块和复原血流的药剂来减少组织损伤并稳定患者。急性治疗的功效通常受限于自卒中发作延伸仅几小时的短时间窗口。

[0357] 康复变成患者在医学上稳定后的治疗焦点。康复(也称为“卒中康复”或“卒中后康复”)是针对在初始卒中损伤后存留的认知及运动缺陷,目标在于尽可能地复原及恢复神经功能以补偿永久性组织丧失。(例如,1995Clinical Guideline by the Department of Health and Human Services on Post-Stroke Rehabilitation)。

[0358] 卒中康复通常是由一队医学专家协调的综合性程序。该队的物理治疗师例如可致力于维持并复原受影响肢体的运动范围和强度,从而使步行活动性最大化,改善手工灵活性并使其他运动和感觉运动功能康复。心理健康专业人士可参与治疗认知技能丧失。康复服务可在多种环境下进行,例如康复医院、长期护理设施、门诊或在家。

[0359] 受卒中影响(且可在康复期间靶向)的神经功能包括认知和运动功能损害。认知功能损害例如可表现为言语理解或书写的缺陷(失语症);理解恰当的话语但难以清楚地将其讲出(发音困难);以及其他认知功能缺陷,例如注意力、推理、计划、执行以及学习和记忆。运动功能损害例如可表现为可影响整侧或仅臂或腿的身体一侧上的无力(轻偏瘫)或麻痹

(半身不遂);平衡或协调问题;大肌肉运动技能缺陷,例如步态及步行速度;精细运动技能或手工灵活性缺陷;以及上肢和下肢功能缺陷。

[0360] 因此,本发明提供PDE4抑制剂在治疗卒中方面的用途,其包括卒中后康复的方法。在某些实施方案中,本发明的化学实体可在卒中康复期间用于治疗源自神经功能受损的卒中缺陷(或“卒中后缺陷”)。在一些实施方案中,本发明提供卒中后康复的方法,其包括:(a)在个体自卒中恢复期间,向有需要的个体施用PDE4抑制剂;(b)在足以改善由所述卒中所致的神经功能受损的表现的条件下向个体提供训练;以及(c)重复步骤(a)和(b)一次或多次,由此相对于仅由训练所产生的改善,减少足以改善该表现的训练量。

[0361] 一方面,PDE4抑制剂是本发明的化学实体。在一些实施方案中,缺陷为运动缺陷。在其他实施方案中,缺陷为认知缺陷,尤其是记忆形成的缺陷,更具体的是长期记忆形成的缺陷。在其他实施方案中,缺陷可包括认知和运动缺陷。另一方面,训练包括一系列针对神经功能的任务。在特定方面,训练量的减少是训练期数的减少。

[0362] 在另一实施方案中,一个或多个训练步骤由离散间隔隔开。一方面,每天提供每一训练步骤。在其他方面,一个或多个训练步骤之间的间隔可小于一天或大于一天,例如每周一次、每周两次、每周三次或更久。

[0363] 在另一实施方案中,将所述施用步骤(a)与所述训练步骤(b)相结合。一方面,个体为人类。在另一方面,个体已经受神经元干细胞操纵。在其他方面,化合物在每一训练期前和期间施用。

[0364] 年龄相关性认知缺陷

[0365] AAMI

[0366] 在特定实施方案中,本发明提供治疗年龄相关性认知缺陷的方法。一方面,年龄相关性认知缺陷为年龄有关的记忆障碍(AAMI)。因此,本发明提供治疗年龄相关性记忆障碍(AAMI)的方法,其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合。

[0367] AAMI是与正常衰老相关的众多认知能力(尤其是记忆能力)的下降。例如,AAMI个体表现出编码事件或事实的新记忆、以及工作记忆的能力下降(Hedden和Gabrieli, Nat.Rev.Neurosci.2004,5,87-96)。此外,在与大脑额叶功能相关的执行功能测试中,AAMI个体当与年龄匹配的对照相比时似乎受到损害。这些和其他研究表明大脑额叶功能障碍在老年人记忆丧失方面的重要作用。更通常地,比较衰老对情景记忆、语意记忆、短期记忆以及启动(priming)的作用的研究发现情景记忆在正常衰老中尤其受损;但一些类型的短期记忆也可受损(Nilsson,Acta Neurol.Scand.Suppl.2003,179,7-13)。

[0368] 通常,AAMI诊断鉴定患有主观和客观证实的记忆丧失、但认知下降尚未受损至足以保证诊断出痴呆的个人。根据NIH工作组确立的标准(Crook等人, Devel.Neuropsychol.1986,2,261-276),在50岁或以上的人中,AAMI的诊断包括以下各项:

[0369] (i)存在主观记忆下降,例如,记忆丧失的控诉在此类日常问题中反映为难以记住向该个体介绍的个体姓名,误放物体,难以记住欲购买物品的列表或欲实施任务的列表;

[0370] (ii)记忆丧失的客观证据(例如,在良好标准化的记忆测试中,评分比年轻人的平均值低至少一个标准偏差);

[0371] (iii)在韦氏成人智力量表的词汇子测试中足够智力功能的证据(例如,原始评分

为至少32) ;和

[0372] (iv) 不存在痴呆 (或其他影响记忆的疾病, 例如卒中), 例如基于总体衰退量表来评估痴呆, 患有AAMI的个体具有极轻度的认知下降 (2级) (Reisberg等人, Am.J.Psych.1982,139,1136-1139)。

[0373] 已显示, 患有AAMI的个体出现痴呆的风险是不满足AAMI标准的个体的3倍 (Goldman和Morris, Alzheimer Dis.Assoc.Disord.2002,15:72-79)。

[0374] MCI

[0375] 在特定实施方案中, 本发明提供治疗轻度认知损害 (MCI) 的方法, 其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0376] MCI可在个体的记忆下降至对该年龄群体视为正常水平以下时被诊断出。换言之, MCI是其中个人面对记忆问题比其年龄的普通人更频繁的病况。然而, 这些症状并不妨碍其实施正常活动, 且并不如阿尔茨海默病的症状严重。症状通常包括误放物件、忘记事件或约定、以及难以想起想说的话。

[0377] 根据最新研究, MCI被称为在正常衰老的认知改变与阿尔茨海默病 (AD) 的认知改变之间的过渡状态。许多经历轻度认知损害的人具有出现阿尔茨海默病的高风险。实际上, 研究表明: 约12%的65岁或以上经诊断患有MCI的人在一年内出现阿尔茨海默病; 且约40%在三年内出现阿尔茨海默病。这是远高于一般人群的比例, 其中每年仅约1%的65岁或以上的人出现阿尔茨海默病。

[0378] 因此, 患有MCI的人被认为具有出现阿尔茨海默病的更高风险。然而, 这些症状并不妨碍其实施正常活动, 且并不如阿尔茨海默病的症状严重。症状通常包括误放物件、忘记事件或约定, 且难以想起想说的话 (例如, Arnáiz 和 Almkvist, Acta Neurol.Scand.Suppl.2003,179,34-41)。然而, 一些患有MCI的患者从未发展成AD。

[0379] 学习和相关能力丧失

[0380] 在特定实施方案中, 本发明提供治疗学习、语言或阅读能力丧失的方法, 其包括向需要此类治疗的动物施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0381] 神经保护

[0382] 在特定实施方案中, 本发明提供神经保护的方法, 其包括向有需要的动物施用有效量的本发明的化学实体或组合物。

[0383] 与神经可塑性一样, 神经保护反映内源神经生物学过程, 所述过程为神经系统保护的主体。更具体地, 神经保护是指停止或减缓神经元丧失的能力, 由此预防或减缓疾病进展和二次损伤。在具体方面, 神经保护靶向起因于氧化应激和兴奋性中毒的神经元损伤, 氧化应激和兴奋性中毒二者皆与CNS病症高度相关, 但症状或损伤不同。

[0384] 在文献中已知PDE4抑制剂治疗神经元损伤的效用。除神经退化性疾病外, 神经元损伤也可起因于创伤的其他来源, 例如脑血管疾病, 包括卒中和缺血; 脑创伤, 包括硬膜下血肿和脑肿瘤; 以及头部损伤。

[0385] 加强认知及运动训练

[0386] 在某些实施方案中, 使用本文的化合物或组合物作为增强认知或运动训练 (统称为“训练”) 效率的方法中的加强剂。此类增强方法统称为“加强训练”, 其包括“加强认知训练”或“加强运动训练”。

[0387] 训练通常需要多期来获得所期望的益处,例如康复卒中后的运动缺陷或语言缺陷。这可能是成本高且耗时的,从而阻止个体顺从以及实现随时间持续的现实世界益处。此类训练方案的效率可通过训练方案结合施用某些药剂(已知作为加强剂)来改善(例如,U.S.7,868,015;U.S.7,947,731;US 2008-0188525)。加强训练包括具体脑功能的特定训练方案,诸如潜在陈述性记忆、精细运动技能的表现、移行、语言获取、执行功能等;以及增强CREB途径的药物的一般施用。该训练方案(认知或运动训练)诱导特定脑区的神经元活性,并且产生特定脑(认知或运动)功能改善的表现。换言之,使用加强剂通过较少重复来实现认知训练效果,所述较少重复即较少训练期。

[0388] 在一些实施方案中,本发明提供治疗认知障碍的方法,更具体地,改善与动物的中枢神经系统(CNS)病症或病况相关的认知缺陷的方法,其包括使用增强CREB途径功能的加强剂结合认知训练来治疗动物,其中该增强剂是本发明的化合物或组合物。例如已显示,本发明的典型化合物在基于细胞的分析中使CREB活化。

[0389] 一方面,该方法包括:(a)在足以使动物的与认知缺陷相关的认知功能损害的表现得到改善的条件下,向需要治疗所述认知缺陷的个体提供认知训练;(b)在结合该认知训练的情况下,向动物施用本发明的化合物或组合物;(c)重复步骤(a)和(b)一次或多次;以及(d)相对于仅由认知训练所产生的表现改善,减少足以产生相同的表现改善的训练期数。

[0390] 另一方面,该方法包括:(a)在足以使动物的与认知缺陷相关的认知功能损害的表现得到改善的条件下,向需要治疗所述认知缺陷的个体提供认知训练;(b)在结合该认知训练的情况下,向动物施用本发明的化合物或组合物;(c)重复步骤(a)和(b)一次或多次;以及(d)相对于仅由认知训练所产生的该功能的表现改善,产生该功能的表现的长期改善。

[0391] 一方面,本发明的化合物或组合物可作为加强剂与意在调节脑认知功能的任何心理治疗方法结合地使用,由此通过减少获得益处所需的期数来增强此类疗法的功效。

[0392] 另一方面,通过这些方法治疗的认知缺陷是或包括记忆障碍,且更具体地是长期记忆的缺损。长期记忆(LTM)通常包括两种主要的生物学性质。第一,形成长期记忆需要合成新蛋白质。第二,其涉及cAMP响应性转录,且通过cAMP响应元件结合蛋白(CREB)家族转录因子来介导。本发明的化合物可用作CREB加强剂,因此可用于增强动物的记忆形成,且更具体地增强转录依赖性记忆的形成。实际上,本发明的示例性化合物在基于细胞的分析中使CREB活化。

[0393] 在一些实施方案中,本发明提供治疗运动障碍的方法,且更具体地,改善与动物的中枢神经系统(CNS)病症或病况相关的运动缺陷的方法,其包括使用增强CREB途径功能的加强剂结合运动训练来治疗动物。本文所提供的方法向与需要此类治疗的动物的中枢神经系统(CNS)病症或病况相关的运动缺陷提供了持续改善,所述方法包括向该动物施用本发明的化合物或组合物;以及检测该持续改善。

[0394] 一方面,该方法包括:(a)在足以使动物的与运动缺陷相关的运动功能损害的表现得到改善的条件下,向需要治疗所述运动缺陷的个体提供运动训练;(b)在结合该运动训练的情况下,向动物施用本发明的化合物或组合物;(c)重复步骤(a)和(b)一次或多次;以及(d)相对于仅由运动训练所产生的表现改善,减少足以产生相同的表现改善的训练期数。

[0395] 另一方面,该方法包括:(a)在足以使动物的与运动缺陷相关的运动功能损害的表现得到改善的条件下,向需要治疗所述运动缺陷的个体提供运动训练;(b)在结合该运动训

练的情况下,向动物施用本发明的化合物或组合物;重复步骤(a)和(b)一次或多次;以及(d)相对于仅由认知训练所产生的该功能的表现改善,产生该功能的表现的长期改善。

[0396] 在其他实施方案中,本发明向原本健康动物(尤其人类或其他哺乳动物或脊椎动物)提供增强认知表现的特定方面的方法,其包括(a)向该动物施用本发明的加强剂;以及(b)在足以使动物的具体认知任务的表现得到改善的条件下,向该动物提供训练方案。在其他实施方案中,本发明提供增强认知或运动表现的方法,以及重复刺激诸如为特定神经元回路基础的神经元活动或神经元活动模式的方法。

[0397] 加强剂

[0398] 加强剂,其包含本文的化合物和组合物,能够增强CREB途径功能。相对于仅通过训练所观察到的改善,通过结合训练增强CREB途径功能,该加强训练可减少改善认知或运动功能的表现所需要的训练期数(例如,U.S.2007-0203154、U.S.2011-0160248、U.S.2010-0317648以及第8,222,243号美国专利)。

[0399] 加强剂可在一个或多个训练期的之前、期间或之后被施用。在具体实施方案中,加强剂是在每一训练期的之前和期间被施用。加强剂结合每一训练期的治疗也称为“加强治疗”。

[0400] 训练方案

[0401] 训练方案通常用于康复患有形式和程度的认知或运动功能障碍的个体。例如,训练方案通常用于卒中康复和年龄有关的记忆丧失康复。由于在个体认知(或运动)表现(能力或功能)的特定方面获得改善或增强前,通常需要多个训练期,故训练方案通常成本极高且耗时。加强训练方法更有效,因此性价比更高。

[0402] 例如,人类脑损伤通常引起运动和认知损害。尽管危重症医学和患者管理的进步已改善创伤性脑损伤(TBI)后的患者结果,但当前并无已知用于预防TBI后神经元细胞死亡和功能障碍的治疗。尽管多种治疗已证明在TBI临床前模型中具有神经保护作用,但大多数在人类中并未显示功效。

[0403] 一旦患者在TBI后稳定,标准护理指定大量运动或认知康复。在此康复期间,患者通常恢复所丧失的技能,最终产生经改善的功能结果。若医药治疗可发展至增强TBI后的运动或认知康复,并因此改善功能结果,那么其是有益的。

[0404] 认知和运动训练方案以及基本原理在本领域内是熟知的(例如,Allen等人, Parkinsons Dis.2012,1-15;Jaeggi等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2011,108,10081-10086;Chein等人,Psychon.Bull.Rev.2010,17,193-199;Klingberg,Trends Cogn.Sci.2010,14,317-324;Owen等人,Nature 2010,465,775-778;Tsao等人,J.Pain 2010,11,1120-1128;Lustig等人,Neuropsychol.Rev.2009,19,504-522;Park和Reuter-Lorenz,Ann.Rev.Psych.2009,60,173-196;Oujamaa等人,Ann.Phys.Rehabil.Med.2009,52,269-293;Frazzitta等人,Movement Disorders 2009,8,1139-1143;Jaeggi等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA2008,105,6829-6833;Volpe等人,Neurorehabil.Neural Repair 2008,22,305-310;Fischer等人,Top.Stroke Rehab.2007,14,1-12;Jonsson等人,Neurorehabil.Neural Repair 2007,21,191-194;Stewart等人,J.Neurol.Sci.2006,244,89-95;Krakauer,Curr.Opin.Neurol.2006,19,84-90;Belleville等人,Dement.Geriatr.Cogn.Disord.2006,22,486-499;Klingberg等人,

J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2005, 44, 177-186; Dean 等人, Arch. Phys. Med. Rehabil. 2000, 81, 409-417; Whittall 等人, Stroke 2000, 31, 2390-2395; Hummelsheim 和 Eickhof, Scand. J. Rehabil. Med. 1999, 31, 250-256; Merzenich 等人, Science 1996, 271, 77-81; Merzenich 等人, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1996, 61, 1-8; Rider 和 Abdulahad, Percept. Mot. Skills 1991, 73, 219-224; Wek 和 Husak, Percept. Mot. Skills, 1989, 68, 107-113;

[0405] 认知训练方案针对多个认知维度,包括记忆、集中力和注意力、感知、学习、计划、排序以及判断。运动训练方案可针对多个运动结构域,例如卒中或头部损伤后臂或腿功能的康复。可向个体提供一个或多个作为训练计划基础的方案(或模块)。

[0406] 在一些实施方案中,可使用该方案来治疗或康复患病个体的认知或运动损害。此类方案可具有复原性或补救性,意在重新确立先前技能和功能,或其可致力于延迟或减缓由神经疾病所致的认知或运动下降。其他方案可具有补偿性,通过增强相关和不相关的脑结构域的功能以提供适用于认知或运动缺陷的手段。在其他实施方案中,可使用该方案来改善原本健康的个体的具体技能或认知或运动功能。例如,认知训练计划可包括致力于延迟或预防通常伴随衰老的认知下降的模块;此处,该计划经设计以维持或改善认知健康。

[0407] 通常,训练方案(或模块)包括一组可具有过程特异性或基于技能的不同锻炼:过程特异性训练致力于改善诸如注意力、记忆、语言、执行功能或运动功能的具体结构域。此处,训练的目标是获得自所训练的活动转移至未经训练的活动的一般改善,所述未经训练的活动与与相同的认知或运动功能或结构域相关。例如,可使用听觉认知训练方案来治疗听觉注意力受损的学生。在训练结束时,该学生应显示听觉注意力的广泛性改善,表现为增加了注意且专注于课堂所呈现的言语信息的能力,因此记得写下并完成家庭任务。类似地,认知训练方案可针对自闭症个体中受损的执行功能,所述执行功能受损妨碍该个体实施指令来完成诸如做饭、清洁房间或在早上为上学作准备的活动。认知训练使得个体集中其注意力和集中力,因此完成此类活动所需的任务排序。

[0408] 基于技能的训练旨在改善具体活性或能力的表现。此处,训练的目标是获得技能或能力的一般改善。例如,训练方案可致力于学习新语言、演奏乐器、改善记忆、或学习精细运动技能。此类方案内的不同锻炼将致力于作为技能基础的核心组分。用于增加记忆的模块例如可包括针对识别和利用事实、以及获取并领会明确知识规则的任务。

[0409] 一些康复计划可依赖于靶向孤立的认知功能或同时靶向多个功能的单一策略(例如计算机辅助的认知训练)。例如,CogState测试方法包括多个计算机化认知任务的可定制的范围,所述任务能够测量作为注意力、记忆、执行功能以及语言和社交情感认知基础的认知结构域的基线及变化(例如,Yoshida 等人,PloS ONE, 2011, 6, e20469; Frederickson 等人, Neuroepidemiology 2010, 34, 65-75)。其他康复计划可使用整合或跨学科的方式。认知和运动训练计划可涉及计算机游戏、手持式游戏器件、交互式锻炼,且可采用反馈和合适的模型。

[0410] 神经康复和神经恢复

[0411] 在其他实施方案中,本发明还涉及本发明的化合物和组合物在神经恢复和神经康复(即对恢复神经系统的认知和运动损害极为重要的内源性神经生物学过程)中的作用(例如,Harkema 等人, Arch. Phys. Med. Rehabil. 2012, 93, 1588-1597; Muresanu 等人,

J. Cell. Mol. Med. 2012, 16, 2861-2871)。

[0412] 神经康复或神经恢复通常是指致力于帮助个人自神经性病症中恢复、或帮助个体过上更正常、积极且独立的生活的集合过程。例如，个人的生活质量可极大地受大脑或脊髓损伤或影响活动性、认知功能或已受神经系统变化影响的其他物理或心理过程的医学病况的影响。神经康复的目标是通过众多疗法抵抗那些变化并改善生活品质。

[0413] 在本发明范围内经神经康复和神经恢复治疗的病况包括：卒中；创伤性脑损伤(TB)；痴呆；阿尔茨海默病；帕金森氏病；亨廷顿氏病；大脑性麻痹；小儿麻痹后综合征；格林-巴利综合征和多发性硬化；以及其他发育综合征、遗传病况和影响认知功能的进行性CNS疾病，例如自闭症谱系障碍、胎儿酒精谱系障碍(FASD)、鲁-泰二氏综合征、唐氏综合征以及其他形式的智力迟钝。

[0414] 通过致力于个人康健的所有方面，神经康复或神经恢复提供从心理到职业的一系列疗法，教导或再训练患者的活动性技能、沟通过程以及个人日常生活的其他方面。神经康复或神经恢复也提供对个人恢复的营养、心理以及创造性部分的关注。

[0415] 在一实施方案中，本发明提供自认知损害加强神经康复或神经恢复的方法，其包括：(a) 在足以使动物的与认知缺陷相关的认知功能损害的表现得到改善的条件下，向需要治疗所述认知缺陷的个体提供认知训练；(b) 在结合该认知训练的情况下，向动物施用本发明的化合物或组合物；(c) 重复步骤(a)和(b)一次或多次；以及(d) 相对于仅通过认知训练产生的该功能的表现改善，产生该功能的表现的长期改善。

[0416] 在另一实施方案中，本发明提供自运动损害加强神经康复或神经恢复的方法，其包括：(a) 在足以使动物的与认知缺陷相关的认知功能损害的表现得到改善的条件下，向需要治疗所述认知缺陷的个体提供认知训练；(b) 在结合该认知训练的情况下，向动物施用本发明的化合物或组合物；(c) 重复步骤(a)和(b)一次或多次；以及(d) 相对于仅由运动训练产生的表现改善，减少足以产生相同的表现改善的训练期数。

[0417] 非人类动物训练方案

[0418] 除应用于人类外，本发明的化合物和组合物具有用于非人类动物的额外用途，即增强(加强)针对多种认知和运动功能的训练方案的效率。

[0419] 其中非人类动物将受益的条件包括出于特定目的增强(加强)的训练程序(例如猎犬、导盲犬、警犬等或用于电影工业的动物)。

[0420] 增强的训练方案也可有益于已暴露于应激或创伤性条件且需要训练来治疗所得的认知损害的动物。此类需要可产生于例如在该动物已经捕获或运输、经历新圈养条件(如住所或所有者的改变)之后，或在已出现类似病症且沮丧或具有攻击性或表现出刻板的行为、强迫性行为或焦虑之后。经历应激的动物也将包括用于比赛(例如犬、马、骆驼)或其他运动的动物、表演动物(例如马戏团动物和出现在舞台、电视或电影中的动物)以及表演花式骑术和其他高度纪律性惯例的马。

[0421] 本发明的化合物也可增强非人类动物在物理损伤后康复方案的效率，例如截肢。例如，施用本发明的加强剂与训练方案的结合可通过减少实现运动功能改善所需的训练期数来增加康复计划的效率。

[0422] 在具体实施方案中，本发明的化合物和组合物用于训练服务型动物的方法。通过结合本发明的加强剂与训练方案，将增强服务于公共和私人部门二者的非人类动物的训练

效率。服务动物通常为犬类。然而,也可训练其他非人类动物来实施服务,例如援助盲人或残疾人。例如,可训练迷你马来引导盲人、推轮椅或为帕金森氏症患者提供支持。作为另一实例,可训练卷尾猴来辅助残疾人实施手工任务,例如抓握物件、操作旋钮及开关、翻动书页。

[0423] 在特定实施方案中,使用本发明的化合物和组合物的加强训练可用于减少教导动物技能所需的训练期数,所述动物技能可用于公共服务,例如执法。在犬类中,例如,此类技能包括但不限于以下:(i) 维护公共秩序,例如追踪、捕捉或扣押嫌疑犯;(ii) 搜救,例如定位嫌疑犯、丢失的人或物品;以及(iii) 违禁品检测,例如检测诸如药物、麻醉剂、爆炸物、武器以及甚至人体遗骸的非法物质。因此,此类方法可适用于警犬、炸弹嗅探犬、药物嗅探犬、搜救犬等。

[0424] 在其他实施方案中,加强训练(使用本发明的化合物和组合物)可用于减少教导动物技能所需的训练期数,所述技能可用于私人部门,例如安全和医疗护理。在犬类中,例如,此类技能可包括但不限于以下:(i) 私人安全,例如保卫财产或保护个体;(ii) 残障援助,例如为视觉受损者提供眼睛,为听力受损者提供耳朵,为身体残疾者提供臂和腿;(iii) 健康护理,例如检测癌症或提醒护理者某个体的癫痫发作;(iv) 精神病援助,例如使恐惧个人在应激触发的条件下镇定,或提醒自闭症者以转移在诸如拍手的重复运动方面的注意力;以及(v) 害虫控制,例如鉴定臭虫或白蚁的侵扰源。

[0425] 在一些实施方案中,训练方案可针对单一技能或任务,例如检测单一药物。在其他实施方案中,训练方案可针对一组复杂技能,例如作为搜救基础的技能。因此,对于一组复杂技能,训练将包括多于一种的任务。

[0426] 另一方面,当训练是与足够广泛的任务一起实施时,可期望广泛地“康复”效果,以使得广泛地改善一个或多个认知结构域的功能。这使得不特定属于该训练方案一部分的动物相关任务(涉及相同的认知结构域)的表现得到改善。

[0427] 因此,本发明提供减少教导动物一种或多种技能所需时间的方法,其中该减少包括:a) 向动物施用本发明的加强剂;b) 在改善动物的一个或多个任务的表现的条件下,向所述动物提供训练方案,其中所述训练方案包括多个训练期;以及c) 相对于仅通过该训练方案产生该表现改善所需的训练期数,减少改善所述一个或多个任务的表现所需的训练期数。

[0428] 可在改善单一任务;一组复杂任务;或广泛的任务的表现的条件下向动物提供训练方案,使得广泛地改善一个或多个认知结构域的功能。该任务可与涉及公共服务(例如公共秩序维护、搜救及违禁品检测)的技能相关。该任务也可与涉及私人服务的技能相关,所述私人服务例如私人安全、残障援助、健康护理、精神病援助以及害虫控制。

[0429] 周围性病症

[0430] PDE4酶位于多种周围组织中。例如,一种或多种PDE4D亚型在大多数所测试的组织中表达,包括皮质、海马、小脑、心脏、肝脏、肾脏、肺以及睾丸(Richter等人,Biochem.J., 2005, 388, 803-811)。PDE4D亚型的定位和调控被认为允许严格和局部调控cAMP水平,由此可能限制信号在特定亚细胞隔室中的传播。

[0431] 因此,在一实施方案中,本发明提供治疗与PDE4相关的周围性病症的方法,其包括向有需要的动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0432] 周围性病症可包括但不限于:PDE4相关病症,例如炎性肠病(Banner和Trevethick,2004,Trends Pharmacol.Sci.25,430-436);类风湿性关节炎(Kobayashi等人,2007,Mediators Inflamm.2007,58901);慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、过敏性鼻炎、肺动脉高血压(DeFranceschi等人,2008,FASEB J.,22,1849-1860);肾病(Conti等人,2003,J.Biol.Chem.,278,5493);过敏性皮肤病和银屑病(Baumer等人,2007,Inflamm.Allergy Drug Targets,6,17-26)。

实施例

[0433] 通过以下非限制性实施例将进一步解释本发明。这些实施例应理解成仅为示例性的,在本文中不应将其解释为限制本发明的范围,且由随附的权利要求来限定。

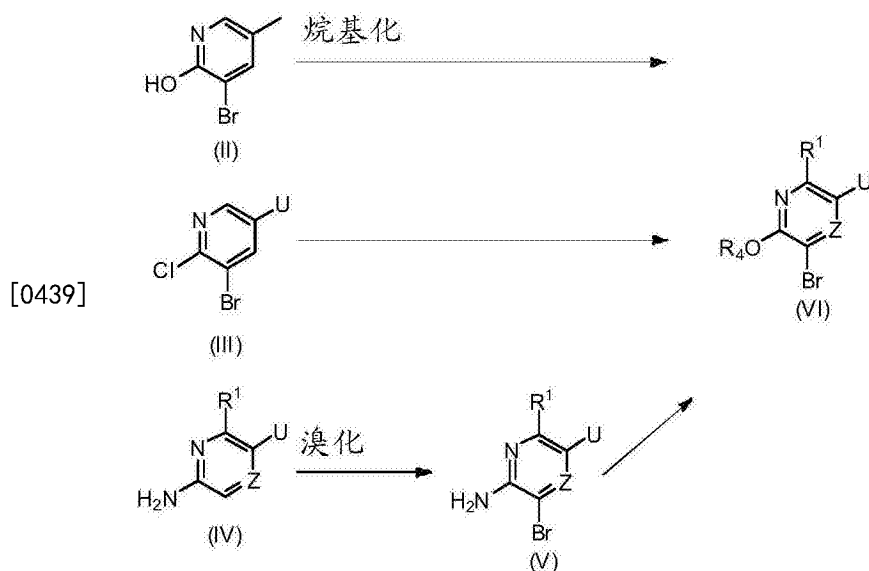
[0434] 制备实施例

[0435] 可用于本发明的方法中的示例性化合物,将通过参考下文用于其一般制备和下文特定实施例的例示合成方案来说明。

[0436] 合成方案

[0437] 本领域技术人员将意识到,为获得本文的众多化合物,可合适地选择起始材料,从而通过反应方案(根据需要使用或不使用保护)携带最终所期望的取代基,以产生所期望的产物。或者,在最终所期望的取代基位置,可能必须或期望采用合适的基团,所述合适的基团可通过反应方案来携带,并且根据需要由期望的取代基取代。除非另有说明,否则变量为如上文参考式(I)所定义的。反应可在-78℃与溶剂的回流温度之间进行。可采用传统加热或微波加热来加热反应物。也可在密封压力容器中,在溶剂的正常回流温度以上来进行反应。

[0438] 方案A



[0440] 根据方案A,在非质子溶剂(例如ACN,碱(例如Na₂CO₃、NaH等,优选Na₂CO₃)中,在室温至溶剂回流温度的温度(优选室温)下,使用2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸或2-氟磺酰基二氟乙酸盐的甲硅烷基酯(优选2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸),对市售或以合成方式获得的3-溴-5-甲基吡啶-2-醇(II)进行二氟甲基化,以提供式(VI)的化合物,其中Z为CH且R₄为CHF₂(Chen等人,J.Flourine Chem.,1989,44,433-440)。

[0441] 根据方案A,市售或以合成方式获得的式(III)的化合物,其中U为-CH₃,制备式(VI)的化合物,其中Z为CH,U为-CH₃,R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基。在合适的溶剂(例如用于产生醇盐的醇)中,在室温至溶剂回流温度的温度下,使3-溴-2-氯-5-甲基吡啶与醇盐(诸如乙醇钠、甲醇钠等)反应4-48小时,提供式(VI)的溴吡啶基醚化合物。或者,在溶剂(例如DMA、1,4-二氧己环、THF等)中,在碱(例如NaH)的存在下,在室温至溶剂回流温度的温度下,可通过3-溴-2-氯-5-甲基吡啶与适当取代的伯醇或仲醇反应来制备式(VI)的化合物,其中R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基。

[0442] 根据方案A,市售或以合成方式获得的式(III)的化合物,其中U为-CO₂H或-CO₂C₁₋₃烷基,以两步骤来制备式(VI)的化合物,其中Z为CH,U为-CH₂OH,R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基。例如,在碱(例如NaH、Cs₂CO₃等)的存在下,在使用或不使用溶剂(例如DMA、1,4-二氧己环、THF等)的情况下,在室温至溶剂回流温度的温度下,采用传统或微波加热,使5-溴-6-氯烟酸与适当取代的醇反应30分钟至8小时,以提供式(VI)的化合物,其中R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基。在供替代的方法中,式(VI)的化合物,其中U为-CO₂C₁₋₃烷基,且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基,由式(III)的化合物制备,其中U为-CO₂H,其中酸经合适的活化剂活化,然后与合适的醇反应。例如,使5-溴-6-氯烟酸与氯化剂(例如草酰氯)在溶剂(例如DMF)中反应,以提供酰氯。与醇盐在合适的溶剂(例如用于产生醇盐的醇)中后续反应,提供式(VI)的化合物,其中U为-CO₂C₁₋₃烷基,且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基。在后续反应中,在溶剂(例如THF等)中,在0℃至室温的温度下,使用还原剂(例如NaBH₄、LiBH₄或其混合物)还原式(VI)的化合物,其中U为-CO₂C₁₋₃烷基,且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基,以提供式(VI)的化合物,其中U为-CH₂OH。

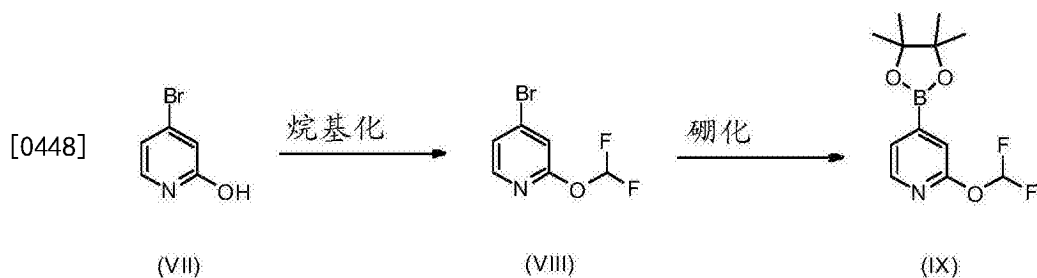
[0443] 根据方案A,由式(VI)的化合物,其中Z为CH,U为-CH₂OH,且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基,制备式(VI)的化合物,其中Z为CH,U为-CH₂Cl,且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基。例如,使(5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲醇与氯化剂(例如亚硫酸氯)在溶剂(例如DCM等)中,在0℃至室温的温度下反应,以提供3-溴-5-(氯甲基)-2-乙氧基吡啶。

[0444] 式(VI)的化合物,其中Z为CH,U为-CH(=O),且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基,例如5-溴-6-甲氧基烟醛,是采用本领域技术人员已知的溴化反应条件由6-甲氧基烟醛制备的。例如,使6-甲氧基烟醛与Br₂、NaOAc在溶剂(例如HOAc)中,在室温至90℃的温度下反应,以提供5-溴-6-甲氧基烟醛。

[0445] 根据方案A,在本领域技术人员已知的条件下溴化市售或以合成方式获得的5-甲基吡啶-2-胺(IV),其中R¹为H,U为CH₃,且Z为N,从而提供3-溴-5-甲基吡啶-2-胺,例如通过在合适的溶剂(例如DCM、1,4-二氧己环、THF、CHCl₃,优选DCM)中,在0℃至室温的温度下,与合适卤化剂(例如NBS、Br₂等)反应8-16小时。随后,使3-溴-5-甲基吡啶-2-胺(V)与氧化剂(例如但不限于亚硝酸叔丁酯),在无水酸源(例如1,4-二氧己环中的HCl)的存在下,在醇溶剂(例如MeOH、EtOH等)中,在0℃至60℃的温度下后续反应8-16小时,提供式(VI)的化合物,其中Z为N,U为-CH₃,且R⁴为-C₁₋₃烷基。

[0446] 根据方案A,通过先前所述的方法以两步骤(溴化和重氮化/醇加成)制备市售或以合成方式获得的6-氨基-2-甲基烟腈(IV),其中R¹为-CH₃,U为-CN,且Z为CH,以提供式(VI)的化合物,其中R¹为-CH₃,U为-CN,且Z为CH。

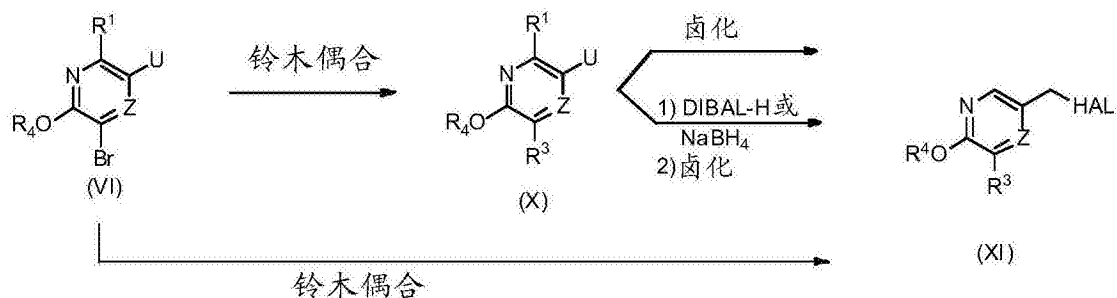
[0447] 方案B



[0449] 根据方案B,市售得到的4-溴-2-羟基吡啶(VII)以2步骤获得2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化代环戊硼烷-2-基)吡啶(IX)。在溶剂(例如ACN、THF、1,4-二氧己环或其混合物)中,在室温至溶剂回流温度的温度下,使用2-氯-2,2-二氟乙酸酯将4-溴-2-羟基吡啶(VII)烷基化6-12小时(也描述于W02010/056195中,2010年5月20日),提供4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(VIII)。使用本领域技术人员已知的方法制备硼酸酯,例如,自4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(VIII)通过与KOAc、K₃PO₄等,催化剂(例如Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄等),双(频哪醇合)二硼等,在溶剂(例如1,4-二氧己环、1-2-二甲氧基乙烷、DMF、DMSO等)中,在60℃至150℃的温度下反应6-24小时,从而制备2-二氟甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶(IX)。

[0450] 方案C

[0451]



[0452] 如方案C所示,在溶剂(例如ACN、甲苯、EtOH、H₂O或其混合物)中,在碱(例如NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃等)和钯催化剂(例如Pd(dppf)₂、Pd(PPh₃)₄等)的存在下,在80℃至120℃的温度下,采用传统加热法或微波加热法,使式(VI)的化合物,其中U为-CH₃、-CN、-CH₂OH、-CH(=O)或-NH₂,Z为CH或N;R¹为H或-CH₃,且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基;在本领域技术人员已知的铃木反应条件下,与市售或以合成方式获得的芳香族或杂芳族硼酸或酯,或与以合成方式获得的杂芳族硼酸酯(例如化合物(IX))反应,以提供式(X)的化合物。在本领域技术人员已知的标准烷基化条件下,在碱(例如但不限于NaH、K₂CO₃、Cs₂CO₃等)的存在下,在溶剂(例如DMF、DMSO、1,4-二氧己环等)中,在60℃至溶剂回流温度的温度下,用市售或以合成方式获得的具有合适离去基团(例如卤离子,如-Cl、-Br或-I,或磺酸酯,如甲磺酰基、对甲苯磺酰基等)的烷基处理式(X)的化合物(其中R³任选地经-OH取代的芳基或杂芳基)8-24小时,以提供式(X)的芳基或杂芳基O-烷基化合物。

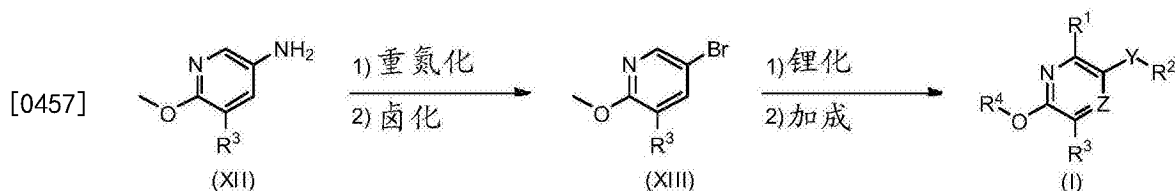
[0453] 在自由基卤化条件下,卤化式(X)的化合物,其中U为-CH₃或-CH₂OH,Z为CH或N;R¹为H或-CH₃,R₃为芳基或杂芳基,且R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基。例如,在溶剂(例如CCl₄)中,在60℃至溶剂回流温度的温度下,使式(X)的化合物,其中U为-CH₃,与NBS、自由基引发剂(例如AIBN或过氧化苯甲酰),反应4-24小时,提供式(XI)的化合物,其中HAL为-Br。在供替

代的方法中,采用先前所述的方法,使式(X)的化合物,其中U为-CH₂OH,与氯化剂(例如亚硫酰氯)反应,以提供式(X)的化合物,其中HAL为-Cl。

[0454] 在溶剂(例如DCM、THF、甲苯等)中,在低温(优选-78℃)下,用还原剂(例如DIBAL等),经1-3小时,将式(X)的腈化合物,其中U为-CN,Z为CH;R¹为-CH₃,R₃为芳基或杂芳基,且R⁴为-CH₃,还原成相应的醛。在溶剂(例如MeOH、THF等)中,在0℃至室温的温度下,用还原剂(例如硼氢化钠或硼氢化锂等)将醛部分后续还原成相应的醇。在合适溶剂(例如DCM)中,在烷基胺碱(例如Hünig's碱、TEA等)的存在下,使用甲磺酰氯活化该醇,提供式(XI)的化合物,其中U为-CN,Z为CH;R¹为-CH₃,R⁴为-CH₃且HAL为-Cl。

[0455] 根据方案C,使5-溴-6-甲氧基吡啶-3-胺,其中U为-NH₂,Z为CH;R¹为H,R⁴为-CH₃,在如先前所述的标准铃木反应条件下反应,以提供式(X)的化合物,其中U为-NH₂,Z为CH;R¹为H,R³为芳基或杂芳基,且R⁴为-CH₃。或者,可从市售或以合成方式获得的经适当取代的吡啶胺,例如5-溴-6-乙氧基吡啶-3-胺,制备式(X)的化合物,其中U为-NH₂,Z为CH;R¹为H,R³为芳基或杂芳基,且R⁴为-C₁₋₃烷基。

[0456] 方案D



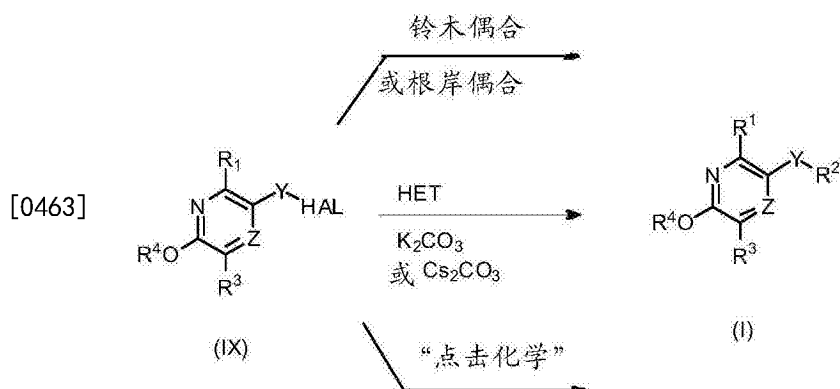
[0458] 根据方案D,在本领域技术人员已知的桑德迈尔条件下,在卤化剂(例如溴化铜(II))的存在下,在合适的溶剂(例如ACN等)中,在合适的温度(优选60℃)下,使式(XII)的化合物与氧化剂(例如但不限于亚硝酸叔丁酯)反应,提供式(XIII)的化合物。在非质子溶剂(例如THF、Et₂O等)中,在低温(优选-78℃)下,使用合适的金属碱(例如n-BuLi等),将式(XIII)的化合物锂化30-60分钟,然后添加合适的芳基或杂芳基羰基化合物,随后在-78℃至环境温度的温度下搅拌,提供式(I)的化合物,其中Y为CHOH,Z为CH,R²和R³为单环的芳香环或杂芳环,且R⁴为-CH₃。

[0459] 式(I)的氟化合物,其中Y为-C(R^a)₂-,且R^a为-H或-F,通过采用氟化条件(例如但不限于与Deoxo-Fluor®、XtalFluor®等反应),使式(I)的醇,其中Y为CH(OH),在溶剂(例如DCM等)中,在室温下反应1-24小时而制备。

[0460] 式(I)的化合物,其中Y为-C(R^a)₂-,且R^a为-H,通过在酸源(例如三氟乙酸、三氟甲磺酸等)的存在下,在溶剂(例如DCM等)中,在室温下用还原剂(例如但不限于三乙基硅烷)将式(I)的醇,其中Y为CH(OH),处理高达24小时而制备。

[0461] 式(I)的胺化合物,其中Y为-CHNH₂-、-CHNH(CH₃)-或-CHN(CH₃)₂-,通过以下方式以两步骤制备:使式(I)的醇,其中Y为-CH(OH),与氯化剂(例如亚硫酰氯、草酰氯等),在具有或不具有催化量的DMF下,在溶剂(例如DCM等)中,在0℃至室温的温度下反应,以提供氯中间体,然后使该氯中间体与合适的胺(例如但不限于氨、甲基胺等),在具有或不具有催化量的碘化钠下,在溶剂(例如can)中,在室温至80℃的温度下反应。

[0462] 方案E



[0464] 如方案E所述,式(I)的化合物可由式(IX)的化合物经过反应(例如但不限于铃木或根岸偶合反应和经氮杂芳基的取代反应)而获得。采用本领域技术人员已知且本文先前描述的标准铃木偶合条件,使式(IX)的化合物与市售得到的芳香族或杂芳族环硼酸、硼酸酯、三氟硼酸酯,或以合成方式获得的杂芳族硼酸酯(例如化合物(IV))反应,以获得式(I)的化合物。在供替代的方法中,使式(IX)的化合物,其中HAL为-Cl,与双频哪醇二硼、合适的碱(例如 K_2CO_3)、钯催化剂(例如 $Pd(PPh_3)_4$)等,在溶剂(例如二氧己环)中反应,以提供相应的硼酸酯。采用先前所述的铃木反应条件使硼酸酯与合适的卤素取代的杂芳基化合物后续反应,提供式(I)的化合物。

[0465] 采用本领域技术人员已知的标准根岸偶合条件,使式(IX)的化合物反应。根岸反应条件的实例为:在合适的溶剂(例如THF、1,4-二氧己环等)中,在室温至回流温度的温度(优选回流温度)下,偶合市售得到的含卤素的芳香族或杂芳族中间体与预制的辛酸酯12-24小时,该预制的辛酸酯自式(IX)的化合物与经活化剂(例如三甲基甲硅烷基氯和1,2-二溴乙烷)预处理的锌反应获得。在钯催化剂(例如 $Pd(PPh_3)_4$ 等)的存在下,在合适的溶剂(例如THF、1,4-二氧己环等)中,在50℃至溶剂回流温度的温度下,将辛酸酯中间体与市售得到的含卤素的芳香族或杂芳族化合物结合12-48小时,以提供式(I)的化合物,其中 R^2 为含有1至2个氮成员的六元杂芳基环。

[0466] 在含有合适的碱例如(Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 等)的非质子溶剂(例如DMF、丙酮、ACN等)中,在室温至60℃的温度下,将式(IX)的化合物与含酸性质子的合适杂环(HET)(例如但不限于1H-1,2,4-三唑或咪唑结合)2-24小时,提供式(I)的化合物,其中 R^2 为含有2至3个氮成员的五元杂芳基环。

[0467] 式(I)的化合物,其中Y为 $-CH_2-$,且 R^2 为任选地取代的1,2,3-三唑,通过以下方式获得:在本领域技术人员已知的条件下,使用“点击化学”(例如铜催化的叠氮化物-炔烃环加成),例如通过在合适的溶剂(例如DMF、丙酮、DMSO等)和碱(例如 K_2CO_3 等)中,在室温至100℃的温度下,用叠氮化钠处理式(IX)的化合物,以提供叠氮基中间体,然后在溶剂(例如DMSO、1,4-二氧己环、THF、ACN、叔丁醇以及水或其混合物)中,在催化剂(例如碘化铜(II)、溴化铜(II)、硫酸亚铜(I)等)和碱(例如DIPEA等)的存在下,在室温至100℃的温度下,将该叠氮基中间体与市售得到或以合成方式获得的炔烃(例如但不限于乙炔基三甲基硅烷等)结合2-12h,以提供式(I)的化合物,其中 R^2 为任选地取代的1,2,3-三唑。

[0468] 式(I)的化合物,其中 R^2 经酰胺($-CONH_2$)取代,是使用本领域技术人员已知的方法,通过相应的腈($-CN$)或酯($-CO_2C_{1-3}$ 烷基)制备的。例如,式(I)的酰胺是通过使式(I)的腈化

合物与碱(例如NaOH或KOH,优选NaOH)以及过氧化物(例如H₂O₂) 在溶剂(例如MeOH等)中,在0-50℃的温度下,反应8-24小时而获得的。任选地,式(I)的羧酸化合物是在50℃的温度下将式(I)的腈化合物如上文所述处理2-4小时而获得的。通过在溶剂(例如MeOH、1,4-二氧己环等)中,在室温至溶剂回流温度的温度下,用合适的胺(例如氨、甲胺等)处理,从而将式(I)的酯化合物转化成式(I)的酰胺。

[0469] 式(I)的化合物,其中R²经伯(-CH₂)₁₋₂OH)或叔(-C(CH₃)₂OH)醇取代,是使用本领域技术人员已知的方法,通过相应的式(I)的醛或酯化合物而制备的。在溶剂(例如MeOH、THF、DMF等)中,在0℃至室温的温度下,用还原剂(例如NaBH₄或NaBH₃CN等),将式(I)的醛化合物还原0.2-2小时,提供式(I)的伯醇化合物,其中R²经-CH₂OH取代。在使用或不使用KF的情况下,在溶剂(例如MeOH、THF、Et₂O等)中,在0℃至室温的温度下,用还原剂(例如NaBH₄、LiBH₄、LAH、DIBAL等),将式(I)的化合物,其中R²经酯部分取代,还原2-24小时,以提供式(I)的伯醇化合物,其中R²经-CH₂OH取代。

[0470] 采用氟化条件(例如但不限于与Deoxo-Fluor®、XtalFluor®等反应),在溶剂(例如DCM等)中,在室温下,将式(I)的化合物,其中R²经-CH₂OH或-CHO取代,氟化2-24小时,以提供式(I)的氟烷基化合物,其中R²经-CH₂F或-CHF₂取代。

[0471] 在本领域技术人员已知的格氏条件下,在溶剂(例如THF、Et₂O等)中,在0℃至室温的温度下,使式(I)的化合物,其中R²经酯部分取代,与格氏试剂(例如但不限于甲基溴化镁)反应0.3-2小时,以提供式(I)的化合物,其中R²经叔醇(-C(CH₃)₂OH)取代。

[0472] 在溶剂(例如Et₂O、THF等)中,在低温(优选-78℃)下,用还原剂(例如DIBAL等),将式(I)的化合物,其中R²经-CN取代,还原1-4小时,以提供式(I)的伯胺化合物,其中R²经伯胺(-CH₂NH₂)取代。

[0473] 使式(I)的化合物,其中R²经-CN取代,与乙酰氯在醇溶剂(例如MeOH、EtOH等)中,在低温(优选0℃)下,反应30分钟至2小时,以提供式(I)的化合物,其中R²经CO₂C₁₋₃烷基取代。

[0474] 使式(I)的化合物,其中R²经-CH₂CN取代,在本领域技术人员已知的烷基化条件下反应,以提供式(I)的化合物,其中R²经-C(CH₃)₂CN取代。例如,与烷基化剂(例如MeI)、碱(例如NaOH)、溶剂(例如DMSO、水或其混合物),在低温(例如0℃)下,反应30分钟至2小时。

[0475] 在本领域技术人员已知的标准水解条件下,在溶剂(例如THF、1,4-二氧己环、MeOH、H₂O或其混合物)中,在室温至溶剂回流温度的温度下,使式(I)的化合物,其中R²经酯部分取代,与碱(例如但不限于KOH、LiOH、NaOH等)反应1-4小时,以提供式(I)的化合物,其中R²经甲酸(-CO₂H)取代。

[0476] 式(I)的化合物,其中R²经酰胺(-CONH₂)取代,是由式(I)的化合物,其中R²经甲酸(-CO₂H)取代,以两步骤制备的。采用已知的方法卤化成酰氯,然后与氨源(例如二氧己环中的氨)反应,以提供式(I)的化合物,其中R²经酰胺(-CONH₂)取代。

[0477] 在溶剂(例如ACN、THF、EtOH、DMF、甲苯等)、碱(例如DIPEA、TEA、NaH、K₂CO₃等)中,在50-180℃的温度下,采用传统或微波加热条件,使式(I)的化合物,其中R²是任选地经-CI或-Br取代的取代嘧啶或吡嗪,与烷基或杂烷基氧或氮亲核试剂(例如N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺、2-氨基乙醇、吗啉等),反应1-4小时,以提供式(I)的化合物,其中R²为任选取代的嘧啶或吡嗪。

[0478] 在溶剂(例如乙酸、水或其混合物)中,在室温至50℃的温度下,用还原剂(例如但不限于锌或铁),将式(I)的化合物,其中R²经-NO₂取代,还原1-4小时,以提供式(I)的伯胺化合物,其中R²经伯胺(-NH₂)取代。

[0479] 在溶剂(例如DMF、水或其混合物)中,在0-60℃的温度下,使式(I)的化合物,其中R²经伯胺(-NH₂)取代,与亚硝酸叔丁酯反应8-16小时,以提供式(I)的化合物,其中R²经-OH取代。

[0480] 式(I)的化合物,其中R²经(-NHR^b)或(-N(R^b)₂)取代,是采用本领域技术人员已知的方法(例如但不限于还原性胺化反应),由相应的式(I)的胺化合物制备的。例如,在含有还原剂(例如NaBH(OAc)₃、NaBH₃CN等)的溶剂(例如THF、DCM、MeOH等)中,在0-50℃的温度下,使式(I)的化合物,其中R²经(-NH₂)取代,与合适的羰基中间体(例如但不限于甲醛等)反应1-4小时,以提供式(I)的烷基胺化合物,其中R^b为-CH₃。

[0481] 式(I)的化合物,其中R²经(-NHC(=O)CH₃)取代,是采用本领域技术人员已知的方法(例如但不限于用酰氯或酸酐处理),由相应的式(I)的胺化合物制备的。例如,在含有碱(例如TEA、DIPEA等)的溶剂(例如DCM、DMF等)中,在0℃至室温的温度下,用经适当活化的酰化剂(例如但不限于乙酰氯、乙酸酐等),将式(I)的化合物,其中R²经(-NH₂)取代,处理高达24小时,以提供经酰基取代的式(I)的胺化合物,其中R²为(-NHC(=O)CH₃)。

[0482] 式(I)的化合物,其中R²经(-NHCONH₂)取代,是采用本领域技术人员已知的方法,由相应的式(I)的胺化合物制备的,所述方法例如但不限于:在溶剂(例如乙酸和水或其混合物)中,在室温至60℃的温度下,使用氰酸钾等处理0.2-4小时,以提供经脲取代的式(I)的化合物,其中R²为(-NHCONH₂)。任选地,式(I)的化合物,其中R²经(-NHCONH-氧杂环丁烷)取代,是采用本领域技术人员已知的方法,使用Curtius重排,由相应的式(I)的羧酸化合物制备的。例如,在碱(例如TEA、DIPEA等)的存在下,在合适的溶剂(例如甲苯、1,4-二氧己环等)中,在溶剂的回流温度下,使用(但不限于)二苯基磷酰叠氮化物等,将式(I)的化合物,其中R²经(-CO₂H)取代,处理高达1小时。然后使中间体酰叠氮化物与合适的胺在碱(例如TEA、DIPEA等)的存在下反应,以提供式(I)的化合物,其中R²经(-NHCONH-氧杂环丁烷)取代。

[0483] 在溶剂(例如但不限于MeOH、EtOH、1,4-二氧己环等)中,在室温至溶剂回流温度的温度下,使式(I)的化合物,其中R²经-NO₂取代,与市售得到或以合成方式获得的金属醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠等)反应24小时,以提供式(I)的化合物,其中R²经(-OC₁₋₃烷基)取代。

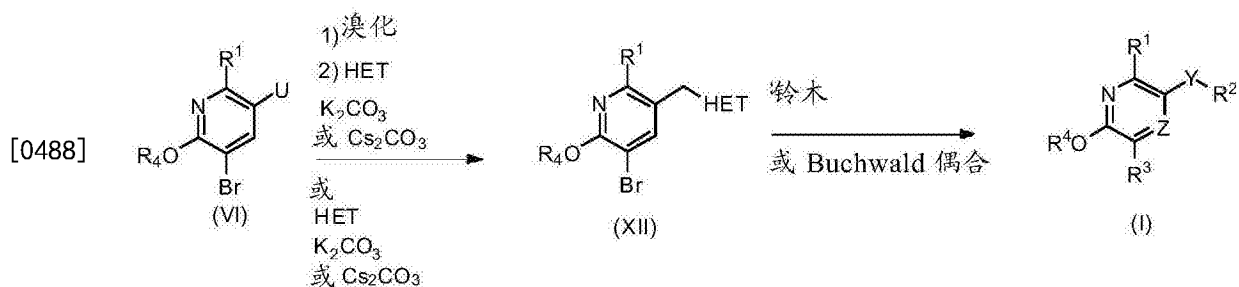
[0484] 式(I)的化合物,其中R²是任选地经-H取代的1,2,3-三唑,由相应的式(I)的4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基化合物,在溶剂(例如THF、DMF等)中,在室温至50℃的温度下,与去甲硅烷基化剂(例如但不限于四丁基氟化铵)反应8-24小时而合成。

[0485] 式(I)的化合物,其中R²经-CHO取代,是使用本领域技术人员已知的方法,由先前所述的相应的醇或酯制备的。例如,在合适的溶剂(例如DCM或THF等)中,在室温下用氧化剂(例如但不限于戴斯-马丁®试剂),将式(I)的醇处理3-8小时,获得期望的醛。期望的式(I)的醛也是通过在合适的溶剂(例如THF、Et₂O等)中,在低温(优选-78℃)下,用还原剂(例如DIBAL),将相应的式(I)的酯处理1-4小时而获得的。

[0486] 在溶剂(例如CH₃OH、二氧己环或CH₂Cl₂)中,通过使用本领域技术人员已知的方法(例如HCl、TFA或对甲苯磺酸),去除在式(I)的化合物中的氨基甲酸叔丁酯(BOC)或对甲氧基苄基(PMB),其中R²任选地经(-NH-BOC)、(-HET-N-BOC)、(-NH-PMB)取代。在优选实施方案

中,使用DCM或HCl中的TFA处理该式的化合物,以提供式(I)的化合物,其中R²任选地经(-NH₂)或(-HET-NH₂)取代。

[0487] 方案F



[0489] 根据方案F,将式(VI)的化合物,其中U为-CH₃;R¹为H,R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基,根据先前所述的方法进行卤化,以提供相应的烷基溴化合物。根据先前所述的方法与HET后续反应,其中HET是选自(但不限于)1H-1,2,4-三唑或咪唑的任选取代的五元杂芳基环,以提供式(XII)的化合物,其中HET是任选取代的五元杂芳基环。

[0490] 根据方案F,采用先前所述的方法,由式(VI)的化合物,其中U为-CH₂Cl,R¹为H,R⁴为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤代烷基,制备式(XII)的化合物,其中HET是任选取代的五元杂芳基环。例如,在使用或不使用Na的情况下,在溶剂(例如DCM、CHCl₃、ACN等)中,在室温至溶剂回流温度的温度下,使(5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲醇与任选取代的五元杂芳基环、碱(例如K₂CO₃、Cs₂CO₃等)反应,以提供式(XII)的化合物。

[0491] 采用本领域技术人员已知或先前所述的方法,还原式(XII)的化合物,其中HET是任选经-CO₂C₁₋₃烷基或C(=O)H部分取代的五元杂芳基环,以提供式(XII)的化合物,其中HET经-CH₂OH取代。例如,在溶剂(例如THF、MeOH等)中,在0℃至室温的温度下,使1-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯与还原剂(例如LiBH₄、NaBH₄等)反应1-5小时,以提供式(XII)的化合物,其中HET经-CH₂OH取代。

[0492] 采用本领域技术人员已知或先前所述的方法,还原式(XII)的化合物,其中HET是任选地经-NO₂部分取代的五元杂芳基环,以提供式(XII)的化合物,其中HET经-NH₂取代。

[0493] 采用本领域技术人员已知及本文先前所述的标准铃木偶合条件,使式(XII)的化合物与市售得到的芳香族或杂芳族硼酸或酯或以合成方式获得的杂芳族硼酸酯(例如化合物(IV))反应,以获得式(I)的化合物。

[0494] 任选地,采用本领域技术人员已知的方法(例如但不限于Buchwald偶合条件),由相应的式(XII)的化合物制备式(I)的化合物,其中R³经吡啶取代。例如,在具有合适的碱(例如叔丁醇钠、甲醇钠)、钯催化剂(例如但不限于Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂等)和膦配体(例如2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯、三(叔丁基)膦等)的溶剂(例如甲苯、1,4-二氧己环等)中,在室温至溶剂回流温度的温度下,使式(XII)的化合物与含酸性质子的合适的杂环(HET)(例如但不限于吡啶)反应4-48小时,以提供式(I)的化合物,其中惰性R³是任选取代的吡啶。

[0495] 可使用本领域技术人员已知的方法,将式(I)的化合物转化成其相应的盐。例如,可在溶剂(例如Et₂O、DCM、THF或MeOH)中,使用TFA、HCl、马来酸或柠檬酸处理式(I)的化合物,以提供相应的盐形式。

[0496] 根据上述方案制备的化合物可通过对映、非对映或区域特异性合成或通过拆分,

以单一对映异构体、非对映异构体或区域异构体形式获得。倘若本发明的化合物具有至少一个手性中心,则其可因此以对映异构体的形式存在。倘若化合物具有两个或更多个手性中心,则其可另外以非对映异构体形式存在。应理解的是,所有此类异构体及其混合物都涵盖在本发明的范围内。或者,根据上述方案制备的化合物可以以非对映异构体或区域异构体混合物的外消旋(1:1)或非外消旋(非1:1)混合物形式获得。倘若获得对映异构体的外消旋和非外消旋混合物,则可使用本领域技术人员已知的常规分离方法来分离出单一对映异构体,例如手性色谱、重结晶、非对映异构体盐形成、衍生成非对映异构体加合物、生物转变或酶促转变。倘若获得区域异构体或非对映异构体混合物,则可使用诸如色谱或结晶的常规方法来分离出单一异构体。

[0497] 提供以下实施例以进一步解释本发明和多种优选实施方案。

[0498] 实施例

[0499] 化学:

[0500] 除非另外指明,否则在获得下文实施例中所述的化合物和相应的分析数据时,遵循以下实验和分析方案。

[0501] 除非另有说明,否则反应混合物是在室温(rt)下、在氮气气氛下以磁力搅拌。倘若溶液为“干燥”,则其通常经干燥剂(例如 Na_2SO_4 或 MgSO_4)干燥。倘若混合物、溶液以及萃取物是“浓缩的”,则其通常在减压下、在旋转蒸发器上浓缩。

[0502] 在微波辐照条件下的反应,是在具有型号909150的Activent微波反应装置或型号355302的Biotage引发器的CEM Discover-SP中进行的。

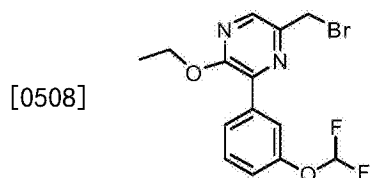
[0503] 在硅胶(SiO_2)上使用包装柱或预包装柱进行正相快速柱色谱(FCC),用所指定的溶剂洗脱。

[0504] 在Waters 2695分离单元、2487双吸光度检测器、配备有ESI探针的Micromass ZQ、或具有PDA eλ和SQ检测器的Waters Acquity™超高效LC(UPLC)上获得LC/MS。

[0505] 在Varian 400MHz或Bruker 400MHz NMR中获得核磁共振(NMR)光谱。在氘化氯仿(CDCl_3)、甲醇- d_4 (CD_3OD)、或二甲基亚砜- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$)中分析样品。对于 CDCl_3 样品,使用四甲基硅烷(TMS)作为内部标准,且对于 ^1H NMR光谱将TMS共振设定为0.00ppm的化学位移。对于 CD_3OD ,将 ^1H 为3.31的残余中心共振峰用于化学位移分配,且对于 $\text{DMSO}-d_6$,将 ^1H 为2.50ppm的残余中心共振峰用于化学位移分配。下文 ^1H NMR数据的格式为:化学位移(ppm),低磁场,四甲基硅烷参考(多重性、偶合常数J(Hz)、积分)。

[0506] 使用ChemDraw Ultra 12.0(CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA)或ChemAxon生成化学名称。

[0507] 中间体1. 5-(溴甲基)-3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基吡嗪。



[0509] 步骤1. 3-溴-5-甲基吡嗪-2-胺。向5-甲基吡嗪-2-胺(5.00g, 0.05mol)在DCM(230mL)中的0℃冷却的溶液一次性添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(8.97g, 0.05mol)。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。使用1N硫代硫酸钠(50mL)终止反应,使层分离,并用水(2×

50mL) 萃取有机相。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层,且在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO_2 , 0-50%, EtOAc/己烷) 提供黄色固体状的题述化合物 (8.61g, 65%)。[M+H] = 188.9/190.11

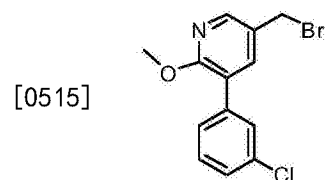
[0510] 步骤2. 3-溴-2-乙氧基-5-甲基吡嗪。在0℃下向3-溴-5-甲基吡嗪-2-胺 (4.00g, 21.27mmol) 在EtOH (42mL) 中的溶液添加亚硝酸叔丁酯 (7.65mL, 63.82mmol), 然后添加在1, 4-二氧己环 (1.91mL, 7.66mmol) 中的4N HCl。将反应混合物升温至室温并搅拌8小时。在减压下浓缩混合物。用 NaHCO_3 水溶液稀释残余物, 并萃取入DCM中。干燥合并的有机层, 并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO_2 , 0-20%, EtOAc/己烷) 提供白色固体状的题述化合物 (2.5g, 54%)。[M+H] = 217.06/219.05。

[0511] 步骤3. 3-(3-(二氟甲氧基) 苯基)-2-乙氧基-5-甲基吡嗪。在88℃下, 在氮气下, 将3-溴-2-乙氧基-5-甲基吡嗪 (1.80g, 8.29mmol)、3-(二氟甲氧基) 苯基) 硼酸 (2.03g, 10.78mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (958.25mg, 0.83mmol)、 Na_2CO_3 (21.63mL, 1.15mol/L, 24.88mmol) 在EtOH (22mL) 和甲苯 (118mL) 中的溶液加热1小时。用EtOAc萃取反应混合物。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层, 并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO_2 , 0-50%, EtOAc/己烷) 提供无色油状的题述化合物 (2.09g, 90%)。[M+H] = 281.19。

[0512] 步骤4. 5-(溴甲基)-3-(3-(二氟甲氧基) 苯基)-2-乙氧基吡嗪。向3-(3-(二氟甲氧基) 苯基)-2-乙氧基-5-甲基吡嗪 (2.00g, 0.01mol)、1-溴吡咯烷-2, 5-二酮 (1.27g, 0.01mol) 在四氯化碳 (24mL) 中的溶液添加过氧苯甲酰 (0.26g, 1.07mmol)。在88℃下将混合物加热8小时。用水稀释反应混合物, 并用DCM萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层, 且在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO_2 , 0-5%, EtOAc/己烷) 提供受约10%起始材料污染的题述化合物 (1.5g, 59%)。[M+H] = 459.13/361.13。

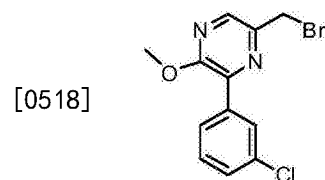
[0513] 中间体2-3是通过与中间体1的步骤3-4类似的方式, 使用适当的起始材料替代而制备的。

[0514] 中间体2. 5-(溴甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。



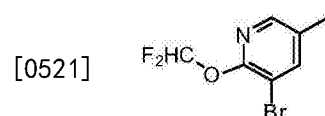
[0516] [M+H] = 312.05/314.04

[0517] 中间体3. 5-(溴甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡嗪。



[0519] [M+H] = 313.17/315.19

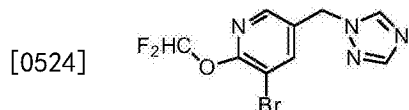
[0520] 中间体4. 3-溴-2-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶。



[0522] 3-溴-2-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶。向3-溴-5-甲基吡啶-2-醇 (25.0g, 0.13mol)

在ACN (100mL) 中的溶液添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基) 乙酸 (23.7g, 0.13mol) 和Na₂CO₃ (28.2g, 0.270mol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将水添加至反应混合物中,并用DCM萃取反应混合物。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层,并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO₂, 0-10%, EtOAc/己烷) 提供灰白色固体状的题述化合物 (22g, 70%)。[M+H] = 238.09/240.09。

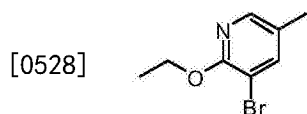
[0523] 中间体5. 5-((1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基)-3-溴-2-(二氟甲氧基) 吡啶。



[0525] 步骤1. 3-溴-5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基) 吡啶。向3-溴-2-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶 (0.50g, 2.1mmol) 在四氯化碳 (13mL) 中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (0.521g, 2.93mmol) 和偶氮二异丁腈 (44mg, 0.26mmol)。在80℃下将反应混合物搅拌8小时。用水稀释反应混合物并用DCM萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层,并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO₂, 10%-90%, EtOAc/己烷) 提供题述化合物 (400mg, 60%)。[M+H] = 317.88。

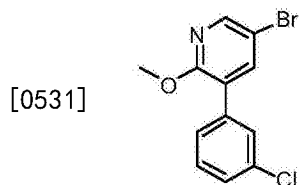
[0526] 步骤2. 5-((1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基)-3-溴-2-(二氟甲氧基) 吡啶。向3-溴-5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基) 吡啶 (中间体4, 0.50g, 1.57mmol) 在丙酮 (12mL) 中的溶液添加1H-1,2,4-三唑 (202mg, 2.9mmol) 和K₂CO₃ (650mg, 4.7mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时,然后过滤并在减压下浓缩。纯化 (FCC, SiO₂, 30%-70%, EtOAc/己烷) 提供题述化合物 (431mg, 90%)。[M+H] = 304.91/306.91。

[0527] 中间体6. 3-溴-2-乙氧基-5-甲基吡啶。



[0529] 向3-溴-2-氯-5-甲基吡啶 (4.00g, 19.37mmol) 在乙醇 (100mL) 中的溶液分三份添加乙醇钠 (6.59g, 96.9mmol)。在氮气下,在100℃下,将混合物搅拌2天。将反应物冷却至室温,用水稀释并用DCM萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层,并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO₂, 20%, EtOAc/己烷) 提供题述化合物 (3.00g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (dd, J=0.8, 2.3Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.18 (t, J=0.8Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.0Hz, 3H)。

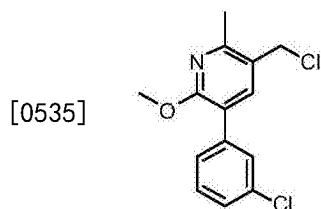
[0530] 中间体7. 5-溴-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。



[0532] 步骤1. 5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-胺。向10mL微波小瓶装填5-溴-6-甲氧基吡啶-3-胺 (2.00g, 10mmol)、(3-氯苯基) 硼酸 (1.87g, 12mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (365mg, 0.45mmol)、ACN (6mL) 以及饱和NaHCO₃水溶液 (3mL)。将小瓶密封,用氮气净化并在110℃下加热15分钟。使层分离并用EtOAc萃取水相。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层,并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO₂, 0-50%, EtOAc/己烷) 提供题述化合物 (1.95g, 84%), 将其直接用于下一步骤中。

[0533] 步骤2. 5-溴-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。在氮气下,在60℃下,将5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-胺(1.95g,8.39mmol)、溴化铜(II)(3.72g,16.7mmol)、亚硝酸叔丁酯(1.7g,16.7mmol)在ACN(50mL)中的溶液加热12小时。在减压下浓缩反应混合物。纯化(FCC, SiO₂,0-10%,EtOAc/己烷)提供橙色固体状的题述化合物(1.53g,61%)。[M+H]⁺=298.20/300.21。

[0534] 中间体8. 3-(氯甲基)-5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基吡啶。



[0536] 步骤1. 6-氨基-5-溴-2-甲基烟腈。在室温下,将6-氨基-2-甲基烟腈(5g,37.6mmol)、NBS(7.36g,41.3mmol)以及DCM(100mL)的溶液搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物。纯化(FCC, SiO₂,1:1EtOAc/DCM)提供黄褐色固体状的题述化合物(4.5g,56%)。[M+H]⁺=211.95/213.96。

[0537] 步骤2. 5-溴-6-甲氧基-2-甲基烟腈。在60℃下,将6-氨基-5-溴-2-甲基烟腈(4.5g,21.2mmol)、HCl(2mL的于1,4-二氧己环中的4N HCl)、亚硝酸叔丁酯(6.56g,63.7mmol)以及甲醇(50mL)的溶液加热12小时。在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂,0-25%,EtOAc/己烷)提供题述化合物(2.5g,51%)。[M+H]⁺=226.96/228.96。

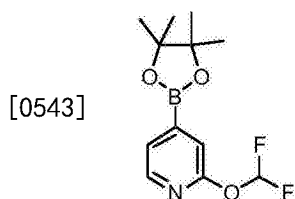
[0538] 步骤3. 5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基烟腈。向20mL微波小瓶装填5-溴-6-甲氧基-2-甲基烟腈(1.2g,5.28mmol)、(3-氯苯基)硼酸(990mg,6.3mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(191mg,0.26mmol)、ACN(10mL)以及饱和NaHCO₃水溶液(3mL)。将小瓶密封,用氮气净化且在100℃下在微波辐照下加热10分钟。使层分离并用EtOAc萃取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层,并在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂,0-50%,EtOAc/己烷)提供灰白色固体状的题述化合物(995mg,74%)。[M+H]⁺=259.06。

[0539] 步骤4. 5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基烟醛。在氮气下,经3分钟向5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基烟腈(500mg,1.9mmol)在DCM(15mL)中的-78℃冷却溶液逐滴添加DIBAL(在己烷中1M,4.8mL,4.8mmol)。在-78℃下将反应混合物搅拌1小时。通过添加饱和氟化钠(1mL)来小心地终止反应。搅拌30分钟后,过滤悬浮液且在减压下浓缩滤液。纯化(FCC, SiO₂,0-50%,EtOAc/己烷)提供题述化合物(358mg,72%)。[M+H]⁺=262.05。

[0540] 步骤5. (5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)甲醇。向5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基烟醛(350mg,1.34mmol)在甲醇(3mL)中的溶液添加NaBH₄(52mg,1.3mmol)。在室温下将溶液搅拌20分钟,然后在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂,0-50%,EtOAc/己烷)提供题述化合物(322mg,91%)。[M+H]⁺=264.06。

[0541] 步骤6. 3-(氯甲基)-5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基吡啶。向含有在DCM(5mL)中的(5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)甲醇(340mg,1.29mmol)的闪烁小瓶中添加二异丙基乙胺(199mg,1.54mmol)和甲磺酰氯(147mg,1.29mmol)。在室温下将溶液搅拌1小时。用水(3×)萃取反应混合物。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层,并在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂,0-30%,EtOAc/己烷)提供题述化合物(87mg,24%)。[M+H]⁺=282.03。

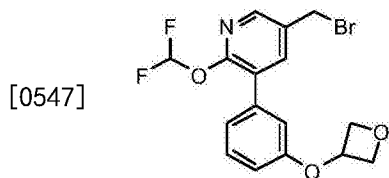
[0542] 中间体9. 2-二氟甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶



[0544] 步骤1. 4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶。向2-氯-2,2-二氟乙酸酯(6.00g, 39.4mmol)在ACN(200mL)中的搅拌溶液添加4-溴吡啶-2(1H)-酮(4.90g, 28.1mmol)。将混合物回流8小时。过滤所得混合物并用己烷(6×20mL)萃取滤液。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层,且在室温下浓缩,以获得液体状的题述化合物(2.60g, 产率42%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19–8.20(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.54–7.88(m, 1H)。

[0545] 步骤2. 2-二氟甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶。向4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(7.20g, 32.1mmol)在1,4-二氧己环(230mL)中的溶液添加双(频哪醇合)二硼(8.80g, 34.6mmol)和乙酸钾(7.10g, 71.9mmol)。为烧瓶配备回流冷凝器和真空/氮气入口,且将其脱气/用氮气(3×)回填。添加催化剂Pd(dppf) Cl_2 (2.35g, 3.2mmol),且将反应混合物回流8小时。过滤所得混合物,并在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO_2 , 1:1石油醚/己烷)提供液体状的题述化合物(6.10g, 70%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31–8.32(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.52–7.89(m, 1H), 7.42–7.44(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.156(s, 1H), 1.32(s, 12H)。

[0546] 中间体10. 5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)-3-(3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)吡啶。



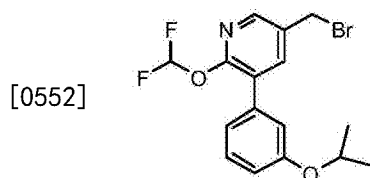
[0548] 步骤1. 3-(2-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶-3-基)苯酚。向20mL微波小瓶装填3-溴-2-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶(中间体4, 1.90g, 7.98mmol)、3-羟基苯基硼酸(1.32g, 9.58mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (330mg, 0.40mmol)、 Na_2CO_3 (2.12g, 19.96mmol)、水(4.0mL)以及ACN(12mL)。将小瓶密封,用氮气净化,并在微波辐照下在100℃下加热15分钟。用水稀释反应混合物且用DCM(3×)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机相,过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO_2 , 0–40%EtOAc/己烷)提供无色蜡状固体状的题述化合物(1.81g, 91%)。[M+H] = 252.12。

[0549] 步骤2. 2-(二氟甲氧基)-5-甲基-3-(3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)吡啶。向3-(2-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶-3-基)苯酚(502.5mg, 2.0mmol)在DMF中的溶液添加4-甲基苯磺酸氧杂环丁-3-基酯(685mg, 3.0mmol)和 K_2CO_3 (553mg, 4.00mmol)。在60℃下将反应混合物搅拌8小时。LC-MS表明约50%转化。将温度升高至90℃并将反应混合物再搅拌4小时。添加饱和NaCl水溶液,并用DCM(3×)萃取混合物。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层,过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO_2 , 10%–30%EtOAc/己烷)提供无色固体状的题述化合物(310mg,

50%)。[M+H] = 308.11。

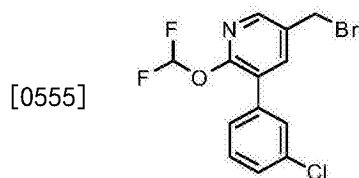
[0550] 步骤3. 5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)-3-(3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)吡啶。向2-(二氟甲氧基)-5-甲基-3-(3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)吡啶(310mg, 1.0mmol)在四氯化碳(10mL)中的溶液添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(180mg, 1.0mmol)和过氧苯甲酰(37mg, 0.15mmol)。在80℃下将反应混合物搅拌8小时。用水稀释反应混合物并用DCM萃取。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层,且在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂, 10%-30%, EtOAc/己烷)提供题述化合物(140mg, 36%)。[M+H] = 387.21。

[0551] 中间体11. 5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)-3-(3-异丙氧基苯基)吡啶。



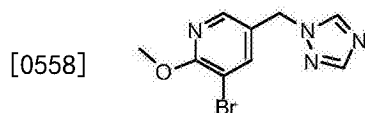
[0553] 题述化合物是通过与中间体10类似的方式制备的,对于步骤2使用2-溴丙烷,然后根据步骤3溴化。[M+H] = 373.24。

[0554] 中间体12. 5-(溴甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)吡啶。



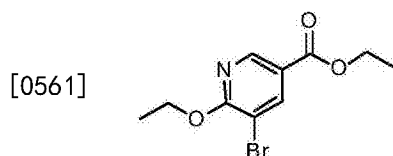
[0556] 题述化合物是通过与中间体10类似的方式制备的,在步骤1中使用中间体4和3-氯苯基硼酸,然后根据步骤3溴化。[M+H] = 348.17/350.15。

[0557] 中间体13. 5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-溴-2-甲氧基吡啶。



[0559] 题述化合物是通过与中间体5类似的方式制备的,且通过合适的起始材料替代。[M+H] = 269.21/271.23。

[0560] 中间体14. 5-溴-6-乙氧基烟酸乙酯。

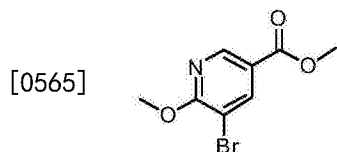


[0562] 步骤1. 5-溴-6-氯烟酰氯。向5-溴-6-氯烟酸(10.00g, 42.29mmol)在DCM(211.46mL)中的溶液添加草酰二氯(42.29mL, 84.58mmol)和几滴DMF。在室温下,将反应混合物搅拌3小时。在减压下去除溶剂以提供粗制题述化合物(9.0g, 83%)。该粗制材料未经进一步纯化即使用。[M+H] = 253.2/255.2/257.2。

[0563] 步骤2. 5-溴-6-乙氧基烟酸乙酯。向5-溴-6-氯烟酰氯(5.00g, 19.62mmol)在EtOH(100mL)中的浆液添加乙醇钠(22.0mL, 21.00%w/w, 58.85mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌75分钟。在冰浴中添加2体积水后产物结晶析出。将固体过滤,用己烷和水清洗,以获得

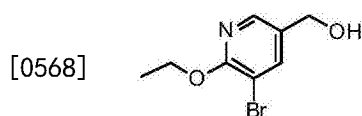
题述化合物(4.5g, 84%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.66 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.37-4.16 (m, 2H), 1.32 (td, J=6.9, 18.7Hz, 6H); [M+H]⁺=274.3/276.3。

[0564] 中间体15. 5-溴-6-甲氧基烟酸甲酯。



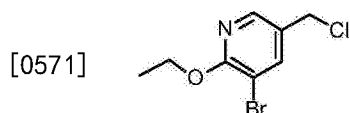
[0566] 向5-溴-6-氯烟酸甲酯(10.00g, 39.92mmol)在MeOH(80.00mL)中的浆液添加甲醇钠(2.59g, 47.91mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。产物结晶析出。将浆液冷却至0℃, 并添加水(80mL)且搅拌30min., 然后过滤。用水清洗固体滤饼且干燥, 以提供题述化合物(9.05g, 92%)。[M+H]⁺=246.2。

[0567] 中间体16. (5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基) 甲醇。



[0569] 将5-溴-6-乙氧基烟酸乙酯(中间体14, 1.06g, 3.85mmol)在2-甲氧基-2-甲基丙烷(10.50mL)中的溶液冷却至0℃, 并缓慢添加DIBAL(9mL, 9.00mmol), 同时将温度保持在25℃。完成添加后, 在室温下, 将混合物搅拌45分钟。将反应冷却至0℃, 然后用NaOH水溶液(5.78mL, 11.56mmol)终止, 且在室温下搅拌1小时。用MTBE和水稀释混合物, 然后萃取入MTBE中。干燥(Na₂SO₄)合并的有机萃取物, 过滤, 并在减压下浓缩, 以提供白色固体状的题述化合物(0.87g, 97%)。该粗制材料未经进一步纯化即使用。[M+H]⁺=232.3/234.3。

[0570] 中间体17. 3-溴-5-(氯甲基)-2-乙氧基吡啶。



[0572] 将(5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基) 甲醇(13.44g, 57.91mmol)在DCM(250mL)中的溶液冷却至0℃, 并缓慢添加亚硫酰氯(6.74mL, 92.63mmol)。完成添加后, 在室温下将混合物搅拌30分钟。用DCM(250mL)稀释反应混合物, 且用饱和NaHCO₃水溶液将pH调节至碱性pH。将粗制产物萃取入DCM(3×250mL)中, 并用水(100mL)清洗合并的有机萃取物。干燥(Na₂SO₄)有机物, 过滤且在减压下浓缩, 以提供题述化合物(13.6g, 94%)。该粗制材料未经进一步纯化即使用。[M+H]⁺=250.2/252.2。

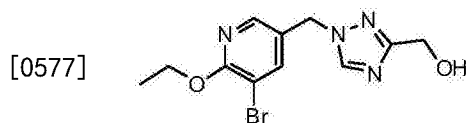
[0573] 中间体18. 1-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基) 甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。



[0575] 在35℃下, 将3-溴-5-(氯甲基)-2-乙氧基吡啶(13.60g, 54.29mmol)、CHCl₃(250mL)、18-冠醚-6(12.20g, 46.14mmol)、K₂CO₃(15.01g, 108.57mmol)以及1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(10.70g, 84.18mmol)的溶液搅拌17小时。将Celite[®]添加至反应物中, 并在真空中浓缩混合物, 以获得融合至Celite[®]的粗制材料。纯化(FCC, SiO₂, 10%-100%EtOAc/己

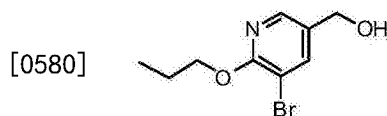
烷)提供题述化合物(11.76g,64%)。[M+H]⁺=341.3/343.3。

[0576] 中间体19. (1-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。



[0578] (1-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。将1-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(11.76g,34.47mmol)在THF(100mL)中的溶液冷却至0℃,添加LiBH₄(787.00mg,36.13mmol),并经3小时将混合物升温至25℃。将水(10mL)、1N NaOH(10mL)以及Celite[®]添加至反应物中,并在真空中浓缩混合物,以获得融合至Celite[®]的粗制材料。纯化(FCC,SiO₂,0-15%MeOH/DCM)提供白色固体状的题述化合物(9.36g,87%)。[M+H]⁺=313.3/315.3。

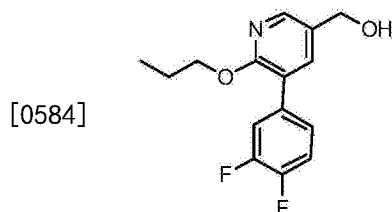
[0579] 中间体20. (5-溴-6-丙氧基吡啶-3-基)甲醇。



[0581] 步骤1. 5-溴-6-丙氧基烟酸。在微波中,在120℃下,将5-溴-6-氯烟酸(2.00g,8.46mmol)、丙-1-醇(10mL,133.69mmol)以及Cs₂CO₃(5.51g,16.92mmol)的混合物辐照1小时。在120℃下,将混合物另外再辐照8小时。用DCM(100mL)和水(100mL)稀释混合物。用1N HCl水溶液使水层呈酸性,并萃取入DCM(3×100mL)中。用饱和NaCl水溶液(100mL)清洗合并的有机萃取物,干燥(Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩,以提供奶油固体状的题述化合物(2.04g,93%)。该粗制材料未经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.30(s,1H),8.59-8.76(m,1H),8.35(d,J=1.96Hz,1H),4.28-4.45(m,2H),1.61-1.86(m,2H),0.99(t,J=7.43Hz,3H);[M+H]⁺=260.3/262.3。

[0582] 步骤2. (5-溴-6-丙氧基吡啶-3-基)甲醇。将5-溴-6-丙氧基烟酸(1.61g,6.19mmol)、THF(15.06mL)以及TEA(1.73mL,12.38mmol)的混合物冷却至0℃,添加氯甲酸甲酯(0.72mL,9.29mmol),且在0℃将混合物搅拌2小时。将混合物过滤,用更多THF(20mL)冲洗(固体),冷却至0℃,添加NaBH₄(0.47g,12.38mmol),并在0℃将混合物搅拌90分钟。添加LiBH₄(0.18g,8.05mmol),并在室温下将混合物搅拌17小时。用DCM(100mL)和水(100mL)稀释反应混合物,使层分离并用DCM(3×80mL)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)萃取物,过滤,添加Celite[®]且去除溶剂,以获得融合至Celite[®]的粗制醇。纯化(FCC,SiO₂,5%-40%EtOAc/己烷)提供题述化合物(966mg,63%)。[M+H]⁺=246.3/248.3。

[0583] 中间体21. (5-(3,4-二氟苯基)-6-丙氧基吡啶-3-基)甲醇。

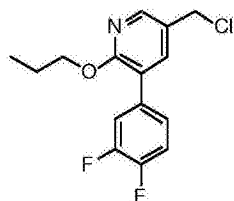


[0585] 使氮气鼓泡通过(5-溴-6-丙氧基吡啶-3-基)甲醇(中间体20,483mg,1.96mmol)、

(3,4-二氟苯基)硼酸(464.8mg,2.94mmol)、 K_2CO_3 (813.7mg,5.89mmol)在水(2.9mL)中的溶液,添加Pd(dppf) Cl_2 (215.4mg,0.29mmol),并在搅拌的同时,在微波中于120℃将混合物辐照20分钟。将Celite[®]添加至反应中,并在真空中浓缩混合物,以获得融合至Celite[®]的粗制材料。纯化(FCC, SiO_2 ,5%-100%EtOAc/己烷)提供题述化合物(547mg,100%)。[M+H]=280.4。

[0586] 中间体22. 5-(氯甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-2-丙氧基吡啶。

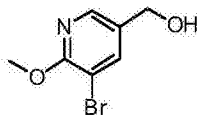
[0587]



[0588] 题述化合物是通过与中间体17类似的方式制备,使用(5-(3,4-二氟苯基)-6-丙氧基吡啶-3-基)甲醇(中间体21)替代(5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲醇。[M+H]=298.4。

[0589] 中间体23. (5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇。

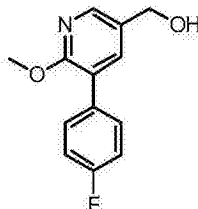
[0590]



[0591] 向5-溴-6-甲氧基烟酸甲酯(8.00g,32.51mmol)在THF(162.56mL)中的溶液添加LiBH₄(1.06g,48.77mmol)。在剧烈搅拌的同时将MeOH(40.64mL)缓慢添加至反应中。在室温下将反应搅拌2小时。将2N NaOH添加至反应混合物中,在室温下将混合物搅拌1小时。将粗制混合物添加至EtOAc和H₂O中,分离有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO_2)提供题述化合物(6.00g,84%)。[M+H]=218.2。

[0592] 中间体24. (5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇。

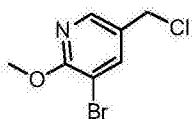
[0593]



[0594] 在微波条件下,在120℃下,将(5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(中间体23,2.45g,11.24mmol)、(4-氟苯基)硼酸(1.97g,14.05mmol)、 Na_2CO_3 (29.31mL,1.15mol/L,33.71mmol)以及Pd(dppf) Cl_2 (822.15mg,1.12mmol)在ACN(74.91mL)中的溶液加热20分钟。去除水层并干燥(Na_2SO_4)有机层。用EtOAc(3×15mL)清洗 Na_2SO_4 。纯化(FCC, SiO_2 ,10%MeOH/90%EtOAc)提供题述化合物(2.0g,76%)。[M+H]=234.50。

[0595] 中间体25. 3-溴-5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶

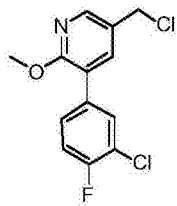
[0596]



[0597] 题述化合物是通过与中间体17类似的方式使用中间体23制备的。[M+H]=235.9/237.9。

[0598] 中间体26. 3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶。

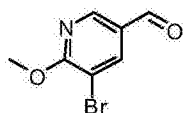
[0599]



[0600] 题述化合物是通过与中间体17类似的方式制备的。 $[M+H] = 286.25$ 。

[0601] 中间体27. 5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。

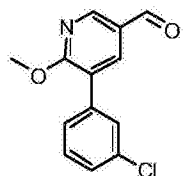
[0602]



[0603] 经20分钟,向6-甲氧基烟醛(24g,0.175mol)和NaOAc(28.7g,0.35mol)在HOAc(180mL)中的混合物添加Br₂(42g,0.263mol)。将混合物搅拌并加热至90℃,保持5小时。将混合物冷却至室温且倾倒入冰水中。用饱和NaOH水溶液(10mL)将所得混合物中和至pH 9,且用EtOAc(2×100mL)萃取。用盐水(100mL)清洗有机层,过滤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在减压下浓缩,以提供题述化合物(7g,22%)。题述化合物未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.93(s,1H),8.57(s,1H),8.31(s,1H),4.12(s,3H)。

[0604] 中间体28. 5-(3-氯苯基)-6-甲氧基烟醛。

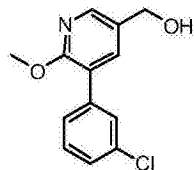
[0605]



[0606] 题述化合物是通过与中间体1、步骤3类似的方式,采用在THF/水中的5-溴-6-甲氧基烟醛和3-氯苯基硼酸在75℃下,在N₂下过夜制备的。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ10.03(s,1H),8.65(d,J=2.4Hz,1H),8.09(d,J=2.4Hz,1H),7.57,(d,J=0.88Hz,1H),7.42-7.46(m,1H),7.36-7.41(m,2H),4.09(s,3H)。

[0607] 中间体29. (5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇。

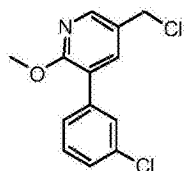
[0608]



[0609] 在0℃下,向5-(3-氯苯基)-6-甲氧基烟醛(18g,0.072mol)在EtOH(150mL)中的溶液添加NaBH₄(5.5g,0.144mol)。在室温下,在N₂下,将反应混合物搅拌2小时。在0℃下,向混合物逐滴添加HCl(1M,5mL),然后添加水(100mL)。用EtOAc(2×100mL)萃取混合物。合并有机层,用盐水(100mL)清洗,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在减压下浓缩,以提供黄色固体状的题述化合物(16.2g,90%),该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0610] 中间体30. 5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。

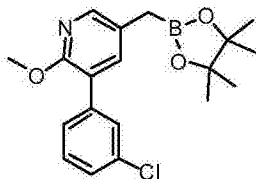
[0611]



[0612] 题述化合物是通过与中间体17类似的方式采用5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲醇制备的。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55-7.66 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.35-7.44 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)。

[0613] 中间体31. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 甲基) 吡啶。

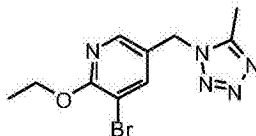
[0614]



[0615] 题述化合物是通过与中间体9类似的方式,采用5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶,使用K₂CO₃和Pd(PPh₃)₄ (114mg, 0.10mmol) 替代乙酸钾和Pd(dppf)Cl₂制备的。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.00 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.55 (t, J=1.76Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.26 (s, 12H)。

[0616] 中间体32. 3-溴-2-乙氧基-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基) 甲基) 吡啶。

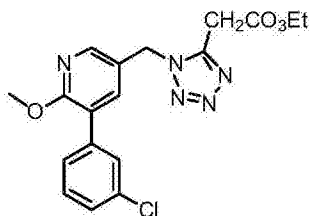
[0617]



[0618] 在室温下,将3-溴-5-(氯甲基)-2-乙氧基吡啶 (2.84g, 11.34mmol)、NaI (169.93mg, 1.13mmol)、K₂CO₃ (3.13g, 22.67mmol) 以及5-甲基-2H-四唑 (1.91g, 22.67mmol) 在ACN (50mL) 中的溶液搅拌72小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩。纯化 (FCC, SiO₂, 己烷/EtOAc, 0-100%) 提供油状的题述化合物 (1.83g, 54%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.04 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.35Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.44 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.04Hz, 3H)。

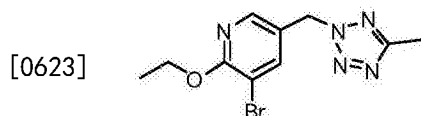
[0619] 中间体33. 2-(2-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-1H-四唑-5-基) 乙酸乙酯。

[0620]



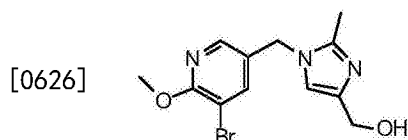
[0621] 题述化合物是通过与中间体32类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.16 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.30Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 1.27 (t, J=7.24Hz, 3H)。

[0622] 中间体34. 3-溴-2-乙氧基-5-((5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基)吡啶。



[0624] 从中间体32反应中分离。白色固体 (1.32g, 39%) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 2.35\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.44 (q, $J = 7.04\text{Hz}$, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.39-1.49 (m, 3H)。

[0625] 中间体35. 1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇。



[0627] 步骤1. 1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇。向在丙酮 (10mL) 中的3-溴-5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶 (中间体25, 630mg, 2.66mmol) 添加 Cs_2CO_3 (1.32g, 4.0mmol) 和 NaI (39.93mg, 0.27mmol)。将反应混合物搅拌3小时。用DCM稀释混合物且过滤。干燥 (Na_2SO_4) 滤液, 过滤, 并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO_2 , 20%-100%, EtOAc/己烷) 提供题述化合物, 将其直接用于下一步骤中。

[0628] 步骤2. 1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇。向在MeOH (5mL) 中的1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇 (347mg, 1.12mmol) 添加 NaBH_4 (42.33mg, 1.22mmol)。在室温下将反应混合物搅拌0.5小时。用水稀释混合物且萃取入DCM中。干燥 (Na_2SO_4) 有机馏分, 过滤, 并在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO_2 , 50%-100%, EtOAc/己烷) 提供题述化合物。

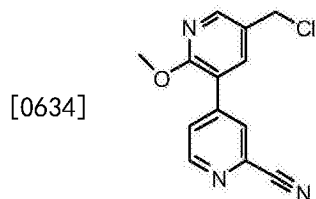
[0629] 中间体36. 1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



[0631] 步骤1. 3-溴-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶。题述化合物是通过与中间体5类似的方式, 使用适当的起始材料替代而制备的。

[0632] 步骤2. 1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。向3-溴-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶 (1.0g, 3.18mmol) 在AcOH (15mL) 和水 (4mL) 中的溶液添加锌 (2.07g, 31.8mmol)。在50℃下将混合物搅拌1小时。在减压下去除溶剂以提供白色固体。将粗制固体溶解于DCM (50mL) 中, 超声波处理且过滤 (重复两次)。用饱和 NaHCO_3 水溶液清洗合并的DCM萃取物, 且使层分离。合并有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并在减压下浓缩。将所得固体与己烷一起研磨以获得题述化合物。

[0633] 中间体37. 5-(氯甲基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-甲腈。



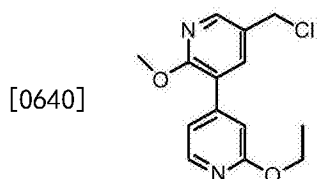
[0635] 步骤1. 2'-氯-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲醛。题述化合物是通过与中间体8步骤3类似的方式,采用5-溴-6-甲氧基烟醛(中间体27)和(2-氯吡啶-4-基)硼酸制备的。 $[M+H]=249.25$ 。

[0636] 步骤2. 5-甲酰基-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-甲腈。向10mL微波小瓶中添加2'-氯-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲醛(684mg, 2.75mmol)、二氰基锌(226mg, 1.93mmol)、Pd(PPh₃)₄(318mg, 0.28mmol)以及DMF(15mL)。盖住瓶口,用氮气净化,然后在150℃下加热15分钟。用EtOAc稀释反应混合物并用水萃取。用盐水处理剩余的有机相,干燥(Na₂SO₄),过滤且浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-75%EtOAc/己烷)提供题述化合物(602.00mg, 91%)。 $[M+H]=240.28$ 。

[0637] 步骤3. 5-(羟基甲基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-甲腈。向含有5-甲酰基-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-甲腈(602mg, 2.52mmol)的100mL圆底烧瓶中添加MeOH(25mL),然后添加NaBH₄(95mg, 2.52mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌10分钟。用HCl(1mL)终止反应,然后浓缩。用饱和NaHCO₃水溶液和EtOAc稀释残余物。使层分离,并用EtOAc萃取有机相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机相,过滤且浓缩,以提供白色固体状的题述化合物(219mg, 36%)。该粗制材料未经进一步纯化即使用。 $[M+H]=242.30$ 。

[0638] 步骤4. 5-(氯甲基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-甲腈。向5-(羟基甲基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-甲腈(219.3mg, 0.91mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加亚硫酰氯(130μL, 1.82mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌2.5小时,然后浓缩,以提供黄色固体状的题述化合物(0.2225g, 94%)。 $[M+H]=260.27$ 。

[0639] 中间体38. 5-(氯甲基)-2'-乙氧基-2-甲氧基-3,4'-联吡啶。



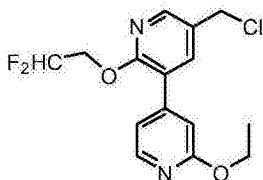
[0641] 步骤1. (2'-氯-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲醇。题述化合物是通过与中间体8、步骤3类似的方式,采用(5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(中间体23)和(2-氯吡啶-4-基)硼酸制备的。 $[M+H]=251.30$ 。

[0642] 步骤2. (2'-乙氧基-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲醇。在75℃下,在氮气下,将(2'-氯-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲醇(925mg, 3.69mmol)在EtOH中的21%w/w NaOEt(22mL)中的溶液加热8小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用1M柠檬酸(2×)清洗,干燥(Na₂SO₄),过滤且浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-75%EtOAc/己烷)提供琥珀色油状的题述化合物(0.499g, 52%)。 $[M+H]=261.39$ 。

[0643] 步骤3. 5-(氯甲基)-2'-乙氧基-2-甲氧基-3,4'-联吡啶。在冰水浴中将(2'-乙氧基-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲醇(499.30mg, 1.92mmol)于DCM(10mL)和四氢呋喃(5mL)中的溶液冷却5分钟。经1分钟,逐滴添加亚硫酰氯(0.35mL, 4.8mmol)。立即形成白色沉淀物。在室温下,将反应混合物搅拌1小时,然后用饱和NaHCO₃水溶液终止。使层分离,并用DCM萃取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机相,过滤且浓缩,以获得琥珀色油状的题述化合物(543mg, 101%)。 $[M+H]=278.38$ 。

[0644] 中间体39. 5-(氯甲基)-2-(2,2-二氟乙氧基)-2'-乙氧基-3,4'-联吡啶。

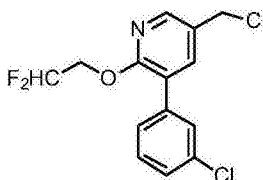
[0645]



[0646] 题述化合物是通过与中间体38类似的方式,在步骤1中采用(5-溴-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)甲醇和(2-氯吡啶-4-基)硼酸制备的。 $[M+H] = 329.37$ 。

[0647] 中间体40. 5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶。

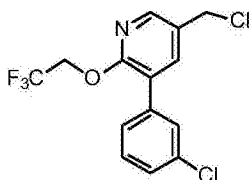
[0648]



[0649] 题述化合物是通过与中间体38类似的方式,在步骤1中采用(5-溴-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)甲醇和(2-氯苯基)硼酸制备的。 $[M+H] = 318.30$ 。

[0650] 中间体41. 5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶。

[0651]



[0652] 步骤1. 5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酸甲酯。向5-溴-6-氯烟酸甲酯(3.00g, 11.98mmol)在THF(5mL)中的溶液添加2,2,2-三氟乙醇(1.44g, 14.37mmol)。在冰水浴中,在氮气下,将溶液冷却5分钟,然后经5分钟逐滴添加叔丁醇钾(12.58mL, 1.00mol/L, 12.58mmol)。将反应混合物搅拌16小时,然后用 NaHCO_3 和EtOAc稀释。使层分离,并用水和盐水清洗有机相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层,过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO_2 , 0-15% EtOAc/己烷)提供白色固体状的题述化合物(2.355g, 63%)。 $[M+H] = 314.22/317.22$ 。

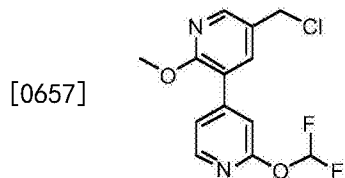
[0653] 步骤2. (5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲醇。在氮气下,经2分钟,向5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酸酯(2.36g, 7.50mmol)在THF(20mL)中的0℃冷却溶液添加DIBAL(15.00mL, 1.00mol/L, 15.00mmol)。将反应混合物升温至室温,在室温下将其搅拌8小时。将反应混合物浓缩,然后用DCM稀释并与1M NaOH(25mL)一起搅拌48小时。使层分离,并用DCM萃取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机相,过滤,且浓缩,以产生无色油状的题述化合物(2.778g, 130%)。 $[M+H] = 286.23/288.23$ 。

[0654] 步骤3. (5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲醇。向(5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲醇(1.50g, 5.24mmol)在ACN(10.0mL)中的溶液添加3-氯-苯基-硼酸(902.02mg, 5.77mmol)、Pd(dppf) Cl_2 ·DCM(42.82mg, 0.05mmol)以及2M Na_2CO_3 水溶液(10.0mL)。用氮气净化反应混合物,并在100℃下在微波辐照下加热30分钟。使层分离,且用EtOAc萃取水相。纯化(FCC, SiO_2 , 0-50% EtOAc/己烷)提供琥珀色油状的题述化合物(1.0937g, 6%)。 $[M+H] = 318.30$ 。

[0655] 步骤4. 5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶。经1分钟,向(5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲醇(1.09g, 3.4mmol)在DCM(15.0mL)中的

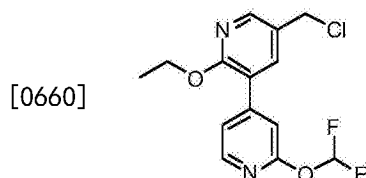
0℃冷却溶液逐滴添加亚硫酸氯(0.63mL, 8.6mmol)。立即形成白色沉淀物。在室温下搅拌1小时后,添加更多亚硫酸氯(300μL),且将反应混合物再搅拌8小时。用饱和NaHCO₃水溶液终止反应,使层分离,并用DCM萃取水相。干燥(NaSO₄)合并的有机相,过滤且浓缩,以提供琥珀色油状的题述化合物(0.9143g, 79%)。[M+H]⁺=336.24。

[0656] 中间体42. 5-(氯甲基)-2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-3,4'-联吡啶。



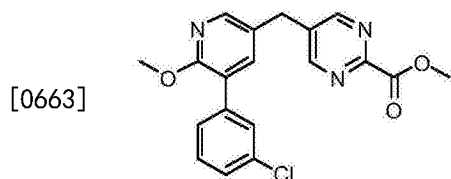
[0658] 题述化合物是通过与中间体38、步骤1和步骤3类似的方式,在步骤1中采用2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(中间体23)制备的。[M+H]⁺=301.04。

[0659] 中间体43. 5-(氯甲基)-2'-(二氟甲氧基)-2-乙氧基-3,4'-联吡啶。



[0661] 题述化合物是通过与中间体38类似的方式制备的。[M+H]⁺=315.05。

[0662] 中间体44. 5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-甲酸甲酯。

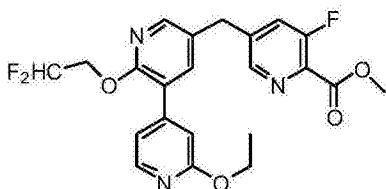


[0664] 步骤1. 5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-甲腈。题述化合物是通过与中间体7、步骤1类似的方式,采用5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体30)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-甲腈,且用Pd(PPh₃)₄替代Pd(dppf)Cl₂•DCM制备的。[M+H]⁺=337.34。

[0665] 步骤2. 5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-甲酸甲酯。经5分钟,向湿MeOH的0℃冷却溶液逐滴添加乙酰氯(2.0mL)。在0℃下将反应混合物再搅拌35分钟,然后添加至5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-甲腈(278.4mg, 0.83mmol)中。将反应混合物加热至50℃并保持2.5小时。将反应混合物浓缩,用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃水溶液中和。分离各有机相层,用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,以提供含有一些相应甲酸的无色油状的题述化合物(277.5mg, 91%)。将题述化合物以粗制形式用于下一步骤中。[M+H]⁺=370.37。

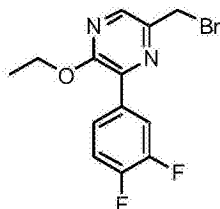
[0666] 中间体45. 5-((2-(2,2-二氟乙氧基)-2'-乙氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟吡啶甲酸甲酯。

[0667]

[0668] 通过与中间体44相同的方式使用中间体39制备。 $[M+H] = 448.39$ 。

[0669] 中间体46. 5-(溴甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基吡嗪。

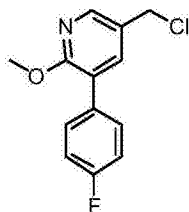
[0670]



[0671] 题述化合物是通过与中间体1类似的方式制备的。

[0672] 中间体47. 5-(氯甲基)-3-(4-氟苯基)-2-甲氧基吡啶。

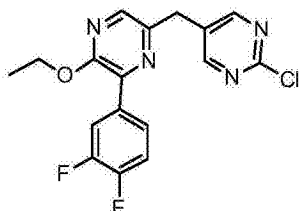
[0673]



[0674] 题述化合物是通过与中间体17类似的方式,采用(5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇制备的。

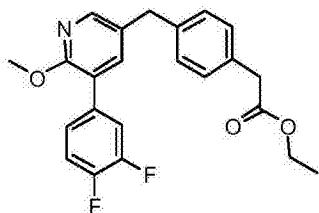
[0675] 中间体48. 2-氯-5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)嘧啶。

[0676]

[0677] 题述化合物是通过与中间体1、步骤3类似的方式,采用5-(溴甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基吡嗪(中间体46)和(2-氯嘧啶-5-基)硼酸,用 NaHCO_3 水溶液替代 Na_2CO_3 制备的。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 2H), 7.98-8.05 (m, 2H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 4.50 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.47 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H)。 $[M+H] = 363.4$ 。

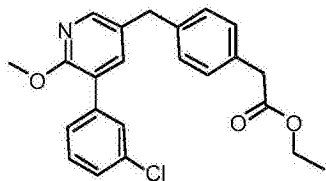
[0678] 中间体49. 2-(4-([5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)苯基)乙酸乙酯。

[0679]

[0680] 题述化合物是通过与中间体24类似的方式,采用5-(氯甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶和(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯基)硼酸制备的。 $[M+H] = 398.41$ 。

[0681] 中间体50. 2-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酸乙酯。

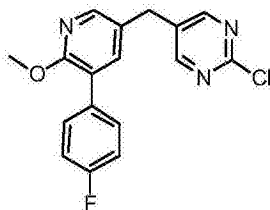
[0682]



[0683] 题述化合物是通过与中间体24类似的方式,采用中间体30和(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯基)硼酸制备的。 $[M+H] = 396.32$ 。

[0684] 中间体51. 2-氯-5-((5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶。

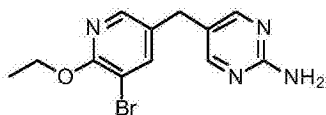
[0685]



[0686] 题述化合物是通过与中间体24类似的方式,采用中间体47和(2-氯嘧啶-5-基)硼酸制备的。 $[M+H] = 330.40$ 。

[0687] 中间体52. 5-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺。

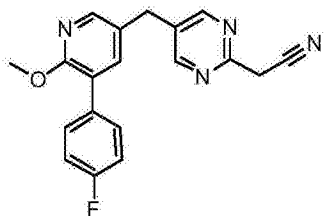
[0688]



[0689] 题述化合物是通过与中间体21类似的方式,自3-溴-5-(氯甲基)-2-乙氧基吡啶(中间体17)和2-氨基嘧啶-5-硼酸制备的。

[0690] 中间体53. 2-(5-((5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)乙腈。

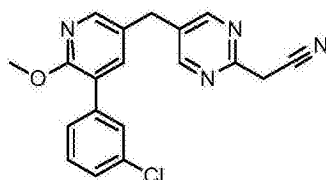
[0691]



[0692] 题述化合物是通过与中间体7类似的方式,自5-(氯甲基)-3-(4-氟苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体47)和2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)乙腈制备的。

[0693] 中间体54. 2-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)乙腈。

[0694]

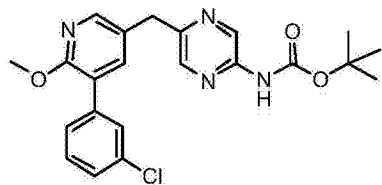


[0695] 题述化合物是通过与中间体10、步骤1类似的方式,采用中间体30和2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)乙腈,省略作为共溶剂的水而制备的。

[0696] 中间体55. (5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酸

叔丁酯。

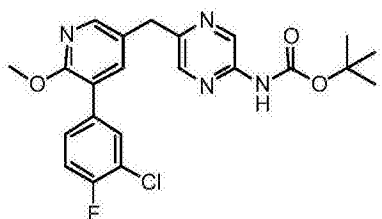
[0697]



[0698] 在110℃下,将3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)甲基)吡啶(中间体31,127.7mg,0.36mmol)、(5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(126.53mg,0.46mmol)、K₂CO₃(98mg,0.70mmol)以及Pd(PPh₃)₄(32.8mg,0.03mmol)在二氧己环(3.00mL)和水(600.00μl)中的溶液加热过夜。

[0699] 中间体56. 5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

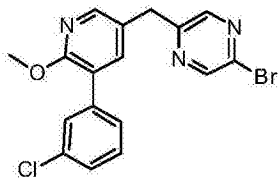
[0700]



[0701] 题述化合物是通过与中间体21类似的方式,采用3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(中间体26)和(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备的。

[0702] 中间体57. 2-溴-5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶。

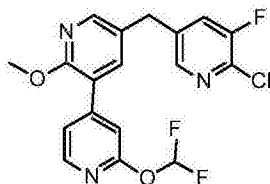
[0703]



[0704] 题述化合物是通过与中间体55类似的方式,采用3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)甲基)吡啶(中间体31)和2-溴-5-碘吡啶制备的。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.62(d,J=1.57Hz,1H),8.29(d,J=0.78Hz,1H),8.10(d,J=2.35Hz,1H),7.47-7.56(m,2H),7.31-7.43(m,3H),4.10(s,2H),3.97(s,3H)。

[0705] 中间体58. 5-((6-氯-5-氟吡啶-3-基)甲基)-2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-3,4'-联吡啶。

[0706]



[0707] 题述化合物是通过与中间体1类似的方式,使用中间体39,采用微波加热,用碳酸氢钠替代碳酸钠制备的。

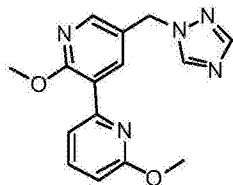
[0708] 实施例:

[0709] 实施例1. 5-((6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-甲

溶剂。纯化 (FCC, SiO₂, 0-15% MeOH/DCM) 提供题述化合物 (15.6mg, 28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.21 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.42-2.37 (m, 4H), 2.17 (s, 6H)。[M+H]⁺ = 398.20。

[0718] 实施例4. 2-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

[0719]

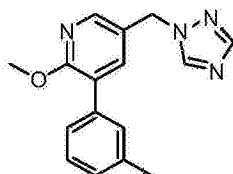


[0720] 在微波小瓶中,将5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(中间体13, 50mg, 0.16mmol)、(6-甲氧基吡啶-2-基)硼酸(46mg, 0.30mmol)在EtOH (2.45mL)、苯(7.00mL)中的溶液与Pd(PPh₃)₄ (27mg, 0.02mmol)和4M Na₂CO₃水溶液(3mL)合并。将小瓶密封,用氮气净化且在微波条件下加热至120℃并保持12分钟。使用移液管从反应物中移除水,且经由Celite[®]过滤粗制反应混合物,并用EtOAc (3×5mL)清洗。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层,且在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂, 30%-70% EtOAc/己烷)提供题述化合物(11.9mg, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.88 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 5.93 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。[M+H]⁺ = 298.02。

[0721] 实施例5-12是通过与实施例1或2中所述类似的程序,使用适当的起始材料和试剂替代制备的。

[0722] 实施例5. 2-甲氧基-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

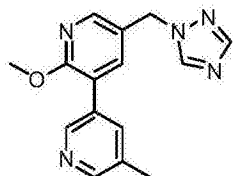
[0723]



[0724] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.65 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。[M+H]⁺ = 281.36。

[0725] 实施例6. 2-甲氧基-3-(5-甲基吡啶-3-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

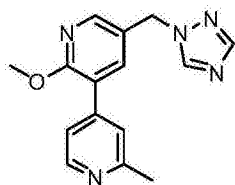
[0726]



[0727] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。[M+H]⁺ = 282.09。

[0728] 实施例7. 2-甲氧基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

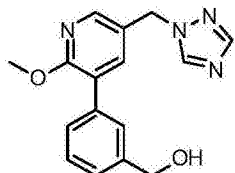
[0729]



[0730] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77-8.63 (m, 2H), 8.37 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.00-7.85 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282.20$.

[0731] 实施例8. 3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯基} 甲醇。

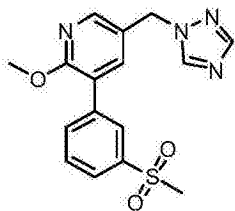
[0732]



[0733] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.26 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 5.22 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 297.23$.

[0734] 实施例9. 3-(3-甲磺酰基苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

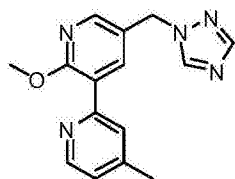
[0735]



[0736] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=1.56\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345.21$.

[0737] 实施例10. 2-甲氧基-3-(4-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

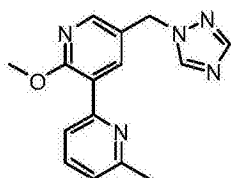
[0738]



[0739] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282.31$.

[0740] 实施例11. 2-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

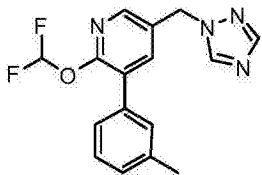
[0741]



[0742] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.32–8.27 (m, 1H), 8.22 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.56 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J=5.1, 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282.39$.

[0743] 实施例12. 2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

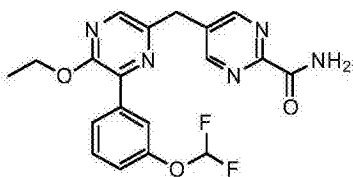
[0744]



[0745] 呈化合物的混合物形式, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72–8.61 (m, 1H), 8.00–7.96 (m, 1H), 7.94–7.86 (m, 1H), 7.73–7.68 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.24 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 317.15$.

[0746] 实施例13. 5-((6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)嘧啶-2-甲酰胺。

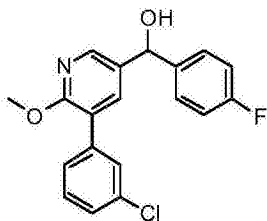
[0747]



[0748] 向5-((6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)嘧啶-2-甲腈(实施例1, 100.00mg, 0.26mmol)在MeOH (1.3mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.78mL, 0.78mmol), 然后添加 H_2O_2 (0.78mL, 0.79mmol)。在室温下将反应混合物搅拌8小时。将反应混合物浓缩, 并过滤沉淀物且用水清洗, 以获得白色固体状的题述化合物(70mg, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.91–7.84 (m, 1H), 7.81 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44–7.02 (m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.35 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 402.26$.

[0749] 实施例14. [5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲醇。

[0750]

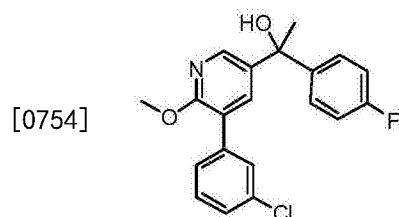


[0751] 在氮气下, 经2分钟向5-溴-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体7, 1.5g, 5mmol)于THF (25mL)中的 -78°C 冷却溶液逐滴添加nBuLi (4.8mL, 5.5mmol)。在 -78°C 下将反应混合

物搅拌40分钟。添加4-氟苯甲醛(744mg, 6mmol)在THF(2mL)中的溶液,且在-78℃下将反应混合物再搅拌30分钟。用饱和Na₂SO₄终止反应,过滤,且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-25% EtOAc/己烷)提供无色固体状的题述化合物(1.65g, 96%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.11(d, J=2.3Hz, 1H), 7.63(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.47-7.29(m, 5H), 7.07(t, J=8.6Hz, 2H), 5.84(s, 1H), 3.93(s, 3H)。[M+H]⁺=344.18。

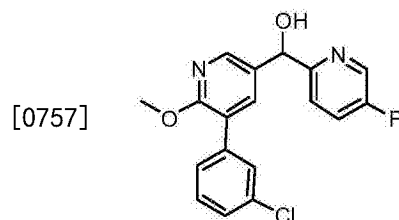
[0752] 实施例15-16是通过与实施例14类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[0753] 实施例15. 1-[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-1-(4-氟苯基)乙-1-醇。



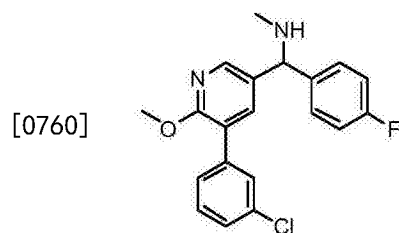
[0755] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.16(d, J=2.7Hz, 1H), 7.68(d, J=2.7Hz, 1H), 7.53-7.43(m, 3H), 7.42-7.28(m, 3H), 7.04(t, J=8.8Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 1.94(s, 3H)。[M+H]⁺=358.21。

[0756] 实施例16. [5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](5-氟吡啶-2-基)甲醇。



[0758] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.38(d, J=2.7Hz, 1H), 8.16(d, J=2.3Hz, 1H), 7.77-7.58(m, 3H), 7.52(s, 1H), 7.45-7.28(m, 3H), 5.87(s, 1H), 3.93(s, 3H)。[M+H]⁺=345.19。

[0759] 实施例17. {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲基}(甲基)胺。



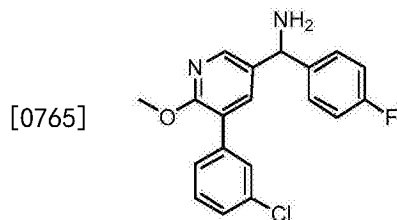
[0761] 步骤1. 5-(氯(4-氟苯基)甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。向[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲醇(实施例14, 1.43g, 4.17mmol)在DCM(10mL)中的0℃冷却溶液逐滴添加亚硫酸氯(744mg, 6.25mmol)。将溶液升温至室温,且搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物。纯化(FCC, SiO₂, 0-10% EtOAc/己烷)提供题述化合物,将其直接用于下一步骤中。

[0762] 步骤2. {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基](4-氟苯基)甲基}(甲基)胺。向5-(氯(4-氟苯基)甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶(70mg, 0.193mmol)在ACN(2mL)中的溶液添加K₂CO₃(53mg, 0.39mmol)、NaI(5mg, 0.03mmol)以及甲胺(0.5mL, 0.97mmol)。将反应物密封且在45℃下加热12小时。浓缩反应混合物。纯化(FCC, SiO₂, 0-10% MeOH/DCM)提供题述

化合物 (23mg, 33%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50–7.42 (m, 3H), 7.40–7.27 (m, 3H), 7.18 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.54–5.49 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。[M^+ ; 损失NHMe] = 326.14。

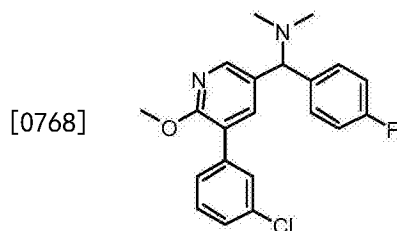
[0763] 实施例18-19是通过与实施例17类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[0764] 实施例18. [5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] (4-氟苯基) 甲胺。



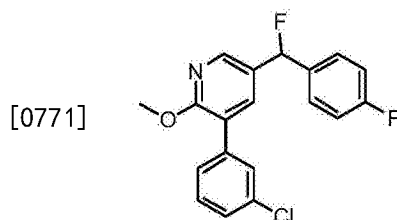
[0766] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49–7.34 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。[M^+ ; 损失 NH_2] = 326.14。

[0767] 实施例19. {[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] (4-氟苯基) 甲基} 二甲胺。



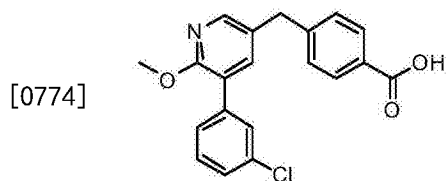
[0769] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=5.1$, 8.6Hz, 2H), 7.50 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.43–7.28 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 5.51–5.38 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.88–2.74 (m, 6H)。[$\text{M}+\text{H}$] = 371.20。

[0770] 实施例20. 3-(3-氯苯基)-5-[氟(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶。



[0772] 向[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] (4-氟苯基) 甲醇 (实施例14, 70mg, 0.18mmol) 在DCM(1mL)中的溶液添加Deoxo-Fluor[®] (79mg, 0.36mmol)。在室温下将溶液搅拌1小时,然后在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO_2 , 0–10% EtOAc/己烷)提供题述化合物 (21mg, 34%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47–7.31 (m, 5H), 7.15 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.70–6.52 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。[$\text{M}+\text{H}$] = 346.17。

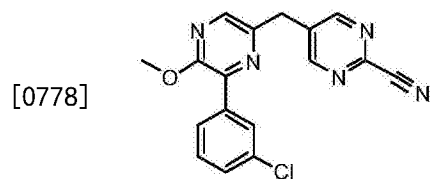
[0773] 实施例21. 4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基} 苯甲酸。



[0775] 步骤1. 4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯是通过与实施例2类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。纯化(FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/己烷)提供题述化合物。 $[M+H] = 368.11$ 。

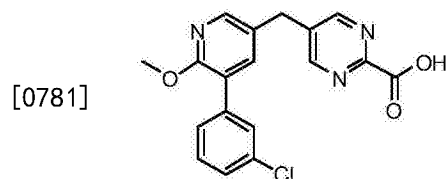
[0776] 步骤2. 4-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]苯甲酸。向4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯(91mg, 0.248mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加2N NaOH水溶液(2.0mL)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。在减压下去除溶剂,且将所得固体与二乙醚一起研磨。将所得白色固体溶解于DCM中且过滤,以去除无机固体。在减压下浓缩滤液以提供题述化合物(74mg, 85%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.03(d, J=2.0Hz, 1H), 7.96(d, J=7.8Hz, 2H), 7.60(d, J=2.3Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43-7.30(m, 5H), 4.05(s, 2H), 3.95(s, 3H)。 $[M+H] = 354.13$ 。

[0777] 实施例22. 5-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基]嘧啶-2-甲腈。



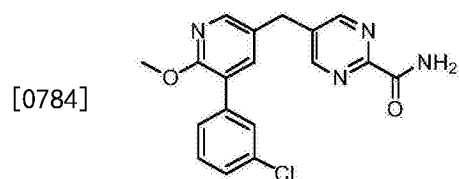
[0779] 实施例22是通过与实施例1类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。 $[M+H] = 338.10$ 。

[0780] 实施例23. 5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-甲酸。



[0782] 将5-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基]嘧啶-2-甲腈(实施例22, 30mg, 0.0845mmol)在MeOH(1.54mL)中的溶液加热至50℃,直至起始材料溶解。添加1N NaOH水溶液(0.23mL, 0.23mmol),然后添加H₂O₂(0.23mL, 1.00mol/L, 0.23mmol),且在50℃下将溶液再加热2小时。添加水(5mL)并将反应物过滤且用水(3×5mL)清洗。观察到产物的混合物;5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-甲酸(题述化合物)和5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-甲酰胺(实施例24, 4mg, 13%)。滤液含有的酸,且用浓HCl(3滴)酸化水层并用DCM(3×20mL)萃取。合并有机层,干燥(Na₂SO₄),且在减压下浓缩,以提供题述化合物(23mg, 74%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.86(br s, 2H), 8.11(d, J=1.96Hz, 1H), 7.66(d, J=1.96Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.49-7.27(m, 3H), 4.14(br s, 2H), 3.94(s, 3H)。 $[M+H] = 356.13$ 。

[0783] 实施例24. 5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-甲酰胺。

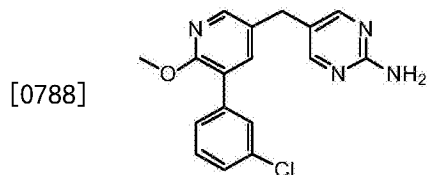


[0785] 题述化合物是通过与实施例13类似的方式制备的。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.83

(s, 2H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。[M+H]⁺=355.21。

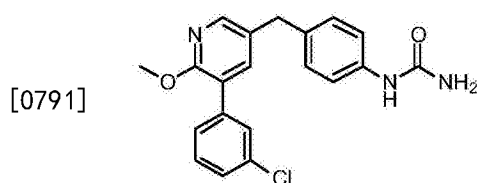
[0786] 实施例25、27-30、32-35、37-43、45-89、91-108是通过与实施例1或2中所述类似的过程,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[0787] 实施例25. 5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺。



[0789] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.18 (s, 2H), 8.02 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 2H)。[M+H]⁺=327.21。

[0790] 实施例26. (4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)苯基)脲。

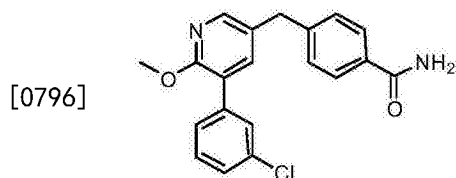


[0792] 步骤1. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(4-硝基苄基)吡啶。题述化合物是通过与实施例1类似的方式,由中间体2和4-硝基苄基硼酸制备的,以提供黄褐色固体。[M+H]⁺=355.07。

[0793] 步骤2. 4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯胺。在60℃下将3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(4-硝基苄基)吡啶(162mg, 0.45mmol)、HOAc (3mL)、水(1mL)以及锌(292.5mg, 4.5mmol)的溶液加热1小时,然后经由1cm的Celite®垫热过滤且直接用于下一步骤中。

[0794] 步骤3. (4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)苯基)脲。向来自步骤2的4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯胺溶液添加KCNO (73mg, 0.9mmol)。将混合物超声波处理20分钟以提供胶质沉淀物。用水稀释反应混合物,用Na₂CO₃水溶液中和至pH 7,然后用EtOAc (3×5mL)萃取。在减压下浓缩合并的有机层以提供固体,将该固体与DCM一起研磨,以获得白色固体状的题述化合物(55mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 5H)。[M+H]⁺=368.27。

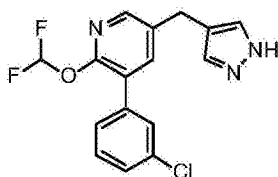
[0795] 实施例27. 4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)苯甲酰胺。



[0797] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。[M+H]⁺=353.13。

[0798] 实施例28. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-吡唑-4-基甲基)吡啶。

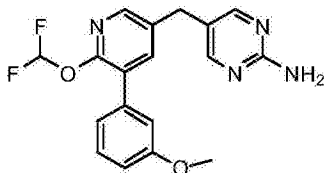
[0799]



[0800] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (br s, 1H), 7.92–7.43 (m, 9H), 3.84 (s, 2H). [M+H] = 336.18.

[0801] 实施例29. 5-([6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-胺。

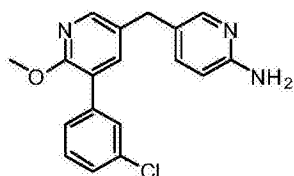
[0802]



[0803] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 2H), 8.07 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30–7.38 (m, 1H), 7.02–7.10 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=8.22, 1.57\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 2H). [M+H] = 359.28.

[0804] 实施例30. 5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-胺。

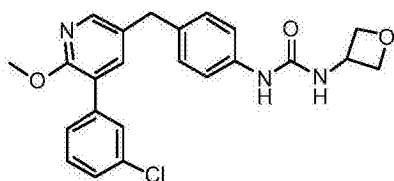
[0805]



[0806] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 7.43–7.29 (m, 4H), 6.55 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 2H). [M+H] = 326.26.

[0807] 实施例31. 1-(4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)脲。

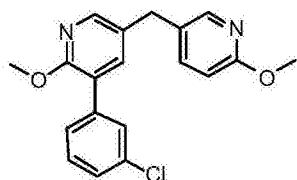
[0808]



[0809] 向4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯甲酸(实施例21, 90mg, 0.25mmol)在甲苯(5mL)中的溶液添加DIPEA(33mg, 0.25mmol)和DPPA(77mg, 0.28mmol)。在80℃下将混合物搅拌30分钟。LCMS确认起始的酸消失。将氧杂环丁-3-胺盐酸盐(41.5mg, 0.38mmol)、DIPEA(49mg, 0.38mmol)以及DCM(2mL)的溶液添加至反应混合物中,且在室温下搅拌2小时。LCMS确认产物的存在。在减压下去除所有溶剂。纯化(FCC, SiO_2 , 0–5%, MeOH/DCM)提供题述化合物(50mg, 46%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 7.41–7.24 (m, 5H), 7.14 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.87 (br s, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 2H). [M+H] = 424.20.

[0810] 实施例32. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶。

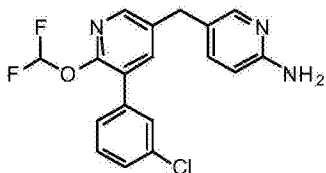
[0811]



[0812] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (dd, $J=2.0, 6.3\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 3H), 6.72 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341.19$.

[0813] 实施例33. 5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-胺。

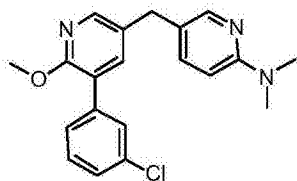
[0814]



[0815] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.06 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=2.0, 9.4\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.51-7.30 (m, 5H), 6.89 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 362.31$.

[0816] 实施例34. 5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺。

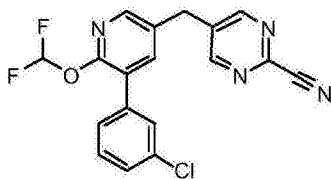
[0817]



[0818] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.29 (m, 4H), 6.63 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.04 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 354.22$.

[0819] 实施例35. 5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-甲腈。

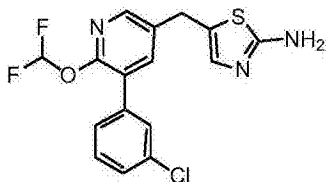
[0820]



[0821] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.38 (m, 5H), 4.21-4.17 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 373.14$.

[0822] 实施例36. 5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1,3-噻唑-2-胺。

[0823]



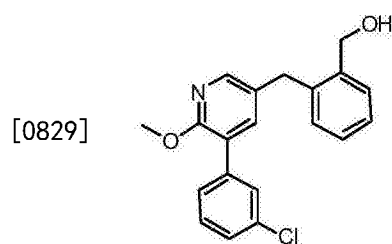
[0824] 步骤1. 3-(3-氯苯基)-5-(二溴甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶是通过与中间体1、步骤4类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。 $[\text{M}+\text{H}] = 426.1, 428.1, 430.1$ 。

[0825] 步骤2. 5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)烟醛。向3-(3-氯苯基)-5-(二溴甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶(700mg, 1.65mmol)在ACN(2mL)中的溶液添加Na₂CO₃(525mg, 5.0mmol)在水(4mL)中的溶液,并在70℃下将混合物搅拌16小时。LCMS显示完全转化。在减压下去除所有溶剂。将残余物溶解于DCM中,用水清洗,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂, 0-20%, EtOAc/己烷)提供5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)烟醛(355mg, 76%)。[M+H]⁺=284.1。

[0826] 步骤3. (5-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)(羟基)甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.36mmol)在THF(2mL)中的溶液冷却至-78℃,且逐滴添加正丁基锂(0.51mL的在己烷中的1.4M溶液, 0.72mmol),并在-78℃下将混合物搅拌30分钟。将5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)烟醛(112mg, 0.39mmol)在THF(2mL)中的溶液逐滴添加至反应中,并在-78℃下将此混合物搅拌30分钟。LCMS确认产物。添加饱和氯化铵水溶液,且将混合物萃取入EtOAc中。干燥(Na₂SO₄)合并的萃取物,过滤且在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂, 10%-80%, EtOAc/己烷)提供(5-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)(羟基)甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(73mg, 42%)。[M(-tBu)+H]⁺=428.1。

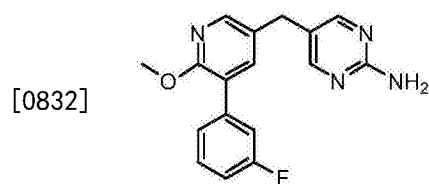
[0827] 步骤4. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺。向(5-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)(羟基)甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(73mg, 0.15mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加TES(52.2mg, 0.45mmol)和TFA(102mg, 0.90mmol),并在室温下将混合物搅拌16小时。LCMS显示完全转化。在真空中去除所有溶剂。将残余物溶解在DCM和饱和NaHCO₃水溶液中,振荡且使层分离,并将水层萃取入DCM中。用盐水清洗合并的有机萃取物,干燥(Na₂SO₄),过滤且在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂, 20%-100%, EtOAc/己烷)获得题述化合物(34.4mg, 62%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.02(d, J=2.3Hz, 1H), 7.71-7.30(m, 6H), 6.68(s, 1H), 3.94(s, 2H)。[M+H]⁺=368.06。

[0828] 实施例37. (2-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)甲醇。



[0830] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.94(d, J=2.3Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.44-7.14(m, 7H), 4.63(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.91(s, 3H)。[M+H]⁺=340.13。

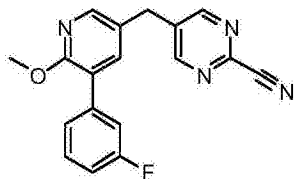
[0831] 实施例38. 5-{[5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}噻唑-2-胺。



[0833] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.17(s, 2H), 8.02(d, J=2.3Hz, 1H), 7.57(d, J=2.3Hz, 1H), 7.43-7.25(m, 3H), 7.09-7.02(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.81(s, 2H)。[M+H]⁺=311.00。

[0834] 实施例39. 5-{[5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲腈。

[0835]



[0836] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.71 (s, 2H), 8.06 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 321.17$.

[0837] 实施例40. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺。

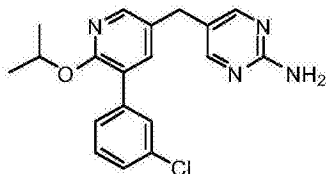
[0838]



[0839] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 2H), 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.30 (m, 3H), 4.38 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341.04$.

[0840] 实施例41. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺。

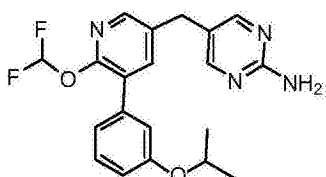
[0841]



[0842] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 2H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.46-7.29 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.30 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 355.21$.

[0843] 实施例42. 5-{[6-(二氟甲氧基)-5-[3-(丙-2-基氧基)苯基]吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺。

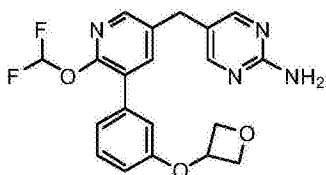
[0844]



[0845] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 2H), 8.06 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.29 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.32 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 387.25$.

[0846] 实施例43. 5-{[6-(二氟甲氧基)-5-[3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基]吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺。

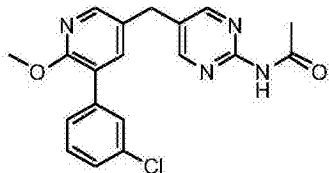
[0847]



[0848] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.69–7.24 (m, 3H), 7.04–6.99 (m, 1H), 6.84–6.80 (m, 1H), 6.75–6.70 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.92 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.64–4.59 (m, 2H), 3.78 (s, 2H)。[M+H] = 401.22。

[0849] 实施例44. N-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺。

[0850]

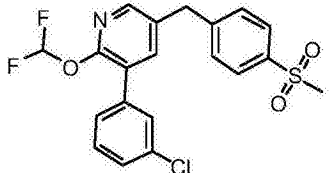


[0851] 步骤1. 向5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺(实施例25, 50.0mg, 0.15mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加DIPEA(40mg, 0.31mmol)。将溶液冷却至0℃并逐滴添加乙酰氯(230 μL , 0.23mmol)。将反应混合物升温至室温过夜,然后浓缩,以提供相应的酰亚胺(双酰化加合物),将其以粗制形式用于下一步骤中。

[0852] 步骤2. N-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺。在室温下将步骤1的粗制产物在所添加的氨(7N,在甲醇中)中的溶液搅拌1小时。纯化(FCC, SiO_2 , 0–100% EtOAc/己烷)提供灰白色固体状的题述化合物(11.4mg, 21%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.14 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.51–7.38 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。[M+H] = 369.20。

[0853] 实施例45. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲磺酰基苯基)甲基]吡啶。

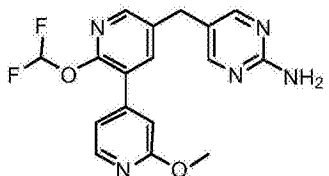
[0854]



[0855] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.78–7.37 (m, 8H), 4.16 (s, 2H), 3.08 (s, 3H)。[M+H] = 424.16。

[0856] 实施例46. 5-{[6-(二氟甲氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺。

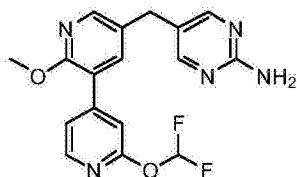
[0857]



[0858] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.27–8.16 (m, 4H), 7.85 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.16–6.96 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 2H)。[M+H] = 360.23。

[0859] 实施例47. 5-({[5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺)。

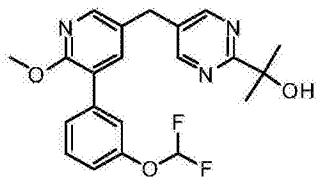
[0860]



[0861] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.20 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 360.23$.

[0862] 实施例48. 2-[5-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-基]丙-2-醇。

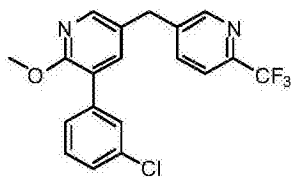
[0863]



[0864] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 2H), 8.09 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.31 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (td, $J=1.0, 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.64 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 402.26$.

[0865] 实施例49. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}吡啶。

[0866]



[0867] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 379.15$.

[0868] 实施例50. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{[6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶。

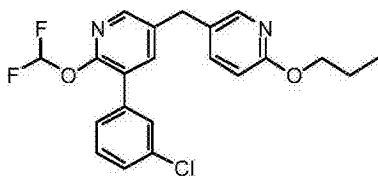
[0869]



[0870] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, $J=2.15, 10.37\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.72 (m, 7H), 6.64 (d, $J=8.61\text{Hz}$, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.34 (d, $J=6.26\text{Hz}$, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 405.22$.

[0871] 实施例51. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[6-(丙氧基吡啶-3-基)甲基]吡啶。

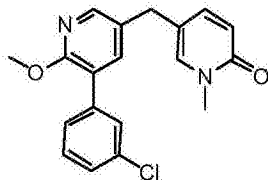
[0872]



[0873] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06–8.00 (m, 2H), 7.71–7.31 (m, 7H), 6.70 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=6.85\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.80 (q, $J=6.65\text{Hz}$, 2H), 1.02 (t, $J=7.43\text{Hz}$, 3H)。

[0874] 实施例52. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮。

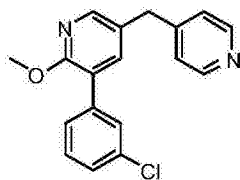
[0875]



[0876] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.51 (m, 3H), 7.47–7.30 (m, 4H), 6.51 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.55 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341.19$ 。

[0877] 实施例53. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-4-基甲基)吡啶。

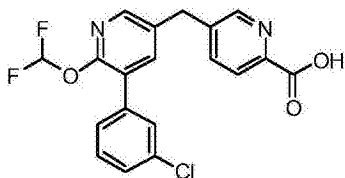
[0878]



[0879] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J=4.70\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.55–7.31 (m, 3H), 7.29 (d, $J=4.70\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 311.13$ 。

[0880] 实施例54. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酸。

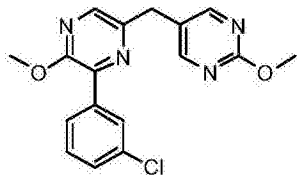
[0881]



[0882] 实施例54是通过与实施例21类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.12–7.94 (m, 1H), 7.93–7.75 (m, 2H), 7.72–7.57 (m, 3H), 7.56–7.39 (m, 3H), 4.10 (br s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.25$ 。

[0883] 实施例55. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]吡啶。

[0884]



[0885] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03–7.86 (m, 2H), 7.50 (d, $J=4.30\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 343.01$ 。

[0886] 实施例56. 5-{[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基嘧啶-2-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺。

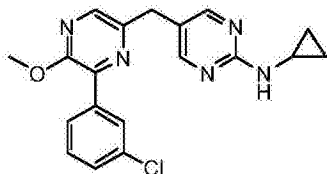
[0887]



[0888] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.48 (br s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.07–7.90 (m, 2H), 7.42 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 2H), 4.11–3.94 (m, 5H), 2.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=342.05$.

[0889] 实施例57. 5-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基)-N-环丙基嘧啶-2-胺。

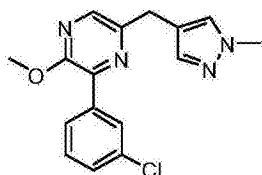
[0890]



[0891] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.12–8.18 (m, 1H), 7.93–8.05 (m, 2H), 7.59–7.70 (m, 1H), 7.50–7.55 (m, 1H), 7.41 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 0.84–0.97 (m, 2H), 0.61–0.71 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]=368.06$.

[0892] 实施例58. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡嗪。

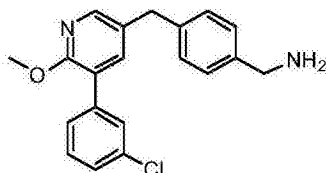
[0893]



[0894] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10–7.92 (m, 3H), 7.55 (br s, 1H), 7.45–7.39 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=315.01$.

[0895] 实施例59. (4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)苯基)甲胺。

[0896]



[0897] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.44–7.14 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=339.10$.

[0898] 实施例60. 4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-胺。

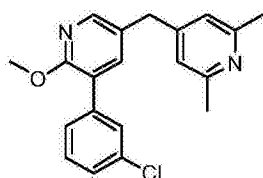
[0899]



[0900] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.81–7.74 (m, 1H), 7.58–7.48 (m, 2H), 7.45–7.25 (m, 3H), 6.50 (d, $J=5.48\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]=326.01$.

[0901] 实施例61. 3-(3-氯苯基)-5-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基吡啶。

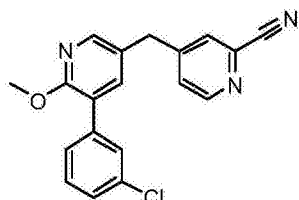
[0902]



[0903] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.59–7.48 (m, 2H), 7.47–7.25 (m, 3H), 6.97 (s, 2H), 3.98–3.86 (m, 5H), 2.43 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 339.05$.

[0904] 实施例62. 4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲腈。

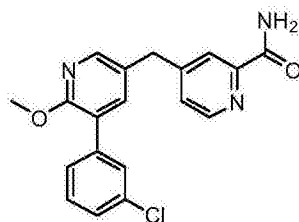
[0905]



[0906] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 2H), 7.48–7.26 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 336.14$.

[0907] 实施例63. 4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[0908]



[0909] 题述化合物是通过与实施例23类似的方式,由4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲腈(实施例62),在室温下运行反应而制备的。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=1.57\text{Hz}$, 2H), 7.54–7.33 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 354.15$.

[0910] 实施例64. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(吡啶-3-基甲基)吡啶。

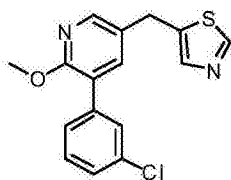
[0911]



[0912] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.55 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.39 (dd, $J=1.2, 4.7\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.70–7.66 (m, 1H), 7.58 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.52–7.37 (m, 3H), 7.29 (dd, $J=4.7, 7.8\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 318.09$.

[0913] 实施例65. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶。

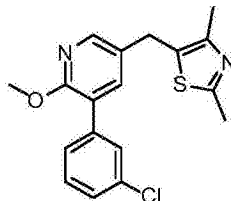
[0914]



[0915] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.07–8.15 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.35Hz, 1H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.37–7.52 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 318.15$.

[0916] 实施例66. 3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶。

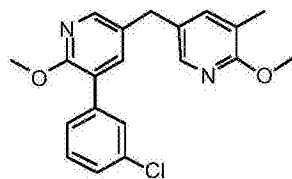
[0917]



[0918] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345.17$.

[0919] 实施例67. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶。

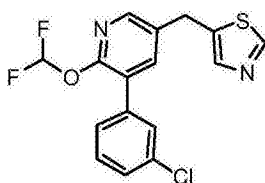
[0920]



[0921] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.51–7.36 (m, 3H), 3.87–3.84 (m, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 356.09$.

[0922] 实施例68. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶。

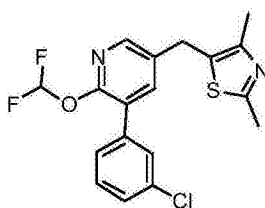
[0923]



[0924] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53–7.45 (m, 3H), 4.29 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 354.12$.

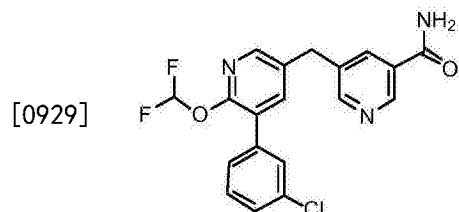
[0925] 实施例69. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶。

[0926]



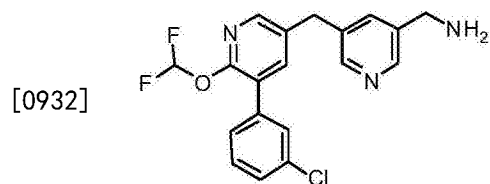
[0927] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.55–7.45 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。[M+H] = 381.15。

[0928] 实施例70. 5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-3-甲酰胺。



[0930] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.98 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.52–7.43 (m, 4H), 4.09 (s, 2H)。[M+H] = 391.05。

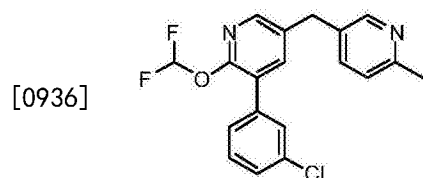
[0931] 实施例71. (5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-3-基)甲胺。



[0933] 步骤1. ((5-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。题述化合物是通过与实施例1类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。

[0934] 步骤2. (5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-3-基)甲胺。用20%TFA在DCM中的溶液处理步骤1的经纯化的化合物,且在室温下搅拌4小时。在减压下去除溶剂,并将残余物在EtOAc与饱和NaHCO₃水溶液之间分配。用盐水清洗有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩,以提供题述化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61–8.47 (m, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 7.97–7.80 (m, 2H), 7.72–7.57 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H), 4.12–4.03 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H)。[M+H] = 377.25。

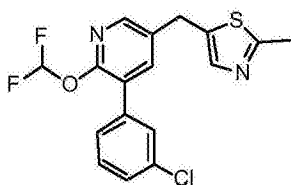
[0935] 实施例72. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]吡啶。



[0937] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61–7.54 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。[M+H] = 361.06。

[0938] 实施例73. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡啶。

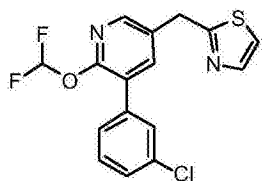
[0939]



[0940] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.94–7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53–7.42 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)。[M+H] = 368.02。

[0941] 实施例74. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,3-噻唑-2-基甲基)吡啶。

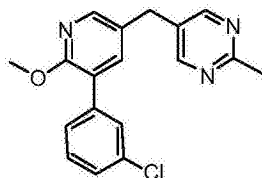
[0942]



[0943] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74–7.64 (m, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.55–7.41 (m, 4H), 4.43 (s, 2H)。[M+H] = 354.05。

[0944] 实施例75. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基嘧啶。

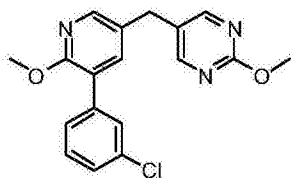
[0945]



[0946] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.53–7.34 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。[M+H] = 327.15。

[0947] 实施例76. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲氧基嘧啶。

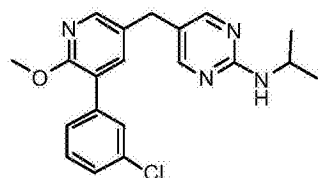
[0948]



[0949] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.53–7.34 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。[M+H] = 342.15。

[0950] 实施例77. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-(丙-2-基)嘧啶-2-胺。

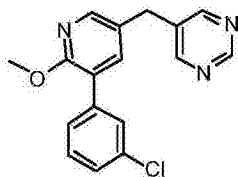
[0951]



[0952] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 2H), 8.11 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.8Hz, 1H), 7.53–7.36 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 4.03–3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.11 (d, J = 6.3Hz, 6H)。[M+H] = 370.05。

[0953] 实施例78. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶。

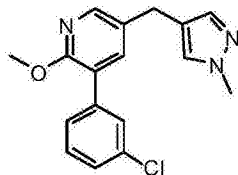
[0954]



[0955] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.16 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.65–7.36 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 313.01$.

[0956] 实施例79. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡啶。

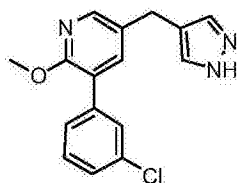
[0957]



[0958] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52–7.38 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.65 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315.02$.

[0959] 实施例80. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基甲基)吡啶。

[0960]

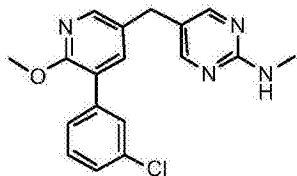


[0961] 步骤1. 4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。题述化合物是通过与实施例1类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。

[0962] 步骤2. 用20%TFA在DCM中的溶液处理步骤1的经纯化的化合物,并在室温下搅拌4小时。在减压下去除溶剂,并将残余物在EtOAc与饱和 NaHCO_3 之间分配。用盐水清洗有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤且在减压下浓缩,以提供题述化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58–7.54 (m, 3H), 7.50–7.36 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 301.02$.

[0963] 实施例81. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺。

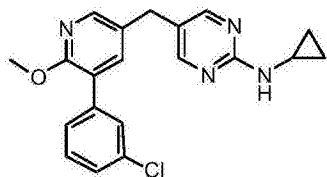
[0964]



[0965] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.70 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.53–7.36 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80–3.75 (m, 3H), 3.73 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 342.05$.

[0966] 实施例82. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-N-环丙基嘧啶-2-胺。

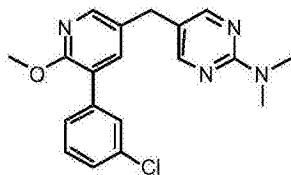
[0967]



[0968] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.70 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 2H), 0.53-0.38 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 368.02$.

[0969] 实施例83. 5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-N,N-二甲基嘧啶-2-胺。

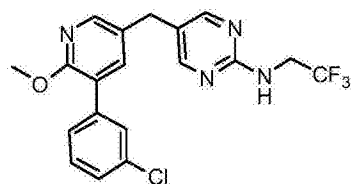
[0970]



[0971] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 2H), 8.16 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.01 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 355.18$.

[0972] 实施例84. 5-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-嘧啶-2-胺。

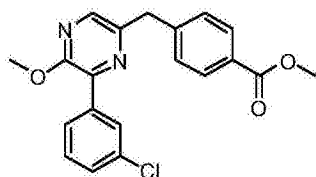
[0973]



[0974] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 2H), 8.16 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.72 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 409.14$.

[0975] 实施例85. 4-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基]苯甲酸甲酯。

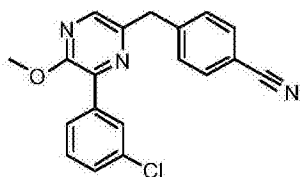
[0976]



[0977] $[\text{M}+\text{H}] = 369.16$.

[0978] 实施例86. 4-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基]苯甲腈。

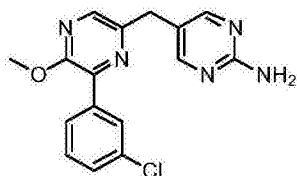
[0979]



[0980] $[\text{M}+\text{H}] = 336.6$.

[0981] 实施例87. 5-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基]嘧啶-2-胺。

[0982]



[0983] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (t, $J=3.72\text{Hz}$, 1H), 7.69–7.52 (m, 1H), 7.41 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 328.21$.

[0984] 实施例88. 3-(3-氯苯基)-5-[(4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡啶。

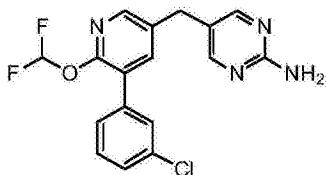
[0985]



[0986] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.42–7.21 (m, 5H), 7.01 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 328.26$.

[0987] 实施例89. 5-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基]嘧啶-2-胺。

[0988]



[0989] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 2H), 8.01 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.70–7.63 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38–7.28 (m, 3H), 3.78 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.30$.

[0990] 实施例90. 5-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺。

[0991]

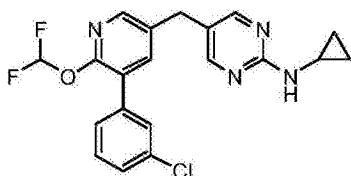


[0992] 步骤1. 5-((6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡啶甲酸甲酯。题述化合物是通过与实施例1类似的方式,由(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)硼酸和中间体3制备的。 $[\text{M}+\text{H}] = 370.10$ 。

[0993] 步骤2. 5-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺。在60℃下,将5-((6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡啶甲酸酯(来自步骤1)和氨(7N在甲醇中)的溶液加热8小时,然后在减压下浓缩。通过与二乙醚一起研磨获得黄色固体状的题述化合物(12mg, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.66 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69–7.60 (m, 1H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.41 (d, $J=4.70\text{Hz}$, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.00–4.09 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 355.10$ 。

[0994] 实施例91. 5-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基]-N-环丙基嘧啶-2-胺。

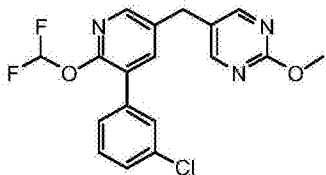
[0995]



[0996] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (br s, 2H), 8.11 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.48–7.68 (m, 2H), 7.35–7.46 (m, 3H), 3.90 (br s, 2H), 2.63 (br s, 1H), 0.76 (d, $J=6.26\text{Hz}$, 2H), 0.51 (br s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 403.12$.

[0997] 实施例92. 5-({[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑-2-胺。

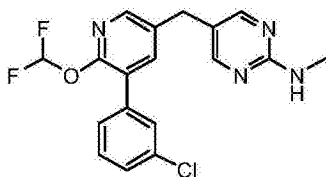
[0998]



[0999] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.49 (br s, 2H), 8.13 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=2.74\text{Hz}$, 1H), 7.63–7.49 (m, 2H), 7.47–7.31 (m, 3H), 4.07–3.81 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}] = 376.20$.

[1000] 实施例93. 5-({[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-甲基嘧啶-2-胺)咪唑-2-胺。

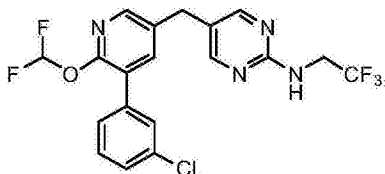
[1001]



[1002] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (br s, 2H), 8.10 (br s, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.68–7.49 (m, 1H), 7.46–7.27 (m, 3H), 3.87 (br s, 2H), 2.89 (br s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377.10$.

[1003] 实施例94. 5-({[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺)咪唑-2-胺。

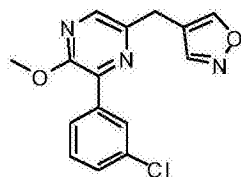
[1004]



[1005] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.27 (br s, 2H), 8.10 (br s, 1H), 7.80–7.68 (m, 1H), 7.61–7.49 (m, 1H), 7.47–7.31 (m, 4H), 4.19–4.02 (m, 2H), 3.90 (br s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 445.10$.

[1006] 实施例95. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶。

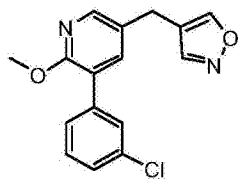
[1007]



[1008] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02–7.95 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 4.20–3.90 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}] = 302.10$.

[1009] 实施例96. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶。

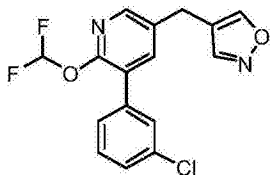
[1010]



[1011] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.46-7.27 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 301.10$.

[1012] 实施例97. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1,2-噁唑-4-基甲基)吡啶。

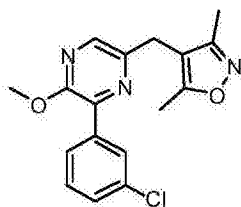
[1013]



[1014] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.31 (m, 3H), 3.91 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 337.10$.

[1015] 实施例98. 3-(3-氯苯基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-2-甲氧基吡啶。

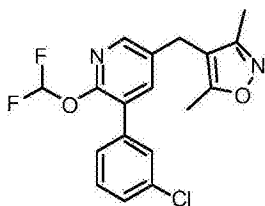
[1016]



[1017] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.07-7.88 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (br s, 2H), 2.40 (br s, 3H), 2.21 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 330.79$.

[1018] 实施例99. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]吡啶。

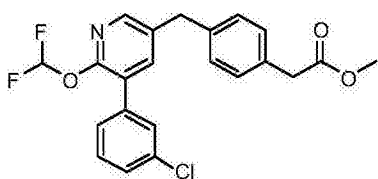
[1019]



[1020] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.01 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.47-7.31 (m, 3H), 3.81 (br s, 2H), 2.36 (br s, 3H), 2.12 (br s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 365.20$.

[1021] 实施例100. 2-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酸甲酯。

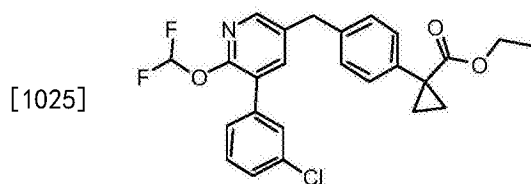
[1022]



[1023] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s,

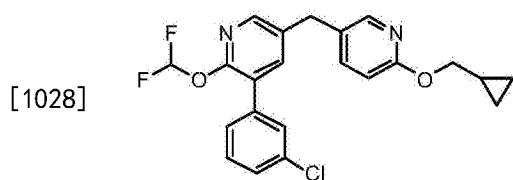
1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H)。[M+H]⁺ = 418.29。

[1024] 实施例101. 1-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯。



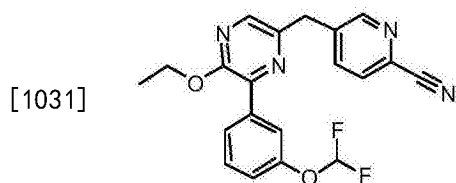
[1026] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.08 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.14-1.19 (m, 3H)。[M+H]⁺ = 445.10。

[1027] 实施例102. 3-(3-氯苯基)-5-{[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-(二氟甲氧基)吡啶。



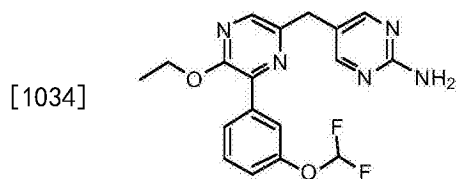
[1029] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.08-8.05 (m, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.71 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.05 (d, J=7.04Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.32-1.17 (m, 1H), 0.52-0.63 (m, 2H), 0.25-0.36 (m, 2H)。[M+H]⁺ = 417.33。

[1030] 实施例103. 5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)吡啶-2-甲腈。



[1032] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.73 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.86 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.80 (dd, J=0.8, 7.8Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 7.05-6.59 (m, 1H), 4.48 (q, J=7.3Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺ = 383.26。

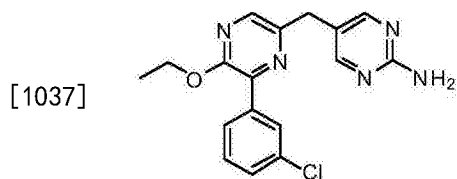
[1033] 实施例104. 5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)嘧啶-2-胺。



[1035] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.52 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (qd, J=0.9, 7.9Hz, 1H),

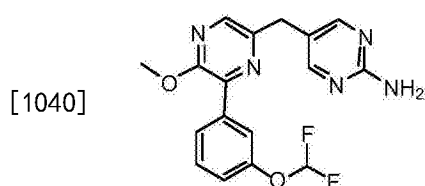
7.89-7.85 (m, 1H), 7.47 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.20 (dd, J=3.3, 8.0Hz, 1H), 7.05-6.62 (m, 1H), 4.49 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=374.14。

[1036] 实施例105. 5-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)嘧啶-2-胺。



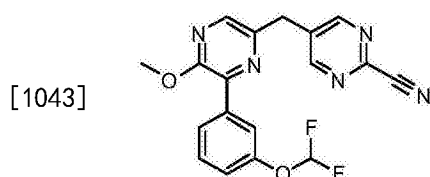
[1038] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.23-8.17 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.99 (ddd, J=1.6, 3.6, 5.4Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 4.41 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=342.15。

[1039] 实施例106. 5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-胺。



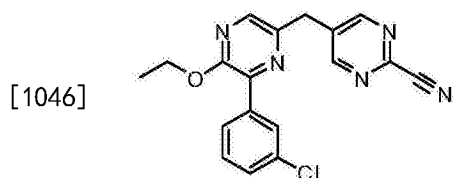
[1041] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.23-8.14 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.09-5.70 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 2H)。[M+H]⁺=360.21。

[1042] 实施例107. 5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲腈。



[1044] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.94 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (td, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.79 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.03-6.62 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。[M+H]⁺=370.19。

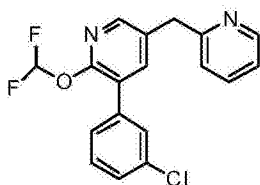
[1045] 实施例108. 5-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)嘧啶-2-甲腈。



[1047] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.93 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.97 (ddd, J=1.6, 3.7, 5.3Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.49 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=352.26。

[1048] 实施例109. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(吡啶-2-基甲基)吡啶。

[1049]



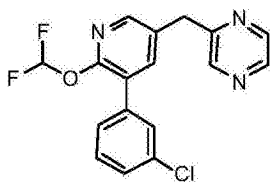
[1050] 步骤1. ((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)溴化锌(II)。向锌(42.77mg, 0.65mmol)在THF(1mL)中的悬浮液添加1,2-二溴乙烷(2.48μl, 0.03mmol)。在70℃下将所得混合物加热10分钟,然后冷却至室温。一旦冷却,添加三甲基甲硅烷基氯(2.92μL, 0.02mmol),且在室温下将溶液再搅拌30分钟。向活化的锌溶液添加5-(溴甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)吡啶(中间体12, 200mg, 0.57mmol),并在70℃下将所得混合物加热8小时。将反应混合物冷却至室温且从固体中倾析,以提供约0.5M的题述化合物的溶液。

[1051] 步骤2. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(吡啶-2-基甲基)吡啶。向2-溴吡啶(29.89μL, 0.31mmol)和Pd(PPh₃)₄(9.88mg, 0.01mmol)在THF(3.00mL)中的溶液添加((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)溴化锌(II)(500.00μL, 0.57mol/L, 0.29mmol, 来自步骤1)。在70℃下将所得溶液加热5小时。去除溶剂,且粗制材料在Shimadzu HPLC上使用5%-95%梯度的TFA纯化,以获得油状的题述化合物TFA盐(21mg, 16%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.72-8.78(m, 1H), 8.46(dt, J=1.57, 8.02Hz, 1H), 8.23(d, J=2.35Hz, 1H), 7.84-7.93(m, 3H), 7.39-7.83(m, 5H), 4.50(s, 2H)。[M+H]⁺=347.08。

[1052] 实施例110-111是通过与实施例109类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1053] 实施例110. 2-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡嗪。

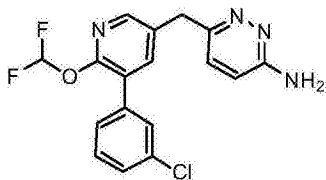
[1054]



[1055] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.65(d, J=1.57Hz, 1H), 8.55(dd, J=1.57, 2.74Hz, 1H), 8.47(d, J=2.74Hz, 1H), 8.18(d, J=2.35Hz, 1H), 7.86(d, J=2.35Hz, 1H), 7.79-7.36(m, 5H), 4.25(s, 2H)。[M+H]⁺=348.06。

[1056] 实施例111. 6-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}哒嗪-3-胺。

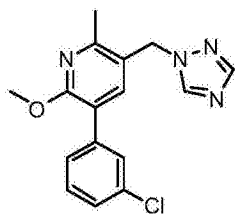
[1057]



[1058] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.18(d, J=2.35Hz, 1H), 7.84(d, J=2.35Hz, 1H), 7.79(d, J=2.35Hz, 1H), 7.39-7.78(m, 6H), 4.19(s, 2H)。[M+H]⁺=363.16。

[1059] 实施例112. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-6-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

[1060]

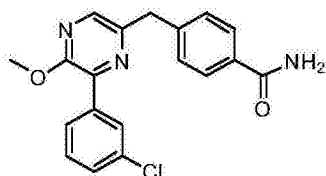


[1061] 向3-(氯甲基)-5-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基吡啶(中间体8, 87mg, 0.31mmol)在丙酮(12mL)中的溶液添加1H-1,2,4-三唑(32mg, 0.46mmol)和Cs₂CO₃(150mg, 0.63mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时,然后过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-100%, EtOAc/己烷)提供题述化合物(82.4mg, 84%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.03(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45-7.37(m, 2H), 7.37-7.29(m, 2H), 5.34(s, 2H), 3.98(s, 3H), 2.52(s, 3H)。[M+H]⁺=315.22。

[1062] 实施例113、115、117、123、125-126是通过与实施例13类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1063] 实施例113. 4-{{[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}苯甲酰胺}。

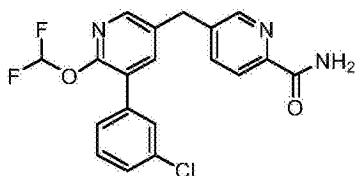
[1064]



[1065] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.02-8.08(m, 2H), 7.98(td, J=4.30, 1.57Hz, 1H), 7.81(d, J=8.22Hz, 2H), 7.47-7.37(m, 4H), 4.21(s, 2H), 4.02(s, 3H)。[M+H]⁺=354.20。

[1066] 实施例114. 5-{{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-甲酰胺}。

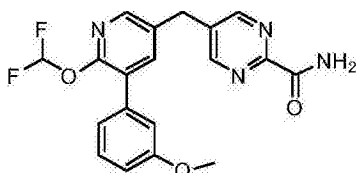
[1067]



[1068] 题述化合物是通过与实施例90类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.49(d, J=2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.3Hz, 1H), 7.95(d, J=8.2Hz, 1H), 7.75(dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 7.71-7.27(m, 6H), 4.07(s, 2H)。[M+H]⁺=390.16。

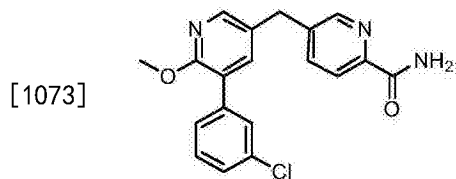
[1069] 实施例115. 5-{{[6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-甲酰胺}。

[1070]



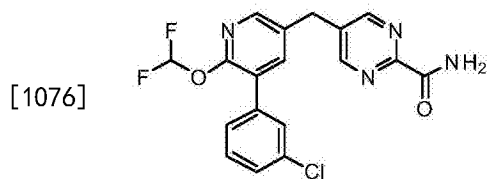
[1071] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.85(s, 2H), 8.14(d, J=2.35Hz, 1H), 7.81(d, J=2.35Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.10-7.03(m, 2H), 6.95(dd, J=8.22, 1.57Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 4.17(s, 2H)。[M+H]⁺=387.32。

[1072] 实施例116. 5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲酰胺。



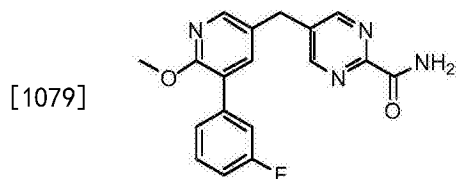
[1074] 题述化合物是通过与实施例90类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.09–8.00 (m, 2H), 7.82 (dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45–7.30 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。[M+H]=354.20。

[1075] 实施例117. 5-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲酰胺。



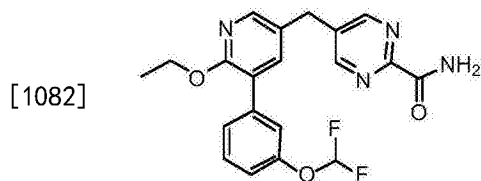
[1077] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.85 (s, 2H), 8.18 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80–7.37 (m, 5H), 4.18 (s, 2H)。[M+H]=391.16。

[1078] 实施例118. 5-([5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲酰胺。



[1080] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.83 (s, 2H), 8.11 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.45–7.26 (m, 3H), 7.10–7.02 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。[M+H]=339.18。

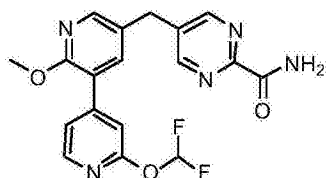
[1081] 实施例119. 5-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲酰胺。



[1083] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.84 (s, 2H), 8.09 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.46–7.35 (m, 3H), 7.17–7.08 (m, 1H), 7.03–6.61 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]=401.27。

[1084] 实施例120. 5-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)吡啶-2-甲酰胺。

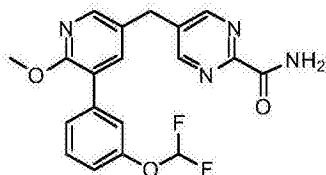
[1085]



[1086] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 2H), 8.33–8.27 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H), 7.95 (d, J =2.3Hz, 1H), 7.93–7.55 (m, 2H), 7.50 (dd, J =1.6, 5.5Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 388.24$.

[1087] 实施例121. 5-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺。

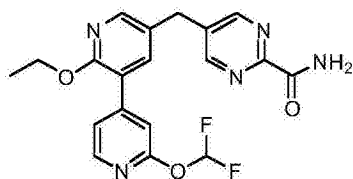
[1088]



[1089] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 2H), 8.11 (d, J =2.3Hz, 1H), 7.66 (d, J =2.3Hz, 1H), 7.46–7.35 (m, 2H), 7.32 (t, J =1.8Hz, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 6.83 (t, J =1.0Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 387.25$.

[1090] 实施例122. 5-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺。

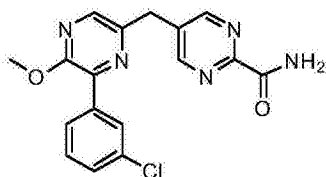
[1091]



[1092] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 2H), 8.23–8.15 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75–7.36 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 1H), 4.44 (q, J =7.0Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.37 (t, J =7.0Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 402.26$.

[1093] 实施例123. 5-({6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺。

[1094]



[1095] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99–7.91 (m, 1H), 7.41 (d, J =5.09Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 356.20$.

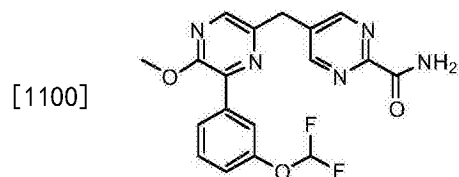
[1096] 实施例124. 5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡啶-2-基}甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[1097]



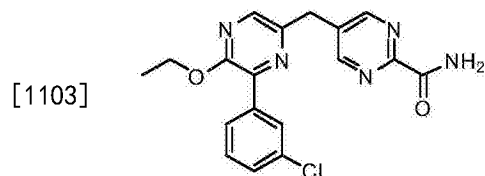
[1098] 题述化合物是通过与实施例90类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.66–8.63 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (dd, J=0.8, 7.8Hz, 1H), 7.98–7.85 (m, 3H), 7.46 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 7.04–6.61 (m, 1H), 4.48 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=401.25。

[1099] 实施例125. 5-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺。



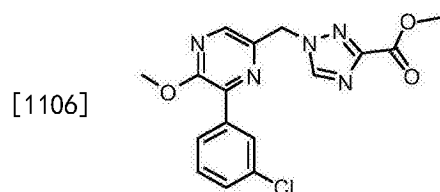
[1101] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.92 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88–7.82 (m, 1H), 7.74 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.52 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.45–7.03 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。[M+H]⁺=388.15。

[1102] 实施例126. 5-({6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)嘧啶-2-甲酰胺。



[1104] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.92 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.04–7.99 (m, 1H), 7.99–7.91 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 4.48–4.37 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.40–1.28 (m, 3H)。[M+H]⁺=370.05。

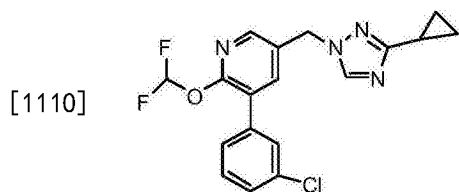
[1105] 实施例127. 1-({6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。



[1107] 向5-(溴甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡嗪(中间体3, 200.00mg, 0.64mmol)在丙酮(3.19mL)中的溶液添加1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(121.60mg, 0.96mmol)和K₂CO₃(264.44mg, 1.91mmol)。在室温下将反应物搅拌2小时。LC/MS显示[M+H]⁺值与两种主要区域产物一致的两个峰。用DCM(5mL)稀释混合物,干燥(Na₂SO₄)且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 20%–100% EtOAc/己烷)提供题述化合物(100mg, 44%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (td, J=1.1, 2.1Hz, 1H), 7.99–7.90 (m, 1H), 7.45–7.36 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。[M+H]⁺=360.24。

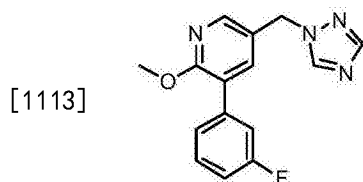
[1108] 实施例128–149、151–197是通过与实施例4或实施例127类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1109] 实施例128. 3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-(二氟甲氧基)吡啶。



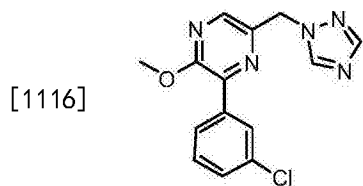
[1111] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.71–7.63 (m, 1H), 7.50 (d, $J=19.17\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 0.95 (d, $J=6.65\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377.22$.

[1112] 实施例129. 3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。



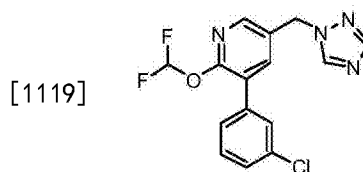
[1114] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.45–7.38 (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 2H), 7.12–7.05 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 285.26$.

[1115] 实施例130. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。



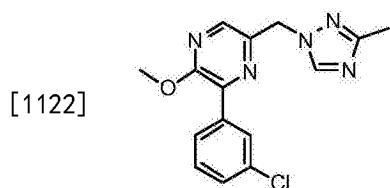
[1117] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.98–7.92 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 302.31$.

[1118] 实施例131. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。



[1120] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.83–7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50–7.39 (m, 3H), 5.51 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 337.15$.

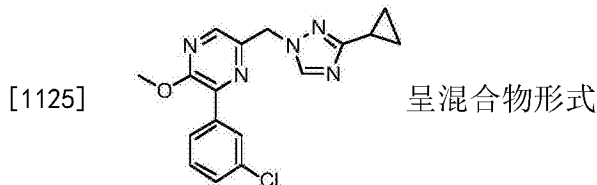
[1121] 实施例132. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。



呈混合物形式

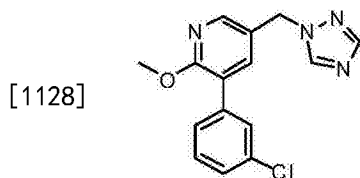
[1123] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 2H) , 8.18 (d, $J=6.65\text{Hz}$, 2H) , 7.90–8.05 (m, 4H) , 7.85 (s, 2H) , 7.37–7.47 (m, 4H) , 5.50 (d, $J=10.17\text{Hz}$, 4H) , 4.07 (s, 6H) , 2.27–2.69 (m, 6H) 。
[M+H] = 316.22。

[1124] 实施例133. 3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶。



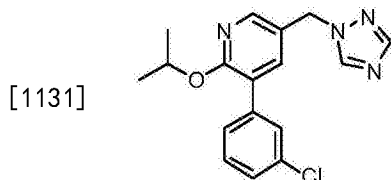
[1126] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H) , 8.16 (s, 2H) , 8.01 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 4H) , 7.78 (s, 1H) , 7.44–7.39 (m, 4H) , 5.62 (s, 2H) , 5.45 (s, 2H) , 4.06 (m, 6H) , 2.43–2.33 (m, 1H) , 2.04–1.94 (m, 1H) , 1.20–0.84 (m, 8H) 。[M+H] = 342.33。

[1127] 实施例134. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。



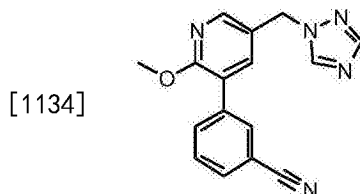
[1129] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 8.12 (s, 1H) , 7.98 (s, 1H) , 7.55 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.51 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H) , 7.43–7.32 (m, 3H) , 5.33 (s, 2H) , 3.98 (s, 3H) 。[M+H] = 301.19。

[1130] 实施例135. 3-(3-氯苯基)-2-(丙-2-基氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。



[1132] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63–8.57 (m, 1H) , 8.16 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.73 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.49–7.31 (m, 3H) , 5.44–5.40 (m, 3H) , 1.31 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H) 。[M+H] = 329.26。

[1133] 实施例136. 3-[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶-3-基]苯甲腈。

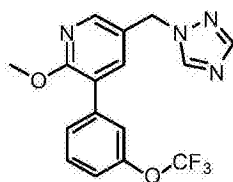


[1135] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (s, 1H) , 8.25 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.99 (m, 2H) , 7.91–7.83 (m, 3H) , 7.69–7.62 (m, 1H) , 5.43 (s, 2H) , 3.90 (s, 3H) 。[M+H] = 292.26。

[1136] 实施例137. 2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]

吡啶。

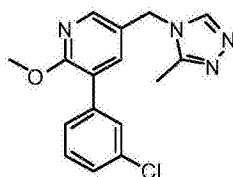
[1137]



[1138] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H) , 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.77 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.54-7.45 (m, 3H) , 7.27 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H) , 5.45 (s, 2H) , 3.96 (s, 3H) 。[M+H]
=351.29。

[1139] 实施例138. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]吡啶。

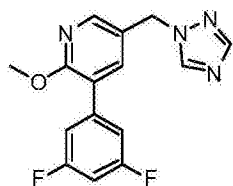
[1140]



[1141] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H) , 8.13 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.66 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.55 (s, 1H) , 7.47-7.33 (m, 3H) , 5.27 (s, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 2.45 (s, 3H) 。[M+H]
=315.10。

[1142] 实施例139. 3-(3,5-二氟苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

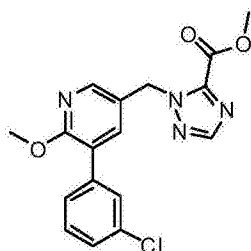
[1143]



[1144] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H) , 8.22 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.80 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.18 (dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$, 2H) , 7.00-6.89 (m, 1H) , 5.44 (s, 2H) , 3.97 (s, 3H) 。
[M+H]=303.09。

[1145] 实施例140. 1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯。

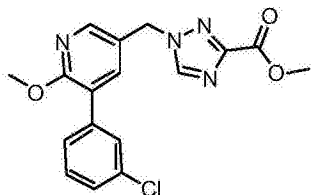
[1146]



[1147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.23 (m, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.70-7.63 (m, 1H) , 7.52-7.45 (m, 1H) , 7.41-7.29 (m, 3H) , 5.79 (s, 2H) , 4.05-3.92 (m, 6H) 。[M+H]=359.33。

[1148] 实施例141. 1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。

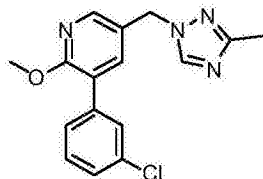
[1149]



[1150] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.21-8.18 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 3.99 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 359.35$.

[1151] 实施例142. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。

[1152]

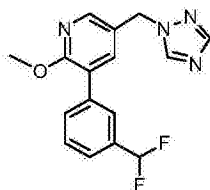


呈混合物形式

[1153] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.42-7.32 (m, 6H), 5.26 (m, 4H), 3.98 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315.22$.

[1154] 实施例143. 3-[3-(二氟甲基)苯基]-2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

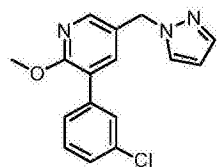
[1155]



[1156] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.23-6.90 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 317.21$.

[1157] 实施例144. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)吡啶。

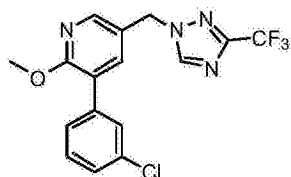
[1158]



[1159] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.31 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 300.15$.

[1160] 实施例145. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡啶。

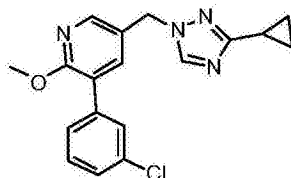
[1161]



[1162] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49–7.31 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 369.17$.

[1163] 实施例146. 3-(3-氯苯基)-5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-甲氧基吡啶。

[1164]

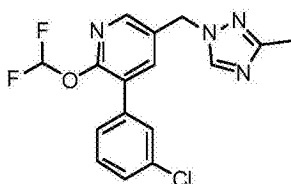


呈混合物形式

[1165] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 2H), 8.18–8.12 (m, 2H), 7.81–7.32 (m, 10H), 5.50 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.97–3.93 (m, 6H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.04–1.98 (m, 1H), 1.17–0.83 (m, 8H). $[\text{M}+\text{H}] = 341.23$.

[1166] 实施例147. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。

[1167]

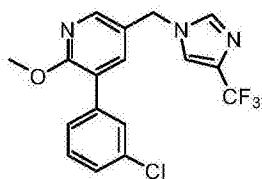


呈混合物形式

[1168] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.58–7.32 (m, 14H), 5.43 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 4H), 2.58–2.29 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 351.17$.

[1169] 实施例148. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]吡啶。

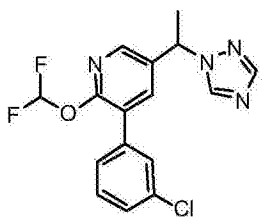
[1170]



[1171] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.48 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.88–7.62 (m, 4H), 5.58 (m, 2H), 4.25 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 368.10$.

[1172] 实施例149. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]吡啶。

[1173]

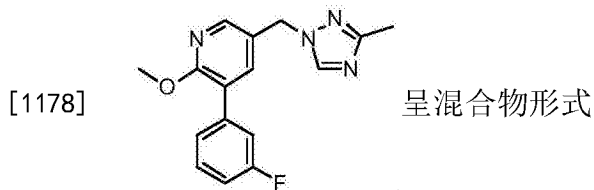


[1174] 步骤1. 1-(5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)乙醇。将5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)烟醛(来自实施例36步骤2的产物, 287mg, 1.0mmol)在DCM(5mL)中的溶液冷却至0℃, 且逐滴添加甲基溴化镁(1.5mL的在甲苯中的1M溶液, 1.5mmol)。将混合物升温至室温且搅拌30分钟。添加饱和氯化铵水溶液, 且萃取入DCM中。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物, 过滤且在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO_2 , 0-60%, EtOAc/己烷)获得1-(5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)乙醇(231mg, 70%)。[M+H]⁺=300.1。

[1175] 步骤2. 将1-(5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)乙醇(231mg, 0.76mmol)和DIPEA(196mg, 1.52mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至0℃, 且添加甲磺酰氯(108mg, 0.92mmol)。将混合物升温至室温且搅拌1小时。LCMS确认起始材料消失。在真空中去除所有溶剂且纯化(FCC, SiO_2 , 0-60%, EtOAc/己烷)粗制材料, 以获得所需的中间体甲磺酸盐(205mg, 70%), 其未经表征且直接用于下一步骤中。

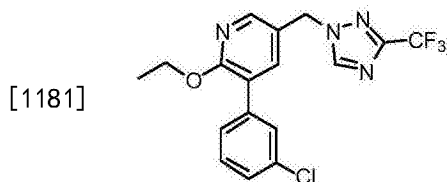
[1176] 步骤3. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]吡啶。使来自先前步骤的甲磺酸盐(90mg, 0.23mmol)以与实施例127类似的方式反应, 使用适当的起始材料替代。纯化(FCC, SiO_2 , 50%-100%, EtOAc/己烷)获得题述化合物(56mg, 69%)。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.64(s, 1H), 8.24(d, J=2.3Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.91(d, J=2.3Hz, 1H), 7.82-7.59(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.48-7.40(m, 3H), 5.86(d, J=7.0Hz, 1H), 1.96(d, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=351.19。

[1177] 实施例150. 3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。



[1179] ¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.45(s, 1H), 8.17(d, J=2.3Hz, 1H), 8.11(d, J=2.3Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.73(d, J=2.3Hz, 1H), 7.67(d, J=2.3Hz, 1H), 7.45-7.25(m, 6H), 7.11-7.04(m, 2H), 5.38(s, 2H), 5.34(s, 2H), 3.95(m, 6H), 2.51(s, 3H), 2.32(s, 3H)。[M+H]⁺=299.16。

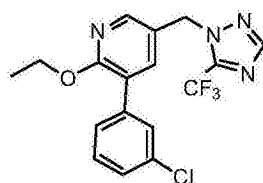
[1180] 实施例151. 3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-[[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡啶。



[1182] ¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.71(s, 1H), 8.21(d, J=2.3Hz, 1H), 7.79(d, J=2.3Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.49-7.32(m, 3H), 5.49(s, 2H), 4.42(d, J=7.0Hz, 2H), 1.34(t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=383.18。

[1183] 实施例152. 3-(3-氯苯基)-2-乙氧基-5-[[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡啶。

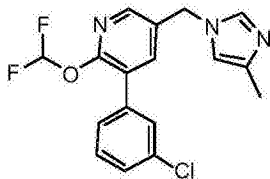
[1184]



[1185] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14–8.11 (m, 2H), 7.71 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46–7.33 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.41 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 383.18$.

[1186] 实施例153. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(4-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡啶。

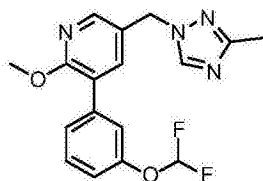
[1187]



[1188] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.67–7.43 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.02 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 350.18$.

[1189] 实施例154. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。

[1190]

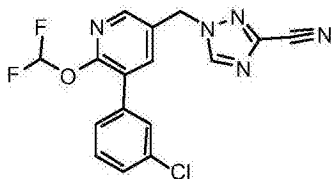


呈混合物形式

[1191] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.19–8.09 (m, 2H), 7.74–7.65 (m, 3H), 7.47–7.29 (m, 6H), 7.17–7.10 (m, 2H), 7.04–6.64 (m, 2H), 5.40–5.37 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.94 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347.23$.

[1192] 实施例155. 1-[[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈。

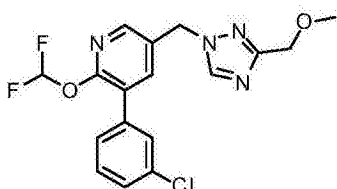
[1193]



[1194] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.82–7.40 (m, 5H), 5.58 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 362.01$.

[1195] 实施例156. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡啶。

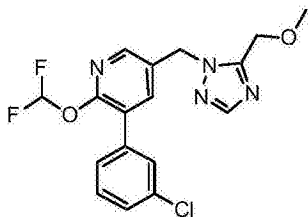
[1196]



[1197] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80–7.40 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 381.17$.

[1198] 实施例157. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-([5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)吡啶。

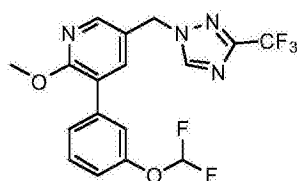
[1199]



[1200] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80–7.40 (m, 5H), 5.51 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 381.17$.

[1201] 实施例158. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-([3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)吡啶。

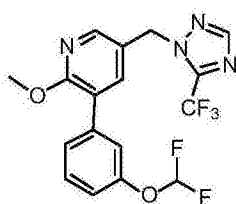
[1202]



[1203] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.47–7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.17–7.11 (m, 1H), 7.03–6.64 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401.19$.

[1204] 实施例159. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基-5-([5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)吡啶。

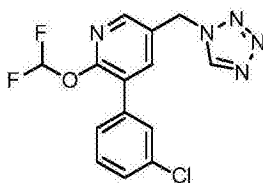
[1205]



[1206] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16–7.11 (m, 1H), 7.03–6.65 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401.19$.

[1207] 实施例160. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基甲基)吡啶。

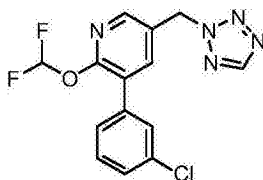
[1208]



[1209] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 5H), 5.64 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 338.15$.

[1210] 实施例161. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-(2H-1,2,3,4-四唑-2-基甲基)吡啶.

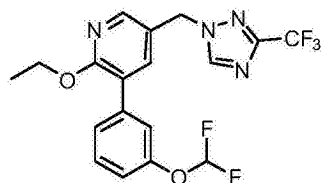
[1211]



[1212] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.34 (m, 5H), 5.85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 338.15$.

[1213] 实施例162. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶.

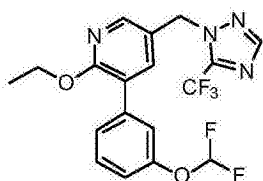
[1214]



[1215] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.38\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=2.38\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.18-7.06 (m, 1H), 7.06-6.60 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.42 (q, $J=7.07\text{Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 415.21$.

[1216] 实施例163. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶.

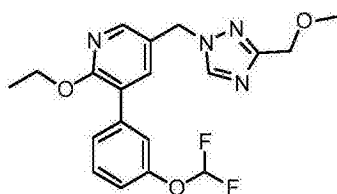
[1217]



[1218] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.74 (d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=7.40, 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.63 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 415.21$.

[1219] 实施例164. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶.

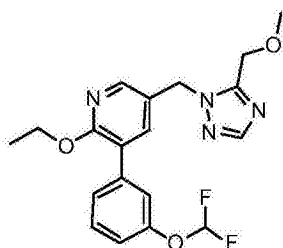
[1220]



[1221] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49–7.35 (m, 3H), 7.13 (td, $J=2.0, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.04–6.63 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.28$.

[1222] 实施例165. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡啶。

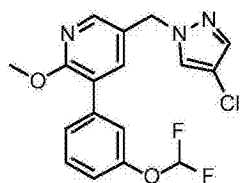
[1223]



[1224] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49–7.33 (m, 3H), 7.12 (tdd, $J=1.0, 2.1, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.04–6.60 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.40 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.25$.

[1225] 实施例166. 5-[(4-氯-1H-吡唑-1-基)甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲氧基吡啶。

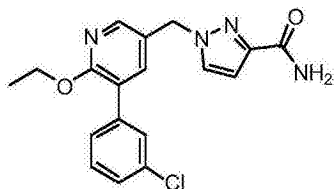
[1226]



[1227] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49–7.30 (m, 4H), 7.15–7.10 (m, 1H), 7.03–6.64 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 366.16$.

[1228] 实施例167. 1-[[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺。

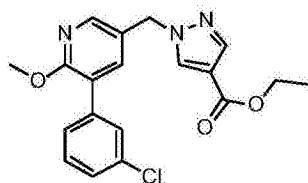
[1229]



[1230] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48–7.43 (m, 1H), 7.41–7.32 (m, 2H), 6.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 357.29$.

[1231] 实施例168. 1-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。

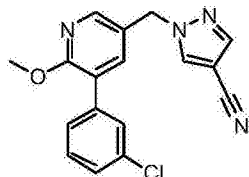
[1232]



[1233] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.87–7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.56–7.32 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 372.13$.

[1234] 实施例169. 1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-4-甲腈。

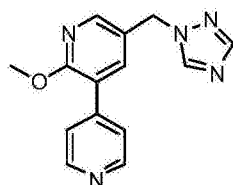
[1235]



[1236] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.61–7.31 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 328.08$.

[1237] 实施例170. 2-甲氧基-3-(吡啶-4-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。

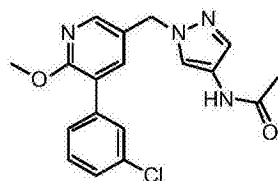
[1238]



[1239] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, $J=3.91\text{Hz}$, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=13.30, 7.83\text{Hz}$, 4H), 5.45 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 298.15$.

[1240] 实施例171. N-(1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺。

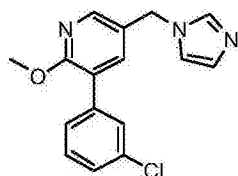
[1241]



[1242] 题述化合物自实施例236分离成双产物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34–7.29 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 357.32$.

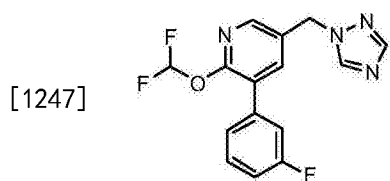
[1243] 实施例172. 3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡啶。

[1244]



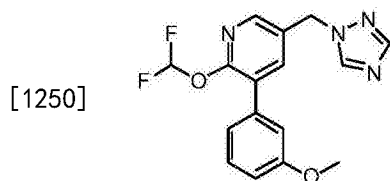
[1245] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.84–7.77 (m, 2H), 7.58 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.53–7.39 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.93–3.78 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 301.12$.

[1246] 实施例173. 2-(二氟甲氧基)-3-(3-氟苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。



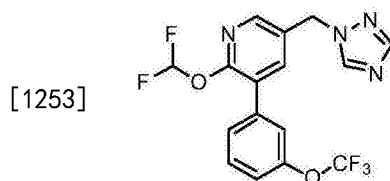
[1248] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.73-8.62 (m, 1H), 8.32-8.20 (m, 1H), 8.06-7.96 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 2.3, 8.6Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.44 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 321.14$.

[1249] 实施例174. 2-(二氟甲氧基)-3-(3-甲氧基苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡啶。



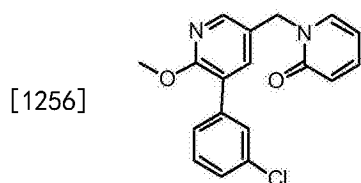
[1251] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71-8.62 (m, 1H), 8.03-7.92 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.78 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 333.24$.

[1252] 实施例175. 2-(二氟甲氧基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶。



[1254] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 9.8Hz, 1H), 8.33-8.19 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.1Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67-7.39 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.44 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 386.14$.

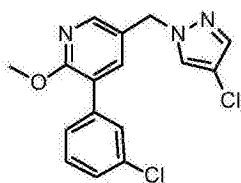
[1255] 实施例176. 1-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1,2-二氢吡啶-2-酮。



[1257] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 1.96Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.96Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 6.61 (d, J = 9.00Hz, 1H), 6.18 (t, J = 6.46Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 327.17$.

[1258] 实施例177. 5-[4-氯-1H-吡唑-1-基]甲基-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。

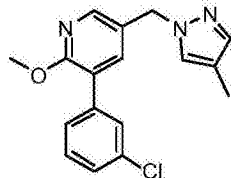
[1259]



[1260] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). [M+H] = 334.07.

[1261] 实施例178. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶。

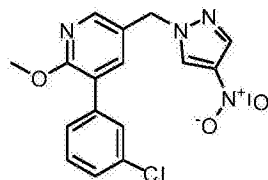
[1262]



[1263] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.54–7.36 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H). [M+H] = 314.10.

[1264] 实施例179. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶。

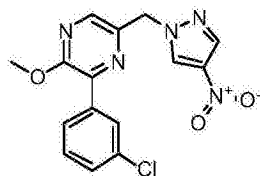
[1265]



[1266] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52–7.38 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). [M+H] = 345.09.

[1267] 实施例180. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡啶。

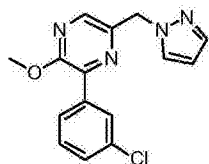
[1268]



[1269] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01–7.91 (m, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). [M+H] = 346.70.

[1270] 实施例181. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)吡啶。

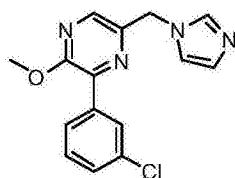
[1271]



[1272] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01–7.91 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). [M+H] = 301.11.

[1273] 实施例182. 3-(3-氯苯基)-5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基吡啶。

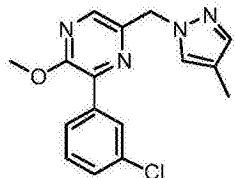
[1274]



[1275] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.13 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05–7.89 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48–7.35 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.09 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 303.11$.

[1276] 实施例183. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]吡嗪。

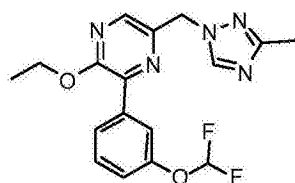
[1277]



[1278] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.07–7.96 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 3.91\text{Hz}$, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315.10$.

[1279] 实施例184. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡嗪。

[1280]

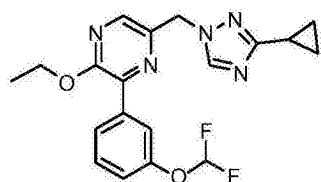


呈混合物形式

[1281] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96–7.90 (m, 2H), 7.86 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85–7.82 (m, 2H), 7.46 (dt, $J = 1.6, 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04–6.64 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.57–4.45 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 362.15$.

[1282] 实施例185. 5-[(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基吡嗪。

[1283]

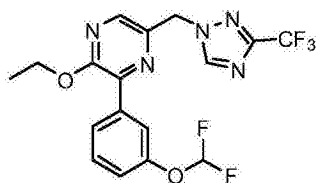


呈混合物形式

[1284] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.99–7.92 (m, 2H), 7.89–7.85 (m, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 1H), 7.04–6.62 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.58–4.46 (m, 4H), 2.41–2.30 (m, 1H), 1.99 (tt, $J = 5.2, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.45 (dt, $J = 1.6, 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.17–1.09 (m, 2H), 1.07–1.01 (m, 2H), 0.98–0.90 (m, 2H), 0.90–0.85 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 388.15$.

[1285] 实施例186. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡嗪。

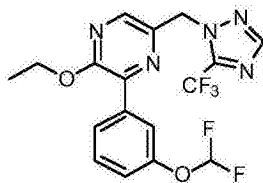
[1286]



[1287] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93–7.90 (m, 1H), 7.86 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03–6.62 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.52 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 416.12$.

[1288] 实施例187. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡嗪。

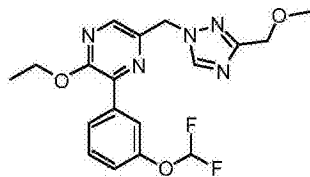
[1289]



[1290] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95–7.87 (m, 1H), 7.83 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.02–6.59 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.52 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 416.12$.

[1291] 实施例188. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡嗪。

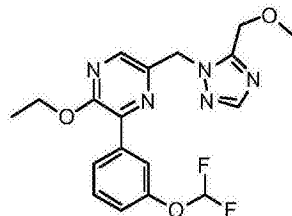
[1292]



[1293] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96–7.91 (m, 1H), 7.85 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05–6.62 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 392.26$.

[1294] 实施例189. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[[5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]吡嗪。

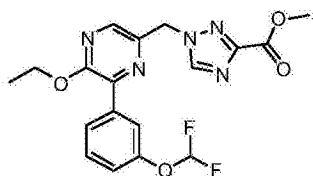
[1295]



[1296] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.95–7.91 (m, 2H), 7.84 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.03–6.63 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 392.15$.

[1297] 实施例190. 1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。

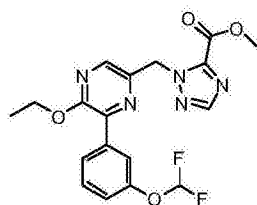
[1298]



[1299] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (td, $J=1.4, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=2.3, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03–6.63 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 406.15$.

[1300] 实施例191. 1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯。

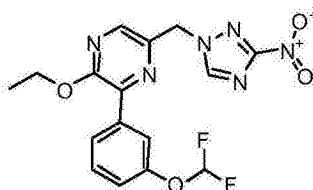
[1301]



[1302] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95–7.92 (m, 1H), 7.87–7.85 (m, 1H), 7.45 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03–6.64 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 406.26$.

[1303] 实施例192. 3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪。

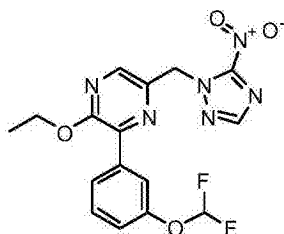
[1304]



[1305] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (td, $J=1.4, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.7, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03–6.62 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.53 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 393.15$.

[1306] 实施例193. 3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-乙氧基-5-((5-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡嗪。

[1307]

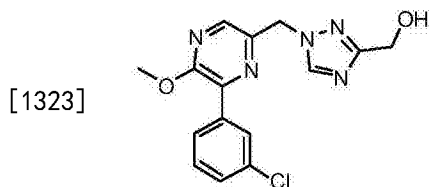


[1308] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (td, $J=1.4, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.02–6.61 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 393.21$.

[1309] 实施例194. 1-[[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-

(4mL) 中的7N氨中的溶液添加NaCN (5mg)。在130℃下将反应混合物加热24小时。LC-MS确认起始材料消失。在减压下浓缩反应混合物。纯化(FCC, SiO₂, 0-1%, EtOAc/MeOH) 获得题述化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.18 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.15 (d, J=5.1Hz, 1H)。[M+H]⁺=379.15。

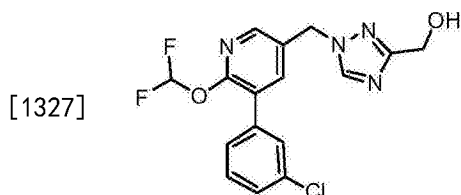
[1322] 实施例198. (1-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。



[1324] 向1-((6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(实施例127, 77.00mg, 0.21mmol) 在THF (1mL) 中的溶液添加LiBH₄ (4.66mg, 0.21mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时。用水稀释混合物且萃取入DCM中。干燥(Na₂SO₄) 合并的萃取物, 且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-5% DCM/MeOH) 提供题述化合物 (50mg, 70%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (td, J=1.1, 2.1Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。[M+H]⁺=332.15。

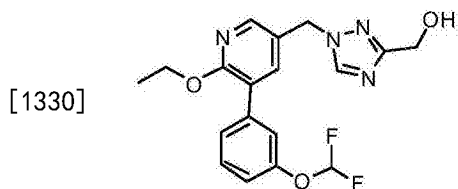
[1325] 实施例199-211是通过与实施例198类似的方式, 使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1326] 实施例199. (1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。



[1328] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.82-7.38 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。[M+H]⁺=367.18。

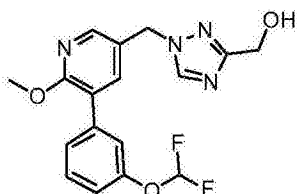
[1329] 实施例200. [1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲醇。



[1331] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.52 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 3H), 7.13 (td, J=2.0, 7.8Hz, 1H), 7.02-6.65 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.40 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=377.25。

[1332] 实施例201. [1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲醇。

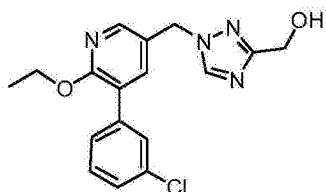
[1333]



[1334] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.48–7.35 (m, 2H), 7.32 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.16–7.11 (m, 1H), 7.03–6.65 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.23$.

[1335] 实施例202. (1-((5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。

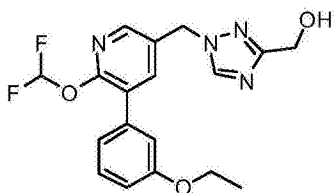
[1336]



[1337] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.42–7.33 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345.22$.

[1338] 实施例203. (1-[[6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。

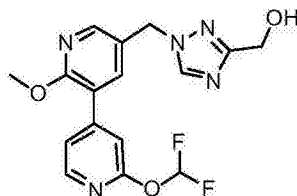
[1339]



[1340] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.10–7.03 (m, 2H), 6.95 (ddd, $J=1.0, 2.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.07 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377.25$.

[1341] 实施例204. [1-((5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

[1342]



[1343] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.24–8.21 (m, 1H), 7.89 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76–7.37 (m, 2H), 7.20–7.17 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 364.22$.

[1344] 实施例205. [1-((5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

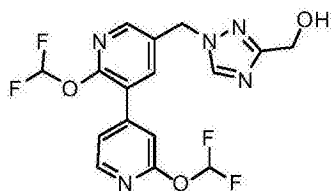
[1345]



[1346] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=0.8$, 5.5Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.56 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.37 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.20$.

[1347] 实施例206. (1-([6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。

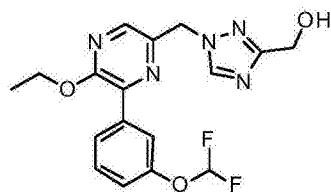
[1348]



[1349] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 8.05 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.41 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.59 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 400.21$.

[1350] 实施例207. [1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

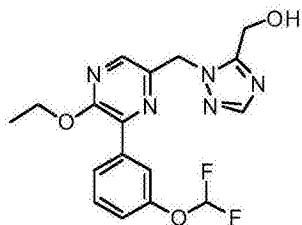
[1351]



[1352] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (td, $J=1.4$, 7.8Hz, 1H), 7.86 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.0$, 8.2Hz, 1H), 7.04-6.64 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.25$.

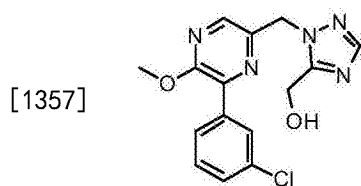
[1353] 实施例208. [1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲醇。

[1354]



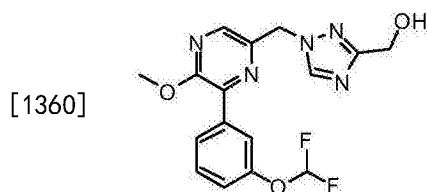
[1355] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.83 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=2.7$, 7.8Hz, 1H), 7.05-6.62 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.50 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.15$.

[1356] 实施例209. (1-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基) 甲醇。



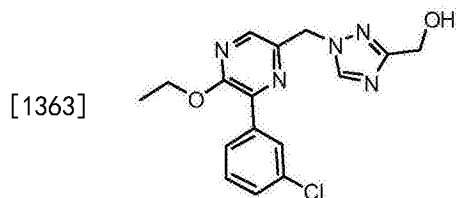
[1358] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.94 (ddd, $J=1.8, 3.5, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=332.18$.

[1359] 实施例210. [1-([6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲醇。



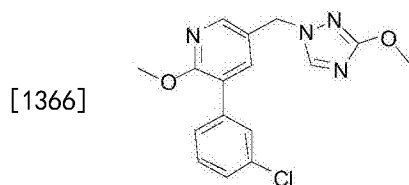
[1361] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.53 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.06 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.16 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=364.14$.

[1362] 实施例211. (1-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。



[1364] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.16 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.45 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.36 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.36 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=346.25$.

[1365] 实施例212. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。



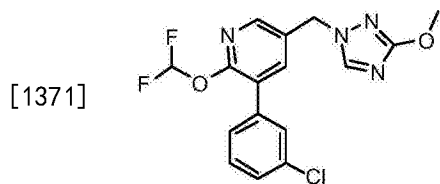
[1367] 步骤1. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶。题述化合物是通过与实施例127类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。

[1368] 步骤2. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。向3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶 (135mg,

0.39mmol) 在 MeOH (3mL) 中的溶液添加 NaOCH₃ (63mg, 1.17mmol)。在 60℃ 下将混合物搅拌 16 小时。LC/MS 显示大约 70% 转化。在减压下去除所有溶剂, 将残余物溶解于 DCM (50mL) 和水 (50mL) 中, 振荡且使层分离, 并将水层萃取入 DCM (3×50mL) 中。干燥 (MgSO₄) 合并的萃取物, 过滤且在减压下去除溶剂。纯化 (FCC, SiO₂, 0-100% EtOAc/DCM) 提供题述化合物 (72mg, 56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。[M+H]⁺ = 331.21。

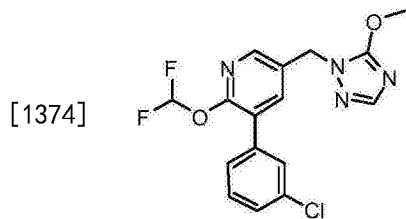
[1369] 实施例 213-215 是通过与实施例 212 类似的方式, 使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1370] 实施例 213. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。



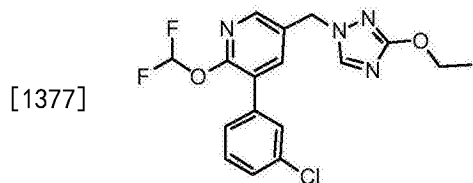
[1372] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.82-7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。[M+H]⁺ = 367.16。

[1373] 实施例 214. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(5-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。



[1375] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.61-7.39 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 4.12 (s, 3H)。[M+H]⁺ = 367.16。

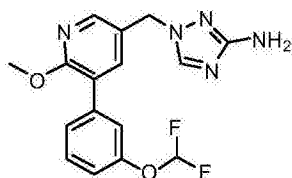
[1376] 实施例 215. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-[(3-乙氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]吡啶。



[1378] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.28-8.21 (m, 2H), 7.91 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.84-7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺ = 380.18。

[1379] 实施例 216. 1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。

[1380]



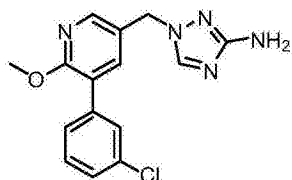
[1381] 步骤1. 3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶。题述化合物是通过与实施例127类似的方式,适当适当的起始材料替代而制备的。

[1382] 步骤2. 1-((5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。向3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶(331.00mg,0.88mmol)在HOAc(6mL)和水(2mL)中的溶液添加锌(573.57mg,8.77mmol)。在50℃下将混合物搅拌1小时。在减压下去除溶剂以提供白色固体。将粗制固体溶解于DCM(50mL)中,超声波处理且过滤(重复两次)。用饱和NaHCO₃水溶液清洗合并的DCM萃取物,且使层分离。合并有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩。将所得固体与己烷一起研磨以获得题述化合物(287mg,94%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.15(d,J=2.7Hz,1H),8.13(s,1H),7.71(d,J=2.3Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.33(t,J=1.8Hz,1H),7.16-7.11(m,1H),7.04-6.65(m,1H),5.19(s,2H),3.95(s,3H)。 $[M+H]=348.22$ 。

[1383] 实施例217-218、223-236是通过与实施例216类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1384] 实施例217. 1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。

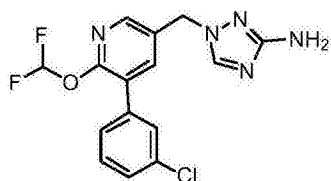
[1385]



[1386] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.17(d,J=2.3Hz,1H),8.09(s,1H),7.76(d,J=2.3Hz,1H),7.58(d,J=1.6Hz,1H),7.51-7.42(m,3H),5.26(s,2H),5.11(s,2H),3.88(s,3H)。 $[M+H]=316.21$ 。

[1387] 实施例218. 1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。

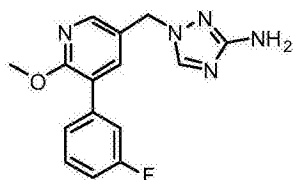
[1388]



[1389] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.11(d,J=2.3Hz,1H),8.06(s,1H),7.78(d,J=2.3Hz,1H),7.73-7.50(m,1H),7.47(s,1H),7.41-7.30(m,3H),5.15(s,2H)。 $[M+H]=352.17$ 。

[1390] 实施例219. 1-([5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。

[1391]



[1392] 步骤1. 3-溴-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶。题述化合物是通过与中间体5类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备。 $[M+H] = 314.24/316.25$ 。

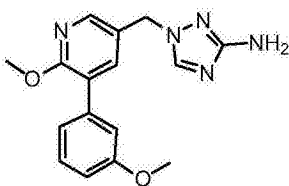
[1393] 步骤2. 1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。向3-溴-2-甲氧基-5-((3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)吡啶 (60mg, 0.191mmol) 在AcOH (3mL) 和水 (1mL) 中的溶液添加锌 (124mg, 1.91mmol)。在50℃下将混合物搅拌1小时。在减压下去除溶剂,以提供白色固体。将粗制固体溶解于DCM (50mL) 中,超声波处理且过滤(重复两次)。用饱和NaHCO₃水溶液清洗合并的DCM萃取物,且使层分离。合并有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩。题述化合物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1394] 步骤3. 1-[[5-(3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-胺。向溶于水 (2mL) 和ACN (4mL) 的混合物中的1-((5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺和(3-氟苯基)硼酸 (42mg, 0.3mmol) 添加Pd (dppf) Cl₂ (8mg, 0.01mmol), 然后添加Na₂CO₃ (53mg, 0.5mmol)。在100℃下,在微波下将混合物辐照15分钟。用水稀释反应混合物且用DCM (3×5mL) 萃取。干燥(Na₂SO₄) 合并的有机相,过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-10% DCM/MeOH), 提供题述化合物 (49.7mg, 89%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.13 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63-7.23 (m, 4H), 7.08 (br s, 1H), 5.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。 $[M+H] = 300.27$ 。

[1395] 实施例220-222是通过与实施例220类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1396] 实施例220. 1-[[6-甲氧基-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-胺。

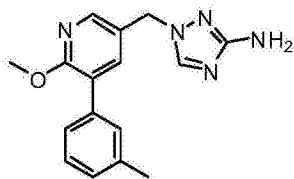
[1397]



[1398] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.67 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.91 (dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。 $[M+H] = 312.28$ 。

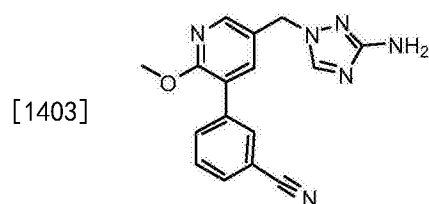
[1399] 实施例221. 1-[[6-甲氧基-5-(3-甲基苯基)吡啶-3-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-胺。

[1400]



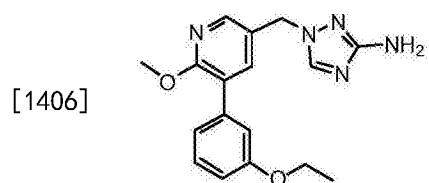
[1401] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.12 (m, 2H), 7.64–7.29 (m, 4H), 7.16 (br s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。[M+H] $^+$ = 296.29。

[1402] 实施例222. 3-{5-[(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基} 苯甲腈。



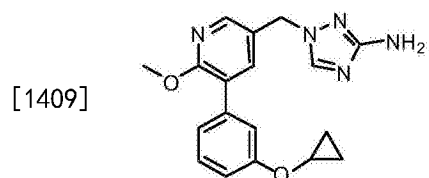
[1404] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.92–7.68 (m, 4H), 7.61 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.19 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H)。[M+H] $^+$ = 307.26。

[1405] 实施例223. 1-{ [5-(3-乙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



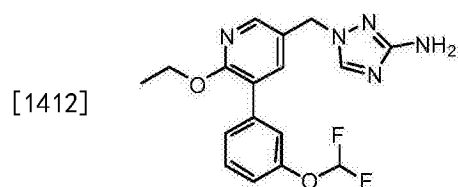
[1407] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.13–8.09 (m, 2H), 7.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.31–7.25 (m, 1H), 7.07–7.03 (m, 2H), 6.91–6.87 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.05 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H] $^+$ = 326.26。

[1408] 实施例224. 1-{ [5-(3-环丙氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基] 甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



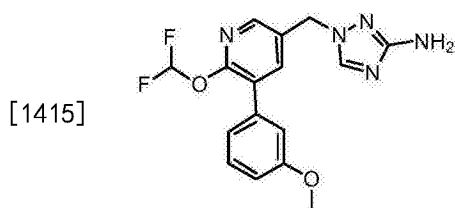
[1410] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.16–8.09 (m, 2H), 7.66 (d, J=2.38Hz, 1H), 7.36–7.16 (m, 2H), 7.11–7.02 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (tt, J=6.01, 2.96Hz, 1H), 0.82–0.67 (m, 4H)。[M+H] $^+$ = 338.27。

[1411] 实施例225. 1-({5-[3-(二氟甲氧基) 苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基} 甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



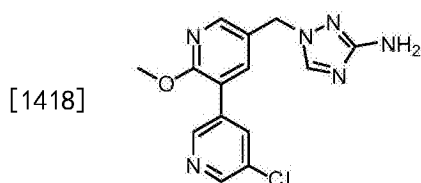
[1413] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.18–8.07 (m, 2H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.50–7.34 (m, 3H), 7.17–7.09 (m, 1H), 7.06–6.62 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.41 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H] $^+$ = 362.24。

[1414] 实施例226. 1-([6-(二氟甲氧基)-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



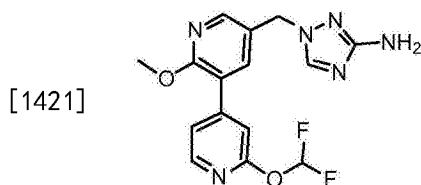
[1416] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.11 (m, 2H), 7.84 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.39 (m, 1H), 7.35 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=2.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 348.22$.

[1417] 实施例227. 1-([5-(5-氯吡啶-3-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



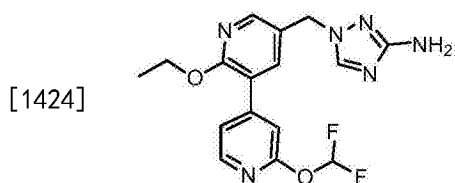
[1419] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=2.13\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 8.31 (t, $J=2.01\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 317.21$.

[1420] 实施例228. 1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



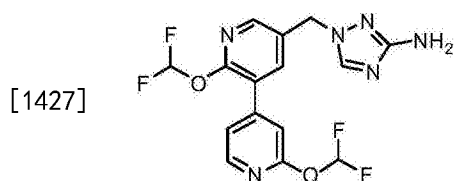
[1422] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.55 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.18 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 349.25$.

[1423] 实施例229. 1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



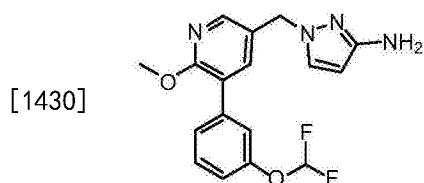
[1425] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (dd, $J=0.8, 5.1\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.57 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=1.6, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=0.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.47 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.37 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.19$.

[1426] 实施例230. 1-{{6-(二氟甲氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



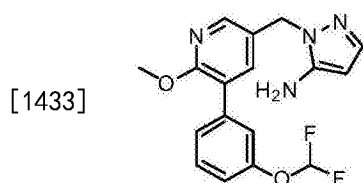
[1428] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.27 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.38 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 385.20$.

[1429] 实施例231. 1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-3-胺。



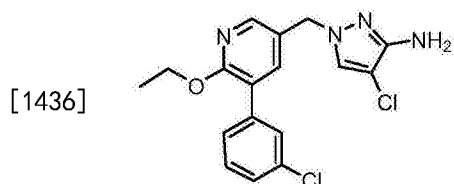
[1431] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.02-6.64 (m, 1H), 5.64 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347.37$.

[1432] 实施例232. 1-({5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-1H-吡唑-5-胺。



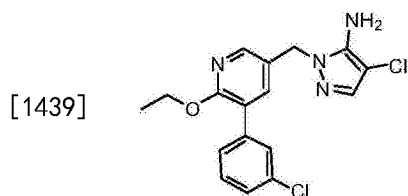
[1434] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.30 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.02-6.63 (m, 1H), 5.50 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347.37$.

[1435] 实施例233. 4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-3-胺。



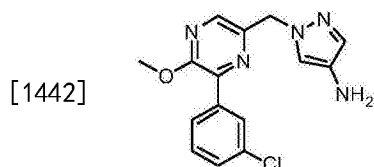
[1437] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.38-1.30 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.30$.

[1438] 实施例234. 4-氯-1-{{5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基}甲基}-1H-吡唑-5-胺。



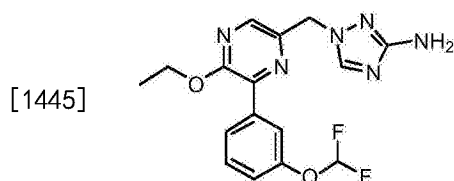
[1440] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.41–7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.39 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.30$.

[1441] 实施例235. 1-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-吡唑-4-胺。



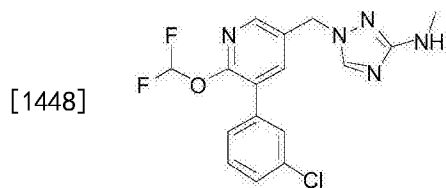
[1443] 题述化合物是通过与实施例216类似的方式制备的,形成两种产物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, $J=4.30\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 316.10$.

[1444] 实施例236. 1-((6-(3-(二氟甲氧基)苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



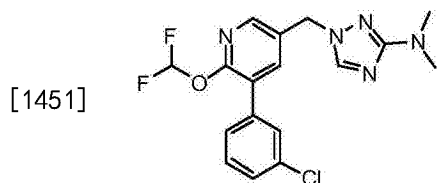
[1446] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.64–8.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (td, $J=1.4, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05–6.60 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.14$.

[1447] 实施例237. 1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



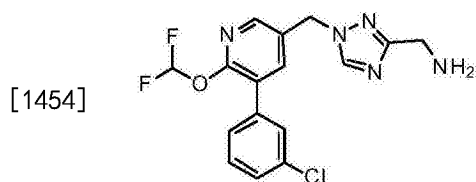
[1449] 向1-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(实施例218, 120mg, 0.34mmol)在DCM (2mL)中的溶液添加甲醛(26 μL 的37wt%溶液, 0.35mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (145mg, 0.68mmol)和几滴 HOAc 。在室温下将混合物搅拌16小时。通过反相制备型HPLC的纯化获得题述化合物(25mg, 20%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19–8.11 (m, 1H), 7.82 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41–7.28 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.72 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 366.21$.

[1450] 实施例238. 1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-N,N-二甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺。



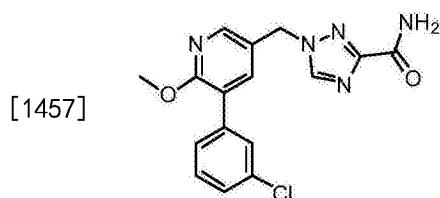
[1452] 根据如实施例237的程序制备反应产物。通过反相制备型HPLC的纯化获得题述化合物(41mg, 32%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.84-7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 2.96 (s, 6H)。[M+H]=380.24。

[1453] 实施例239. 1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲胺。



[1455] 向1-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈(实施例155, 345mg, 0.95mmol)在DCM (5mL)中的-78℃冷却溶液缓慢添加DIBAL (135.64mg, 0.95mmol)。在-78℃下将混合物搅拌1小时。用湿Na₂SO₄终止反应且在室温下搅拌30分钟。过滤白色铝沉淀物并在减压下浓缩滤液。纯化(FCC, SiO₂, 40%-100% EtOAc/DCM, 然后0-10% MeOH/DCM)提供题述化合物(37mg, 10%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.81-7.40 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H)。[M+H]=366.20。

[1456] 实施例240. 1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺。

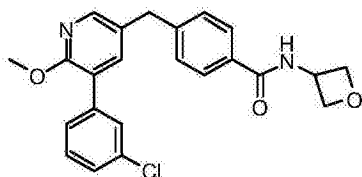


[1458] 向1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(实施例141, 103mg, 0.28mmol)在MeOH (2mL)中的溶液添加在甲醇中的氨(2mL的7N溶液, 14mmol)。在130℃下使用微波辐照将混合物加热20分钟。LC/MS显示不完全转化。向反应混合物添加更多在甲醇中的氨(2mL, 14mmol), 并在微波中, 在120℃下再辐照20分钟。在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO₂, 0-5% MeOH/DCM)提供题述化合物(77mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。[M+H]=354.18。

[1459] 实施例241-244是通过与实施例90类似的方式, 使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1460] 实施例241. 4-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-N-(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺。

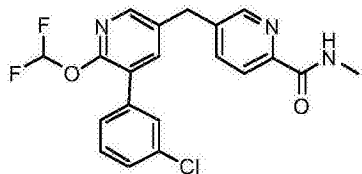
[1461]



[1462] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 5H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.81 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 4.60 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 409.24$.

[1463] 实施例242. 5-({[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺。

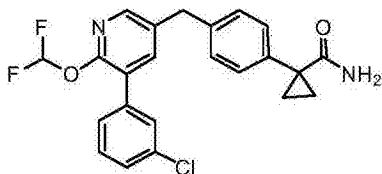
[1464]



[1465] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 2.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 404.17$.

[1466] 实施例243. 1-(4-({[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)环丙烷-1-甲酰胺。

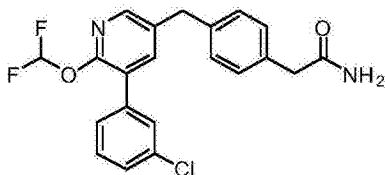
[1467]



[1468] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.30-7.21 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.47 (q, $J=3.65\text{Hz}$, 1H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 429.10$.

[1469] 实施例244. 2-(4-({[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺。

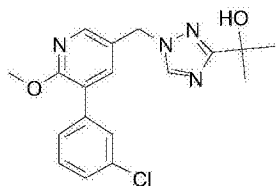
[1470]



[1471] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.47 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 403.29$.

[1472] 实施例245. 2-(1-({[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙-2-醇。

[1473]

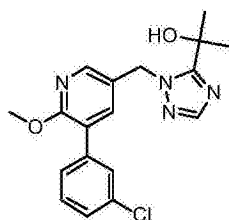


[1474] 向1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯(实施例141, 104mg, 0.28mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加在二乙醚中的甲基溴化镁(0.28mL的3M溶液, 0.84mmol)。在室温下将混合物搅拌20分钟。用湿Na₂SO₄小心地骤冷(quenched)混合物,用DCM稀释,过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 50%-100%EtOAc/己烷)提供题述化合物(67mg, 67%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.42-7.31(m, 3H), 5.28(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.70(s, 1H), 1.62(s, 6H)。[M+H]⁺=359.09。

[1475] 实施例246-249是通过与实施例245类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1476] 实施例246. 2-(1-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑-5-基)丙-2-醇。

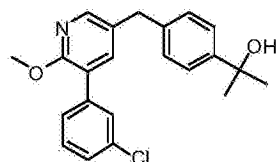
[1477]



[1478] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.64(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41-7.29(m, 3H), 5.63(s, 2H), 3.96(s, 3H), 2.11(s, 1H), 1.70(s, 6H)。[M+H]⁺=359.09。

[1479] 实施例247. 2-(4-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)丙-2-醇。

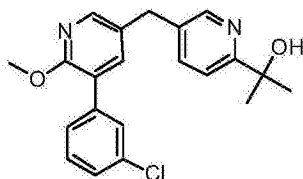
[1480]



[1481] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.99(d, J=2.0Hz, 1H), 7.49(d, J=1.6Hz, 2H), 7.45-7.27(m, 5H), 7.19(d, J=8.2Hz, 2H), 3.94(s, 2H), 3.65(s, 3H), 1.50(s, 6H)。[M+H]⁺=368.23。

[1482] 实施例248. 2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-基)丙-2-醇。

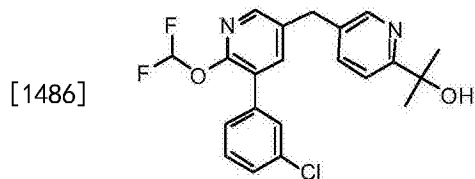
[1483]



[1484] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.39(s, 1H), 8.04(d, J=2.0Hz, 1H), 7.70-7.58(m, 2H), 7.57-7.48(m, 2H), 7.43-7.28(m, 3H), 3.99(s, 2H), 3.92(s, 3H), 1.51(s, 6H)。[M+H]⁺=

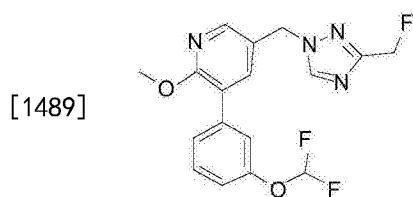
369.23。

[1485] 实施例249. 2-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-2-基)丙-2-醇。



[1487] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.57 (m, 4H), 7.52 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 1.51 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 405.22$ 。

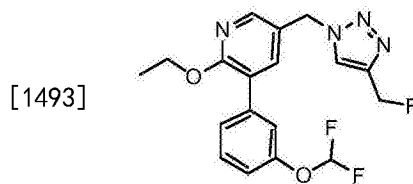
[1488] 实施例250. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{[3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2-甲氧基吡啶。



[1490] 向(1-((5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇(实施例201, 40.0mg, 0.11mmol)在DCM (3mL)中的溶液添加Deoxo-Fluor[®] (36.64mg, 0.17mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。将材料吸附在二氧化硅上且纯化(FCC, SiO_2 , 20%-100% EtOAc/己烷), 以提供题述化合物(11mg, 27%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.33 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.04-6.65 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41-5.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 365.21$ 。

[1491] 实施例251-255是通过与实施例250类似的方式, 使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

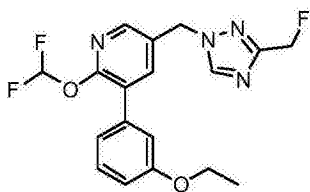
[1492] 实施例251. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}吡啶。



[1494] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.18 (m, 2H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.03-6.65 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.42 (d, $J=48\text{Hz}$, 2H), 4.42 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 379.23$ 。

[1495] 实施例252. 2-(二氟甲氧基)-3-(3-乙氧基苯基)-5-{[3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶。

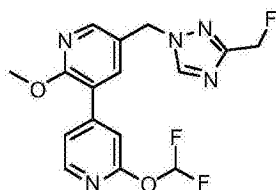
[1496]



[1497] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.81–7.42 (m, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.10–7.03 (m, 2H), 6.96 (ddd, $J=1.0, 2.5, 8.2\text{Hz}$, 1H), 5.53–5.27 (m, 4H), 4.16–4.00 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.47–1.35 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=379.27$.

[1498] 实施例253. 3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-{[3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2-甲氧基吡啶。

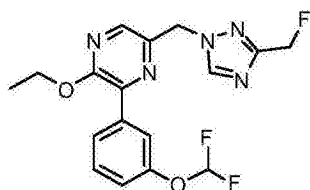
[1499]



[1500] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.26–8.21 (m, 1H), 7.90 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76–7.39 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=0.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.48–5.27 (m, 4H), 4.00 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=366.23$.

[1501] 实施例254. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-{[3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶。

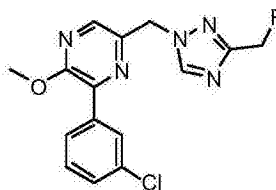
[1502]



[1503] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.77–8.66 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03–7.92 (m, 1H), 7.87 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.57–7.41 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=2.7, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.17–6.71 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.58–5.54 (m, 1H), 5.45–5.29 (m, 1H), 4.61–4.47 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=380.13$.

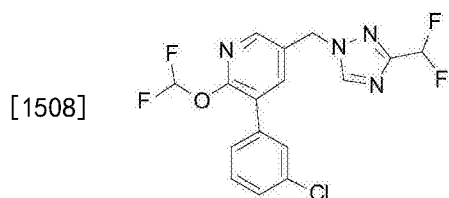
[1504] 实施例255. 3-(3-氯苯基)-5-{[3-(氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2-甲氧基吡啶。

[1505]



[1506] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00–7.86 (m, 2H), 7.58–7.45 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.99 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]=334.16$.

[1507] 实施例256. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶。



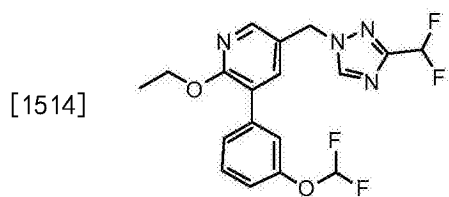
[1509] 步骤1. 1-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。题述化合物是通过与实施例127类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。

[1510] 步骤2. 1-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醛。向1-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(146mg, 0.37mmol)在DCM(5mL)中的-78℃冷却溶液缓慢添加DIBAL(52.6mg, 0.37mmol)。在-78℃下将混合物搅拌1小时。用湿Na₂SO₄终止反应且在室温下搅拌30分钟。过滤所获得白色铝盐沉淀物并在减压下浓缩(滤液)。纯化粗制产物(FCC, SiO₂, 40%-100% EtOAc/DCM, 然后0-5% MeOH/DCM)以提供题述化合物(69mg, 51%)。

[1511] 步骤3. 3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)-5-{[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}吡啶。向((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醛(69mg, 0.19mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加Deoxo-Fluor[®](104.6mg, 0.47mmol)。在室温下将混合物搅拌16小时。LC/MS表明题述化合物的存在。将材料吸附在二氧化硅上且纯化(FCC, SiO₂, 10%-100% EtOAc/己烷)以提供题述化合物(13mg, 18%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.69(s, 1H), 8.28(d, J=2.3Hz, 1H), 7.95(d, J=2.3Hz, 1H), 7.81-7.39(m, 5H), 6.94-6.65(m, 1H), 5.54(s, 2H)。[M+H]⁺=387.17。

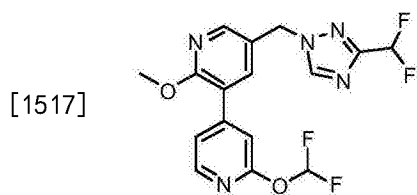
[1512] 实施例257-258是通过与实施例256类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1513] 实施例257. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-{[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2-乙氧基吡啶。



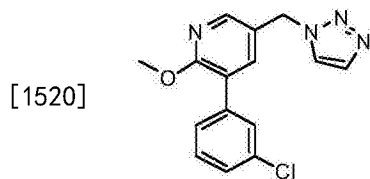
[1515] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.67(s, 1H), 8.20(d, J=2.3Hz, 1H), 7.79(d, J=2.3Hz, 1H), 7.51-7.35(m, 3H), 7.18-7.10(m, 1H), 7.04-6.63(m, 2H), 5.47(s, 2H), 4.42(q, J=7.0Hz, 2H), 1.35(t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=397.24。

[1516] 实施例258. 3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-5-{[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2-甲氧基吡啶。



[1518] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.77–7.55 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 7.21–7.17 (m, 1H), 6.95–6.63 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)。[M+H] = 384.21。

[1519] 实施例259. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)吡啶。



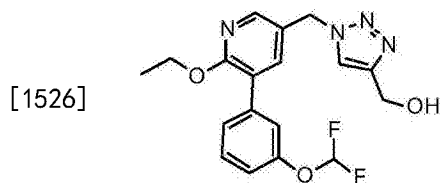
[1521] 步骤1. 5-(叠氮甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶。向5-(溴甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (中间体2, 160mg, 0.51mmol) 在DMF (5mL) 的溶液添加 NaN_3 (0.05g, 0.77mmol) 和 K_2CO_3 (0.14g, 1.02mmol)。在室温下将混合物搅拌16小时。用盐水稀释混合物并萃取入二乙醚中。在减压下去除所有溶剂以提供题述化合物, 其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1522] 步骤2. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡啶。向5-(叠氮甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (从先前反应中直接使用) 和乙炔基三甲基硅烷 (75.1mg, 0.77mmol) 在THF (3mL)、水 (1mL) 中的溶液添加碘化亚铜(I) (19.4mg, 0.10mmol) 和DIPEA (132mg, 1.02mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。用水稀释混合物且萃取入DCM中。合并有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在减压下浓缩。纯化 (FCC, SiO_2 , 0–50% EtOAc/己烷) 提供题述化合物 (92mg, 48%)。[M+H] = 373.2。

[1523] 步骤3. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)吡啶。向3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡啶 (92.0mg, 0.25mmol) 在THF (3mL) 中的溶液添加TBAF (129mg, 0.49mmol)。在室温下将混合物搅拌16小时。用水稀释混合物且萃取入DCM中。合并DCM萃取物, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在减压下浓缩。纯化 (FCC, SiO_2 , 0–80% EtOAc/DCM) 提供题述化合物 (44mg, 59%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.35–7.21 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。[M+H] = 301.17。

[1524] 实施例260–265是通过与实施例259类似的方式, 使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

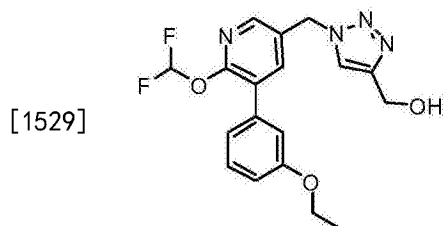
[1525] 实施例260. [1-((5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇。



[1527] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.47–7.35 (m, 3H), 7.14 (dd, $J=1.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.03–6.64 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.73–4.60 (m, 2H), 4.41 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。[M+H] = 377.25。

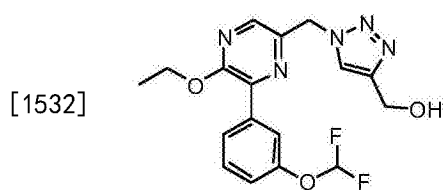
[1528] 实施例261. (1-((6-(二氟甲氧基)-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,

2,3-三唑-4-基) 甲醇。



[1530] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.05 (ddd, $J=1.2, 2.5, 3.7\text{Hz}$, 2H), 6.95 (ddd, $J=1.0, 2.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.07 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377.25$ 。

[1531] 实施例262. [1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-乙氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲醇。



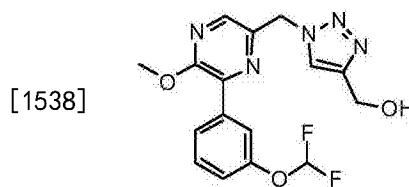
[1533] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98–7.93 (m, 1H), 7.88 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=3.5, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05–6.65 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.51 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.24$ 。

[1534] 实施例263. (1-([6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇。



[1536] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.06–8.02 (m, 2H), 7.99 (ddd, $J=1.6, 3.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 332.15$ 。

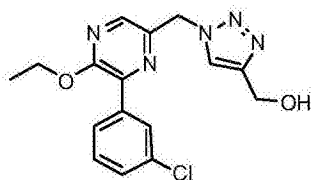
[1537] 实施例264. [1-({6-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-甲氧基吡嗪-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲醇。



[1539] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31–8.29 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88–7.84 (m, 1H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.53 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.45–7.05 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.16–5.05 (m, 1H), 4.49 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 364.24$ 。

[1540] 实施例265. (1-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇。

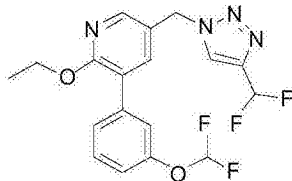
[1541]



[1542] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03–8.00 (m, 1H), 7.99–7.94 (m, 1H), 7.53–7.49 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.16–5.08 (m, 1H), 4.50–4.41 (m, 4H), 1.39–1.32 (m, 3H). [M+H] = 346.18.

[1543] 实施例266. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基]-2-乙氧基吡啶。

[1544]

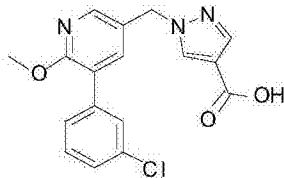


[1545] 步骤1. 1-((5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛。向[1-((5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇(实施例260, 115mg, 0.31mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加戴斯-马丁试剂® (1.22mL, 0.30mol/L, 0.37mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3小时。用湿 Na_2SO_4 终止反应。将反应混合物萃取入DCM中, 过滤且在减压下去除溶剂。纯化(FCC, SiO_2 , 10%–100% EtOAc/己烷)提供题述化合物(90mg, 79%)。

[1546] 步骤2. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基]-2-乙氧基吡啶。向1-((5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(90mg, 0.24mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加Deoxo-Fluor® (133mg, 0.60mmol)。在室温下将混合物搅拌4小时。将材料吸附于二氧化硅上。纯化(FCC, SiO_2 , 0–80% EtOAc/己烷)提供题述化合物(53mg, 56%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (t, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.47–7.36 (m, 3H), 7.16–7.10 (m, 1H), 7.07–6.63 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。[M+H] = 397.24。

[1547] 实施例267. 1-[[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酸。

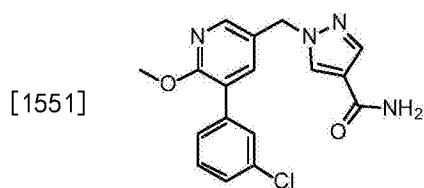
[1548]



[1549] 向1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(实施例168, 25.00mg, 0.07mmol)在THF(2mL)、MeOH(2mL)中的溶液添加LiOH水溶液(1.00mL, 1.00mol/L, 1.00mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。在减压下去除溶剂, 且将粗制残余物溶解于水中。用1N HCl(5mL)酸化反应混合物水溶液, 并萃取入乙酸乙酯中。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 过滤且在减压下浓缩, 以提供题述化合物(20mg, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.68–7.26 (m, 4H),

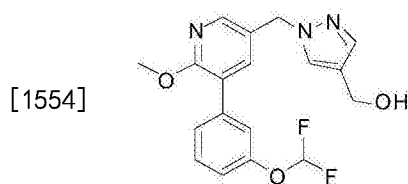
5.34 (br s, 2H), 3.87 (br s, 3H)。[M+H] = 344.31。

[1550] 实施例268. 1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。



[1552] 将1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈(实施例170, 25.00mg, 0.08mmol)在MeOH(1.54mL)中的溶液加热至50℃,直至起始材料溶解。添加NaOH水溶液(0.23mL, 1.00mol/L, 0.23mmol)和H₂O₂(0.23mL, 1.00mol/L, 0.23mmol),并在50℃下将反应物搅拌2小时。添加水(5mL),将混合物过滤并用水(3×5mL)清洗,以提供固体状的题述化合物(25.0mg, 95%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.20(d, J=13.69Hz, 2H), 7.80(d, J=14.48Hz, 2H), 7.65-7.37(m, 5H), 6.95(br s, 1H), 5.32(br s, 2H), 3.87(br s, 3H)。[M+H] = 343.33。

[1553] 实施例269. [1-((5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-基]甲醇。

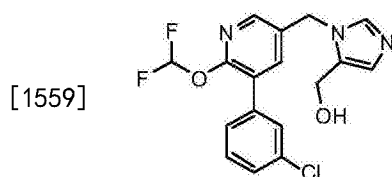


[1555] 步骤1. 1-((5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛。题述化合物是通过与实施例127类似的方式,使用适当的起始材料替代而制备的。

[1556] 步骤2. [1-((5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-基]甲醇。向1-((5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(99mg, 0.27mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加NaBH₄(14.3mg, 0.38mmol)。在室温下将混合物搅拌10分钟。用水(0.5mL)骤冷混合物,用DCM(10mL)稀释,干燥(Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 20%-100%EtOAc/己烷)提供题述化合物(100mg, 100%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.10(d, J=2.3Hz, 1H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.63(d, J=2.3Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.30(t, J=2.3Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.03-6.64(m, 1H), 5.31(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.94(s, 3H)。[M+H] = 362.21。

[1557] 实施例270-275是通过与实施例269类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

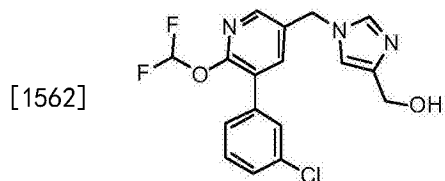
[1558] 实施例270. (1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-咪唑-5-基)甲醇。



[1560] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.08-8.30(m, 1H), 7.92(d, J=2.35Hz, 1H), 7.77(s,

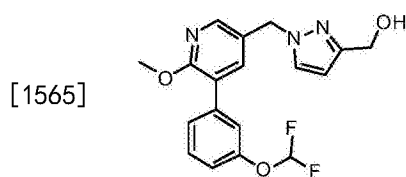
1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.16 (t, J=5.28Hz, 1H), 4.41 (d, J=5.09Hz, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H)。[M+H]⁺=366.20。

[1561] 实施例271. (1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-咪唑-4-基) 甲醇。



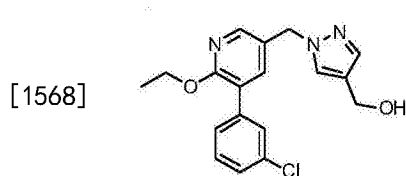
[1563] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.19-8.40 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.83-7.46 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55 (s, 1H)。[M+H]⁺=366.20。

[1564] 实施例272. [1-([5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-3-基] 甲醇。



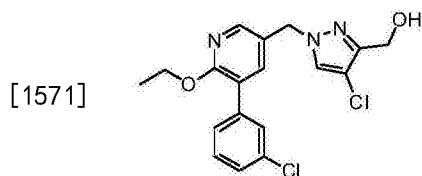
[1566] ¹H (400MHz, CD₃OD) δ8.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.03-6.63 (m, 1H), 6.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。[M+H]⁺=362.17。

[1567] 实施例273. (1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-4-基) 甲醇。



[1569] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.08 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.55 (t, J=1.6Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=344.33。

[1570] 实施例274. (4-氯-1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇。

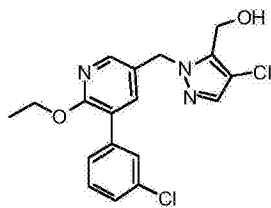


[1572] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H)。[M+H]⁺=378.27。

[1573] 实施例275. (4-氯-1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-5-

基) 甲醇。

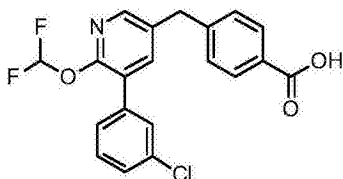
[1574]



[1575] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.27$.

[1576] 实施例276. 4-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)苯甲酸。

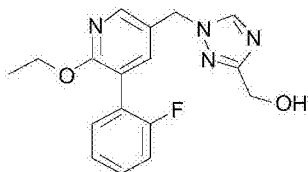
[1577]



[1578] 题述化合物是通过与实施例21类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35–7.24 (m, 5H), 4.01 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 390.09$.

[1579] 实施例277. (1-((6-乙氧基-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

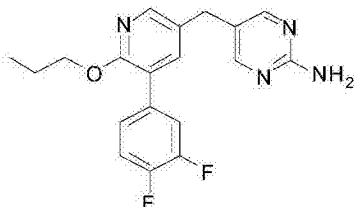
[1580]



[1581] 题述化合物是通过与中间体21类似的方式,由(1-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇(中间体19)和(2-氟苯基)硼酸,用 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 替代 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 而制备的。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.49 (m, 2H), 7.22–7.31 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.18 (t, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 2H), 4.33 (q, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.22 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329.4$.

[1582] 实施例278. 5-((5-(3,4-二氟苯基)-6-丙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺。

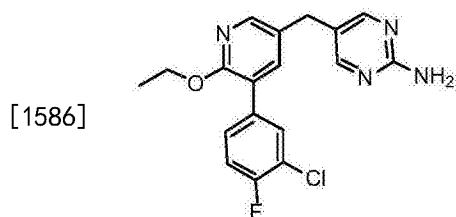
[1583]



[1584] 题述化合物是通过与中间体21类似的方式,由5-(氯甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-2-丙氧基吡啶(中间体22)和2-氨基嘧啶-5-硼酸,用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 替代 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 而制备的。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (s, 2H), 8.07 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.45–7.53 (m, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.24 (t, $J=6.46\text{Hz}$,

2H), 3.72 (s, 2H), 1.68 (q, J=6.65Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.43Hz, 3H); [M+H]⁺ = 357.4。

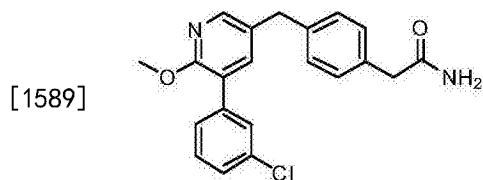
[1585] 实施例279. 5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺。



[1587] 题述化合物是通过与中间体24类似的方式,由5-((5-溴-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺(中间体52)和(3-氯-4-氟苯基)硼酸,用NaHCO₃水溶液替代Na₂CO₃而制备的。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (s, 2H), 8.08 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.2, 7.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=2.2, 4.9, 8.6Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 4.33 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H); [M+H]⁺ = 359.25。

[1588] 实施例280. 2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酰胺。



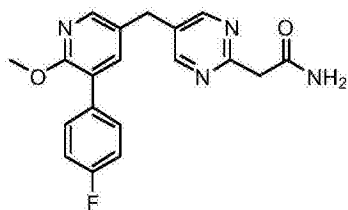
[1590] 步骤1. 2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酸。向2-(4-((5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酸酯(中间体50, 100.00mg, 0.25mmol)在THF (1.26mL)和MeOH (1.3mL)中的溶液添加1N LiOH溶液(0.63mL, 0.25mmol)。在室温下将反应混合物搅拌30分钟。将EtOAc (10mL)添加至反应混合物中,然后添加饱和NaHCO₃水溶液(10mL)。萃取水层并用浓HCl酸化。用EtOAc (10mL)萃取经酸化的水层,且收集合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在减压下浓缩。题述化合物未经进一步纯化即以粗制形式用于下一步骤中。

[1591] 步骤2. 2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酰氯。向2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酸在DCM (2.0mL)中的溶液添加草酰氯(0.25mL, 0.50mmol)。在室温下将反应混合物搅拌30分钟,且在减压下去除溶剂。粗制题述化合物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1592] 步骤3. 2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酰胺。在室温下将2-(4-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基)乙酰氯在二氧己环(0.75mL, 0.75mmol)的4N氨中的溶液搅拌30分钟。浓缩反应混合物且过滤沉淀物并用水清洗,以获得白色固体状的题述化合物(60mg, 64%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.51-7.33 (m, 4H), 7.25-7.11 (m, 4H), 6.81 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); [M+H]⁺ = 367.40。

[1593] 实施例281. 2-(5-([5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)乙酰胺。

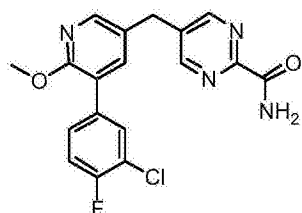
[1594]



[1595] 将 H_2SO_4 (1mL) 添加至2-((5-((5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)乙腈(中间体53, 100mg, 0.30mmol)中, 且在室温下将反应搅拌1小时。在冰浴中冷却反应混合物, 将冰添加至反应混合物中, 然后添加水(100mL), 并搅拌30分钟。将固体过滤, 且用 NaHCO_3 水溶液将水层的pH调节至中性。用DCM萃取水层, 干燥(Na_2SO_4) 合并的有机层, 过滤且在硅胶上浓缩。纯化(FCC, SiO_2 , 10% MeOH/90% EtOAc) 提供题述化合物(60mg, 57%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (s, 2H), 8.13 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.66 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 353.25$ 。

[1596] 实施例282. 5-([5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-甲酰胺。

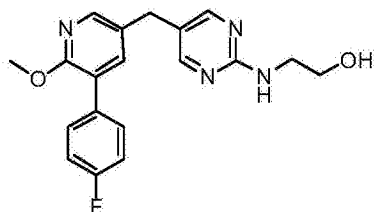
[1597]



[1598] 题述化合物是通过与实施例13类似的方式, 由5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-甲腈制备的。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 8.18 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=2.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 373.10$ 。

[1599] 实施例283. 2-[(5-([5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇。

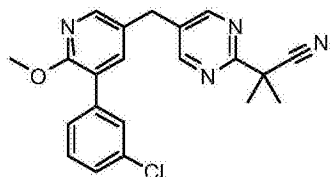
[1600]



[1601] 题述化合物是通过与实施例3类似的方式, 采用2-氯-5-((5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶(中间体51)而制备的。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (s, 2H), 8.06 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.86 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.45 (q, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.27 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 355.25$ 。

[1602] 实施例284. 2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙腈。

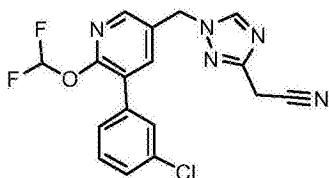
[1603]



[1604] 向2-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)噁唑-2-基)乙醇(100.00mg, 0.29mmol)、DMSO(2.85mL)、水(0.40mL)以及NaOH(45.6mg, 1.14mmol)的0℃冷却混合物逐滴添加MeI(0.070mL, 1.14mmol)。在室温下将所得混合物搅拌40分钟,然后倾倒至水(10mL)中。将沉淀物过滤且用水清洗,以获得白色固体状的题述化合物(85mg, 78%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.85-8.81(m, 2H), 8.17(d, J=2.3Hz, 1H), 7.80(d, J=2.3Hz, 1H), 7.61-7.59(m, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.47-7.38(m, 2H), 3.99(s, 2H), 3.85(s, 3H), 1.68(s, 7H); [M+H]=379.40。

[1605] 实施例285. 2-(1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙醇。

[1606]

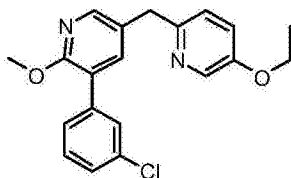


[1607] 步骤1. 5-((3-(氯甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)吡啶。向(1-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇(实施例199, 200mg, 0.55mmol)在DCM(15mL)中的溶液添加亚硫酰氯(97.32mg, 0.82mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时。在减压下去除溶剂以提供白色固体,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1608] 步骤2. 2-(1-((5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙醇。向5-((3-(氯甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(二氟甲氧基)吡啶(201mg, 0.52mmol)在DMF(1mL)中的溶液添加Cs₂CO₃(510mg, 1.572mmol),然后添加KCN(50.97mg, 0.78mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时。用水稀释反应混合物且萃取入EtOAc中。干燥(Na₂SO₄)合并的有机馏分,过滤且在减压下浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 30%-90%, EtOAc/己烷)提供题述化合物(165mg, 84%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.58(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.94(d, J=2.3Hz, 1H), 7.81-7.61(m, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.48-7.41(m, 3H), 5.47-5.46(m, 2H), 4.01-3.97(m, 2H); [M+H]=376。

[1609] 实施例286. 3-(3-氯苯基)-5-((5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-2-甲氧基吡啶。

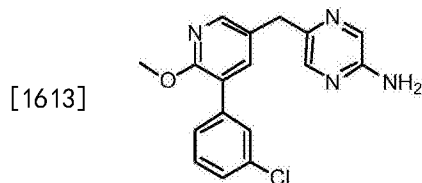
[1610]



[1611] 题述化合物是通过与中间体55类似的方式,采用3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)甲基)吡啶(中间体31)和2-溴-5-乙氧基吡啶而制备的。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.24(d, J=2.35Hz, 1H), 8.07(d, J=1.96Hz, 1H), 7.52

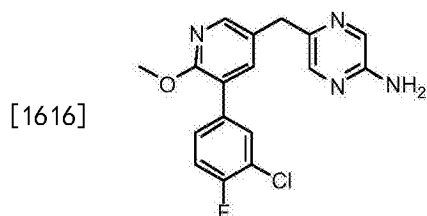
(s, 1H), 7.49 (d, J=1.96Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.04Hz, 3H); [M+H]⁺=355.3。

[1612] 实施例287. 5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-胺。



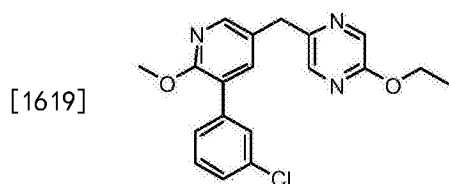
[1614] 将5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体55)溶解在DCM(5mL)/TFA(1mL)中,且在室温下搅拌4小时。在减压下浓缩反应混合物。蒸发溶剂后,将材料溶解于EtOAc中,用饱和NaHCO₃水溶液清洗。干燥(Na₂SO₄)有机物,过滤,且在减压下浓缩,以提供黄色油状的题述化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.03 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.60 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.53 (t, J=1.96Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.37 (t, J=7.43Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); [M+H]⁺=327.3。

[1615] 实施例288. 5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-胺。



[1617] 题述化合物是通过与实施例291类似的方式制备的。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.07 (d, J=2.35Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (dd, J=2.35, 7.04Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=2.35, 4.70, 8.61Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.61Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); [M+H]⁺=345.32。

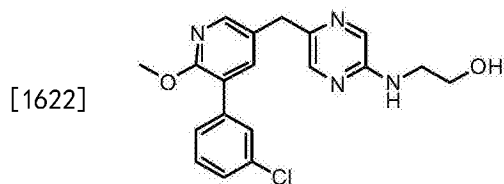
[1618] 实施例289. 2-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-5-乙氧基吡嗪。



[1620] 向5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-胺(实施例287, 39mg, 0.12mmol)在EtOH(3mL)中的溶液添加亚硝酸叔丁酯(48μL, 0.36mmol),然后添加在二氧己环中的4N HCl(6μL, 4.00mol/L, 0.02mmol)。在室温下将所得溶液搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物,且将残余物在DCM/饱和NaHCO₃之间分配。干燥(Na₂SO₄)有机层,过滤,且在减压下浓缩,以提供黄色油状物。纯化(制备型TLC, SiO₂, 己烷/EtOAc(8:2))提供无色油状的题述化合物(19.7mg, 47%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.15 (d, J=1.17Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.57Hz, 1H), 7.52 (t, J=1.76Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 4.35 (q, J=7.04Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.24Hz, 3H); [M+H]⁺=356.31。

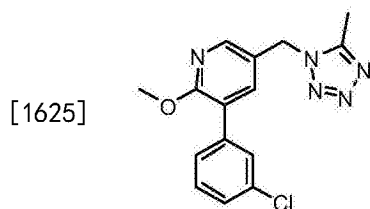
[1621] 实施例290. 2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)氨

基) 乙醇。



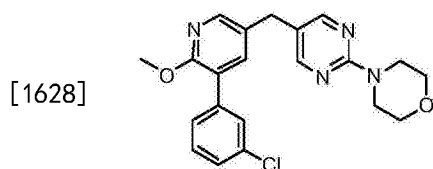
[1623] 在175℃下,将由在二氧己环(2mL)和正丁醇(1mL)中的2-溴-5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶(中间体57,37.5mg,0.10mmol)和2-氨基乙醇(23μL,0.38mmol)组成的溶液加热过夜。在减压下去除溶剂,且通过制备型HPLC使用15%-85%梯度利用甲酸盐作为添加剂来纯化粗制残余物。添加浓NH₄OH,然后蒸发溶剂,获得白色固体状的所需化合物(19mg,47%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.03(d,J=2.35Hz,1H),7.92(d,J=1.17Hz,1H),7.88(d,J=1.17Hz,1H),7.60(d,J=2.35Hz,1H),7.53(t,J=1.76Hz,1H),7.41-7.45(m,1H),7.35-7.40(m,1H),7.31-7.35(m,1H),3.94(s,2H),3.92(s,3H),3.69(t,J=5.67Hz,2H),3.45(t,J=5.67Hz,2H);[M+H]=371.32。

[1624] 实施例291. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基)吡啶。



[1626] 题述化合物是通过与中间体32类似的方式,采用5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体30)和5-甲基-2H-四唑而制备的。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.26(d,J=2.35Hz,1H),7.65(d,J=2.74Hz,1H),7.52(q,J=1.57Hz,1H),7.32-7.42(m,3H),5.69(s,2H),3.98(s,3H),2.53(s,3H);[M+H]=316.36。

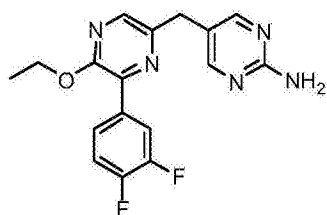
[1627] 实施例292. 4-(5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉。



[1629] 在110℃下,将2-氯-5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶(实施例2,73mg,0.21mmol)、DIEA(184μL,1.06mmol)以及吗啉(73.17μL,0.85mmol)在二氧己环(2mL)中的混合物加热24小时。在减压下去除二氧己环且将残余物溶解于MeOH(2mL)中,然后纯化。纯化(制备型HPLC,15%-85%梯度,在流动相中使用甲酸)提供白色固体状的题述化合物(48mg,57%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.27(s,2H),8.03(d,J=2.35Hz,1H),7.55(d,J=2.35Hz,1H),7.52-7.54(m,1H),7.40-7.44(m,1H),7.35-7.40(m,1H),7.31-7.35(m,1H),3.93(s,3H),3.83(s,2H),3.72(s,8H);[M+H]=397.42。

[1630] 实施例293. 5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)嘧啶-2-胺。

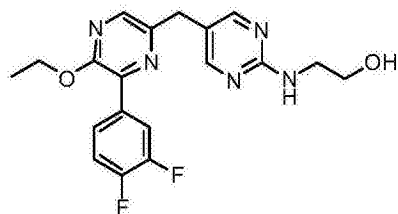
[1631]



[1632] 采用微波辐照在130℃下将5-(溴甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基吡啶(中间体46,91mg,0.28mmol)、Pd(PPh₃)₄(26mg,0.02mmol)、K₂CO₃(115mg,0.83mmol)以及2-氨基嘧啶-5-硼酸(58mg,0.41mmol)在二氧己环(2mL)和水(500.00μL)中的混合物加热30分钟。纯化(制备型HPLC,15%-85%梯度,使用甲酸作为添加剂)提供白色固体状的题述化合物(29mg,31%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.29(s,2H),8.06(s,1H),7.95-8.06(m,2H),7.32(td,J=8.56,10.27Hz,1H),4.49(q,J=7.04Hz,2H),3.97(s,2H),1.44(t,J=7.04Hz,3H); [M+H]⁺=344.41。

[1633] 实施例294. 2-((5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)乙醇。

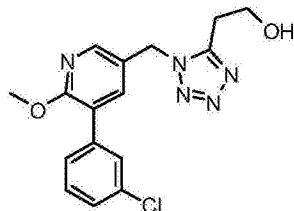
[1634]



[1635] 在100℃下,将由在2-氨基乙醇(1mL)中的2-氯-5-((6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)嘧啶(中间体48,59.10mg,0.16mmol)组成的混合物加热2小时。将混合物倾倒入H₂O(10mL)中,并使其在室温下静置过夜。将反应混合物过滤,且纯化(制备型HPLC,15%-85%梯度,使用甲酸作为添加剂)所收集的固体。用浓NH₄OH处理且蒸发,获得白色固体状的所需化合物(37mg,58%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.51(s,1H),8.30(s,2H),8.06-8.07(m,1H),7.95-8.05(m,2H),7.33(td,J=8.61,10.56Hz,1H),4.50(q,J=7.04Hz,2H),3.97(s,2H),3.65-3.72(m,2H),3.44-3.52(m,2H),1.44(t,J=7.04Hz,3H); [M+H]⁺=388.46。

[1636] 实施例295. 2-(1-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-四唑-5-基)乙醇。

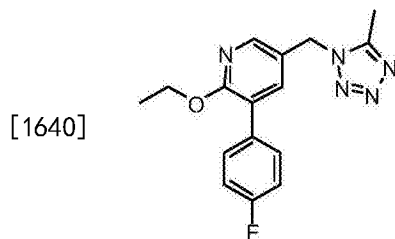
[1637]



[1638] 在0℃下,向2-(2-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-四唑-5-基)乙酸乙酯(中间体33,49.30mg,0.13mmol)在THF(5mL)中的溶液添加LAH(69μL,2.40mmol/L,0.17mmol)。经3小时,将所得溶液升温至室温,然后通过逐滴添加(37mg,0.64mmol)溶于水(1mL)中的溶液小心地终止反应。将反应混合物搅拌15分钟,然后经由Celite®床过滤。用EtOAc将Celite®充分清洗,且在减压下浓缩EtOAc清洗液。纯化(制备型HPLC,15%-85%梯

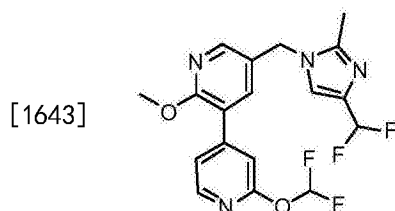
度,使用甲酸作为添加剂)提供无色油状的题述化合物(1mg,3%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.16(d,J=2.35Hz,1H),7.55(d,J=2.35Hz,1H),7.49-7.52(m,1H),7.36(d,J=1.17Hz,3H),5.54(s,2H),4.12(t,J=5.09Hz,2H),3.99(s,3H),3.01-3.09(m,2H)。

[1639] 实施例296. 2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基)吡啶。



[1641] 题述化合物是通过与中间体21类似的方式,采用二氧己环/水中的3-溴-2-乙氧基-5-((5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基)吡啶(中间体32)和(4-氟苯基)硼酸而制备的。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.10(d,J=2.35Hz,1H),7.44-7.53(m,3H),7.06-7.14(m,2H),5.46(s,2H),4.43(q,J=7.04Hz,2H),2.56(s,3H),1.37(t,J=7.04Hz,3H);[M+H]⁺=314.43。

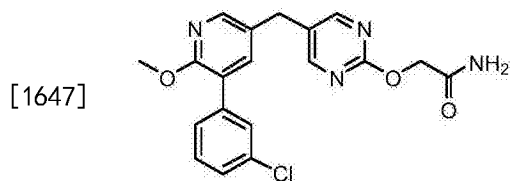
[1642] 实施例297. 2'-(二氟甲氧基)-5-((4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-2-甲氧基-3,4'-联吡啶。



[1644] 步骤1. 1-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛。在室温下将5-(氯甲基)-2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-3,4'-联吡啶(中间体42,300mg,1.0mmol)、2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(109.8mg,1.0mmol)、Cs₂CO₃(487.6mg,1.5mmol)以及丙酮(5mL)的溶液搅拌3小时。用DCM稀释反应混合物,过滤,且在减压下去除有机物。纯化(FCC,SiO₂,10%MeOH/DCM/EtOAc)提供呈两种区域异构体的混合物形式的题述化合物(60mg,16%)。

[1645] 步骤2. 5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟吡啶-2-胺。题述化合物是通过与实施例256步骤3类似的方式制备的。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.25-8.21(m,1H),8.12(d,J=2.3Hz,1H),7.75-7.72(m,1H),7.58-7.35(m,3H),7.18(d,J=0.8Hz,1H),6.62(s,1H),5.21(s,2H),3.98(s,3H),2.40(s,3H);[M+H]⁺=397。

[1646] 实施例298. 2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)咪唑-2-基)氧基)乙酰胺。

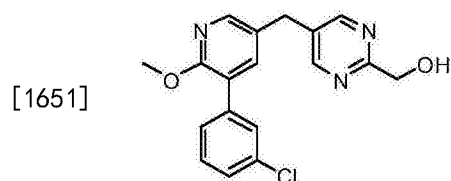


[1648] 步骤1. 2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)咪唑-2-基)氧基)乙酸甲酯。向羟乙酸甲酯(106.47mg,1.18mmol)在甲苯(5mL)中的溶液添加在矿物油中的60%

NaH (35mg, 0.89mmol)。在氮气下,在0℃下将溶液搅拌30分钟,然后添加[2-氯-5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶] (实施例2, 204.60mg, 0.59mmol)。在60℃下将反应混合物搅拌18小时。另外添加NaH (20mg, 0.51mmol), 且将反应混合物再加热8小时。在冰水浴中冷却反应混合物并添加1M NH₄Cl。用EtOAc萃取粗制反应混合物。用盐水处理合并的有机相,干燥 (Na₂SO₄), 过滤且浓缩, 以提供油状的题述化合物 (224.5mg, 95%)。[M+H] = 400.39。

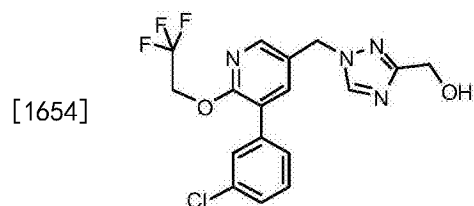
[1649] 步骤2. 2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)乙酰胺。题述化合物是通过与实施例240类似的方式制备的。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.35Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.35Hz, 1H), 7.59 (t, J = 1.57Hz, 1H), 7.35-7.53 (m, 4H), 7.12 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.30 (s, 3H); [M+H] = 385.38。

[1650] 实施例299. (5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)甲醇。



[1652] 向5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-甲酸甲酯 (中间体44, 277mg, 0.75mmol) 在MeOH (4mL) 中的0℃冷却溶液添加NaBH₄ (28mg, 0.75mmol)。在0℃下将反应混合物再搅拌8小时, 然后用1M柠檬酸水溶液中和至pH 7, 且用EtOAc萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机物, 过滤且在减压下浓缩。纯化 (FCC, SiO₂, 己烷/ (于EtOAc中的10% MeOH) 0-100%) 提供浅黄色半固体状的题述化合物 (64mg, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 2H), 8.16 (d, J = 2.35Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.35Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.33-7.54 (m, 3H), 5.12-5.23 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.26Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); [M+H] = 342.40。

[1653] 实施例300. (1-((5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。

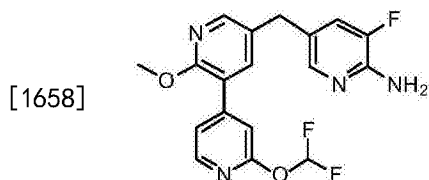


[1655] 步骤1. 1-((5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。题述化合物是通过与实施例127类似的方式, 由5-(氯甲基)-3-(3-氯苯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶制备的。[M+H] = 427.35。

[1656] 步骤2. (1-((5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。在氮气下, 经1分钟, 向1-((5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯 (172.30mg, 0.40mmol) 在THF (5mL) 中的0℃冷却溶液添加DIBAL (0.81mL, 1.00mol/L, 0.81mmol)。去除冰浴, 且在室温下将反应混合物搅拌3.5小时。将反应混合物浓缩, 然后再溶解于DCM (5mL) 中, 并添加1N NaOH水溶液 (0.5mL)。在室温下将溶液再搅拌8小时。使层分离, 且用DCM萃取水相。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相, 过

滤且在减压下浓缩。(FCC, SiO₂, 0-10% DCM/MeOH) 提供白色粉末状的题述化合物 (25mg, 16%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.03 (q, J=9.0Hz, 1H), 4.36 (d, J=6.3Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.48 (td, J=1.9, 3.6Hz, 4H); [M+H]⁺=399.35。

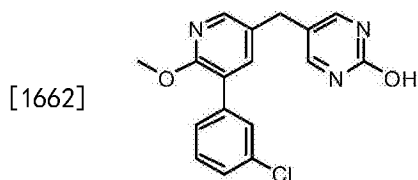
[1657] 实施例301. 5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟吡啶-2-胺。



[1659] 步骤1. 5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺。题述化合物是通过与实施例3类似的方式,使用中间体58而制备的。[M+H]⁺=497.52。

[1660] 步骤2. 5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟吡啶-2-胺。将5-((2'-(二氟甲氧基)-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-3-氟-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (90.7mg, 0.18mmol) 在TFA (5mL) 中的溶液加热至50℃并保持8小时。浓缩反应混合物且再溶解于EtOAc中,然后用NaHCO₃清洗。分离有机物,干燥 (Na₂SO₄), 过滤且在减压下浓缩。纯化 (FCC, SiO₂, 0-100% EtOAc/己烷) 提供黄褐色固体状的题述化合物 (6.14mg, 9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.78-7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J=1.3, 5.3Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 2H); [M+H]⁺=377.20。

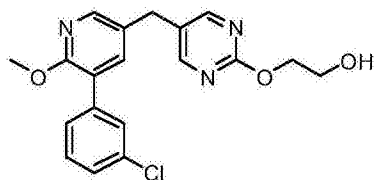
[1661] 实施例302. 5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-醇。



[1663] 向5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-胺 (实施例25, 104mg, 0.32mmol) 在DMF (5mL) 和水 (5mL) 中的0℃冷却溶液添加亚硝酸叔丁酯 (150μL, 1.27mmol)。将反应混合物升温至室温且再搅拌7小时。用水稀释反应混合物且用EtOAc萃取。用盐水处理合并的有机相,干燥 (Na₂SO₄), 过滤且在减压下浓缩。纯化 (FCC, SiO₂, 0-15% MeOH/DCM) 提供白色固体状的题述化合物 (80.48mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.11 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.59 (t, J=1.57Hz, 1H), 7.32-7.56 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); [M+H]⁺=326.26。

[1664] 实施例303. 2-((5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)乙醇。

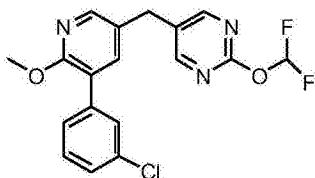
[1665]



[1666] 向乙二醇(4.0mL)的0℃冷却溶液添加NaH(10.40mg,0.43mmol)。在氮气下,在0℃下,将溶液搅拌30分钟,然后添加2-氯-5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶(实施例2,100.00mg,0.29mmol)。将反应混合物升温至室温且再搅拌8小时。用水稀释反应混合物以获得沉淀物,用二乙醚清洗该沉淀物且干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,以提供白色固体状的题述化合物(41mg,37%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.54(s,2H),8.13(d, J =2.35Hz,1H),7.72(d, J =2.35Hz,1H),7.54-7.65(m,1H),7.35-7.54(m,3H),4.83(t, J =5.48Hz,1H),4.18-4.30(m,2H),3.79-3.93(m,4H),3.60-3.74(m,2H); $[\text{M}+\text{H}]=372.38$ 。

[1667] 实施例304. 5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-(二氟甲氧基)嘧啶。

[1668]

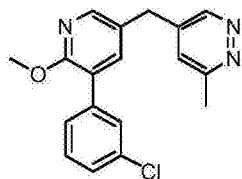


[1669] 向5-((5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嘧啶-2-醇(实施例306,248.20mg,0.76mmol)在ACN(5mL)中的溶液添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(87.26 μL ,0.83mmol)和 Na_2CO_3 (160.52mg,1.51mmol)。在室温下将悬浮液搅拌48小时。将反应混合物过滤,用EtOAc稀释且用水清洗。用盐水处理有机相,干燥(Na_2SO_4),过滤且浓缩。纯化(FCC, SiO_2 ,0-30%EtOAc/己烷)提供无色油状的题述化合物(17mg,6%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.45(s,2H),8.04(d, J =2.35Hz,1H),7.49(t, J =36Hz,1H),7.29-7.22(m,5H),3.96(s,3H),3.93(s,2H); $[\text{M}+\text{H}]=378.35$ 。

[1670] 实施例305-306是通过与实施例1类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1671] 实施例305. 5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-3-甲基哒嗪。

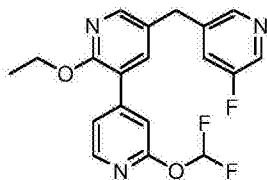
[1672]



[1673] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.97(d, J =2.0Hz,1H),8.10(d, J =2.7Hz,1H),7.63(d, J =2.3Hz,1H),7.55(s,1H),7.49-7.31(m,4H),4.07-4.03(m,2H),3.95(s,3H),2.65-2.61(m,3H); $[\text{M}+\text{H}]=326$ 。

[1674] 实施例306. 3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]吡啶。

[1675]

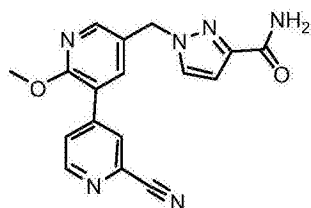


[1676] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.39–8.35 (m, 1H), 8.34–8.31 (m, 1H), 8.23–8.19 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.57–7.19 (m, 4H), 4.47–4.38 (m, 2H), 4.11–4.05 (m, 2H), 1.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 376$ 。

[1677] 实施例307-314是通过与实施例127类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1678] 实施例307. 1-([5-(2-氰基吡啶-4-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

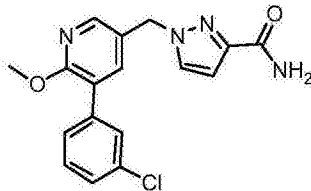
[1679]



[1680] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75–8.85 (m, 1H), 8.22–8.34 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 2.35\text{Hz}$, 1H), 7.86–7.99 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 2.35\text{Hz}$, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 335.37$ 。

[1681] 实施例308. 1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

[1682]



[1683] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.50–7.40 (m, 4H), 7.22–7.16 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.39–5.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 343$ 。

[1684] 实施例309. 1-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

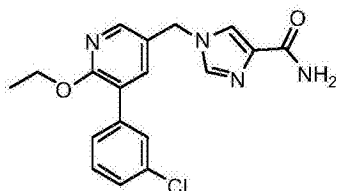
[1685]



[1686] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.26–8.20 (m, 2H), 7.88–7.77 (m, 2H), 7.75–7.55 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 376$ 。

[1687] 实施例310. 1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺。

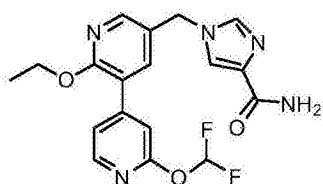
[1688]



[1689] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.41 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.03-6.87 (m, 1H), 5.71-5.58 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.37 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 357$.

[1690] 实施例311. 1-([5-([2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺。

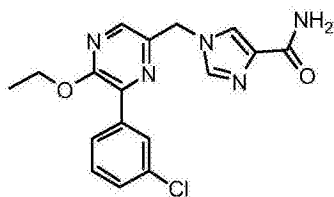
[1691]



[1692] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.75-7.56 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 390$.

[1693] 实施例312. 1-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺。

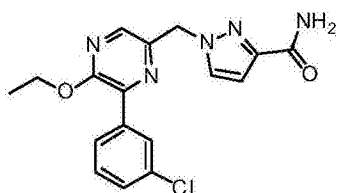
[1694]



[1695] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.58-4.47 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

[1696] 实施例313. 1-([6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺。

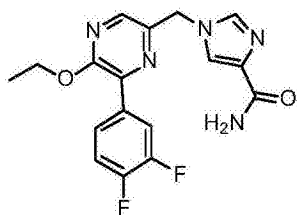
[1697]



[1698] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.07 (m, 2H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.49 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

[1699] 实施例314. 1-([6-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基吡啶-2-基]甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺。

[1700]

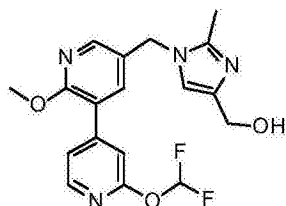


[1701] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.90–7.78 (m, 2H), 7.33 (td, $J=8.6, 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.58–4.49 (m, 2H), 1.45 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 360$.

[1702] 实施例315–316是通过与实施例198类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1703] 实施例315. [1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基]甲醇。

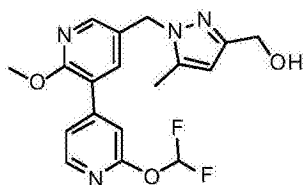
[1704]



[1705] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25–8.21 (m, 1H), 8.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76–7.55 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=1.4, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=0.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21–5.13 (m, 2H), 4.47–4.42 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 377$.

[1706] 实施例316. [1-({5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲醇。

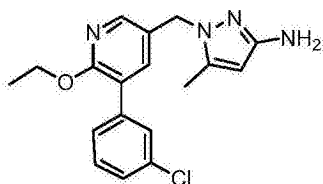
[1707]



[1708] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23–8.20 (m, 1H), 8.05–8.02 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 1H), 6.20–6.11 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.30 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 377$.

[1709] 实施例317. 1-([5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺。

[1710]

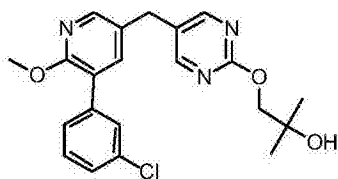


[1711] 题述化合物是通过与实施例219类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 5.49 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.38 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 343$.

[1712] 实施例318. 1-[5-({5-[3-氯苯基]-6-甲氧基吡啶-3-基}甲基)咪唑-2-基]氧

基]-2-甲基丙-2-醇。

[1713]

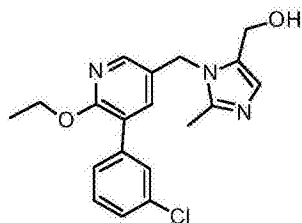


[1714] 题述化合物是通过与实施例245类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 2H), 8.13 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.36-7.65 (m, 4H), 4.62 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.15 (s, 6H); [M+H]⁺=400.43。

[1715] 实施例319-326是通过与实施例269类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1716] 实施例319. (1-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲醇。

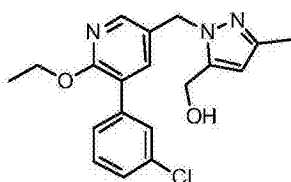
[1717]



[1718] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.87 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.56-7.30 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H); [M+H]⁺=358。

[1719] 实施例320. (1-{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇。

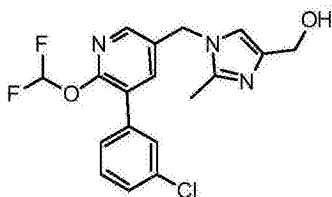
[1720]



[1721] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.00 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 3H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); [M+H]⁺=358。

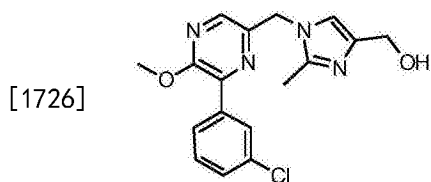
[1722] 实施例321. (1-{[5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇。

[1723]



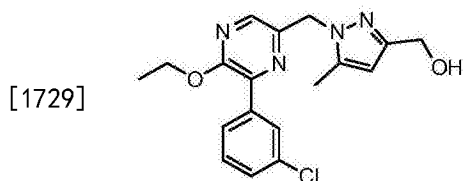
[1724] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.10-8.06 (m, 1H), 7.80-7.42 (m, 6H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); [M+H]⁺=380。

[1725] 实施例322. (1-{{[6-(3-氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基} 甲醇。



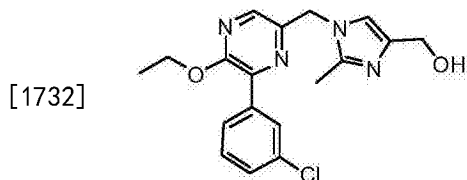
[1727] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99–7.96 (m, 1H), 7.88 (ddd, $J=1.6, 3.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.31 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 6.84–6.79 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.49–4.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 345$ 。

[1728] 实施例323. (1-{{[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-基} 甲醇。



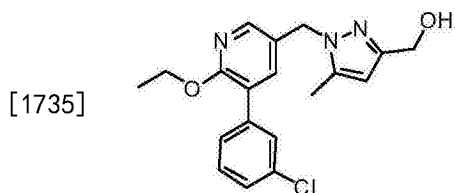
[1730] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10–8.06 (m, 1H), 8.05–7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 6.19–6.13 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.55–4.44 (m, 4H), 2.42 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 359$ 。

[1731] 实施例324. (1-{{[6-(3-氯苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基} 甲醇。



[1733] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.05 (m, 3H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.08–7.02 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.56–4.47 (m, 2H), 4.46–4.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 359.38$ 。

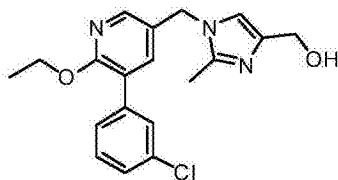
[1734] 实施例325. (1-{{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-基} 甲醇。



[1736] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.45–7.31 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.39 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.30 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 1.33 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$ 。

[1737] 实施例326. (1-{{[5-(3-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}-2-甲基-1H-咪唑-4-基} 甲醇。

[1738]

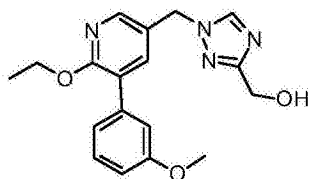


[1739] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.57–7.53 (m, 2H), 7.46–7.32 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.16–5.11 (m, 2H), 4.44 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.34 (s, 4H); $[\text{M}+\text{H}]=358$.

[1740] 实施例327-346是通过与实施例277类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1741] 实施例327. (1-([6-乙氧基-5-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

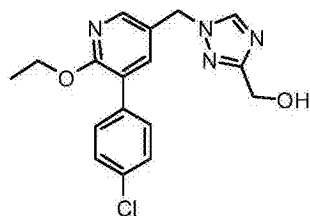
[1742]



[1743] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.36–7.29 (m, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.94–6.88 (m, 1H), 5.41–5.38 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.39–4.21 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=341.37$.

[1744] 实施例328. (1-([5-(4-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

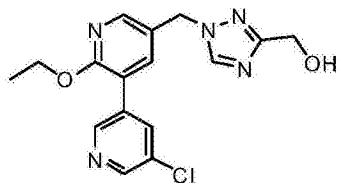
[1745]



[1746] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.52–7.45 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.41–4.24 (m, 5H), 1.26 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=345.12$.

[1747] 实施例329. (1-([5-(5-氯吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

[1748]

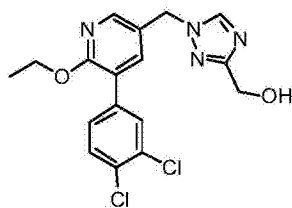


[1749] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.14–8.11 (m, 1H), 8.02 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.43–4.26 (m, 7H), 1.29–1.24 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=346.25$.

[1750] 实施例330. (1-([5-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三

唑-3-基) 甲醇。

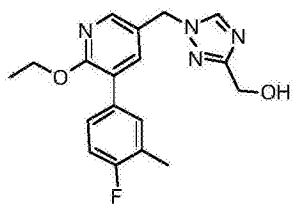
[1751]



[1752] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.15 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.30 (m, 4H), 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=379.25$ 。

[1753] 实施例331. (1-([6-乙氧基-5-(4-氟-3-甲基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

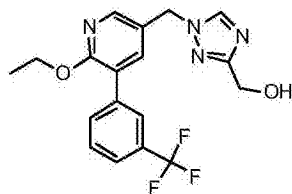
[1754]



[1755] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=8.4, 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.43-4.22 (m, 4H), 2.26 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=343.25$ 。

[1756] 实施例332. [1-([6-乙氧基-5-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲醇。

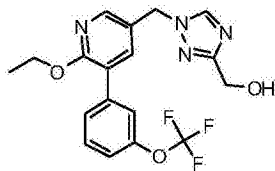
[1757]



[1758] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.75-7.61 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.44-4.27 (m, 6H), 1.26 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=379.20$ 。

[1759] 实施例333. [1-([6-乙氧基-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基] 甲醇。

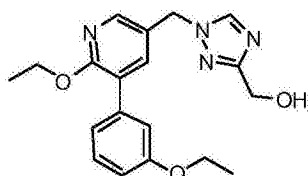
[1760]



[1761] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.40-7.29 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.44-4.18 (m, 6H), 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=395.25$ 。

[1762] 实施例334. (1-([6-乙氧基-5-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

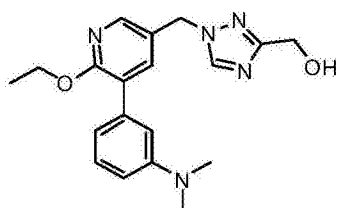
[1763]



[1764] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.12–7.02 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J=1.2, 2.3, 8.2\text{Hz}$, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.40–4.29 (m, 4H), 4.04 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 355.25$.

[1765] 实施例335. 1-((5-[3-(二甲基氨基)苯基]-6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

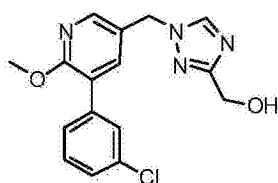
[1766]



[1767] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.23 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.00–6.85 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.96 (s, 7H), 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 354.25$.

[1768] 实施例336. 1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

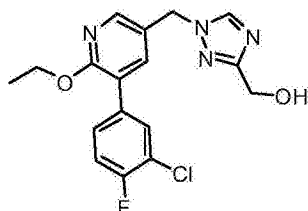
[1769]



[1770] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.51–7.39 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 5.15 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 331.77$.

[1771] 实施例337. 1-([5-(3-氯-4-氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

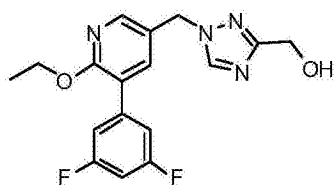
[1772]



[1773] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=2.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.51–7.44 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.15 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.39–4.30 (m, 5H), 1.32–1.21 (m, 4H); $[\text{M}+\text{H}] = 363.25$.

[1774] 实施例338. 1-([5-(3,5-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

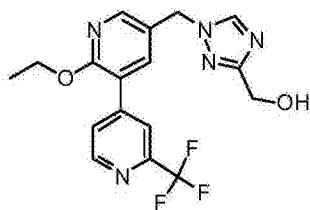
[1775]



[1776] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=8.97, 2.20\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (t, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.45 (m, 4H), 1.30 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 347.3$.

[1777] 实施例339. (1-([6-乙氧基-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇。

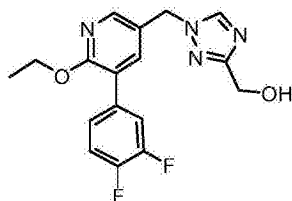
[1778]



[1779] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, $J=5.48\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=1.17\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=5.09, 1.57\text{Hz}$, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.47 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 1.37 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 380.3$.

[1780] 实施例340. (1-([5-(3,4-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

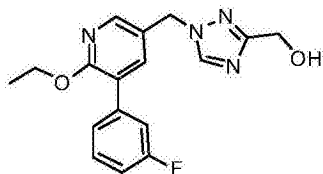
[1781]



[1782] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.38\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (t, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.42 (m, 4H), 1.29 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 347.3$.

[1783] 实施例341. (1-([6-乙氧基-5-(3-氟苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

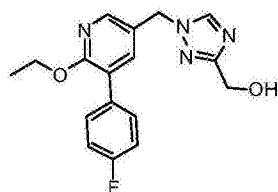
[1784]



[1785] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=2.38\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.18 (t, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.45 (m, 4H), 1.29 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329.4$.

[1786] 实施例342. (1-([6-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇。

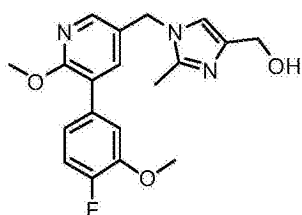
[1787]



[1788] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 7.53–7.66 (m, 2H), 7.22–7.32 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (t, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 4.30–4.43 (m, 4H), 1.28 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329.4$.

[1789] 实施例343. (1-([5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇。

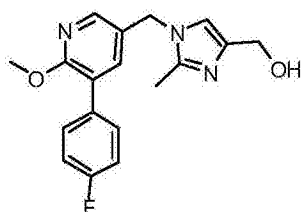
[1790]



[1791] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.03–8.00 (m, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.14–6.99 (m, 3H), 5.18–5.13 (m, 2H), 4.48–4.43 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

[1792] 实施例344. (1-([5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇。

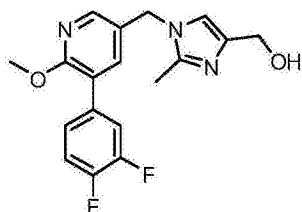
[1793]



[1794] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.03–7.99 (m, 1H), 7.55–7.48 (m, 3H), 7.12 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.44 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 328$.

[1795] 实施例345. (1-([5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇。

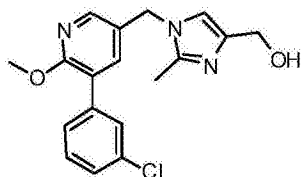
[1796]



[1797] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.51–7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=1.6, 6.7\text{Hz}$, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.16–5.12 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 346$.

[1798] 实施例346. (1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇。

[1799]

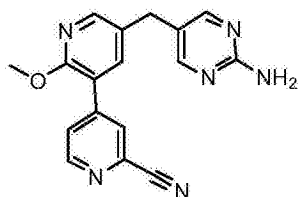


[1800] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.44–7.32 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.45 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 344$ 。

[1801] 实施例347–349是通过与中间体21类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1802] 实施例347. 4-({5-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基}吡啶-2-基)乙腈。

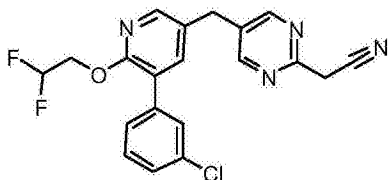
[1803]



[1804] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69–8.83 (m, 1H), 8.26 (dd, $J=1.57, 0.78\text{Hz}$, 1H), 8.08–8.24 (m, 3H), 7.92–8.03 (m, 1H), 7.90 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 319.37$ 。

[1805] 实施例348. 2-({5-[(5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基]嘧啶-2-基}乙腈)。

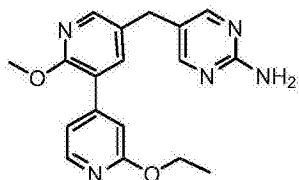
[1806]



[1807] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74–8.86 (m, 2H), 8.17 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.80–7.91 (m, 1H), 7.65 (t, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.60 (m, 3H), 6.13–6.54 (m, 1H), 4.49–4.71 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.22–3.32 (m, 1H); $[\text{M}+\text{H}] = 401.38$ 。

[1808] 实施例349. 5-({[5-(2-乙氧基吡啶-4-基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙腈。

[1809]

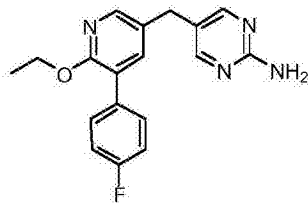


[1810] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25–8.07 (m, 4H), 7.75 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=1.6, 5.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.44 (br. s, 2H), 4.31 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.31 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 338.21$ 。

[1811] 实施例350–362是通过与中间体24类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1812] 实施例350. 5-{{[6-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺}.

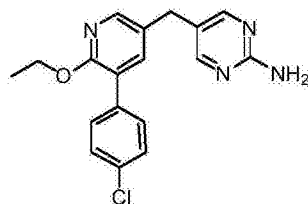
[1813]



[1814] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 2H) , 8.06 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.64 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.61-7.54 (m, 2H) , 7.28-7.19 (m, 2H) , 4.31 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 3.77 (s, 2H) , 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ; $[\text{M}+\text{H}] = 325.25$.

[1815] 实施例351. 5-{{[5-(4-氯苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺}.

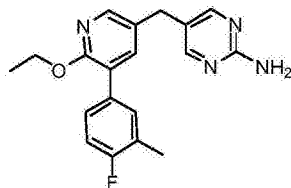
[1816]



[1817] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 2H) , 8.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.66 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.60-7.54 (m, 3H) , 7.51-7.43 (m, 3H) , 4.31 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 3.77 (s, 2H) , 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H) ; $[\text{M}+\text{H}] = 341.25$.

[1818] 实施例352. 5-{{[6-乙氧基-5-(4-氟-3-甲基苯基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺}.

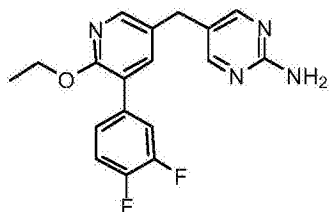
[1819]



[1820] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 2H) , 8.04 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.62 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.47-7.34 (m, 3H) , 7.20-7.12 (m, 2H) , 4.31 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 3.75 (s, 2H) , 2.25 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H) , 1.29-1.20 (m, 3H) ; $[\text{M}+\text{H}] = 339.25$.

[1821] 实施例353. 5-{{[5-(3,4-二氟苯基)-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺}.

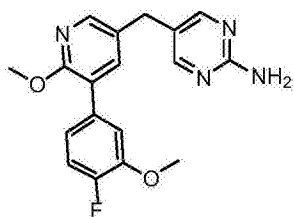
[1822]



[1823] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 2H) , 8.08 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.70 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.64 (ddd, $J=2.3, 8.0, 12.3\text{Hz}$, 1H) , 7.52-7.38 (m, 2H) , 4.33 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 3.77 (s, 2H) , 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ; $[\text{M}+\text{H}] = 343.25$.

[1824] 实施例354. 5-{{[5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-胺}.

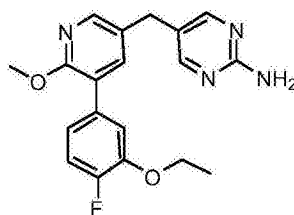
[1825]



[1826] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 2H), 8.08 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J=2.2, 4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.79 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 341.25$ 。

[1827] 实施例355. 5-([5-(3-乙氧基-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺。

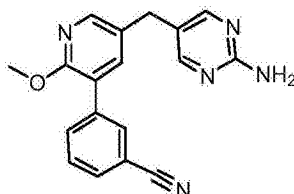
[1828]



[1829] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36-8.30 (m, 2H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.65 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.06 (ddd, $J=2.3, 4.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.11 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.86-3.82 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.38-1.29 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 355.15$ 。

[1830] 实施例356. 3-{5-[(2-氨基嘧啶-5-基) 甲基]-2-甲氧基吡啶-3-基} 苯甲腈。

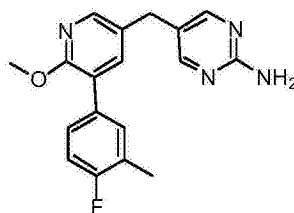
[1831]



[1832] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37-8.26 (m, 2H), 8.14 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.89 (td, $J=1.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (td, $J=1.3, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 318.25$ 。

[1833] 实施例357. 5-([5-(4-氟-3-甲基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺。

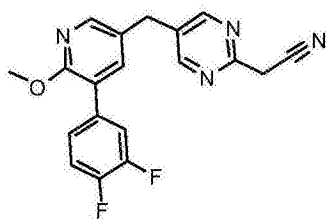
[1834]



[1835] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.16 (dd, $J=8.4, 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.25 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 325.15$ 。

[1836] 实施例358. 2-(5-([5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)乙腈。

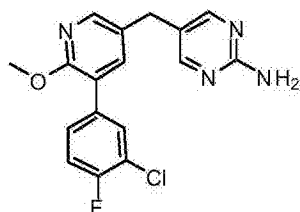
[1837]



[1838] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.81-8.76 (m, 2H), 8.16 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (ddd, $J=2.2, 7.9, 12.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (td, $J=8.5, 10.9\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 353.35$ 。

[1839] 实施例359. 5-([5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺。

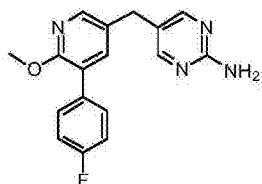
[1840]



[1841] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J=2.2, 4.9, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 345.25$ 。

[1842] 实施例360. 5-([5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺。

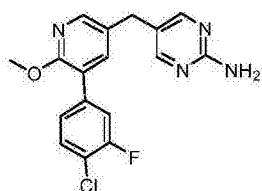
[1843]



[1844] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 2H), 8.09 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 3H), 3.78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 311.36$ 。

[1845] 实施例361. 5-([5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺。

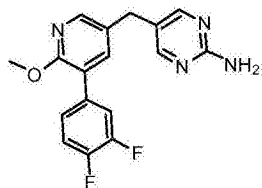
[1846]



[1847] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.13 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 345.21$ 。

[1848] 实施例362. 5-([5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-胺。

[1849]

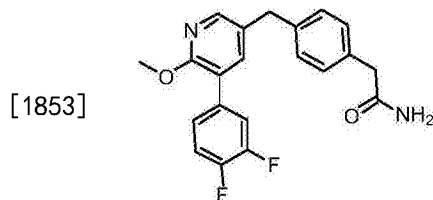


[1850] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (ddd, $J=2.2, 7.9, 12.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (td, $J=8.5, 10.9\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H),

3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 2H); [M+H] = 329.39。

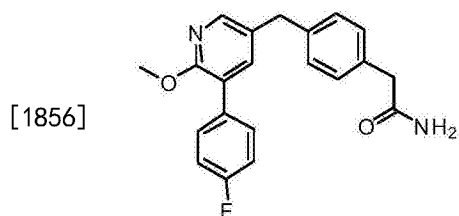
[1851] 实施例363-365是通过与实施例280类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1852] 实施例363. 2-(4-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺。



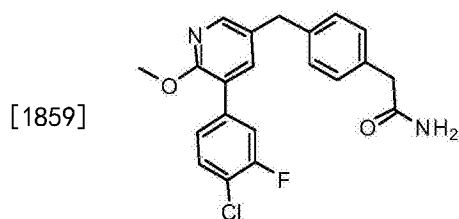
[1854] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (ddd, $J=2.2, 7.9, 12.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (td, $J=8.6, 11.0\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 5H), 6.82 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); [M+H] = 369.40。

[1855] 实施例364. 2-(4-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺。



[1857] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (s, 2H); [M+H] = 351.25。

[1858] 实施例365. 2-(4-{[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}苯基)乙酰胺。

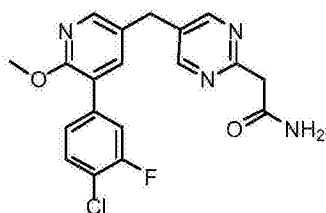


[1860] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (s, 2H); [M+H] = 385.26。

[1861] 实施例366-372是通过与实施例281类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1862] 实施例366. 2-(5-{[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)乙酰胺。

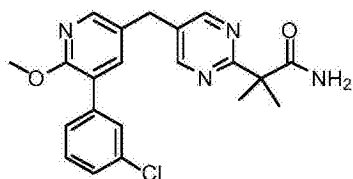
[1863]



[1864] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 2H), 8.17 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.44–7.40 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.66 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 387.25$ 。

[1865] 实施例367. 2-(5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙酰胺。

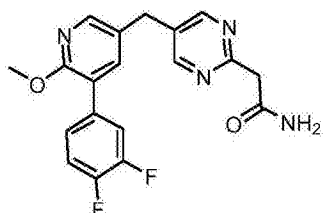
[1866]



[1867] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 2H), 8.15 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 6.82 (br s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.45 (s, 7H); $[\text{M}+\text{H}] = 397.40$ 。

[1868] 实施例368. 2-(5-([5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)乙酰胺。

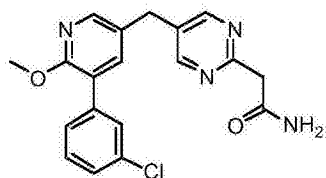
[1869]



[1870] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.19–8.15 (m, 1H), 7.78 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.69–7.60 (m, 1H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 2H), 6.97 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 371.40$ 。

[1871] 实施例369. 2-(5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)乙酰胺。

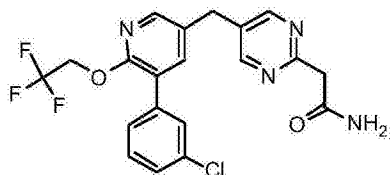
[1872]



[1873] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 2H), 8.16 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53–7.37 (m, 4H), 6.95 (br s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 369.35$ 。

[1874] 实施例370. 2-(5-([5-(3-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)乙酰胺。

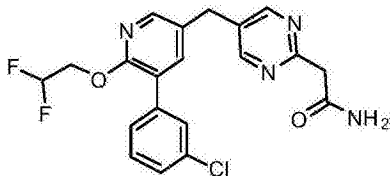
[1875]



[1876] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.71 (s, 2H), 8.20 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 4H), 6.96 (br s, 1H), 4.99 (q, J = 9.3Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (s, 2H); $[M+H] = 437.39$ 。

[1877] 实施例371. 2-((5-([5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-基)乙酰胺。

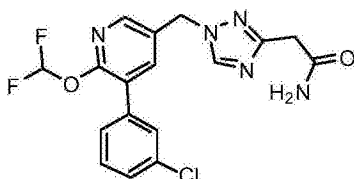
[1878]



[1879] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.70 (s, 2H), 8.17 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.6Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 6.96 (br s, 1H), 6.35 (t, J = 3.5Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 3.5, 15.1Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (s, 1H); $[M+H] = 419.39$ 。

[1880] 实施例372. 2-((1-([5-(3-氯苯基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酰胺。

[1881]

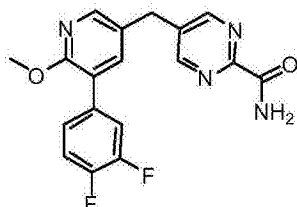


[1882] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 3H), 5.46-5.44 (m, 2H), 3.65 (s, 2H); $[M+H] = 394$ 。

[1883] 实施例373-374是通过与实施例13类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1884] 实施例373. 5-([5-((3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-甲酰胺。

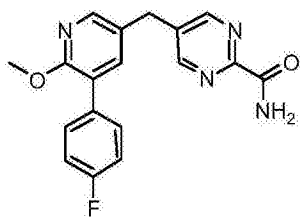
[1885]



[1886] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.18 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (ddd, J = 2.2, 7.9, 12.2Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.6, 10.7Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); $[M+H] = 357.15$ 。

[1887] 实施例374. 5-([5-((4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)嘧啶-2-甲酰胺。

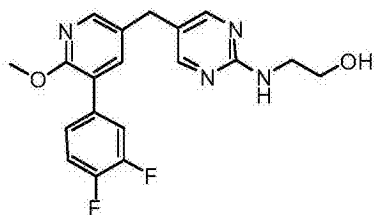
[1888]



[1889] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.15 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.71 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 7.60–7.52 (m, 2H), 7.28–7.19 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=339.15$ 。

[1890] 实施例375. 2-[(5-{[5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇。

[1891]

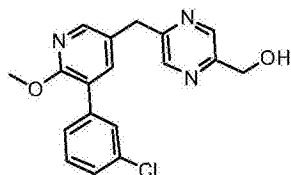


[1892] 题述化合物是通过与实施例3类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 2H), 8.08 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (ddd, $J=2.2, 7.9, 12.2\text{Hz}$, 1H), 7.52–7.42 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 1H), 6.84 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.63–4.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.45 (q, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.29–3.23 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]=373.40$ 。

[1893] 实施例376–378是通过与中间体55类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1894] 实施例376. (5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡嗪-2-基)甲醇。

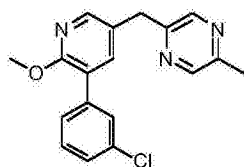
[1895]



[1896] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 8.17–8.13 (m, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.52–7.40 (m, 3H), 5.57–5.48 (m, 1H), 4.63–4.54 (m, 2H), 4.19–4.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=342.20$ 。

[1897] 实施例377. 2-[(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-5-甲基吡嗪。

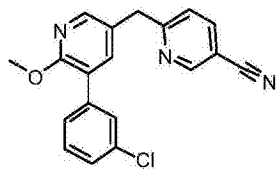
[1898]



[1899] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=1.17\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.36 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=326.29$ 。

[1900] 实施例378. 6-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡啶-3-甲腈。

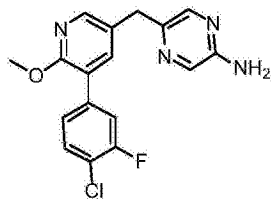
[1901]



[1902] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.83 (dd, $J=0.78, 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.95-3.98 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 336.34$ 。

[1903] 实施例379. 5-{[5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}吡嗪-2-胺。

[1904]

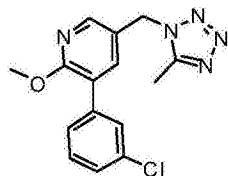


[1905] 题述化合物是通过与实施例287类似的方式,采用(5-((5-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体56)而制备的。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=1.56\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=1.17\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.26 (dd, $J=0.78, 1.96\text{Hz}$, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 345.35$ 。

[1906] 实施例380-388是通过与中间体32类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1907] 实施例380. 3-(3-氯苯基)-2-甲氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。

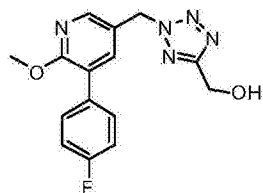
[1908]



[1909] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 313.36$ 。

[1910] 实施例381. (2-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇。

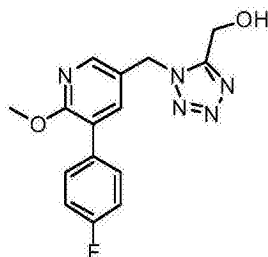
[1911]



[1912] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

[1913] 实施例382. (1-{[5-(4-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲醇。

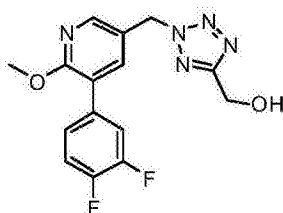
[1914]



[1915] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.50–7.57 (m, 2H), 7.09–7.17 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 316.08$.

[1916] 实施例383. (2-([5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-2H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇。

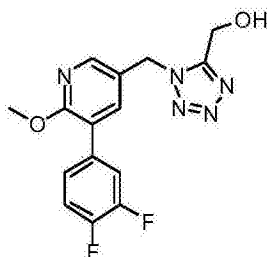
[1917]



[1918] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.35–7.44 (m, 1H), 7.16–7.25 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.99 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 334.42$.

[1919] 实施例384. (1-([5-(3,4-二氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇。

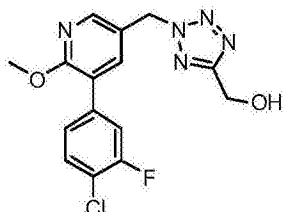
[1920]



[1921] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.43 (m, 1H), 7.15–7.23 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 334.42$.

[1922] 实施例385. (2-([5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-2H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇。

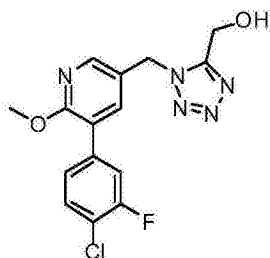
[1923]



[1924] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.02\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=1.96, 10.17\text{Hz}$, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.99 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 350.08$.

[1925] 实施例386. (1-([5-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇。

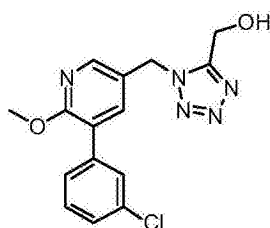
[1926]



[1927] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.44–7.54 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 350.08$.

[1928] 实施例387. (1-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇。

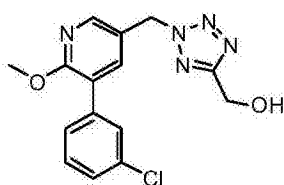
[1929]



[1930] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25–8.28 (m, 1H), 7.80 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.32–7.40 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332.03$.

[1931] 实施例388. (2-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基)-1,2,3,4-四唑-5-基) 甲醇。

[1932]

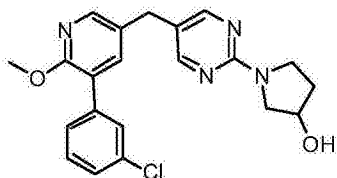


[1933] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.52 (q, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.33–7.42 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332.03$.

[1934] 实施例389–391是通过与实施例292类似的方式,使用适当的起始材料试剂替代而制备的。

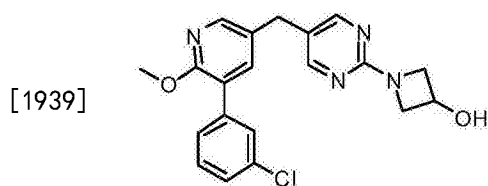
[1935] 实施例389. 1-(5-([5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基) 嘧啶-2-基) 吡咯烷-3-醇。

[1936]



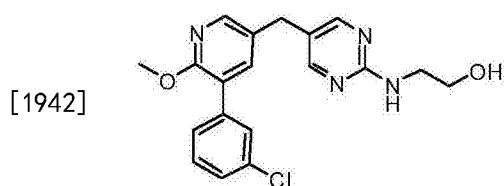
[1937] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 2H), 8.03 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.37 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.31–7.35 (m, 1H), 4.46–4.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.59–3.68 (m, 3H), 3.52–3.57 (m, 1H), 1.97–2.17 (m, 2H)。

[1938] 实施例390. 1-(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇。



[1940] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 2H), 8.03 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.37 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}]=383.4$ 。

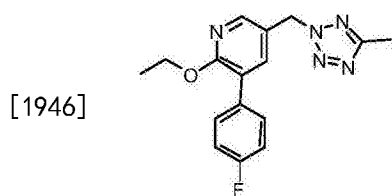
[1941] 实施例391. 2-[(5-{[5-(3-氯苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}嘧啶-2-基)氨基]乙-1-醇。



[1943] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 2H), 8.03 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.74\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.38 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]=371.39$ 。

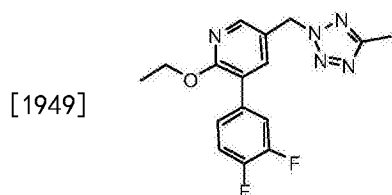
[1944] 实施例392-402是通过与中间体21类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

[1945] 实施例392. 2-乙氧基-3-(4-氟苯基)-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶。



[1947] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.37 (t, $J=6.85\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=314.42$ 。

[1948] 实施例393. 3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶。

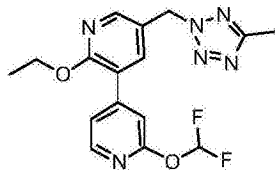


[1950] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.42 (ddd, $J=2.15, 7.53, 11.44\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.44 (q, $J=7.04\text{Hz}$,

2H), 2.53 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.04Hz, 3H); [M+H]⁺ = 332.4。

[1951] 实施例394. 3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)甲基]吡啶。

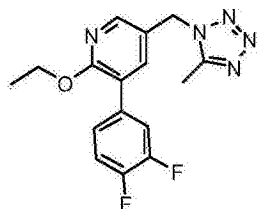
[1952]



[1953] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J=2.35Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 7.71 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.50 (t, J=73.20Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.11 (dd, J=0.78, 1.57Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.45 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.04Hz, 3H); [M+H]⁺ = 363.41。

[1954] 实施例395. 3-(3,4-二氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。

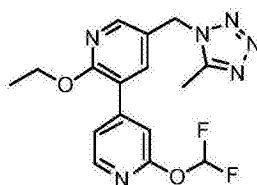
[1955]



[1956] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.04Hz, 3H); [M+H]⁺ = 332.4。

[1957] 实施例396. 3-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。

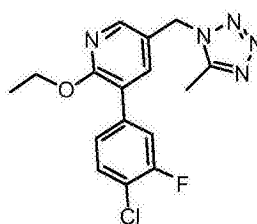
[1958]



[1959] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J=4.70Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.50 (t, J=73.60Hz, 1H), 7.25 (dd, J=1.37, 5.28Hz, 1H), 7.09 (d, J=0.78Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.24Hz, 3H); [M+H]⁺ = 363.41。

[1960] 实施例397. 3-(4-氯-3-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。

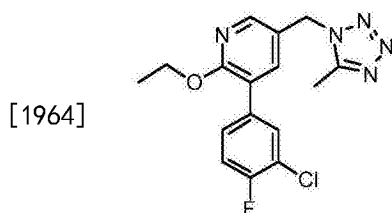
[1961]



[1962] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J=2.74Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.74Hz, 1H), 7.41-

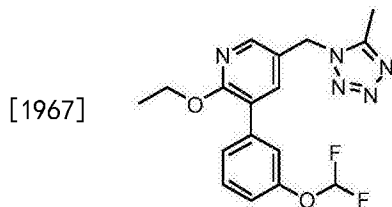
7.46 (m, 1H), 7.37 (dd, $J=2.15, 10.37\text{Hz}$, 1H), 7.19–7.24 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.44 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.35–1.42 (m, 3H); $[M+H]=348.36$ 。

[1963] 实施例398. 3-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。



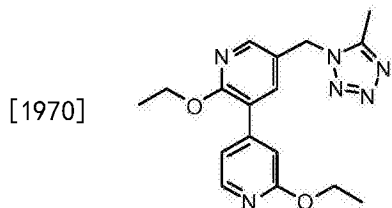
[1965] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=2.35, 7.04\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=2.15, 4.50, 8.61\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=8.61\text{Hz}$, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H); $[M+H]=348.36$ 。

[1966] 实施例399. 3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-乙氧基-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。



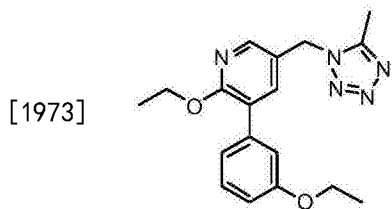
[1968] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.55 (t, $J=73.6\text{Hz}$, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[1969] 实施例400. 2-乙氧基-3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。



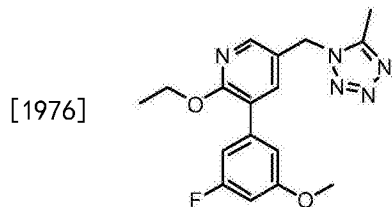
[1971] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.03 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49–4.36 (m, 4H), 2.59–2.54 (m, 3H), 1.46–1.36 (m, 6H)。

[1972] 实施例401. 2-乙氧基-3-(3-乙氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。



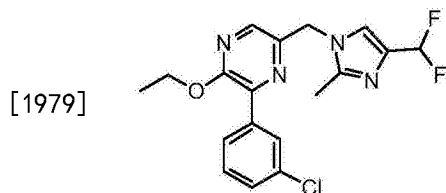
[1974] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.08–7.04 (m, 2H), 6.93–6.89 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.07 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[1975] 实施例402. 2-乙氧基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-5-[(5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-1-基)甲基]吡啶。



[1977] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.88–6.80 (m, 2H), 6.63 (td, $J=2.3, 10.6\text{Hz}$, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.44 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

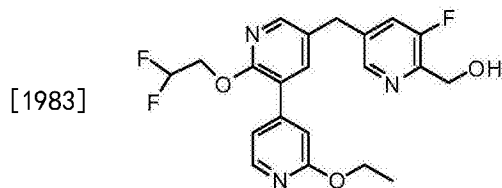
[1978] 实施例403. 3-(3-氯苯基)-5-[[4-(二氟甲基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基]甲基]-2-乙氧基吡啶。



[1980] 题述化合物是通过与实施例297类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 3H), 7.42 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 6.77–6.48 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.51 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=379$ 。

[1981] 实施例404-405是通过与实施例299类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。

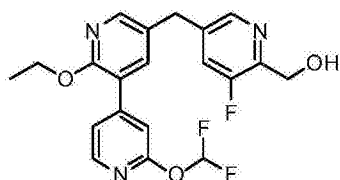
[1982] 实施例404. (5-[[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-(2-乙氧基吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基]-3-氟吡啶-2-基)甲醇。



[1984] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (t, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.12–8.26 (m, 2H), 7.92 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=10.76, 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=5.48, 1.57\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=1.57, 0.78\text{Hz}$, 1H), 5.19 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 1H), 4.45–4.66 (m, 4H), 4.31 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.31 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H); $[\text{M}+\text{H}]=420.5$ 。

[1985] 实施例405. [5-([5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-6-乙氧基吡啶-3-基]甲基)-3-氟吡啶-2-基]甲醇。

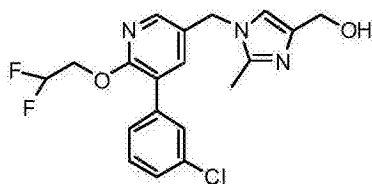
[1986]



[1987] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.34–8.29 (m, 1H), 8.23–8.19 (m, 1H), 8.13–8.10 (m, 1H), 7.73 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 4.75–4.68 (m, 2H), 4.46–4.38 (m, 2H), 4.08–4.03 (m, 2H), 1.39–1.32 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 406$ 。

[1988] 实施例406. (1-[[5-(3-氯苯基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇。

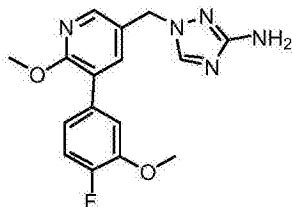
[1989]



[1990] 题述化合物是通过与中间体35类似的方式,使用适当的起始材料和试剂替代而制备的。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=1.96\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dt, $J=2.45, 0.93\text{Hz}$, 1H), 7.37–7.59 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.36 (t, $J=3.52\text{Hz}$, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.52–4.74 (m, 3H), 4.22 (dd, $J=5.48, 0.78\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 394.41$ 。

[1991] 实施例407. 1-[[5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡啶-3-基]甲基]-1,2,4-三唑-3-胺。

[1992]



[1993] 题述化合物是通过通过与中间体10类似的方式,采用中间体36而制备的。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.68 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.27–7.22 (m, 1H), 7.10 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 5.20–5.16 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 330$ 。

[1994] 药理学实施例

[1995] 通过以下药理学实施例进一步例示本公开内容。这些实施例应理解为仅是例示的,且并不意在限制本文所公开的发明范围。

[1996] 酶促分析

[1997] 使用PDE4D3亚型开发基于IMAP TR-FRET的PDE分析。IMAP技术是基于通过将金属(MIIT)配合物固定在纳米颗粒上的磷酸酯的高亲和力结合。在PDE反应中,IMAP“结合试剂”识别自cAMP或cGMP产生的AMP或GMP上的磷酸酯基团。该结合试剂并不识别携带磷酸二酯键而非游离磷酸酯的环状核苷酸。通过预结合至纳米颗粒的铽(Tb)供体来提供时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)。FRET可在PDE反应结合物的荧光标记的AMP或GMP产物紧密靠近Tb供体复合物时发生。由于Tb荧光的寿命较长,故可以以时间分辨模式来运行检测以消除来自自体荧光化合物的干扰。

[1998] 在1536孔白色板上实施IMAP TR-FRET PDE4D3FAM-cAMP分析,将15pg/孔GST标记的PDE4D3分散于2.5μL IMAP分析缓冲液中,该缓冲液由10mM Tris (pH 7.2)、10mM MgCl₂、1mM DTT、0.1%脂肪酸游离BSA以及0.01%Tween-20组成。然后使用Kalypsys 153610nL加样头自于DMSO中的1mM储备溶液添加30nL化合物。在室温下将板孵育5分钟,然后分散1.5μL的533nM FAM-cAMP,使最终浓度为200nM。短暂离心后,在室温下将板孵育30分钟。根据制造商的建议而制备的5μL IMAP结合试剂Tb复合物,被添加至每孔中以终止分析。在室温下将板再孵育90分钟,且在Viewlux板读取器上读取。在PDE4D3分析中,化合物在10mM DMSO中溶剂化,且以11点剂量-反应来测试。

[1999] 药理学实施例1

[2000] PDE4抑制

[2001] 在PDE4酶促分析中评估本发明的代表性化合物。通常,本发明的化合物在0.1-10μM的浓度下显示通常为5%-100%的PDE4抑制性质。

[2002] 如下表所述,这些抑制性质是由小于5 (10^{-5} M或10μM) 至大于7 (10^{-7} M或0.1μM) 的pEC₅₀值来反映的。

[2003]

PD4d3	实施例编号
-------	-------

[2004]

pEC ₅₀	
> 7	1、13、25、27、28、29、30、32、33、36、38、40、46、47、48、55、56、58、65、66、68、69、71、72、73、76、78、79、80、82、84、87、89、92、93、95、100、103、104、105、106、110、119、122、123、124、125、126、131、134、142、143、144、147、150、152、154、161、164、167、172、173、182、184、200、201、202、203、204、205、216、225、228、229、231、244、250、253、257、258、259、260、261、269、271、272、278、279、280、281、287、288、290、291、293、294、296、298、299、301、303、306、309、312、325、326、327、336、337、340、348、349、350、352、353、358、359、360、362、363、364、365、368、369、371、372、375、376、377、380、391、392、393、394、395、396、398、399、404、405、406、中间体49，
6-7	2、5、7、12、14、20、21、24、26、34、37、41、43、44、45、49、51、53、57、59、60、64、67、74、75、81、83、85、86、88、90、91、94、96、97、102、107、108、109、111、112、113、114、115、116、117、118、120、121、128、129、130、132、136、137、139、141、145、146、149、151、153、156、158、159、160、162、163、165、166、169、170、175、177、178、179、187、188、190、199、206、207、210、211、212、213、215、217、218、219、220、221、222、223、226、230、232、233、237、238、242、243、247、248、249、251、252、256、262、263、264、265、266、268、273、274、275、282、283、285、289、297、300、304、305、308、310、311、313、314、315、316、317、319、321、322、324、328、330、331、333、334、338、341、342、344、345、346、347、351、354、355、356、357、361、366、367、370、373、374、378、379、381、383、385、388、389、390、397、400、401、402、403、中间体50，

[2005]

5-6	3、8、15、16、17、18、19、23、31、35、39、42、50、52、54、61、62、63、70、77、98、99、101、127、133、135、138、148、155、157、168、171、176、180、181、183、185、186、189、191、192、193、194、195、196、197、198、208、209、214、224、227、234、236、239、240、241、245、254、255、270、276、284、292、295、302、307、318、323、329、332、335、339、343、382、384、386、387、407，
< 5	4、6、9、10、11、22、140、174、235、246、267、277、286、320。

[2006] 生物学实施例

[2007] 通过以下生物学实施例进一步例示本公开内容。这些实施例应理解为仅是示例的，且并不意在限制本文所公开的本发明范围。

[2008] 行为分析

[2009] 多种行为分析可用于评估候选化合物增强记忆形成的能力，包括情境制约（例如，害怕制约）、时间制约（例如，痕迹性制约）以及物体识别。适于评估记忆的分析的其他非限制性实例包括下述那些，其包括或涉及多个训练期、间隔训练期、伴有单一个或多个试验的情境害怕训练、伴有单一个或多个试验的痕迹性害怕制约、一般情境记忆、时间记忆、空间记忆、情景记忆、被动回避记忆、主动回避记忆、食物偏好记忆、条件性味觉回避以及社交识别记忆。

[2010] 行为分析也可根据本发明来使用，如本领域技术人员所理解的。这些分析可涉及评估（但不限于）海马-、皮质-和/或杏仁体-依赖性记忆形成或认知表现。

[2011] 生物实施例1

[2012] PDE4抑制剂对情境记忆的作用

[2013] 基本原理

[2014] 情境害怕制约是一种联想学习形式，其中动物学习对先前已与诸如足部电击的厌恶刺激（（非条件刺激，US））配对的训练环境（条件刺激，CS）进行识别。当在随后时间暴露于相同背景下时，条件化的动物显示多种条件性害怕反应，包括呆滞行为。在测试期间动物展现这种呆滞的时间%，提供了情境联想记忆的量化量度（例如，Fanselow, Behav. Neurosci. 1984, 98, 269-277; Fanselow, Behav. Neurosci. 1984, 98, 79-95; 以及 Phillips 和 LeDoux, Behav. Neurosci. 1992, 106, 274-285）。

[2015] 情境制约已广泛用于研究介导害怕主动学习的神经基质（例如，Phillips 和 LeDoux, Behav. Neurosci. 1992, 106, 274-285; Kim 等人, Behav. Neurosci. 1993, 107, 1093-1098; 以及 Bourtchouladze 等人, Learn. Mem. 1998, 5, 365-374）。小鼠和大鼠中的研究为在情境制约训练期间海马系统与非海马系统之间的功能性相互作用提供证据（例如，Maren 等

人, *Behav. Brain Res.* 1997, 88, 261-274; Maren等人, *Neurobiol. Learn. Mem.* 1997, 67, 142-149; 以及Frankland等人, *Behav. Neurosci.* 1998, 112, 863-874)。具体地, 海马的训练后病灶(而非训练前病灶)极大地减少情境害怕, 意味着: 1) 海马为情境记忆而非情境学习本身所必需, 和2) 在训练期间海马不存在时, 非海马系统可支持情境制约。

[2016] 情境制约已广泛用于研究多种突变对海马依赖性学习的影响以及小鼠中的菌株和遗传背景差异(例如, Bourtchouladze等人, *Cell* 1994, 79, 59-68; Bourtchouladze等人, *Learn Mem.* 1998, 5, 365-374; Kogan等人, *Current Biology* 1997, 7, 1-11; Silva等人, *Current Biology* 1996, 6, 1509-1518; Abel等人, *Cell* 1997, 88, 615-626; Giese等人, *Science* 1998, 279, 870-873; Logue等人, *Neuroscience* 1997, 80, 1075-1086; Chen等人, *Behav. Neurosci.* 1996, 110, 1177-1180; 以及Nguyen等人, *Learn Mem.* 2000, 7, 170-179)。

[2017] 由于几分钟训练期可触发强健式学习, 故情境制约尤其可用于研究短期和长期记忆的时间不同过程的生物学(例如, Kim等人, *Behav. Neurosci.* 1993, 107, 1093-1098; Bourtchouladze等人, *Cell* 1994, 79, 59-68; Abel等人, *Cell* 1997, 88, 615-626; Logue等人, *Behav. Neurosci.* 1997, 111, 104-113; Bourtchouladze等人, *Learn Mem.* 1998, 5, 365-374; 以及Nguyen等人, *Learn Mem.* 2000, 7, 170-179)。因此, 情境制约提供了用于评估新颖的药物化合物对海马-依赖性记忆形成的作用的优异模型。

[2018] 程序

[2019] 先前研究已确立, 具有1×或2×CS-US配对的训练在野生型小鼠中诱导次于最大(弱)的记忆(例如, U.S. 2009/0053140; Tully等人, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 267-77; 和Bourtchouladze等人, *Learn Mem.* 1998, 5, 365-374)。因此, 在此研究中, 依Bourtchouladze等人, *Cell* 1994, 79, 59-68中所述的那样来进行情境制约。

[2020] 使用年轻成年(10-12周龄)C57BL/6雄性小鼠和Sprague Dawley雄性大鼠。将小鼠和大鼠分组圈养在标准实验室中且维持在12:12光照-黑暗循环下。实验始终在循环的光照期中进行。除测试时间外, 小鼠可以自由取得食物和水。为评估情境记忆, 采用最初开发用于分析CREB敲除小鼠记忆的经修改的情境害怕制约任务(Bourtchouladze等人, 1994)。训练期包括在制约室(Med Associates公司)中的基线时段, 随后以分隔60秒间隔呈送非条件刺激(1-5次足部电击, 每次在0.2-1.0mA下持续2秒)。在最后一次电击后30秒, 使动物返回圈养笼中。1至7天后, 使动物返回该室中, 且对呆滞行为进行评分。呆滞(除呼吸外的完全不动性)是通过Video Freeze软件(Med Associates公司)经8分钟测试时段来评分的。期望使用认知增强剂的治疗, 其将会比对照组显著增加呆滞。

[2021] 所有实验皆依相对平衡的方式来设计和实施。在每一实验中, 实验者不知道(盲目)在训练和测试期间对个体的治疗。将训练和测试期记录为数字档案。通过单因子ANOVA与适当的事后检验, 使用GraphPad Prism软件包分析数据。

[2022] 结果

[2023] 在害怕制约分析中发现, 示例性化合物可增强情境记忆。在包括0.01mg/kg、0.03mg/kg及1.0mg/kg的多种浓度下, 可见到显著增强效应。

[2024] 生物实施例2

[2025] PDE4抑制剂对新物体识别的作用

[2026] 基本原理

[2027] 新物体识别 (NOR) 是一种识别学习和记忆检索的分析, 且其利用了啮齿类动物研究新物体与熟悉物体相比的自发偏好性。其是在行为学上相关的任务, 与害怕制约相比, 其并非起因于负强化 (足部电击) (例如, Ennaceur 和 Delacour, *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59)。

[2028] NOR 测试已广泛用于评估源自高通量筛选的新颖化合物的潜在认知增强性质。物体识别任务依赖于啮齿类动物探究其环境中的新物体强于熟悉物体的天然好奇心。显然, 对于“熟悉”的物体, 动物必须在之前已注意到该物体且记住经历。因此, 具有较佳记忆的动物注意和探究新母体将多于其所熟悉的物体。在测试期间, 向动物呈送训练物体和第二新颖物体。训练物体的记忆使其为动物所熟悉, 然后该动物花费更多时间来探究新物体而非熟悉物体 (Bourtchouladze 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 10518-10522)。

[2029] 神经成像、药理学以及病灶研究已显示, 海马和相邻鼻周皮质对于啮齿类动物、猴以及人类的物体识别记忆是至关重要的 (例如, Mitchell, *Behav. Brain Res.* 1998, 97, 107-113; Teng 等人, *J. Neurosci.* 2000, 20, 3853-3863; Mumby, *Brain Res.* 2001, 127, 159-181; Eichenbaum 等人, *Annu. Rev. Neurosci.* 2007, 30, 127-152; Squire 等人, *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8, 872-883; 以及 Vann 和 Alabasser, *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011, 21, 440-445)。因此, 物体识别提供极优异的行为模型, 以评估药物化合物对与海马和皮质功能相关的认知任务的作用。

[2030] 程序

[2031] 在年轻成年小鼠和大鼠中使用以下方案测试物体识别。在训练前 2-5 天由实验者对动物进行简单处理。在训练之前或之后 15 分钟与 24 小时之间施用每一化合物。进行习惯期 (持续 1-20 分钟, 经 1-3 天) 以使动物熟悉场所。在训练试验 (持续 1-20 分钟) 期间, 允许动物探究两个相同物体。然后在随后 1-96 小时内实施测试试验 (持续 1-20 分钟)。

[2032] 对于新物体识别, 一个物体被一个新的物体替代。以平衡方式使用物体的所有组合和位置以减少因对特定位置或物体的偏好性所致的潜在偏差。记录训练和测试试验, 并通过视频追踪软件 (例如 Noldus Ethovision) 来评分。当动物头部朝向目标且距离为 1cm (大鼠) / 2cm (小鼠) 内时或当鼻子碰触物体时, 将其评定为探究物体。围绕物体转动、攀爬物体或坐于物体上并不视为探究。若动物产生针对熟悉物体的长期记忆, 则在保持测试期间, 与熟悉物体相比, 其将显著花费更多时间来探究新物体 (因此预期认知增强剂促进熟悉物体与新颖物体之间的这种差别)。

[2033] 如先前所述的那样 (Bourtchouladze 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 10518-10522) 来计算辨别指数。在每一实验中, 实验者不知道 (盲目) 在训练和测试期间对个体的治疗。通过单因子 ANOVA 与合适的事后检验, 使用 GraphPad Prism 软件包来分析数据。

[2034] 结果

[2035] 发现式 (I) 的示例性化合物显著增强 24 小时记忆。在若干浓度 (包括 1.0mg/kg 和 3mg/kg) 下可见显著效应。

[2036] 包括实例的说明书, 旨在仅为示例的, 且本领域技术人员会清楚, 可在不背离由所附的权利要求书所定义的本发明的范围或精神的情况下, 对本发明作出多种修改和变化。

[2037] 此外, 尽管在本公开内容中提供某些细节来表明对所附的权利要求所定义的本发

明的充分理解,但本领域技术人员会清楚,某些实施例可在不具这些细节的情况下实践。此外,在某些情况下,并未描述公知的方法、程序或其他具体细节,以避免不必要地混淆所附的权利要求所定义的本发明的方面。