(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114929345 B
(45)授权公告日 2024.07.23

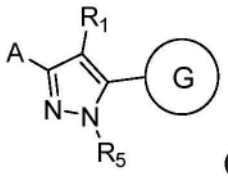
(21)申请号 202080091908.1
(22)申请日 2020.10.30
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114929345 A
(43)申请公布日 2022.08.19
(30)优先权数据
62/929,299 2019.11.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/058081 2020.10.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/087181 EN 2021.05.06
(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 L·帕苏诺里 S·R·库马尔
P·V·V·斯里尼瓦斯 V·博加迪
S·K·杜赖萨米
A·K·拉玛钱德拉·雷迪
R·K·纳姆努拉 A·J·迪克曼
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 417/14(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/4355(2006.01)
(56)对比文件
CN 102224142 A,2011.10.19
CN 104428300 A,2015.03.18
审查员 刘晓旭
权利要求书64页 说明书337页

(54)发明名称

作为TOLL受体抑制剂的经取代的吡唑化合物

(57)摘要

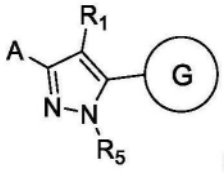
公开了式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中G、A、R_1和R_5是本文定义的。还公开了使用此类化合物作为经由Toll样受体7或8或9进行信号传导的抑制剂的方法,以及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗炎性疾病和自身免疫性疾病。



(I)

CN 114929345 B

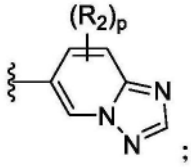
1.一种式(I)的化合物



(I)

或其盐,其中:

G是:



;

R_1是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、或-CH_2CF_3;

每个R_2独立地是-CN、-CH_3、或-OCH_3;

R_{2a}是C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、C_{3-6}环烷基、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(苯基)、四氢呋喃基、或苯基;

每个R_{2b}独立地是H、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、-$(CH_2)_{0-2}O$(C_{1-2}烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{1-3}$(环丙基)、-C(O)O(C_{1-2}烷基)、或-$C(O)NR_x$(C_{1-3}烷基);

A是:

(i)-$CH_2N(CH_3)R_x$、-$C(O)NR_xR_x$、-$C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CN)$、-$C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CN)$、或-$C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2)$;

(ii)-$C(O)A_1$、-$C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、-$CH_2NHA_1$、或-$C(O)C(O)NHA_1$;

(iii)被0至1个R_{3b}取代的环己基;

(iv)被0至1个R_{3c}取代的哌啶基;

(v)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;

(vi)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;

(vii)吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代;

(viii)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基;

(ix)二氮杂二环[2.2.1]庚基或二氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代;或

(x)苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被0至1个R_{3k}取代;

A_1是氮杂环丁烷基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、吡啶基、二氮杂环庚烷基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯基,各自被0至1个R_{3a}取代;

R_{3a}是-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$CH_2C(CH_3)_3$、-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2C(CH_3)_3$、-$CH_2C(CH_2CH_3)_2$、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2CN,-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH(CH_3)CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2C(O)NH(CH_3)$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-NR_yR_y、-$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、-$NH(CH_2CH_2CH_2CF_3)$、-$NHCH(CH_3)(CH_2OCH_3)$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-CH_2(环

丙基)、-CH_2(甲基氧杂环丁烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(二甲基异噁唑基)、-CH_2(甲基三唑基)、-CH_2(甲氧基嘧啶基)、-NH(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、-NH(二甲基四氢吡喃基)、-N(环丙基)$_2$、-$NHCH_2$(环戊基)、-$NHCH_2$(二甲基异噁唑基)、-$NHCH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、-$NHCH_2$(吡啶基)、-$NHCH_2$(嘧啶基)、-$NHCH_2$(甲基嘧啶基)、-$NHCH_2$(甲氧基嘧啶基)、-$NHCH_2$(四氢呋喃基)、-$NHCH_2$(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、异丙基哌啶基、四氢吡喃基、二甲基四氢吡喃基、或吡啶基;

R_{3b}是-$NH(CH_3)$、-$NH(CH_2CHF_2)$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NH(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$、-$N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-NH(异丙基哌啶基)、-$N(CH_3)C(O)$(氮杂环丁烷基)、-$N(CH_3)C(O)$(异丙基氮杂环丁烷基)、-$N(CH_3)C(O)$(乙基氮杂环丁烷基)、-$N(CH_3)C(O)$(甲基氮杂环丁烷基)、-$NH(CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基;

R_{3c}是C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)N(CH_3)R_x$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、或-$C(O)CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$;

R_{3d}是:

(a)-$CR_xR_xNR_xR_x$、-$CR_xR_xNR_x$(C_{2-5}烷基)、-$CH(CH_3)N(CH_3)(CH_2CF_3)$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH(CH_3)N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)NR_xC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CHR_xNR_xR_y$、-$CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2NR_x$($C_{3-4}$氟烷基)、-$NR_xR_x$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-$C(O)NH_2$、-$CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xCH_2Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_xQ_1$、或-$CH(CH_3)N$(氧杂环丁烷基)$(C(O)CH_2N(C_{1-2}$烷基$)_2)$;

(b)氮杂环丁烷基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-3}烷基、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCH(CH_3)_2$、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;

(c)环丙基或环己基,各自被-NR_xR_x、-NR_x(C_{2-4}烷基)、-NH(氧杂环丁烷基)、-$N(CH_3)CH_2CH_2OCH$、-$N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、或-$N(CH_3)CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)取代;或

(d)吗啉基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-5}烷基、-CH_2CF_3、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2C(O)CR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、氧杂环丁烷基、甲基氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;

Q_1是氮杂环丁烷基、环丙基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、三唑基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至2个独立地选自以下的取代基取代:F、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、以及氧杂环丁烷基;

R_{3e}是F;

R_{3f}是:

(a)-OH、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-$NHCH_2C(CH_3)_2OCH_3$、-$CH_2NH(CH_3)$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2NH(CH(CH_3)_2)$、-$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、或-$CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$;

(b)环己基,其被-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-NR_x($CH_2CH_2OCH_3$)、-NH(环丁基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-$NHCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;

(c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;

(d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2$(C_{3-4}环烷基)、$-CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)、$-CH_2C(O)NH(CH_3)$、$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2$(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或

(e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2$(C_{3-4}环烷基)、$-CH_2$(四氢呋喃基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CH_2$(甲基三唑基)、环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

R_{3g}是F、$-CH_3$、或$-CF_3$;

R_{3h}是:

(a)$-CH(CH_3)N(CH_3)R_x$、$-CH(CH_3)N(CH_3)$(C_{2-3}烷基)、$-CH(CH_3)N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、或$-CH(CH_3)N(CH_3)$(四氢吡喃基);

(b)环己基,其被$-N(CH_3)R_x$、$-N(CH_3)(CH(CH_3)_3)$、$-N(CH_3)(CH_2CH_2CF_3)$、$-NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、$-NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、$-N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-NH(环丁基)、$-NR_x$(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、$-NHCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、$-NHCH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、甲氧基氮杂环丁烷基、(三氟甲基)羟基氮杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、哌嗪酮基、甲基磺酰基哌嗪基、氧氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、或二氧代硫杂氮杂螺[3.3]庚基取代;

(c)哌嗪基,其被0至2个$-CH_3$以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-5}烷基、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2C(O)N(CH_3)R_x$、$-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2$(C_{3-4}环烷基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-C(O)CH_2$(吗啉基)、环丁基、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;或

(d)哌啶基,其被0或1个$-CH_3$以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2C(O)NH_2$、$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$、$-CH_2C(O)N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、$-NH_2$、$-NH(CH_2CH_2CH_3)$、$-NH(CH(CH_3)_2)$、$-NHCH_2CH(CH_3)_2$、$-N(CH_3)_2$、$-N(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、$-CH_2$($C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(甲基磺酰基环丙基)、$-CH_2$(氧杂环丁烷基)、$-CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、$-CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)、$-CH_2$(四氢呋喃基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CH_2$(甲基三唑基)、$-CH_2C(O)$(氧杂环丁烷基)、$-CH_2C(O)$(吗啉基)、$-CH_2C(O)$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、$-C(O)CH_2$(甲氧基氮杂环丁烷基)、$-C(O)CH_2$(吗啉基)、$-C(O)CH_2$(氧杂氮杂螺[3.5]壬基)、$-C(O)CH_2$(哌啶酮基)、$-N(CH_2$(环丙基))$_2$、$-N(CH_2$(四氢吡喃基))$_2$、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、$-NHC(O)CH_2$(吗啉基)、$-NHCH_2$(环丙基)、环丁基、乙氧基环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧代四氢硫代苯基、以及(氧杂环丁烷基氨基)哌啶基;

R_{3i}是$-CH_3$或$-CF_3$;

R_{3j}是C_{1-6}烷基、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2$(C_{3-4}环烷基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CH(CH_3)$(环丙基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、或异丙基哌啶基;

R_{3k}是C_{1-4}烷基、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-C(O)CH_3$、$-C(O)CH_2CH(CH_3)$

OH、-C(O)$CH_2N(CH_3)_2$、-NR_x(C_{1-3}烷基)、-NR_x(C_{3-4}氟烷基)、-NR_x($CH_2CH_2OCH_3$)、-N(CH_3)($CH_2CH_2S(O)_2CH_3$)、-N(CH_3)($CH_2C(O)N(CH_3)_2$)、-NR_x($C(O)CH_2N(CH_3)_2$)、-N($CH_2CH_2CH_2CF_3$)$_2$、-NR_x(氧杂环丁烷基)、-N(CH_3)(甲基氧杂环丁烷基)、-N(CH_3)(四氢吡喃基)、-NH(乙氧基环丁基)、氧杂环丁烷基、或异丙基哌啶基;并且

R_5是氢、-CH_3、或-CH_2CF_3;

每个R_x独立地是H或-CH_3;

每个R_y独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

p是1或2。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中A是:

(i)-$CH_2N(CH_3)R_x$、-$C(O)NR_xR_x$、-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CN)、-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CN)、或-C(O)N(CH_3)($CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$);或

(ii)-$C(O)A_1$、-$C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、-$CH_2NR_xA_1$、或-$C(O)C(O)NR_xA_1$。

3.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中A是:

(i)被0至1个R_{3b}取代的环己基;

(ii)被0至1个R_{3c}取代的哌啶基;

(iii)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;

(iv)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;

(v)吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代;

(vi)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基;

(vii)二氮杂二环[2.2.1]庚基或二氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代;或

(viii)苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被0至1个R_{3k}取代。

4.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中

R_1是-$CH(CH_3)_2$;

每个R_2独立地是-CH_3或-OCH_3。

5.根据权利要求4所述的化合物或其盐,其中A是:

(i)被0至1个R_{3b}取代的环己基;

(ii)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;

(iii)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;以及

(iv)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基。

6.根据权利要求4所述的化合物或其盐,其中:

A是-$C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$;并且

A_1是氮杂环丁烷基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、吡啶基、二氮杂环庚烷基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯基,各自被0至1个R_{3a}取代。

7.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中所述化合物是:

叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(1);

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

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

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

4-异丙基-N-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(5)；

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

N-(4-(二甲基氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(7)

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

4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(9)；

(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(10)；

4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(11)；

4-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺912)；

(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲酮(13)；

(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(14)；

1-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-甲酰胺(15)；

N-(2-氰基乙基)-4-异丙基-N-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(16)；

4-异丙基-N-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(17)；

(R)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲酮(18)；

3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-羰基)哌嗪-1-基)丙腈(19)；

4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(20)；

(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲酮(21)；

(S)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲酮(22)；

(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(23)；

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-异丙基-N-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(24)；

4-异丙基-N-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(25)；

4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(26)；

4-异丙基-N-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(27)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(28)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(29)；

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

4-异丙基-N,N-二甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(31)；

N-(4-羟基环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(32)；

5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(33)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(43)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(45)；

N-((1r,4r)-4-氨基环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(46)；

N-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(47)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(吗啉-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(48)；

N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(49)；

(R)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(50)；

(S)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(吡咯烷-2-基甲

基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(51)；

(R)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(52)；

(S)-(3-氨基吡咯烷-1-基)(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲酮(53)；

(S)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(54)；

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

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(56)；

(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮(57)；

N-(氮杂环丁烷-3-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(58)；

(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲酮(59)；

4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(60)；

(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲酮(61)；

4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(62)；

N-((1s,4s)-4-氨基环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(63)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(吗啉-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(64)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(吗啉-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(65)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(66)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(67)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(69)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(70)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(4,4,4-三氟丁基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(71)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-((四氢呋喃-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(72)；

N-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(73)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-新戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(74)；

N-(1-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(75)；

N-(1-异戊基哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(76)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(77)；

N-(1-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(78)；

N-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(79)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(80)；

4-异丙基-N-((1r,4r)-4-(异丙基氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(81)；

N-((1r,4r)-4-(二甲基氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(82)；

N-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(83)；

N-((1s,4s)-4-(二甲基氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(84)；

4-异丙基-N-((1s,4s)-4-(异丙基氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(85)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(86)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(87)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-((4,4,4-三氟丁基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(88)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-(新戊基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(89)；

N-((1s,4s)-4-(双(3,3-二甲基丁基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(90)；

N-((1s,4s)-4-(二异戊基氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-

a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(91);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(92);

N-((1s,4s)-4-(((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(93);

N-((1s,4s)-4-((环戊基甲基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(94);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(95);

4-异丙基-N-((1s,4s)-4-(((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(96);

N-((1s,4s)-4-((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(97);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(98);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-((3-甲基丁-2-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(99);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-(戊-3-基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(100);

N-((1s,4s)-4-((2-乙基丁基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(101);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-((嘧啶-5-基甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(102);

N-((1r,4r)-4-(双(环丙基甲基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(103);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-(((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(104);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(105);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-(新戊基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

N-((1r,4r)-4-(双(3,3-二甲基丁基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(107);

N-((1r,4r)-4-(二异戊基氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(108);

N-((1r,4r)-4-((环戊基甲基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(109);

N-((1r,4r)-4-((2-乙基丁基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(110);

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(111)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(112)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-((嘧啶-5-基甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(113)；

4-异丙基-N-((1r,4r)-4-(((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(114)；

N-((1r,4r)-4-((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(115)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(116)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-((3-甲基丁-2-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(118)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-(戊-3-基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(119)；

N-((1r,4r)-4-((4,4-二甲基戊-2-基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(120)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(123-124)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(3-甲基丁-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(125)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-(新戊基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(126和131)；

4-异丙基-N-(4-(异丙基(甲基)氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(127和132)；

4-异丙基-N-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(128)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-(甲基氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(129-130)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(133)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

4-异丙基-N-((4-异丙基吗啉-2-基)甲基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(135)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(136和142)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((4-((3-甲基氧杂环丁

烷-3-基)甲基)吗啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(137)；

N-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(138)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(139)；

N-((4-乙基吗啉-2-基)甲基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(140)；

4-异丙基-N-((4-异丙基吗啉-2-基)甲基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(141)；

N-((4-(2-羟基-2-甲基丙基)吗啉-2-基)甲基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(143)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((4-新戊基吗啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(144-145)；

4-异丙基-N-((1r,4r)-4-((1-甲氧基丙-2-基)氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(146)；

4-异丙基-N-((1s,4s)-4-((1-甲氧基丙-2-基)氨基)环己基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(147)；

N-((1r,4r)-4-((3,3-二甲基丁-2-基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(148)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1r,4r)-4-(((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(149)；

N-((1s,4s)-4-((3,3-二甲基丁-2-基)氨基)环己基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(150)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-((1s,4s)-4-(((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(151)；

N-(1-(sec-丁基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(152)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(153)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(154)；

4-异丙基-N-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(155)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(156)；

4-异丙基-N-(1-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(157)；

4-异丙基-N-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(158)；

4-异丙基-N-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(159)；

(R)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(160)；

(R)-4-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(161)；

(S)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(162)；

(S)-4-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(163)；

(S)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(164)；

4-异丙基-N-((3S)-1-((3-甲基-3H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)哌啶-3-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(165)；

(S)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(166)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(169)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(170)；

4-异丙基-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(171)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(172)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(173)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(1-(甲基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(174)；

N-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(176)；

4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(177)；

N-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(179)；

4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(180)；

4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(181)；

4-乙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-

吡唑-3-甲酰胺(182)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺(183)；

1-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基甲胺(184)；

1-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺(185)；

1-异丙基-N-((4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-胺(186)；

N-((4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-胺(187)；

5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(190)；

N-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(191)；

5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(192)；

N-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(193)；

5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(194)；

5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(195)；

5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-新戊基哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(196)；

5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(197)；

N-(1'-异丙基-[1,4'-联哌啶]-4-基)-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(199)；

5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(200)；

5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(201)；

N-(1-异丁基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(202)；

N-(1-环丁基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(203)；

5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(204)；

5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(205)；

6-(4-异丙基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(206)；

6-(4-异丙基-3-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(207)；

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

2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(209)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-3-(异丙基氨基)丙-1-酮(210)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(211)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(212)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl(213)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)异喹啉(214)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(215)；

6-(3-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(216)；

6-(4-异丙基-3-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(217)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(218)；

6-(4-异丙基-3-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(219)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(220)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶(221)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(222)；

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

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

(224)；

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-胺(225)；

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-胺(226)；

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(227)；

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(228)；

4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(229)；

3-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶(230)；

7-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(231)；

3-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯胺(232)；

4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯胺(233)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(234)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(235)；

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基吡嗪-2-胺(236)；

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺(237)；

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基吡啶-3-胺(238)；

N-异丙基-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-胺(239)；

N-异丙基-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(240)；

N-异丙基-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-胺(241)；

N-异丙基-3-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯胺(242)；

4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯胺(243)；

N-异丙基-4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯胺(244)；

3-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯胺(245)；

2-异丙基-6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(246)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(247)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(248)；

6-乙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(249)；

6-异丙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(250)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(251)；

5-异丙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(252)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(253)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(254)；

5-异丁基-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(255)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(256)；

N-乙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-6-胺(257)；

N-异丙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-6-胺(258)；

5-异丙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(259)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-丙基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(260)；

5-乙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(261)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(262)；

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

甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(263);

1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丙-2-醇(264);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-2-甲基丙-2-醇(265);

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(266);

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噻唑-6-胺(267);

2-(二甲基氨基)-1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮(268);

(S)-3-羟基-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)丁-1-酮(269);

2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙-1-酮(270);

2-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(271);

2-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺(272);

2-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(273);

2-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-N-甲基乙酰胺(274);

2-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(275);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙-1-酮(276);

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-醇(277);

N-(2,2-二氟乙基)-4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己-1-胺(279);

4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)环己-1-胺(280-281);

N-乙基-4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基环己-1-胺(282-283);

N1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(284-285);

6-(4-异丙基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(286-287);

1-异丙基-N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)哌啶-4-胺(288-289)；

4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)吗啉(290-291)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(292-293)；

4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基环己-1-胺(294-295)；

2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基乙酰胺(296-297)；

2-((4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(298-299)；

N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(300和302)；

N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(300B和301)；

1-异丙基-N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(303-304)；

1-乙基-N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(305-306)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(307)；

6-(4-异丙基-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(308)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(309)；

6-(3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(310)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(311)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(312)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(313)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(314)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(315)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]

三唑并[1,5-a]吡啶(316)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-新戊基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(317)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(318)；

1-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(319)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(320)；

2-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(321)；

2-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙酰胺(322)；

2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮(323)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(324)；

6-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(324E)；

6-(3-(4-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(325)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-丙基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(326)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(327)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(328)；

6-(3-(4-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(329)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-丙基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(330)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(331)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(332)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(333)；

2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(334)；

2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(335)；

1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇(336)；

1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇(337)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(338)；

6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(339)；

6-(4-异丙基-3-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(340)；

6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(341)；

6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(342)；

6-(4-异丙基-3-(2-(哌啶-4-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(343)；

6-(4-异丙基-3-(6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(344)；

6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(345)；

6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(346)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(347)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(348)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(349)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(350)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-新戊基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(351)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(352)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(353)；

6-(3-(5-(1-(3-乙氧基环丁基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-

甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(354)；

6-(3-(5-(1-(3-乙氧基环丁基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(355)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(356)；

6-(4-异丙基-3-(6-(1-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(357)；

6-(4-异丙基-3-(6-(1-异丙基哌啶-4-基)哒嗪-3-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(358)；

6-(4-异丙基-3-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(359)；

6-(3-(6-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-3-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(360)；

6-(4-异丙基-3-(6-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(361)；

6-(4-异丙基-3-(6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(362)；

6-(4-异丙基-3-(2-(1-异丙基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(363)；

6-(4-异丙基-3-(2-(1-新戊基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(364)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(365)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(366)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(367)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(368)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(369)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(370)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-新戊基哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(371)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(3-甲基丁-2-基)哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(372)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-新戊基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(373)；

6-(3-(5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(374)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(375)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(376)；

6-(3-(5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(377)；

6-(3-(5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(378)；

6-(3-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(379)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(380)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(381)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(382)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-丙基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(383)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(384)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(385)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(戊-3-基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(386)；

6-(3-(5-(1-环丁基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(387)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(388)；

2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(389)；

1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(390)；

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

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(392)；

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

基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(393)；

2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙腈(394)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(395)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(396)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(397)；

6-(3-(5-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(398)；

6-(3-(5-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(399)；

2-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(400)；

2-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(401)；

2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(402)；

2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(403)；

2-(二乙基氨基)-1-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(404)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(405)；

6-(4-异丙基-3-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(406)；

6-(4-异丙基-3-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(407)；

6-(4-异丙基-3-(4-(4-新戊基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(408)；

N-异丙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-3-胺(409)；

6-(4-异丙基-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(410)；

6-(4-异丙基-3-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(411)；

6-(4-异丙基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(412)；

6-(3-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(413)；

6-(4-异丙基-3-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(414)；

6-(4-异丙基-3-(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(415)；

6-(4-异丙基-3-(2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(416)；

6-(4-异丙基-3-(4-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(417)；

1-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(418)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(419)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基哌嗪-2-酮(420)；

4-异丙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌嗪-2-酮(421)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-酮(422)；

6-(3-(5-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(423)；

6-(3-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(424)；

4-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)四氢-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物(425)；

6-(3-(5-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(426)；

6-(3-(5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(427)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(428)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(429)；

6-(3-(5-(4-异丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(430)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(431)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡

唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(432)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(433)；

6-(3-(5-(4-(环丁基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(434)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(435)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(436)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(戊-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(437)；

6-(3-(5-(4-(2-乙基丁基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(438)；

6-(3-(5-(4-((3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(439)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(440)；

6-(3-(5-(6-(环丁基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(441)；

6-(3-(5-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(442)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(443)；

6-(3-(5-(6-环丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(444)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(445)；

6-(3-(5-(6-乙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(446)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(447)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-异丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(448)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(449)；

6-(3-(5-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(450)；

2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(451)；

2-(二乙基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(452)；

2-(二甲基氨基)-1-(6-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮(453)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(454)；

2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(455)；

2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(456)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(457)；

6-(4-异丙基-3-(5-(6-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(458)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基吗啉(459-460)；

4-乙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉(461)；

4-异丙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉(462-463)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-新戊基吗啉(464-465)；

2-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉代)-N,N-二甲基乙酰胺(466-468)；

2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉代)乙-1-酮(469-470)；

4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺(471)；

4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基环己-1-胺(472)；

N-环丁基-4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)环己-1-胺(473-474)；

2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(475-476)；

6-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(477-478)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(479-480)；

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

啶-3-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)环己-1-胺(481-482)；

4-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)环己基)哌嗪-2-酮(483-484)；

4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)环己-1-胺(485-486)；

7-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷(487-488)；

4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基环己-1-胺(490-491)；

N-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(492-493)；

4-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)环己基)吗啉(494-495)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(496)；

4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)环己-1-胺(497-498)；

4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)环己-1-胺(499-500)；

7-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷(501)；

6-(3-(5-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)环己基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(502-503)；

6-(4-异丙基-3-(5-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)环己基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(504-505)；

4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(506-507)；

4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)环己-1-胺(508-509)；

4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基环己-1-胺(510和513)；

N-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(511和514)；

N-((3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺(512和515)；

N-乙基-4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺(516-517)；

2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)-N-甲基乙酰胺(518-519)；

2-((4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(520-521)；

4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基环己-1-胺(522-523)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA(524)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(525)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环丙-1-胺(526)；

(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(527)；

(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(528)；

(R)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(529)；

6-(4-异丙基-3-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(530-531)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基丙-2-胺(532)；

N-异丙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(533)；

N-乙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(534)；

N,N-二乙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(535)；

N-乙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(536)；

N-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(537)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基丙-2-胺(538)；

N,N-二乙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(539)；

N-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(540)；

N-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)-2,2-二甲基丙-1-胺(541)；

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

基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)丙-2-胺(542)；

N-异丙基-2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(543)；

2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)丙-2-胺(544)；

N-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)氧杂环丁烷-3-胺(545)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基环丙-1-胺(546)；

N-异丙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环丙-1-胺(547)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-新戊基环丙-1-胺(548)；

(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺(549)；

(S)-N-乙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(550)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺(551)；

N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-3-甲基丁-2-胺(552-553)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-2,2-二甲基丙-1-胺(554)；

(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺(555)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺(556)；

(R)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺(557)；

(R)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺(558)；

(R)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)乙-1-胺(559)；

(R)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-2,2-二甲基丙-1-胺(560)；

N-((R)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-3-甲基丁-2-胺(561)；

N-((R)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-3-甲基丁-2-胺(562)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(563和566)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基吡咯烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(564和567)；

6-(4-异丙基-3-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(565和568)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)氧杂环丁烷-3-胺(569)；

(S)-N-乙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(570)；

(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(571)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙-2-胺(572)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(573)；

(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)乙-1-胺(574)；

(S)-2,2,2-三氟-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙-1-胺(575)；

(S)-2,2,2-三氟-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙-1-胺(576)；

(S)-N-乙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(577)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙-2-胺(578)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(579)；

(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)乙-1-胺(580)；

2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)乙酰胺(581)；

2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(582-583)；

2-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(584-585)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(585)；

(S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(586)；

(S)-2-(二乙基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(587)；

(S)-2-(二甲基氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(588)；

(R)-2-(二甲基氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(589)；

(S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(590)；

(S)-2-(二乙基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(591)；

(R)-2-(二甲基氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(592)；

(S)-2-(二甲基氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(593)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺(594)；

(R)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺(595)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(596)；

(R)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺(597)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺(598)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(599)；

(R)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(600)；

(S)-1-乙基-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(601)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(602)；

(S)-1-乙基-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(603)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(604)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N,1-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺(605)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺(606)；

(R)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N,1-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺(607)；

(R)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺(608)；

(S)-2-(乙基(甲基)氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(609)；

(R)-2-(乙基(甲基)氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(610)；

(S)-2-(乙基(甲基)氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(611)；

(R)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)丙酰胺(612)；

(S)-2-(乙基(甲基)氨基)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基丙酰胺(613)；

(R)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)丙酰胺(614)；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)丙酰胺(615)；

(S)-2-((1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(616)；

(S)-2-((1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(617)；

(S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(618)；

(S)-2-(二乙基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(619)；

(S)-2-(乙基(甲基)氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(620)；

(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基-2-(甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基)乙酰胺(621)；

(S)-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(622)；

(S)-2-((2-氟-2-甲基丙基)氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(623)；

(S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺(624)；

(S)-N,N-二乙基-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(625)；

(S)-N-(1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-1-胺(626)；

(S)-N-(1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-丙基丙-1-胺(627)；

(S)-N-(1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺(628)；

(S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)乙酰胺(629)；

(S)-2-(二乙基氨基)-N-(1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)乙酰胺(630)；

N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺(631)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(632)；

N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)氧杂环丁烷-3-胺(633)；

N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(634)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺(635)；

6-(3-(4-(1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(636)；

4-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)吗啉(637)；

6-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(638)；

4-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)哌嗪-2-酮(639)；

6-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(640-641)；

4-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)吗啉(642-643)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基甲胺(644)；

1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺(645和652)；

N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)丙-2-胺(646)；

N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)环丙胺(647)；

(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)氮杂环丁烷-3,3-二基)二甲醇(648)；

N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-2,2-二甲基丙-1-胺(649)；

6-(3-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(650)；

N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-N-甲基乙胺(651)；

N-((6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)丙-2-胺(653)；

1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲胺(654)；

N-((5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)甲基)丙-2-胺(655)；

1-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲胺(656)；

1-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)-N-甲基甲胺(657)；

1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(658-659)；

1-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N-甲基乙-1-胺(660-662)；

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基乙-1-胺(663-664)；

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(665和670)；

N-乙基-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基乙-1-胺(666和669)；

N-(1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)乙基)-N-甲基丙-2-胺(677-678)；

N-(1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)乙基)-N-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(671)；

2-(二甲基氨基)-N-(1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)乙基)-N-甲基乙酰胺(672-673)

2-(二甲基氨基)-N-(1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)乙基)-N-甲基乙酰胺(674-675)；

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

噻唑-5-基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(676)；

2-((1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(677-678)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(679和682)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(680-681)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(682)；

N-异丙基-6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(683)；

N-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(684-685)；

N-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(686-687)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(688)；

6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(689)；

2-(二甲基氨基)-N-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N-甲基乙酰胺(690-691)；

2-((6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(692-693)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(694和703)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(695-697)；

N-异丙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(698和704)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(4,4,4-三氟丁基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(699)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-双(4,4,4-三氟丁基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(700)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(701和706)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(702和705)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(707和712)；

N-异丙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(708和713)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(709和715)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(710和717)；

N-(3-乙氧基环丁基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(711-716)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(714)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(715)；

2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺(718-719)；

2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺(720-721)；

N-乙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(722和728)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-N-丙基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(723和729)；

N-异丙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(724和730)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(725和731)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-N-(3,3,3-三氟丙基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(726和732)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(727-733)；

2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基乙酰胺(734)；

2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基乙酰胺(735)；

2-((2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(736)；

2-((2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(737)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(738-739)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲

基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(740-741)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(742)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(743)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(744)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(746)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌啶-4-基)噻唑(749)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌啶-4-基)噻唑(750)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(751)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(752)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(753)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)噻唑(754)；

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(755)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(756)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑(757)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(758)；

5-(1-(3-乙氧基环丁基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(759)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(760)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-新戊基哌啶-4-基)噻唑(761)；

5-(1-异戊基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(762)；

5-(1-((3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(763)；

3-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)四氢噻吩1,1-二氧化物(764)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(戊-3-基)哌啶-4-基)噻唑(765)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)噻唑(766)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)噻唑(767)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢呋喃-3-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(786)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢呋喃-3-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(769)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-3-基)哌啶-4-基)噻唑(770)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-3-基)哌啶-4-基)噻唑(771)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(772)；

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(773)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑(774)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(775)；

5-(1-((3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(776)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(777)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(778)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(779)；

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(780)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(781)；

5-(1-(3-乙氧基环丁基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(782)；

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

基-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(783)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(784)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(785)；

5-(1-(3-乙氧基环丁基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(786)；

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(787)；

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(788)；

5-(1-异丁基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(789)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(790)；

5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(791)；

5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(792)；

5-(1-异丁基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(793)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(801)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-乙基哌啶-4-基)噻唑(802)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(803)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑(804)；

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)噻唑(805)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(806)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(3-乙氧基环丁基)哌啶-4-基)噻唑(807)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(812)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(813)；

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(814);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(817);

5-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(820);

5-(1-异丁基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(821);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(822);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(823);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)噻唑(824);

5-(1-环丁基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(825);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(826);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(戊-3-基)哌啶-4-基)噻唑(827);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑(828);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(829);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-新戊基哌啶-4-基)噻唑(830);

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(831);

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(832);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(833);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(834);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(835);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(836);

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

(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(837);

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑(838);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(839);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(840);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(841);

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑(842);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(843);

1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(844);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(845);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(846);

2-(二乙基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(847);

2-(二乙基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(848);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(849);

1-(4-(2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(850);

1-(4-(2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(851);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(854);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑(855);

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(856);

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(857);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)噻唑(858);

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙腈(859)；

1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(860)；

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(861)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(862)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑(863)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(864)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑(865)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)噻唑(866)；

1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(867)；

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙腈(868)；

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(869)；

2-(4-(2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(870)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)噻唑(871)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(872)；

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑(873)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(878)；

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(879)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑(880)；

5-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(881)；

5-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(882)；

4-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)吗啉(883)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)环己-1-胺(884-885)；

N-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(886-887)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基环己-1-胺(888-889)；

6-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(890-891)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-((1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基)环己-1-胺(892-893)；

6-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(894-895)；

N-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)四氢-2H-吡喃-4-胺(896-897)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-(吡咯烷-1-基)环己基)噻唑(898)；

N-环丁基-4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己-1-胺(891B和892B)；

4-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)哌嗪-2-酮(893B和894B)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)环己基)噻唑(895B和896B)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)环己-1-胺(897B和898B)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)环己-1-胺(899B和900)；

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(901-902)；

4-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-1,4-氧氮杂环庚烷(903-904)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-4-甲基噻唑(905-906)；

7-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷(907-908)；

1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇(909-910)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基环己-1-胺(911-912)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(913-914)；

N-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(915-916)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)环己-1-胺(916-917)；

N-环丁基-4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己-1-胺(918-919)；

N-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(920-921)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)环己-1-胺(922-923)；

6-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(924)；

2-(二甲基氨基)-N-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)-N-甲基乙酰胺(926-927)；

4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基-N-(3,3,3-三氟丙基)环己-1-胺(928-929)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑(930)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(931)；

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-胺(932)；

(S)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基哌嗪-1-基)噻唑(933)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌嗪-1-基)噻唑(934)；

5-((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(935)；

5-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(936)；

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2-甲基哌嗪-1-基)噻唑(937)；

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基哌嗪-1-基)噻唑(938)；

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

(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑(939)；

5-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(940)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-丙基哌嗪-1-基)噻唑(941)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)噻唑(942)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)噻唑(943)；

5-(4-异丁基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(944)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)噻唑(945)；

5-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(946)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑(947)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(6-异丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(948)；

N-异丙基-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-胺(949)；

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺(950)；

(S)-5-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(951)；

(S)-5-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(952)；

(S)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)噻唑(953)；

(S)-5-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(954)；

(S)-5-(4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(955)；

(S)-5-(4-异丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(956)；

N-异丁基-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-胺(957)；

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑(958)；

5-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(959);

5-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(960);

5-(4-异丁基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(961);

N-(环丙基甲基)-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-胺(962);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-胺(963);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N-丙基哌啶-4-胺(964);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N,N-双((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-胺(965);

N,N-双(环丙基甲基)-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-胺(966);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(967);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)噻唑(968);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑(969);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)噻唑(970);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基噻唑(971);

5-(4-(环丁基甲基)哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(972);

(S)-5-(4-(环丁基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(973);

5-((1S,4S)-5-异丁基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(974);

5-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(975);

5-((1S,4S)-5-环丁基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(976);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-((1S,4S)-5-异丙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(977);

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

((1R,4R)-5-丙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(978);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-((1S,4S)-5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(979);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-((1S,4S)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(980);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-((1S,4S)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(981);

5-((1S,4S)-5-(环丁基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(982);

5-((2R,5S)-2,5-二甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(983);

5-((2R,5S)-4-(环丁基甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(984);

5-((2R,5S)-4-异丁基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(985);

5-((2R,5S)-4-(环丙基甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(986);

5-((2R,5S)-4-环丁基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(987);

5-((2R,5S)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(988);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-((2R,5S)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基)噻唑(989);

5-((2R,5S)-4-乙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(990);

5-((2R,5S)-2,5-二甲基-4-丙基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(991);

5-((2R,5S)-4-异丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(992);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑(993);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)噻唑(994);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)噻唑(995);

(R)-5-(4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(996);

(R)-5-(4-(环丁基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(997);

(R)-5-(4-异丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(998);

(R)-5-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(999);

(R)-5-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1000);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)噻唑(1001);

(S)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2-甲基-4-(戊-3-基)哌嗪-1-基)噻唑(1002);

(R)-5-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1003);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑(1004);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)噻唑(1005);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)噻唑(1006);

(R)-5-(4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1007);

(R)-5-(4-(环丁基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1008);

(R)-5-(4-(环丙基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1009);

(R)-5-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1010);

(R)-5-(4-异丁基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1011);

(R)-5-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1012);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-(戊-3-基)哌嗪-1-基)噻唑(1013);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)噻唑(1014);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(1015);

1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(1016);

(S)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(1017);

(R)-2-(二乙基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(1018);

2-(二乙基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(1018B)

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(1019);

2-(二乙基氨基)-N-(1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-基)乙酰胺(1020);

2-(二甲基氨基)-N-(1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-基)乙酰胺(1021);

N-(1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-4-基)-2-吗啉代乙酰胺(1022);

2-(二乙基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(1023);

2-(二乙基氨基)-1-((2S,5R)-4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(1024);

2-(二甲基氨基)-1-((2S,5R)-4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(1025);

(R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(1026);

(R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(1027);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)噻唑(1028);

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1029);

(S)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)噻唑(1030);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)噻唑(1031);

2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1032);

(S)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)噻唑(1033);

1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(1034);

5-((2R,5S)-2,5-二甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1035);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-((2R,5S)-4-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)噻唑(1036);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)噻唑(1037);

(R)-5-(4-(2-氟乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1038);

(R)-5-(4-(3-氟丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1039);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基噻唑(1040);

(R)-2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1041);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲基-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)噻唑(1042);

(R)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)噻唑(1043);

(R)-2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1044);

(R)-5-(4-(2-氟乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1045);

(R)-5-(4-(3-氟丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1046);

(R)-2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(1047);

(R)-2-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙腈(1048);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1049);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1050);

5-(6-乙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1051);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(6-异丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-甲基噻唑(1052);

5-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1053);

5-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1054);

5-(6-(2-乙基丁基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,

4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1055);

5-(6-环丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1056);

5-(6-(环丁基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1057);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1058);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1059);

2-(二甲基氨基)-1-(6-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮(1060);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1061);

2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(6-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-甲基噻唑(1062);

5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑(1063);

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

5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(1065);

2-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1066);

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

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

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(1069);

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(1070);

2-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1071);

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑(1072);

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(1073);

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(1074);

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-新戊基哌啶-4-基)噻唑(1075);

2-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1076);

2-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺(1077);

2-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙腈(1078);

1-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(1079);

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑(1080);

5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)噻唑(1081);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1082);

4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(1083);

4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(1084-1085);

4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(1085);

N-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)环己基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(1086-1087);

N-异丙基-4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(1088-1089);

6-(4-异丙基-1'-(1-甲基哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1090);

6-(4-异丙基-1'-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1091);

6-(4-异丙基-1'-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1092);

6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1093);

6-(4-异丙基-3-(3-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1094);

6-(3-(3-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1095);

6-(3-(6-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,

4]三唑并[1,5-a]吡啶(1096)；

6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1097)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1098)；

6-(3-(6-氟-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1099)；

6-(3-(6-氟-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1100)；

6-(3-(6-氟-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1101)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1102)；

6-(3-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1103)；

6-(3-(5-(1-环丁基哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1104)；

6-(3-(5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1105)；

6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1106)；

6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1107)；

6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1108)；

6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-((四氢呋喃-3-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1109)；

6-(3-(5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)-3-氟吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1110)；

6-(3-(3-氟-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1111)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-3-氟吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1112)；

6-(3-(3-氟-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1113)；

6-(3-(3-氟-5-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1114)；

6-(3-(5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-3-氟吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1115)；

6-(3-(3-氟-5-(1-异丁基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1116)；

6-(3-(3-氟-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1117)；

6-(3-(3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1118)；

6-(3-(3-氟-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1119)；

6-(3-(3-氟-5-(1-(戊-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1120)；

6-(3-(5-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-3-氟吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1121)；

6-(3-(3-氟-5-(1-新戊基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1123)；

6-(4-异丙基-3-(3-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1124)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1125)；

6-(4-异丙基-3-(3-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1126)；

6-(4-异丙基-3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1127)；

6-(3-(5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1128)；

6-(4-异丙基-3-(3-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1129)；

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-6-氟吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1130)；

6-(3-(6-氟-5-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1131)；

6-(3-(5-(1-环丁基哌啶-4-基)-6-氟吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1132)；

6-(3-(6-氟-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1133)；

2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1134)；

2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-氟-6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1135)；

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

基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1136);

2-(4-(5-氟-6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1137);

6-(3-(3-氟-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1138);

6-(3-(3-氟-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1139);

6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1140);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(1141);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(1142);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(1143);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(1144);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌啶-4-基)噻唑(1145);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(1146);

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1147);

5-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1148);

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1149);

5-(1-异丁基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1150);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(1151);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(1152);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(1153);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(1154);

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1155);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(1156);

5-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1157);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(1158);

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1159);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(1160);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(1161);

5-(1-异丁基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1162);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(1163);

5-(1-乙基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1164);

5-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1165);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(1166);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(1167);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(1168);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)噻唑(1169);

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1170);

5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1171);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(1172);

2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-新戊基哌啶-4-基)噻唑(1173);

5-(1-乙基哌啶-4-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1174);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-

吡唑-3-基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)噻唑(1175);

5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1176);

5-(1-(环己基甲基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1177);

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1179);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)噻唑(1180);

5-(1-异丁基哌啶-4-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1181);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(1182);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(1183);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)噻唑(1184);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(1185);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(1186);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(1187);

5-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1188);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(1189);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-乙基哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(1190);

2-(5-(7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)噻唑(1191);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1192);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1193);

1-(4-(2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(1194);

2-(二乙基氨基)-1-(4-(2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1195);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)噻唑(1196);

5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1197);

2-甲基-1-(4-(2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)丙-2-醇(1198);

2-甲基-1-(4-(4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)丙-2-醇(1199);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑(1200);

2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1201);

5-(1-(2-(叔丁氧基)乙基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1202);

2-(4-(2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(1203);

N,N-二甲基-2-(4-(2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(1204);

5-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1205);

5-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1206);

2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮(1207);

N-异丙基-2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(1208);

1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1209);

1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(1210);

1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙-1-酮(1211);

4-(2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-2-酮(1212);

1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(1213);

1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-

1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)乙-1-酮(1214);

4-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)吗啉(1215);

N-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)氧杂环丁烷-3-胺(1216-1217);

6-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1218-1219);

2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(1220-1221);

4-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)哌嗪-2-酮(1222-1223);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)噻唑(1224-1225);

2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(1226-1227);

4-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)哌嗪-2-酮(1228-1229);

4-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)吗啉(1230-1231);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(1232);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌嗪-1-基)噻唑(1233);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑(1234);

5-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1235);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1236);

5-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1237);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1R,4R)-5-丙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(1238);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(1239);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(1240);

5-((1S,4S)-5-异丙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1241);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(1242);

5-((1S,4S)-5-异丁基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1243);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑(1244);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑(1245);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)噻唑(1246);

5-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1247);

5-(4-异丁基哌嗪-1-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1248);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)噻唑(1249);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑(1250);

5-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1251);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-丙基哌嗪-1-基)噻唑(1252);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑(1253);

4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)噻唑(1254);

5-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1256);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-((2R,5S)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基)噻唑(1257);

5-((2R,5S)-4-乙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1258);

5-((2R,5S)-2,5-二甲基-4-丙基哌嗪-1-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1259);

5-((2R,5S)-4-异丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(1260);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1261);

5-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1262);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1263);

5-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1264);

5-(6-(1-异丙基哌啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1265);

5-(6-异丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1266);

5-(6-(1-环丙基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1267);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-(戊-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1268);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺(1269);

1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-胺(1270);

N-乙基-1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基哌啶-4-胺(1271);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(1272);

N-异丙基-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(1273);

2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(1274);

8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1275);

8-甲氧基-6-(3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1276);

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1277);

8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1278);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1279);

8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,

2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1280);

8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1281);

6-(3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1282);

6-(3-(5-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1283);

6-(3-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1284);

6-(3-(5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1285);

6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1286);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1287);

6-(3-(5-(1-异丁基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1288);

6-(3-(5-(1-环丁基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1289);

6-(3-(5-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1290);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1291);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1292);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1293);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1294);

6-(3-(5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1295);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1296);

2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1297);

2-(二乙基氨基)-1-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1298);

2-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(1299);

2-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(1300);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1301);

8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1302);

N-(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(1303);

(S)-1-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(1304B);

6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(1305B);

6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(1306B);

6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(1307B);

N,N-二甲基-2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺(1308);

(S)-1-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺(1309);

6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(1310);

N-异丙基-6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(1311);

N-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(1312);

2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)乙酰胺(1313);

(S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(1314);

2-(二甲基氨基)-N-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N-甲基乙酰胺(1315);

8-甲氧基-6-(3-(5-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1316);

8-甲氧基-6-(3-(5-(6-(氧杂环丁烷-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1317);

6-(3-(5-(6-异丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1318);

8-甲氧基-6-(3-(5-(6-丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三

氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1319);

6-(3-(5-(6-乙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1320);

8-甲氧基-6-(3-(5-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1321);

6-(3-(5-(6-环丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1322);

6-(3-(5-(6-异丁基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1323);

8-甲氧基-6-(3-(5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1324);

6-(3-(5-(6-(环丁基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1325);

8-甲氧基-6-(3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1326);

6-(3-(5-(1-环丁基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1327);或

6-(3-(5-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1328)。

8.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

9.根据权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗自身免疫性疾病或慢性炎性疾病的药物中的用途。

10.根据权利要求9所述的用途,其中所述自身免疫性疾病或慢性炎性疾病选自系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、多发性硬化症(MS)和干燥综合征。

作为TOLL受体抑制剂的经取代的吡唑化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年11月1日提交的美国临时申请序列号62/929299的权益,将所述临时申请以其整体并入本文。

[0003] 说明

[0004] 本发明总体上涉及经取代的吡唑化合物,其可用作经由Toll样受体7、8或9(TLR7、TLR8、TLR9)或其组合进行信号传导的抑制剂。本文提供了经取代的吲哚化合物、包含此类化合物的组合物、以及它们的使用方法。本发明进一步涉及含有至少一种根据本发明的化合物的药物组合物,其可用于治疗与TLR调节相关的病症,诸如炎性疾病和自身免疫性疾病;以及抑制哺乳动物的TLR的活性的方法。

[0005] Toll/IL-1受体家族成员是炎症和宿主抗性的重要调节因子。Toll样受体家族识别源自传染性生物体(包括细菌、真菌、寄生生物和病毒)的分子模式(综述于Kawai,T.等人,Nature Immunol.,11:373-384(2010))。与受体结合的配体诱导衔接分子的二聚化和募集到被称为Toll/IL-1受体(TIR)的受体(TLR3除外)的结构域中的保守细胞质基序,所有TLR均募集衔接分子MyD88。IL-1受体家族还含有细胞质TIR基序并且在配体结合时募集MyD88(综述于Sims,J.E.等人,Nature Rev.Immunol.,10:89-102(2010))。

[0006] Toll样受体(TLR)是参与一线防御的进化上保守的跨膜天然免疫受体的家族。作为模式识别受体,TLR提供保护而抵抗外来分子,由病原体相关分子模式(PAMP)激活,或提供保护而免遭受损组织的影响,由危险相关分子模式(DAMP)激活。已经鉴定出总共13个TLR家族成员,其中10个在人类中,这些家族成员跨越细胞表面或内体区室。TLR7/8/9属于内体定位的并且响应单链RNA(TLR7和TLR8)或含有胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)基序的未甲基化单链DNA(TLR9)的集合。

[0007] TLR7/8/9的激活可以引发多种炎症反应(细胞因子产生,B细胞激活和IgG产生,I型干扰素反应)。在自身免疫性障碍的情况下,TLR7/8/9的异常持续激活导致疾病状态的恶化。虽然已显示小鼠中TLR7的过度表达加剧了自身免疫性疾病,但发现小鼠中TLR7的敲除能够在易患狼疮的MRL/lpr小鼠中具有保护性而抵抗疾病。TLR7和9的双重敲除显示出进一步增强的保护。

[0008] 由于许多病症可以通过涉及调节细胞因子、IFN产生和B细胞活性的治疗而受益,因此立即显而易见的是,能够调节TLR7和/或TLR8和/或TLR9的新化合物以及使用这些化合物的方法可以为多种多样的患者提供实质性的治疗益处。

发明内容

[0009] 本发明涉及一类新的经取代的吡唑化合物,发现所述化合物是经由TLR7/8/9的信号传导的有效抑制剂。提供的这些化合物可用作具有希望的稳定性、生物利用度、治疗指数和对其可药用性重要的毒性值的药物。

[0010] 本发明提供了可用作经由Toll样受体7、8或9进行信号传导的抑制剂并且可用于治疗增殖性疾病、过敏性疾病、自身免疫性疾病和炎性疾病的式(I)的化合物,或其立体异

构体、N-氧化物、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0011] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0012] 本发明还提供了一种用于抑制Toll样受体7、8或9的方法,所述方法包括向需要此类治疗的宿主施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0013] 本发明还提供了一种用于治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎性疾病的方法,所述方法包括向需要此类治疗的宿主施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0014] 本发明还提供了一种治疗与Toll样受体7、8或9活性相关的疾病或障碍的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物施用至少一种式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药。

[0015] 本发明还提供了用于制造式(I)的化合物(包括其盐、溶剂化物和前药的方法和中间体。

[0016] 本发明还提供了至少一种式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药,用于疗法中。

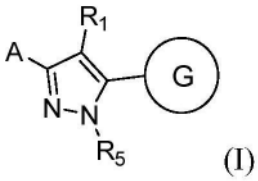
[0017] 本发明还提供了至少一种式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药用于制造治疗或预防Toll样受体7、8或9相关病症(诸如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病)的药剂的用途。

[0018] 式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的组合物可以用于治疗、预防或治愈各种Toll样受体7、8或9相关病症。包含这些化合物的药物组合物可用于治疗、预防或减缓多种治疗领域中的疾病或病症(诸如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病)的进展。

[0019] 随着本公开文本的继续,本发明的这些和其他特征将以扩展的形式阐述。

具体实施方式

[0020] 本发明的第一方面提供了至少一种式(I)的化合物:

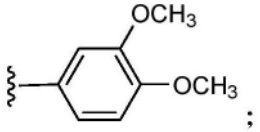
[0021] 

(I)

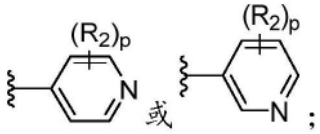
[0022] 其N-氧化物或盐,其中:

[0023] R_1是氢、F、Cl、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、-OCH_3、或-$S(O)_2$(C_{1-3}烷基);

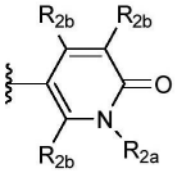
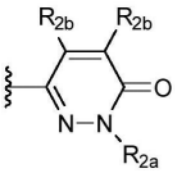
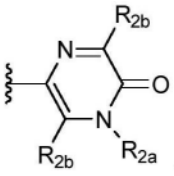
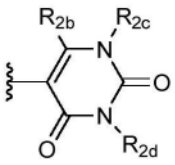
[0024] G是:

[0025] (i) 

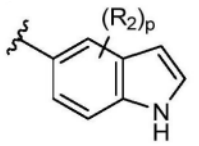
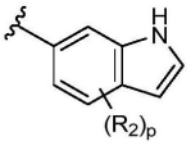
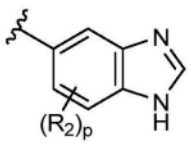
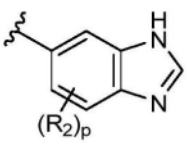
;

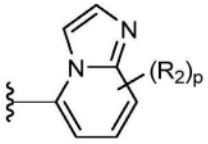
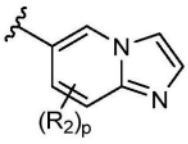
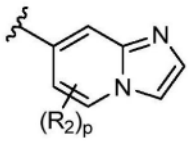
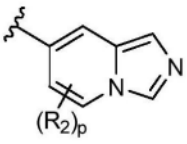
[0026] (ii) 

;

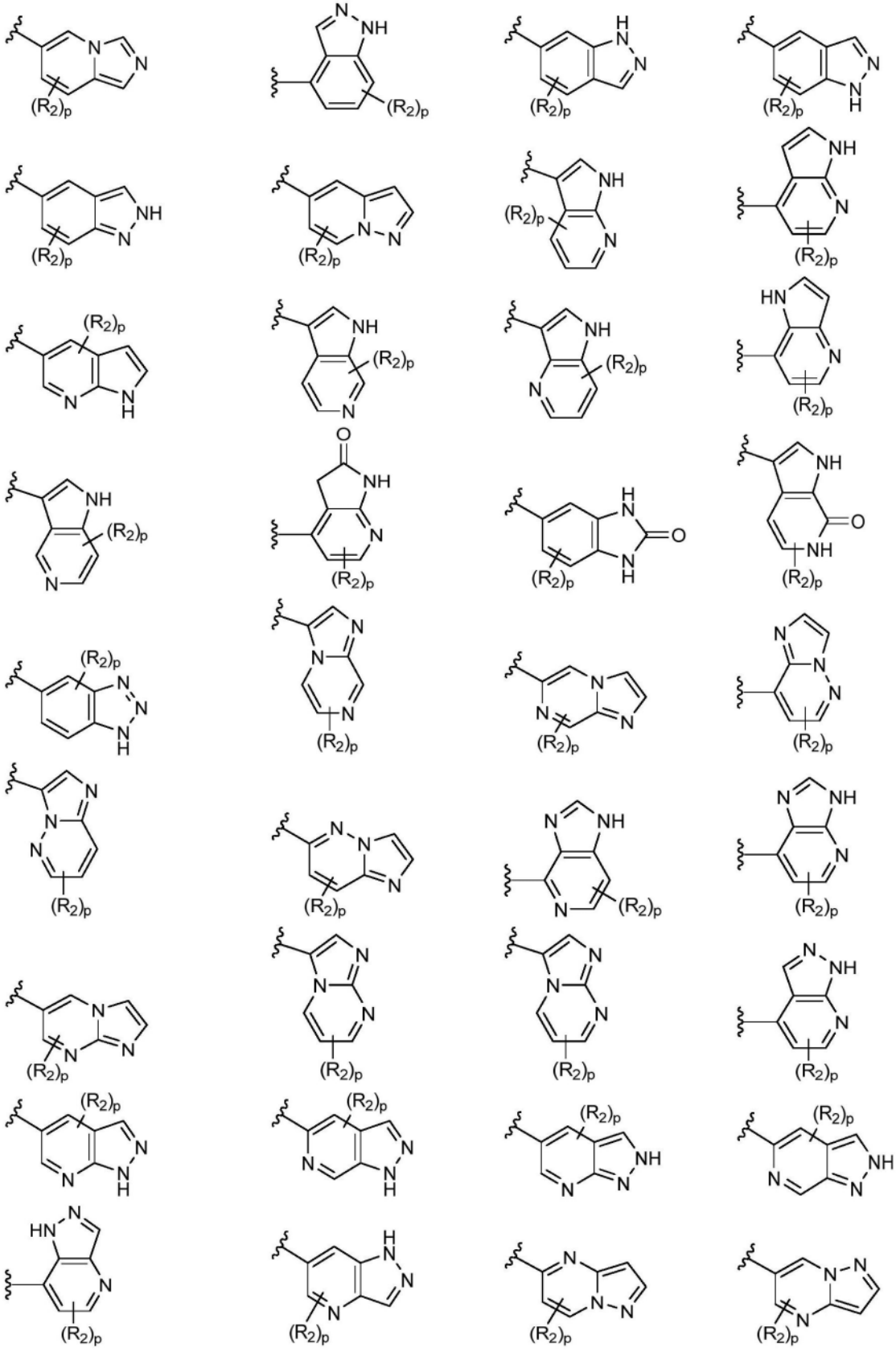
[0027] (iii)、、、或；

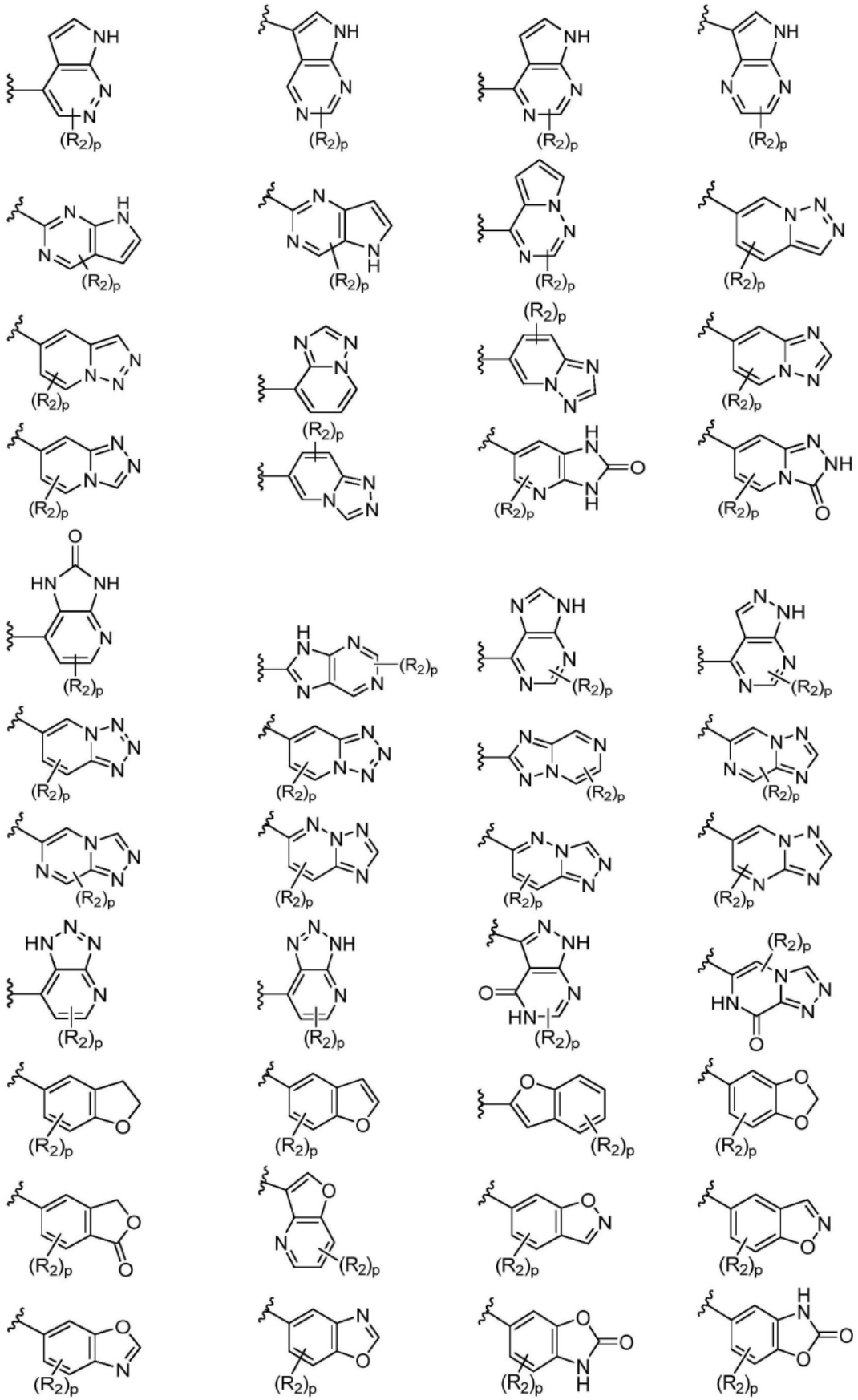
[0028] (iv)选自以下的9元杂环：

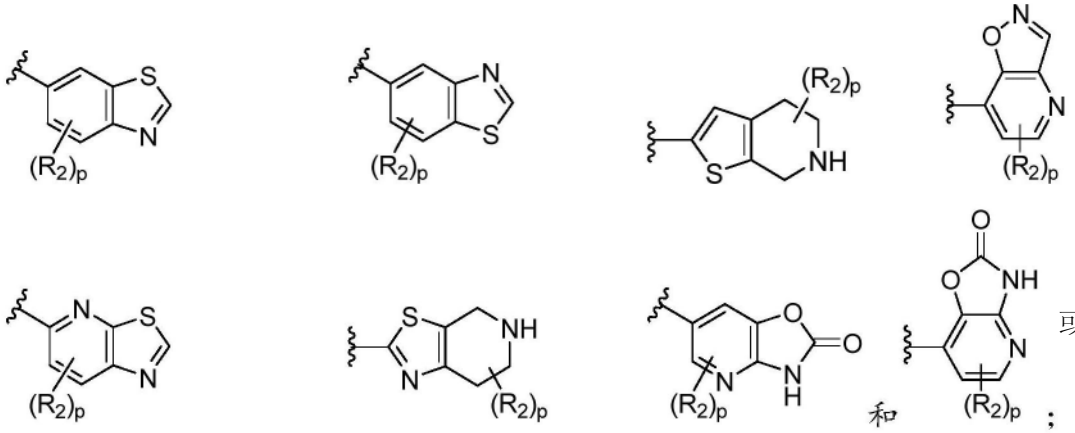
[0029]    

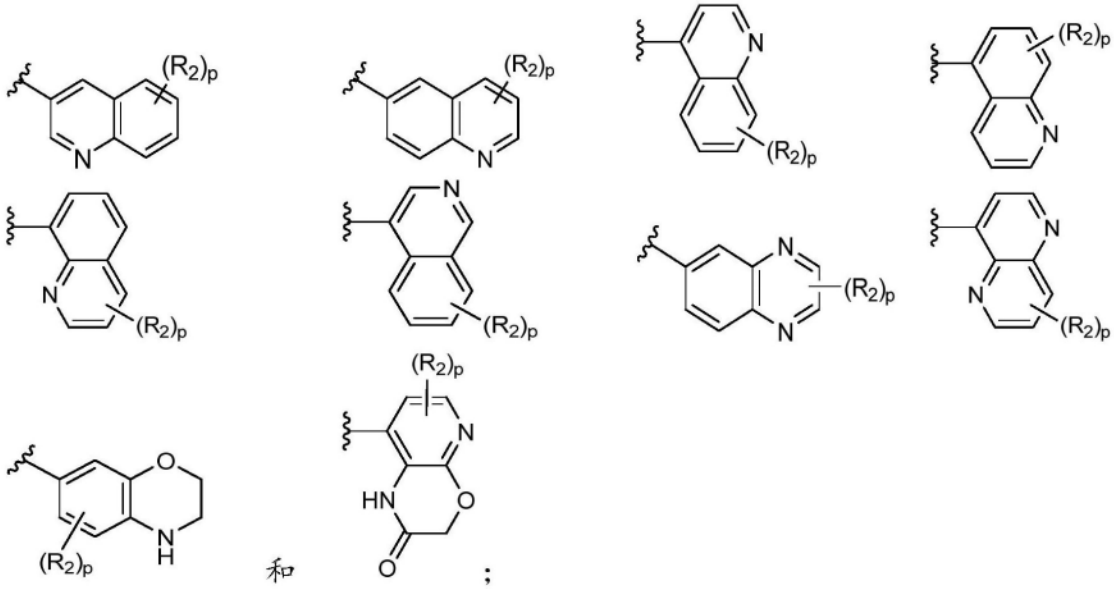
[0030]



[0031] 



[0032] (v)选自以下的10元杂环：

[0033] 

[0034] 每个R_2独立地是卤基、-CN、-OH、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、$-O(CH_2)_{1-2}OH$、$-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$、$-C(O)NR_x(C_{1-5}$羟烷基)、$-C(O)NR_x(C_{2-6}$烷氧基烷基)、$-C(O)NR_x(C_{3-6}$环烷基)、$-NR_yR_y$、$-NR_y(C_{1-3}$氟烷基)、$-NR_y(C_{1-4}$羟烷基)、$-NR_xCH_2$(苯基)、$-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$环烷基)、$-NR_xC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_xCH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$环烷基)、$-(CH_2)_{0-2}$(苯基)、吗啉基、二氧代硫代吗啉基、二甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、嘧啶基、三唑基、或-C(O)(噻唑基)；

[0035] R_{2a}是C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、$-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$烷基)、C_{3-6}环烷基、$-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_yR_y$、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(苯基)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或苯基；

[0036] 每个R_{2b}独立地是氢、卤基、-CN、$-NR_xR_x$、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氟烷氧基、$-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$环烷基)、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NR_x(C_{1-3}$烷基)、$-CR_x=CR_xR_x$、或$-CR_x=CH(C_{3-6}$环烷基)；

[0037] R_{2c}是R_{2a}或R_{2b}；

[0038] R_{2d}是R_{2a}或R_{2b}；条件是R_{2c}和R_{2d}之一是R_{2a}并且R_{2c}和R_2中的另一个是R_{2b}；

[0039] A是：

[0040] (i)-$CR_xR_xNR_xR_x$、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x(C_{1-3}氰基烷基)、-C(O)NR_y(C_{1-2}氰基烷基)、或-C(O)NR_x($(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$);

[0041] (ii)-C(O)A_1、-C(O)$NR_x(CR_xR_x)_{0-3}A_1$、-$CR_xR_xNR_xA_1$、或-C(O)C(O)NR_xA_1;

[0042] (iii)被0至1个R_{3b}取代的C_{4-6}环烷基;

[0043] (iv)吡咯烷基或哌啶基,各自被0至1个R_{3c}取代;

[0044] (v)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;

[0045] (vi)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;

[0046] (vii)吡嗪基、嘧啶基、或哒嗪基,各自被0至1个R_{3f}取代;

[0047] (viii)噻唑基,异噻唑基、或噻二唑基,各自被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代;

[0048] (ix)二氮杂二环[2.2.1]庚基、二氮杂螺[3.3]庚基、或二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代;或

[0049] (x)苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被0至1个R_{3k}取代;

[0050] A_1是氮杂环丁烷基、C_{4-6}环烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、二氮杂环庚烷基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯基,各自被0至1个R_{3a}取代;

[0051] R_{3a}是-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-4}氟烷基、C_{1-3}氰基烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$、-$CR_xR_xC(O)NR_yR_y$、-$NR_yR_y$、-$NR_x((CR_xR_x)_{1-2}OCH_3)$、-$NR_x(C_{1-4}$氟烷基)、-C(O)$NR_yR_y$、-C(O)O($C_{1-3}$烷基)、-$CR_xR_x(C_{3-6}$环烷基)、-$CR_xR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、-$CR_xR_x$(四氢呋喃基)、-$CR_xR_x$(四氢吡喃基)、-$CR_xR_x$(二甲基异噁唑基)、-$CR_xR_x$(甲基三唑基)、-$CR_xR_x$(甲氧基嘧啶基)、-$NR_x$(氧杂环丁烷基)、-$NR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、-$NR_x$(四氢吡喃基)、-$NR_x$(二甲基四氢吡喃基)、-$N(C_{3-6}$环烷基)$_2$、-$NR_xCR_xR_x(C_{3-6}$环烷基)、-$NR_xCR_xR_x$(二甲基异噁唑基)、-$NR_xCR_xR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、-$NR_xCR_xR_x$(吡啶基)、-$NR_xCR_xR_x$(嘧啶基)、-$NR_xCR_xR_x$(甲基嘧啶基)、-$NR_xCR_xR_x$(甲氧基嘧啶基)、-$NR_xCR_xR_x$(四氢呋喃基)、-$NR_xCR_xR_x$(四氢吡喃基)、$C_{3-6}$环烷基、氧杂环丁烷基、异丙基哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二甲基四氢吡喃基、或吡啶基;

[0052] R_{3b}是-NR_yR_y、-$NR_x(C_{1-3}$氟烷基)、-$NR_x((CH_2)_{1-2}NR_xR_x$、-$NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x$、-$NR_xCR_xR_xC(O)NR_xR_x$、-NR_x(异丙基哌啶基)、-$NR_xC(O)$(氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(异丙基氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(乙基氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(甲基氮杂环丁烷基)、-$NR_x(CR_xR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基;

[0053] R_{3b}是-NR_yR_y、-$NR_x(C_{1-2}$氟烷基)、-$NR_x((CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x)$、-$NR_xC(O)((CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x)$、-$NR_xCR_xR_xC(O)NR_xR_x$、-$NR_x$(异丙基哌啶基)、-$NR_xC(O)$(氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(异丙基氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(乙基氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(甲基氮杂环丁烷基)、-$NR_x(CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基;

[0054] R_{3c}是C_{1-6}烷基、-$CR_xR_xC(O)NR_xR_x$、或-C(O)$(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$;

[0055] R_{3d}是:

[0056] (a)-$CR_xR_xNR_yR_y$、-$CR_xR_xNR_x(C_{1-3}$氟烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$烷基)、-

$CR_xR_xNR_xCR_xR_xC(O)NR_yR_y$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_yR_y$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_x$($C_{1-4}$氟烷基)、$-NR_yR_y$、$-C(O)NR_yR_y$、$-CR_xR_xQ_1$、$-CR_xR_xNR_xQ_1$、$-CR_xR_xNR_xCR_xR_xQ_1$、$-CR_xR_xNR_xC(O)Q_1$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xQ_1$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_xQ_1$、或$-CR_xR_xN$(氧杂环丁烷基)($C(O)CR_xR_xNR_yR_y$;

[0057] (b)氮杂环丁烷基,其被0至1个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、$-C(O)CR_xR_xNR_xR_x$、$-NR_yR_y$、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基的取代基取代;

[0058] (c)C_{3-6}环烷基,每个被$-NR_yR_y$、$-NR_x$(氧杂环丁烷基)、$-NR_x((CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基))、$-NR_xCR_xR_xC(O)NR_yR_y$、$-NR_xC(O)CR_xR_xNR_yR_y$、或$-NR_xCR_xR_x$(乙基氧杂环丁烷基)取代;

[0059] (d)吗啉基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、$-(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、$-CR_xR_xC(O)NR_xR_x$、$-C(O)CR_xR_xNR_yR_y$、氧杂环丁烷基、甲基氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

[0060] Q_1是氮杂环丁烷基、C_{3-6}环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三唑基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至2个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、以及氧杂环丁烷基;

[0061] R_{3e}是F、Cl、$-CH_3$、或$-CF_3$;

[0062] R_{3f}是:

[0063] (a)$-OH$、$-NR_yR_y$、$-NR_x((CR_xR_x)_{1-2}OCH_3)$、$-CR_xR_xNR_yR_y$、或$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_yR_y$;

[0064] (b)环己基,其被$-NR_yR_y$、$-NR_x((CR_xR_x)_{1-2}OCH_3)$、$-NR_x(C_{3-6}$环烷基)、$-NR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、$-NR_xCR_xR_x$(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌嗪酮基、哌啶基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;

[0065] (c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-2}OCH_3$、$-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(四氢呋喃基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$C_{3-6}$环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

[0066] (d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、$-(CH_2)_{1-2}OCH_3$、$-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)、$-CH_2C(O)NR_yR_y$、$-C(O)CH_2NR_yR_y$、$-CH_2$(四氢呋喃基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$C_{3-6}$环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或

[0067] (e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-3}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2C(O)NR_yR_y$、$-C(O)CH_2NR_yR_y$、$-CR_xR_x(C_{3-6}$环烷基)、$-CR_xR_x$(氧杂环丁烷基)、$-CR_xR_x$(四氢呋喃基)、$-CR_xR_x$(四氢吡喃基)、$-CR_xR_x$(甲基三唑基)、$C_{3-6}$环烷基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

[0068] R_{3g}是F、Cl、C_{1-2}烷基、或$-CF_3$;

[0069] R_{3h}是:

[0070] (a)$-CR_xR_xNR_yR_y$、$-CR_xR_xNR_xCR_xR_xC(O)NR_yR_y$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_yR_y$、或$-CR_xR_xNR_x$(四氢吡喃基);

[0071] (b)环己基,其被$-NR_yR_y$、$-NR_x(C_{1-3}$氟烷基)、$-NR_x((CR_xR_x)_{1-2}OCH_3)$、$-NR_xC(O)CR_xR_xNR_yR_y$、$-NR_x(C_{3-6}$环烷基)、$-NR_x$(氧杂环丁烷基)、$-NR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、$-NR_x$(四氢吡喃基)、$-NR_x$(四氢呋喃基)、$-NR_xCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、$-NR_xCH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、甲氧基氮杂环丁烷基、(三氟甲基)羟基氮杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪

酮基、甲基磺酰基哌嗪基、氧氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、或二氧代硫杂氮杂螺[3.3]庚基取代；

[0072] (c)哌嗪基，其被0至2个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-3}氘基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$、-$NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_yR_y$、-$C(O)(CH_2)_{1-2}NR_yR_y$、-$CR_xR_x(C_{3-6}$环烷基)、-$CR_xR_x$(四氢呋喃基)、-$CR_xR_x$(四氢吡喃基)、-$C(O)CR_xR_x$(吗啉基)、$C_{3-6}$环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基；或

[0073] (d)哌啶基，其被0至2个-CH_3以及0至1个选自以下的取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-3}氘基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$、-$C(O)(CH_2)_{1-2}NR_yR_y$、-$C(O)CR_xR_xNR_x((CR_xR_x)_{1-2}OCH_3)$、-$NR_yR_y$、-$NR_x((CR_xR_x)_{1-2}OCH_3)$、-$CR_xR_x(C_{3-6}$环烷基)、-$CR_xR_x$(甲基磺酰基环丙基)、-$CR_xR_x$(氧杂环丁烷基)、-$CR_xR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、-$CR_xR_x$(乙基氧杂环丁烷基)、-$CR_xR_x$(四氢呋喃基)、-$CR_xR_x$(四氢吡喃基)、-$CR_xR_x$(甲基三唑基)、-$CR_xR_xC(O)$(氧杂环丁烷基)、-$CR_xR_xC(O)$(吗啉基)、-$CR_xR_xC(O)$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-$C(O)CR_xR_x$(甲氧基氮杂环丁烷基)、-$C(O)CR_xR_x$(吗啉基)、-$C(O)R_xR_x$(氧杂氮杂螺[3.5]壬基)、-$C(O)CR_xR_x$(哌啶酮基)、-$N(CH_2(C_{3-6}$环烷基))$_2$、-$N(CH_2$(四氢呋喃基))$_2$、-$N(CH_2$(四氢吡喃基))$_2$、-$NR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、-$NR_x$(四氢吡喃基)、-$NR_xC(O)CH_2$(吗啉基)、-$NR_xCR_xR_x$(环丙基)、$C_{3-6}$环烷基、乙氧基环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧代四氢硫代苯基、以及(氧杂环丁烷基氨基)哌啶基；

[0074] R_{3i}是F、C_{1-3}烷基、或C_{1-2}氟烷基；

[0075] R_{3j}是C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)CH_2NR_yR_y$、-$CR_xR_x(C_{3-6}$环烷基)、-$CR_xR_x$(四氢吡喃基)、-$CR_xR_x(C_{3-6}$环烷基)、$C_{3-6}$环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或异丙基哌啶基；

[0076] R_{3k}是C_{1-6}烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$、-$C(O)(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)(C_{1-4}$羟烷基)、-$C(O)CR_xR_xNR_yR_y$、-NR_yR_y、-$NR_x(C_{1-4}$氟烷基)、-$NR_x((CH_2)_{1-2}OCH_3)$、-$NR_x((CH_2)_{1-2}S(O)_2CH_3)$、-$NR_x((CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y)$、-$NR_x(C(O)(CH_2)_{1-2}NR_yR_y)$、-$N(C_{1-4}$氟烷基$)_2$、-$NR_x$(氧杂环丁烷基)、-$NR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、-$NR_x$(四氢呋喃基)、-$NR_x$(四氢吡喃基)、-$NR_x$(乙氧基环丁基)、氧杂环丁烷基、或异丙基哌啶基；

[0077] R_5是氢、C_{1-3}烷基、或C_{1-3}氟烷基；

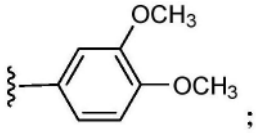
[0078] 每个R_x独立地是H或-CH_3；

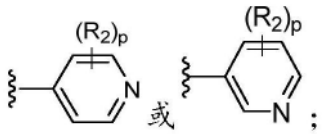
[0079] 每个R_y独立地是H或C_{1-6}烷基；并且

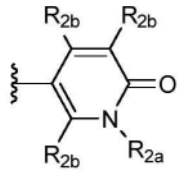
[0080] p是0、1或2。

[0081] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物或其N-氧化物或盐，其中：

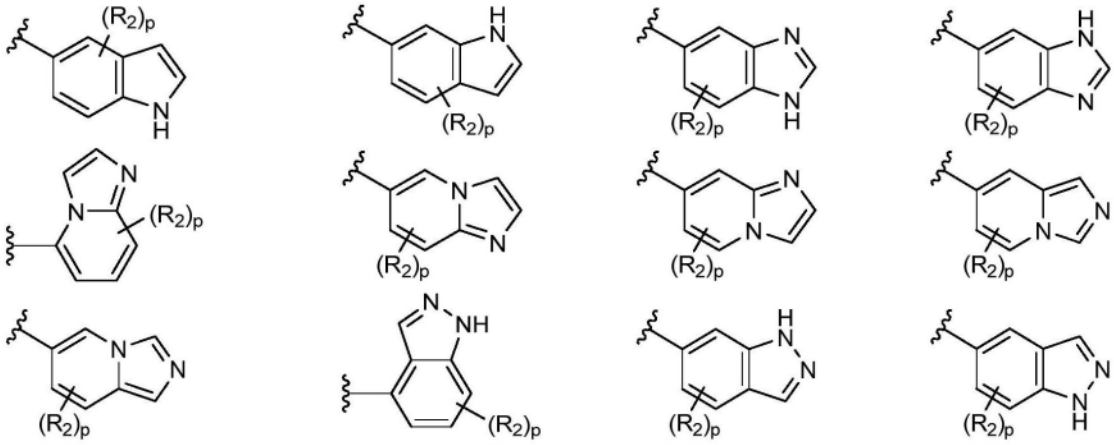
[0082] R_1是氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-CH_2CF_3、-OCH_3、或-$S(O)_2(C_{1-2}$烷基)；

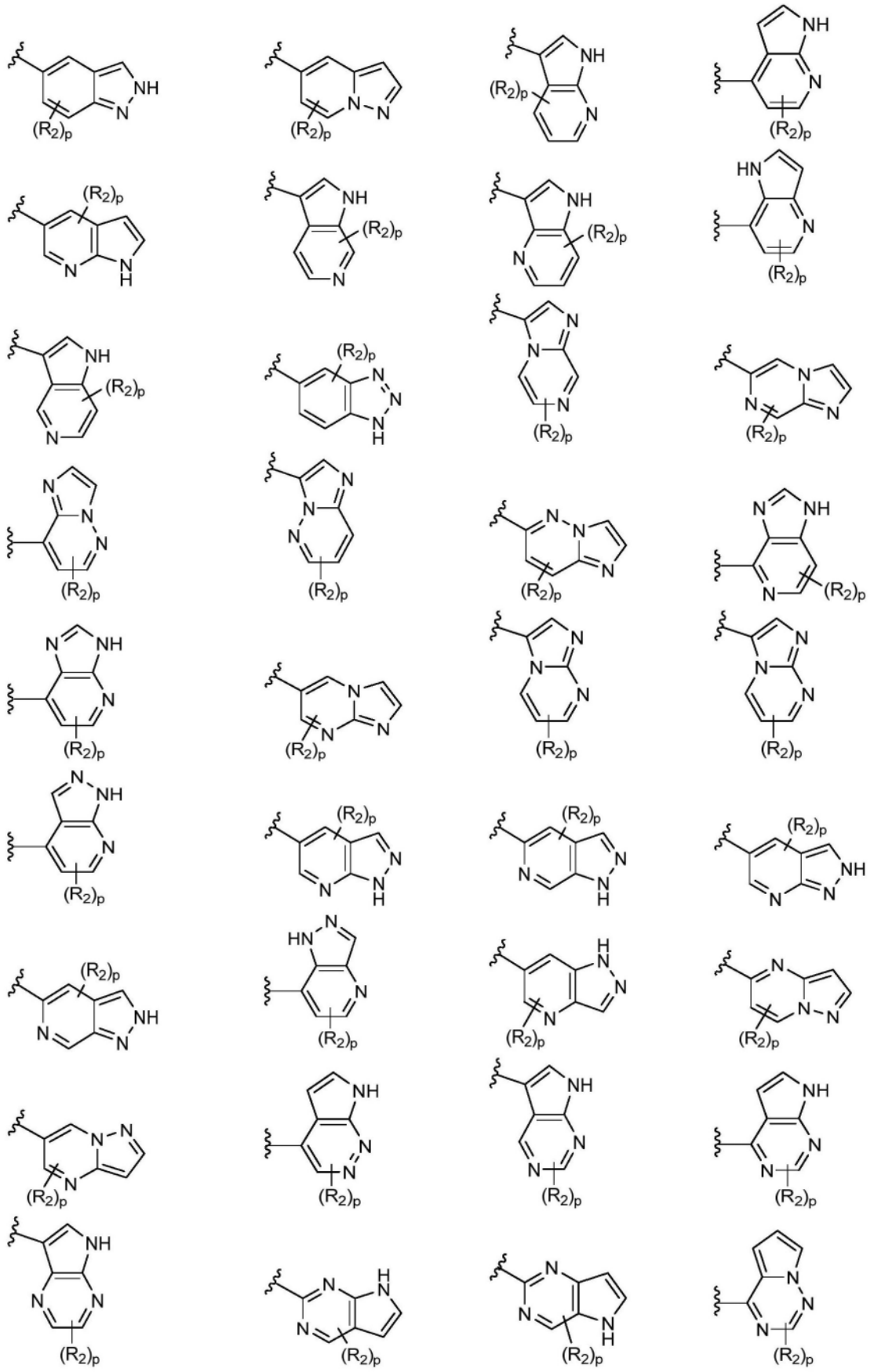
[0083] (i) ；

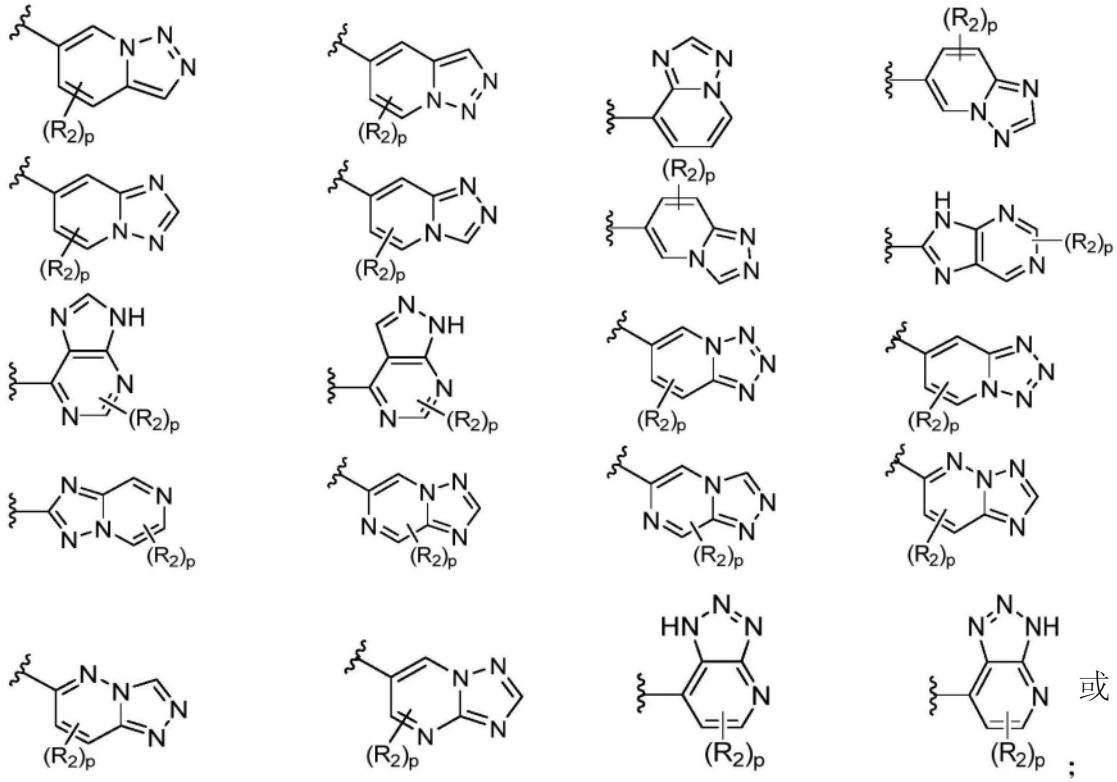
[0084] (ii) ；

[0085] (iii)  ;

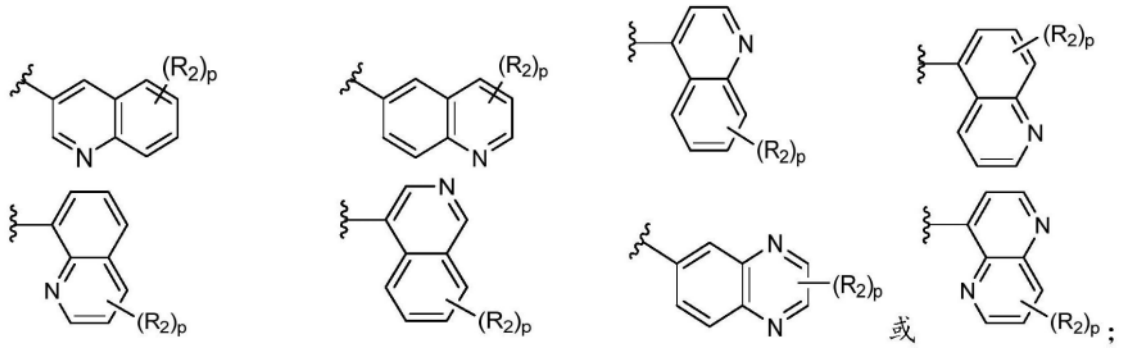
[0086] (iv)选自以下的9元杂环：

[0087] 

[0088] 

[0089] 
或；

[0090] (v)选自以下的10元杂环：

[0091] 
或；

[0092] 每个R_2独立地是F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-2}氨基烷基、$-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{3-6}环烷基、$-NR_xR_x$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(苯基)、苯基、嘧啶基、或三唑基；

[0093] R_{2a}是C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、$-(CH_2)_{1-3}OCH_3$、C_{3-6}环烷基、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(苯基)、四氢呋喃基、或苯基；

[0094] 每个R_{2b}独立地是H、F、Cl、-CN、$-NR_xR_x$、C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、$-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$烷基)、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{1-3}$(环丙基)、$-C(O)O(C_{1-2}$烷基)、或$-C(O)NR_x(C_{1-3}$烷基)；

[0095] A是：

[0096] (i)$-CH_2NR_xR_x$、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x(C_{1-2}$氰基烷基)、$-C(O)N(CH_2CH_3)(C_{1-2}$氰基烷基)、或$-C(O)NR_x(CH_2CH_2CH_2NR_xR_x)$；

[0097] (ii)$-C(O)A_1$、$-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、$-CH_2NR_xA_1$、或$-C(O)C(O)NR_xA_1$；

[0098] (iii)被0至1个R_{3b}取代的C_{5-6}环烷基；

[0099] (iv)吡咯烷基或哌啶基，各自被0至1个R_{3c}取代；

[0100] (v)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;

[0101] (vi)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;

[0102] (vii)吡嗪基、嘧啶基、或哒嗪基,各自被0至1个R_{3f}取代;

[0103] (viii)噻唑基或噻二唑基,各自被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代;

[0104] (ix)二氮杂二环[2.2.1]庚基、二氮杂螺[3.3]庚基、或二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代;或

[0105] (x)苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被0至1个R_{3k}取代;

[0106] A_1是氮杂环丁烷基、C_{5-6}环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、二氮杂环庚烷基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯基,各自被0至1个R_{3a}取代;

[0107] R_{3a}是-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-4}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羟烷基、$-(CH_2)_{1-2}OCH_3$、$-(CH_2)_{1-2}S(O)_2CH_3$、$-CHR_xCH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2NR_xR_x$、$-CH_2CH_2NR_xR_x$、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-NR_yR_y$、$-NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、$-NR_x(C_{3-4}$氟烷基)、$-NR_xCHR_x(CH_2OCH_3)$、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、$-CH_2$(四氢呋喃基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CH_2$(二甲基异噁唑基)、$-CH_2$(甲基三唑基)、$-CH_2$(甲氧基嘧啶基)、$-NR_x$(氧杂环丁烷基)、$-NR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、$-NR_x$(四氢吡喃基)、$-NR_x$(二甲基四氢吡喃基)、$-N(C_{3-4}$环烷基$)_2$、$-NR_xCH_2$(环戊基)、$-NR_xCH_2$(二甲基异噁唑基)、$-NR_xCH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、$-NR_xCH_2$(吡啶基)、$-NR_xCH_2$(嘧啶基)、$-NR_xCH_2$(甲基嘧啶基)、$-NR_xCH_2$(甲氧基嘧啶基)、$-NR_xCH_2$(四氢呋喃基)、$-NR_xCH_2$(四氢吡喃基)、C_{3-4}环烷基、氧杂环丁烷基、异丙基哌啶基、四氢吡喃基、二甲基四氢吡喃基、或吡啶基;

[0108] R_{3b}是$-NR_xR_x$、$-NR_x(CH_2CHF_2)$、$-NR_xR_y$、$-NR_x(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$、$-NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、$-NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、$-NR_x$(异丙基哌啶基)、$-NR_xC(O)$(氮杂环丁烷基)、$-NR_xC(O)$(异丙基氮杂环丁烷基)、$-NR_xC(O)$(乙基氮杂环丁烷基)、$-NR_xC(O)$(甲基氮杂环丁烷基)、$-NR_x(CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基;

[0109] R_{3b}是$-NR_xR_y$、$-NR_x(CH_2CHF_2)$、$-NR_x(CH_2CH_2NR_xR_x)$、$-NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、$-NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、$-NR_x$(异丙基哌啶基)、$-NR_xC(O)$(氮杂环丁烷基)、$-NR_xC(O)$(异丙基氮杂环丁烷基)、$-NR_xC(O)$(乙基氮杂环丁烷基)、$-NR_xC(O)$(甲基氮杂环丁烷基)、$-NR_x(CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基;

[0110] R_{3c}是C_{1-4}烷基、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-C(O)CH_2NR_xR_x$、或$-C(O)CH_2CH_2NR_xR_y$;

[0111] R_{3d}是:

[0112] (a)$-CR_xR_xNR_xR_y$、$-CHR_xNR_x(C_{1-2}$氟烷基)、$-CH_2CH_2S(O)_2(C_{1-2}$烷基)、$-CHR_xNR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CHR_xNR_yR_y$、$-CHR_xNR_xC(O)CH_2NR_x(C_{3-4}$氟烷基)、$-NR_xR_y$、$-C(O)NR_xR_x$、$-CR_xR_xQ_1$、$-CR_xR_xNR_xQ_1$、$-CR_xR_xNR_xCH_2Q_1$、$-CR_xR_xNR_xC(O)Q_1$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xQ_1$、$-CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_xQ_1$、或$-CH(CH_3)N$(氧杂环丁烷基)$(C(O)CH_2N(C_{1-3}$烷基$)_2)$;

[0113] (b)氮杂环丁烷基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}羟烷基、$-C(O)CH_2NR_xR_x$、$-NR_xR_y$、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

[0114] (c)C_{3-6}环烷基,每个被-NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(氧杂环丁烷基)、-$NR_x(CH_2CH_2OCH)$、-$NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、-$NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、或-NR_xCH_2(乙基氧杂环丁烷基)取代;

[0115] (d)吗啉基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、氧杂环丁烷基、甲基氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;

[0116] Q_1是氮杂环丁烷基、C_{3-4}环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三唑基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至2个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-2}羟烷基、以及氧杂环丁烷基;

[0117] R_{3e}是F或-CH_3;

[0118] R_{3f}是:

[0119] (a)-OH、-NR_xR_y)、-$NR_x(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-$CHR_xNR_xR_y$、或-$CHR_xNR_xC(O)CH_2NR_xR_x$;

[0120] (b)环己基,其被-NR_xR_x、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-NR_x(环丁基)、-NR_x(甲基氧杂环丁烷基)、-NR_xCH_2(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌嗪酮基、哌啶基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;

[0121] (c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、C_{3-5}环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

[0122] (d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或

[0123] (e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-5}环烷基)、-CH_2(氧杂环丁烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(甲基三唑基)、C_{3-5}环烷基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

[0124] R_{3g}是F、Cl、C_{1-2}烷基、或-CF_3;

[0125] R_{3h}是:

[0126] (a)-$CHR_xNR_xR_y$、-$CHR_xNR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、-$CHR_xNR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、或-CHR_xNR_x(四氢吡喃基);

[0127] (b)环己基,其被-NR_xR_y、-NR_x(C_{1-2}氟烷基)、-$NR_x(CH_2CR_xR_xOCH_3)$、-$NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、-NR_x(C_{3-5}环烷基)、-NR_x(氧杂环丁烷基)、-NR_x(甲基氧杂环丁烷基)、-NR_x(四氢吡喃基)、-NR_xCH_2(甲基磺酰基环丙基)、-NR_xCH_2(甲基氧杂环丁烷基)、甲氧基氮杂环丁烷基、(三氟甲基)羟基氮杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪酮基、甲基磺酰基哌嗪基、氧氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、或二氧代硫杂氮杂螺[3.3]庚基取代;

[0128] (c)哌嗪基,其被0至2个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、-$NR_xC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$CH_2$($C_{3-5}$环烷

基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-C(O)CH_2(吗啉基)、C_{3-5}环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;或

[0129] (d)哌啶基,其被0或1个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}$O(C_{1-4}烷基)、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$CH_2C(O)NR_xR_y$、-C(O)$CH_2NR_xR_x$、-C(O)$CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-C(O)$CH_2NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-NR_xR_y、-$NR_x(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(甲基磺酰基环丙基)、-CH_2(氧杂环丁烷基)、-CH_2(甲基氧杂环丁烷基)、-CH_2(乙基氧杂环丁烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(甲基三唑基)、-$CH_2C(O)$(氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)$(吗啉基)、-$CH_2C(O)$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-C(O)CH_2(甲氧基氮杂环丁烷基)、-C(O)CH_2(吗啉基)、-C(O)CH_2(氧杂氮杂螺[3.5]壬基)、-C(O)CH_2(哌啶酮基)、-N(CH_2(环丙基))$_2$、-N(CH_2(四氢吡喃基))$_2$、-NR_x(甲基氧杂环丁烷基)、-NR_x(四氢吡喃基)、-$NR_xC(O)CH_2$(吗啉基)、-NR_xCH_2(环丙基)、C_{3-5}环烷基、乙氧基环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧代四氢硫代苯基、以及(氧杂环丁烷基氨基)哌啶基;

[0130] R_{3i}是F、C_{1-2}烷基、或-CF_3;

[0131] R_{3j}是C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-C(O)$CH_2NR_xR_x$、-CH_2(C_{3-5}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CHR_x(环丙基)、C_{3-4}环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或异丙基哌啶基;

[0132] R_{3k}是C_{1-4}烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-C(O)(C_{1-2}烷基)、-C(O)(C_{1-4}羟烷基)、-C(O)$CH_2NR_xR_x$、-NR_xR_y、-NR_x(C_{1-4}氟烷基)、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-$NR_x(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$、-$NR_x(CH_2C(O)NR_xR_x)$、-$NR_x(C(O)CH_2NR_xR_x)$、-N(C_{1-4}氟烷基)$_2$、-NR_x(氧杂环丁烷基)、-NR_x(甲基氧杂环丁烷基)、-NR_x(四氢呋喃基)、-NR_x(四氢吡喃基)、-NR_x(乙氧基环丁基)、氧杂环丁烷基、或异丙基哌啶基;

[0133] R_5是氢、C_{1-2}烷基、或C_{1-2}氟烷基;

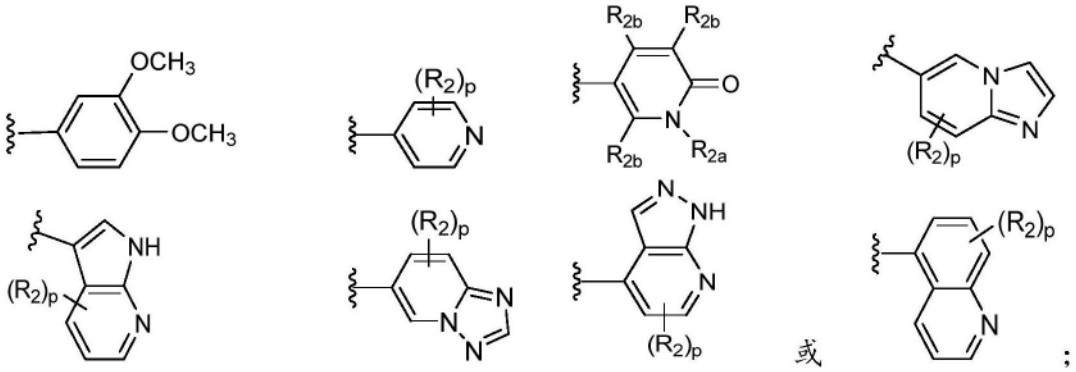
[0134] 每个R_x独立地是H或-CH_3;

[0135] 每个R_y独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

[0136] p是1或2。

[0137] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物或其N-氧化物或盐,其中:

[0138] G是:

[0139] 

;

[0140] R_1是氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、或-CH_2CF_3;

[0141] 每个R_2独立地是-CN、-CH_3、或-OCH_3;

[0142] A是:

[0143] (i)-$CH_2N(CH_3)R_x$、-C(O)NR_xR_x、-C(O)$N(CH_3)(CH_2CH_2CN)$、-C(O)$N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CN)$、或-C(O)$N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2)$；

[0144] (ii)-C(O)A_1、-C(O)$NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、-CH_2NHA_1、或-C(O)C(O)NHA_1；

[0145] (iii)被0至1个R_{3b}取代的环己基；

[0146] (iv)被0至1个R_{3c}取代的哌啶基；

[0147] (v)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基；

[0148] (vi)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基；

[0149] (vii)吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代；

[0150] (viii)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基；

[0151] (ix)二氮杂二环[2.2.1]庚基或二氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代;或

[0152] (x)苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被0至1个R_{3k}取代；

[0153] A_1是氮杂环丁烷基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、吡啶基、二氮杂环庚烷基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯基,各自被0至1个R_{3a}取代；

[0154] R_{3a}是-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$CH_2C(CH_3)_3$、-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2C(CH_3)_3$、-$CH_2C(CH_2CH_3)_2$、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2CN,-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH(CH_3)CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2C(O)NH(CH_3)$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-NR_yR_y、-$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、-$NH(CH_2CH_2CH_2CF_3)$、-$NHCH(CH_3)(CH_2OCH_3)$、-C(O)NH_2、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-CH_2(环丙基)、-CH_2(甲基氧杂环丁烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(二甲基异噁唑基)、-CH_2(甲基三唑基)、-CH_2(甲氧基嘧啶基)、-NH(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、-NH(二甲基四氢吡喃基)、-N(环丙基)$_2$、-$NHCH_2$(环戊基)、-$NHCH_2$(二甲基异噁唑基)、-$NHCH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、-$NHCH_2$(吡啶基)、-$NHCH_2$(嘧啶基)、-$NHCH_2$(甲基嘧啶基)、-$NHCH_2$(甲氧基嘧啶基)、-$NHCH_2$(四氢呋喃基)、-$NHCH_2$(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、异丙基哌啶基、四氢吡喃基、二甲基四氢吡喃基、或吡啶基；

[0155] R_{3b}是-$NH(CH_3)$、-$NH(CH_2CHF_2)$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NH(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$、-$N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-NH(异丙基哌啶基)、-$N(CH_3)$C(O)(氮杂环丁烷基)、-$N(CH_3)$C(O)(异丙基氮杂环丁烷基)、-$N(CH_3)$C(O)(乙基氮杂环丁烷基)、-$N(CH_3)$C(O)(甲基氮杂环丁烷基)、-NH(CH_2(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基；

[0156] R_{3c}是C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)N(CH_3)R_x$、-C(O)$CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、或-C(O)$CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$；

[0157] R_{3d}是:

[0158] (a)-$CR_xR_xNR_xR_x$、-$CR_xR_xNR_x$(C_{2-5}烷基)、-$CH(CH_3)N(CH_3)(CH_2CF_3)$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH(CH_3)N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)NR_xC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CHR_xNR_xR_y$、-$CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2NR_x$($C_{3-4}$氟烷基)、-$NR_xR_x$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-C(O)$NH_2$、-$CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xCH_2Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_xQ_1$、或-$CH(CH_3)N$(氧杂环丁烷基)$(C(O)CH_2N(C_{1-2}$烷基$)_2)$；

[0159] (b)氮杂环丁烷基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-3}烷基、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-N(CH_3)_2$、$-NHCH(CH_3)_2$、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;

[0160] (c)环丙基或环己基,各自被$-NR_xR_x$、$-NR_x(C_{2-4}$烷基)、-NH(氧杂环丁烷基)、$-N(CH_3)CH_2CH_2OCH$、$-N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、$-N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、或$-N(CH_3)CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)取代;或

[0161] (d)吗啉基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-5}烷基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2C(O)CR_xR_x$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、氧杂环丁烷基、甲基氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;

[0162] Q_1是氮杂环丁烷基、环丙基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、三唑基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至2个独立地选自以下的取代基取代:F、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、以及氧杂环丁烷基;

[0163] R_{3e}是F;

[0164] R_{3f}是:

[0165] (a)$-OH$、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-NH(CH(CH_3)_2)$、$-NHCH_2C(CH_3)_2OCH_3$、$-CH_2NH(CH_3)$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2NH(CH(CH_3)_2)$、$-CH(CH_3)N(CH_3)_2$、或$-CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$;

[0166] (b)环己基,其被$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-NH(环丁基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、$-NHCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;

[0167] (c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2(C_{3-4}$环烷基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;

[0168] (d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2(C_{3-4}$环烷基)、$-CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)、$-CH_2C(O)NH(CH_3)$、$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2$(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或

[0169] (e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2(C_{3-4}$环烷基)、$-CH_2$(四氢呋喃基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CH_2$(甲基三唑基)、环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;

[0170] R_{3g}是F、$-CH_3$、或$-CF_3$;

[0171] R_{3h}是:

[0172] (a)$-CH(CH_3)N(CH_3)R_x$、$-CH(CH_3)N(CH_3)(C_{2-3}$烷基)、$-CH(CH_3)N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、或$-CH(CH_3)N(CH_3)$(四氢吡喃基);

[0173] (b)环己基,其被$-N(CH_3)R_x$、$-N(CH_3)(CH(CH_3)_3)$、$-N(CH_3)(CH_2CH_2CF_3)$、$-NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、$-NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、$-N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-NH(环丁基)、$-NR_x$(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、$-NHCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、$-NHCH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、甲氧基氮杂环丁烷基、(三氟甲基)羟基氮杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、哌嗪酮基、甲基磺酰基哌嗪基、氧氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺

[3.5]壬基、或二氧代硫杂氮杂螺[3.3]庚基取代；

[0174] (c)哌嗪基，其被0至2个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代：C_{1-5}烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH_2C(O)N(CH_3)R_x$、-$NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-$C(O)CH_2$(吗啉基)、环丁基、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基；或

[0175] (d)哌啶基，其被0或1个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代：C_{1-6}烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OC(CH_3)_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$CH_2C(O)N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、-$NH_2$、-$NH(CH_2CH_2CH_3)$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-$NHCH_2CH(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-$CH_2$($C_{3-6}$环烷基)、-$CH_2$(甲基磺酰基环丙基)、-$CH_2$(氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(四氢呋喃基)、-$CH_2$(四氢吡喃基)、-$CH_2$(甲基三唑基)、-$CH_2C(O)$(氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)$(吗啉基)、-$CH_2C(O)$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-$C(O)CH_2$(甲氧基氮杂环丁烷基)、-$C(O)CH_2$(吗啉基)、-$C(O)CH_2$(氧杂氮杂螺[3.5]壬基)、-$C(O)CH_2$(哌啶酮基)、-$N(CH_2$(环丙基))$_2$、-$N(CH_2$(四氢吡喃基))$_2$、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、-$NHC(O)CH_2$(吗啉基)、-$NHCH_2$(环丙基)、环丁基、乙氧基环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧代四氢硫代苯基、以及(氧杂环丁烷基氨基)哌啶基；

[0176] R_{3i}是-CH_3或-CF_3；

[0177] R_{3j}是C_{1-6}烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-$CH(CH_3)$(环丙基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、或异丙基哌啶基；

[0178] R_{3k}是C_{1-4}烷基、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_3$、-$C(O)CH_2CH(CH_3)OH$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-NR_x(C_{1-3}烷基)、-NR_x(C_{3-4}氟烷基)、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-$N(CH_3)(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$、-$N(CH_3)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$、-$NR_x(C(O)CH_2N(CH_3)_2)$、-$N(CH_2CH_2CH_2CF_3)_2$、-$NR_x$(氧杂环丁烷基)、-$N(CH_3)$(甲基氧杂环丁烷基)、-$N(CH_3)$(四氢吡喃基)、-NH(乙氧基环丁基)、氧杂环丁烷基、或异丙基哌啶基；

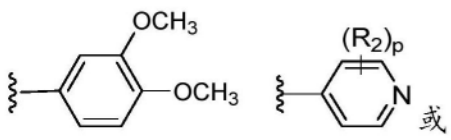
[0179] R_5是氢、-CH_3、或-CH_2CF_3；

[0180] 每个R_x独立地是H或-CH_3；

[0181] 每个R_y独立地是H或C_{1-6}烷基；并且

[0182] p是1或2。

[0183] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物或其N-氧化物或盐，其中G是：

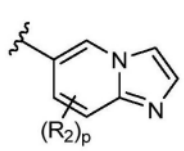
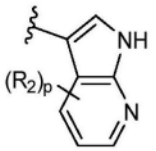
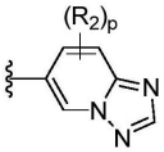
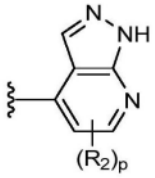
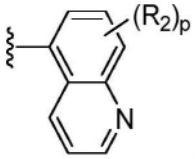
[0184] 

。

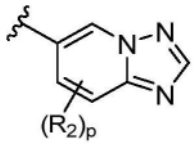
此实施方案包括这样的化合物，其中每个R_2独立地是F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-2}氨基烷基、-$(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{3-6}环烷基、-NR_xR_x、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{0-2}S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(苯基)、苯基、嘧啶基、或三唑基；R_{2a}是C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、

C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、C_{3-6}环烷基、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(苯基)、四氢呋喃基、或苯基;每个R_{2b}独立地是H、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、-$(CH_2)_{0-2}O$(C_{1-2}烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{1-3}$(环丙基)、-$C(O)O$(C_{1-2}烷基)、或-$C(O)NR_x$(C_{1-3}烷基);并且p是1或2。此实施方案还包括这样的化合物,其中每个R_2独立地是-CN、-CH_3、或-OCH_3。

[0185] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物或其N-氧化物或盐,其中G是:

[0186]     或  此实施方案包括这样的化合物,其中每个R_2独立地是F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-2}氨基烷基、-$(CH_2)_{0-2}O$(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}环烷基、-NR_xR_x、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{0-2}S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(苯基)、苯基、嘧啶基、或三唑基;并且p是1或2。此实施方案还包括这样的化合物,其中每个R_2独立地是-CN、-CH_3、或-OCH_3。

[0187] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物或其N-氧化物或盐,其中G是:

 此实施方案包括这样的化合物,其中每个R_2独立地是F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-2}氨基烷基、-$(CH_2)_{0-2}O$(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}环烷基、-NR_xR_x、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{0-2}S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(苯基)、苯基、嘧啶基、或三唑基;并且p是1或2。此实施方案还包括这样的化合物,其中每个R_2独立地是-CN、-CH_3、或-OCH_3。

[0188] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物或其N-氧化物或盐,其中R_1是氢、F、Cl、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、-OCH_3、或-$S(O)_2$(C_{1-2}烷基)。此实施方案包括这样的化合物,其中R_1是氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-CH_2CF_3、-OCH_3、或-$S(O)_2$(C_{1-2}烷基)。此实施方案还包括这样的化合物,其中R_1是氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、或-CH_2CF_3。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中R_1是-$CH(CH_3)_2$。

[0189] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中每个R_2独立地是卤基、-CN、-OH、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、-$O(CH_2)_{1-2}OH$、-$(CH_2)_{0-4}O$(C_{1-4}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}OC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$、-$C(O)O$(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$、-$C(O)NR_x$(C_{1-5}羟烷基)、-$C(O)NR_x$(C_{2-6}烷氧基烷基)、-$C(O)NR_x$(C_{3-6}环烷基)、-NR_yR_y、-NR_y(C_{1-3}氟烷基)、-NR_y(C_{1-4}羟烷基)、-NR_xCH_2(苯基)、-$NR_xS(O)_2$(C_{3-6}环烷基)、-$NR_xC(O)$(C_{1-3}烷基)、-NR_xCH_2(C_{3-6}环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{0-1}$(C_{3-6}环烷基)、-$(CH_2)_{0-1}$(苯基)、吗啉基、二氧代硫代吗啉基、咪唑基、嘧啶

基、或三唑基。此实施方案包括这样的化合物，其中每个R_2独立地是F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-2}氨基烷基、$-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{3-6}环烷基、$-NR_xR_x$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(苯基)、苯基、嘧啶基、或三唑基。此实施方案还包括这样的化合物，其中每个R_2独立地是-CN、$-CH_3$、或$-OCH_3$。

[0190] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中R_1是氢、F、Cl、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、$-OCH_3$、或$-S(O)_2(C_{1-2}$烷基)；并且每个R_2独立地是F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-2}氨基烷基、$-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{3-6}环烷基、$-NR_xR_x$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(苯基)、苯基、嘧啶基、或三唑基。此实施方案还包括这样的化合物，其中R_1是氢、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、或$-CH_2CF_3$；并且每个R_2独立地是-CN、$-CH_3$、或$-OCH_3$。此外，此实施方案包括这样的化合物，其中R_1是$-CH(CH_3)_2$；并且每个R_2独立地是-CN、$-CH_3$、或$-OCH_3$。

[0191] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中R_5是氢、C_{1-3}烷基、或C_{1-2}氟烷基。此实施方案包括这样的化合物，其中R_5是氢、C_{1-2}烷基、或C_{1-2}氟烷基。此实施方案还包括这样的化合物，其中R_5是氢、$-CH_3$、或$-CH_2CF_3$。此外，此实施方案包括这样的化合物，其中R_5是氢。

[0192] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中A是$-CR_xR_xNR_xR_x$、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x(C_{1-3}$氰基烷基)、$-C(O)NR_y(C_{1-2}$氰基烷基)、或$-C(O)NR_x((CH_2)_{1-3}NR_xR_x)$。此实施方案包括这样的化合物，其中A是$-CH_2NR_xR_x$、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x(C_{1-2}$氰基烷基)、$-C(O)N(CH_2CH_3)(C_{1-2}$氰基烷基)、或$-C(O)NR_x(CH_2CH_2CH_2NR_xR_x)$。此实施方案包括这样的化合物，其中A是$-CH_2N(CH_3)R_x$、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CN)$、$-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CN)$、或$-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2)$。

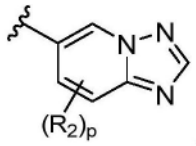
[0193] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中A是$-C(O)A_1$、$-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-3}A_1$、$-CR_xR_xNR_xA_1$、或$-C(O)C(O)NR_xA_1$。此实施方案包括这样的化合物，其中A是$-C(O)A_1$、$-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、$-CH_2NR_xA_1$、或$-C(O)C(O)NR_xA_1$。此实施方案还包括这样的化合物，其中A是$-C(O)A_1$、$-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、$-CH_2NHA_1$、或$-C(O)C(O)NHA_1$。

[0194] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中A是$-C(O)A_1$、$-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、$-CH_2NHA_1$、或$-C(O)C(O)NHA_1$；并且$A_1$是氮杂环丁烷基、$C_{5-6}$环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧化硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、二氮杂环庚烷基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯基，各自被0至1个R_{3a}取代。此实施方案包括这样的化合物，其中A_1是氮杂环丁烷基、环已基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、吡啶基、二氮杂环庚烷基、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯基，各自被0至1个R_{3a}取代。此实施方案还包括这样的化合物，其中R_{3a}是$-OH$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_3$、$-CH_2C(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CN$，$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2C(O)NH(CH_3)$、$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$、$-NR_yR_y$、$-N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、$-NH(CH_2CH_2CH_2CF_3)$、$-NHCH(CH_3)(CH_2OCH_3)$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-CH_2$(环丙基)、$-CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、$-CH_2$(四氢呋喃基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CH_2$(二甲基异噁唑基)、$-CH_2$(甲基三唑基)、$-CH_2$(甲氧基嘧啶

基)、-NH(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、-NH(二甲基四氢吡喃基)、-N(环丙基)$_2$、-NHCH$_2$(环戊基)、-NHCH$_2$(二甲基异噁唑基)、-NHCH$_2$(甲基氧杂环丁烷基)、-NHCH$_2$(吡啶基)、-NHCH$_2$(嘧啶基)、-NHCH$_2$(甲基嘧啶基)、-NHCH$_2$(甲氧基嘧啶基)、-NHCH$_2$(四氢呋喃基)、-NHCH$_2$(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、异丙基哌啶基、四氢吡喃基、二甲基四氢吡喃基、或吡啶基。

[0195] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R_{3b}取代的C_{4-6}环烷基。此实施方案包括这样的化合物,其中A是被0至1个R_{3b}取代的C_{5-6}环烷基。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是被0至1个R_{3b}取代的环己基。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中A是被R_{3b}取代的环己基。

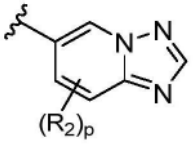
[0196] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被R_{3b}取代的环己基;并且R_{3b}是-NR_xR_y、-NR_x(CH_2CHF_2)、-NR_x($CH_2CH_2NR_xR_x$)、-$NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、-$NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、-NR_x(异丙基哌啶基)、-$NR_xC(O)$(氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(异丙基氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(乙基氮杂环丁烷基)、-$NR_xC(O)$(甲基氮杂环丁烷基)、-NR_x(CH_2(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基。此实施方案包括这样的化合物,其中R_{3b}是-NH(CH_3)、-NH(CH_2CHF_2)、-N(CH_3)(CH_2CH_3)、-NH($CH_2CH_2N(CH_3)_2$)、-N(CH_3)$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-NH(异丙基哌啶基)、-N(CH_3)C(O)(氮杂环丁烷基)、-N(CH_3)C(O)(异丙基氮杂环丁烷基)、-N(CH_3)C(O)(乙基氮杂环丁烷基)、-N(CH_3)C(O)(甲基氮杂环丁烷基)、-NH(CH_2(甲基氧杂环丁烷基)、吗啉基、甲基哌嗪基、或二甲基氨基哌啶基。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:



。

[0197] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是吡咯烷基或哌啶基,各自被0至1个R_{3c}取代。此实施方案包括这样的化合物,其中A是被0至1个R_{3c}取代的哌啶基。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是被0至1个R_{3c}取代的吡咯烷基。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中A是被R_{3c}取代的哌啶基。

[0198] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R_{3c}取代的哌啶基;并且R_{3c}是C_{1-4}烷基、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、或-$C(O)CH_2CH_2NR_xR_y$。此实施方案包括这样的化合物,其中R_{3c}是C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)N(CH_3)R_x$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、或-$C(O)CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:

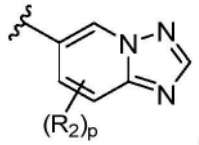


。

[0199] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基。此实施方案包括这样的化合物,其中A是被R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是被R_{3d}取代的苯基。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中A是被R_{3d}和R_{3e}取代的苯基。

[0200] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;R_{3d}是:(a)-$CR_xR_xNR_xR_y$、-CHR_xNR_x(C_{1-2}氟烷基)、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷

基)、-$CHR_xNR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CHR_xNR_yR_y$、-$CHR_xNR_xC(O)CH_2NR_x$($C_{3-4}$氟烷基)、-$NR_xR_y$、-$C(O)NR_xR_x$、-$CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xCH_2Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_xQ_1$、或-$CH(CH_3)N$(氧杂环丁烷基)($C(O)CH_2N(C_{1-3}$烷基$)_2$);(b)氮杂环丁烷基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}羟烷基、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-NR_xR_y、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;(c)C_{3-6}环烷基,每个被-NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(氧杂环丁烷基)、-$NR_x(CH_2CH_2OCH)$、-$NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、-$NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、或-NR_xCH_2(乙基氧杂环丁烷基)取代;(d)吗啉基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、氧杂环丁烷基、甲基氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;Q_1是氮杂环丁烷基、C_{3-4}环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三唑基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至2个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-2}羟烷基、以及氧杂环丁烷基;并且R_{3e}是F或-CH_3。此实施方案包括这样的化合物,其中R_{3d}是:(a)-$CR_xR_xNR_xR_x$、-$CR_xR_xNR_x$(C_{2-5}烷基)、-$CH(CH_3)N(CH_3)(CH_2CF_3)$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH(CH_3)N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)NR_xC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CHR_xNR_xR_y$、-$CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2NR_x$($C_{3-4}$氟烷基)、-$NR_xR_x$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-$C(O)NH_2$、-$CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xCH_2Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)Q_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xQ_1$、-$CR_xR_xNR_xC(O)CR_xR_xNR_xQ_1$、或-$CH(CH_3)N$(氧杂环丁烷基)($C(O)CH_2N(C_{1-2}$烷基$)_2$);(b)氮杂环丁烷基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-3}烷基、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCH(CH_3)_2$、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;(c)环丙基或环己基,各自被-NR_xR_x、-NR_x(C_{2-4}烷基)、-NH(氧杂环丁烷基)、-$N(CH_3)CH_2CH_2OCH$、-$N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、或-$N(CH_3)CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)取代;或(d)吗啉基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-5}烷基、-CH_2CF_3、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2C(O)CR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、氧杂环丁烷基、甲基氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;Q_1是氮杂环丁烷基、环丙基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、三唑基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、或吡咯烷基,各自被0至2个独立地选自以下的取代基取代:F、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、以及氧杂环丁烷基;并且R_{3e}是F。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:

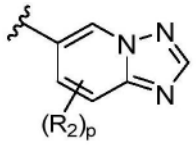


。

[0201] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基。此实施方案包括这样的化合物,其中A是被R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是被R_{3f}取代的吡啶基。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中A是被R_{3f}和R_{3g}取代的吡啶基。

[0202] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;R_{3f}是:(a)-OH、-NR_xR_y)、-$NR_x(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-$CHR_xNR_xR_y$、或-$CHR_xNR_xC(O)CH_2NR_xR_x$;(b)环己基,其被-NR_xR_x、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-NR_x(环丁基)、-NR_x(甲基氧杂环丁烷基)、-NR_xCH_2(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌嗪酮基、哌啶基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;(c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-

$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、C_{3-5}环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;(d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或(e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-5}环烷基)、-CH_2(氧杂环丁烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(甲基三唑基)、C_{3-5}环烷基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;并且R_{3g}是F、Cl、C_{1-2}烷基、或-CF_3。此实施方案包括这样的化合物,其中R_{3f}是:(a)-OH、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-$NHCH_2C(CH_3)_2OCH_3$、-$CH_2NH(CH_3)$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2NH(CH(CH_3)_2)$、-$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、或-$CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$;(b)环己基,其被-$NH_2$、-$N(CH_3)_2$、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-NH(环丁基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-$NHCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;(c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;(d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)NH(CH_3)$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或(e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(甲基三唑基)、环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;并且R_{3g}是F、-CH_3、或-CF_3。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:

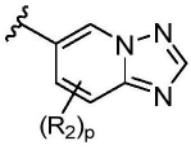


。

[0203] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是吡嗪基、嘧啶基、或哒嗪基,各自被0至1个R_{3f}取代。此实施方案包括这样的化合物,其中A是吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是吡嗪基或嘧啶基,各自被R_{3f}取代。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中A是被0至1个R_{3f}取代的嘧啶基。

[0204] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是吡嗪基、嘧啶基、或哒嗪基,各自被0至1个R_{3f}取代;R_{3f}是:(a)-OH、-NR_xR_y)、-$NR_x(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-$CHR_xNR_xR_y$、或-$CHR_xNR_xC(O)CH_2NR_xR_x$;(b)环己基,其被-NR_xR_x、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-NR_x(环丁基)、-NR_x(甲基氧杂环丁烷基)、-NR_xCH_2(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌嗪酮基、哌啶基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;(c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、C_{3-5}环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;(d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取

代:C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或(e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-5}环烷基)、-CH_2(氧杂环丁烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(甲基三唑基)、C_{3-5}环烷基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基。此实施方案包括这样的化合物,其中R_{3f}是:(a)-OH、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-$NHCH_2C(CH_3)_2OCH_3$、-$CH_2NH(CH_3)$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2NH(CH(CH_3)_2)$、-$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、或-$CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$;(b)环己基,其被-$NH_2$、-$N(CH_3)_2$、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-NH(环丁基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-$NHCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、吗啉基、甲氧基氮杂环丁烷基、哌嗪酮基、二氟哌啶基、甲氧基哌啶基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、或氧杂氮杂螺[3.5]壬基取代;(c)二氮杂螺[3.3]庚基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;(d)哌嗪基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)NH(CH_3)$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(四氢吡喃基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、以及二氧代硫代四氢吡喃基;或(e)哌啶基,其被0至1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-CH_2(甲基三唑基)、环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:

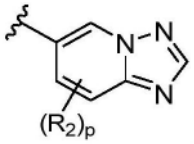


。

[0205] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是噻唑基、异噻唑基、或噻二唑基,各自被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代。此实施方案包括这样的化合物,其中A是噻唑基或噻二唑基,各自被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基。此外,此实施方案包括这样的化合物,其中A是被R_{3h}取代的噻唑基。

[0206] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基;R_{3h}是:(a)-$CHR_xNR_xR_y$、-$CHR_xNR_xCH_2C(O)NR_xR_x$、-$CHR_xNR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、或-CHR_xNR_x(四氢吡喃基);(b)环己基,其被-NR_xR_y、-NR_x(C_{1-2}氟烷基)、-$NR_x(CH_2CR_xR_xOCH_3)$、-$NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、-NR_x(C_{3-5}环烷基)、-NR_x(氧杂环丁烷基)、-NR_x(甲基氧杂环丁烷基)、-NR_x(四氢吡喃基)、-NR_xCH_2(甲基磺酰基环丙基)、-NR_xCH_2(甲基氧杂环丁烷基)、甲氧基氮杂环丁烷基、(三氟甲基)羟基氮杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪酮基、甲基磺酰基哌嗪基、氧氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、或二氧代硫杂氮杂螺[3.3]庚基取代;(c)哌嗪基,其被0至2个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$NR_xC(O)CH_2NR_xR_x$、-$NR_xC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$CH_2$

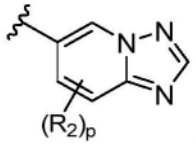
(C_{3-5}环烷基)、-CH_2(四氢呋喃基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-C(O)CH_2(吗啉基)、C_{3-5}环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及四氢吡喃基;或(d)哌啶基,其被0或1个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、-$(CH_2)_{1-2}$O(C_{1-4}烷基)、-$CH_2CH_2S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$CH_2C(O)NR_xR_y$、-$C(O)CH_2NR_xR_x$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$C(O)CH_2NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-$NR_xR_y$、-$NR_x(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-$CH_2$($C_{3-6}$环烷基)、-$CH_2$(甲基磺酰基环丙基)、-$CH_2$(氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(四氢呋喃基)、-$CH_2$(四氢吡喃基)、-$CH_2$(甲基三唑基)、-$CH_2C(O)$(氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)$(吗啉基)、-$CH_2C(O)$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-C(O)$CH_2$(甲氧基氮杂环丁烷基)、-C(O)$CH_2$(吗啉基)、-C(O)$CH_2$(氧杂氮杂螺[3.5]壬基)、-C(O)$CH_2$(哌啶酮基)、-N($CH_2$(环丙基))$_2$、-N($CH_2$(四氢吡喃基))$_2$、-$NR_x$(甲基氧杂环丁烷基)、-$NR_x$(四氢吡喃基)、-$NR_xC(O)CH_2$(吗啉基)、-$NR_xCH_2$(环丙基)、$C_{3-5}$环烷基、乙氧基环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧代四氢硫代苯基、以及(氧杂环丁烷基氨基)哌啶基;并且R_{3i}是F、C_{1-2}烷基、或-CF_3。此实施方案包括这样的化合物,其中R_{3h}是:(a)-$CH(CH_3)N(CH_3)R_x$、-$CH(CH_3)N(CH_3)$(C_{2-3}烷基)、-$CH(CH_3)N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、或-$CH(CH_3)N(CH_3)$(四氢吡喃基);(b)环己基,其被-$N(CH_3)R_x$、-$N(CH_3)(CH(CH_3)_3)$、-$N(CH_3)(CH_2CH_2CF_3)$、-$NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$、-$NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-$N(CH_3)C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-NH(环丁基)、-$NR_x$(氧杂环丁烷基)、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、-$NHCH_2$(甲基磺酰基环丙基)、-$NHCH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、甲氧基氮杂环丁烷基、(三氟甲基)羟基氮杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、哌嗪酮基、甲基磺酰基哌嗪基、氧氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、或二氧代硫杂氮杂螺[3.3]庚基取代;(c)哌嗪基,其被0至2个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-5}烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH_2C(O)N(CH_3)R_x$、-$NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2(C_{3-4}环烷基)、-CH_2(四氢吡喃基)、-C(O)CH_2(吗啉基)、环丁基、氧杂环丁烷基、以及四氢吡喃基;或(d)哌啶基,其被0或1个-CH_3以及0或1个选自以下的取代基取代:C_{1-6}烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OC(CH_3)_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$CH_2C(O)N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$、-$C(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-$C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、-$NH_2$、-$NH(CH_2CH_2CH_3)$、-$NH(CH(CH_3)_2)$、-$NHCH_2CH(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NH(CH_2C(CH_3)_2OCH_3)$、-$CH_2$($C_{3-6}$环烷基)、-$CH_2$(甲基磺酰基环丙基)、-$CH_2$(氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(甲基氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(乙基氧杂环丁烷基)、-$CH_2$(四氢呋喃基)、-$CH_2$(四氢吡喃基)、-$CH_2$(甲基三唑基)、-$CH_2C(O)$(氧杂环丁烷基)、-$CH_2C(O)$(吗啉基)、-$CH_2C(O)$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-C(O)$CH_2$(甲氧基氮杂环丁烷基)、-C(O)$CH_2$(吗啉基)、-C(O)$CH_2$(氧杂氮杂螺[3.5]壬基)、-C(O)$CH_2$(哌啶酮基)、-N($CH_2$(环丙基))$_2$、-N($CH_2$(四氢吡喃基))$_2$、-NH(甲基氧杂环丁烷基)、-NH(四氢吡喃基)、-NHC(O)CH_2(吗啉基)、-$NHCH_2$(环丙基)、环丁基、乙氧基环丁基、乙氧基环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧代四氢硫代苯基、以及(氧杂环丁烷基氨基)哌啶基;并且R_{3i}是-CH_3或-CF_3。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:



。

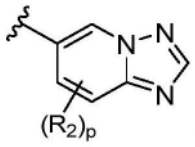
[0207] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是二氮杂二环[2.2.1]庚基,二氮杂螺[3.3]庚基、或二氧化硫杂氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代。此实施方案包括这样的化合物,其中A是二氮杂二环[2.2.1]庚基或二氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代。

[0208] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是二氮杂二环[2.2.1]庚基或二氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代;并且R_{3j}是C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-2}OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2(C_{1-2}$烷基)、$-C(O)CH_2NR_xR_x$、$-CH_2(C_{3-5}$环烷基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CHR_x$(环丙基)、C_{3-4}环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或异丙基哌啶基。此实施方案包括这样的化合物,其中R_{3j}是C_{1-6}烷基、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2(C_{3-4}$环烷基)、$-CH_2$(四氢吡喃基)、$-CH(CH_3)$(环丙基)、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、或异丙基哌啶基。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:



。

[0209] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被0至1个R_{3k}取代。此实施方案包括这样的化合物,其中A是苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被R_{3k}取代。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基。此实施方案还包括这样的化合物,其中G是:



。

[0210] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是:(i)$-CH_2N(CH_3)R_x$、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CN)$、$-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CN)$、或$-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2)$;或(ii)$-C(O)A_1$、$-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、$-CH_2NHA_1$、或$-C(O)C(O)NHA_1$。此实施方案包括这样的化合物,其中A是(i)$-CH_2N(CH_3)R_x$或$-C(O)NR_xR_x$;或(ii)$-C(O)A_1$、$-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}A_1$、或$-CH_2NHA_1$。

[0211] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是:(i)被0至1个R_{3b}取代的环己基;(ii)被0至1个R_{3c}取代的哌啶基;(iii)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;(iv)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;(v)吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代;(vi)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基;(vii)二氮杂二环[2.2.1]庚基或二氮杂螺[3.3]庚基,各自被0至1个R_{3j}取代;或(viii)苯并[d]噻唑基、二氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢苯并[d]噻唑基、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氢异喹啉酮基、四氢异喹啉基、四氢萘基、四氢

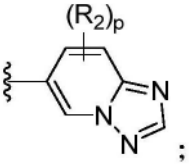
吡唑并[1,5-a]吡嗪基、四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、四氢噻唑并[4,5-c]吡啶基、或四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基,各自被0至1个R_{3k}取代。

[0212] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是:(i)被0至1个R_{3b}取代的环己基;(ii)被0至1个R_{3c}取代的哌啶基;(iii)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;(iv)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;(v)吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代;或(vi)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基。

[0213] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是:(i)被0至1个R_{3c}取代的哌啶基;(ii)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;(iii)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;或(iv)吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代;或(vi)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基。

[0214] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中A是:(i)被0至1个R_{3d}和0至1个R_{3e}取代的苯基;(ii)被0至1个R_{3f}和0至1个R_{3g}取代的吡啶基;或(iii)吡嗪基或嘧啶基,各自被0至1个R_{3f}取代;或(vi)被R_{3h}和0至1个R_{3i}取代的噻唑基。

[0215] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物或其N-氧化物或盐,其中:

[0216] G是:;

[0217] R_1是-$CH(CH_3)_2$;

[0218] 每个R_2独立地是-CH_3或-OCH_3;并且

[0219] p是1或2。

[0220] 一个实施方案提供了一种式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是下文公开的实施例之一中的化合物。

[0221] 本发明可以在不脱离其精神或本质属性的情况下以其他特定形式实施。本发明涵盖本文提到的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应理解,可以采用本发明的任何和所有实施方案结合任何其他一个或多个实施方案来描述另外的实施方案。还应理解,这些实施方案中的每个单独要素意在与来自任何实施方案中的任何和所有其他要素组合来描述另外的实施方案。

[0222] 定义

[0223] 在阅读下面详细描述时,本领域普通技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应当理解,为了清楚起见,在分开的实施方案的上下文中前后描述的本发明的某些特征也可以组合以形成单个实施方案。相反,出于简洁的原因,在单个实施方案的上下文中所述的本发明的各种特征也可以组合以形成其子组合。本文中标识为示例性或优选的实施方案旨在是说明性的而非限制性的。

[0224] 除非本文另有明确说明,否则以单数形式做出的提及还可包括复数形式。例如,“一个/一种(a)”和“一个/一种(an)”可以指代一个/一种或者一个/一种或多个/多种。

[0225] 如本文所用,短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,一种式(I)的化合物包括一种式(I)的化合物和两种或更多种式(I)的化合物。

[0226] 除非另有说明,否则具有未满足的化合价的任何杂原子被假定为具有足以满足这

些化合价的氢原子。

[0227] 本文阐述的定义优先于通过引用并入本文的任何专利、专利申请和/或专利申请出版物中阐述的定义。

[0228] 下文列出了用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于在整个说明书中单独使用或者作为较大基团的一部分使用时的术语(除非它们在特定情况下另有限制)。

[0229] 在整个说明书中,本领域技术人员可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0230] 根据本领域使用的惯例,在本文的结构式中使用

[0231] 

[0232] 来描绘作为部分或取代基与核或骨架结构附接的点的键。

[0233] 如本文所用,术语“卤基(halo)”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0234] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0235] 术语“氨基”是指基团-NH_2。

[0236] 术语“氧代基”是指基团=O。

[0237] 如本文所用,术语“烷基”是指含有例如从1至12个碳原子、从1至6个碳原子和从1至4个碳原子的支链和直链饱和脂族烃基团二者。烷基的例子包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、仲丁基、以及叔丁基)、以及戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、以及4-甲基戊基。当数字出现在符号“C”之后的下标中时,所述下标更具体地定义了特定基团可能含有的碳原子的数目。例如,“C_{1-6}烷基”表示具有一至六个碳原子的直链和支链烷基。

[0238] 如本文所用的术语“氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和脂族烃基两者。例如,“C_{1-4}氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的C_1、C_2、C_3、以及C_4烷基。氟烷基的代表性例子包括但不限于-CF_3和-CH_2CF_3。

[0239] 术语“氰基烷基”包括被一个或多个氰基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“氰基烷基”包括-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、以及C_{1-4}氰基烷基。

[0240] 术语“氨基烷基”包括被一个或多个胺基团取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“氨基烷基”包括-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$、以及C_{1-4}氨基烷基。

[0241] 术语“羟烷基”包括被一个或多个羟基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“羟烷基”包括-CH_2OH、-CH_2CH_2OH和C_{1-4}羟烷基。

[0242] 术语“羟基-氟烷基”包括被一个或多个羟基和一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“羟基-氟烷基”包括-$CHFCH_2OH$、-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、以及C_{1-4}羟基-氟烷基。

[0243] 如本文所用,术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子上除去一个氢原子而由非芳族单环或多环烃分子衍生的基团。环烷基的代表性例子包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字出现在符号“C”之后的下标中时,下标更具体地定义了特定环烷基可能包含的碳原子的数目。例如,“C_3-C_6环烷基”表示具有3至6个碳原子的环烷基。

[0244] 如本文所用,术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分附接的烷基,例如甲氧基(-OCH_3)。例如,“C_{1-3}烷氧基”表示具有1至3个碳原子的烷氧基。

[0245] 如本文所用,术语“烷氧基烷基”是指经由其氧原子与烷基附接的烷氧基,所述烷基与母体分子部分附接,例如甲氧基甲基(-CH_2OCH_3)。例如,“C_{2-4}烷氧基烷基”表示具有2至4个碳原子的烷氧基烷基,诸如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2OCH_2CH_3$和-$CH_2CH_2OCH_2CH_3$。

[0246] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类或动物的组织接触,而不产生过多毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0247] 式(I)的化合物可以作为无定形固体或结晶固体来提供。可以使用冻干来提供作为无定形固体的式(I)的化合物。

[0248] 还应当理解,式(I)的化合物的溶剂化物(例如,水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)的化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机的还是无机的)的物理缔合物。这种物理缔合物包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离溶剂化物二者。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂化物、以及乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化作用的方法是本领域已知的。

[0249] 各种形式的前药是本领域熟知的并且描述于:

[0250] a)The Practice of Medicinal Chemistry,Camille G.Wermuth等人,Ch 31,(Academic Press,1996);

[0251] b)Design of Prodrugs,由H.Bundgaard编辑(Elsevier,1985);

[0252] c)A Textbook of Drug Design and Development,P.Krogsgaard-Larson和H.Bundgaard编辑第5章,第113-191页(Harwood Academic Publishers,1991);以及

[0253] d)Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism,Bernard Testa和Joachim M.Mayer,(Wiley-VCH,2003)。

[0254] 此外,可以在式(I)的化合物制备之后将其分离并且纯化以获得含有按重量计等于或大于99%的量的式(I)的化合物(“基本上纯的”)的组合物,然后如本文所述使用或配制所述组合物。此类“基本上纯的”式(I)的化合物在本文中也被考虑作为是本发明的一部分。

[0255] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在指示化合物足够稳健以经受住从反应混合物中分离至有用程度的纯度并且配制成有效的治疗剂。本发明旨在包括稳定的化合物。

[0256] “治疗有效量”旨在包括单独的本发明化合物的量、或所要求保护的多种化合物的组合的量、或与其他活性成分组合的本发明化合物的量,这些活性成分有效充当TLR7/8/9的抑制剂或有效治疗或预防自身免疫性和/或炎性疾病状态,诸如SLE、IBD、多发性硬化症(MS)、干燥综合征(Sjögren's syndrome)以及类风湿性关节炎。

[0257] 如本文所用,“治疗(treating或treatment)”涵盖哺乳动物(特别是人)的疾病状态的治疗,并且包括:(a)防止所述疾病状态在哺乳动物中发生,特别是当这种哺乳动物易患所述疾病状态,但尚未被诊断为患有所述疾病状态时;(b)抑制所述疾病状态,即阻止其发展;和/或(c)缓解所述疾病状态,即引起所述疾病状态的消退。

[0258] 本发明的化合物旨在包括在本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通过一般举例而非限制的方式,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通

过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。例如,甲基(-CH_3)还包括氘代甲基,诸如-CD_3。

[0259] 效用

[0260] 人类免疫系统已经进化为保卫身体免受可能导致感染、疾病或死亡的微生物、病毒和寄生生物的侵害。复杂的调节机制确保免疫系统的各种细胞组分靶向外来物质或生物体,同时不对个体造成永久性或显著损害。虽然此时尚未充分了解起始事件,但是在自身免疫疾病中,免疫系统将其炎症反应引导至受病害个体中的靶器官。不同的自身免疫性疾病的特征典型地为:受影响的主导或初始靶器官或组织;诸如类风湿性关节炎情况下的关节、桥本氏甲状腺炎情况下的甲状腺、多发性硬化症情况下的中枢神经系统、I型糖尿病情况下的胰腺、以及炎症性肠病情况下的肠。

[0261] 本发明的化合物抑制经由Toll样受体7或8或9(TLR7、TLR8、TLR9)或其组合的信号传导。因此,式(I)的化合物具有治疗与经由TLR7、TLR8或TLR9中的一种或多种的信号传导的抑制相关的病症的效用。此类病症包括TLR7、TLR8、或TLR9受体相关的疾病,其中细胞因子水平因细胞内信号传导而被调节。

[0262] 如本文所用,术语“治疗(treating或treatment)”涵盖对哺乳动物、特别是人类中的疾病状态的治疗,并且包括:(a)预防或延迟哺乳动物中疾病状态的发生,特别是当此类哺乳动物易患所述疾病状态但尚未被诊断为患有所述疾病状态时;(b)抑制疾病状态,即,阻止其发展;和/或(c)实现症状或疾病状态的完全或部分减少和/或缓解、改善、减轻或治愈所述疾病或障碍和/或其症状。

[0263] 鉴于它们作为TLR7、TLR8或TLR9的选择性抑制剂的活性,式(I)的化合物可用于治疗TLR7、TLR8或TLR9家族受体相关疾病,但不限于炎性疾病,诸如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,诸如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、银屑病;自身炎性疾病,包括冷吡啉蛋白相关周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人发作性斯蒂尔氏病、全身发作性幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢性疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗塞;破坏性骨障碍,诸如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨障碍;增殖性障碍,诸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病;血管生成障碍,诸如血管生成障碍,包括实体瘤、眼部新生血管、以及婴儿血管瘤;传染性疾病,诸如败血症、败血性休克和志贺氏菌病;神经变性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病;肿瘤疾病和病毒性疾病,分别诸如转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤以及HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0264] 更具体地,可以用本发明化合物治疗的具体病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、过敏症、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化症、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、移植物抗宿主病、由内毒素诱导的炎症反应、结核、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、银屑病性关节炎、莱特尔综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺β细胞疾病;

以大量嗜中性白细胞浸润为特征的疾病;类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和其他关节炎性病症、脑型疟疾、慢性肺部炎性疾病、矽肺、肺结节病、骨吸收疾病、同种异体移植物排斥、由于感染所致的发热和肌痛、继发于感染的恶病质、瘢痕疙瘩形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、热病、流感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、败血性休克和志贺氏菌病;阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病;血管生成障碍,包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤;病毒性疾病,包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性病和疱疹;中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧、血管增生、心肌和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心肌肥大、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病症、以及寻常型天疱疮。此实施方案包括其中病症选自以下的治疗方法:狼疮,包括狼疮性肾炎和系统性红斑狼疮(SLE)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植物排斥、类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、以及寻常型天疱疮。还包括其中病症选自以下的治疗方法:缺血再灌注损伤,包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤。另一种治疗方法是其中病症是多发性骨髓瘤的方法。

[0265] 在一个实施方案中,式(I)的化合物可用于治疗癌症,包括瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia,WM)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤、以及原发性CNS淋巴瘤。

[0266] 另外,本发明的TLR7、TLR8或TLR9抑制剂会抑制诱导型促炎蛋白的表达,所述诱导型促炎蛋白诸如前列腺素内过氧化物合酶-2(PGHS-2)(也称为环氧合酶-2(COX-2))、IL-1、IL-6、IL-18、趋化因子。因此,另外的TLR7/8/9相关的病症包括水肿、镇痛、发热和疼痛(诸如神经肌肉疼痛、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛和关节炎疼痛)。本发明化合物还可用于治疗家畜病毒感染,诸如慢病毒感染,包括但不限于马传染性贫血病毒;或逆转录病毒感染,包括猫免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒和犬免疫缺陷病毒。

[0267] 因此,本发明提供了用于治疗此类病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或其盐。"治疗有效量"旨在包括当单独或组合施用时有效抑制自身免疫性疾病或慢性炎性疾病的本发明化合物的量。

[0268] 治疗TLR7、TLR8或TLR9相关病症的方法可以包括单独或彼此组合和/或与可用于治疗此类病症的其他合适治疗剂组合施用式(I)的化合物。因此,"治疗有效量"还旨在包括有效抑制TLR7、TLR8、或TLR9和/或治疗与TLR7、TLR8、或TLR9相关的疾病的所要求保护的化合物的组合的量。

[0269] 此类其他治疗剂的例子包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁、细胞因子抑制性消炎药(CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其他免疫抑制剂;核转位抑制剂,诸如脱氧精胍菌素(DSG);非类固醇消炎药(NSAID),诸如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布;类固醇,诸如泼尼松或地塞米松;抗病毒剂,诸如阿巴卡韦;抗增殖剂,诸如甲氨蝶呤、来氟米特、FK506(他克莫司,PROGRAF®);抗疟疾药,诸如羟氯喹;细胞毒性药物,诸如硫唑嘌呤和环磷酰胺;TNF-α抑制剂,诸如替尼达普、抗TNF抗体或可溶性TNF受体、以及雷帕霉素(西罗莫司或RAPAMUNE®)或其衍生物。

[0270] 以上其他治疗剂在与本发明的化合物组合使用时可以例如以医师案头参考

(Physicians' Desk Reference,PDR)中所指示或者如本领域普通技术人员以其他方式确定的那些量来使用。在本发明的方法中,一种或多种此类其他治疗剂可以在施用本发明的化合物之前、同时或之后施用。本发明还提供了能够治疗TLR7/8/9受体相关的病症的药物组合物,这些病症包括如上所描述的IL-1家族受体介导的疾病。

[0271] 本发明的组合物可以含有如上所描述的其他治疗剂,并且可以例如通过使用常规的固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所希望的施用方式的类型的药物添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)根据药物配制领域熟知的那些的技术来配制。

[0272] 因此,本发明还包括含有一种或多种式(I)的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0273] "药学上可接受的载体"是指本领域通常接受用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质。药学上可接受的载体根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些因素包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;待被施用含有药剂的组合物的受试者;组合物的预期施用途径;以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者,以及多种固体和半固体剂型。此类载体还可包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘合剂等的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体及其选择中涉及的因素的描述在多种可容易获得的来源(例如像Remington'sPharmaceutical Sciences,第17版(1985))中找到,将其通过引用以其整体并入本文。

[0274] 根据式(I)的化合物可以通过适合于待治疗病症的任何方式施用,这可以取决于对部位特异性治疗的需要或待递送的式(I)的化合物的量。

[0275] 本发明中还包括一类药物组合物,其包含式(I)的化合物和一种或多种无毒的药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或辅助剂(在本文中统称为"载体"材料),以及(如果希望)其他活性成分。式(I)的化合物可以通过任何合适的途径、优选以适于此类途径的药物组合物的形式,并且以对于预期治疗有效的剂量施用。本发明的化合物和组合物可以例如以含有常规药学上可接受的载体、辅助剂和媒介物的剂量单位配制品经口服、粘膜、或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内、以及胸骨内)施用。例如,药物载体可以含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。所述混合物可以含有另外的组分,诸如润滑剂(例如,硬脂酸镁)和崩解剂(诸如交聚维酮)。载体混合物可以被填充到明胶胶囊中或压缩成片剂。例如,药物组合物可以作为口服剂型或输注液施用。

[0276] 对于口服施用,药物组合物可以是例如片剂、胶囊、液体胶囊、混悬剂或液体的形式。优选地以含有特定量活性成分的剂量单位的形式制备药物组合物。例如,药物组合物可以以片剂或胶囊提供,所述片剂或胶囊包含在从约0.1至1000mg、优选从约0.25至250mg、更优选从约0.5至100mg范围内的量的活性成分。根据患者的状况和其他因素,对于人或其他哺乳动物的合适的日剂量可能有很大差异,但是可以使用常规方法确定。

[0277] 本文中考虑的任何药物组合物可以例如经由任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性的口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性混悬剂、可分散散剂或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊、液体胶囊、糖浆和酏剂。旨在用于口服施用的药物组合物可以根据本领域已知的用于制造旨在用于口服施用的药物组合物的任何方法制备。为了提供药学上可口的制剂,根据本发明的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着

色剂、缓和剂、抗氧化剂、以及防腐剂的试剂。

[0278] 片剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。示例性的赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,例如像碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如像微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,例如像淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;以及润滑剂,例如像硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉。另外,片剂可以是未包衣的,或通过已知技术包衣,以掩盖尝起来令人不快的药物的不良味道,或延迟胃肠道中活性成分的崩解和吸收,从而维持活性成分的作用持续更长时间。示例性的水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性的延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0279] 硬明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种惰性固体稀释剂(例如像碳酸钙;磷酸钙;以及高岭土)混合来制备。

[0280] 软明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种水溶性载体(例如像聚乙二醇)和至少一种油介质(例如像花生油、液体石蜡和橄榄油)混合来制备。

[0281] 水性混悬剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造水性混悬剂的赋形剂混合来制备。适于制备水性混悬剂的示例性赋形剂包括但不限于例如助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯基吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如天然磷脂例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物,例如十七乙烯-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;和环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂还可以含有至少一种防腐剂,例如像对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0282] 油性混悬剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物悬浮在植物油(例如像花生油;橄榄油;芝麻油;以及椰子油)或矿物油(例如,液体石蜡)中来制备。油性混悬剂还可以含有至少一种增稠剂,例如像蜂蜡、硬石蜡和十六醇。为了提供可口的油性混悬剂,可以将以上已经描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂添加到油性混悬剂中。油性混悬剂可以进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,例如像丁基化羟基茴香醚和α-生育酚。

[0283] 可分散散剂和颗粒剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种助悬剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和助悬剂已如上文所述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如,抗坏血酸。此外,可分散散剂和颗粒剂还可以含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0284] 可例如将至少一种式(I)的化合物的乳剂制备成水包油乳剂。包含式(I)的化合物的乳剂的油相可以以已知方式由已知成分构成。油相可以通过但不限于例如植物油(例如像橄榄油和花生油)、矿物油(例如像液体石蜡)及其混合物来提供。虽然该相可以仅包含乳化剂,但它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者与脂肪和油两者的混合物。合适的乳

化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如像脱水山梨糖醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如像聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起被包括,所述亲脂性乳化剂用作稳定剂。还优选的是包括油和脂肪二者。一种或多种乳化剂与或不与一种或多种稳定剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏配制品的油性分散相。乳剂还可以含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明配制品的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温60、司盘80、十六十八醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯、或本领域熟知的其他材料。

[0285] 例如,式(I)的化合物还可以经由任何药学上可接受且合适的可注射形式经静脉内、皮下和/或肌肉内递送。示例性的可注射形式包括但不限于例如无菌水溶液,其包含可接受的媒介物和溶剂,例如像水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液;无菌水包油微乳剂;以及水性或油性混悬剂。

[0286] 用于肠胃外施用的配制品可以呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或混悬剂的形式。这些溶液和混悬剂可以使用提及用于在供口服施用的配制品中使用的一种或多种载体或稀释剂或者通过使用其他合适的分散剂或润湿剂和助悬剂由无菌散剂或颗粒剂制备。可以将化合物溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠溶液、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。其他辅助剂和施用方式是制药领域中熟知且众所周知的。活性成分也可以通过注射作为与合适的载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即Captisol)、共溶剂增溶物(即丙二醇)或胶束增溶物(即吐温80)的组合物来施用。

[0287] 无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(如油酸)可用于制备注射剂。

[0288] 无菌可注射水包油微乳剂可以例如通过以下方式来制备:1)将至少一种式(I)的化合物溶解于油相(例如像大豆油和卵磷脂的混合物)中;2)将含式(I)的油相与水和甘油的混合物合并;以及3)加工该组合以形成微乳剂。

[0289] 可根据本领域已知的方法来制备无菌水性或油性混悬剂。例如,可以用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如像1,3-丁二醇)制备无菌水溶液或混悬剂;并且可以用无菌无毒可接受溶剂或悬浮介质(例如像无菌非挥发性油,例如合成的甘油单酯或甘油二酯;和脂肪酸,例如像油酸)制备无菌油性混悬剂。

[0290] 可用于本发明的药物组合物中的药学上可接受的载体、辅助剂和媒介物包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDDS)(诸如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯),用于药物剂型的表面活性剂(诸如吐温类),聚乙氧基化蓖麻油(诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF)),或其他类似的聚合物递送基质,血清蛋白(诸如人血清白蛋白),缓冲物质(诸如磷酸盐),甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐),胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚

丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。也可有利地使用环糊精(诸如α-、β-和γ-环糊精)或化学改性衍生物(诸如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基-环糊精)或其他可溶性衍生物以有助于递送具有在此所述式的化合物。

[0291] 可以根据常规药学方法加工本发明的药物活性化合物,以生产用于施用至患者(包括人类和其他哺乳动物)的医学药剂。药物组合物可以经受常规的制药操作(诸如灭菌)和/或可以含有常规辅助剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可以另外用肠溶衣制备。此类组合物还可以包含佐剂,诸如润湿剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0292] 所施用的化合物的量和用于用本发明的化合物和/或组合物治疗病状的剂量方案取决于多种因素,包括受试者的年龄、重量、性别、医学状况,疾病类型,疾病的严重程度,施用的途径和频率,以及所采用的具体化合物。因此,剂量方案可以广泛变化,但可以使用标准方法常规确定。约0.001至100mg/kg体重、优选在约0.0025与约50mg/kg体重之间、并且最优选在约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可能是适当的。日剂量可以以一至四剂/天施用。其他给药方案包括每周一剂和每两天一剂的循环。

[0293] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与适合于所指示的施用途径的一种或多种辅助剂组合。如果口服施用,可以将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,并且然后压片或胶囊化以方便施用。此类胶囊或片剂可含有控释配制品,其可以以活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体提供。

[0294] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物以及任选地选自任何药学上可接受的载体、辅助剂和媒介物的另外的试剂。本发明的替代组合物包含本文所描述的式(I)的化合物或其前药,以及药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物。

[0295] 本发明还涵盖制品。如本文所用,制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含:第一治疗剂,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式;和(c)包装插页,其说明所述药物组合物可以用于治疗炎性障碍和/或自身免疫性疾病(如先前所定义的)。在另一个实施方案中,所述包装插页说明所述药物组合物可以与用于治疗炎性障碍和/或自身免疫性疾病的第二治疗剂组合(如先前所定义)使用。所述制品还可以包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于第二容器内,并且组分(c)位于第二容器内或外。位于第一容器和第二容器内意指相应的容器将物品保持在其边界内。

[0296] 第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在包括瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、保持、储存或分布药物产品的任何其他容器。

[0297] 第二容器是用于保持第一容器和任选地包装插页的容器。第二容器的例子包括但不限于盒(例如,纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋(例如,纸或塑料袋)、小袋和包。包装插页可以通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接到第一容器的外侧,或者它可以静置在第二容器内侧而无需与第一容器附接的任何物理装置。可替代地,包装插页位于第二容器的外侧。当位于第二容器外侧时,优选的是,包装插页通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接。可替代地,它可以与第二容器外侧相邻或接触,而不是物理附接。

[0298] 包装插页是标签(label)、签条(tag)、标记(marker)等,其列举了与位于第一容器

内的药物组合物有关的信息。所列举的信息将通常由管理其中销售制品的地区的管理机构(例如,美国食品和药物管理局)来确定。在一个实施方案中,包装插页具体列举了已被批准药物组合物所针对的适应症。包装插页可以由人可阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。例如,包装插页是可印刷材料(例如,纸、塑料、纸板、箔、粘合剂背衬的纸或塑料等),其上已形成(例如,印刷或施加)所希望的信息。

[0299] 制备方法

[0300] 本发明的化合物可以通过有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。本发明的化合物可以使用下面所描述的方法,连同合成有机化学领域中已知的合成方法、或如本领域技术人员所理解的其变化来合成。优选的方法包括但不限于以下所描述的那些。将本文列举的所有参考文献通过引用以其整体并入本文。

[0301] 可以使用本部分中所描述的反应和技术来制备本发明的化合物。这些反应在适合于所用试剂和材料的溶剂中进行,并且适用于所进行的转化。此外,在以下描述的合成方法的描述中,应当理解,所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序,被选择为对于所述反应为标准的条件,本领域技术人员应该容易认识到这一点。有机合成领域的技术人员应理解,分子各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。对于与这些反应条件相容的取代基的此类限制将对于本领域技术人员而言是显而易见的,并且于是必须使用替代方法。这将有时需要做出判断来修改合成步骤的顺序或选择一种特定的工艺方案而不是另一种,以便获得所希望的本发明化合物。还将认识到,在此领域中的任何合成路线的规划中的另一个主要考虑因素是用于保护本发明中描述的化合物中存在的反应性官能团的保护基团的明智选择。为受过培训的从业者描述许多替代方案的权威解释是Greene和Wuts(Protective Groups In Organic Synthesis,第三版,Wiley and Sons,1999)。

[0302] 实施例

[0303] 式(I)的化合物和用于制备式(I)的化合物的中间体的制备可以使用以下实施例中示出的程序和有关程序来制备。这些实施例中使用的方法和条件,以及在这些实施例中制备的实际化合物并不意在限制,而意在证明如何可以制备式(I)的化合物。当不通过本文所描述的程序制备时,这些实施例中使用的起始材料和试剂通常是可商购的,或者报道于化学文献中,或者可以通过使用化学文献中描述的程序制备。

[0304] 缩写

[0305]	Ac	乙酰基
[0306]	AcOH	乙酸
[0307]	ACN	乙腈
[0308]	anhyd.	无水的
[0309]	aq.	水性的
[0310]	Bn	苄基
[0311]	Boc-酸酐	二碳酸二叔丁酯
[0312]	Bu	丁基
[0313]	Boc	叔丁氧基羰基
[0314]	CV	柱体积

[0315]	DCE	二氯乙烷
[0316]	DCM	二氯甲烷
[0317]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0318]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0319]	DMF	二甲基甲酰胺
[0320]	DMSO	二甲基亚砜
[0321]	EtOAc	乙酸乙酯
[0322]	Et	乙基
[0323]	EtOH	乙醇
[0324]	Et_3N	三乙胺
[0325]	H或H_2	氢气
[0326]	h、hr或hrs	小时
[0327]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
[0328]	hex	己烷
[0329]	i	异
[0330]	HCl	盐酸
[0331]	HPLC	高压液相色谱法
[0332]	IPA	异丙醇
[0333]	LC	液相色谱法
[0334]	LCMS	液相色谱-质谱法
[0335]	$LiAlH_4$	氢化铝锂
[0336]	M	摩尔
[0337]	mM	毫摩尔
[0338]	Me	甲基
[0339]	MeOH	甲醇
[0340]	MHz	兆赫
[0341]	min.	分钟
[0342]	mins	分钟
[0343]	M^{+1}	$(M+H)^+$
[0344]	MS	质谱
[0345]	n或N	正常
[0346]	NBS	n-溴琥珀酰亚胺
[0347]	NCS	n-氯琥珀酰亚胺
[0348]	NIS	n-碘琥珀酰亚胺
[0349]	nm	纳米
[0350]	nM	纳摩尔
[0351]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0352]	Pd/C	钯碳
[0353]	$PdCl_2$(dppf)	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0354] Pet ether 石油醚

[0355] Ph 苯基

[0356] Pr 丙基

[0357] PSI 磅/平方英寸

[0358] Ret Time 保留时间

[0359] sat. 饱和的

[0360] SFC 超临界流体色谱法

[0361] TEA 三乙胺

[0362] TFA 三氟乙酸

[0363] THF 四氢呋喃

[0364] XPhos预催化剂 氯(2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)

[0365] 分析型和制备型HPLC/LCMS条件

[0366] 方法A:柱:Acquity UPLC BEH C18,3.0x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95的乙腈:含5mM乙酸铵的水;流动相B:95:5的乙腈:含5mM乙酸铵的水;方法:%B:0 min-20%:1.1min-90%:1.7min-90%;流速:0.7mL/min。

[0367] 方法B:Kinetex XB-C18(75x3mm)2.6微米;溶剂A:在水中的10mM甲酸铵:乙腈(98:2);流动相B:在水中的10mM甲酸铵:乙腈(2:98);温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0368] 方法C:Waters XBridge BEH C18 XP(50x2.1mm)2.5μm;流动相A:5:95的乙腈:

[0369] 含有10mM NH_4OAc的水;流动相B:95:5的乙腈:含有10mM NH_4OAc的水;温度:

[0370] 50℃;梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min。

[0371] 方法D:Waters XBridge BEH C18 XP(50x2.1mm)2.5μm;流动相A:5:95的乙腈:

[0372] 含有0.1%TFA的水;流动相B:95:5的乙腈:含有0.1%TFA的水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min。

[0373] 方法E:Ascentis Express C18(50x2.1mm)2.7μm;流动相A:5:95的乙腈:含有10mM NH_4OAc的水;流动相B:95:5的乙腈:含有10mM NH_4OAc的水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min。

[0374] 方法F:AscentisExpress C18(50x2.1mm)2.7μm;流动相A:5:95的乙腈:含有0.1%TFA的水;流动相B:95:5的乙腈:含有0.1%TFA的水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min。

[0375] 方法G:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1x50mm),1.7微米;溶剂A=含有0.05%TFA的100%水;溶剂B=含有0.05%TFA的100%乙腈;梯度=2%-98%B,经1分钟,然后在98%B保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0376] 方法H:柱:ZORBAXSB AQ(4.6x50mm),3.5微米,溶剂A:乙腈(98:2);流动相B:在水中的10mM甲酸铵:乙腈(2:98);温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0377] 方法AA:Waters XBridge C18,19x150mm,5μm颗粒;流动相A:10mM乙酸铵;流动相B:甲醇;梯度:10%-45%B,经20分钟,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。

[0378] 方法AB:Waters XBridge C18,19x150mm,5μm颗粒,流动相A:0.1%三氟乙酸;流动相B:乙腈;梯度:5%-25%B,经25分钟,然后在100%B保持5分钟;流速:15mL/min。

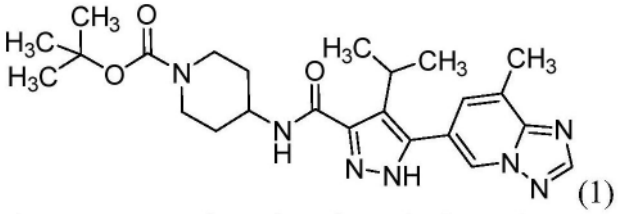
[0379] 方法AC:柱:X bridge C18(250X19,5μm),流动相-A:在水中的0.1%TFA,流动相-B:ACN,等度的0/10、10/60,流速:17mL/min

[0380] 方法AD:手性SFC:柱:Lux Cellulose-4(250x4.6mm);5μm,溶剂,ACN(1:1),共溶剂;在MeOH中的0.2%NH_4OH,20 4g-50%-100巴,30min,流速20ml/min。

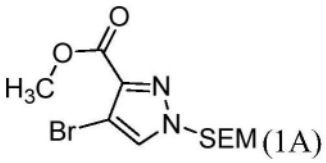
[0381] 方法AF:手性SFC条件:柱:Luxcellulose-4(250X 21.5)mm,5μm,%CO_2:50%,%共溶剂:50%的在MeOH+ACN(1:1)中的0.2%NH_4OH,总流速:70.0g/min,背压:100巴,温度:30℃,UV:290nm。

[0382] 实施例1

[0383] 叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

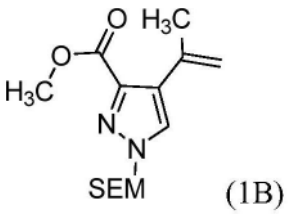
[0384] 
(1)

[0385] 中间体1A:甲基4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0386] 
(1A)

[0387] 在0℃,向甲基4-溴-1H-吡唑-3-甲酸酯(10.0g,48.8mmol)在THF(150.00mL)中的溶液中分批添加NaH(2.341g,58.5mmol)。将反应混合物搅拌30min,然后添加SEM-Cl(10.38mL,58.5mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5h。将反应用水(30mL)淬灭。将反应混合物分离成两层,并将水层用EtOAc(2X50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用120g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的20%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈油状物的甲基4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(13.95g,41.6mmol,85%产率)。LCMS保留时间:1.63min[A],MS(E^+)m/z:337.1[M+2H]。

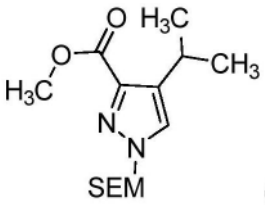
[0388] 中间体1B:甲基4-(丙-1-烯-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0389] 
(1B)

[0390] 将甲基4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(13.9g,41.5mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(23.38mL,124mmol)和磷酸三钾(26.4g,124mmol)在二噁烷(150.00mL)和水(50.0mL)中的混合物用氮

气脱气10min。接下来,添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(3.39g,4.15mmol)并将反应混合物在90℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,分离成两层。将水层用DCM(2X50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于已烷中的15%-20%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈油状物的甲基4-(丙-1-烯-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(11.550g,39.0mmol,94%产率)。LCMS保留时间:1.46min[A],MS(E^+)m/z:m/z=297.5[M+H]。

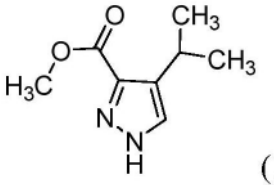
[0391] 中间体1C:甲基4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0392] 

(1C)

[0393] 在室温,向甲基4-(丙-1-烯-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(11.55g,39.0mmol)在MeOH(120.00mL)中的溶液中添加Pd-C(4.15g,39.0mmol)。将混合物在室温在氢气囊下搅拌3h。将反应物质通过硅藻土过滤,收集滤液,浓缩并在真空下干燥,以得到呈油状物的甲基4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(11.5g,38.5mmol,99%产率)。LCMS保留时间:1.56min[A],MS(E^+)m/z=299.5[M+H]。

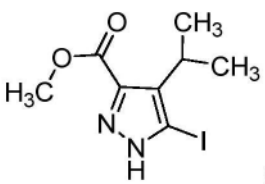
[0394] 中间体1D:甲基4-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0395] 

(1D)

[0396] 将在于二噁烷中的4M盐酸(50.00mL,200mmol)中的甲基4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(11.50g,38.5mmol)在70℃搅拌16h。将反应物质浓缩,将残余物溶解于DCM(50mL)中,用0.5M NaOH使其达到碱性pH,分离两层,将水层用DCM(2X50mL)萃取,将合并的有机萃取物用水(50mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),将合并的有机萃取物浓缩并在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的甲基4-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸酯(6.12g,36.4mmol,94%产率)。LCMS保留时间:0.89min[A],MS(E^+)m/z=169.4[M+H]。

[0397] 中间体1E:甲基5-碘-4-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸酯

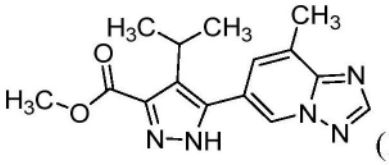
[0398] 

(1E)

[0399] 在室温,向甲基4-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸酯(3.75g,22.30mmol)在乙腈(150mL)中的溶液中添加NIS(12.54g,55.7mmol)。将反应混合物在70℃搅拌2天。将反应物质浓缩,

将残余物用DCM稀释,将沉淀出的固体过滤并用DCM洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的25%EA中洗脱化合物,收集级分并且浓缩,以得到呈灰白色固体的甲基5-碘-4-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸酯(4.11g,13.98mmol,63%产率)。LCMS保留时间:1.68min[A],MS(E^+)m/z=293.1[M-H]。

[0400] 中间体1F:甲基4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

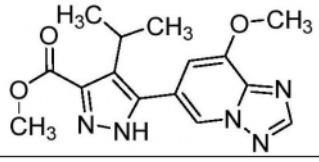
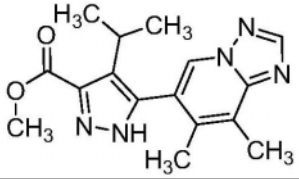
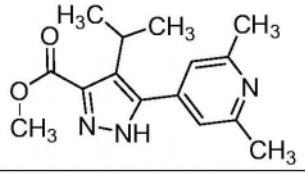
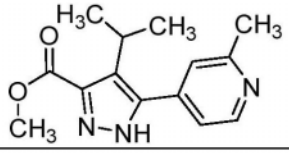
[0401]  (1F)

[0402] 将甲基5-碘-4-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸酯(2.00g,6.80mmol)、8-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.64g,10.20mmol)和磷酸三钾(4.33g,20.40mmol)在二噁烷(30.0mL)和水(10.0mL)中的混合物脱气10min。接下来,添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.555g,0.680mmol)并将反应混合物再次脱气2min。将反应混合物在90℃搅拌16h。将反应混合物用DCM(20mL)和水(10mL)稀释。分离两层,将水层用在DCM中的10%MeOH(2X30mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在EA中洗脱化合物,收集级分并且浓缩,以得到呈灰白色固体的甲基4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(1.12g,3.74mmol,55%产率)。LCMS保留时间:0.92min[G],MS(ES):m/z=300.5[M+H]。

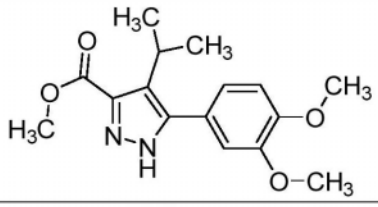
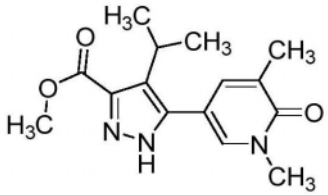
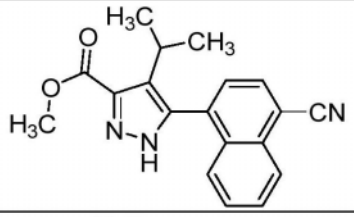
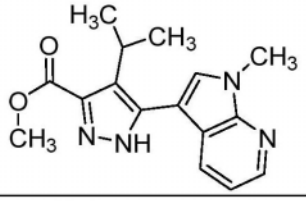
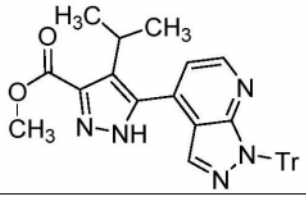
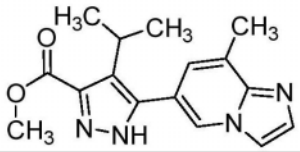
[0403] 根据中间体1F中所述的通用程序制备以下中间体。

[0404] 表1

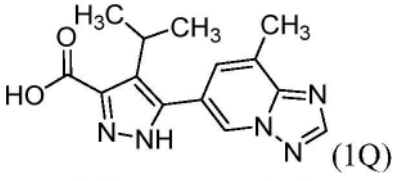
[0405]

中间体	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1G		315.33	316.4	0.92	A
1H		313.15	314.1	1.80	B
1I		273.2	274.2	1.03	A
1J		259.3	260.1	1.84	B

[0406]

1K		304.1	305.1	2.26	A
1L		289.2	290.3	1.61	B
1M		320.2	321.2	2.33	B
1N		298.35	299.5	1.07	A
1O		527.2	528.2	3.94	B
1P		298.2	299.4	0.93	A

[0407] 中间体1Q:4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0408] 
(1Q)

[0409] 在室温,向甲基4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(1.00g,3.34mmol)在THF(10.00mL)和MeOH(10.00mL)中的溶液中添加1M NaOH(10.02mL,10.02mmol)。将反应混合物在80℃搅拌16h。将反应物质浓缩以除去THF和MeOH,使用0.5M HCl使其达到酸性pH,将沉淀出的固体过滤,用水洗涤然后在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸(0.930g,3.26mmol,98%产率)。LCMS保留时间:0.46min[G],MS(ES):m/z=286.4[M+H]。

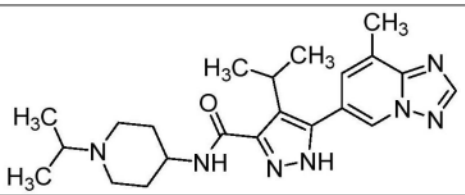
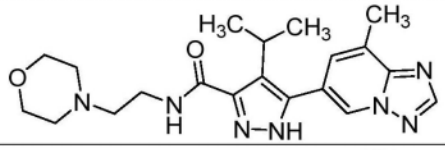
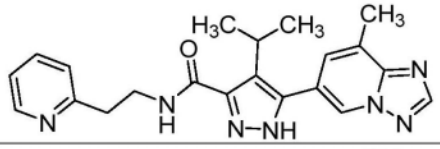
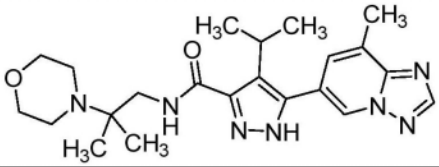
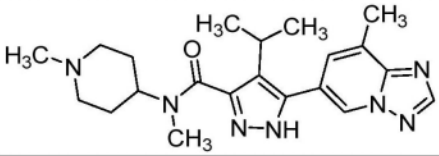
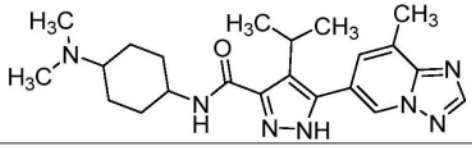
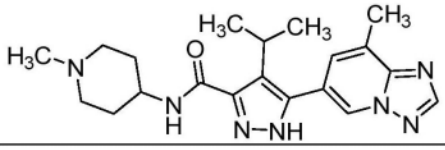
[0410] 实施例1:叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

[0411] 在室温,向4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸(0.500g,1.752mmol)和叔丁基4-氨基哌啶-1-甲酸酯(0.526g,2.63mmol)在DCM(20.00mL)中的溶液中添加TEA(3.00mL,21.52mmol)和1-丙烷膦酸酐(5.00mL,8.40mmol)。将混合物在室温搅拌16h。将反应通过添加水(10mL)淬灭。分离两层,将水层用DCM(2X30mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在EA中洗脱化合物,收集级分并且浓缩,以产生呈灰白色固体的叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(0.610g,1.305mmol,74%产率)。LCMS保留时间:0.92min[A],MS(ES):m/z=468.6[M+H];^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.72(s,1H),8.49(s,1H),7.54(s,1H),4.18-4.04(m,3H),3.02-2.88(m,2H),2.68(s,3H),1.99-1.91(m,2H),1.61-1.50(m,3H),1.48(s,9H),1.34(d,J=7.2Hz,6H)。

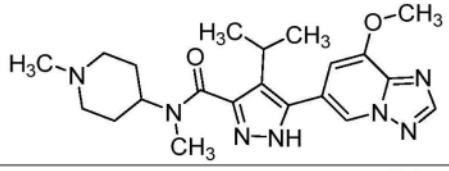
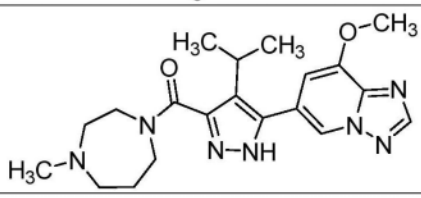
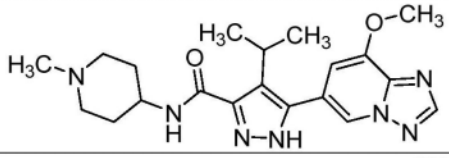
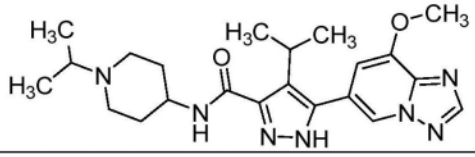
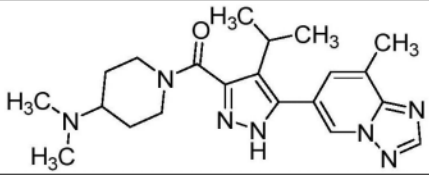
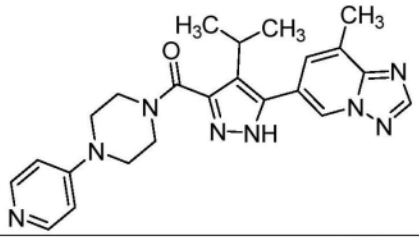
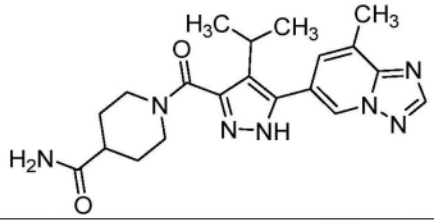
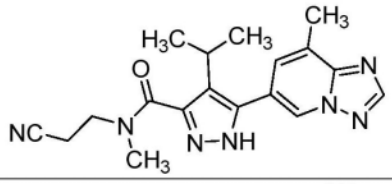
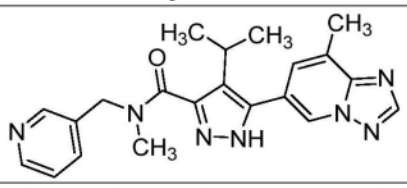
[0412] 根据实施例1中所述的通用程序制备以下实施例。

[0413] 表2

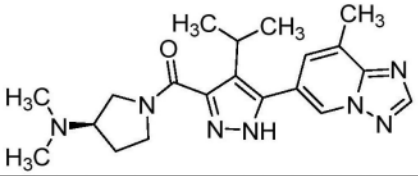
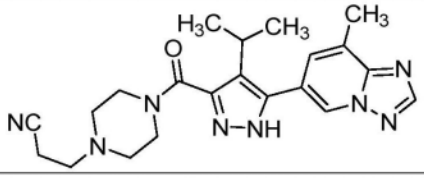
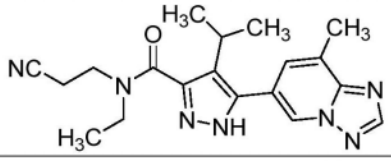
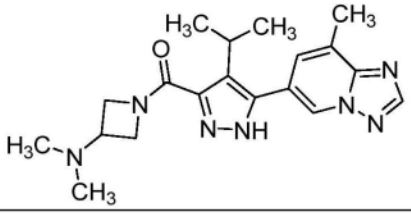
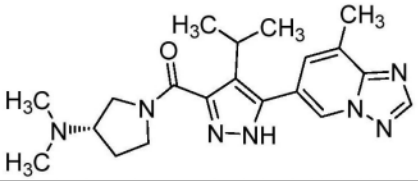
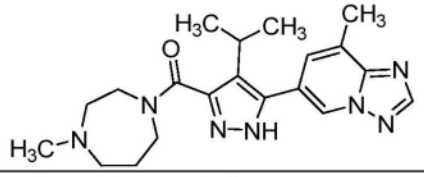
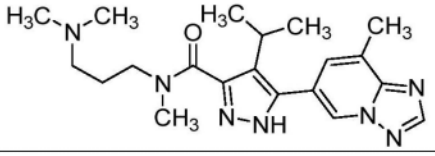
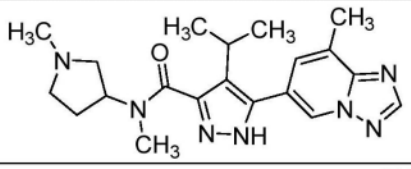
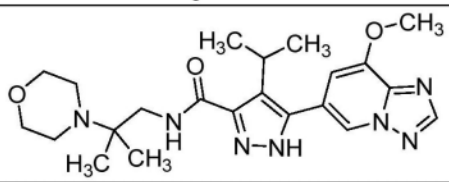
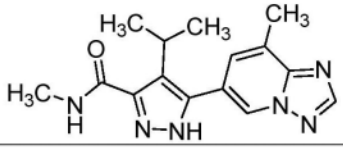
[0414]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC方法
2		409.5	410.2	1.199	E
3		397.4	398.2	1.047	E
4		389.4	390.2	0.808	F
5		425.5	426.3	0.904	F
6		395.5	396.3	0.721	F
7		409.5	410.3	0.809	E
8		381.4	382.3	0.811	E

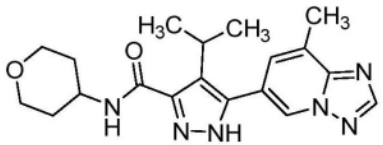
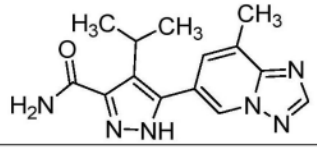
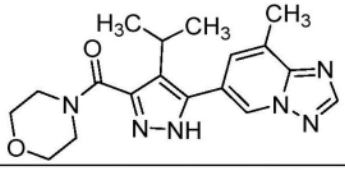
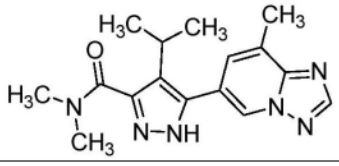
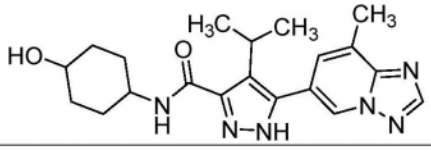
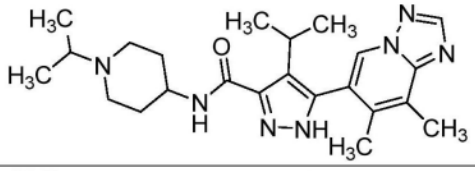
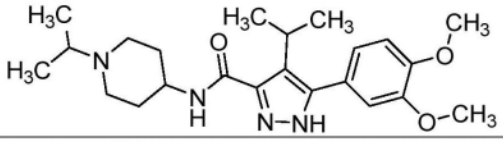
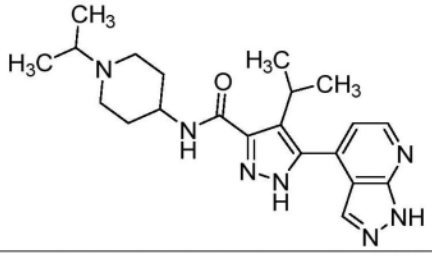
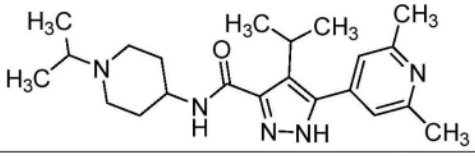
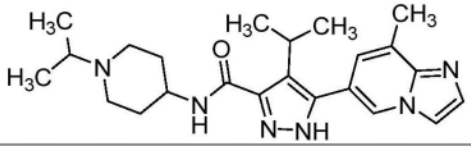
[0415]

9		411.5	412.1	0.98	E
10		397.4	398.1	1.04	E
11		397.4	398.1	1.023	E
12		425.5	426.1	1.142	E
13		395.5	396.3	0.813	E
14		430.5	431.3	0.911	E
15		395.4	396.3	0.834	F
16		351.4	352.3	0.994	F
17		389.4	390.3	0.801	F

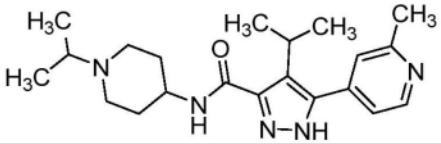
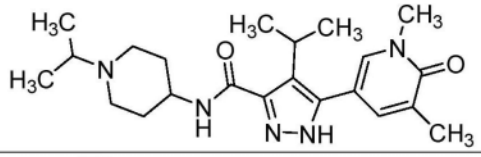
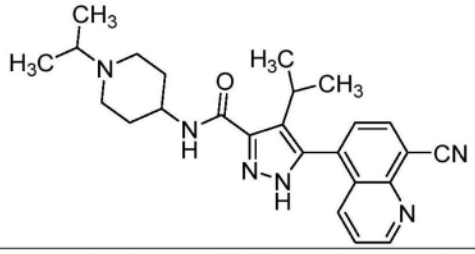
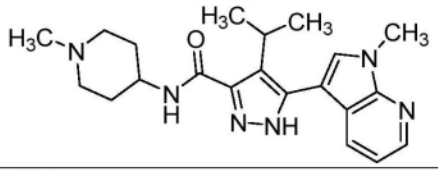
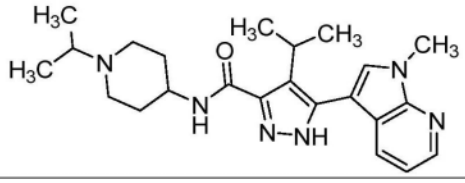
[0416]

18		381.4	382.2	0.987	E
19		406.4	407.3	0.772	F
20		365.4	366.2	1.138	A
21		367.4	368.3	1.034	E
22		381.4	382.3	0.991	E
23		381.4	382.3	0.895	E
24		383.4	384.3	0.803	E
25		381.4	382.3	0.777	F
26		441.5	442.1	1.48	E
27		298.3	299.1	1.29	E

[0417]

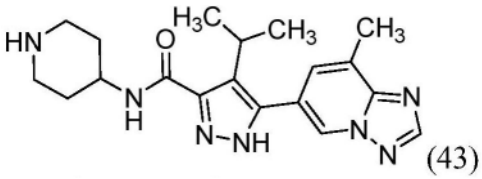
28		368.4	369.2	1.43	E
29		284.3	285.2	1.16	F
30		354.4	355.2	1	E
31		312.3	313.2	0.98	E
32		382.4	383.2	1	E
33		423.5	424.2	0.977	E
34		414.5	415.2	1.16	E
35		395.5	396.3	0.83	E
36		383.5	384.3	1.14	E
37		408.5	409.3	0.93	E

[0418]

38		369.5	370.3	0.94	E
39		399.5	400.2	0.86	E
40		430.5	431.2	1.12	E
41		380.4	381.3	1.111	E
42		408.5	409.3	1.176	E

[0419] 实施例43

[0420] 4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

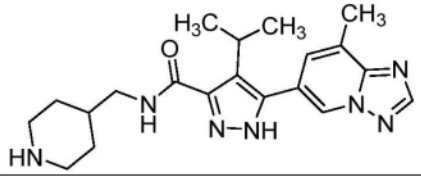
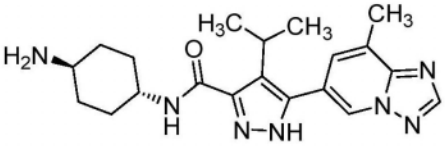
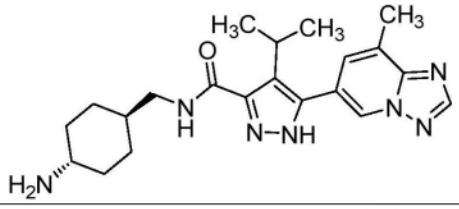
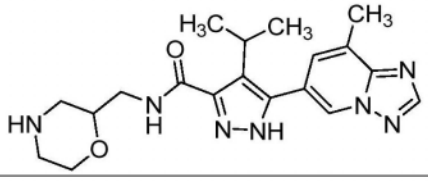
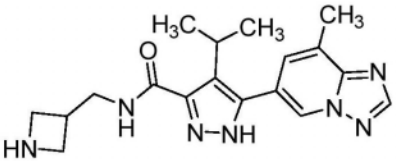
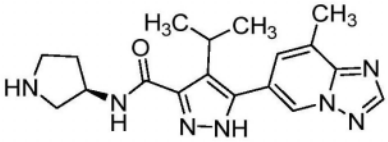
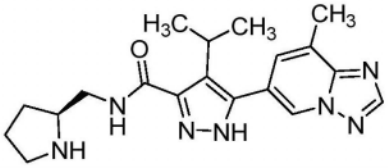
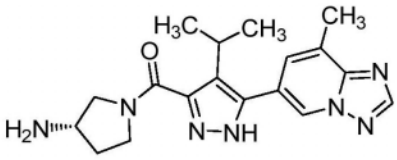
[0421] 
(43)

[0422] 在室温,向叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(0.630g,1.347mmol)在二噁烷(5.00mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M盐酸(5.00mL,20.00mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物用乙醚(2X10mL)研磨,然后在真空下干燥,以产生呈白色固体的4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.462g,1.257mmol,93%产率)。LCMS:0.92min[G],MS(ES):m/z=368.6[M+H];^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.74(s,1H),8.49(s,1H),7.54(s,1H),4.16-4.10(m,1H),3.46-3.38(m,2H),3.37-3.34(m,1H),3.15-3.06(m,2H),2.70(s,3H),2.23-2.12(m,2H),1.87-1.76(m,2H),1.34(d,J=7.2Hz,6H)。

[0423] 根据实施例43中所述的通用程序制备以下实施例。

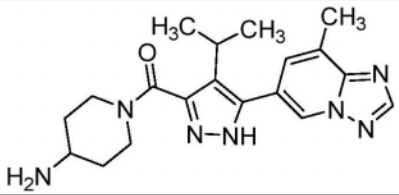
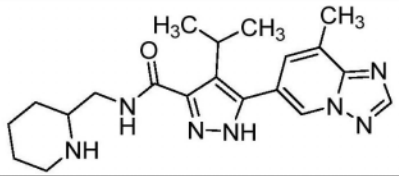
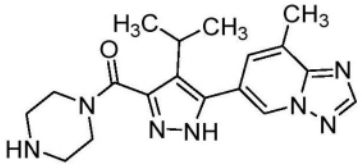
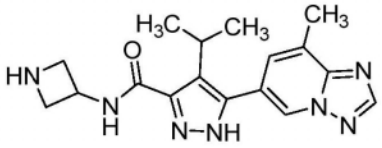
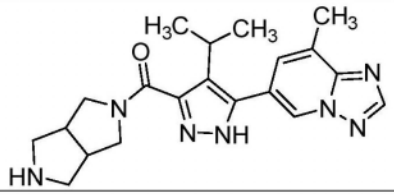
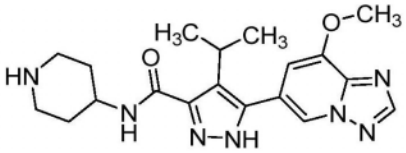
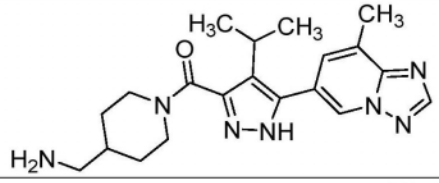
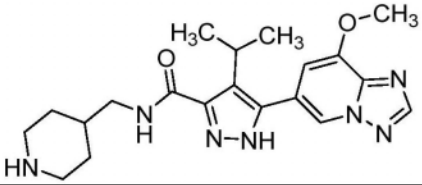
[0424] 表3

[0425]

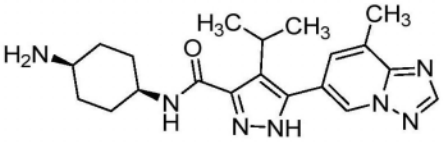
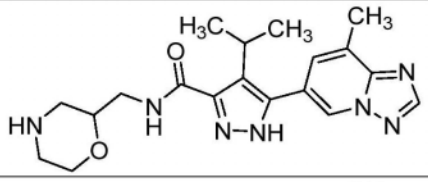
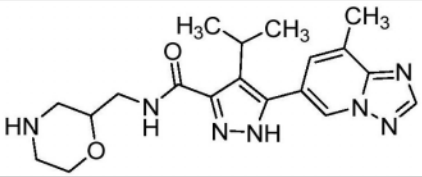
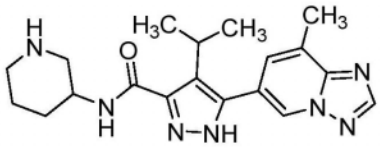
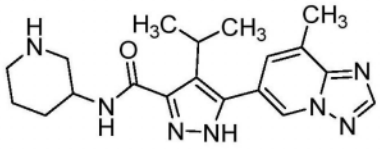
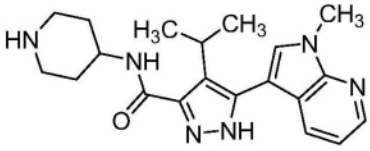
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
45		381.4	382.3	0.807	F
46		381.4	382.3	0.844	E
47		395.5	396.3	0.839	E
48		383.4	384.2	0.791	E
49		353.4	354.3	0.76	F
50		353.4	354.3	0.78	F
51		367.4	368.3	0.837	F
52		367.4	368.2	0.795	E
53		353.4	354.2	0.718	E

[0426]

[0427]

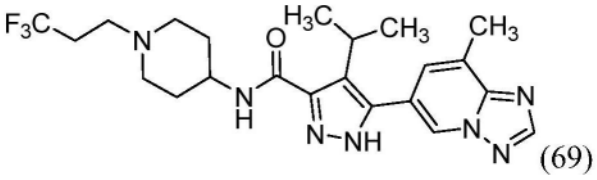
54		367.4	368.2	0.769	E
55		367.4	368.3	0.705	F
56		381.4	382.3	0.892	F
57		353.4	354.3	0.721	E
58		339.3	340.2	0.712	E
59		379.4	380.3	0.654	E
60		383.4	384.1	0.939	E
61		381.4	382.3	0.765	F
62		397.4	398.1	0.945	E

[0428]

63		381.4	382.3	0.893	E
64		383.4	384.2	0.833	E
65		383.4	384.2	0.82	E
66		367.4	368.2	0.944	E
67		367.4	368.2	0.939	E
68		366.4	382.2	1.014	E

[0429] 实施例69

[0430] 4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0431] 
(69)

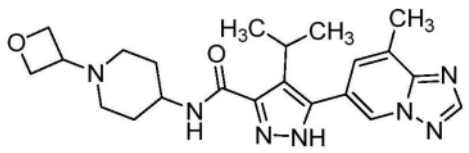
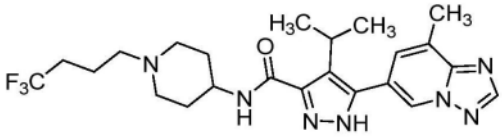
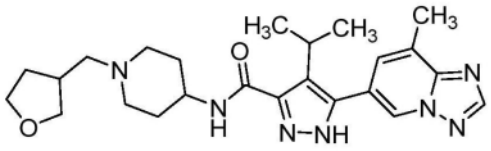
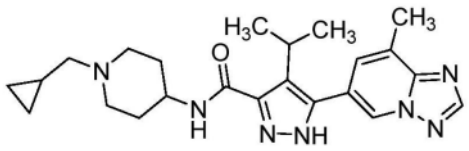
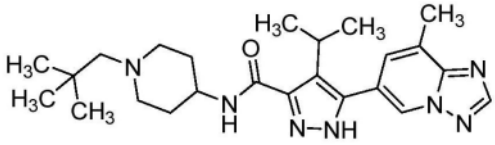
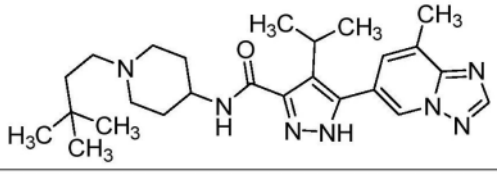
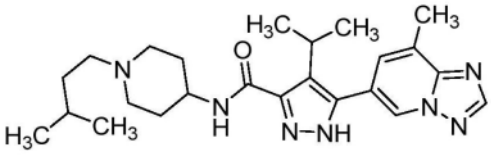
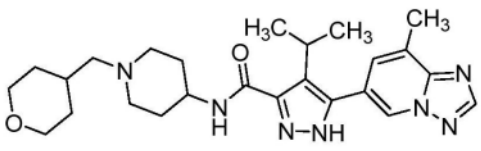
[0432] 在室温,向4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6--基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,HCl(22mg,0.054mmol)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加3,3,3-三氟丙醛(18.31mg,0.163mmol)和AcOH(0.1mL,1.747mmol)。将反应混合物在室温搅拌6h,添加氰基硼氢化钠(17.11mg,0.272mmol)并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以产生呈淡白色固体的4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(17.2mg,0.037mmol,68%产率)。LCMS保留时间:1.702min[E],MS(ES):m/z=464.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.75(s,1H),8.49(s,1H),7.54(s,1H),3.97-3.88(m,1H),2.99(d,J=12.0Hz,2H),2.77-

2.59(m,4H),2.53-2.36(m,2H),2.29(t,J＝11.0Hz,2H),2.12-1.93(m,2H),1.78-1.59(m,2H),1.41-1.20(m,6H)。

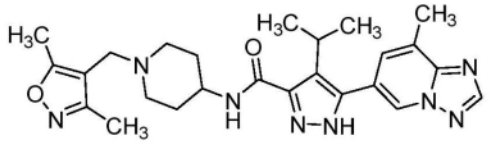
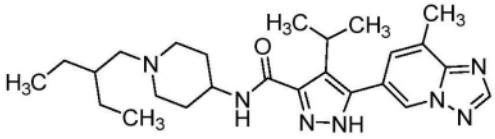
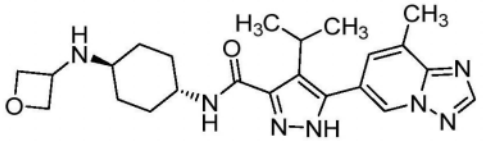
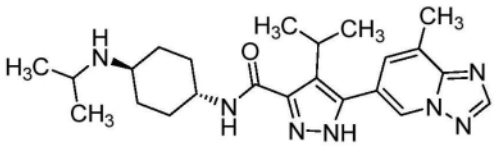
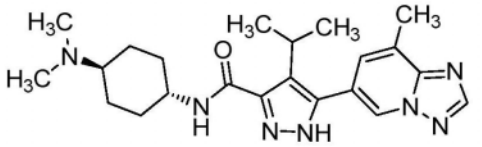
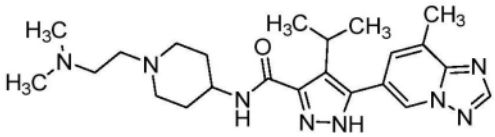
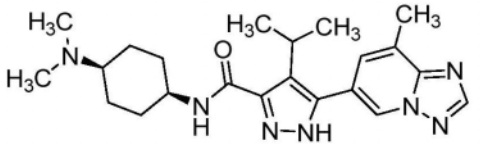
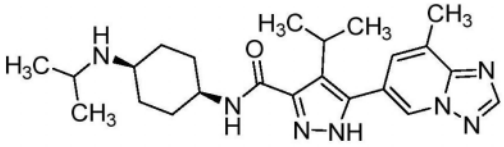
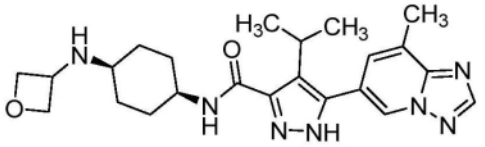
[0433] 根据实施例69中所述的通用程序制备以下实施例。

[0434] 表4

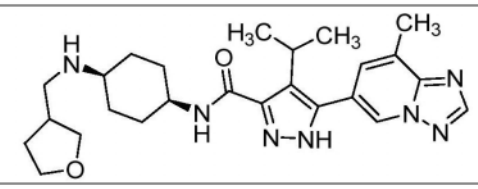
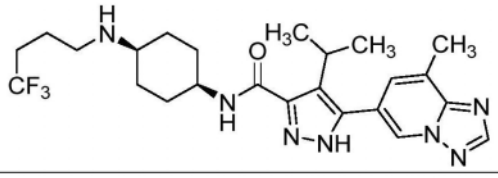
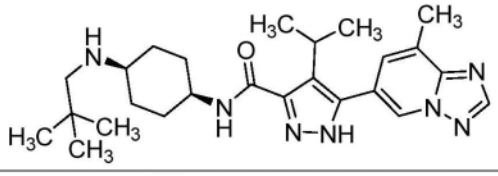
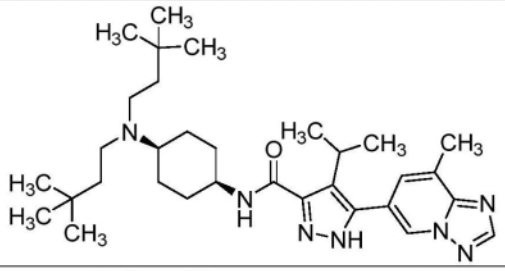
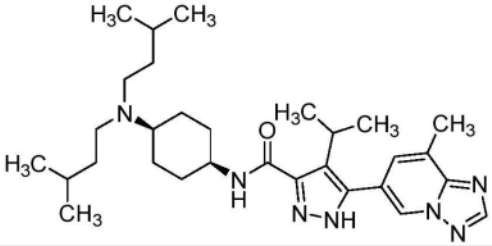
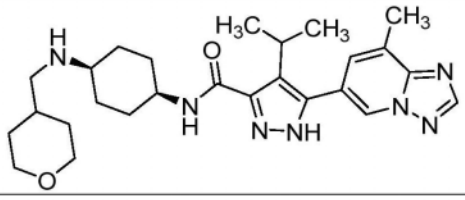
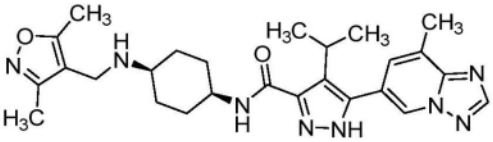
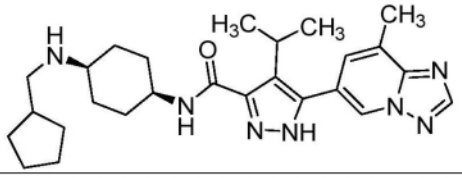
[0435]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC方法
70		423.5	424.1	1.367	E
71		477.5	478.2	1.406	C
72		451.5	452.3	1.206	E
73		421.5	422.2	1.28	E
74		437.5	438.3	1.365	E
75		451.6	452.2	1.652	C
76		437.5	438.3	1.435	D
77		465.5	466.2	1.401	C

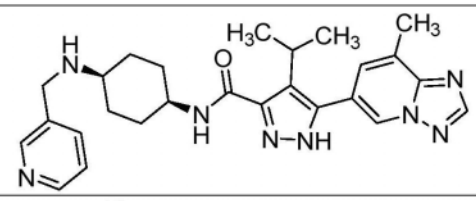
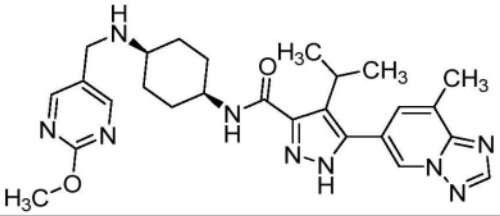
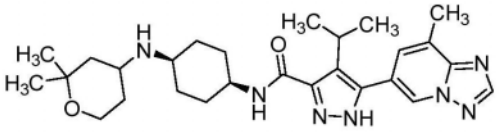
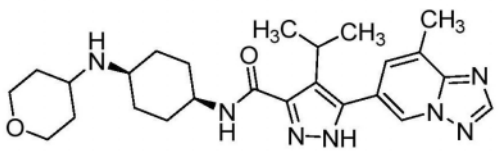
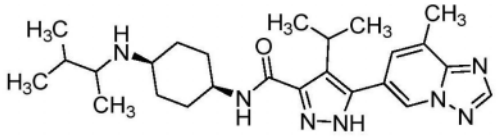
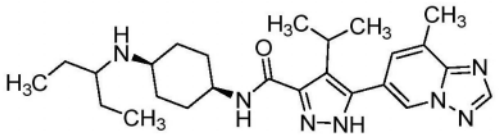
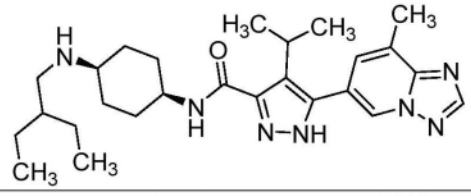
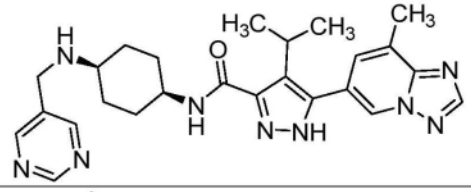
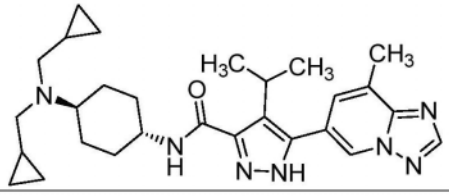
[0436]

78		476.5	477.3	1.299	D
79		451.6	452.3	1.503	D
80		437.5	438.2	1.168	E
81		423.5	424.2	1.238	E
82		409.5	410.2	1.184	E
83		438.5	439.3	0.937	E
84		409.5	410.3	0.924	E
85		423.5	424.3	1.003	E
86		437.5	438.2	1.12	E

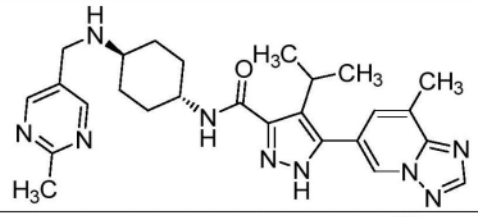
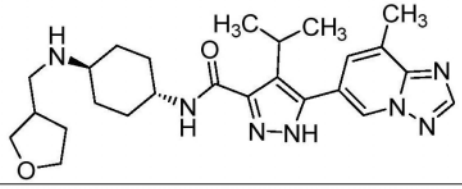
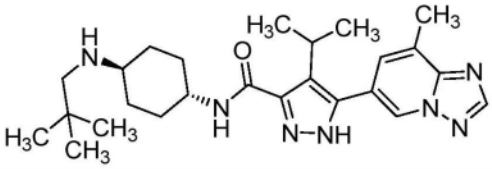
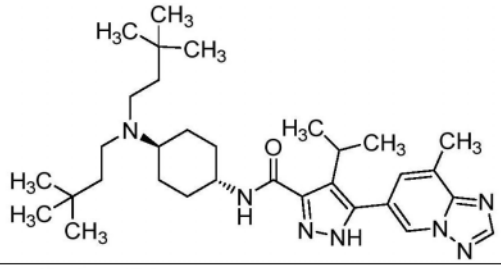
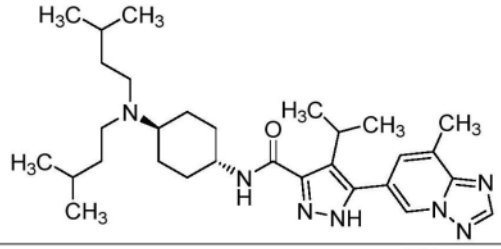
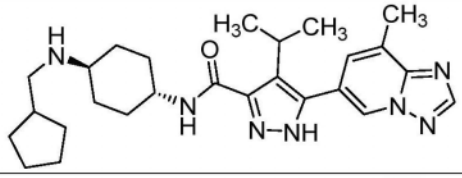
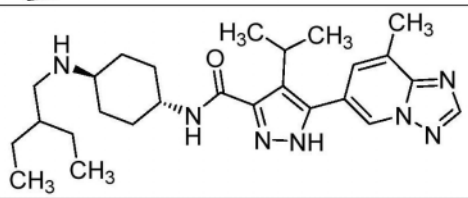
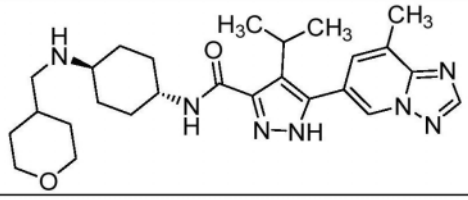
[0437]

87		465.5	466.3	1.117	C
88		491.5	492.3	1.358	C
89		451.6	452.3	1.328	C
90		549.7	550.5	1.769	D
91		521.7	522.4	1.744	C
92		479.6	480.3	1.139	D
93		490.6	491.3	1.179	D
94		463.6	464.3	1.358	C

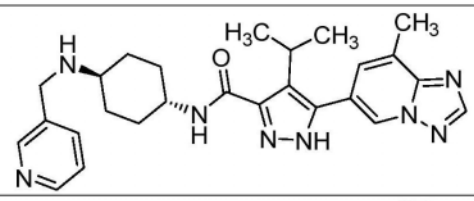
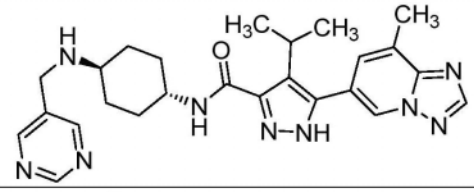
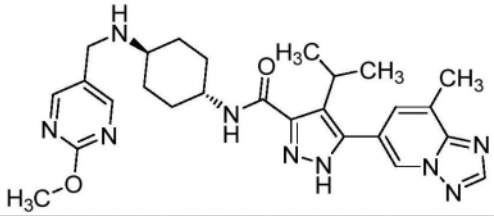
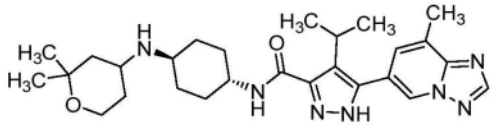
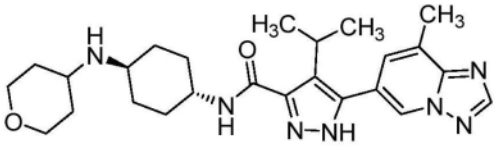
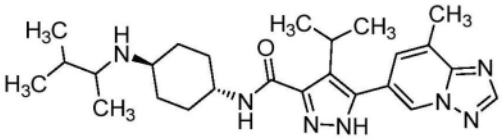
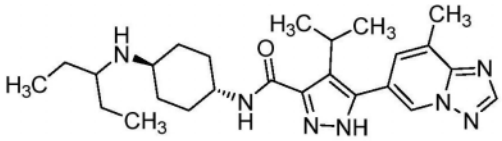
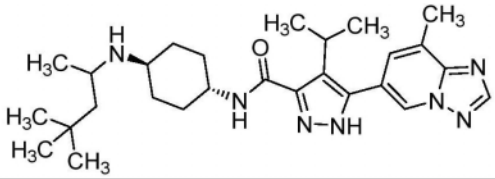
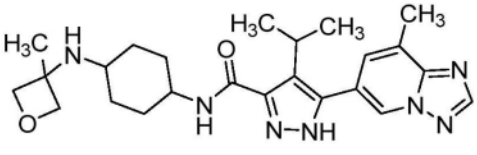
[0438]

95		472.5	473.3	1.251	C
96		503.5	504.3	1.301	C
97		493.6	494.3	1.216	D
98		465.5	466.3	1.113	D
99		451.6	452.3	1.268	D
100		451.6	452.3	1.312	C
101		465.6	466.3	1.428	C
102		473.5	474.3	1.242	C
103		489.6	490.3	1.279	D

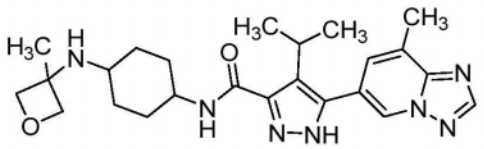
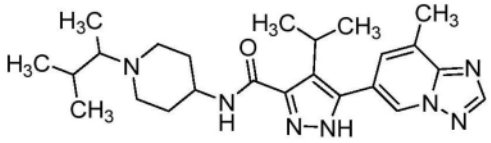
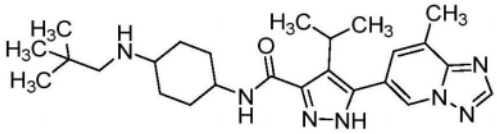
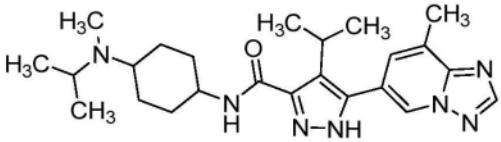
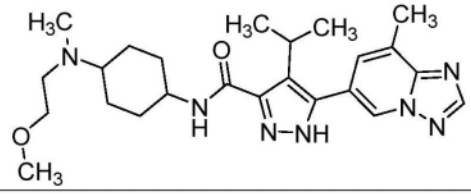
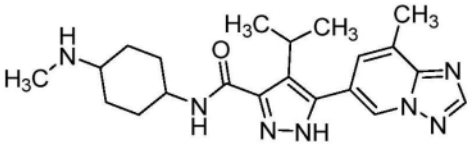
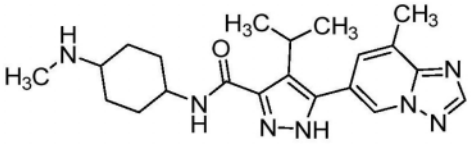
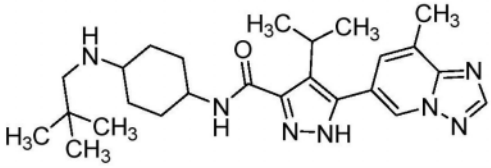
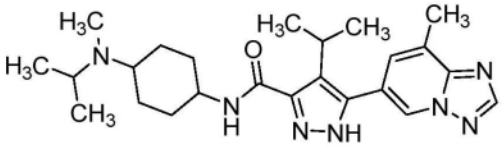
[0439]

104		487.5	488.3	1.007	D
105		465.5	466.3	1.031	D
106		451.6	452.3	1.223	D
107		549.7	550.5	1.809	D
108		521.7	522.4	1.651	D
109		463.6	464.3	1.275	D
110		465.6	466.3	1.34	D
111		479.6	480.3	1.064	D

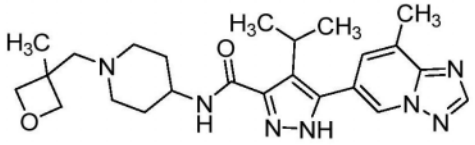
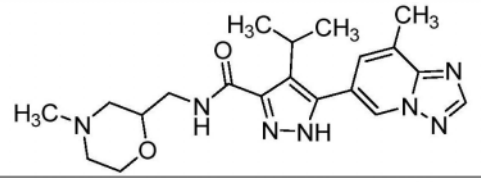
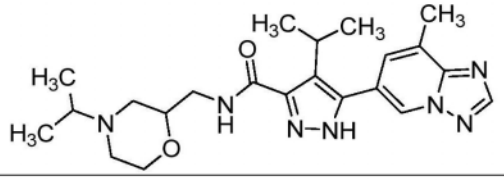
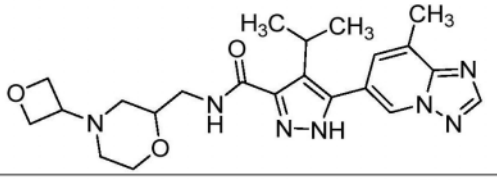
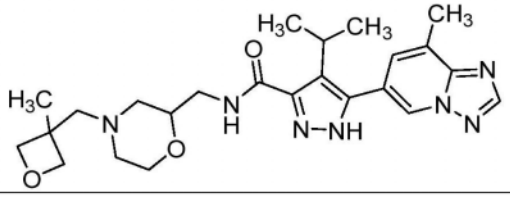
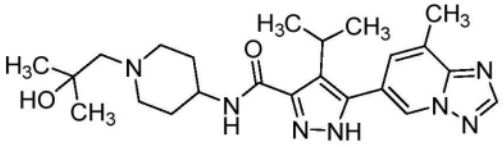
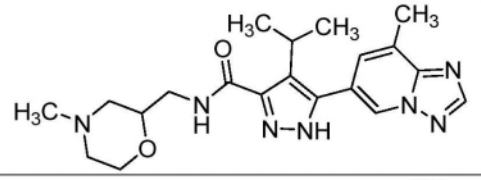
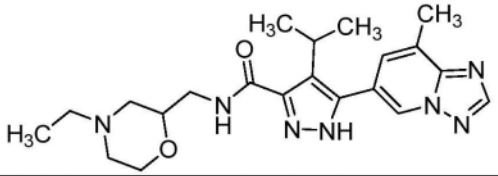
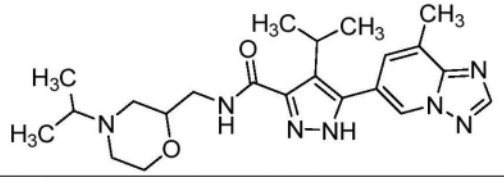
[0440]

112		472.5	473.3	1.119	C
113		473.5	474.3	0.981	D
114		503.5	504.3	1.044	D
115		493.6	494.3	1.149	C
116		465.5	466.3	1.034	C
118		451.6	452.3	1.199	C
119		451.6	452.3	1.207	C
120		479.6	480.4	1.402	D
123		451.5	452.3	1.041	E

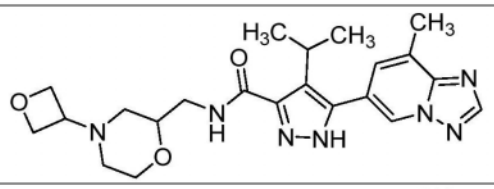
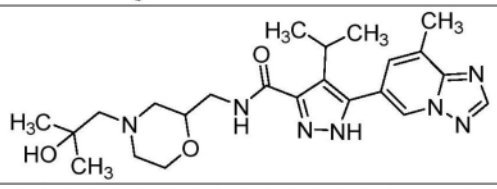
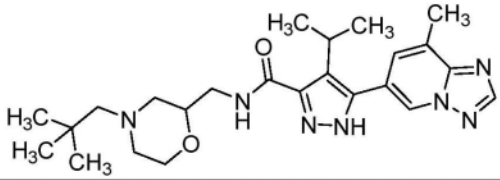
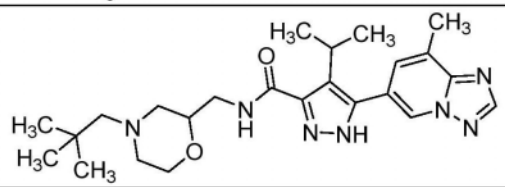
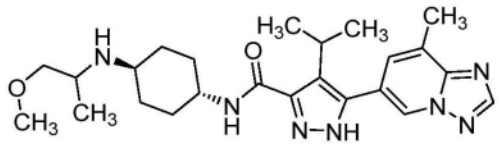
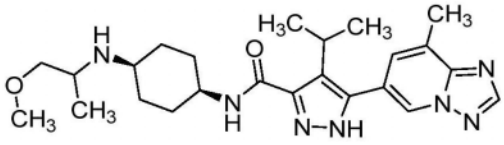
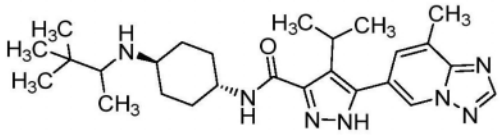
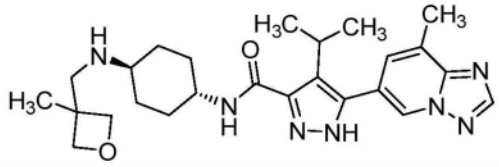
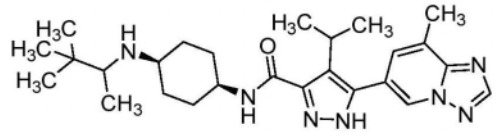
[0441]

124		451.5	452.3	1.179	E
125		437.5	438.3	1.179	E
126		451.6	452.3	1.262	C
127		437.5	438.3	1.104	D
128		453.5	454.3	1.083	D
129		395.5	396.3	1.007	D
130		395.5	396.3	1.072	D
131		451.6	452.3	1.269	D
132		437.5	438.3	1.157	D

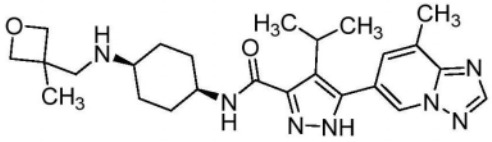
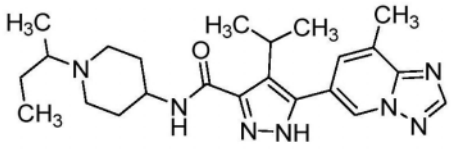
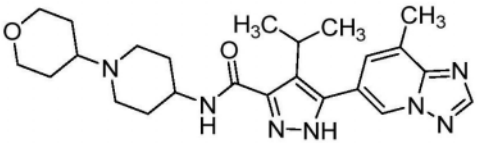
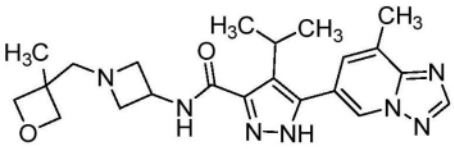
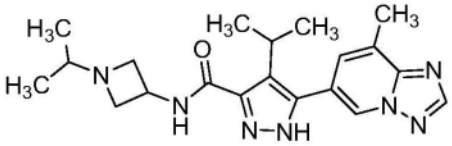
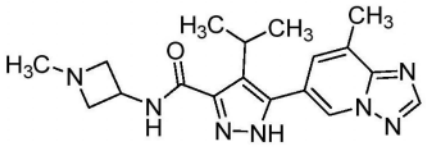
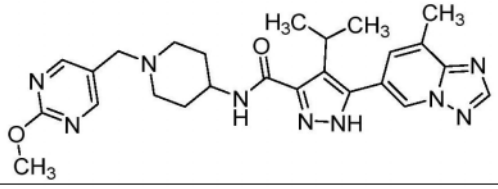
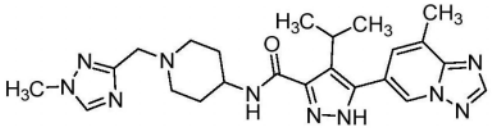
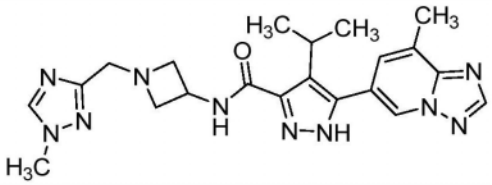
[0442]

133		451.5	452.3	1.126	E
134		397.4	398.2	1.012	E
135		425.5	426.3	1.155	E
136		439.5	440.2	1.019	E
137		467.5	468.3	1.204	E
138		439.5	440.3	1.036	E
139		397.4	398.2	1.018	E
140		411.5	412.2	1.091	E
141		425.5	426.3	1.153	E

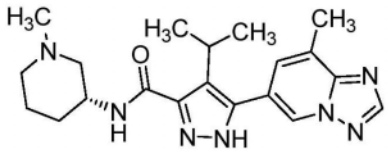
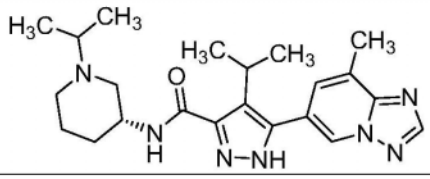
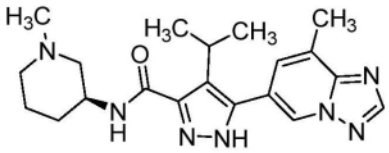
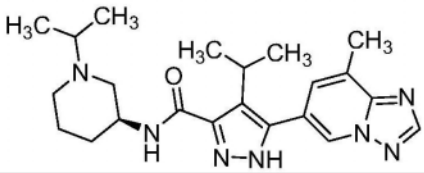
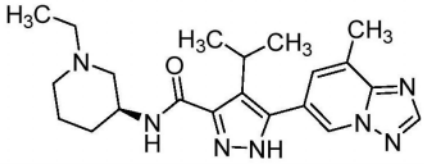
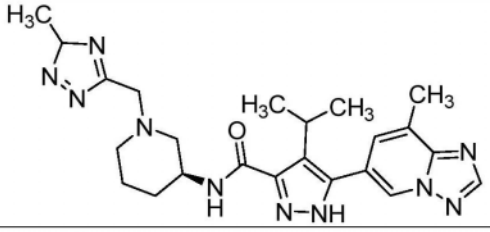
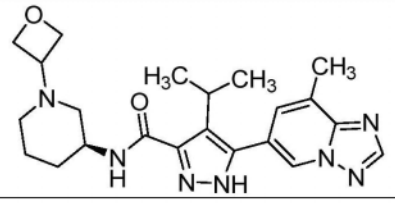
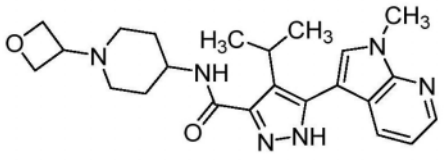
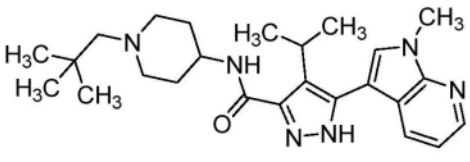
[0443]

142		439.5	440.3	1.028	E
143		455.5	456.3	1.212	E
144		453.5	454.3	1.297	E
145		453.5	454.3	1.921	E
146		453.5	454.3	1.056	E
147		453.5	454.3	1.065	E
148		465.6	466.4	1.213	E
149		465.5	466.3	0.969	E
150		465.6	466.4	1.307	E

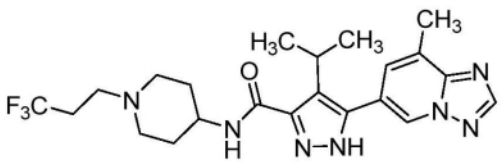
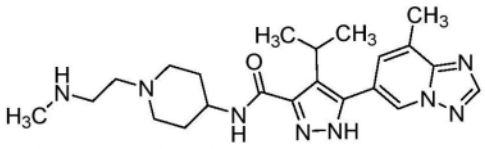
[0444]

151		465.5	466.4	0.978	F
152		423.5	424.3	1.12	E
153		451.5	452.3	1.063	E
154		423.5	424.2	0.887	E
155		381.4	382.2	1.048	E
156		353.4	354.2	0.914	E
157		489.5	490.3	1.305	E
158		462.5	463.3	1.091	E
159		434.4	435.3	1.007	E

[0445]

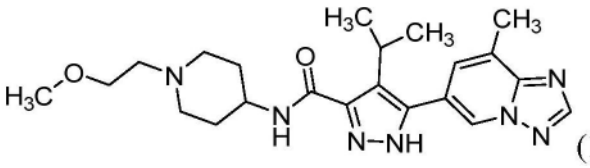
160		381.4	382.2	1.014	E
161		409.5	410.3	1.099	E
162		381.4	382.3	1.003	E
163		409.5	410.3	1.098	E
164		395.5	396.3	1.067	E
165		462.5	463.3	1.151	E
166		423.5	424.3	1.208	E
167		422.5	423.3	1.315	E
168		436.5	437.3	1.73	E

[0446]

169		463.4	464.2	1.702	E
170		424.5	425.2	1.206	E

[0447] 实施例171

[0448] 4-异丙基-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

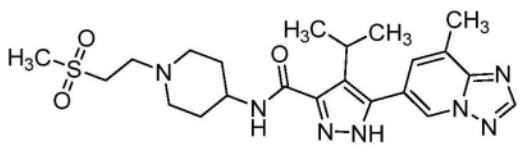
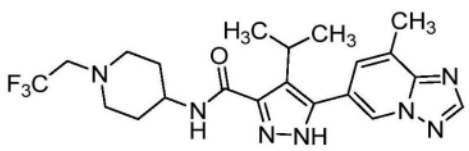
[0449]  (171)

[0450] 在室温,向4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,HCl(0.015g,0.037mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(10.32mg,0.074mmol)在THF(1.00mL)和DMF(0.5mL)溶剂混合物中的溶液中添加DIPEA(0.1mL,0.573mmol)。将混合物在90℃搅拌4h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以产生呈淡白色固体的4-异丙基-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.8mg,1.880μmol,5%产率)。LCMS保留时间:0.92min[E],MS(ES):m/z=426.1[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.74(s,1H),8.50(s,1H),7.54(s,1H),4.14(br.s.,1H),3.81-3.62(m,4H),3.48-3.41(m,4H),3.37(d,J=6.5Hz,2H),3.26-3.14(m,2H),2.78-2.61(m,3H),2.29(d,J=12.5Hz,2H),2.17(br.s.,1H),2.02-1.82(m,2H),1.37-1.32(m,6H)。

[0451] 根据实施例171中所述的通用程序制备以下实施例。

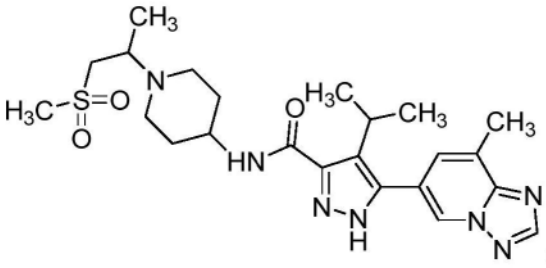
[0452] 表5

[0453]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC方法
172		473.5	474.2	1.404	E
173		449.4	450.2	1.552	E

[0454] 实施例174

[0455] 4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(1-(甲基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

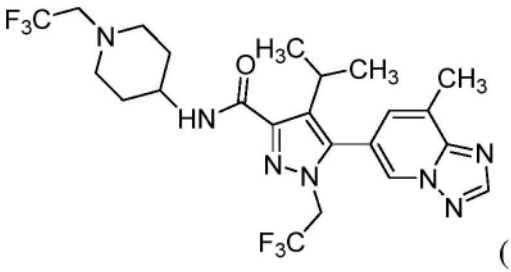
[0456] 

(174)

[0457] 在室温,向4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,HCl(0.018g,0.045mmol)、2-氯-1-(甲基磺酰基)丙烷(0.014g,0.089mmol)和DIPEA(0.1mL,0.573mmol)在二噁烷(1.00mL)中的溶液中添加K_2CO_3(0.018g,0.134mmol)。将反应混合物在110℃搅拌16h。将反应混合物过滤并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以产生呈淡白色固体的4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(1-(甲基磺酰基)丙-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(4.3mg,8.53μmol,19%产率)。LCMS保留时间:1.515min[E],MS(ES):m/z=488.1[M+H];^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.74(s,1H),8.49(s,1H),7.54(s,1H),3.91-3.84(m,1H),3.60-3.52(m,1H),3.41-3.38(m,1H),2.96(s,3H),2.98-2.82(m,3H),2.70(s,3H),2.61-2.58(m,1H),2.42-2.38(m,1H),2.06-1.95(m,3H),1.70-1.58(m,2H),1.33(d,J=6.8Hz,6H),1.20(d,J=6.8Hz,3H)。

[0458] 实施例175

[0459] 4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

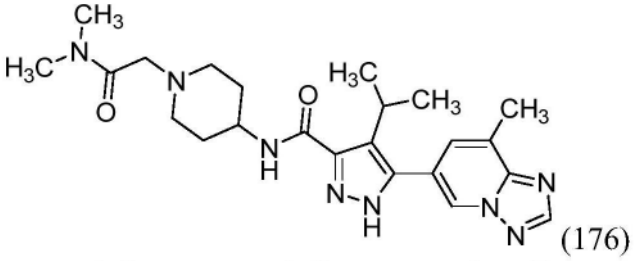
[0460] 

(175)

[0461] 在室温,向4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.021g,0.057mmol)和2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸盐(0.027g,0.114mmol)在DMF(1.500mL)中的溶液中添加TEA(0.2mL,1.435mmol)和Cs_2CO_3(0.037g,0.114mmol)。将反应混合物在90℃搅拌4h。将反应混合物过滤,将滤液通过制备型LCMS纯化法纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以产生呈淡白色固体的4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(9.6mg,0.018mmol,31%产率)。LCMS保留时间:1.873min[E],MS(ES):m/z=532.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.76(s,1H),8.53(s,1H),7.42(s,1H),4.05-3.83(m,1H),3.40-3.34(m,2H),3.28-3.12(m,3H),2.80-2.71(m,2H),2.70(s,3H),2.03(d,J=14.1Hz,2H),1.87-1.70(m,2H),1.35-1.26(m,1H),1.21(d,J=7.0Hz,6H)。

[0462] 实施例176

[0463] N-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

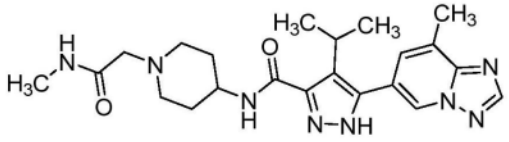
[0464] 
(176)

[0465] 在室温,向4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.015g,0.041mmol)在THF(1.00mL)和DMF(0.50mL)溶剂混合物中的溶液中添加TEA(0.2mL,1.435mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(9.92mg,0.082mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以产生呈淡白色固体的N-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(4.8mg,10.08μmol,25%产率)。LCMS保留时间:0.92min[E],MS(ES):m/z=453.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.74(s,1H),8.49(s,1H),7.54(br.s.,1H),4.95(s,1H),4.00-3.85(m,1H),3.81(s,1H),3.16-3.09(m,3H),3.08-2.99(m,2H),2.97(s,3H),2.76-2.64(m,3H),2.36(br.s.,2H),2.00(d,J=10.5Hz,2H),1.85-1.65(m,2H),1.44-1.26(m,7H)。

[0466] 根据实施例176中所述的通用程序制备以下实施例。

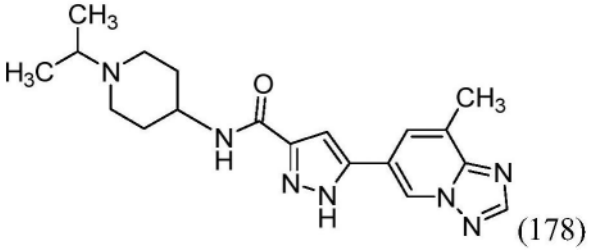
[0467] 表6

[0468]

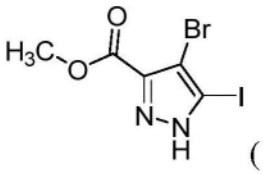
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC方法
177		438.5	439.3	1.118	E

[0469] 实施例178

[0470] N-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

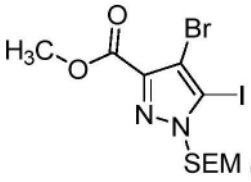
[0471] 
(178)

[0472] 中间体178A:甲基4-溴-5-碘-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0473] 
(178A)

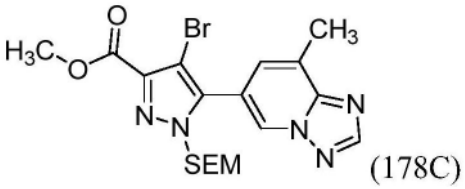
[0474] 在室温,向甲基4-溴-1H-吡唑-3-甲酸酯(1g,4.88mmol)在乙腈(50mL)中的搅拌溶液中添加NBS(5.3mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16h。将反应物质用乙酸乙酯稀释并用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗物质。将粗物质通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于已烷中的80%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以产生呈灰白色固体的甲基4-溴-5-碘-1H-吡唑-3-甲酸酯(360mg,1.088mmol,22.30%产率)。LCMS保留时间0.98min[B]。MS(E-)m/z:332.9[M+H]。

[0475] 中间体178B:甲基4-溴-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0476] 
(178B)

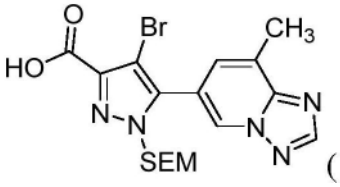
[0477] 在0℃,向甲基4-溴-5-碘-1H-吡唑-3-甲酸酯(600mg,1.813mmol)在THF中的搅拌溶液中添加NaH(87mg,3.63mmol)。将反应混合物在0℃搅拌0.5h。接下来,在0℃添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(363mg,2.176mmol),并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应用冰水淬灭。将反应混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,收集级分并浓缩,以产生呈灰白色固体的甲基4-溴-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(800mg,1.735mmol,96%产率)。LCMS保留时间1.61min[B]。MS(E^-)m/z:463.1[M+H]。

[0478] 中间体178C:乙基4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0479] 
(178C)

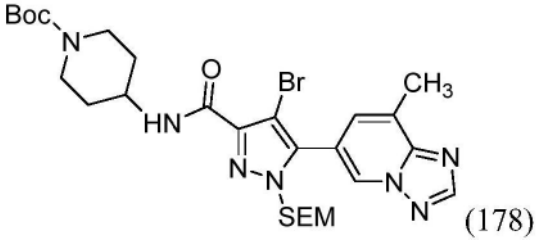
[0480] 将乙基4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(800mg,1.665mmol,79%产率)根据中间体1F中所述的通用方法、使用乙基4-溴-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(1g,2.104mmol)作为初始中间体来制备。LCMS保留时间1.92min[B]。MS(E^-)m/z:482.3[M+H]。

[0481] 中间体178D:4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0482] 
(178D)

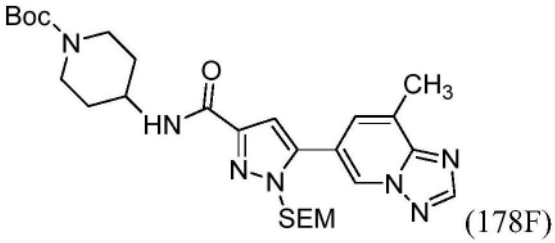
[0483] 将4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(130mg,0.287mmol,58.3%产率)根据中间体1Q中所述的通用方法、使用甲基4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(230mg,0.493mmol)作为初始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间0.91min[A]。MS(E⁻)m/z:454.2[M+H]。

[0484] 中间体178E:叔丁基4-(4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

[0485] 
(178)

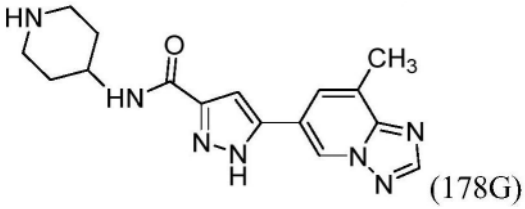
[0486] 将叔丁基4-(4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(160mg,0.252mmol,52%产率)根据中间体1H中所述的程序、使用4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸作为初始中间体来制备。LCMS保留时间1.56min[A]。MS(E⁻)m/z:636.4[M+H]。

[0487] 中间体178F:叔丁基4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

[0488] 
(178F)

[0489] 在室温,向叔丁基4-(4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(160mg,0.252mmol)在MeOH(15mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(26.8mg,0.252mmol)。将反应混合物在氢气囊压力下搅拌16h。将反应物质通过硅藻土床过滤,用MeOH洗涤并浓缩,以产生呈棕色液体的叔丁基4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(100mg,0.180mmol,71%产率)。LCMS保留时间1.94min[A]。MS(E⁻)m/z:556.5[M+H]。

[0490] 中间体178G:5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0491] 
(178G)

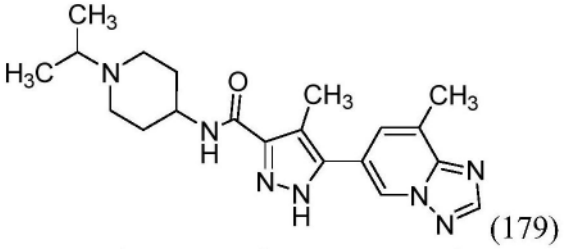
[0492] 在室温,向叔丁基4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(120mg,0.216mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.017mL,0.216mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌3h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AB纯化,收集含有化合物的级分并经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(4.6mg,0.430mmol,12%产率)。LCMS保留时间0.635min[D]。MS(E^-)m/z:326.1(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.19(s,1H),8.50(s,1H),8.42-8.28(m,1H),7.96(s,1H),7.36(s,1H),3.97(d,J=7.8Hz,1H),3.17(d,J=11.7Hz,2H),2.85-2.74(m,2H),2.61(s,3H),1.95-1.83(m,3H),1.69-1.55(m,2H)。

[0493] 实施例178:N-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

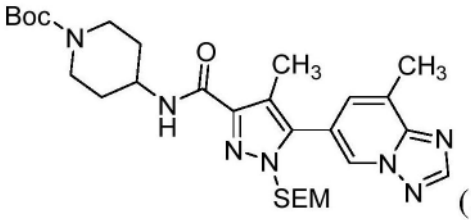
[0494] 向5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg,0.092mmol)在MeOH(3mL)中的搅拌溶液中添加丙-2-酮(5.36mg,0.092mmol)和乙酸(5.28μl,0.092mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。接下来,添加$NaCNBH_3$(5.79mg,0.092mmol)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AA纯化,收集含有化合物的级分并经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的N-(1-异丙基哌啶-4-基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(1.1mg,0.252mmol,12%产率)。LCMS保留时间0.694min[E]。MS(E^-)m/z:368.2(M+H);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.42(br.s.,1H),8.90(s,1H),8.55(s,1H),7.90(d,J=8.1Hz,1H),7.62(s,1H),3.76(br.s.,1H),2.88-2.73(m,4H),2.63(s,3H),2.23(s,3H),2.09(d,J=5.6Hz,2H),1.91(s,2H),1.83-1.71(m,2H),1.71-1.55(m,2H),1.24(m,3H),1.11(t,J=7.3Hz,3H)。

[0495] 实施例179

[0496] N-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0497] 
(179)

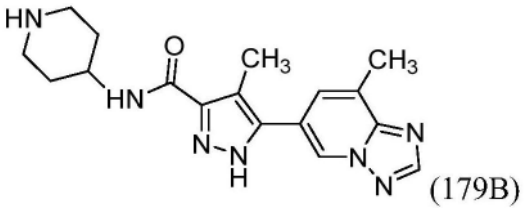
[0498] 中间体179A:叔丁基4-(4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

[0499] 

(179A)

[0500] 将叔丁基4-(4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(100mg,0.158mmol)、磷酸三钾(100mg,0.473mmol)和甲基硼酸(18.86mg,0.315mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液用N_2脱气10min。向反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(12.87mg,0.016mmol)。将反应混合物脱气10min。将反应混合物在80℃搅拌16h。将反应物质用冰水稀释,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用12g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的65%EA中洗脱化合物,收集含有化合物的级分并且浓缩,以得到呈油状物的叔丁基4-(4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(60mg,0.252mmol,52%产率)。LCMS保留时间2.06min[B],MS(E^-)m/z:570.6(M+H)。

[0501] 中间体179B:4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0502] 

(179B)

[0503] 将4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg,0.252mmol,49%产率)根据实施例43中所述的通用方法、使用叔丁基4-(4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(100mg,0.176mmol)作为初始中间体来制备。LCMS保留时间0.64min[E],MS(E^-)m/z:340.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.51(s,1H),8.99(s,1H),8.24(d,J=7.8Hz,1H),7.67(s,1H),7.14(br.s.,1H),7.01(br.s.,1H),4.07(br.s.,1H),3.03(br.s.,2H),2.94(d,J=6.8Hz,2H),2.67-2.55(m,3H),1.96(d,J=13.4Hz,2H),1.79(d,J=11.7Hz,1H),1.24(s,1H),1.17(t,J=7.3Hz,3H)。

[0504] 实施例179:N-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

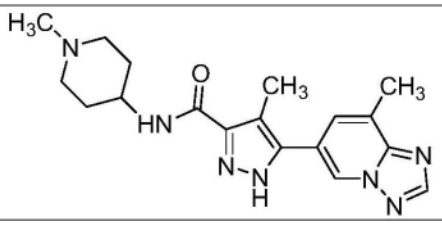
[0505] 将N-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(8.2mg,0.252mmol,22%产率)根据实施例69中所述的通用方法、使用4-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg,0.088mmol)作为初始中间体来制备。LCMS保留时间0.798min[E],MS(E^-)m/z:382.2(M+H);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.53(s,1H),9.01(s,1H),8.57(s,1H),8.32(d,J=8.3Hz,1H),7.12(s,1H),6.99(s,1H),6.56(s,1H),4.06(br.s.,3H),3.18-3.05(m,2H),2.99(s,1H),2.93(br.s.,1H),2.63(s,3H),2.11(d,J=19.6Hz,1H),2.02(br.s.,2H),

1.88(d,J＝12.7Hz,3H),1.35-1.21(m,6H),1.21-1.09(m,2H)。

[0506] 根据实施例179中所述的通用程序制备以下实施例。

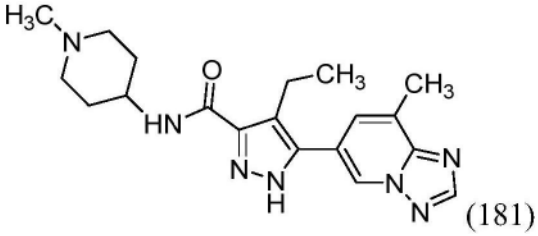
[0507] 表7

[0508]

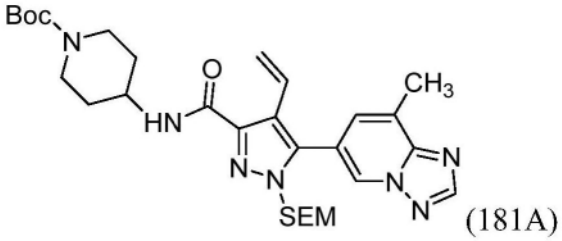
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC方法
180		353.4	354.2	0.714	C

[0509] 实施例181

[0510] 4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

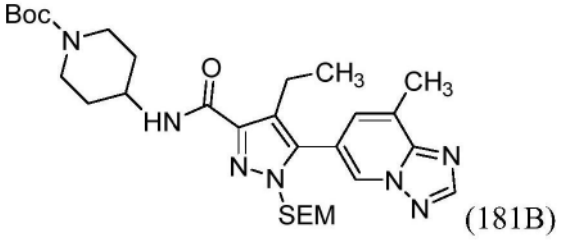
[0511] 
(181)

[0512] 中间体181A:叔丁基4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

[0513] 
(181A)

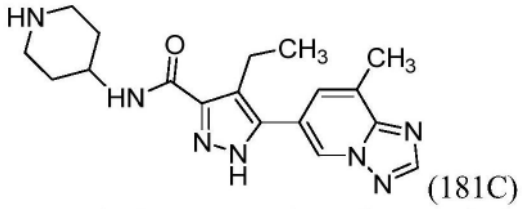
[0514] 将叔丁基4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(250mg,0.430mmol,91％产率)根据中间体1B中所述的方法、使用叔丁基4-(4-溴-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(300mg,0.473mmol)作为初始中间体来制备。LCMS保留时间2.07min[C],MS(E^-)m/z:582.6[M+H]。

[0515] 中间体181B:叔丁基4-(4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

[0516] 
(181B)

[0517] 在室温,向叔丁基4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(200mg,0.344mmol)在MeOH(125mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(36.6mg,0.344mmol)。将反应混合物在氢气囊压力下搅拌16h。将反应物质通过硅藻土床过滤,用MeOH洗涤并浓缩,以产生呈油状物的叔丁基4-(4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(160mg,0.430mmol,68%产率)。LCMS保留时间1.53min[A],MS(E⁻)m/z:467.5[M+H]。

[0518] 中间体181C:4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0519] 
(181C)

[0520] 将4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(13.1mg,0.430mmol,18%产率)根据实施例43中所述的程序、使用叔丁基4-(4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(120mg,0.206mmol)作为初始中间体来制备。LCMS保留时间0.807min[A],MS(E⁻)m/z:354.2(M+H);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm d 13.46(br.s.,1H),8.92(br.s.,1H),8.32(br.s.1H),8.25(d,J=7.8Hz,1H),7.62(br.s.,1H),7.00(s,1H),4.07(dd,J=7.6,3.7Hz,1H),3.32(br.s.,3H),3.09-2.99(m,2H),2.99-2.89(m,1H),2.68-2.58(m,3H),1.97(d,J=11.7Hz,2H),1.86-1.66(m,2H),1.21-1.03(m,3H)。

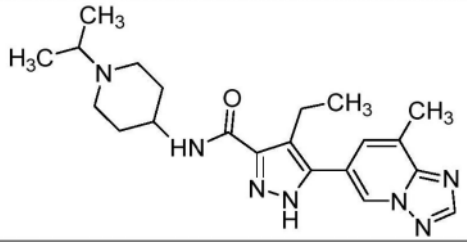
[0521] 实施例181:4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0522] 将4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(11.5mg,37%产率)根据实施例69中所述的通用程序、使用4-乙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg,0.085mmol)作为初始中间体来制备。LCMS保留时间0.859min[C]。MS(E⁻)m/z:368.2(M+H);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.42(br.s.,1H),8.90(s,1H),8.55(s,1H),7.90(d,J=8.1Hz,1H),7.62(s,1H),3.76(br.s.,1H),2.88-2.73(m,4H),2.63(s,3H),2.23(s,3H),2.09(d,J=5.6Hz,2H),1.91(s,2H),1.83-1.71(m,2H),1.71-1.55(m,2H),1.24(s,1H),1.11(t,J=7.3Hz,3H)。

[0523] 根据实施例181中所述的通用程序制备以下实施例。

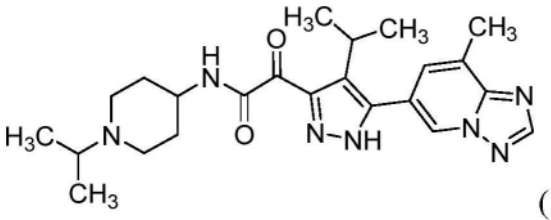
[0524] 表8

[0525]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
182		395.5	396.3	0.934	E

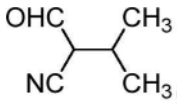
[0526] 实施例183

[0527] 2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺

[0528] 

(183)

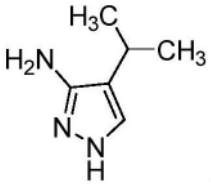
[0529] 中间体183A:2-甲酰基-3-甲基丁腈

[0530] 

(183A)

[0531] 在-78℃,向3-甲基丁腈(50.0g,601mmol)在THF(1000mL)中的溶液中逐滴添加LDA(2M,391mL,782mmol)。将反应混合物搅拌20min,并添加甲酸乙酯(66.8g,902mmol)在THF(200mL)中的溶液。将反应混合物在相同温度下再搅拌1h,然后使其达到室温,并在室温搅拌16h。将反应用饱和NH_4Cl淬灭。将混合物搅拌10min,并蒸发挥发物。将残余物用过量EA溶解,用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以产生呈油状物的粗品2-甲酰基-3-甲基丁腈(55g,495mmol,82%产率)。LCMS保留时间:0.77min[A],MS(E^-)m/z:110.2[M-H]。

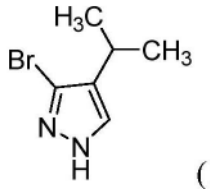
[0532] 中间体183B:4-异丙基-1H-吡唑-3-胺

[0533] 

(183B)

[0534] 在室温,向2-甲酰基-3-甲基丁腈(55.0g,495mmol)在乙醇(600mL)中的溶液中添加肼(38.8mL,1237mmol)和乙酸(70.8mL,1237mmol)。将混合物在100℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。蒸发挥发物。将残余物用饱和$NaHCO_3$稀释并用氯仿(3x500mL)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以产生呈棕色半固体的粗品4-异丙基-1H-吡唑-3-胺(45.0g,359mmol,72%产率)。LCMS保留时间:0.710min[B],MS(E^+)m/z:126.1[M+H]。

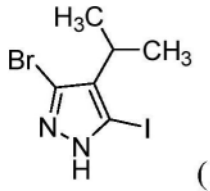
[0535] 中间体183C:3-溴-4-异丙基-1H-吡唑

[0536] 

(183C)

[0537] 在10℃,向4-异丙基-1H-吡唑-3-胺(155..0g,120mmol)和对甲苯磺酸一水化物(34.2g,180mmol)在乙腈(250mL)中的混合物中添加亚硝酸异戊酯(24.20mL,180mmol)、溴化铜(II)(26.8g,120mmol)和四丁基溴化铵(77g,240mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将反应用冷水淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(3x500mL)萃取,将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗物质。将粗物质通过ISCO使用二氧化硅柱纯化。将化合物用30%-90%乙酸乙酯和石油醚洗脱。收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色液体的3-溴-4-异丙基-1H-吡唑(14.0g,74.1mmol,62%产率)。LCMS保留时间:1.10min[A],MS(E^+)m/z:191.3[M+2H]。

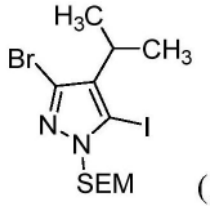
[0538] 中间体183D:3-溴-5-碘-4-异丙基-1H-吡唑

[0539] 

(183D)

[0540] 在室温,向3-溴-4-异丙基-1H-吡唑(114.0g,74.1mmol)在乙腈(350mL)中的溶液中添加NIS(33.3g,148mmol)。将反应混合物在80℃搅拌16h。蒸发挥发物。将残余物用过量DCM稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用120g二氧化硅柱纯化。将化合物用在石油醚中的40%-50%乙酸乙酯洗脱,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的3-溴-5-碘-4-异丙基-1H-吡唑(12.0g,38.1mmol,51%产率)。LCMS保留时间:1.26min[A],MS(E^+)m/z:317.2[M+2H]。

[0541] 中间体183E:3-溴-5-碘-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[0542] 

(183E)

[0543] 在0℃,向3-溴-5-碘-4-异丙基-1H-吡唑(40.0g,127mmol)在THF(600mL)中的溶液中添加NaH(7.62g,191mmol)。将反应混合物搅拌50min。接下来,添加SEM-Cl(31.8g,191mmol)并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应用饱和NH_4Cl淬灭。蒸发挥发物,并将残余物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用120g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的25%-30%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以产生浅棕色液体的3-溴-5-碘-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(30.0g,67.4mmol,53%产率)。LCMS保留时间:4.30min[B]MS(E^+)m/z:447.0[M+2H]。

[0544] 中间体183F:6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡

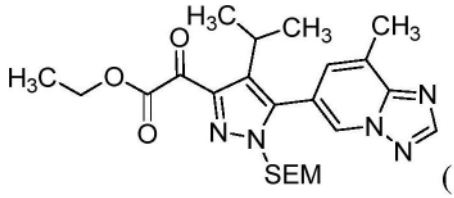
唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0545] 

(183F)

[0546] 将6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(12.2g,27.1mmol,86％产率)根据中间体1F中所述的通用程序、使用3-溴-5-碘-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(14g,31.4mmol)和8-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(9.78g,37.7mmol)作为初始中间体来制备,以产生呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.72min[A]MS(E+)m/z:452.0[M+2H]。

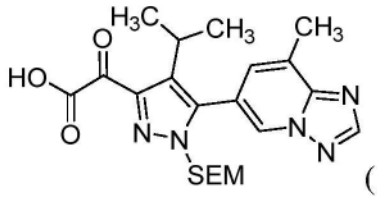
[0547] 中间体183G:乙基2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-氧代乙酸酯

[0548] 

(183G)

[0549] 在-78℃,向6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.070g,0.155mmol)在THF(3.00mL)中的溶液中添加在己烷中的2.5M nBuLi(0.093mL,0.233mmol)中。将反应混合物在相同温度下搅拌45min。在-78℃,向草酸二乙酯(0.066mL,0.482mmol)在THF(3.00mL)中的溶液中逐滴添加以上反应混合物,在相同温度下搅拌1h。将反应通过添加水淬灭。将混合物用EtOAc(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以产生粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用12g二氧化硅柱纯化,在于已烷中的30％EA中洗脱,收集级分并浓缩,以产生呈胶状固体的乙基2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-氧代乙酸酯。LCMS保留时间:1.60min[A],MS(ES):m/z＝472.6[M+H]。

[0550] 中间体183H:2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-氧代乙酸

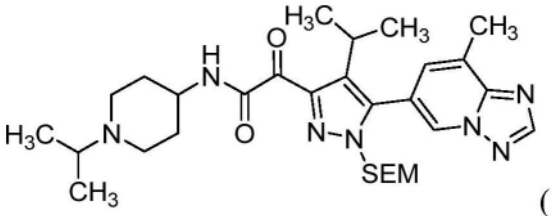
[0551] 

(183H)

[0552] 在室温,向乙基2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-氧代乙酸酯(0.060g,0.127mmol)在THF(1.00mL)、MeOH(0.500mL)和水(0.500mL)溶剂混合物中的溶液中添加LiOH(0.030g,1.272mmol)。将混合物在室温搅拌16h。将反应混合物通过去除MeOH和THF而浓缩。将残余物用水(5mL)稀释并用EtOAc(1X10mL)洗涤。将水层用5％HCl达到酸性pH并用在DCM中的10％

MeOH(2X20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到呈胶状固体的粗品2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-氧代乙酸(0.042g,0.095mmol,74%产率)。LCMS保留时间:0.88min[A],MS(ES):m/z=444.4[M+H]。

[0553] 中间体183I:2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺

[0554] 

(183I)

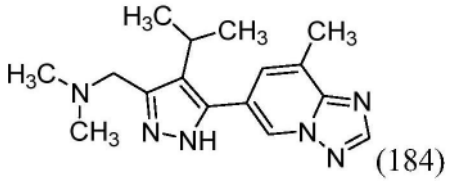
[0555] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-氧代乙酸(0.042g,0.095mmol)和1-异丙基哌啶-4-胺(0.013g,0.095mmol)在DMF中的溶液中添加TEA(0.013ml,0.095mmol)和HATU(0.036g,0.095mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌1h。将反应通过添加水淬灭。将反应混合物用在DCM中的10%MeOH(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到呈胶状固体的粗品2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺(0.045g,0.079mmol,84%产率)。LCMS保留时间:1.27min[A],MS(ES):m/z=568.6[M+H]。

[0556] 实施例183:2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺

[0557] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺(0.039g,0.068mmol)在二噁烷(0.500mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M盐酸(1.00ml,4.00mmol)。将反应混合物在70℃搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AB纯化。在进行制备型LCMS纯化之后,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺,HCl(0.0027g,5.25μmol,8%产率)。LCMS保留时间:1.285min[F],MS(ES):m/z=438.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm8.75(s,1H),8.49(s,1H),7.58(s,1H),4.02-3.95(m,1H),3.21-3.13(m,2H),2.84-2.70(m,2H),2.71(s,3H),2.21-2.10(m,2H),1.84-1.75(m,2H),1.33(d,J=7.2Hz,6H),1.24(d,J=6.8Hz,6H)。

[0558] 实施例184

[0559] 1-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基甲胺

[0560] 
(184)

[0561] 中间体184A:4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,55-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲醛

[0562] 
(184A)

[0563] 在-10℃,向甲基4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(0.25g,0.835mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴添加$LiAlH_4$(0.383mL,0.919mmol),在相同温度下搅拌30min并在室温搅拌15min。将反应物质用水(5ml)淬灭并EtOAc(2X50mL)萃取,将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物。将粗化合物通过combiflash、使用24gm二氧化硅柱、通过用2%-6%MeOH/$CHCl_3$洗脱而纯化,收集级分并浓缩,以得到呈黄色固体的4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲醛(0.1g,0.282mmol,34%产率)。LCMS 1.69min[B]。MS(E^-)m/z:270.2[M+H]。

[0564] 实施例184:1-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基甲胺

[0565] 向4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲醛(0.025g,0.093mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加TEA(0.013mL,0.093mmol)、二甲胺(4.19mg,0.093mmol),随后逐滴添加乙酸(5.31μl,0.093mmol),将所得浅黄色溶液在氮气下在25℃搅拌12h,然后向其中添加氰基硼氢化钠(0.018g,0.278mmol)并在相同温度下继续搅拌6h。将反应物质用水(5ml)稀释,用EtOAc(3X10mL)萃取,将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到粗化合物。将粗样品通过制备型LCMS使用方法AB纯化,收集级分并浓缩,以得到呈浅黄色固体的1-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基甲胺(5.1mg,0.017mmol,18%产率)。LCMS 0.97min[E]。MS(E^-)m/z:299.2[M+H];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.94(s,1H),8.75(br.s.,1H),8.51(br.s.,1H),7.55(br.s.,1H),4.14-4.06(m,1H),3.17(d,J=4.9Hz,3H),3.03(dt,J=14.3,7.3Hz,1H),2.60(s,3H),2.33(d,J=2.0Hz,3H),2.17-2.00(m,1H),1.22(d,J=7.1Hz,6H)。

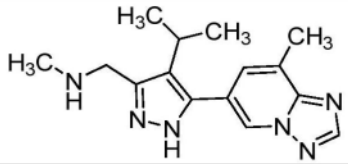
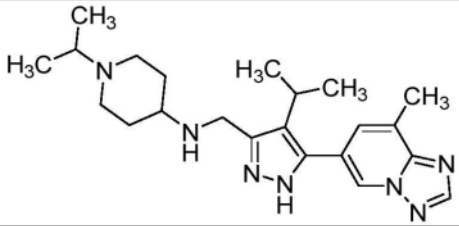
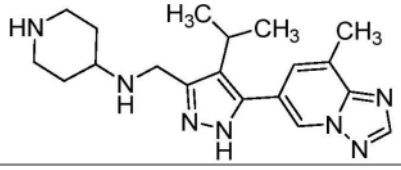
[0566] 根据用于制备实施例184的通用程序制备以下实施例。

[0567] 表9

[0568]

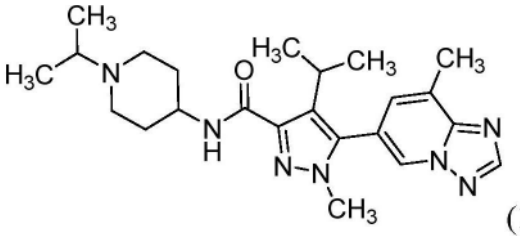
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法

[0569]

185		285.2	0.76	E
186		396.3	0.92	E
187		354.3	0.79	E

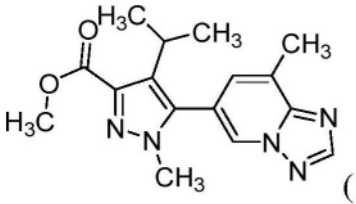
[0570] 实施例188和189

[0571] 4-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0572] 

(188-189)

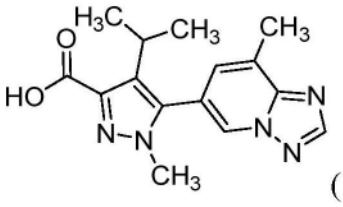
[0573] 中间体188A:甲基4-异丙基-1-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0574] 

(188A)

[0575] 在室温,向甲基4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(0.201g,0.672mmol)在乙腈(12.00mL)和DMF(1.5mL)溶剂混合物中的溶液中添加Cs_2CO_3(2.188g,6.72mmol)和MeI(0.210mL,3.36mmol),然后将混合物在相同温度下搅拌1h。将反应物质通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤,浓缩滤液,以得到粗化合物。将粗物质通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于$CHCl_3$中的4%MeOH中洗脱位置异构体化合物的混合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的甲基4-异丙基-1-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(0.245g,0.782mmol,93%产率)。LCMS保留时间:0.98和1.14min[A],MS(ES):m/z=314.5[M+H]。

[0576] 中间体188B:4-异丙基-1-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0577] 

(188B)

[0578] 在室温,向甲基4-异丙基-1-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(0.243g,0.775mmol)在THF(2.00mL)和MeOH(2.00mL)中的溶液中添加1M NaOH(1.551mL,1.551mmol),然后将混合物在80℃搅拌16h。浓缩反应物质,将残余物用水(2mL)稀释,然后使用0.5N HCl水溶液酸化,过滤所沉淀出的固体,用水洗涤,在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的4-异丙基-1-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸(0.114g,0.381mmol,49%产率)(位置异构体的混合物)。LCMS保留时间:0.40min[A],MS(ES):m/z=300.4[M+H]。

[0579] 实施例188和189

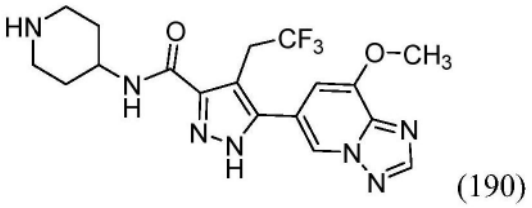
[0580] 在室温,向4-异丙基-1-甲基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-甲酸(0.120g,0.401mmol)在DMF中的溶液中添加TEA(0.168ml,1.203mmol)和HATU(0.229g,0.601mmol),将混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,以分离这两种异构体。在纯化之后,收集含有产物的级分,合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到实施例188和189。

[0581] 实施例188:(0.1055g,0.249mmol,62%产率),呈白色固体。LCMS保留时间:0.90min[A],MS(ES):m/z=424.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.65(s,1H),8.38(s,1H),7.34(s,1H),4.02-3.98(m,1H),3.63(s,3H),3.51-3.42(m,2H),3.18-3.10(m,2H),2.59(s,3H),2.26-2.18(m,2H),1.88-1.79(m,2H),1.30(d,J=6.8Hz,6H),1.11(d,J=7.2Hz,6H)。

[0582] 实施例189:(0.0313g,0.072mmol,18%产率),呈白色固体。LCMS保留时间:1.098min[A],MS(ES):m/z=424.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.67(s,1H),8.46(s,1H),7.63(s,1H),4.22-4.11(m,1H),3.90(s,3H),3.57-3.50(m,2H),3.26-3.18(m,2H),2.66(s,3H),2.40-2.25(m,2H),1.91-1.83(m,2H),1.38(d,J=6.8Hz,6H),1.28(d,J=7.2Hz,6H)。

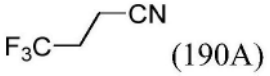
[0583] 实施例190

[0584] 5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0585] 

(190)

[0586] 中间体190A:4,4,4-三氟丁腈

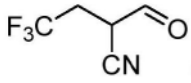
[0587] 

(190A)

[0588] 向4,4,4-三氟丁醛(4g,31.7mmol)在水(20mL)中的搅拌溶液中添加在水(20mL)中

的羟胺-o-磺酸(3.95g,34.9mmol),在室温搅拌16h。将反应物质用水稀释,用DCM萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈油状物的4,4,4-三氟丁腈(2.6g,21.12mmol,66%产率)。

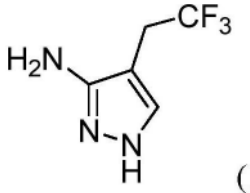
[0589] 中间体190B:甲基4-溴-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0590] 

(190B)

[0591] 在0℃,向4,4,4-三氟丁腈(2.6g,21.12mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加LDA(21.12mL,21.12mmol),搅拌5min,然后向其中添加甲酸乙酯(1.565g,21.12mmol),在室温搅拌16h。将反应物质用1N HCl淬灭,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈棕色油状物的4,4,4-三氟-2-甲酰基丁腈(2.5g,16.55mmol,78%产率)。

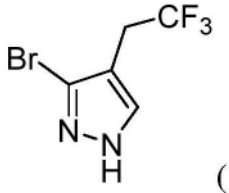
[0592] 中间体190C:4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺

[0593] 

(190C)

[0594] 向4,4,4-三氟-2-甲酰基丁腈(2.5g,16.55mmol)在EtOH(15mL)中的搅拌溶液中添加肼(1.298mL,41.4mmol)和乙酸(5mL),然后在100℃搅拌16h。将反应物质浓缩;将残余物用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,并将水层用DCM萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na2SO4)并浓缩,以得到呈棕色液体的4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺(2.2g,13.32mmol,81%产率)。LCMS保留时间0.67min[A]。MS(E^-)m/z:166.2[M+H]

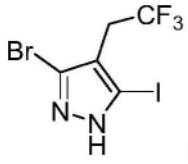
[0595] 中间体190D:3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

[0596] 

(190D)

[0597] 在室温,向4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺(2.2g,13.32mmol)在乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(3.80g,19.99mmol)、亚硝酸异戊酯(2.93mL,19.99mmol)、溴化铜(2.98g,13.32mmol)和四丁基溴化铵(8.59g,26.6mmol),然后在相同温度下搅拌16h。将反应物质用水淬灭,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗品。将粗物质通过ISCO使用二氧化硅柱(24g)纯化,收集级分并浓缩,以得到呈棕色液体的3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(1.8g,7.86mmol,59%产率)。LCMS保留时间1.30min[A]。MS(E-)m/z:229.1[M+H]。

[0598] 中间体190E:3-溴-5-碘-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

[0599] 

(190E)

[0600] 在室温,向3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(1.3g,5.68mmol)在乙腈(30mL)中

的搅拌溶液中添加NIS(6.39g,28.4mmol),然后在100℃搅拌16h。将反应物质浓缩,用水稀释,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗品。将粗物质通过ISCO二氧化硅柱(24g)纯化,收集级分并浓缩,以得到呈棕色液体的3-溴-5-碘-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(800mg,2.254mmol,40%产率)。LCMS保留时间1.39min[A]。MS(E⁻)m/z:355.0[M-H]。

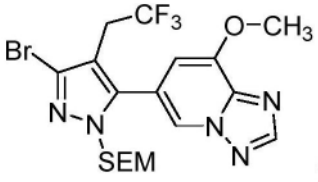
[0601] 中间体190F:3-溴-5-碘-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[0602] 

(190F)

[0603] 在0℃,向3-溴-5-碘-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(1.2g,3.38mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中添加NaH(0.203g,5.07mmol),在相同温度下搅拌30min,然后在相同温度下向其中添加(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.752mL,4.06mmol),在室温搅拌3h。将反应物质用水淬灭,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗品。将粗物质通过ISCO二氧化硅柱(24g)纯化,以得到呈棕色液体的3-溴-5-碘-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(800mg,1.649mmol,49%产率)。LCMS保留时间2.41min[A],MS(E⁻)m/z 485.0[M+H]。

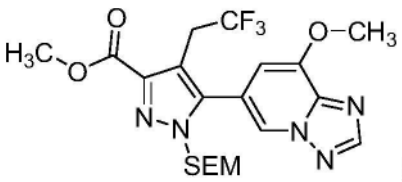
[0604] 中间体190G:6-(3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0605] 

(190G)

[0606] 向3-溴-5-碘-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.8g,3.71mmol)在二噁烷(100mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加8-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.442g,5.57mmol)和磷酸三钾(2.363g,11.13mmol),将混合物用氮气脱气10min,然后向其中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.303g,0.371mmol),并将混合物在100℃搅拌16h。将反应物质通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗品。将粗物质通过ISCO使用二氧化硅柱(40g)纯化,收集级分并浓缩,以得到呈油状物的6-(3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.3g,2.65mmol,71%产率)。LCMS保留时间2.14min[A],MS(E⁻)m/z 508.3[M+H]。

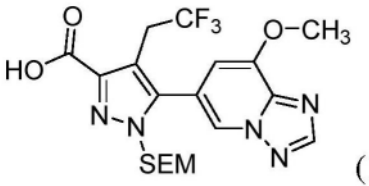
[0607] 中间体190H:甲基5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

[0608] 

(190H)

[0609] 向6-(3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(600mg,1.185mmol)在DMF(10mL)和MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(131mg,0.237mmol)、乙酸钯(ii)(26.6mg,0.118mmol)和TEA(0.413mL,2.96mmol),用氮气脱气10min,然后在80℃在CO下在高压釜中搅拌16h。使反应物质达到室温,通过硅藻土过滤,用MeOH洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗物质通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于已烷中的80%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈棕色油状物的甲基5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(460mg,1.088mmol,22%产率)。LCMS保留时间1.86min[A]。MS(E⁻)m/z:486.3[M+H]。

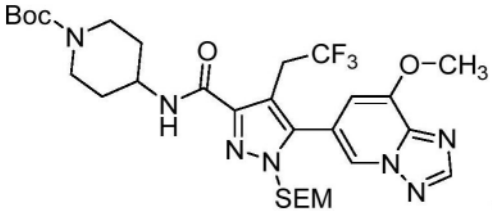
[0610] 中间体190I:5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0611] 

(190I)

[0612] 在室温,向甲基5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(300mg,0.618mmol)在THF(10mL)、水(2mL)和MeOH(5mL)溶剂混合物中的搅拌溶液中添加LiOH(74.0mg,3.09mmol),搅拌16h。将反应物质用水稀释,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈灰白色固体的5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(240mg,0.509mmol,82%产率)。LCMS保留时间0.96min[A],MS(E⁻)m/z:472.0[M+H]。

[0613] 中间体190J:叔丁基4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯

[0614] 

(190J)

[0615] 在室温,向5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(50mg,0.106mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加1-丙烷磷酸酐(0.062mL,0.212mmol)和Et_3N(0.044mL,0.318mmol),搅拌16h。将反应物质用冷水稀释,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物,将粗物质通过ISCO使用4g二氧化硅柱纯化,在EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(50mg,0.076mmol,72%产率)。LCMS保留时间2.04min[A]。MS(E⁻)m/z:654.3[M+H]。

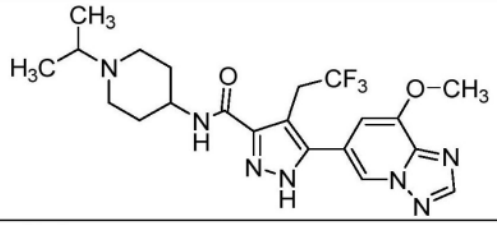
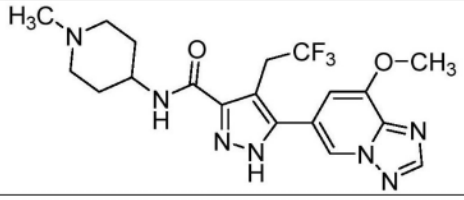
[0616] 实施例190:5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0617] 在室温,向叔丁基4-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸酯(250mg,0.382mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.029mL,0.382mmol),搅拌16h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈灰白色固体的5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(160mg,0.252mmol,52%产率)。LCMS保留时间0.60min[C]。MS(E^-)m/z:424[M+H]。

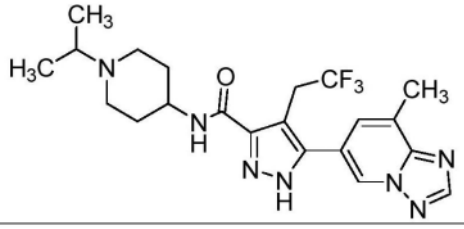
[0618] 根据用于制备中间体190J的通用程序制备以下实施例。

[0619] 表10

[0620]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
191		438.2	0.97	C
192		466.2	0.89	C

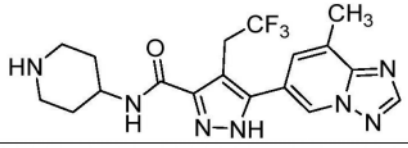
[0621]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
193		450.2	1.03	C

[0622] 根据用于制备实施例190的通用程序制备以下实施例。

[0623] 表11

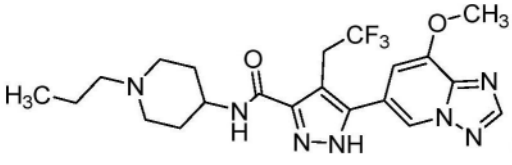
[0624]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
194		408.2	1.03	C

[0625] 实施例195

[0626] 5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-4-(2,

2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

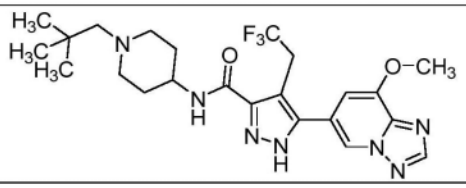
[0627] 
(195)

[0628] 向5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(40mg,0.094mmol)在MeOH(3mL)中的搅拌溶液中添加丙醛(7.13mg,0.123mmol)和乙酸(1.082μl,0.019mmol),在室温搅拌16h,然后向其中添加$NaCNBH_3$(11.87mg,0.189mmol)并再搅拌2h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈灰白色固体的5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(2.3mg,7%产率)。LCMS保留时间1.03min[E]。MS(E^-)m/z:446.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.97-13.83(m,1H),9.27-9.09(m,1H),8.93-8.80(m,1H),8.64-8.49(m,2H),7.28-7.19(m,1H),4.21-3.95(m,2H),3.12-2.93(m,3H),2.90(s,1H),2.74(s,1H),2.01(br dd,J=1.3,9.4Hz,2H),1.94-1.78(m,3H),1.74-1.59(m,3H),1.03-0.80(m,6H)。

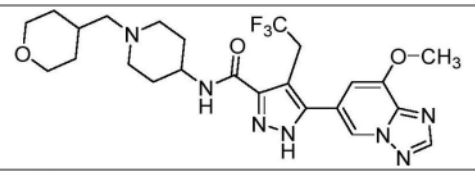
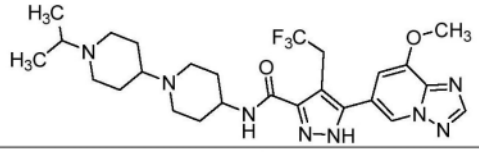
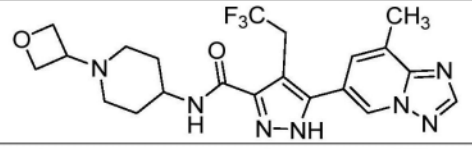
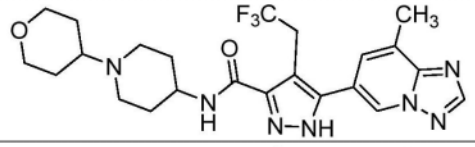
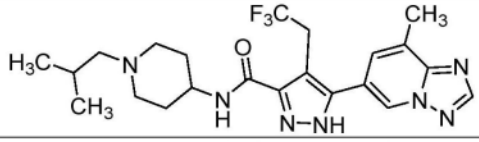
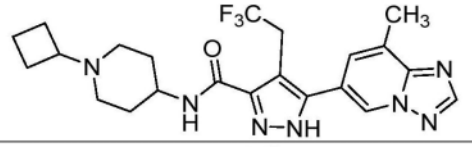
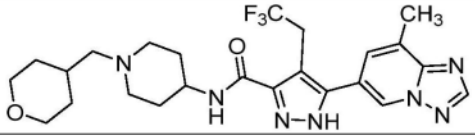
[0629] 根据用于制备实施例195的通用程序制备以下实施例:

[0630] 表12

[0631]

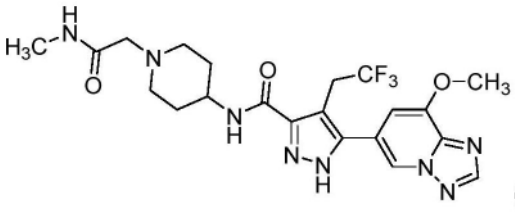
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
196		494.2	495.2	1.52	C

[0632]

197		521.54	522.3	1.11	C
199		548.61	549.2	1.02	C
200		463.465	464	1.17	C
201		491.519	492.2	1.08	C
202		463.509	464.2	1.24	C
203		461.493	462.2	1.16	C
204		505.546	506.2	1.17	C

[0633] 实施例205

[0634] 5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0635] 

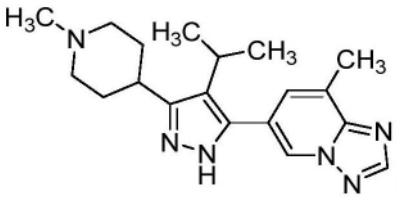
(205)

[0636] 在室温,向5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(40mg,0.094mmol)在DMF(2mL)和THF(2ml)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.040mL,0.283mmol),搅拌5min,然后向其中添加2-氯-N-甲基乙酰胺(12.19mg,0.113mmol)并搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(4.3mg,7%产率)。LCMS保留时间1.07min[E]。MS(E^-)m/z:495.2[M+H];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91-8.78(m,1H),8.54(s,1H),8.19-8.00(m,1H),7.62(br d,J=3.5Hz,1H),7.23(d,J=1.0Hz,1H),4.20-3.98(m,5H),3.83-3.70(m,1H),3.05-2.87(m,

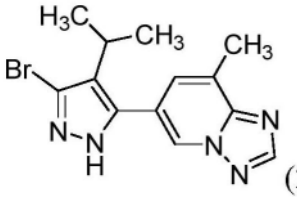
4H),2.84-2.75(m,2H),2.62(d,J=4.5Hz,5H),2.24-2.10(m,2H),1.91(s,2H),1.81-1.58(m,5H),1.19-1.05(m,2H)。

[0637] 实施例206

[0638] 6-(4-异丙基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

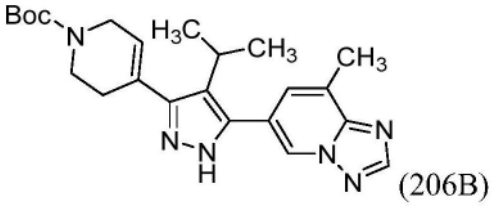
[0639] 
(206)

[0640] 中间体206A:6-(3-溴-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0641] 
(206A)

[0642] 将$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1.556g,1.905mmol)和K_3PO_4(9.95g,57.2mmol)添加到3-溴-5-碘-4-异丙基-1H-吡唑(6.0g,19.05mmol)和8-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(7.40g,28.6mmol)在二噁烷(150mL)和水(35mL)溶剂混合物中的脱气溶液中,然后将混合物在95℃在密封管中搅拌4h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤,将滤过物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用80g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的65%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的6-(3-溴-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.0g,9.37mmol,49%产率)。LCMS保留时间:1.07min[A],MS(E^+)m/z:322.4[M+2H]。

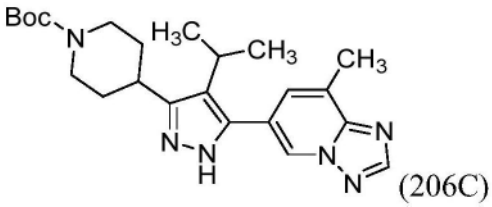
[0643] 中间体206B:叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

[0644] 
(206B)

[0645] 将$Pd_2(dba)_3$(0.057g,0.062mmol)和S-Phos(0.051g,0.125mmol)添加到叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.579g,1.874mmol)、K_2CO_3(0.518g,3.75mmol)和6-(3-溴-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.400g,1.249mmol)在乙腈(20mL)和水(4.0mL)的混合物中的脱气溶液中,然后将混合物在110℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤,将滤过物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的

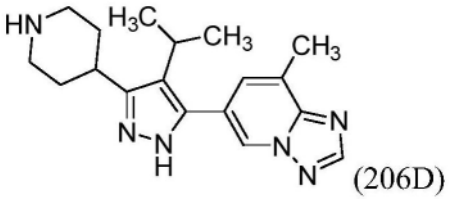
叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.450g,1.065mmol,85%产率)。LCMS保留时间:1.48min[A],MS(E$^+$)m/z:423.6[M+H]。

[0646] 中间体206C:叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸酯

[0647] 
(206C)

[0648] 向叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.400g,0.947mmol)在MeOH(25mL)中的溶液中添加Pd/C(0.201g,1.893mmol),然后将浆液在室温在氢气囊下搅拌36h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤,收集滤液并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.350g,0.824mmol,87%产率)。LCMS保留时间:1.37min[A],MS(E$^+$)m/z:425.6[M+H]。

[0649] 中间体206D:6-(4-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0650] 
(206D)

[0651] 在室温,向叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.350g,0.824mmol)在二噁烷(2.0mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(4.12mL,16.49mmol),然后在相同温度下搅拌2h。浓缩反应物质并在真空下干燥,以得到呈浅黄色固体的6-(4-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶HCl(0.450g)。LCM保留时间:1.1min[E],MS(E$^+$)m/z:325.1[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.65(s,1H)8.45(s,1H)7.54(s,1H)3.49(s,2H)3.05-3.25(m,4H)2.67(s,3H)1.86-2.10(m,6H)1.28(d,J=7.09Hz,6H)。

[0652] 实施例206:6-(4-异丙基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

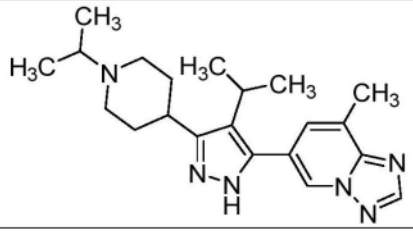
[0653] 将6-(4-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.040g,0.123mmol)、甲醛(0.017mL,0.616mmol)和乙酸(0.706μl,0.012mmol)在MeOH(5.0mL)中的溶液在室温搅拌8h,然后在0℃向其中添加氰基硼氢化钠(0.012g,0.185mmol)并在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的6-(4-异丙基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.8mg)。LCMS保留时间1.25min[C],MS(E$^+$)m/z:339.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.63(br.s.,1H)8.43(s,1H)7.54(br.s.,1H)3.47(s,1H)2.92-3.19(m,4H)2.66(s,3H)2.43(br.s.,4H)1.83-2.07(m,4H)

1.19-1.34(m,6H)。

[0654] 根据用于制备实施例206的通用程序制备以下实施例。

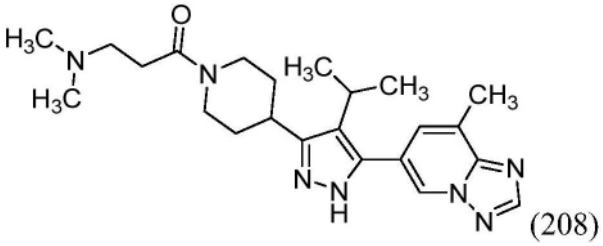
[0655] 表13

[0656]

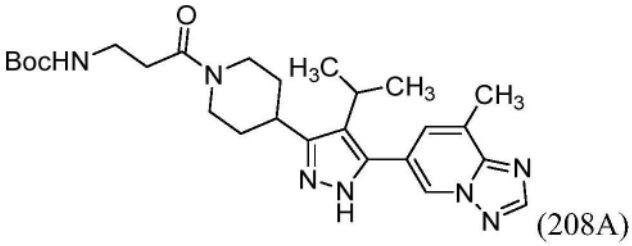
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
207		367.3	1.34	C

[0657] 实施例208

[0658] 3-(二甲基氨基)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

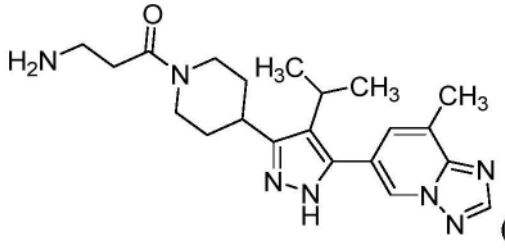
[0659] 
(208)

[0660] 中间体208A:叔丁基(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基甲酸酯

[0661] 
(208A)

[0662] 在0℃,向6-(4-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.200g,0.616mmol)和3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(0.117g,0.616mmol)在DMF(5.0mL)和THF(2.0mL)溶剂混合物中的溶液中添加TEA(0.430mL,3.08mmol)和HATU(0.234g,0.616mmol),将混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用DCM萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,用在DCM中的5%MeOH洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈油状物的叔丁基(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基甲酸酯(0.180g,0.363mmol,59%产率)。LCMS保留时间:1.13min[A],MS(E^+)m/z:496.6[M+H]。

[0663] 中间体208B:3-氨基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0664] 
(208B)

[0665] 在室温,向叔丁基(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基甲酸酯(0.250g,0.504mmol)在二噁烷(3.0mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(3.78mL,15.13mmol),搅拌2h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗物质通过制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的3-氨基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(38mg)。LCMS保留时间:0.92min[C],MS(E$^+$)m/z:396.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.66(d,J=1.0Hz,1H),8.46(s,1H),7.64-7.42(m,1H),4.78-4.66(m,1H),4.19-3.92(m,1H),3.30-3.16(m,4H),3.09(quin,J=7.2Hz,1H),2.94-2.76(m,3H),2.75-2.61(m,3H),2.08-1.92(m,7H),1.90-1.65(m,2H),1.31(d,J=7.5Hz,6H)。

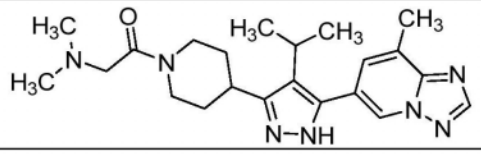
[0666] 实施例208:3-(二甲基氨基)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0667] 将3-氨基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(0.040mg,0.101μmol)、甲醛(0.014μL,0.506μmol)和乙酸(0.05mL)在甲醇(5.0mL)中的混合物在室温搅拌8h,然后在0℃向其中添加氰基硼氢化钠(0.013mg,0.202μmol),将所得反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质通过制备型LC/MS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的3-(二甲基氨基)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(20.2mg)。LCMS保留时间:0.97min[F],MS(E$^+$)m/z:424.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.67(s,1H),8.48(s,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),4.79-4.69(m,1H),4.07(d,J=13.6Hz,1H),3.52-3.39(m,2H),3.31-3.17(m,2H),3.09(quin,J=7.2Hz,1H),3.04-2.97(m,2H),2.95(d,J=5.5Hz,6H),2.88-2.76(m,1H),2.74-2.62(m,3H),2.10-1.93(m,2H),1.92-1.71(m,2H),1.38-1.25(m,6H)。

[0668] 根据用于制备实施例208的通用程序制备以下实施例。

[0669] 表14

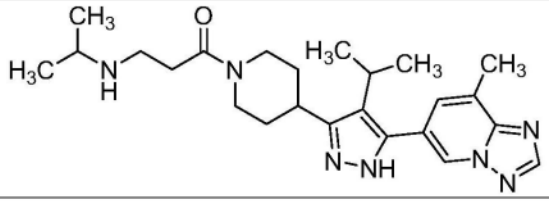
[0670]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
209		409.5	410.2	1.23	C

[0671] 根据用于制备实施例208的通用程序制备以下实施例。

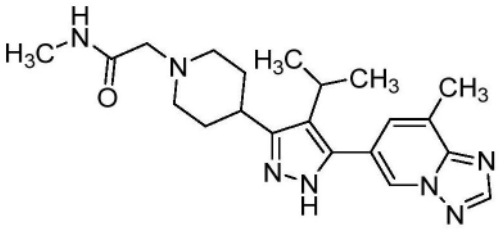
[0672] 表15

[0673]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
210		438.3	1	C

[0674] 实施例211

[0675] 2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺

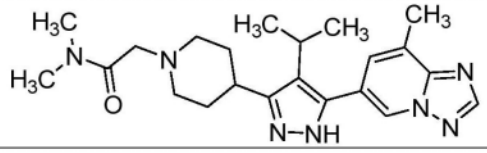
[0676] 
(211)

[0677] 在0℃,将2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(0.022g,0.185mmol)和TEA(0.064mL,0.462mmol)添加到6-(4-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.030g,0.092mmol)在DMF(1.0mL)和THF(1.0mL)溶剂混合物中的溶液中,然后在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(9.2mg)。LCMS保留时间1.50min[C],MS(E^+)m/z:410.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.62(br.s.,1H)8.43(s,1H)7.56(br.s.,1H)3.40-3.53(m,1H)3.01-3.17(m,6H)2.89-2.99(m,4H)2.67(s,3H)2.29(br.s.,2H)1.81-2.07(m,4H)1.17-1.32(m,7H)。

[0678] 根据用于制备实施例211的通用程序制备以下实施例。

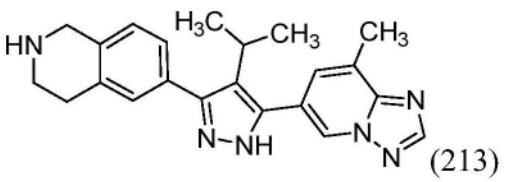
[0679] 表16

[0680]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
212		409.5	410.2	1.5	C

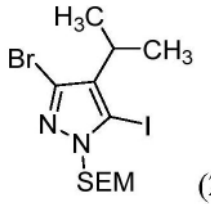
[0681] 实施例213

[0682] 6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl

[0683] 
(213)

[0684] 中间体213A:3-溴-5-碘-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-

吡唑

[0685] 

(213A)

[0686] 在0℃,向3-溴-5-碘-4-异丙基-1H-吡唑(40.0g,127mmol)在THF(600mL)中的溶液中添加NaH(7.62g,191mmol),搅拌50min,再添加SEM-Cl(31.8g,191mmol),然后将混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用饱和NH_4Cl淬灭,蒸发挥发物,并将残余物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用120g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的25%-30%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色液体的3-溴-5-碘-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(30.0g,67.4mmol,53%产率)。LCMS保留时间:4.30min[B]MS(E^+)m/z:447.0[M+2H]。

[0687] 中间体213B:6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0688] 

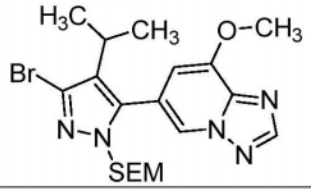
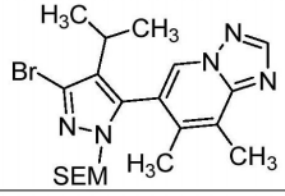
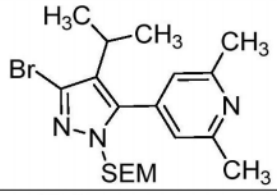
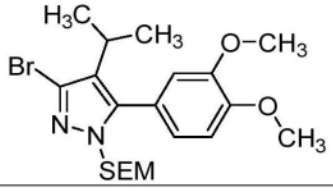
(213B)

[0689] 将6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(12.2g,27.1mmol,86%产率)根据中间体206A中所述的通用方法、使用3-溴-5-碘-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(14g,31.4mmol)和8-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(9.78g,37.7mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.72min[A]MS(E^+)m/z:452.0[M+2H]。

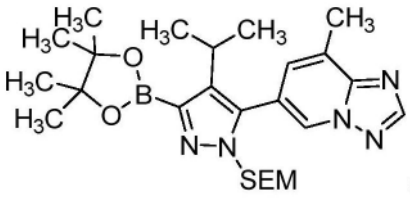
[0690] 根据用于制备中间体213B的通用程序制备以下中间体。

[0691] 表17

[0692]

中间体	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
213C		468.3	1.26	A
213D		466.4	1.40	A
213E		427.2	1.60	A
213F		456.3	1.18	A
213G		457.3	1.71	A

[0693] 中间体213H:6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0694] 
(213H)

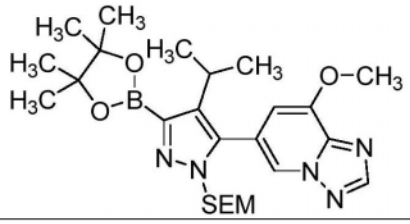
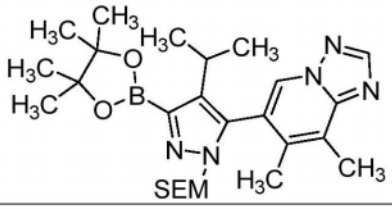
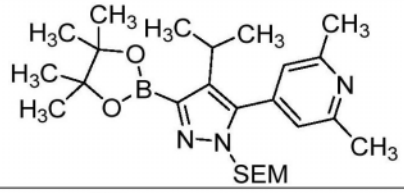
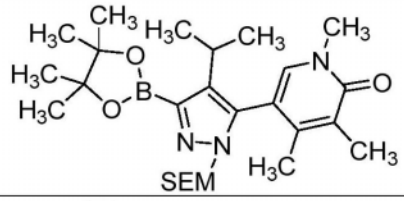
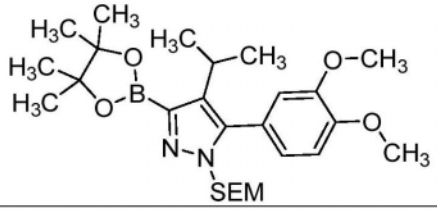
[0695] 将Pd_2dba_3(0.508g,0.555mmol)、三环己基膦(0.311g,1.110mmol)和乙酸钾(3.27g,33.3mmol)添加到BISPIN(3.66g,14.43mmol)和6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5.0g,11.10mmol)在二噁烷(100mL)中的脱气溶液中,将混合物在110℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用乙酸乙酯洗涤。收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用二氧化硅柱80g二氧化硅柱,用在石油醚中的45%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4.5g,9.04mmol,81%产率)。LCMS保留时间:1.87min[A]MS(E

$^{+}$)m/z:498.4[M+H]。

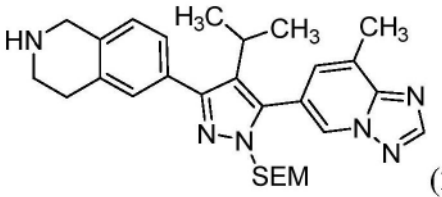
[0696] 根据用于制备中间体213H的通用程序制备以下中间体。

[0697] 表18

[0698]

中间体	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
231I		514.4	1.67	A
213J		512.5	1.75	A
213K		473.4	1.73	A
213L		502.5	1.48	A
213M		503.5	1.99	A

[0699] 中间体213N:6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0700] 

(213N)

[0701] 将6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.600g,1.206mmol)、6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.512g,2.412mmol)和K_2CO_3(0.500g,3.62mmol)在乙腈(16.00mL)和水(8.00mL)溶剂混合物中的溶液用氮气脱气10min,然后向其中添加$Pd_2(dba)_3$(0.055g,0.060mmol)和2-二环已基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基

(0.050g,0.121mmol),再次脱气2min,并在110℃搅拌16h。分离两层,将水层用在DCM中的10%MeOH(2X 30mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,用在DCM中的10%MeOH洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.340g,0.676mmol,56%产率)。LCMS保留时间1.29min[A],MS(E^+)m/z:503.7[M+H]。

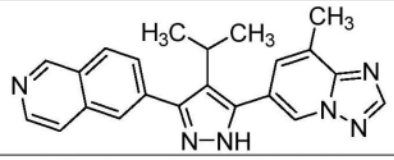
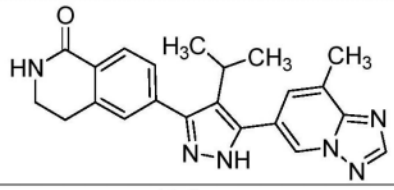
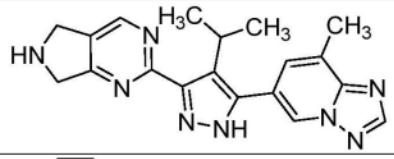
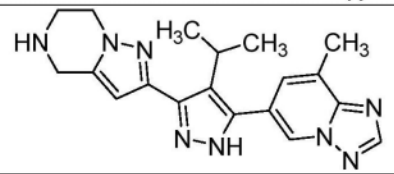
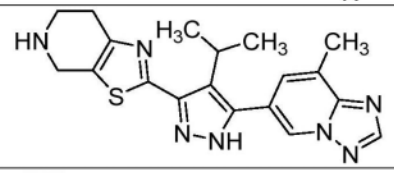
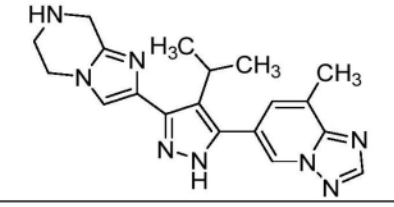
[0702] 实施例213:6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl

[0703] 在室温,向6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.360g,0.716mmol)在二噁烷(3.00mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(5.00ml,20.00mmol),然后将混合物在70℃搅拌16h。浓缩反应物质以得到粗化合物,将粗化合物用乙醚(2X 10mL)研磨,然后在真空下干燥,以得到呈白色固体的6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl(0.270g,0.660mmol,92%产率)。LCMS保留时间0.76min[A],MS(E^+)m/z:0.76[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ ppm 8.64(s,1H),8.36(s,1H),7.58-7.47(m,1H),7.40-7.18(m,3H),4.36(s,2H),3.50-3.43(m,2H),3.13(t,J=6.3Hz,2H),3.04-2.94(m,1H),2.59(s,3H),1.07(d,J=7.0Hz,6H)。

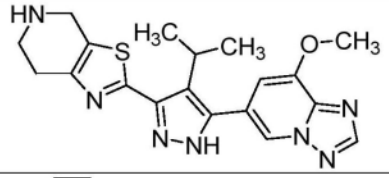
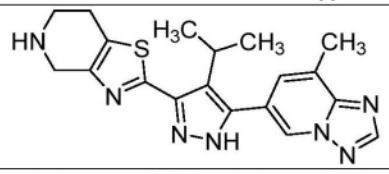
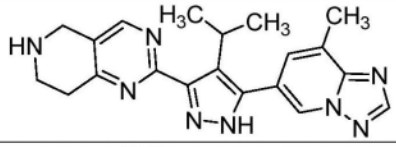
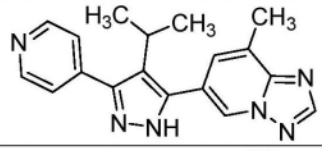
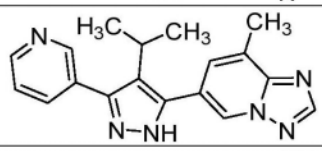
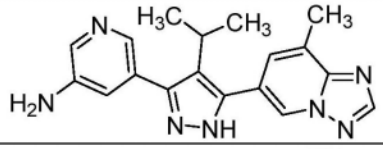
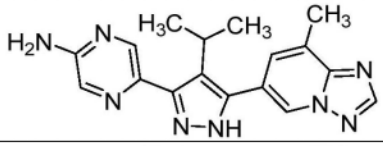
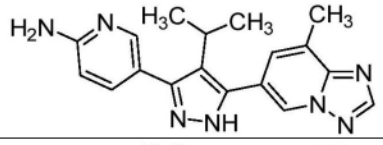
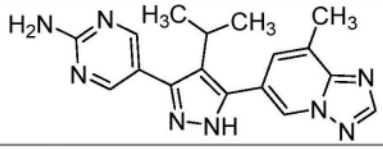
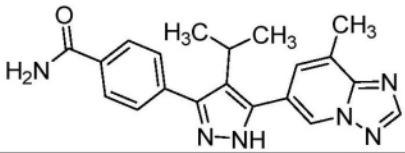
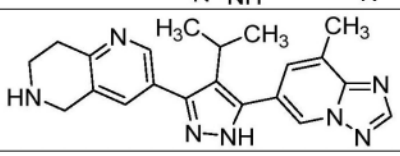
[0704] 根据用于制备实施例213的通用程序制备以下实施例。

[0705] 表19

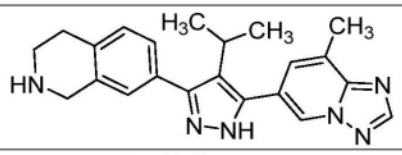
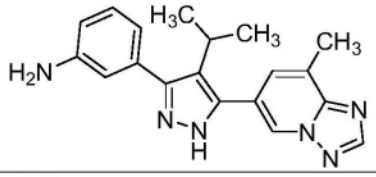
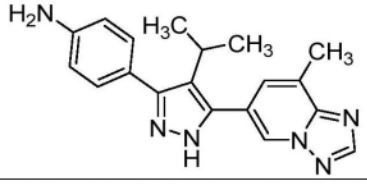
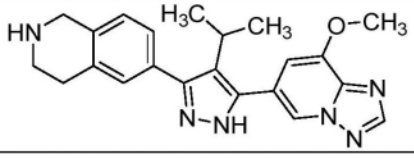
[0706]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
214		368.4	369.3	1.38	C
215		386.4	387.2	1.17	E
216		360.4	361.2	0.99	C
217		362.4	363.2	1.01	E
218		379.4	380.2	1.607	B
219		362.4	363.2	0.94	E

[0707]

220		395.4	396.2	1.207	B
221		379.49	380.3	1.12	E
222		374.4	375.2	1	C
223		318.3	319.2	1.15	C
224		318.3	319.1	1.177	E
225		333.3	334.2	0.997	E
226		334.3	335.3	1.04	C
227		333.3	334.3	1.07	C
228		334.3	335.3	0.98	C
229		360.4	361.2	1.07	C
230		373.4	374.2	0.88	C

[0708]

231		372.4	373.2	1.022	E
232		332.4	333.3	1.31	C
233		332.4	333.2	1.25	C
234		388.4	389.3	0.92	C

[0709] 实施例235

[0710] 6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

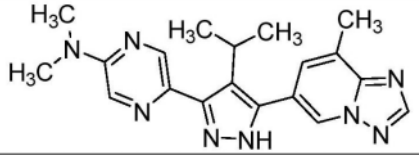
[0711] 
(235)

[0712] 在室温,向6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl(0.017g,0.042mmol)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加甲醛(0.2mL,2.54mmol)和乙酸(0.2mL,3.49mmol),搅拌6h,然后向其中添加氰基硼氢化钠(7.84mg,0.125mmol)并在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.0016g,4.02μmol,10%产率)。LCMS保留时间0.76min[E],MS(E^+)m/z:387.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.75(br.s.,1H),8.47(s,1H),7.67(br.s.,1H),7.40-7.28(m,2H),7.27-7.18(m,1H),3.90-3.68(m,3H),3.18-3.02(m,4H),2.91(br.s.,2H),2.71(s,3H),2.57(s,3H),1.19(d,J=7.0Hz,6H)。

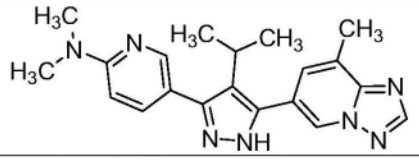
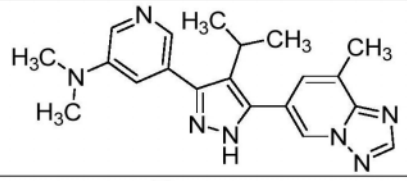
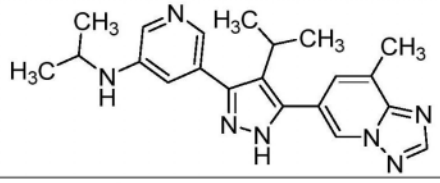
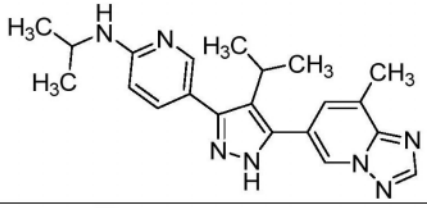
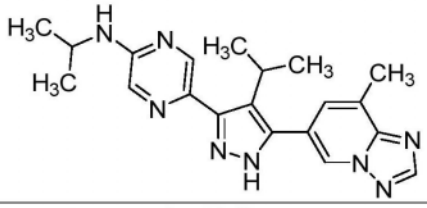
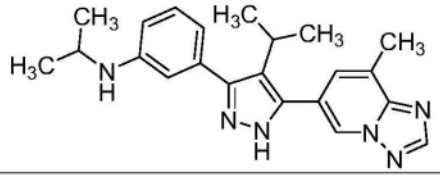
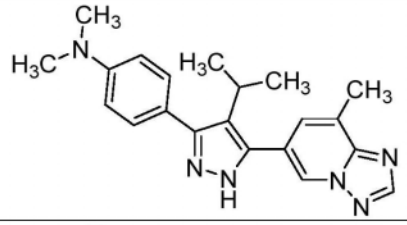
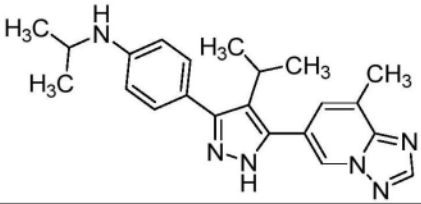
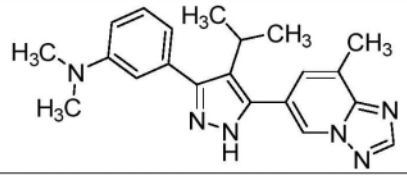
[0713] 根据用于制备实施例235的通用程序制备以下实施例。

[0714] 表20

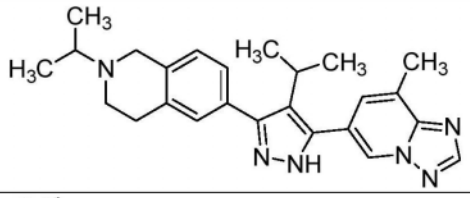
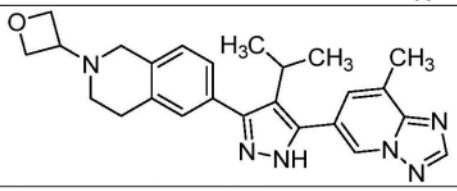
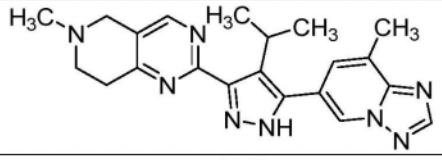
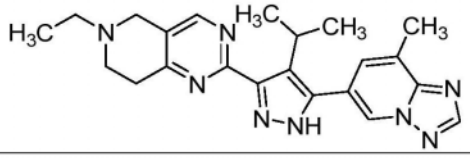
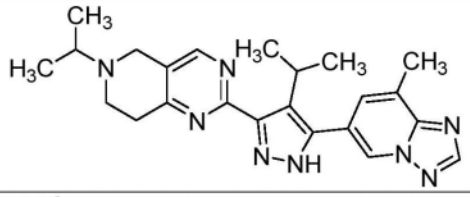
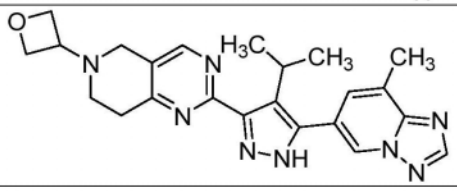
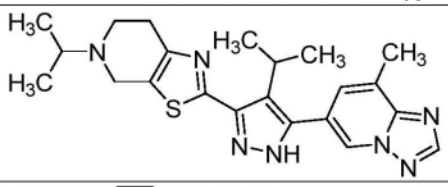
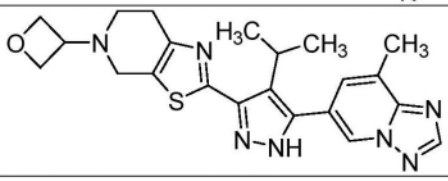
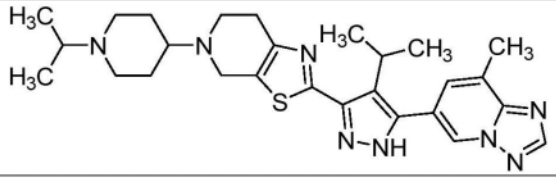
[0715]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
236		363.2	1.45	C

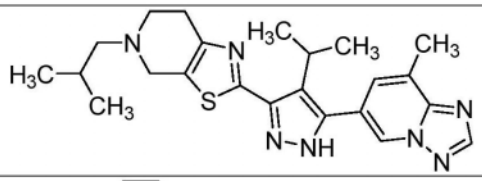
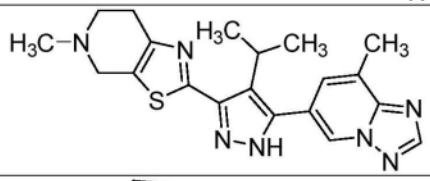
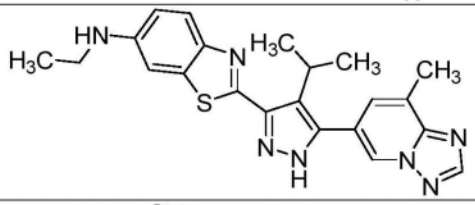
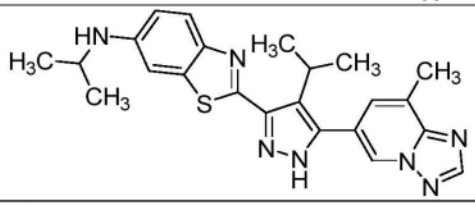
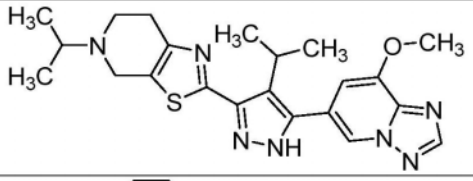
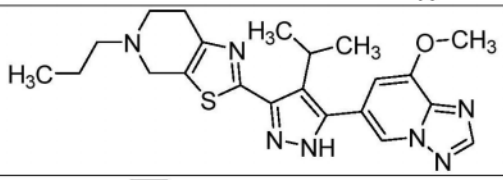
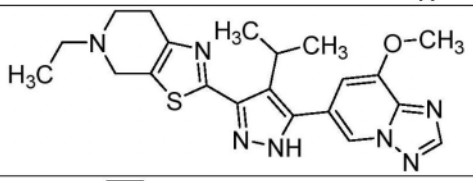
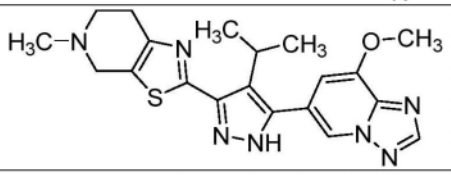
[0716]

237		362.3	1.49	C
238		362.2	1.333	E
239		376.2	1.507	E
240		376.3	1.53	C
241		377.3	1.51	C
242		375.2	1.79	C
243		361.2	1.74	C
244		375.3	1.79	C
245		361.2	1.75	C

[0717]

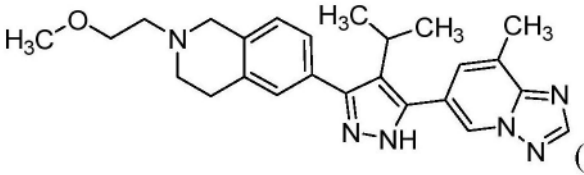
246		415.3	1.379	E
247		429.3	1.427	E
248		389.3	1.33	C
249		403.3	1.45	C
250		417.3	1.61	C
251		431.3	1.26	C
252		422.3	1.59	E
253		436.2	1.32	E
254		505.3	1.15	E

[0718]

255		436.3	1.38	E
256		394.2	1.36	E
257		418.2	1.99	E
258		432.2	1.99	E
259		438.2	1.62	E
260		438.3	1.06	F
261		424.3	1.491	E
262		410.2	1.376	E

[0719] 实施例263

[0720] 6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0721] 
(263)

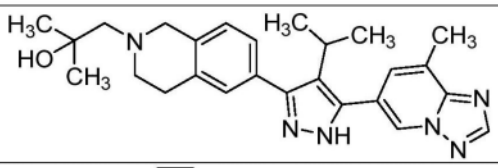
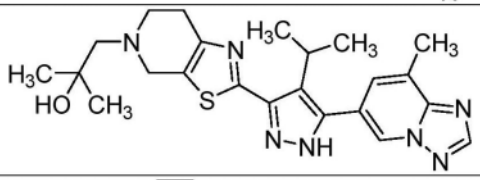
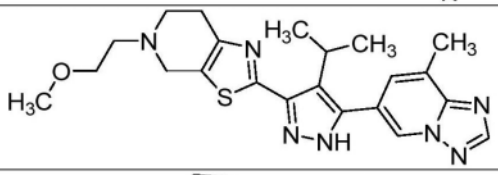
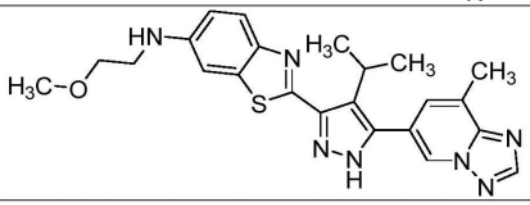
[0722] 在室温,向6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl(0.022g,0.054mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(0.015g,

0.108mmol)在THF(1.00mL)和DMF(0.500mL)溶剂混合物中的溶液中添加DIPEA(0.3mL,1.718mmol),然后将混合物在90℃搅拌16h。将反应物质浓缩并通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.0094g,0.021mmol,39%产率)。LCMS保留时间1.473min[E],MS(E^+)m/z:429.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.75(s,1H),8.47(s,1H),7.67(s,1H),7.38-7.27(m,2H),7.26-7.16(m,1H),3.87(s,2H),3.69(t,J=5.5Hz,2H),3.43-3.39(m,3H),3.17-3.02(m,4H),3.00-2.93(m,2H),2.88(t,J=5.5Hz,2H),2.76-2.67(m,3H),1.96(s,5H),1.19(d,J=7.0Hz,6H)。

[0723] 根据用于制备实施例263的通用程序制备以下实施例。

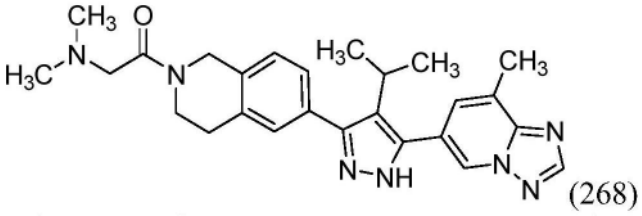
[0724] 表21

[0725]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
264		445.3	1.579	E
265		452.3	1.56	E
266		438.3	1.46	E
267		448.2	1.73	E

[0726] 实施例268

[0727] 2-(二甲基氨基)-1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮

[0728] 
(268)

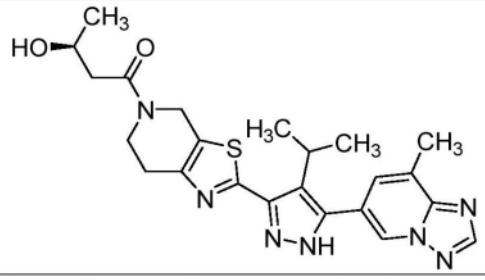
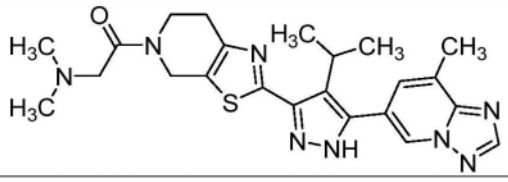
[0729] 在室温,向6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl(0.022g,0.054mmol)和二甲基甘氨酸(0.011g,0.108mmol)在DMF(1.00mL)中的混合物中添加TEA(0.2mL,1.435mmol)和HATU(0.041g,0.108mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA

纯化。将含有产物的级分合并并使用Genevac离心蒸发器干燥,以产生呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮(0.0034g,7.28μmol,13%产率)。LCMS保留时间1.145min[E],MS(E^+)m/z:458.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.49-7.26(m,3H),4.82(d,J=10.5Hz,2H),3.92-3.77(m,2H),3.59(d,J=6.8Hz,2H),3.16-2.93(m,3H),2.71(s,3H),2.50(s,6H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

[0730] 根据用于制备实施例268的通用程序制备以下实施例。

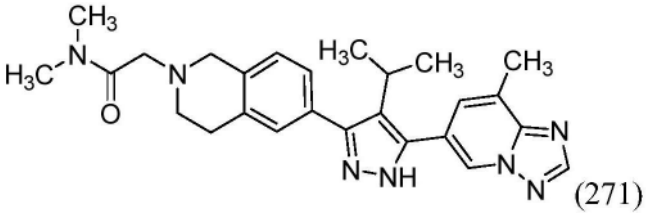
[0731] 表22

[0732]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
269		466.2	1.23	E
270		465.2	1.14	E

[0733] 实施例271

[0734] 2-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺

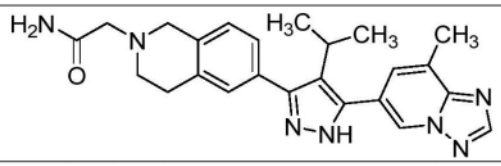
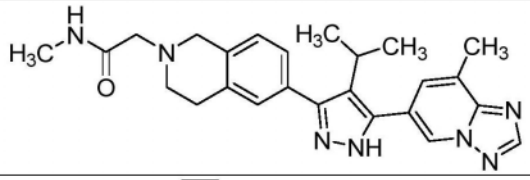
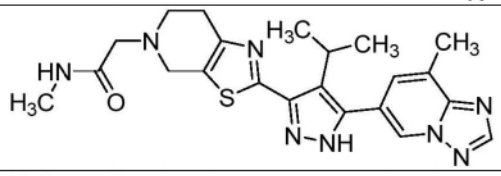
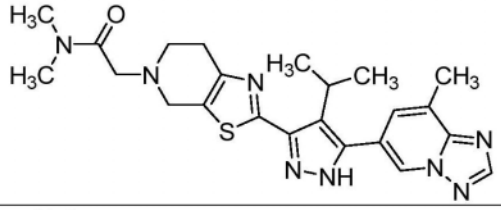
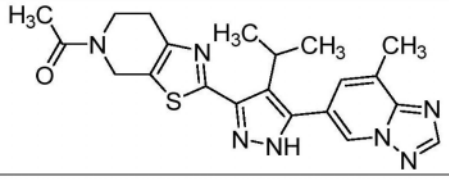
[0735] 
(271)

[0736] 向6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,HCl(0.030g,0.073mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(0.018g,0.147mmol)在THF(1.00mL)和DMF(0.50mL)溶剂混合物中的溶液中添加TEA(0.2mL,1.435mmol),然后将混合物在相同温度下搅拌16h。将反应混合物通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(0.0022g,4.71μmol,6%产率)。LCMS保留时间1.380min[E],MS(E^+)m/z:458.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.73(br.s.,1H),8.46(s,1H),7.66(br.s.,1H),7.35-7.23(m,2H),7.19(d,J=7.3Hz,1H),3.85(s,2H),3.52(s,2H),3.19-3.05(m,4H),3.05-2.83(m,7H),2.69(s,3H),1.18(d,J=7.1Hz,6H)。

[0737] 根据用于制备实施例271的通用程序制备以下实施例。

[0738] 表23

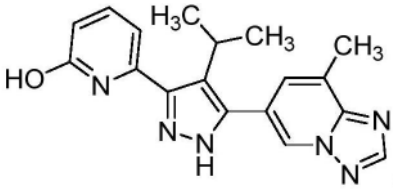
[0739]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
272		430.3	1.249	E
273		444.2	1.336	E
274		451.2	1.28	E
275		465.2	1.32	E
276		422.3	1.29	E

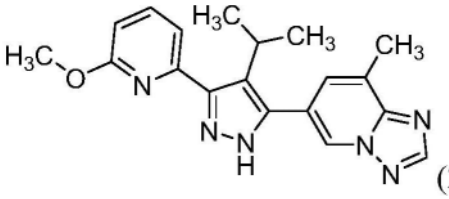
[0740]

[0741] 实施例277

[0742] 6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-醇

[0743] 
(277)

[0744] 中间体277A:6-(4-异丙基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0745] 
(277A)

[0746] 将6-(4-异丙基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶根据中间体-213N中所述的通用方法、使用2-溴-6-甲氧基吡啶(0.041g,0.218mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-

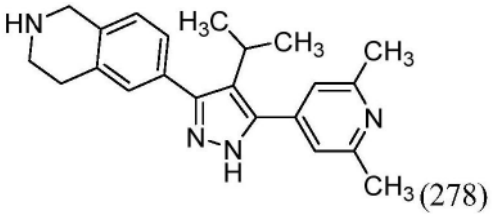
基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.080g,0.218mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.62min[C]MS(E^+)m/z:349.1(M+H);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.76(br.s.,1H),8.48(s,1H),7.78(br.s.,1H),7.66(br.s.,1H),7.31(br.s.,1H),6.81(d,J=7.6Hz,1H),4.02(s,3H),3.62-3.45(m,1H),2.71(s,3H),1.33(d,J=7.3Hz,6H)。

[0747] 实施例277:6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-醇

[0748] 将BBr_3(0.163μL,1.722μmol,1M,在DCM中)添加到6-(4-异丙基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.060mg,0.172μmol)在DCM(3.0mL)中的溶液中,将所得反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用甲醇缓慢淬灭并浓缩混合物,以得到粗品。将粗化合物经由制备型LC/MS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-醇(12mg)。LCMS保留时间:1.01min[C],MS(E^+)m/z:335.1[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.80(br.s.,1H),8.57-8.43(m,1H),7.71(dd,J=9.2,7.0Hz,1H),7.61(br.s.,1H),6.63(br.s.,2H),3.24-3.11(m,1H),2.77-2.65(m,3H),1.24(d,J=7.1Hz,6H)。

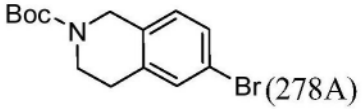
[0749] 实施例278

[0750] 6-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0751] 

(278)

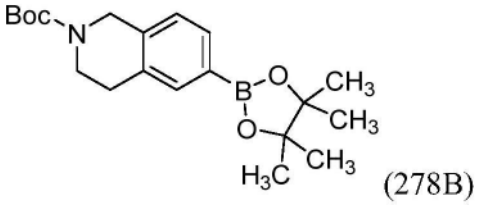
[0752] 中间体278A:叔丁基6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯

[0753] 

(278A)

[0754] 在室温,将Boc-酸酐(4.34mL,18.69mmol)添加6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(3.050g,14.38mmol)和TEA(6.01mL,43.1mmol)在DCM(80.0mL)中的溶液中,将混合物搅拌14h。将反应混合物用DCM稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗品。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的15%-20%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(3.5g,11.21mmol,78%产率)。LCMS保留时间:1.60min[A],MS(E^+)m/z:258.3[M+H-tBu]。

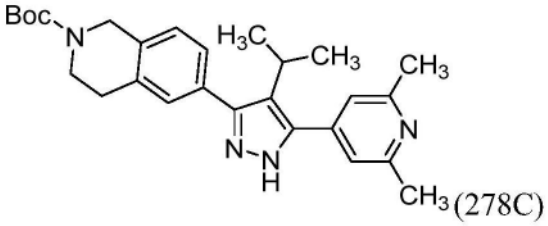
[0755] 中间体278B:叔丁基6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯

[0756] 

(278B)

[0757] 将$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.915g,1.121mmol)和乙酸钾(3.30g,33.6mmol)添加到叔丁基6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(3.5g,11.21mmol)和BISPIN(3.70g,14.57mmol)在二噁烷(120mL)中的脱气溶液中,将所得混合物在95℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤。将滤液经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的45%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(3.5g,9.74mmol,87%产率)。LCMS保留时间:1.74min[A],MS(E^+)m/z:304.5[M+H-tBu]。

[0758] 中间体278C:叔丁基6-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯

[0759] 

(278C)

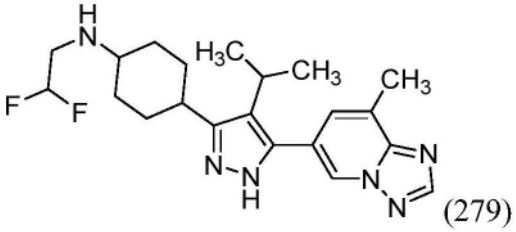
[0760] 将叔丁基6-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(85mg,0.190mmol,56%产率)根据中间体213N所述的通用方法、使用叔丁基6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(0.122g,0.340mmol)和4-(3-溴-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二甲基吡啶(0.100g,0.340mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.49min[A],MS(E^+)m/z:447.3[M+H]。

[0761] 实施例278:6-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0762] 将6-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(17mg)根据实施例213所述的通用方法、使用叔丁基6-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(55mg,0.123mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。保留时间:0.78min[E]MS(E^+)m/z:347.6[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.87(s,2H),7.50-7.30(m,3H),4.48(s,2H),3.59(t,J=6.3Hz,2H),3.29-3.15(m,3H),2.81(s,6H),1.24(d,J=7.0Hz,6H)。

[0763] 实施例279

[0764] N-(2,2-二氟乙基)-4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己-1-胺

[0765] 

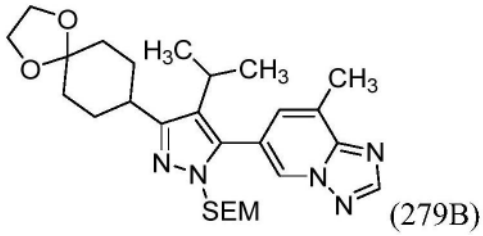
(279)

[0766] 中间体279A:6-(4-异丙基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0767] 
(279A)

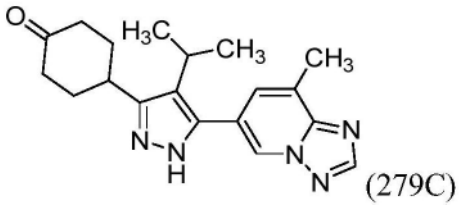
[0768] 将6-(4-异丙基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.1g,2.158mmol,72%产率)根据中间体213N中所述的通用方法、使用4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(800mg,3.01mmol)和6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1760mg,3.91mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS保留时间:3.49min[B],MS(E^+)m/z:510.4[M+H]。

[0769] 中间体279B:6-(4-异丙基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0770] 
(279B)

[0771] 将6-(4-异丙基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(700mg,1.368mmol,46%产率)根据中间体206C中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.5g,2.94mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:3.79min[B],MS(E^+)m/z:512.7[M+H]。

[0772] 中间体279C:4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己-1-酮

[0773] 
(279C)

[0774] 在0℃,向6-(4-异丙基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,0.981mmol)在DCM(6.0mL)中的溶液中添加TFA(1.889mL,24.52mmol),将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物浓缩,在真空下干燥,以得到呈胶状固体的4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己-1-酮(320mg,0.948mmol,97%产率)。LCMS保留时间:0.92min[A],MS(E^+)m/z:338.6[M+H]。

[0775] 实施例279:N-(2,2-二氟乙基)-4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己-1-胺

[0776] 将4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己-1-酮(100mg,0.296mmol)、2,2-二氟乙-1-胺(120mg,1.482mmol)和乙酸(3.39μL,0.059mmol)在DMF(3.0mL)中的混合物在室温搅拌8h,然后在0℃向其中添加氰基硼氢化钠(37.2mg,0.593mmol),在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,以分离两种异构体。

[0777] 异构体1:将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的异构体1。LCMS保留时间:1.49min[C],MS(E^+)m/z:403.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.64(br.s.,1H),8.46(s,1H),7.57(br.s.,1H),3.13-2.99(m,3H),2.93(br.s.,1H),2.69(s,4H),2.15(d,J=11.0Hz,2H),2.00(d,J=12.2Hz,2H),1.79-1.65(m,2H),1.39-1.22(m,9H)。

[0778] 异构体2:将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的异构体1。LCMS保留时间:1.76min[C],MS(E^+)m/z:403.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.65(s,1H),8.46(s,1H),7.57(s,1H),3.12-2.85(m,4H),2.69(s,3H),2.14-1.85(m,4H),1.72(br.s.,3H),1.29(d,J=7.1Hz,6H)。

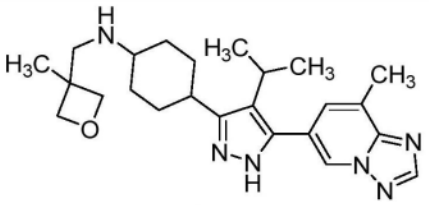
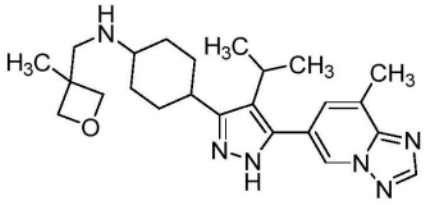
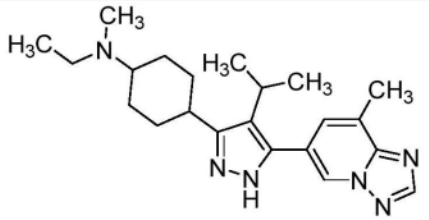
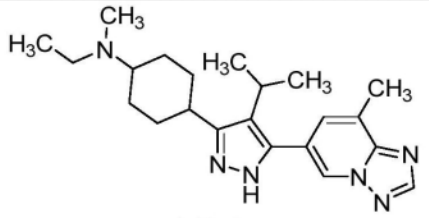
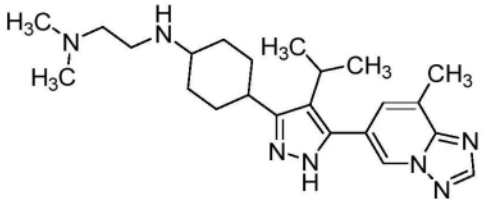
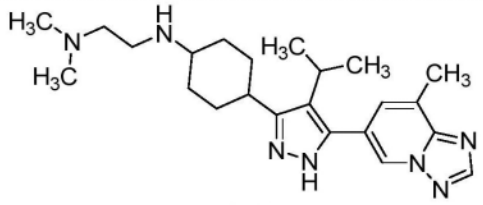
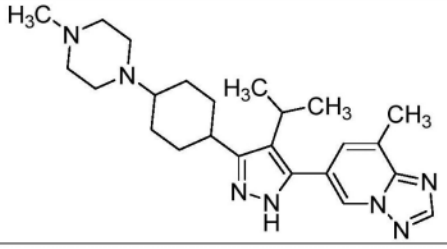
[0779] 根据用于制备实施例279的通用程序制备以下实施例。

[0780] 表24

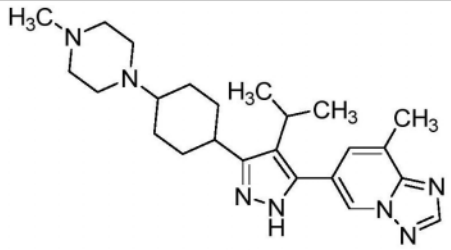
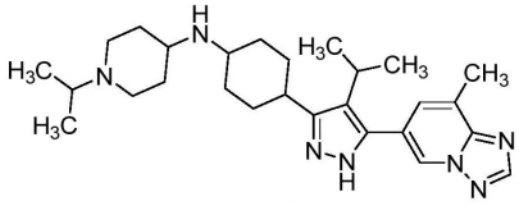
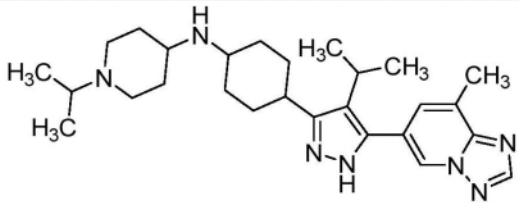
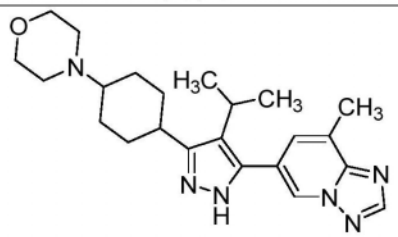
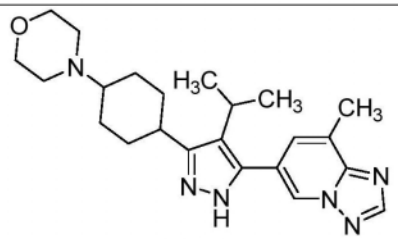
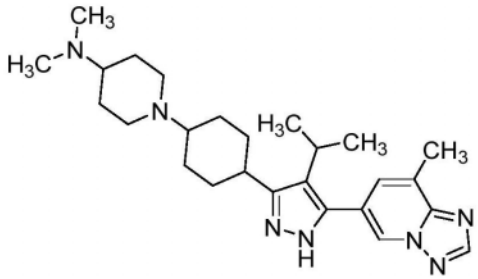
[0781]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法

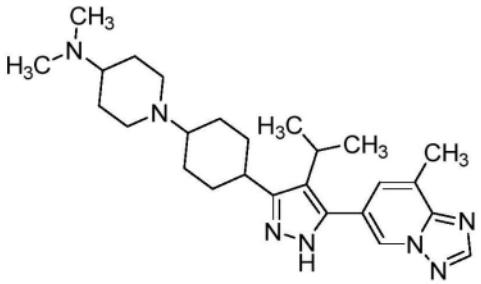
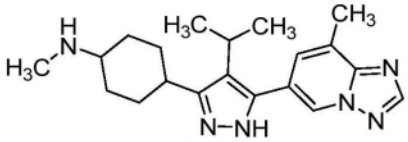
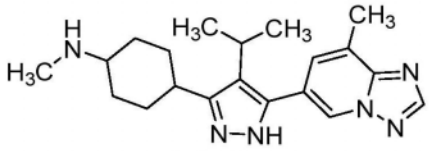
[0782]

280	 异构体1	423.3	1.1	E
281	 异构体2	423.3	1.48	E
282	 异构体1	381.3	1.16	C
283	 异构体2	381.3	1.16	C
284	 异构体1	410.3	1.13	C
285	 异构体2	410.3	1.37	C
286		422.3	1.12	C

[0783]

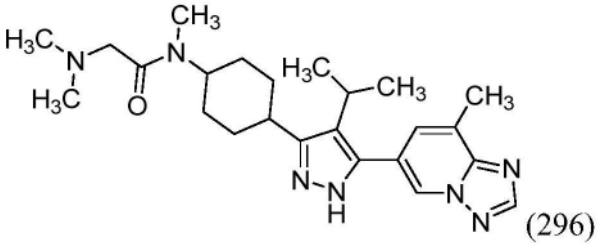
	异构体1			
287	 异构体2	422.3	1.37	C
288	 异构体1	464.3	1.16	C
289	 异构体2	464.3	1.39	C
290	 异构体1	409.3	0.97	D
291	 异构体2	409.3	1.09	C
292	 异构体1	450.3	1.14	C

[0784]

293	 异构体2	450.3	1.41	C
294	 异构体1	353.2	0.65	A
295	 异构体2	353.3	0.75	A

[0785] 实施例296

[0786] 2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基乙酰胺

[0787]  (296)

[0788] 在室温,向4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.057mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中添加HATU(21.57mg,0.057mmol)、TEA(0.040mL,0.284mmol)和二甲基甘氨酸(8.78mg,0.085mmol),搅拌12h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以产生呈灰白色固体的标题化合物(12.0mg)。LCMS保留时间:1.23min[E],MS(E^+)m/z:438.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇L-d_4)δ8.55(br.s.,1H),8.45(s,1H),7.85(s,1H),7.21(br.s.,1H),4.13(s,3H),3.25-3.19(m,1H),3.08(d,J=11.5Hz,2H),2.41(s,3H),2.34(t,J=11.7Hz,2H),2.24(d,J=12.2Hz,2H),2.03-1.89(m,2H),1.28(d,J=7.1Hz,6H)。

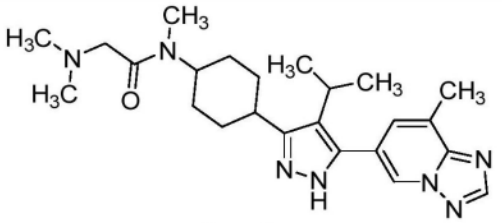
[0789] 根据用于制备实施例296的通用程序制备以下实施例。

[0790] 表25

[0791]

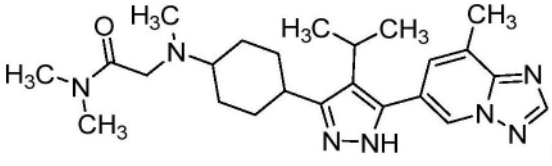
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法

[0792]

297	 异构体2	438.3	1.25	C

[0793] 实施例298

[0794] 2-((4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺

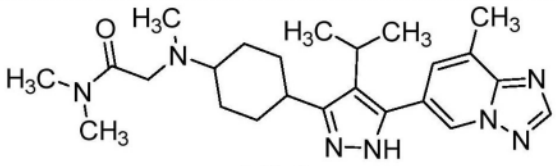
[0795]  (298)

[0796] 将TEA(0.040mL,0.284mmol)添加到4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.057mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(10.35mg,0.085mmol)在DMF(2.0mL)中的混合物中,然后在室温搅拌12h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,由MS信号引发级分收集。将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的2-((4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(9.1mg)。LCMS保留时间:1.15min[E],MS(E^+)m/z:438.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.65(s,1H),8.46(s,1H),7.57(s,1H),3.61(br.s.,2H),3.13(s,3H),3.11-2.97(m,5H),2.97-2.77(m,3H),2.69(s,3H),2.51(br.s.,3H),2.19-1.95(m,4H),1.81-1.67(m,2H),1.65-1.46(m,2H),1.29(d,J=7.3Hz,6H)。

[0797] 根据用于制备实施例298的通用程序制备以下实施例。

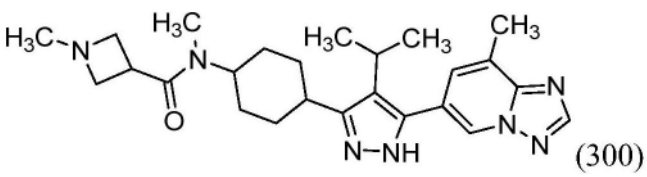
[0798] 表26

[0799]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
299	 异构体2	438.3	1.15	D

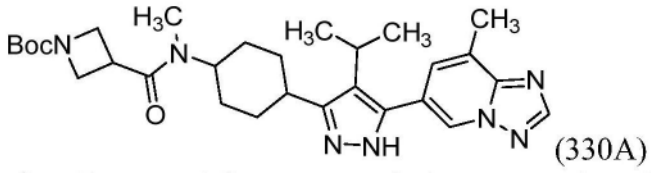
[0800] 实施例300

[0801] N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[0802]  (300)

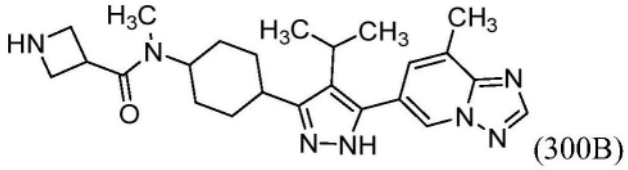
[0803] 中间体300A:叔丁基3-((4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-

6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[0804] 
(330A)

[0805] 将叔丁基3-((4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(150.0mg,0.280mmol,82%产率)根据中间体296中所述的通用方法、使用4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基环己-1-胺(120mg,0.340mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.20min[A],MS(E^+)m/z:536.6[M+H]。

[0806] 中间体300B:N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[0807] 
(300B)

[0808] 将N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(31mg)根据中间体279C中所述的通用方法、使用3-((4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(150mg,0.280mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.12min[E],MS(E^+)m/z:436.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.73-8.60(m,1H),8.52-8.40(m,1H),7.57(br.s.,1H),4.52(d,J=5.4Hz,1H),4.37-4.22(m,3H),4.17-4.00(m,1H),3.07(quin,J=7.0Hz,2H),2.95(s,2H),2.88(s,2H),2.69(s,3H),2.07(d,J=11.7Hz,2H),1.96-1.79(m,4H),1.76(br.s.,1H),1.38-1.20(m,7H),0.91(d,J=9.8Hz,1H)。

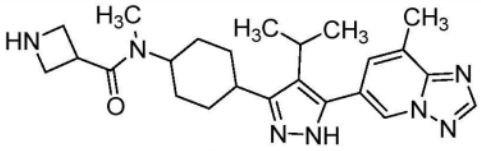
[0809] 实施例300:N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[0810] 将2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基乙酰胺(923mg)根据实施例-307中所述的通用方法、使用N-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(40.0mg,0.092mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.13min[E],MS(E^+)m/z:450.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.71-8.58(m,1H),8.51-8.37(m,1H),7.57(s,1H),4.51(br.s.,1H),4.05-3.89(m,2H),3.82(br.s.,2H),3.76(br.s.,1H),3.50(br.s.,1H),3.14-3.00(m,2H),3.00-2.76(m,4H),2.72-2.52(m,5H),2.37(d,J=7.8Hz,1H),2.05(d,J=5.6Hz,2H),2.00-1.93(m,2H),1.88(d,J=12.2Hz,2H),1.84-1.66(m,4H),1.40-1.14(m,7H)。

[0811] 根据用于制备实施例300的通用程序制备以下实施例。

[0812] 表27

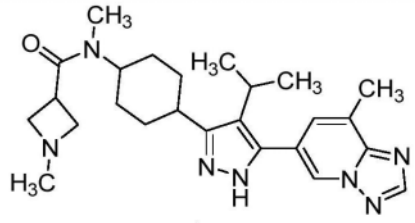
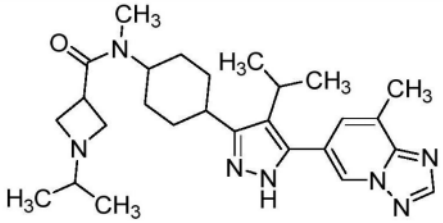
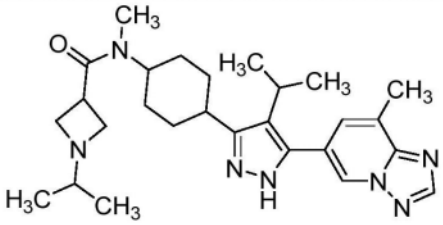
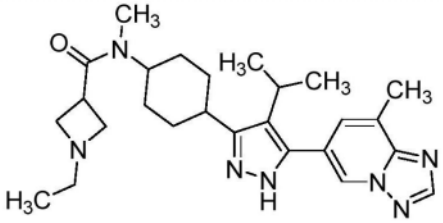
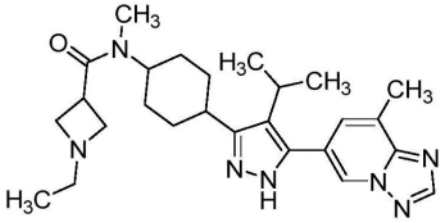
[0813]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC方法
301	 异构体2	435.576	436.3	1.18	E

[0814] 根据用于制备实施例300的通用程序制备以下实施例。

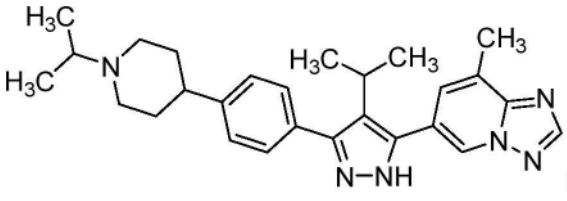
[0815] 表28

[0816]

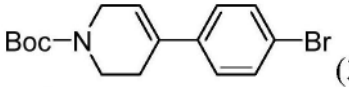
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC方法
302	 异构体2	450.3	1.23	C
303	 异构体1	478.3	1.32	C
304	 异构体2	478.3	1.38	C
305	 异构体1	464.3	1.17	C
306	 异构体2	464.3	1.32	C

[0817] 实施例307

[0818] 6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

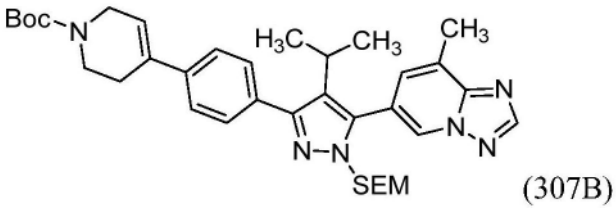
[0819] 
(307)

[0820] 中间体307A:叔丁基4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

[0821] 
(307A)

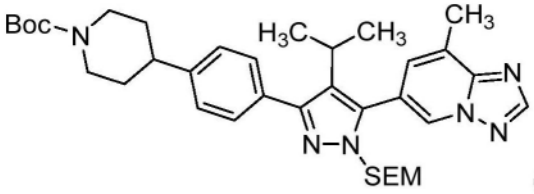
[0822] 将$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.289g,0.353mmol)和K_3PO_4(1.847g,10.60mmol)添加到1-溴-4-碘苯(1.0g,3.53mmol)和叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.656g,2.121mmol)在二噁烷(20.0mL)和水(4.0mL)的混合物中的脱气溶液中。将所得反应混合物在95℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水、盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥并蒸发,以得到粗物质。将粗物质通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用30%-55%乙酸乙酯和石油醚洗脱化合物,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(850mg,2.51mmol,71%产率)。LCMS保留时间:1.71min[A],MS(E^+)m/z:284.3[M-tBu]。

[0823] 中间体307B:叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

[0824] 
(307B)

[0825] 将$Pd_2(dba)_3$(54mg,0.059mmol)和SPhos(48.5mg,0.118mmol)添加到叔丁基4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(400mg,1.183mmol)、K_2CO_3(490mg,3.55mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(765mg,1.537mmol)在乙腈(20.0mL)和水(4.0mL)的混合物中的脱气溶液中。将所得反应混合物在110℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水、盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥并蒸发,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用55%-85%乙酸乙酯和石油醚洗脱化合物,以得到呈浅黄色固体的叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(520mg,0.827mmol,70%产率)。LCMS保留时间4.48min[B],MS(E^+)m/z:629.9[M+H]。

[0826] 中间体307C:叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸酯

[0827] 

(307C)

[0828] 在26℃,向叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(480mg,0.763mmol)在甲醇(20.0mL)中的溶液中添加Pd-C(244mg,2.290mmol)。将反应混合物在室温在氢气囊下搅拌12h。将反应混合物过滤并用过量甲醇和THF洗涤。将合并的有机层蒸发,以得到呈浅棕色固体的叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸酯(330mg,0.523mmol,68%产率)。LCMS保留时间4.36min[B],MS(E^+)m/z:631.4(M+H)。

[0829] 中间体307D:6-(4-异丙基-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0830] 

(307D)

[0831] 在0℃,向叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸酯(310mg,0.491mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加TFA(0.946mL,12.28mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。蒸发挥发物并在高真空下干燥,以得到呈灰白色固体的6-(4-异丙基-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(270mg)。LCMS保留时间:1.68min[B],MS(E^+)m/z:401.4[M+H]。

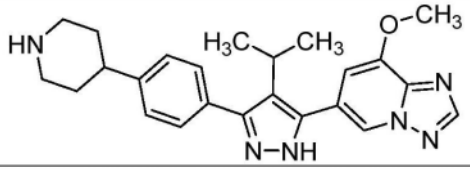
[0832] 实施例307:6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0833] 将6-(4-异丙基-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.045g,0.112mmol)、丙酮(0.082mL,1.124mmol)和乙酸(0.643μl,0.011mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液在室温搅拌8h,然后在0℃添加氰基硼氢化钠(10.59mg,0.169mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的6-(4-异丙基-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.8mg)。LCMS保留时间:1.32min[E],MS(E^+)m/z:443.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.71-7.63(m,1H),7.60-7.49(m,J=8.5Hz,2H),7.49-7.37(m,J=8.0Hz,2H),3.70-3.56(m,3H),3.30-3.23(m,1H),3.16-2.98(m,2H),2.78-2.66(m,3H),2.26(d,J=14.1Hz,2H),2.12-1.98(m,2H),1.44(d,J=7.0Hz,6H),1.19(d,J=7.0Hz,6H)。

[0834] 根据用于制备中间体307D的通用程序制备以下实施例。

[0835] 表29

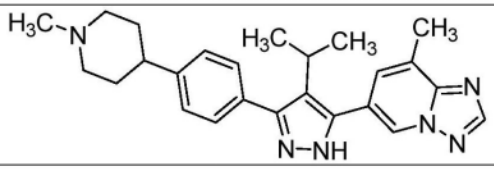
[0836]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
308		417.3	1.05	C

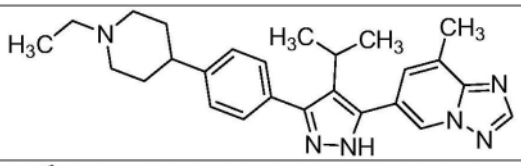
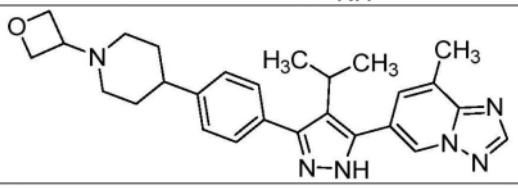
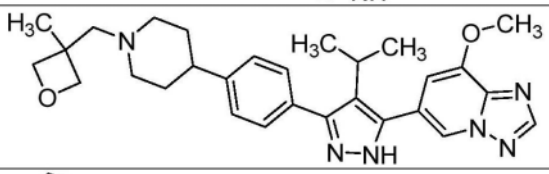
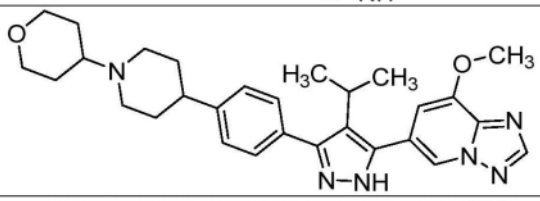
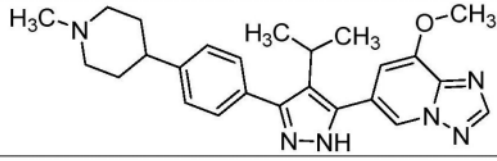
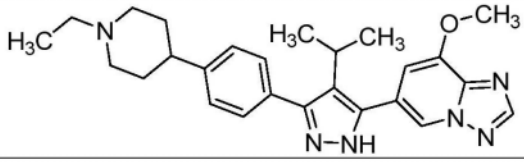
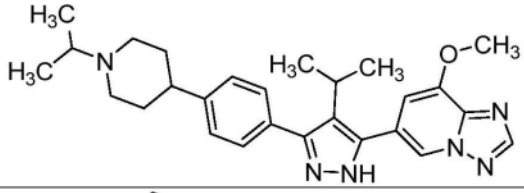
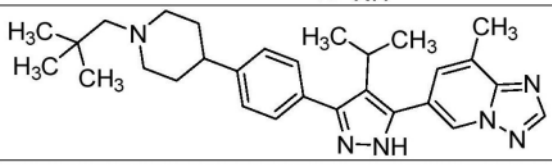
[0837] 根据用于制备实施例307的通用程序制备以下实施例。

[0838] 表30

[0839]

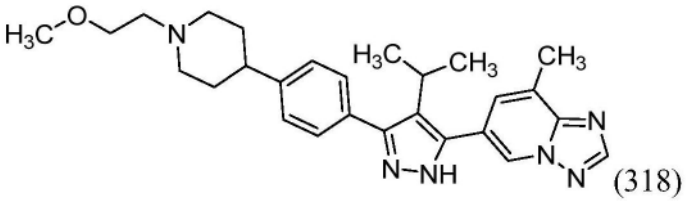
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
309		415.3	1.24	C

[0840]

310		429.3	1.81	C
311		457.2	1.54	E
312		501.3	1.7	C
313		501.3	1.32	C
314		431.3	1.15	C
315		445.3	1.16	C
316		458.3	1.23	C
317		471.3	2.16	C

[0841] 实施例318

[0842] 6-(4-异丙基-3-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0843] 

(318)

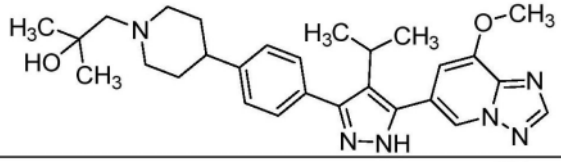
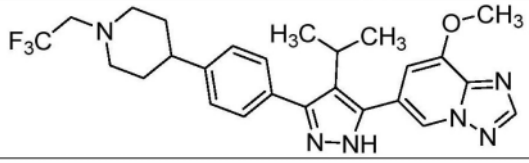
[0844] 将TEA(0.134mL,0.960mmol)添加到6-(4-异丙基-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(40.0mg,0.096mmol)和1-溴-2-甲氧基乙

烷(66.7mg,0.480mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中。将反应混合物在70℃搅拌2h。蒸发挥发物并在高真空中干燥,以得到残余物。将粗物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的6-(4-异丙基-3-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LCMS保留时间:1.65min[E],MS(E^+)m/z:475.4[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.42(s,1H),8.33(s,1H),7.42(d,J=7.8Hz,2H),7.34(d,J=8.1Hz,2H),7.13(s,1H),4.02(s,3H),3.71-3.61(m,4H),3.36(s,3H),3.32-3.28(m,2H),3.14-3.02(m,3H),2.95-2.88(m,1H),2.60(s,1H),2.10(d,J=13.9Hz,2H),2.03-1.94(m,2H),1.19(s,2H),1.10(d,J=7.1Hz,6H)。

[0845] 根据用于制备实施例318的通用程序制备以下实施例。

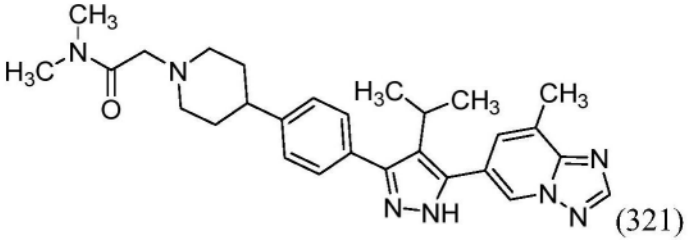
[0846] 表31

[0847]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
319		489.3	1.52	C
320		499.3	2.14	C

[0848] 实施例321

[0849] 2-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0850] 
(321)

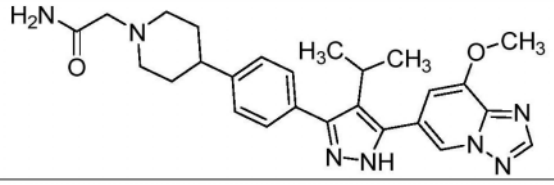
[0851] 在室温,向6-(4-异丙基-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.025g,0.062mmol)在DMF(2mL)溶剂中的溶液中添加TEA(0.026mL,0.187mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(10.93μL,0.106mmol)。将所得溶液在室温搅拌12h。将反应物质用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3X10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并干燥。将粗样品通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈浅黄色固体的2-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(2.14mg,4.10μmol,6.57%产率)。LCMS保留时间1.35min[E]。MS(E^-)m/z:486.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.04(br.s.,1H),8.78(br.s.,1H),8.51(br.s.,1H),7.63(br.s.,1H),7.55-7.38(m,3H),7.35(br.s.,1H),3.21-3.12(m,2H),3.09-3.01(m,4H),2.96(d,J=11.5Hz,2H),2.88(s,1H),2.83(s,3H),2.62(s,3H),2.18(t,J=10.4Hz,2H),1.86-1.75(m,2H),

1.75-1.61(m,2H),1.12(d,J＝7.1Hz,6H)。

[0852] 根据用于制备实施例321的通用程序制备以下实施例。

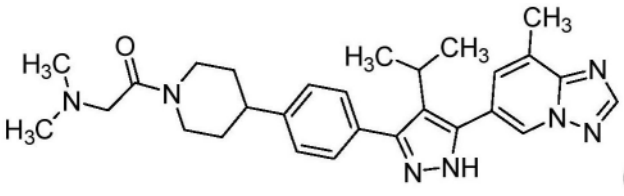
[0853] 表32

[0854]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
322		474.3	1.43	C

[0856] 实施例323

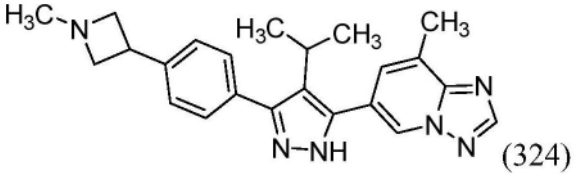
[0857] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[0858] 
(323)

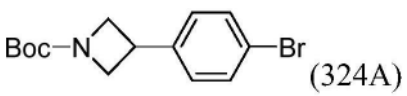
[0859] 向6-(4-异丙基-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(175mg,0.436mmol)和二甲基甘氨酸(45mg,0.436mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加TEA(0.061mL,0.436mmol),随后添加HATU(166mg,0.436mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌3h。将反应物质用水(5ml)稀释并乙酸乙酯(3X 10mL)萃取。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并干燥。将粗样品通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈浅黄色固体的2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮(5mg,10.09μmol)。LCMS保留时间1.27min[E],MS(E^-)m/z:486.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.05(br.s.,1H),8.76(s,1H),8.50(s,1H),7.62(br.s.,1H),7.49-7.22(m,4H),4.51(br.s.,1H),4.14(d,J＝5.4Hz,2H),3.25(d,J＝12.7Hz,1H),3.11-2.91(m,2H),2.86(br.s.,2H),2.61(s,3H),2.25(s,6H),1.91-1.77(m,2H),1.62(d,J＝9.5Hz,1H),1.49(s,1H),1.12(d,J＝7.1Hz,6H)。

[0860] 实施例324

[0861] 6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

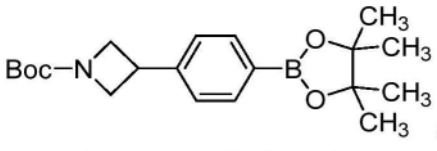
[0862] 
(324)

[0863] 中间体324A:叔丁基3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[0864] 
(324A)

[0865] 将双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(3.53mL,7.06mmol)添加到叔丁基3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸酯(1.0g,3.53mmol)、2-(4-溴苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.0g,3.53mmol)、碘化镍(ii)(0.110g,0.353mmol)和反式-2-氨基环己醇盐酸盐(0.054g,0.353mmol)在2-丙醇(14.0mL)中的脱气溶液中。将反应混合物在室温搅拌30min,然后在微波中在80℃辐照1h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤,将滤过物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的25%-35%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(650mg,2.082mmol,59%产率)。LCMS保留时间:1.55min[A],MS(E^+)m/z:256[M-tBu]。

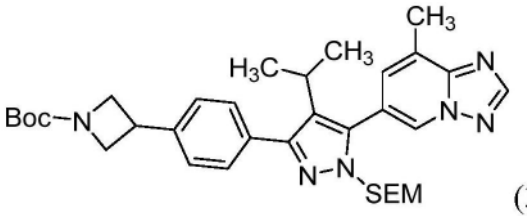
[0866] 中间体324B:叔丁基3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[0867] 

(324B)

[0868] 将叔丁基3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(650mg,1.809mmol,87%产率)根据中间体278B中所述的通用程序、使用叔丁基3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(650mg,2.082mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.67min[A],MS(E^+)m/z:304.0[M+H-tBu]。

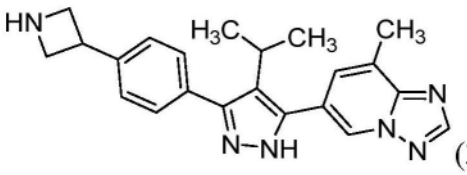
[0869] 中间体324C:叔丁基3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[0870] 

(324C)

[0871] 将叔丁基3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(450mg,0.746mmol,56%产率)根据中间体307B中所述的通用程序、使用叔丁基3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(0.622g,1.732mmol)和6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.600g,1.332mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.91min[A],MS(E^+)m/z:603.5[M+H]。

[0872] 中间体324D:6-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0873] 

(324D)

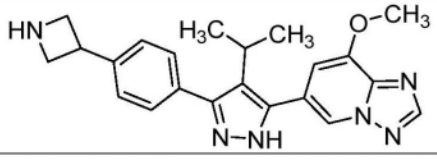
[0874] 将6-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,

4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.6mg)根据中间体307D中所述的通用程序、使用叔丁基3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(450mg,0.746mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.07min[E],MS(E^+)m/z:373.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.77(s,1H),8.49(s,1H),7.67(br.s.,1H),7.63-7.44(m,4H),4.43-4.23(m,3H),3.17-3.07(m,1H),2.71(s,3H),1.99-1.88(m,2H),1.31(s,1H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

[0875] 根据用于制备实施例324D的通用程序制备以下实施例。

[0876] 表33

[0877]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
324E		389.2	1.00	C

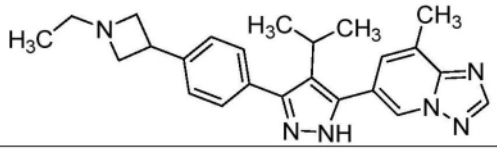
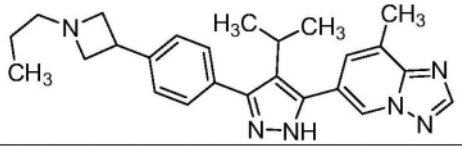
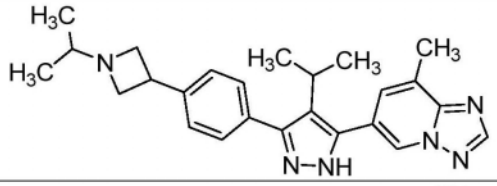
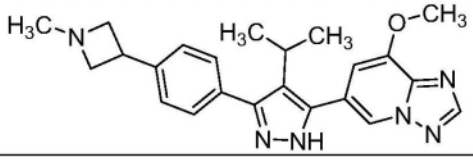
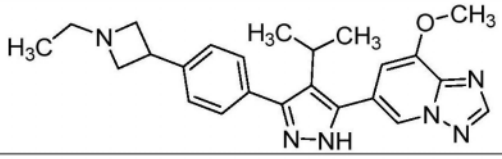
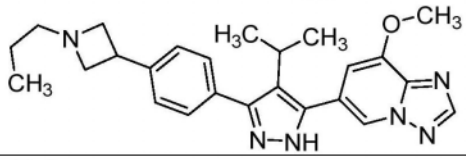
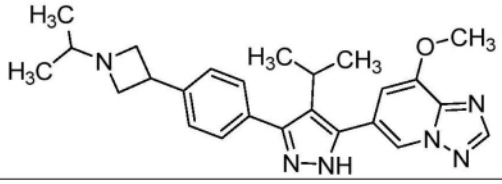
[0878] 实施例324:6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0879] 将6-(4-异丙基-3-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(13.6)根据实施例307中所述的通用程序、使用6-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(30.0mg,0.081mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.13min[E],MS(E^+)m/z:387.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.77(s,1H),8.49(s,1H),7.66(s,1H),7.65-7.48(m,4H),4.67(br.s.,2H),4.58(br.s.,1H),4.41(br.s.,2H),4.29(br.s.,2H),3.18-2.99(m,5H),2.71(s,3H),1.40-1.26(m,1H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

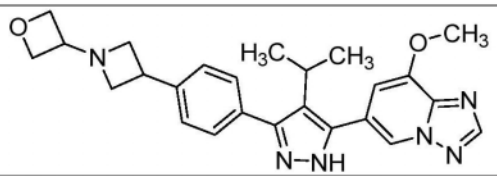
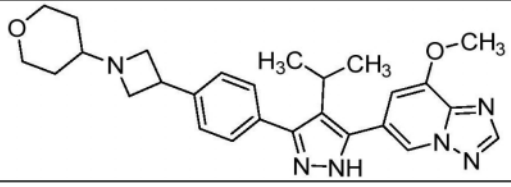
[0880] 根据用于制备实施例324的通用程序制备以下实施例。

[0881] 表34

[0882]

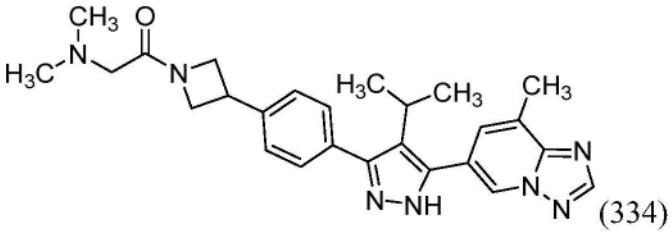
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
325		401.3	1.21	C
326		415.3	1.35	C
327		415.3	1.311	C
328		403.3	1.08	C
329		417.3	1.17	C
330		431.3	1.3	C
331		431.3	1.26	C

[0883]

332		445.2	1.37	C
333		473.3	1.35	C

[0884] 实施例334

[0885] 2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮

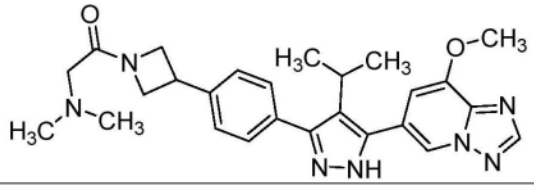
[0886] 
(334)

[0887] 将2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(28.2mg)根据实施例323中所述的通用程序、使用6-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(40.0mg,0.107mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.32min[E],MS(E^+)m/z:458.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.77(s,1H),8.49(s,1H),7.67(s,1H),7.62-7.48(m,4H),4.69(t,J=8.6Hz,1H),4.62-4.55(m,1H),4.39-4.32(m,1H),4.23-4.11(m,2H),4.09(s,2H),3.13(dt,J=14.2,7.1Hz,1H),3.04-2.93(m,6H),2.71(s,3H),1.32(d,J=3.7Hz,1H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

[0888] 根据用于制备实施例334的通用程序制备以下实施例。

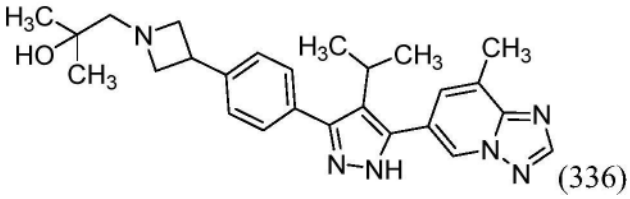
[0889] 表35

[0890]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
335		474.3	1.26	C

[0891] 实施例336

[0892] 1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇

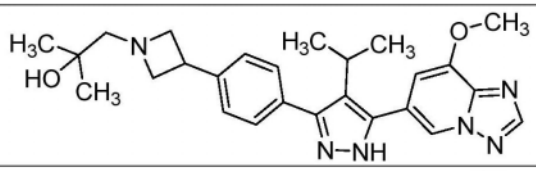
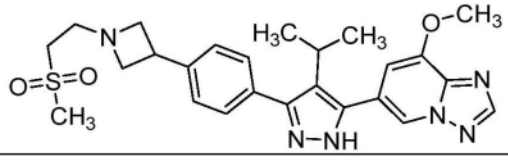
[0893] 
(336)

[0894] 在室温,将TEA(0.056mL,0.403mmol)添加到6-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(30.0mg,0.081mmol)和1-氯-2-甲基丙-2-醇(17.49mg,0.161mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中。将反应混合物在90℃搅拌16h。将反应物质通过制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的1-(3-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4.6mg)。LCMS保留时间:1.31min[E],MS(E^+)m/z:445.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.60-7.40(m,4H),4.16(d,J=7.6Hz,2H),4.08-3.95(m,1H),3.73(br.s.,2H),3.12(dt,J=14.4,7.1Hz,1H),2.93-2.78(m,2H),2.76-2.65(m,3H),1.95(s,2H),1.31(br.s.,1H),1.29-1.22(m,6H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

[0895] 根据用于制备实施例336的通用程序制备以下实施例。

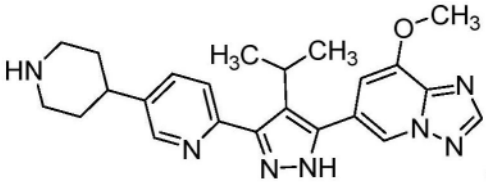
[0896] 表36

[0897]

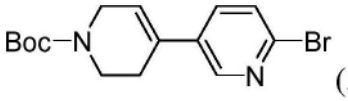
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
337		461.3	1.22	C
338		495.3	1.34	C

[0898] 实施例339

[0899] 6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

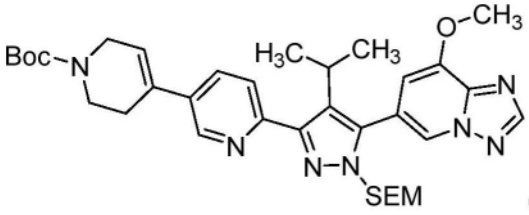
[0900] 
(339)

[0901] 中间体339A:叔丁基6-溴-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯

[0902] 
(339A)

[0903] 将叔丁基6-溴-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(1.4g,4.13mmol,85%产率)根据中间体307A中所述的通用程序、使用叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(1.5g,4.85mmol)和2-溴-5-碘吡啶(2.066g,7.28mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈浅棕色半固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.80min[A],MS(E^+)m/z:341.0[M+2H]。

[0904] 中间体339B:叔丁基6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯

[0905] 
(339B)

[0906] 将叔丁基6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(700mg,1.084mmol,52.5%产率)根据中间体307B中所述的通用程序、使用叔丁基6-溴-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(0.700g,2.063mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲

基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.695g,3.30mmol)来制备,以产生呈浅棕色半固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.75min[A],MS(E^+)m/z:646.6[M+H]。

[0907] 中间体339C:叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯

[0908] 

(339C)

[0909] 将叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(420mg,0.648mmol,59%产率)根据中间体307C中所述的通用程序、使用叔丁基6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(0.700g,1.084mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.67min[A],MS(E^+)m/z:648.6[M+H]。

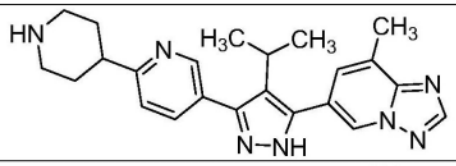
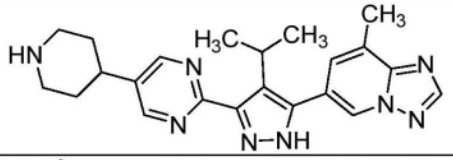
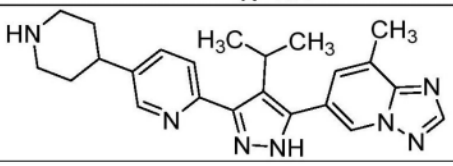
[0910] 实施例339:6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0911] 将6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(25mg)根据中间体307D中所述的通用程序、使用叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(500mg,0.772mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:0.97min[E],MS(E^+)m/z:418.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.65(s,1H),8.54(s,1H),8.45(s,1H),7.86(d,J=6.5Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.23(s,1H),4.14(s,3H),3.55-3.45(m,2H),3.40(d,J=6.0Hz,1H),3.17-3.02(m,3H),2.15(d,J=13.6Hz,2H),2.02-1.87(m,4H),1.39-1.13(m,6H)。

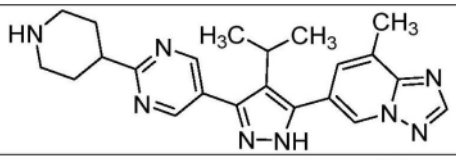
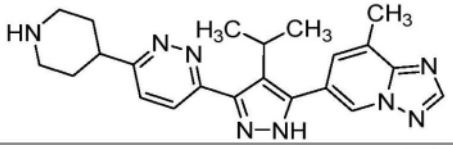
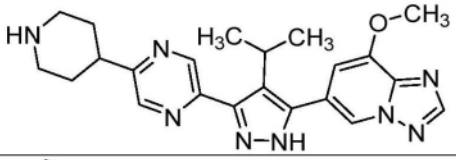
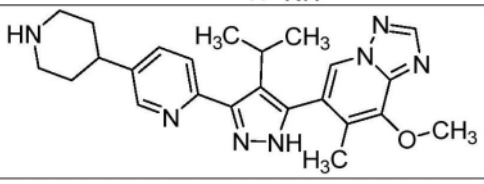
[0912] 根据用于制备实施例339的通用程序制备以下实施例。

[0913] 表37

[0914]

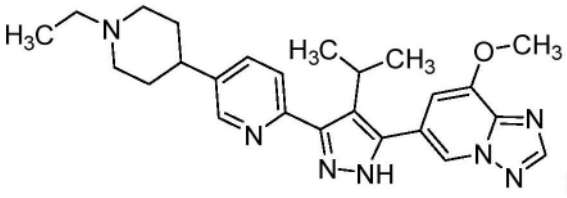
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
340		402.3	0.91	C
341		403.3	0.93	C
342		402.3	1.01	C

[0915]

343		403.2	0.95	C
344		403.3	0.85	C
345		419.3	0.98	AA
346		432.3	1.11	AA

[0916] 实施例347

[0917] 6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0918] 
(347)

[0919] 将6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(35mg,0.084mmol)、乙醛(0.024mL,0.419mmol)和乙酸(0.960μL,0.017mmol)在MeOH(5.0mL)中的混合物在室温搅拌8h。在0℃添加氰基硼氢化钠(10.54mg,0.168mmol),并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的6-(3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡啶(2.5mg)。LCMS保留时间:1.11min[E],MS(E^+)m/z:446.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(br.s.,1H),8.54(s,1H),8.44(s,1H),7.85(br.s.,1H),7.70(d,J=8.8Hz,1H),7.24(s,1H),4.19-4.07(m,3H),3.27(d,J=11.5Hz,2H),2.82(br.s.,1H),2.67(d,J=7.1Hz,2H),2.43-2.29(m,2H),2.09-1.98(m,2H),1.98-1.85(m,6H),1.39-1.10(m,11H)。

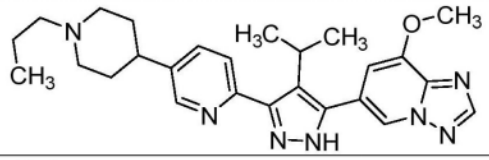
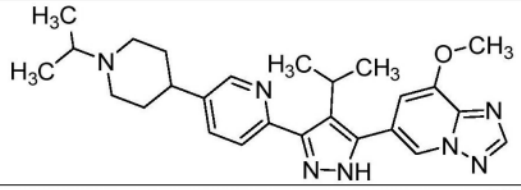
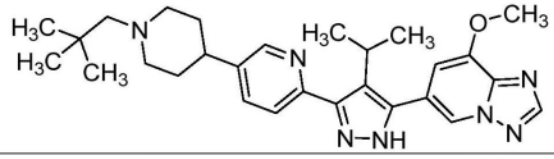
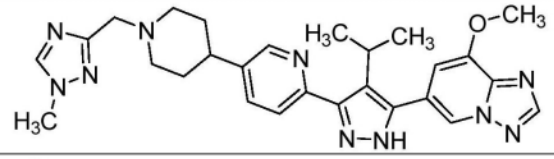
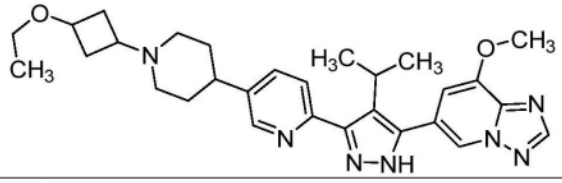
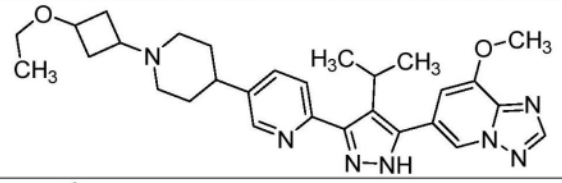
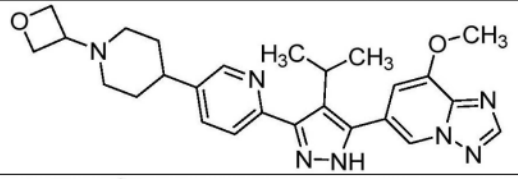
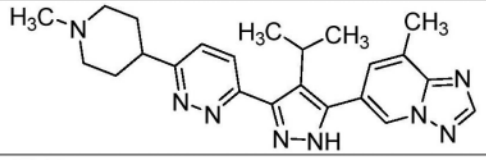
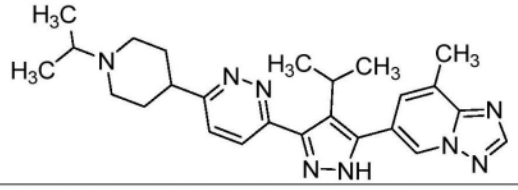
[0920] 根据用于制备实施例347的通用程序制备以下实施例。

[0921] 表38

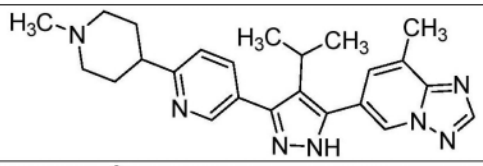
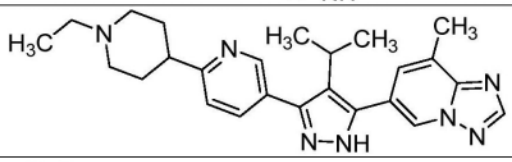
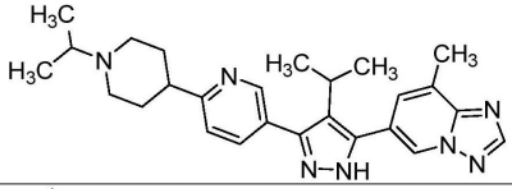
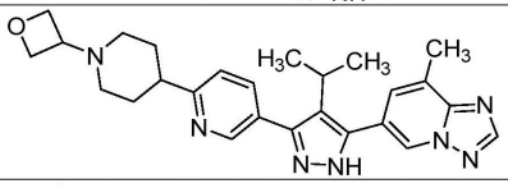
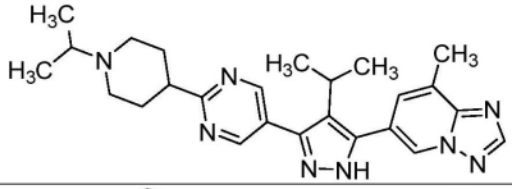
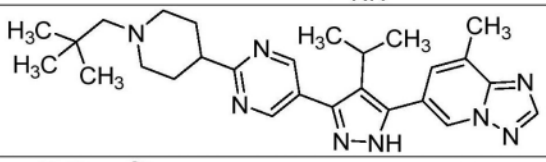
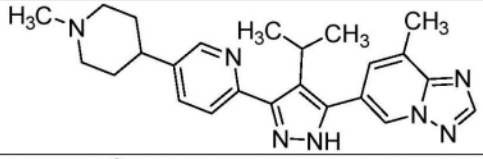
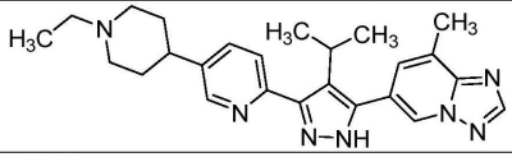
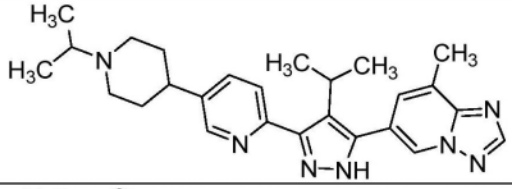
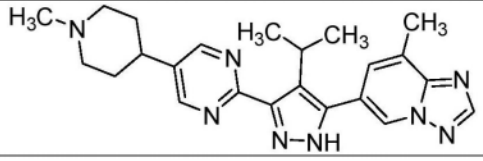
[0922]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
348		432.3	1.08	C

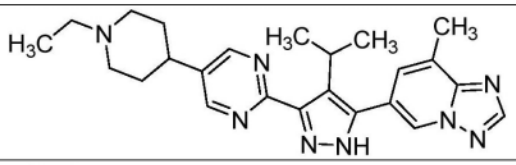
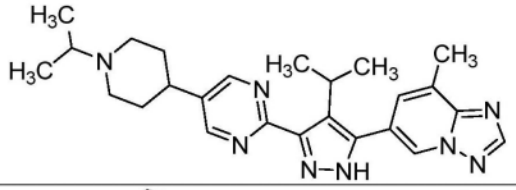
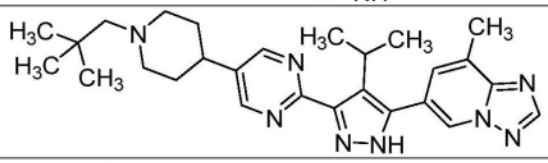
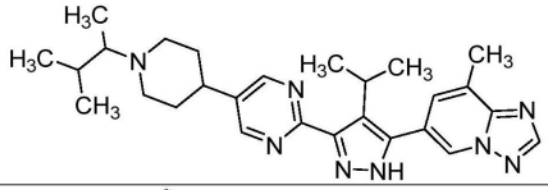
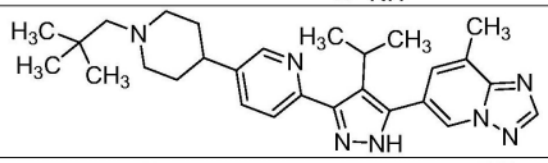
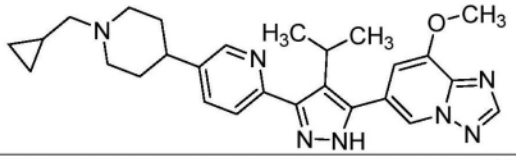
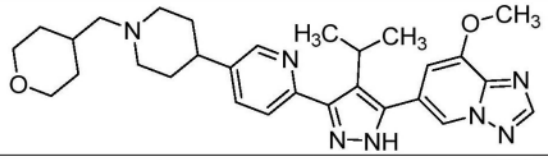
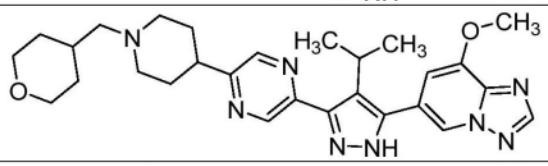
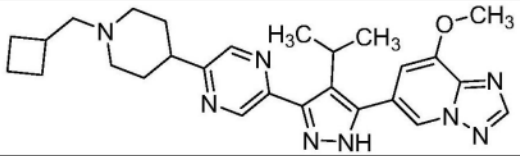
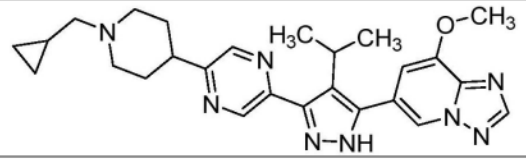
[0923]

349		460.3	1.266	C
350		460.3	1.16	C
351		514.3	1.88	C
352		488.3	1.99	C
353		513.3	1.27	C
354		516.3	1.51	C
355		516.3	1.48	C
356		474.3	1.39	C
357		417.3	0.9	C
358		445.3	0.98	C

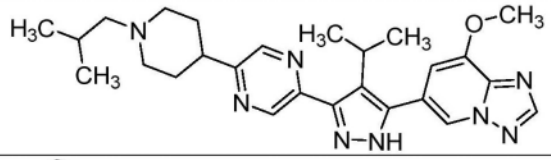
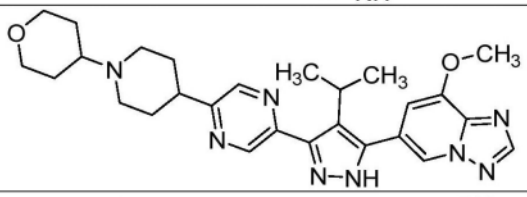
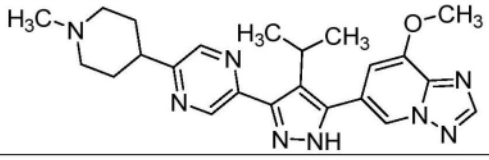
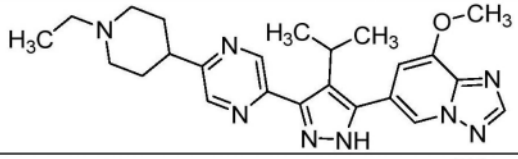
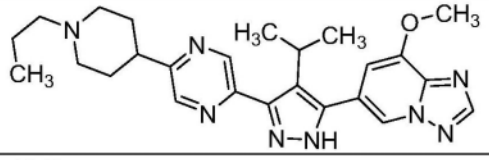
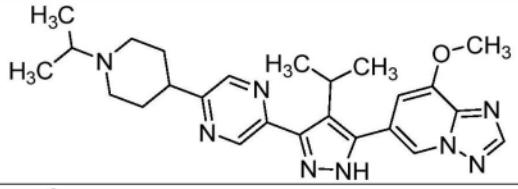
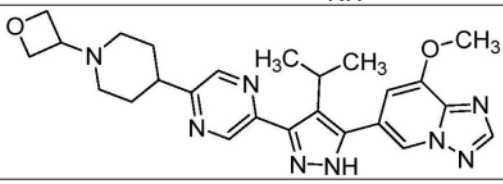
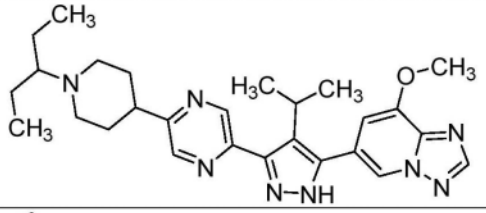
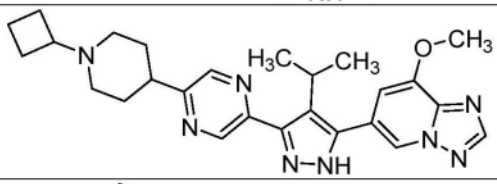
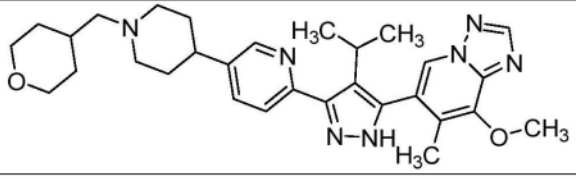
[0924]

359		416.3	0.99	C
360		430.3	1.03	C
361		444.3	1.07	C
362		458.3	1.28	C
363		445.3	1.09	C
364		473.3	1.64	C
365		416.3	0.85	C
366		430.3	1.15	C
367		444.3	1.19	C
368		417.3	1.16	C

[0925]

369		431.3	1.1	C
370		445.3	1.22	C
371		473.3	2.09	C
372		473.3	1.61	C
373		472.4	2.02	C
374		472.3	1.41	C
375		516.3	1.49	C
376		517.3	1.34	C
377		487.3	1.42	C
378		473.3	1.26	C

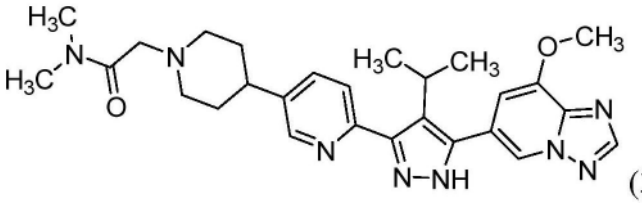
[0926]

379		475.3	1.45	C
380		503.3	1.22	C
381		433.3	1.09	C
382		447.3	1.12	C
383		461.3	1.24	C
384		461.3	1.16	C
385		475.3	1.38	C
386		489.3	1.48	C
387		473.3	1.33	C
388		530.3	1.49	C

[0927] 实施例389

[0928] 2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-

3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

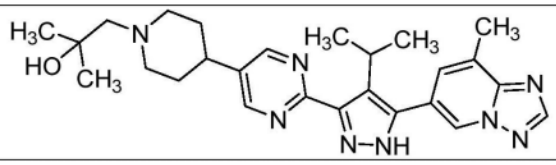
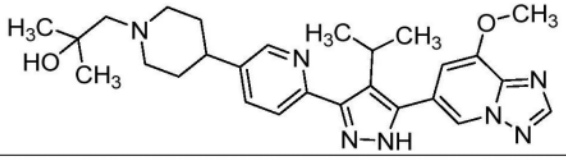
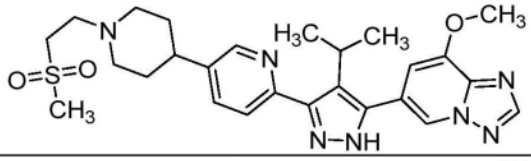
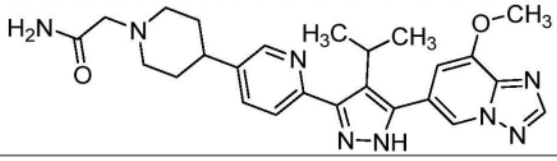
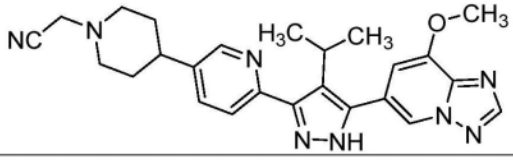
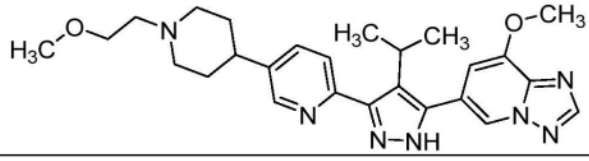
[0929] 
(389)

[0930] 将2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(13mg)根据实施例321中所述的通用程序、使用6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(35mg,0.084mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈淡白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.28min[C],MS(E^+)m/z:503.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.68(br.s.,1H),8.55(s,1H),8.46(s,1H),7.89(d,J=8.1Hz,1H),7.76(d,J=8.1Hz,1H),7.23(s,1H),4.31(s,2H),4.14(s,3H),3.81(d,J=12.0Hz,2H),3.47-3.39(m,1H),3.31-3.17(m,2H),3.15(br.s.,1H),3.12-2.89(m,7H),2.24(br.s.,3H),2.18(br.s.,1H),1.38-1.19(m,7H)。

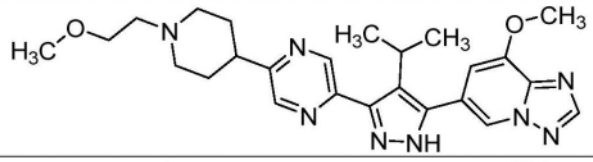
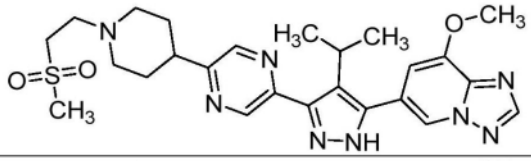
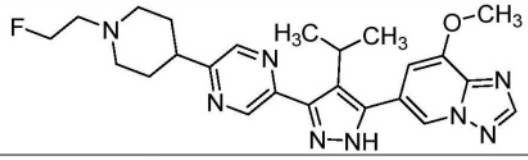
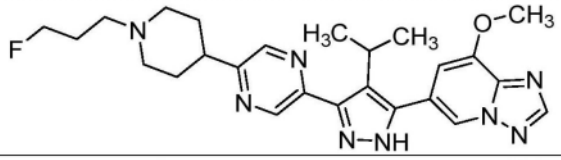
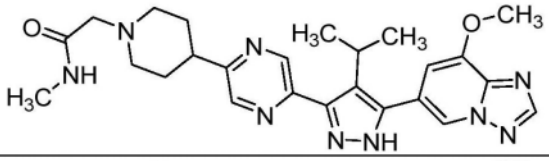
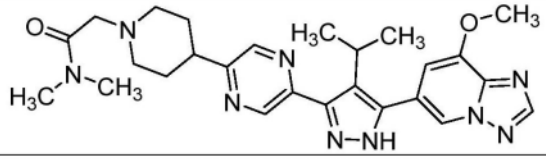
[0931] 根据用于制备实施例389的通用程序制备以下实施例。

[0932] 表39

[0933]

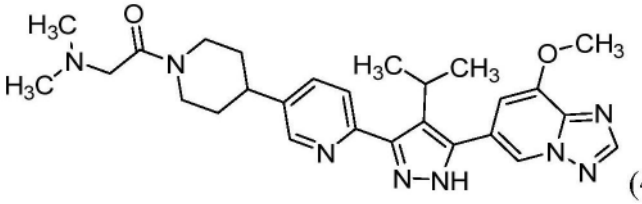
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
390		475.3	1.35	C
391		490.3	1.31	C
392		524.3	1.37	C
393		475.3	1.26	C
394		457.3	1.49	C
395		476.3	1.23	C

[0934]

396		477.3	1.26	C
397		525.3	1.45	C
398		465.3	1.45	C
399		479.2	1.34	C
400		490.2	1.33	C
401		504.3	1.28	C

[0935] 实施例402

[0936] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

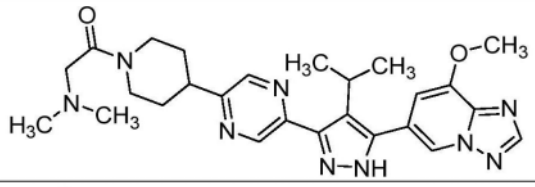
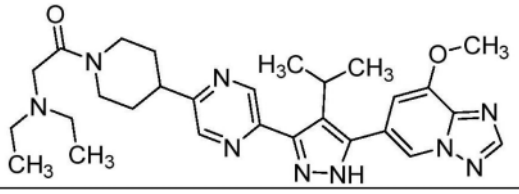
[0937] 
(402)

[0938] 将2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(32mg)根据实施例323中所述的通用程序、使用6-(4-异丙基-3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(35mg,0.084mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.16min[C],MS(E^+)m/z:503.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.64(s,1H),8.55(s,1H),8.45(s,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.24(s,1H),4.74(d,J=10.5Hz,1H),4.42-4.27(m,2H),4.14(s,3H),3.85(d,J=11.7Hz,1H),3.39(d,J=7.1Hz,2H),3.12-2.96(m,16h),2.96-2.85(m,1H),2.72(s,3H),2.04(d,J=11.2Hz,2H),1.89-1.70(m,2H),1.38-1.21(m,6H)。

[0939] 根据用于制备实施例402的通用程序制备以下实施例。

[0940] 表40

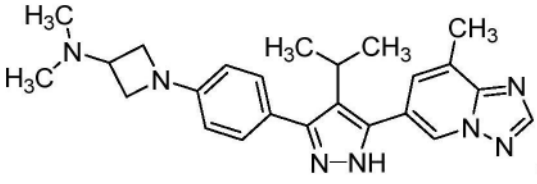
[0941]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
403		504.3	1.19	C
404		532.3	1.24	C

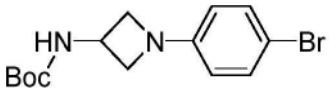
[0942]

[0943] 实施例405

[0944] 1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺

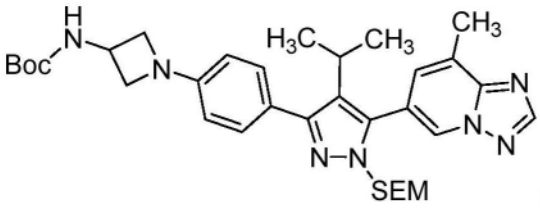
[0945]  (405)

[0946] 中间体405A:叔丁基(1-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯

[0947]  (405A)

[0948] 将Xantphos(0.139g,0.240mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.219g,0.240mmol)和Cs_2CO_3(2.342g,7.19mmol)添加到叔丁基氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐(0.500g,2.396mmol)和1-溴-4-碘苯(1.356g,4.79mmol)在二噁烷(10.0mL)中的脱气溶液中。将反应混合物在100℃搅拌15h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤,将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的30%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅黄色固体的叔丁基(1-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(500mg,1.528mmol,64%产率)。LCMS保留时间1.52min[A],MS(E^+)m/z:273.1[M-tBu+H]。

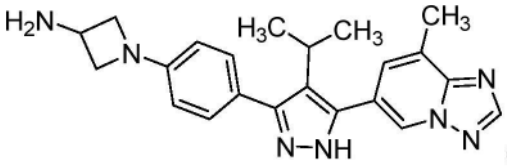
[0949] 中间体405B:叔丁基(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯

[0950]  (405C)

[0951] 将叔丁基(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯

(260mg,0.421mmol,34%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用叔丁基(1-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(0.400g,1.222mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.791g,1.589mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.80min[A],MS(E^+)m/z:618.5[M+H]。

[0952] 中间体405C:1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-3-胺

[0953] 
(405C)

[0954] 将1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-3-胺(1.2mg)根据中间体307D中所述的通用程序、使用叔丁基(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(250mg,0.405mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.21min[E],MS(E^+)m/z:388.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.62(s,1H),8.36(s,1H),7.54(s,1H),7.31-7.22(m,J=8.6Hz,2H),6.61-6.46(m,J=8.6Hz,2H),4.21-4.11(m,2H),4.07-4.00(m,1H),3.76(dd,J=8.6,4.6Hz,2H),3.27-3.24(m,1H),2.97(dt,J=14.6,7.5Hz,1H),2.59(s,3H),1.94(s,1H),1.26-1.16(m,2H),1.11-1.03(m,6H)。

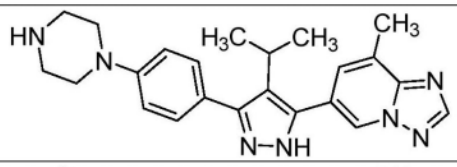
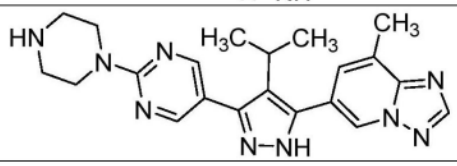
[0955] 实施例405:1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺

[0956] 将1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(0.9mg)根据实施例307中所述的通用程序、使用1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氮杂环丁烷-3-胺(30mg,0.077mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.58min[E],MS(E^+)m/z:416.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.92(s,1H),7.66(s,1H),6.86(s,1H),6.54(d,J=8.3Hz,2H),5.83(d,J=8.1Hz,2H),3.29(t,J=7.3Hz,2H),2.95(t,J=6.7Hz,2H),2.62-2.57(m,1H),2.56(s,2H),2.32-2.23(m,1H),1.94-1.83(m,4H),1.51(s,6H),1.25(s,1H),1.18(s,1H),0.50(br.s.,2H),0.45(br.s.,1H),0.37(d,J=7.1Hz,7H),0.27(br.s.,1H),0.09(br.s.,1H)。

[0957] 根据用于制备实施例405C的通用程序制备以下实施例。

[0958] 表41

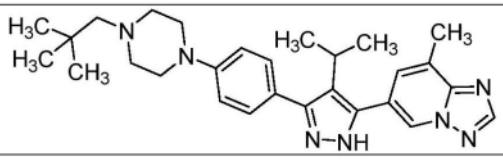
[0959]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
406		402.3	1.02	E
407		404.3	0.95	C

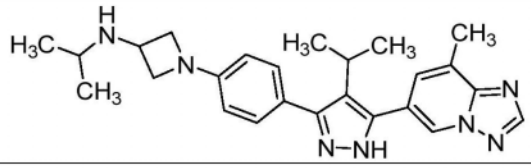
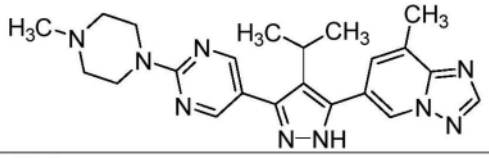
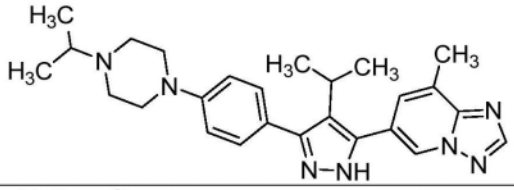
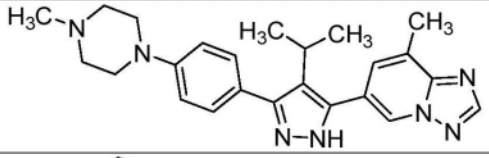
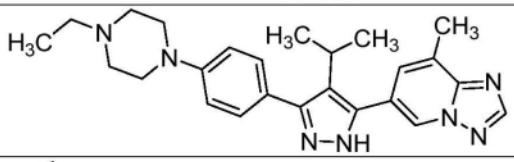
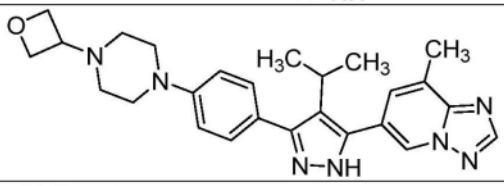
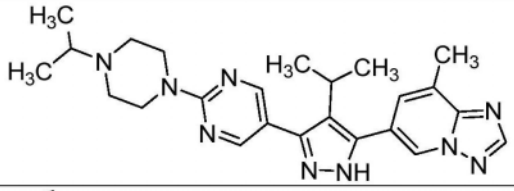
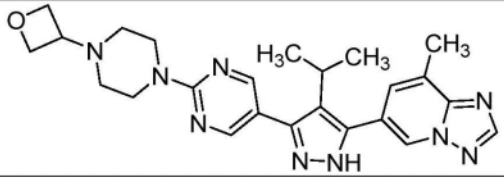
[0960] 根据用于制备实施例405的通用程序制备以下实施例。

[0961] 表42

[0962]

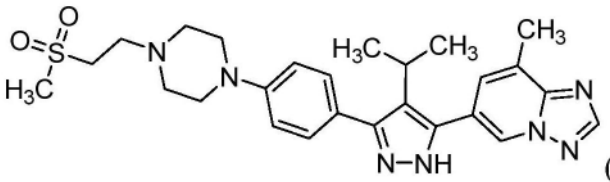
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
408		472.4	2.48	C

[0963]

409		430.3	1.55	C
410		418.3	1.24	C
411		444.3	1.47	E
412		416.3	1.33	E
413		430.3	1.4	E
414		458.3	1.47	E
415		446.3	1.01	E
416		460.3	1.27	E

[0964] 实施例417

[0965] 6-(4-异丙基-3-(4-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0966] 

(417)

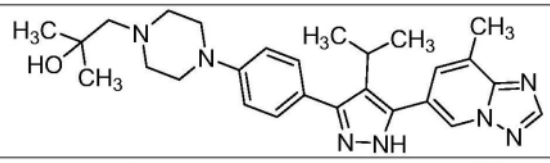
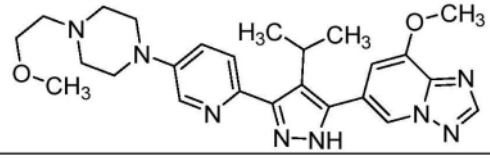
[0967] 在0℃,将1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(0.053g,0.374mmol)和DIPEA(0.065mL,0.374mmol)添加到6-(4-异丙基-3-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.030g,0.075mmol)在DMF(1.0mL)和THF(1.0mL)中的溶液中。将反

应混合物在90℃搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AB纯化,收集级分并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的6-(4-异丙基-3-(4-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.6mg)。LCMS保留时间:1.03min[D],MS(E^+)m/z:508.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.73(br.s.,1H),8.48(d,J=1.5Hz,1H),7.66(br.s.,1H),7.55-7.37(m,2H),7.17(d,J=6.5Hz,2H),3.76-3.70(m,2H),3.69-3.64(m,2H),3.57(br.s.,4H),3.48(br.s.,5H),3.18-3.13(m,3H),3.07(d,J=9.5Hz,2H),2.70(br.s.,3H),1.38(br.s.,1H),1.35-1.27(m,3H),1.20-1.12(m,7H),1.08(br.s.,1H),0.89(br.s.,1H)。

[0968] 根据用于制备实施例417的通用程序制备以下实施例。

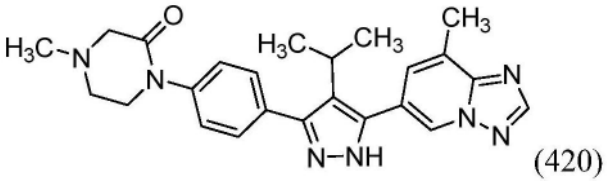
[0969] 表43

[0970]

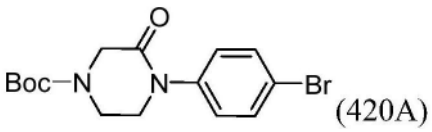
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
418		474.3	1.61	C
419		477.3	1.4	C

[0971] 实施例420

[0972] 1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基哌嗪-2-酮

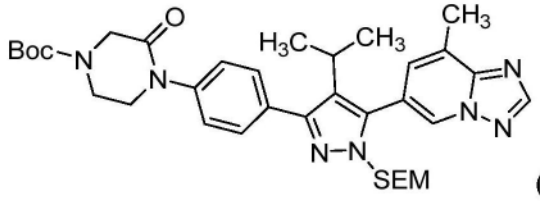
[0973] 
(420)

[0974] 中间体420A:叔丁基4-(4-溴苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸酯

[0975] 
(420A)

[0976] 将碘化铜(I)(0.135g,0.707mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(0.062g,0.707mmol)和K_3PO_4(2.155g,12.37mmol)添加到1-溴-4-碘苯(1.0g,3.53mmol)和叔丁基3-氧代哌嗪-1-甲酸酯(0.708g,3.53mmol)在DMF(20.0mL)中的脱气溶液中。将混合物在100℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的45%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基4-(4-溴苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸酯(420mg,1.182mmol,33%产率)。LCMS保留时间:1.21min[A],MS(E^+)m/z:357.4[M+2H]。

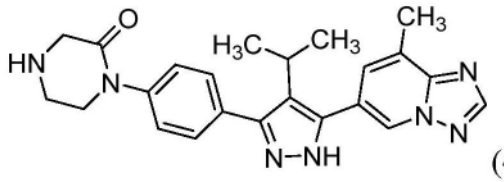
[0977] 中间体420B:叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸酯

[0978] 

(420B)

[0979] 将叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸酯(220mg,0.341mmol,34%产率)根据中间体307B中所述的通用程序、使用叔丁基4-(4-溴苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸酯(0.357g,1.005mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.500g,1.005mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.58min[A],MS(E^+)m/z:646.4[M+H]。

[0980] 中间体420C:1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌嗪-2-酮

[0981] 

(420C)

[0982] 将1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌嗪-2-酮(5.4mg)根据中间体307D中所述的通用程序、使用叔丁基4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸酯(0.210g,0.325mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.063min[E],MS(E^+)m/z:416.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.77(br.s.,1H),8.48(s,1H),7.75-7.56(m,3H),7.50(d,J=8.3Hz,2H),3.89-3.72(m,2H),3.67(s,2H),3.18-3.06(m,1H),2.71(s,3H),1.21(d,J=7.1Hz,6H)。

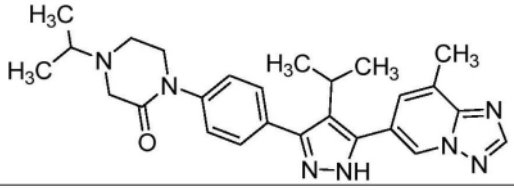
[0983] 实施例420:1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基哌嗪-2-酮

[0984] 将1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基哌嗪-2-酮(2.3mg)根据实施例307中所述的通用程序、使用1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌嗪-2-酮(30mg,0.072mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.21min[E],MS(E^+)m/z:430.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.77(s,1H),8.49(s,1H),7.77-7.59(m,3H),7.54(d,J=8.5Hz,2H),4.24-3.98(m,4H),3.76(t,J=5.3Hz,2H),3.18-3.05(m,4H),3.01(s,1H),2.80-2.64(m,4H),1.21(d,J=7.0Hz,7H)。

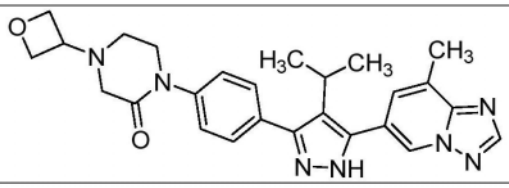
[0985] 根据用于制备实施例420的通用程序制备以下实施例。

[0986] 表44

[0987]

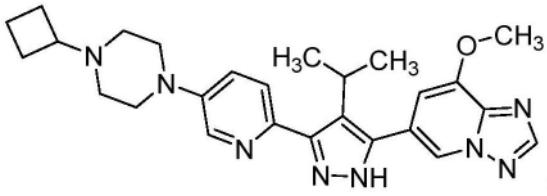
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
421		458.3	1.45	C

[0988]

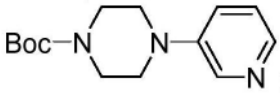
422		472.3	1.16	C

[0989] 实施例423

[0990] 6-(3-(5-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

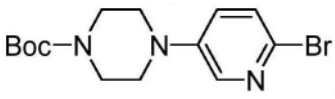
[0991]  (423)

[0992] 中间体423A:叔丁基4-(吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0993]  (423A)

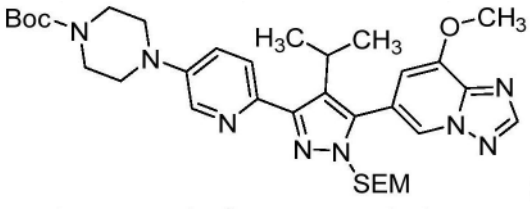
[0994] 将$Pd_2(dba)_3$(0.869g,0.949mmol)和Xantphos(1.099g,1.899mmol)添加到3-溴吡啶(3.0g,18.99mmol)、叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(3.54g,18.99mmol)和叔丁醇钠(5.47g,57.0mmol)在二噁烷(75mL)中的脱气溶液中。将混合物在110℃在密封管中搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用50%-65%乙酸乙酯和石油醚洗脱化合物,收集级分并浓缩,以产生呈浅棕色固体的叔丁基4-(吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(3.5g,13.29mmol,70%产率)。LCMS保留时间:1.28min[A],MS(E^+)m/z:264.4[M+2H]。

[0995] 中间体423B:叔丁基4-(6-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0996]  (423B)

[0997] 在0℃,向叔丁基4-(吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(2.2g,8.35mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中添加NBS(1.487g,8.35mmol)。将混合物在相同温度下搅拌1h。将反应混合物用5%NaOH水溶液缓慢淬灭,用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以产生粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的25%-30%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基4-(6-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.6g,4.68mmol,56.0%产率)。LCMS保留时间:1.66min[A],MS(E^+)m/z:344.4[M+2H]。

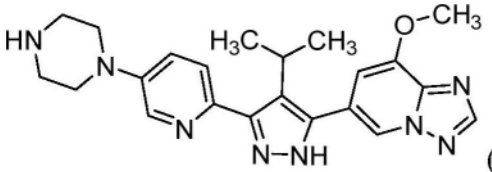
[0998] 中间体423C:叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0999] 

(423C)

[1000] 将叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(620mg,0.955mmol,47%产率)根据中间体307B中所述的通用程序、使用叔丁基4-(6-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.700g,2.045mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.681g,3.27mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.46min[A],MS(E^+)m/z:649.6[M+H]。

[1001] 中间体423D:6-(4-异丙基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1002] 

(423D)

[1003] 将6-(4-异丙基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(18.7mg)根据中间体307B中所述的通用程序、使用叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(730mg,1.125mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:0.96min[C]MS(E^+)m/z:419.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.53(s,1H),8.49(br d,J=1.2Hz,1H),8.44(s,1H),7.71-7.62(m,1H),7.61-7.51(m,1H),7.30-7.17(m,1H),4.14(s,3H),3.64-3.54(m,4H),3.49-3.40(m,4H),3.39-3.34(m,1H),1.27(d,J=7.3Hz,6H)。

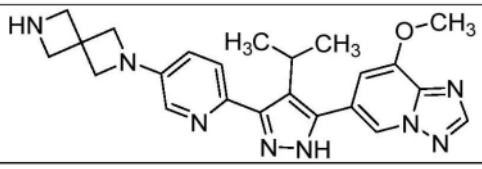
[1004] 实施例423:6-(3-(5-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1005] 将6-(3-(5-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(12.3mg)根据实施例307中所述的通用程序、使用6-(4-异丙基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(25.0mg,0.060mmol)和环丁酮(12.56mg,0.179mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.65min[C],MS(E^+)m/z:473.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.52(s,1H),8.46-8.34(m,2H),7.61-7.54(m,1H),7.53-7.45(m,1H),7.24(s,1H),4.14(s,3H),3.44-3.38(m,4H),3.31-3.26(m,1H),2.99-2.90(m,1H),2.70-2.59(m,4H),2.23-2.11(m,2H),2.08-1.96(m,2H),1.88-1.75(m,2H),1.26(d,J=7.1Hz,6H)。

[1006] 根据用于制备实施例423D的通用程序制备以下实施例。

[1007] 表45

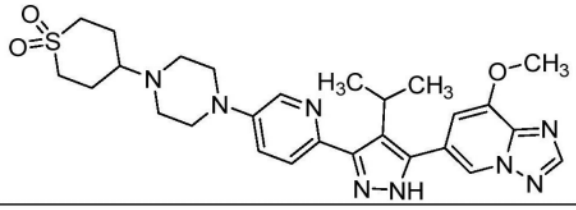
[1008]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
424		431.2	0.93	C

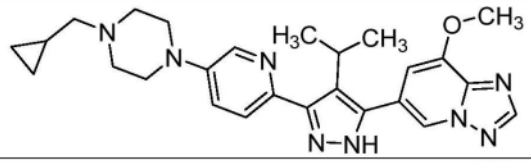
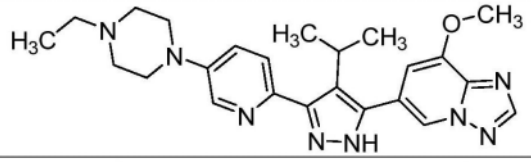
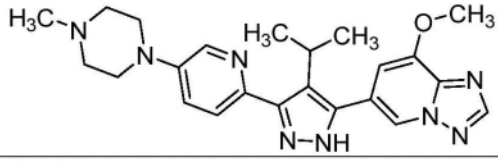
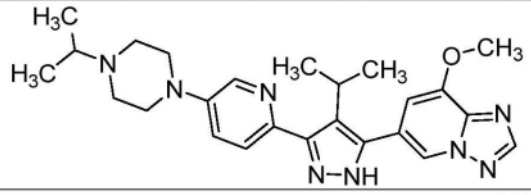
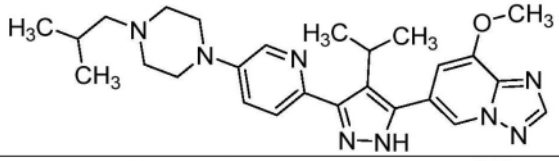
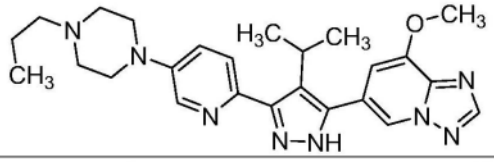
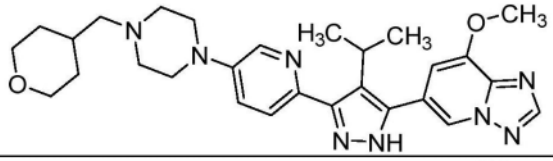
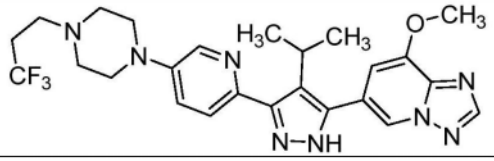
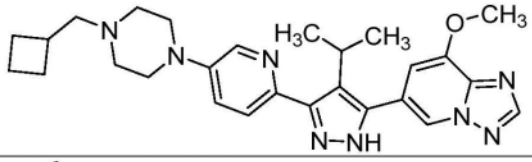
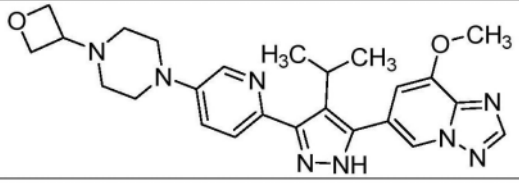
[1009] 根据用于制备实施例423的通用程序制备以下实施例。

[1010] 表46

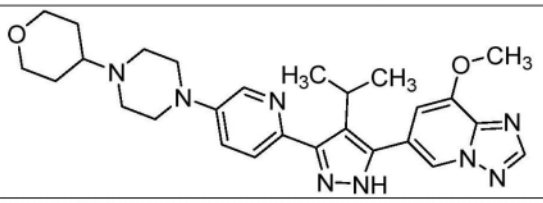
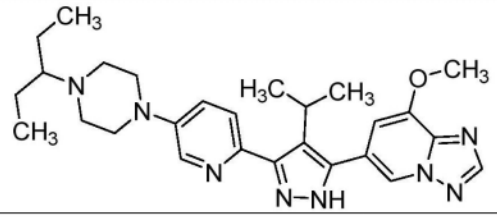
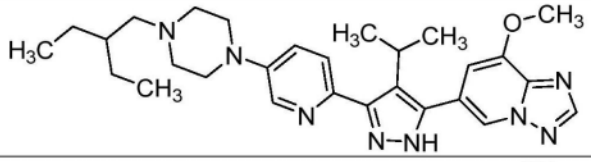
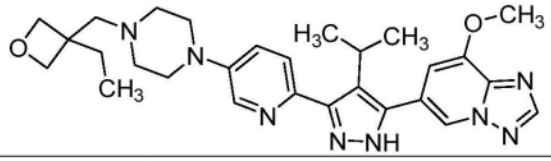
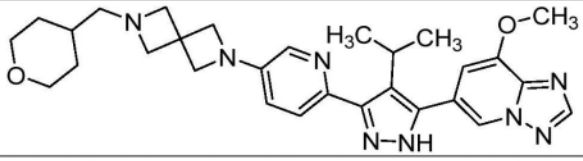
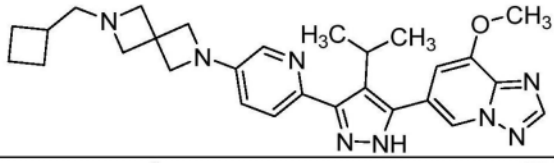
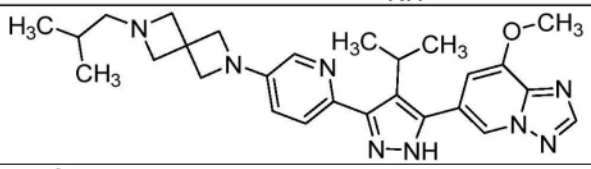
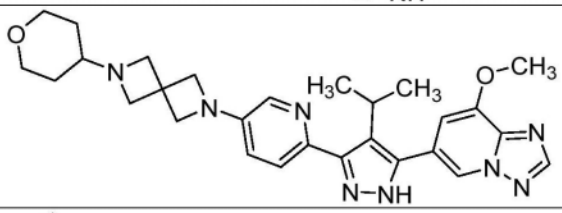
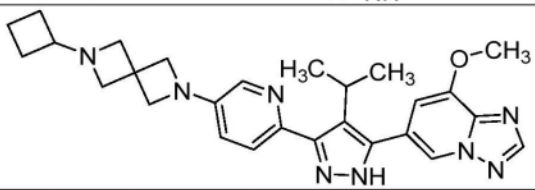
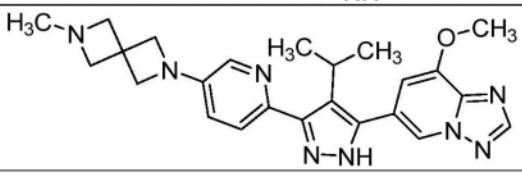
[1011]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
425		551.3	1.3	C

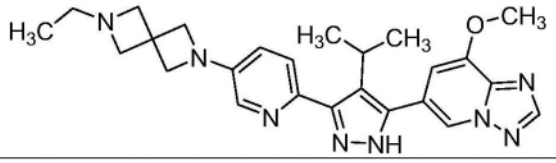
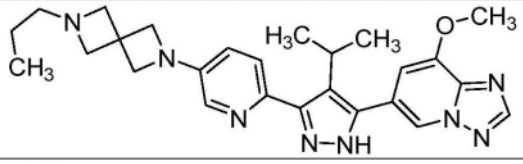
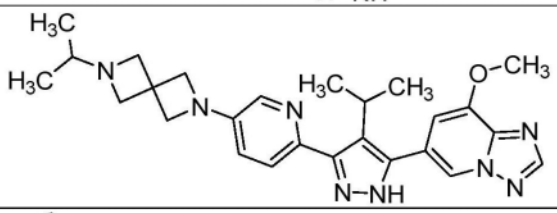
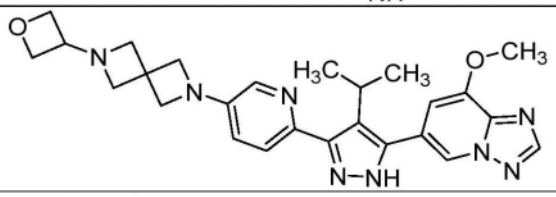
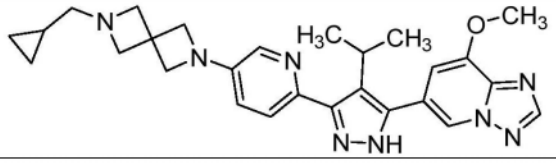
[1012]

426		473.3	1.54	C
427		447.3	1.33	C
428		433.3	1.25	C
429		461.3	1.39	C
430		475.3	1.94	C
431		461.3	1.56	C
432		517.3	1.58	C
433		515.3	1.78	C
434		487.3	0.98	C
435		475.3	0.79	C

[1013]

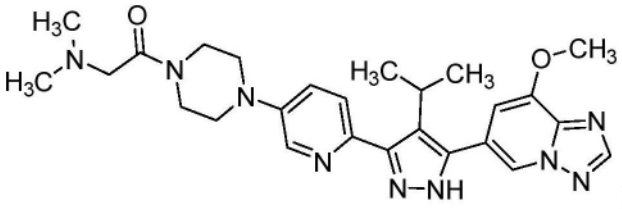
436		503.3	0.83	C
437		489.3	2.1	C
438		503.3	2.35	C
439		517.3	1.73	C
440		529.3	1.27	C
441		499.3	1.4	C
442		487.3	1.38	C
443		515.3	1.28	C
444		485.3	1.32	C
445		445.2	1.01	C

[1014]

446		459.2	1.09	C
447		473.2	1.2	C
448		473.3	1.32	C
449		487.2	1.24	C
450		485.3	1.22	C

[1015] 实施例451

[1016] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1017] 
(451)

[1018] 将2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(19.4mg)根据实施例323中所述的通用程序、使用6-(4-异丙基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(25.0mg,0.060mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.15min[F],MS(E^+)m/z:504.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.56(d,J=1.2Hz,1H),8.46(s,1H),8.42(d,J=2.0Hz,1H),7.90-7.78(m,2H),7.21(d,J=1.0Hz,1H),4.36(s,2H),4.14(s,3H),3.91-3.85(m,2H),3.70-3.66(m,2H),3.58-3.49(m,4H),3.30(d,J=6.8Hz,1H),3.00(s,6H),1.28(d,J=7.1Hz,6H)。

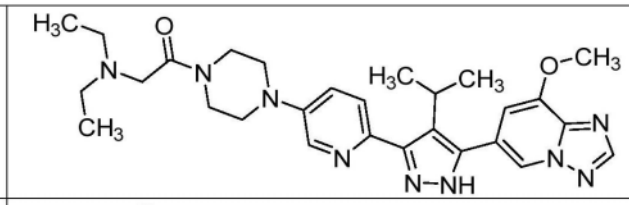
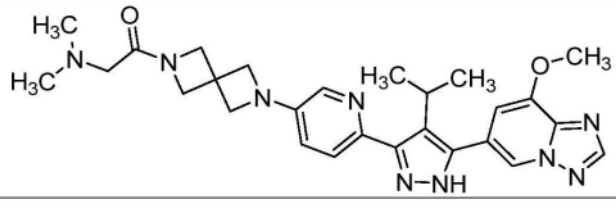
[1019] 根据用于制备实施例451的通用程序制备以下实施例。

[1020] 表47

[1021]

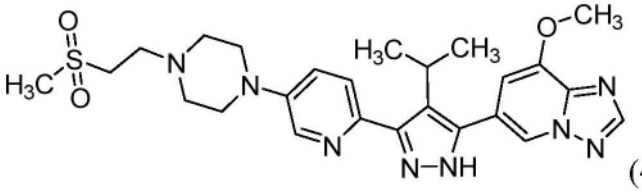
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法

[1022]

452		532.3	1.24	C
453		516.3	1.15	C

[1023] 实施例454

[1024] 6-(4-异丙基-3-(5-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

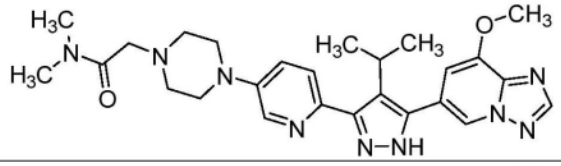
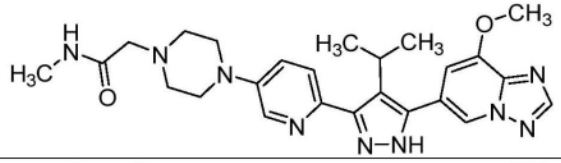
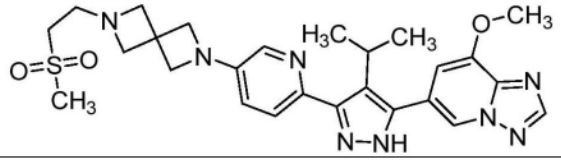
[1025] 
(454)

[1026] 在室温,向6-(4-异丙基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(25.0mg,0.060mmol)、1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(12.78mg,0.090mmol)在DMF(1.0mL)和THF(1.0mL)中的溶液中添加TEA(0.042mL,0.299mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的6-(4-异丙基-3-(5-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(17.6mg)。LCMS保留时间:1.29min[E],MS(E^+)m/z:525.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.52(s,1H),8.43(s,1H),8.41(br d,J=2.7Hz,1H),7.61-7.54(m,1H),7.52-7.46(m,1H),7.24(s,1H),4.14(s,3H),3.44-3.36(m,6H),3.29(br s,1H),3.11(s,3H),2.97(t,J=6.7Hz,2H),2.82-2.71(m,4H),2.68(s,1H),1.31(s,1H),1.26(d,J=7.1Hz,6H)。

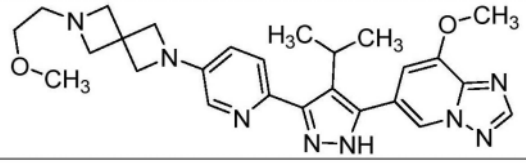
[1027] 根据用于制备实施例454的通用程序制备以下实施例。

[1028] 表48

[1029]

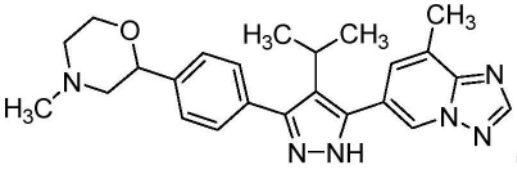
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
455		504.3	1.31	C
456		490.2	1.25	C
457		537.2	1.37	C

[1030]

458		489.2	1.18	C

[1031] 实施例459

[1032] 2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基吗啉

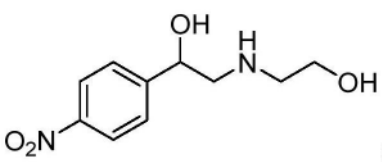
[1033] 
(459)

[1034] 中间体459A:2-(4-硝基苯基)环氧乙烷

[1035] 
(459A)

[1036] 在0℃,向2-溴-1-(4-硝基苯基)乙酮(10.503g,43.0mmol)在MeOH(100mL)中的溶液(化合物未完全溶解)中分批添加$NaBH_4$(2.035g,53.8mmol)(观察到气体逸出,然后其变成透明溶液)。将反应混合物在相同温度下搅拌5min。在室温搅拌2h后,分批添加K_2CO_3(6.54g,47.3mmol)。将悬浮液在室温搅拌6h。将反应物质浓缩,将残余物用水(100mL)稀释,用DCM(2X150mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到呈浅黄色固体的2-(4-硝基苯基)环氧乙烷(6.63g,40.1mmol,93%产率)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.23(d,J=9Hz,1H),7.46(d,J=9Hz,1H),3.99-3.97(m,1H),3.25-3.21(m,1H),2.79-2.76(m,1H)。

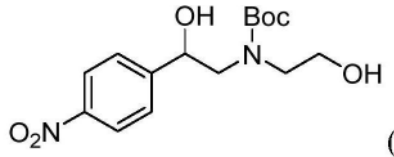
[1037] 中间体459B:2-((2-羟乙基)氨基)-1-(4-硝基苯基)乙醇

[1038] 
(459B)

[1039] 将在乙醇胺(100.00mL)中的2-(4-硝基苯基)环氧乙烷(6.256g,37.9mmol)在40℃

搅拌2h。TLC显示没有起始材料并且形成了新的极点。将反应混合物用水(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。分离两层。将水层用EtOAc(2X100mL)萃取,将合并的有机萃取物用水(100mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物用乙腈(3X20mL)研磨,以得到呈白色固体的2-((2-羟乙基)氨基)-1-(4-硝基苯基)乙醇(4.65g,20.55mmol,54.3%产率)。LCMS保留时间0.48min[G]。MS(E^-)m/z:227.3[M+H]。

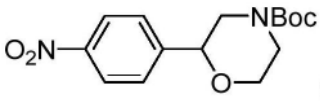
[1040] 中间体459C:叔丁基(2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基)(2-羟乙基)氨基甲酸酯

[1041] 

(459C)

[1042] 向2-((2-羟乙基)氨基)-1-(4-硝基苯基)乙醇(4.62g,20.42mmol)在DCM(60.00mL)中的溶液中添加TEA(3.42mL,24.51mmol)。将反应混合物搅拌5min。接下来,在室温添加Boc_2O(5.22mL,22.46mmol)并逐滴溶解于DCM(5mL)中。将反应混合物在相同温度下搅拌。最初,化合物没有完全溶解。添加Boc_2O之后,化合物完全溶解。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应通过添加水而淬灭。将反应混合物用DCM萃取,将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用80g二氧化硅柱纯化,在于$CHCl_3$中的4%MeOH中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基(2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基)(2-羟乙基)氨基甲酸酯(6.6g,20.22mmol,99%产率)。LCMS保留时间1.00min[G]。MS(E-)m/z:327.3[M+H]。

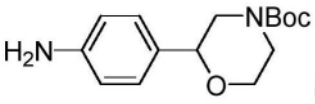
[1043] 中间体459D:叔丁基2-(4-硝基苯基)吗啉-4-甲酸酯

[1044] 

(459D)

[1045] 在0℃,向叔丁基(2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基)(2-羟乙基)氨基甲酸酯(6.6g,20.22mmol)和三苯基膦(6.37g,24.27mmol)在甲苯(120.00mL)中的溶液中添加TEA(7.33mL,52.6mmol)。将反应混合物搅拌5min。接下来,在相同温度下,逐滴添加溶解于甲苯(20mL)中的偶氮二甲酸二叔丁酯(5.59g,24.27mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应用水(50mL)淬灭。分离各层,将水层用EtOAc(2X50mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用80g二氧化硅柱纯化,用在己烷中的25%EA洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈胶状固体的化合物。将胶状固体化合物用己烷(2X20mL)研磨,然后将固体在真空下干燥,以得到呈白色固体的叔丁基2-(4-硝基苯基)吗啉-4-甲酸酯(4.2g,13.62mmol,67%产率)。(产物和试剂在柱纯化期间进入相同的溶剂系统,并且也不能通过用己烷研磨而除去)。LCMS保留时间2.804min[H]。MS(E^-)m/z:253.2[M+H-tBu]。

[1046] 中间体459E:叔丁基2-(4-氨基苯基)吗啉-4-甲酸酯

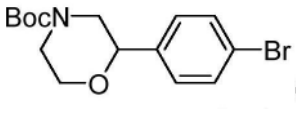
[1047] 

(459E)

[1048] 向叔丁基2-(4-硝基苯基)吗啉-4-甲酸酯(4.2g,13.62mmol)在MeOH(75mL)中的溶液中添加Pd/C(1.450g,13.62mmol)。将反应混合物在室温在H_2囊下搅拌3h。将反应混合物

通过硅藻土过滤并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用80g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的35%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基2-(4-氨基苯基)吗啉-4-甲酸酯(2.25g,8.08mmol,59%产率)。LCMS保留时间1.588min[H]。MS(E^-)m/z:223.0[M+H-tBu]。

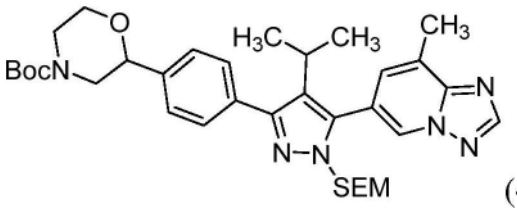
[1049] 中间体459F:叔丁基2-(4-溴苯基)吗啉-4-甲酸酯

[1050] 

(459F)

[1051] 在0℃,向溴化铜(II)(0.241g,1.078mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中添加叔丁基亚硝酸盐(0.148g,1.437mmol)和叔丁基2-(4-氨基苯基)吗啉-4-甲酸酯(0.2g,0.719mmol)。将所得溶液在室温搅拌12h。将反应物质通过硅藻土过滤,用EtOAc(50mL)洗涤并浓缩滤液,以得到粗产物。将粗化合物通过ISCO、使用24g二氧化硅柱、通过用9%EtOAc\石油醚洗脱而纯化,收集级分并浓缩,以得到呈白色油状物的叔丁基2-(4-溴苯基)吗啉-4-甲酸酯(125mg,0.365mmol,50.8%产率)。LCMS保留时间3.52min[D],MS(E^-)m/z:243.2[M+H-Boc]。

[1052] 中间体459G:叔丁基2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉-4-甲酸酯

[1053] 

(459G)

[1054] 将6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.872g,1.753mmol)、叔丁基2-(4-溴苯基)吗啉-4-甲酸酯(0.500g,1.461mmol)和K_2CO_3(0.606g,4.38mmol)在乙腈(32.00mL)和水(8.00mL)中的混合物用氮气脱气10min。接下来,添加$Pd_2(dba)_3$(0.067g,0.073mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.060g,0.146mmol)并将反应混合物搅拌5min。将反应混合物在110℃搅拌16h。分离这两层,将水层用DCM(2X30mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的50%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉-4-甲酸酯(0.627g,0.991mmol,68%产率)。LCMS保留时间1.93min[A],MS(E-)m/z:633.8[M+H]。

[1055] 中间体459H:2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉

[1056] 

(459H)

[1057] 在室温,向叔丁基2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉-4-甲酸酯

(0.900g,1.422mmol)在二噁烷(5.00mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M盐酸(5.00mL,20.00mmol)。将反应混合物在70℃搅拌16h。将反应物质浓缩,用乙醚(2X10mL)研磨,然后在真空下干燥,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型HPLC使用方法AC纯化,收集含有产物的级分并浓缩,以得到呈白色固体的2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉(0.480g,1.193mmol,84%产率)。

[1058] 使外消旋2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉经受SFC以进行对映异构体分离。在使用方法AD进行手性SFC纯化之后,收集级分,浓缩并冻干,以得到呈白色固体的以下物质:对映异构体1,手性SFC RT-6.92:(0.150g,0.373mmol,31%产率);以及对映异构体2,手性SFC RT-9.69:(0.135g,0.335mmol,28%产率)。LCMS保留时间0.77min[A],MS(E^-)m/z:403.6[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.53(s,4H),4.64(dd,J=10.8,2.3Hz,1H),4.15-4.05(m,1H),3.86(td,J=11.3,3.5Hz,1H),3.21-3.06(m,2H),3.05-2.94(m,2H),2.87-2.76(m,1H),2.71(s,3H),1.96(s,1H),1.19(d,J=7.0Hz,6H)。

[1059] 实施例459:2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基吗啉

[1060] 在室温,向2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉(0.012g,0.030mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加在水中的甲醛(0.2mL,2.178mmol)和乙酸(0.1mL,1.747mmol)。将混合物在相同温度下搅拌6h。在室温,向反应混合物中添加氰基硼氢化钠(9.37mg,0.149mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-4-甲基吗啉(7.2mg,0.016mmol,55%产率)。LCMS保留时间1.48min[E],MS(E^-)m/z:403.6[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.54(s,4H),4.65(dd,J=10.5,2.5Hz,1H),4.10(dd,J=11.5,2.0Hz,1H),3.93-3.83(m,1H),3.15-3.01(m,2H),2.89(d,J=13.6Hz,1H),2.71(s,3H),2.47-2.26(m,4H),2.19(t,J=11.0Hz,1H),1.19(d,J=7.5Hz,6H)。

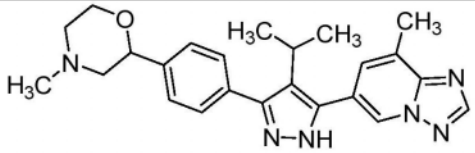
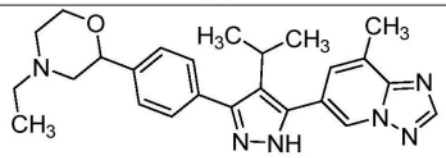
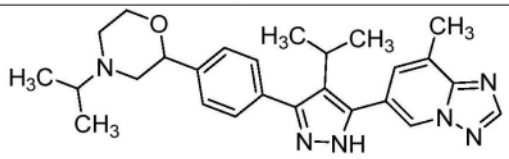
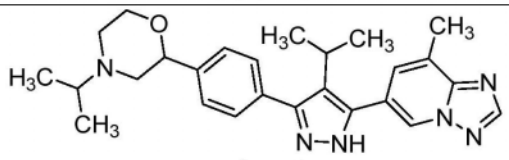
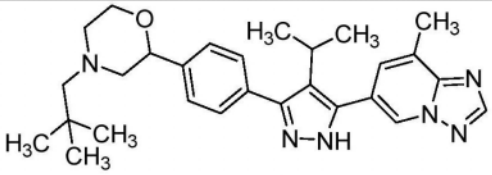
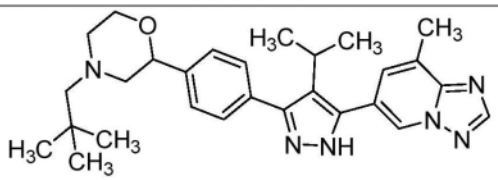
[1061] 根据用于制备实施例459的通用程序制备以下实施例。

[1062] 表49

[1063]

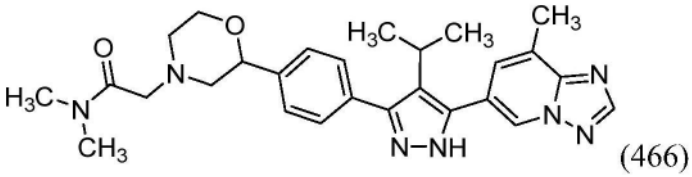
实施例	结构	LCMS	RT	HPLC

[1064]

编号		MH^+	(min)	方法
460	 纯手性的	417.3	1.498	E
461	 纯手性的	431.3	1.607	E
462	 纯手性的	445.3	1.701	E
463	 纯手性的	445.3	1.707	E
464	 纯手性的	473.3	2.518	E
465	 纯手性的	473.3	2.147	E

[1065] 实施例466

[1066] 2-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉代)-N,N-二甲基乙酰胺

[1067]  (466)

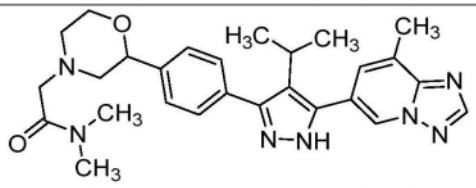
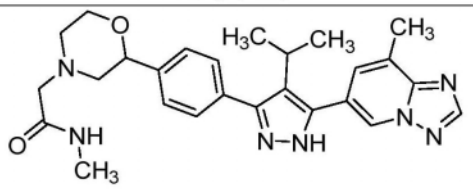
[1068] 在室温,向2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉(0.008g,0.020mmol)在THF(1.00mL)和DMF(0.50mL)溶剂混合物中的溶液中的添加TEA(0.15mL,1.076mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(4.83mg,0.040mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉代)-N,N-二

甲基乙酰胺(8.1mg,0.016mmol,82%产率)。LCMS保留时间1.451min[E],MS(E⁻)m/z:488.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.75(br.s.,1H),8.47(s,1H),7.68(br.s.,1H),7.52(s,4H),4.74-4.67(m,1H),4.05(dd,J=11.5,2.0Hz,1H),3.91(td,J=11.5,2.5Hz,1H),3.37(s,1H),3.21-3.03(m,5H),2.98(s,3H),2.89(d,J=12.5Hz,1H),2.71(s,3H),2.43(td,J=11.5,3.5Hz,1H),2.24(t,J=10.8Hz,1H)。

[1069] 根据用于制备实施例466的通用程序制备以下实施例。

[1070] 表50

[1071]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
467	 纯手性的	488.3	1.452	E
468	 纯手性的	474.3	1.396	E

[1072] 实施例469

[1073] 2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉代)乙-1-酮

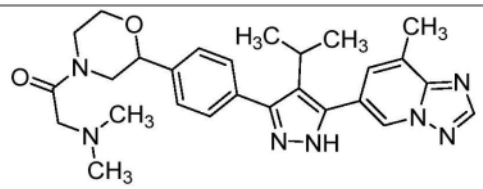
[1074] 
(469)

[1075] 在室温,向2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉(0.008g,0.020mmol)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加TEA(0.15mL,1.076mmol)、二甲基甘氨酸(4.10mg,0.040mmol)和HATU(0.015g,0.040mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉代)乙-1-酮(3.1mg,6.36μmol,32%产率)。LCMS保留时间1.302min[E],MS(E⁻)m/z:488.3[M+H];1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.77(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.63-7.48(m,4H),4.63(br.s.,1H),4.44(d,J=13.6Hz,1H),4.22-4.05(m,2H),3.97(d,J=13.1Hz,1H),3.84-3.67(m,1H),3.65-3.48(m,1H),3.45-3.35(m,2H),3.28-3.06(m,2H),3.04-2.93(m,1H),2.83(dd,J=13.6,11.0Hz,1H),2.71(s,3H),2.46(s,6H),1.95(s,1H),1.20(d,J=7.0Hz,6H)。

[1076] 根据用于制备实施例469的通用程序制备以下实施例。

[1077] 表51

[1078]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
470	 纯手性的	488.3	1.304	E

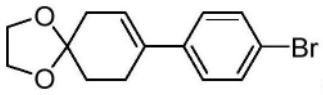
[1079]

[1080] 实施例471

[1081] 4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺

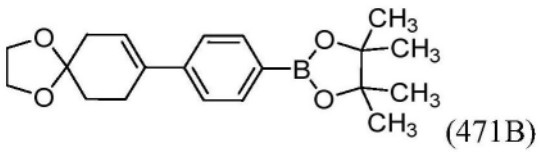
[1082]  (471)

[1083] 中间体471A:8-(4-溴苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯

[1084]  (471A)

[1085] 将$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.767g,0.939mmol)和K_3PO_4(4.91g,28.2mmol)添加到1-溴-4-碘苯(3.99g,14.09mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.5g,9.39mmol)在二噁烷(60.0mL)和水(10.0mL)中的脱气混合物中。将混合物在100℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,以产生粗产物。将粗产物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的35%-45%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅黄色半固体的8-(4-溴苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(2.5g,8.47mmol,90%产率)。LCMS保留时间:3.13min[B],MS(E^+)m/z:297.2[M+2H]。

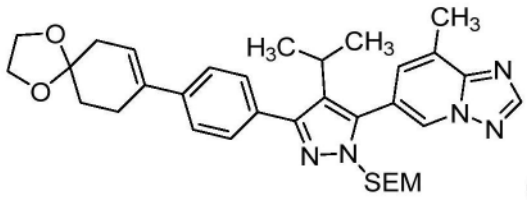
[1086] 中间体471B:2-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1087]  (471B)

[1088] 将$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.830g,1.016mmol)和乙酸钾(2.99g,30.5mmol)添加到BISPIN(3.36g,13.21mmol)和8-(4-溴苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(3.0g,10.16mmol)在二噁烷(80.0mL)中的脱气溶液中。将反应混合物在100℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤,将滤液经硫酸钠干燥并蒸发,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的25%-45%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色半固体的2-(4-(1,4-二

氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.2g,9.35mmol,92%产率)。LCMS保留时间2.48min[B],MS(E^+)m/z:343.2[M+2H]。

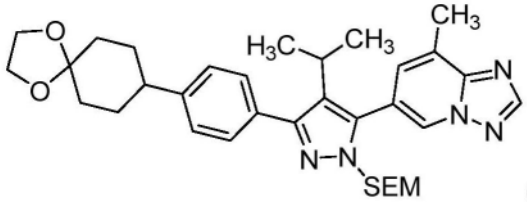
[1089] 中间体471C:6-(3-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1090] 

(471C)

[1091] 将6-(3-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.5g,5.97mmol,90%产率)根据中间体307B中所述的通用程序、使用6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.0g,6.66mmol)和2-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.74g,7.99mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.80min[B],MS(E^+)m/z:586.4[M+H]。

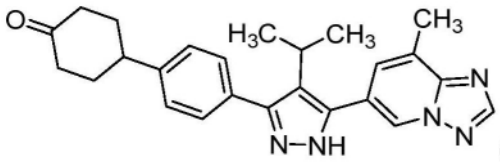
[1092] 中间体471D:6-(3-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1093] 

(471D)

[1094] 将6-(3-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.0g,3.40mmol,57%产率)根据中间体307C中所述的通用方法、使用6-(3-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.5g,5.97mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:4.53min[B],MS(E^+)m/z:588.2[M+H]。

[1095] 中间体471E:4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己-1-酮

[1096] 

(471E)

[1097] 在0℃,向6-(3-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.2g,3.74mmol)在DCM(25.0mL)中的溶液中添加TFA(7.21mL,94mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应物质浓缩,用乙醚研磨并在真空下干燥,以产生呈灰白色固体的4-(4-(4-异丙

基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己-1-酮(1.6g,3.87mmol)。LCMS保留时间:1.18min[A],MS(E^+)m/z:414.4[M+H]。

[1098] 实施例471:4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺

[1099] 将4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己-1-酮(1.6g,3.87mmol)、甲胺盐酸盐(2.61g,38.7mmol)和乙酸(0.044mL,0.774mmol)在DMF(20.0mL)中的混合物在室温搅拌8h。在0℃添加氰基硼氢化钠(0.486g,7.74mmol),并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物,将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AA纯化以分离异构体。收集级分,浓缩并冻干,以产生两种异构体。

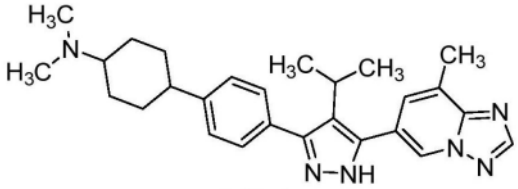
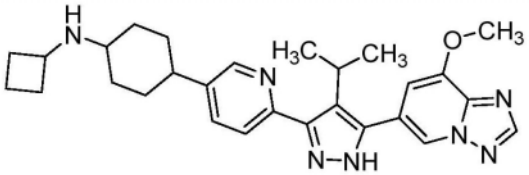
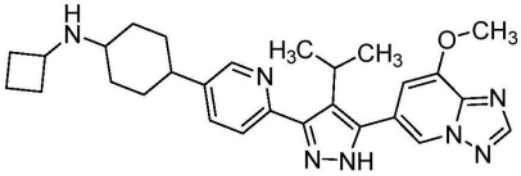
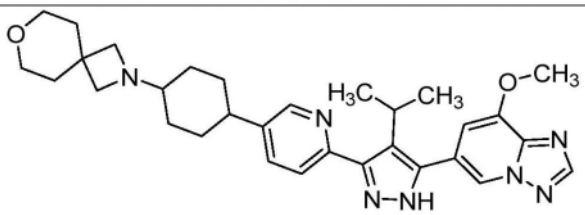
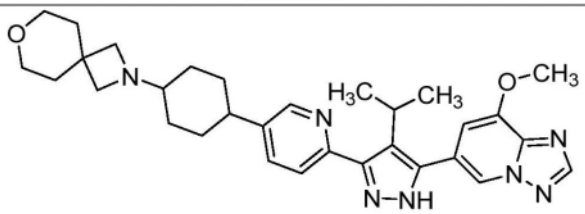
[1100] 中间体471A:异构体1,呈白色固体。LCMS保留时间:1.20min[E],MS(E^+)m/z:429.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.75(br.s.,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.52-7.44(m,J=8.3Hz,2H),7.44-7.34(m,J=8.1Hz,2H),3.80(s,1H),3.13-2.99(m,2H),2.77-2.65(m,5H),2.28(d,J=9.5Hz,2H),2.11(d,J=13.2Hz,2H),1.93(s,2H),1.77-1.65(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.31(s,4H),1.19(d,J=7.1Hz,5H),0.91(d,J=7.3Hz,2H);以及

[1101] 中间体471B:异构体2,呈白色固体。LCMS保留时间:1.19min[E],MS(E^+)m/z:429.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.75(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.54-7.45(m,2H),7.44-7.32(m,2H),3.18-2.94(m,3H),2.79-2.61(m,7H),2.28(d,J=10.8Hz,2H),2.10(d,J=12.5Hz,2H),1.92(s,3H),1.71(qd,J=12.9,3.1Hz,2H),1.62-1.47(m,2H),1.31(s,1H),1.19(d,J=7.1Hz,6H)。

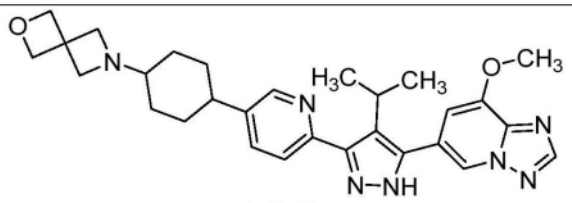
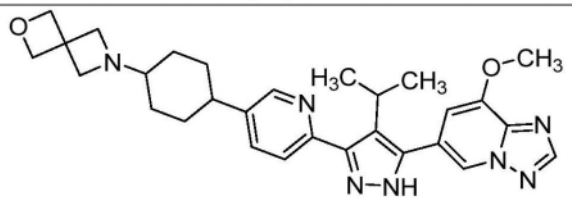
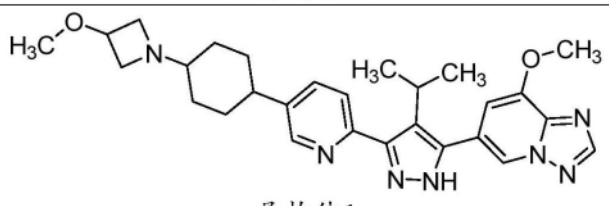
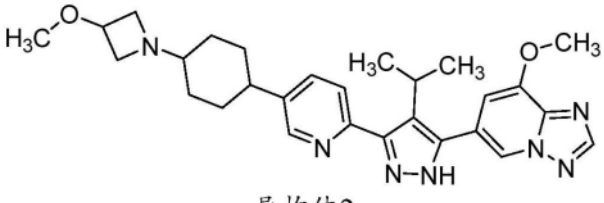
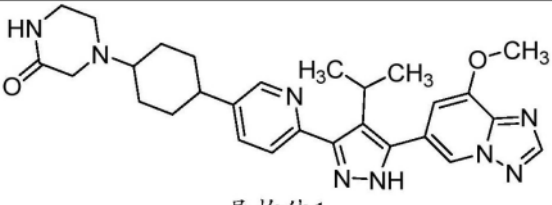
[1102] 根据用于制备实施例471A/B的通用程序制备以下实施例。

[1103] 表52

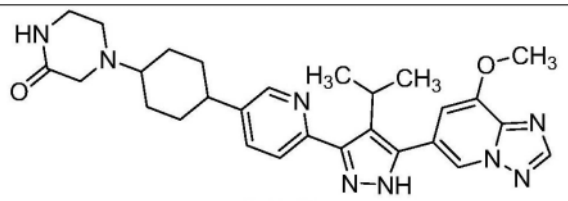
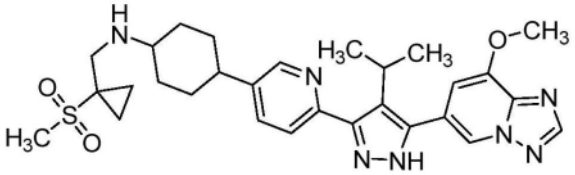
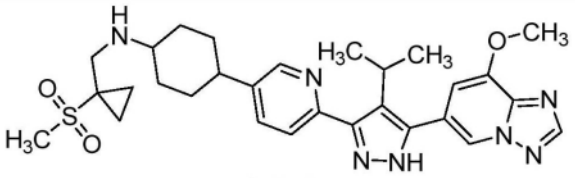
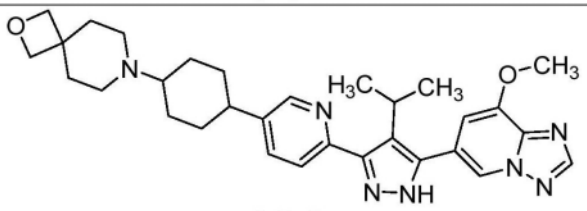
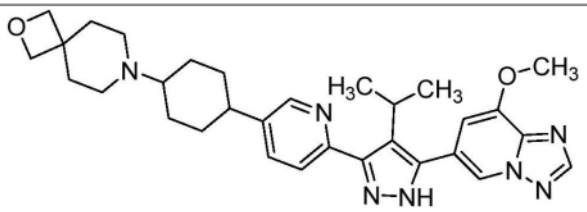
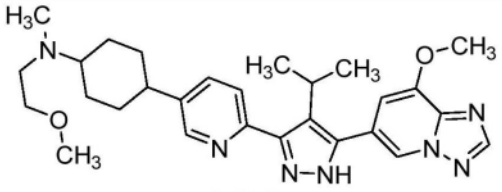
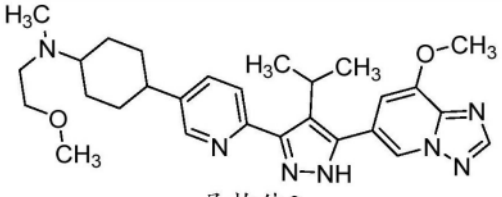
[1104]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
472	 异构体1	443.3	1.25	C
473	 异构体1	486.3	1.25	C
474	 异构体2	486.3	1.39	C
475	 异构体1	542.3	1.38	C
476	 异构体2	542.3	1.26	C

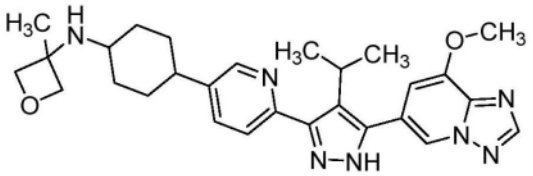
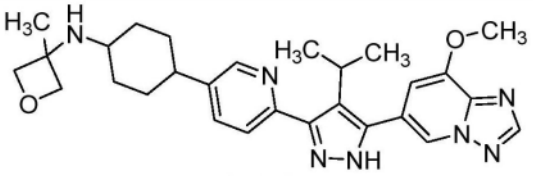
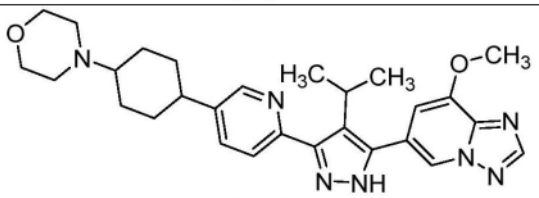
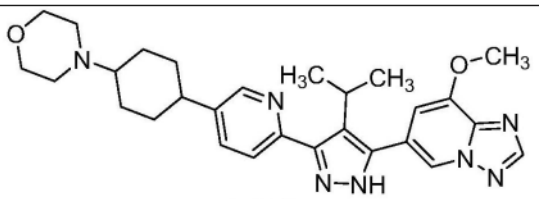
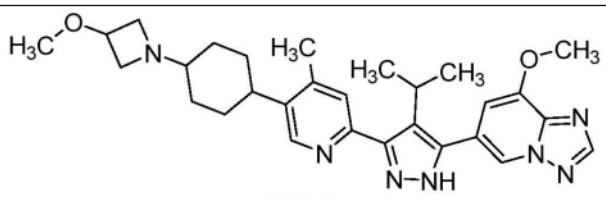
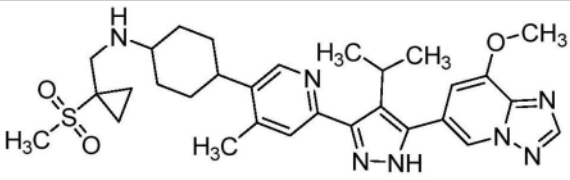
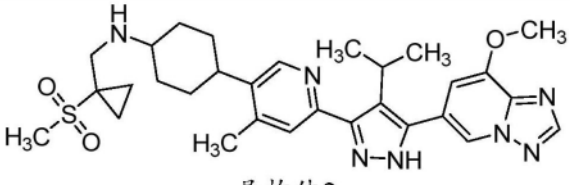
[1105]

477	 异构体1	514.3	1.39	C
478	 异构体2	514.3	1.27	C
479	 异构体1	502.3	1.5	C
480	 异构体2	502.3	1.31	C
481	 异构体1	518.3	1.52	C
482	 异构体2	518.3	1.36	C
483	 异构体1	515.3	1.48	C

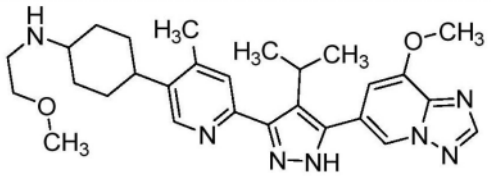
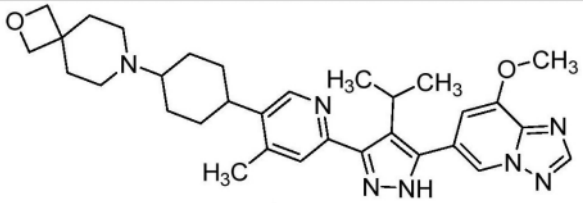
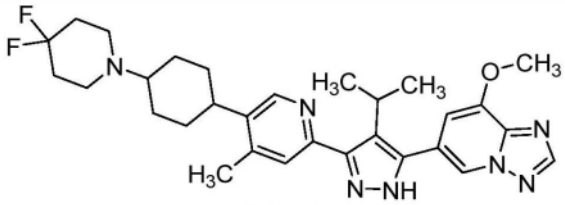
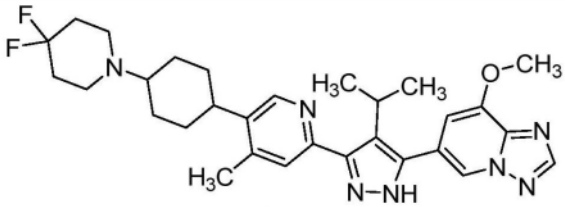
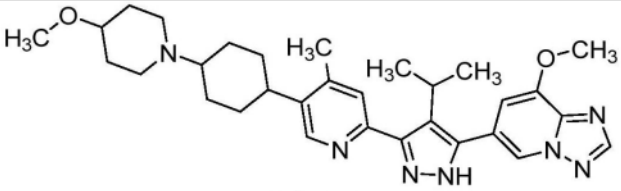
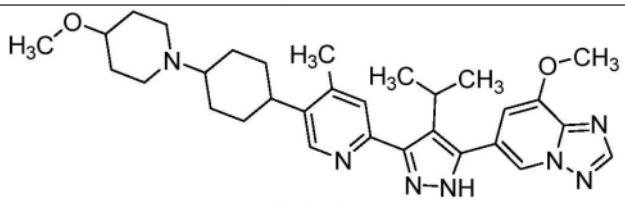
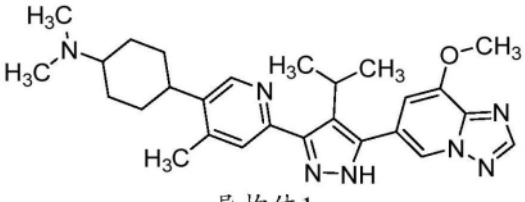
[1106]

484	 异构体2	515.3	1.29	C
485	 异构体1	564.2	1.98	C
486	 异构体2	564.3	1.77	C
487	 异构体1	542.3	1.33	C
489	 异构体2	542.3	1.19	C
490	 异构体1	504.3	1.33	C
491	 异构体2	504.3	1.22	C

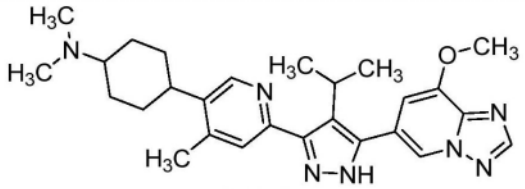
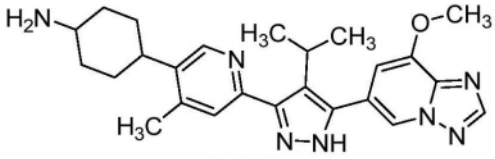
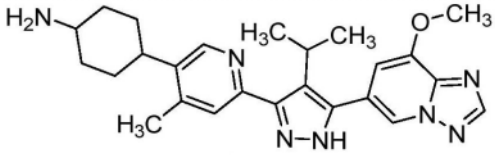
[1107]

492	 异构体1	502.3	1.56	C
493	 异构体2	502.3	1.38	C
494	 异构体1	502.3	0.9	D
495	 异构体2	502.3	0.87	C
496	 异构体1	516.3	1.59	C
497	 异构体1	578.3	1.5	C
498	 异构体2	578.3	1.77	C
499	 异构体1	504.3	1.3	C

[1108]

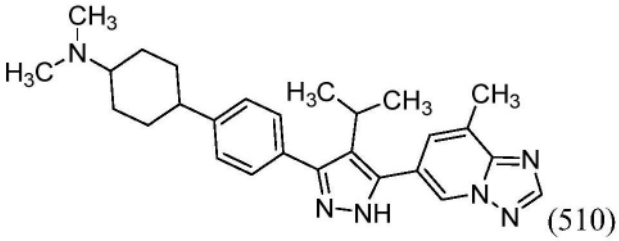
500	 异构体2	504.3	1.34	C
501	 异构体1	556.3	1.34	C
502	 异构体1	550.3	1.99	C
503	 异构体2	550.3	2.3	C
504	 异构体1	544.3	1.33	C
505	 异构体2	544.3	1.48	C
506	 异构体1	474.3	0.92	D

[1109]

507	 异构体2	474.3	1.17	C
508	 异构体1	446.2	1.19	C
509	 异构体2	446.2	0.96	D

[1110] 实施例510

[1111] 4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基环己-1-胺

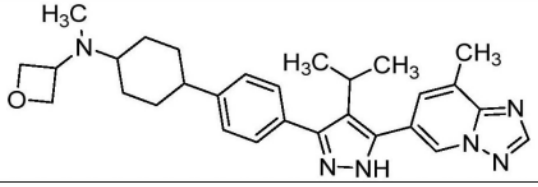
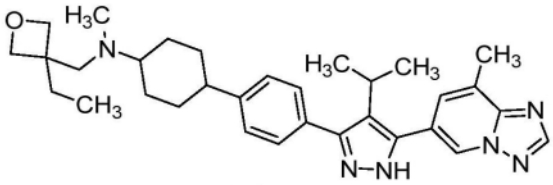
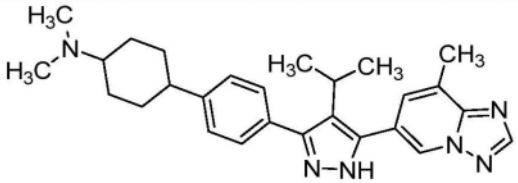
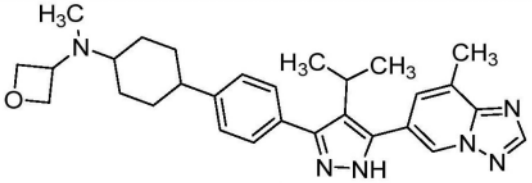
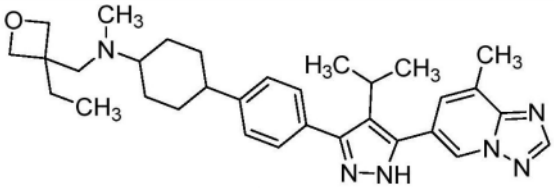
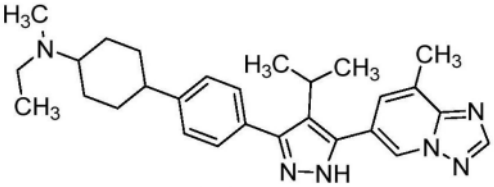
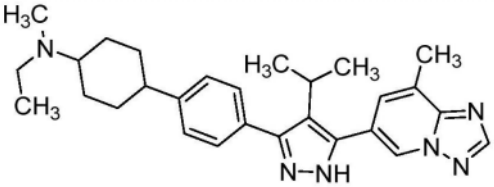
[1112]  (510)

[1113] 将4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.047mmol)、甲醛(6.43μl,0.233mmol)和乙酸(0.534μL,9.33μmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液在室温搅拌8h。在0℃添氰基硼氢化钠(5.87mg,0.093mmol)并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质通过制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基环己-1-胺(4.3mg)。LCMS保留时间:1.25min[E],MS(E^+)m/z:443.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.76(s,1H),8.53-8.41(m,1H),7.67(s,1H),7.51-7.44(m,J=8.2Hz,2H),7.44-7.36(m,J=8.1Hz,2H),3.12(dt,J=14.2,7.1Hz,2H),2.77(s,5H),2.74-2.56(m,5H),2.29-2.17(m,2H),2.13(d,J=10.1Hz,2H),1.94(s,2H),1.80-1.55(m,4H),1.39-1.28(m,1H),1.19(d,J=7.2Hz,6H)。

[1114] 根据用于制备实施例510的通用程序制备以下实施例。

[1115] 表53

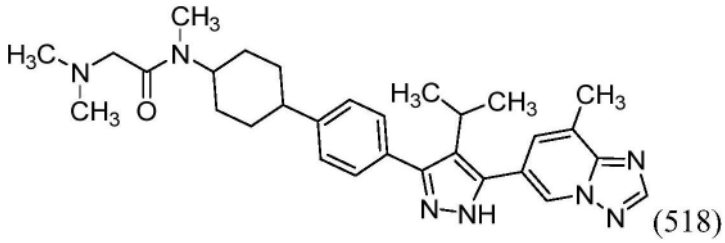
[1116]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
511		485.3	1.68	C
	异构体1			
512	 异构体1	527.3	1.45	C
513	 异构体2	443.3	1.25	C
514	 异构体2	485.3	1.79	C
515	 异构体2	527.3	2.01	C
516	 异构体1	457.3	1.51	C
517	 异构体2	457.3	1.37	C

[1117]

[1118] 实施例518

[1119] 2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)-N-甲基乙酰胺

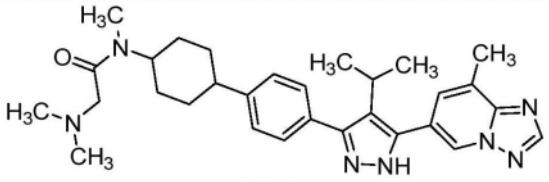
[1120] 
(518)

[1121] 将2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)-N-甲基乙酰胺(3.4mg)根据实施例469中所述的通用程序、使用4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.047mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.45min[E],MS(E^+)m/z:514.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.59-7.32(m,4H),4.50(d,J=7.6Hz,1H),3.62(br.s.,1H),3.60-3.51(m,1H),3.20-3.02(m,1H),3.02-2.83(m,3H),2.76-2.60(m,4H),2.55(d,J=3.5Hz,6H),2.14-1.98(m,2H),1.98-1.84(m,2H),1.84-1.62(m,4H),1.39-1.27(m,1H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

[1122] 根据用于制备实施例518的通用程序制备以下实施例。

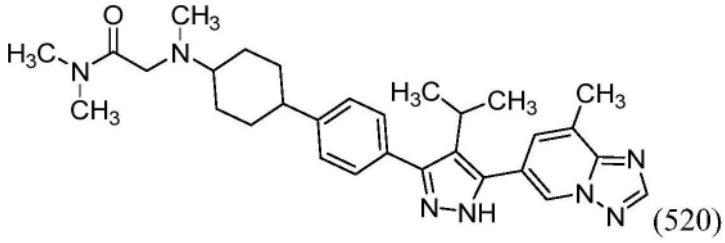
[1123] 表54

[1124]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
519	 异构体2	514.3	1.45	C

[1125] 实施例520

[1126] 2-((4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1127] 
(520)

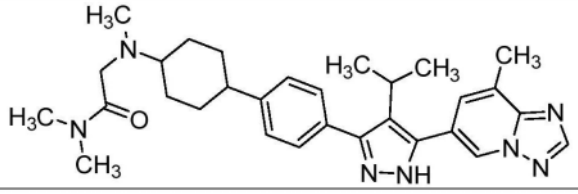
[1128] 将2-((4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(12.6mg)根据实施例466中所述的通用程序、使用4-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.047mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.37min[F],MS(E^+)m/z:514.4[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.75(br.s.,1H),8.48(s,1H),7.68(br.s.,1H),7.53-7.27(m,4H),3.59-3.39(m,2H),3.22-3.05(m,4H),2.98(s,3H),2.71(s,4H),2.62(t,J=11.7Hz,1H),2.41(br.s.,3H),2.14-1.94(m,4H),1.71-1.45(m,4H),1.31(s,1H),1.19(d,J=7.2Hz,6H),0.91(d,J=

7.1Hz,1H)。

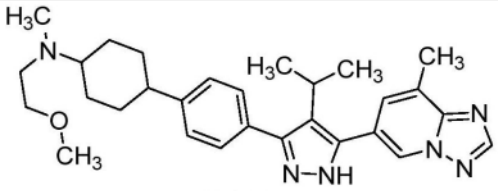
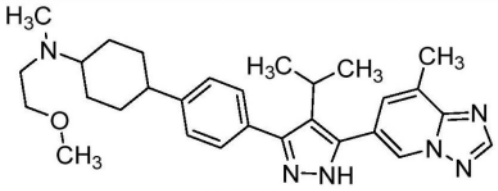
[1129] 根据用于制备实施例520的通用程序制备以下实施例。

[1130] 表55

[1131]

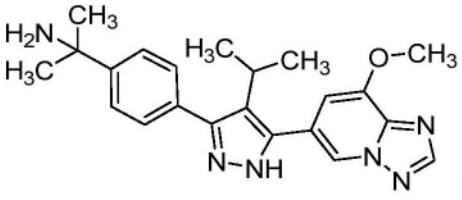
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
521		514.3	1.55	C

[1132]

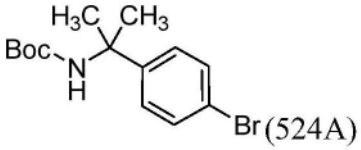
	异构体2			
522	 异构体1	487.3	1.38	C
523	 异构体2	487.3	1.5	C

[1133] 实施例524

[1134] 2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA

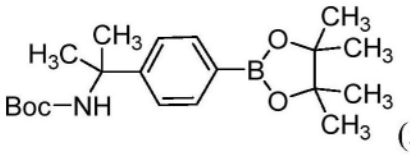
[1135]  (524)

[1136] 中间体524A:叔丁基(2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯

[1137]  (524A)

[1138] 在0℃,向2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.00g,4.67mmol)在DCM(15.0mL)中的溶液中添加TEA(1.302mL,9.34mmol)和Boc-酸酐(1.627mL,7.01mmol)。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在己烷中的10%EA洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基(2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(1.24g,3.95mmol,84%产率)。LCMS保留时间:1.54min[A],MS(E^+)m/z:260.3[M+2H-tBu]。

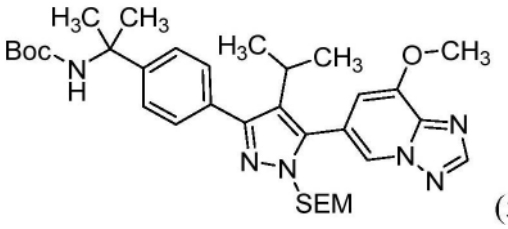
[1139] 中间体524B:叔丁基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯

[1140] 

(524B)

[1141] 将叔丁基(2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(600mg,1.909mmol)、BISPIN(727mg,2.86mmol)和乙酸钾(562mg,5.73mmol)在二噁烷(18mL)中的混合物用氮气脱气5min。接下来,添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(156mg,0.191mmol)并将反应混合物再脱气2min。将反应混合物在100℃搅拌16h。将反应物质用EtOAc(20mL)稀释,将固体通过硅藻土过滤,收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在己烷中的15%EA洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(600mg,1.661mmol,87%产率)。LCMS保留时间:1.65min[A],MS(E^+)m/z:362.6[M+H]。

[1142] 中间体524C:叔丁基(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯

[1143] 

(524C)

[1144] 将6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(320mg,0.686mmol)、叔丁基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(372mg,1.029mmol)和K_2CO_3(284mg,2.058mmol)在乙腈(16.00mL)和水(4.00mL)溶剂混合物中的溶液用氮气脱气10min。接下来,添加$Pd_2(dba)_3$(31.4mg,0.034mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(28.2mg,0.069mmol)。将反应混合物脱气2min,并在110℃搅拌16h。使反应混合物达到室温,分离两层,将水层用DCM(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的50%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(200mg,0.322mmol,47.0%产率)。LCMS保留时间:1.87min[A],MS(E^+)m/z:621.6[M+H]。

[1145] 中间体524:2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA

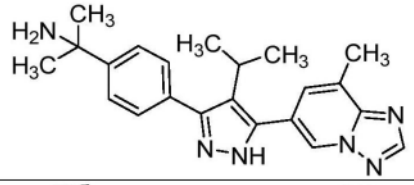
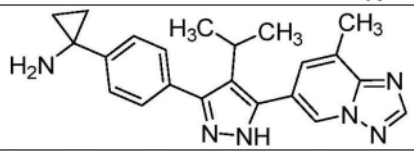
[1146] 在0℃,向叔丁基(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(0.200g,0.322mmol)在DCM(3.00mL)中的溶液中添加TFA(1.500mL,19.47mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质浓缩,然后用乙醚(2X10mL)研磨,并在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡

唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA(0.150g,0.297mmol,92%产率)。LCMS保留时间:0.74min[A],MS(E^+)m/z:389.4[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.43(d,J=1.2Hz,1H),8.33(s,1H),7.65-7.47(m,4H),7.18-7.10(m,1H),4.02(s,3H),3.07-2.93(m,2H),1.71(s,6H),1.24-1.14(m,3H),1.11(d,J=7.3Hz,6H)。

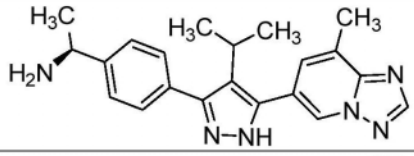
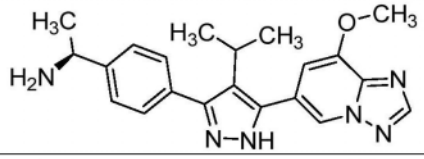
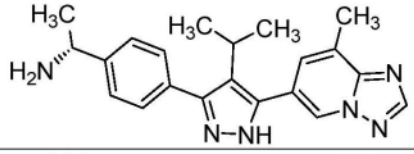
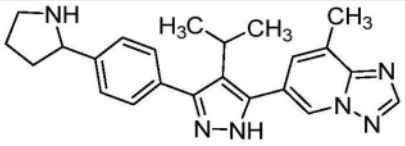
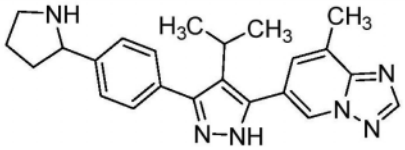
[1147] 根据用于制备实施例524的通用程序制备以下实施例。

[1148] 表56

[1149]

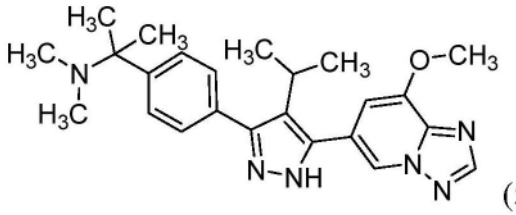
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
525		375.2	1.182	E
526		373.2	1.36	C

[1150]

527		361.2	1.1	C
528		377.2	1.06	C
529		361.2	1.09	C
530	 纯手性的	387.2	1.462	E
531	 纯手性的	387.2	1.824	E

[1151] 实施例532

[1152] 2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基丙-2-胺

[1153] 

(532)

[1154] 在室温,向2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA(18mg,0.036mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加甲醛(0.2mL,2.178mmol)和乙酸(0.2mL,3.49mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌6h。接下来,在室温添加氰基硼氢化钠(11.21mg,0.178mmol)并将反应混合物搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基丙-2-胺(5.1mg,0.012mmol,33%产率)。LCMS保留时间:1.289min[E],MS(E^+)m/z:419.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.43(s,1H),8.33(s,1H),7.69-7.53(m,J=8.3Hz,2H),7.52-7.30(m,J=8.1Hz,2H),7.14(s,1H),4.02(s,3H),3.05(quin,J=7.2Hz,1H),2.29(br.s.,6H),1.84(s,1H),1.52(br.s.,6H),1.19(s,1H),1.12(d,J=7.1Hz,6H)。

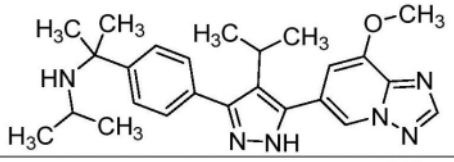
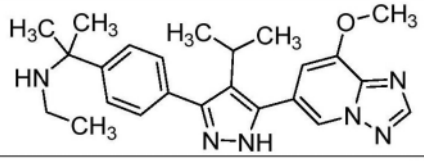
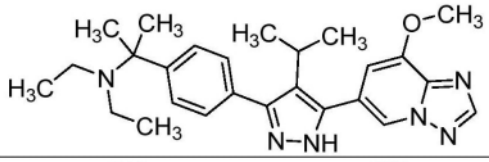
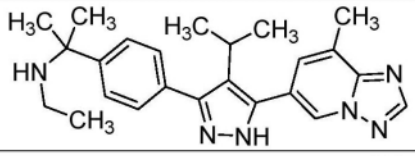
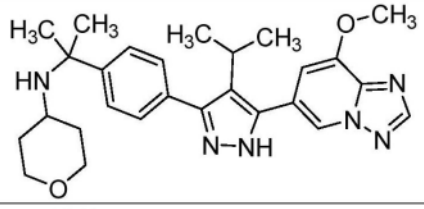
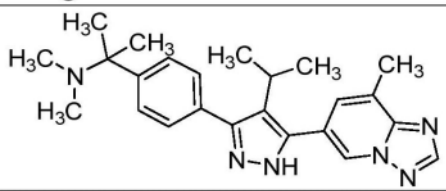
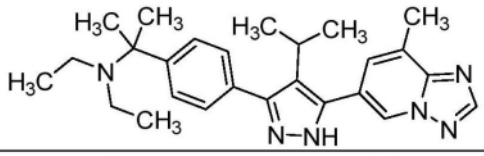
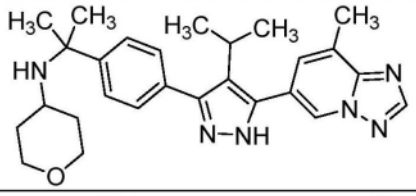
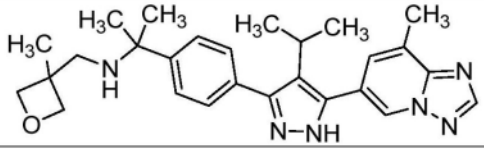
[1155] 根据用于制备实施例532的通用程序制备以下实施例。

[1156] 表57

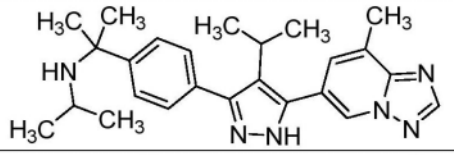
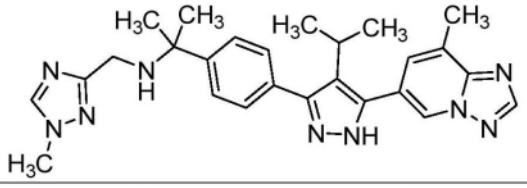
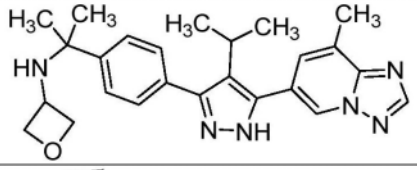
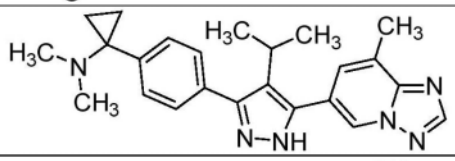
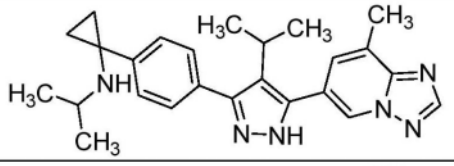
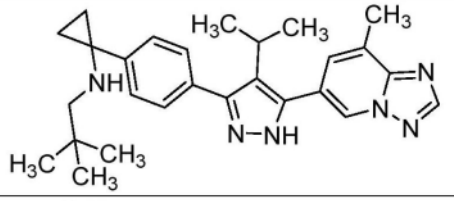
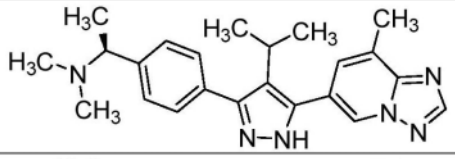
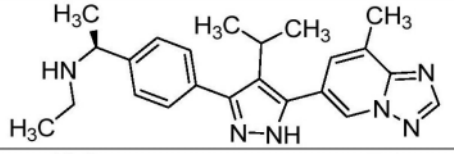
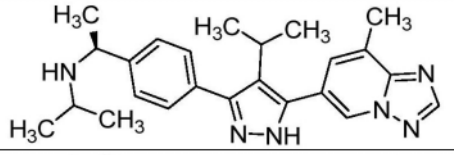
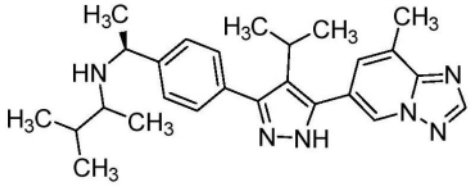
[1157]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法

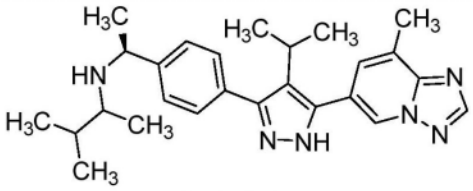
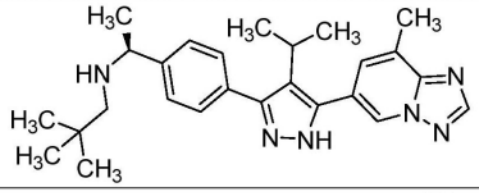
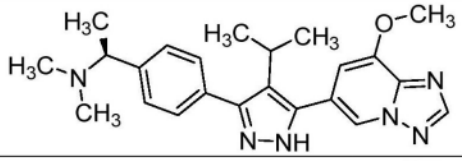
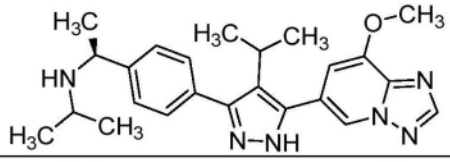
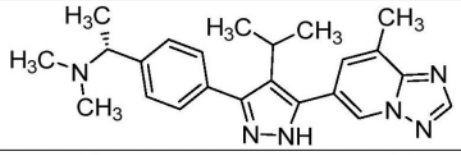
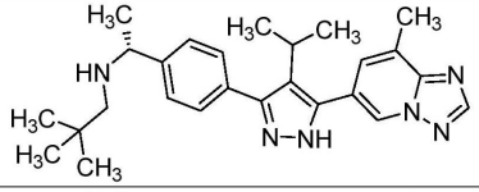
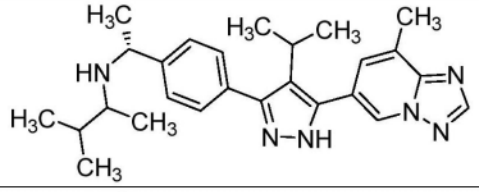
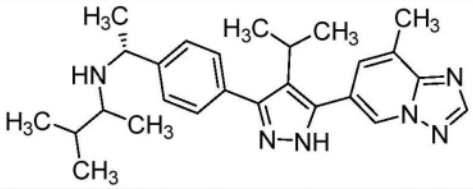
[1158]

533		433.3	1.283	E
534		419.2	1.216	E
535		447.3	1.548	E
536		403.3	1.507	E
537		475.3	1.376	E
538		403.3	1.326	E
539		431.3	1.87	E
540		459.3	1.723	E
541		445.4	1.871	E
542		459.3	1.64	E

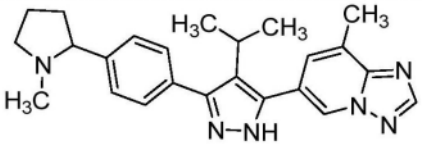
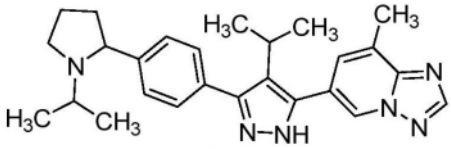
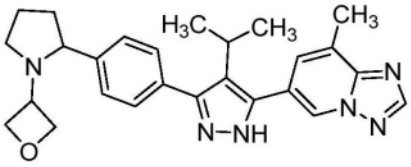
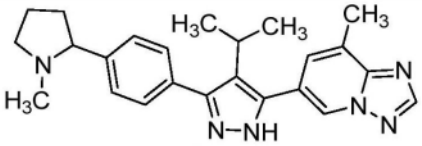
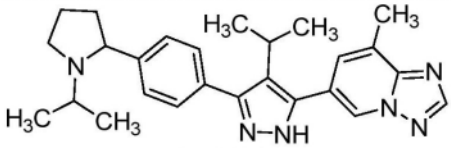
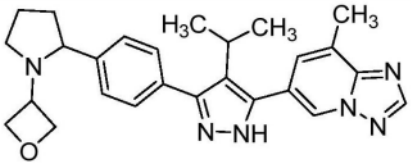
[1159]

543		417.3	1.324	E
544		470.3	1.42	E
545		431.3	1.504	E
546		401.3	1.7	C
547		415.3	1.66	C
548		443.3	2.35	C
549		389.3	1.26	C
550		389.3	1.18	C
551		403.3	1.27	C
552	 纯手性的	431.3	1.59	C

[1160]

553	 纯手性的	431.3	1.67	C
554		431.3	1.84	C
555		405.3	1.23	C
556		419.3	1.23	C
557		389.3	1.17	C
558		403.3	1.19	C
559		445.3	1.48	C
560		431.3	1.76	C
561		431.3	1.7	C
562		431.3	1.62	C

[1161]

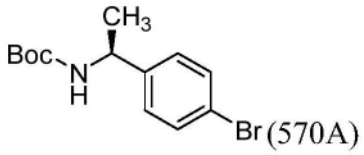
563	 纯手性的	401.3	1.453	E
564	 纯手性的	429.3	1.539	E
565	 纯手性的	443.3	1.671	E
566	 纯手性的	401.3	1.456	E
567	 纯手性的	429.3	1.515	E
568	 纯手性的	443.3	1.67	E
569	 纯手性的	417.3	1.39	C

[1162] 实施例570

[1163] (S)-N-乙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺

[1164]  (570)

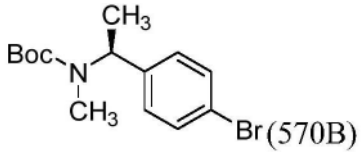
[1165] 中间体570A:叔丁基(S)-(1-(4-溴苯基)乙基)氨基甲酸酯

[1166] 

(570A)

[1167] 在0℃,向(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(1.5g,7.50mmol)在二氯乙烷(30.0mL)中的溶液中添加TEA(3.13mL,22.49mmol)和Boc-酸酐(2.089mL,9.00mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应物质浓缩,通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的35%-40%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基(S)-(1-(4-溴苯基)乙基)氨基甲酸酯(2.0g,6.66mmol,89%产率)。LCMS保留时间:1.46min[A],MS(E^+)m/z:246.1[M-tBu+2H]。

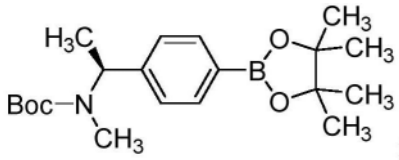
[1168] 中间体570B:叔丁基(S)-(1-(4-溴苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[1169] 

(570B)

[1170] 在0℃,将NaH(0.853g,21.32mmol)添加到叔丁基(S)-(1-(4-溴苯基)乙基)氨基甲酸酯(3.2g,10.66mmol)在THF(60.0mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌30min并在0℃添加MeI(3.33mL,53.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的25%-30%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈油状物的叔丁基(S)-(1-(4-溴苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(3.0g,9.55mmol,90%产率)。LCMS保留时间:1.72min[A],MS(E^+)m/z:260.1[M-tBu+2H]。

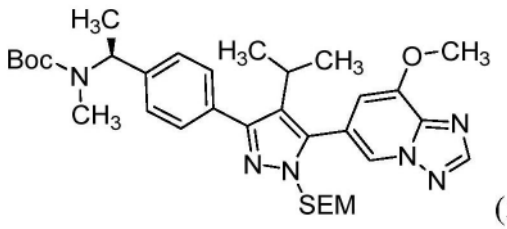
[1171] 中间体570C:叔丁基(S)-甲基(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸酯

[1172] 

(570C)

[1173] 将叔丁基(S)-甲基(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸酯(3.8g,10.52mmol)根据中间体524B中所述的通用方法、使用叔丁基(S)-(1-(4-溴苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(3.2g,10.18mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.86min[A],MS(E^+)m/z:306.3[M-tBu]。

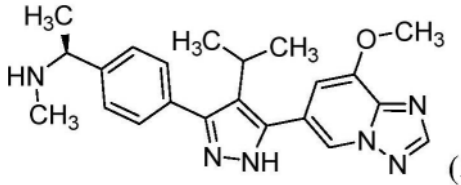
[1174] 中间体570D:叔丁基(S)-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[1175] 

(570D)

[1176] 将叔丁基(S)-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(850mg,1.369mmol,80%产率)根据中间体524C中所述的通用方法、使用6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(800mg,1.715mmol)和叔丁基(S)-甲基(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸酯(744mg,2.058mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈浅棕色固体的标题化合物。LCMS保留时间:4.30min[B],MS(E^+)m/z:621.4[M+H]。

[1177] 中间体570E:(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺

[1178] 

(570E)

[1179] 将(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(500mg,1.280mmol,94%产率)根据实施例524中所述的通用方法、使用叔丁基(S)-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(850mg,1.369mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:0.72min[A],MS(E^+)m/z:391.4[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.74(d,J=1.0Hz,1H),7.63(s,1H),6.96-6.77(m,4H),6.43(s,1H),3.68-3.56(m,1H),3.33(s,3H),2.35(dt,J=14.1,7.2Hz,1H),1.85(s,3H),0.94(d,J=6.8Hz,3H),0.51(br.s.,1H),0.42(d,J=7.1Hz,6H)。

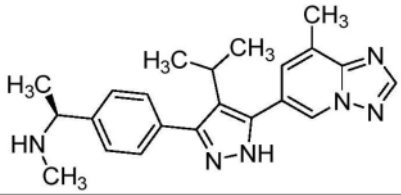
[1180] 实施例570:(S)-N-乙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺

[1181] 将(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(40.0mg,0.102mmol)、乙醛(0.029mL,0.512mmol)和AcOH(1.173μL,0.020mmol)在MeOH(3.0mL)中的混合物在室温搅拌8h,并在0℃添加氰基硼氢化钠(12.87mg,0.205mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的(S)-N-乙基-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(12.4mg)。LCMS保留时间:1.24min[F],MS(E^+)m/z:419.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.54(d,J=1.0Hz,1H),8.44(s,1H),7.76-7.62(m,4H),7.22(d,J=1.0Hz,1H),4.73-4.65(m,2H),4.12(s,3H),3.41(s,1H),3.20-3.08(m,2H),3.05-2.97(m,1H),2.93-2.85(m,2H),2.74(s,2H),1.80(dd,J=11.0,7.0Hz,3H),1.46-1.29(m,4H),1.22(d,J=7.0Hz,6H)。

[1182] 根据用于制备中间体570E的通用程序制备以下实施例。

[1183] 表58

[1184]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
571		375.2	1.09	C

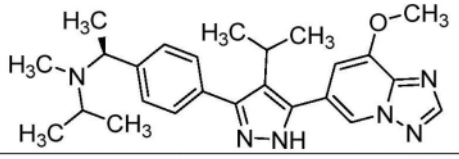
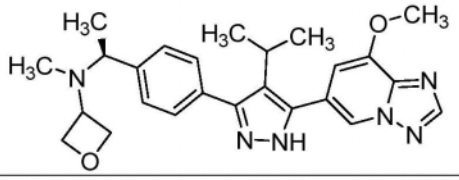
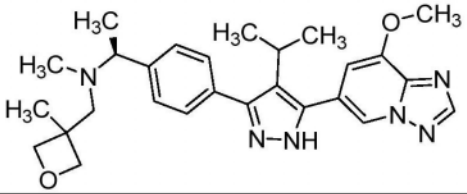
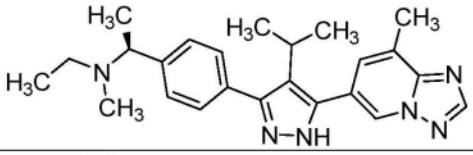
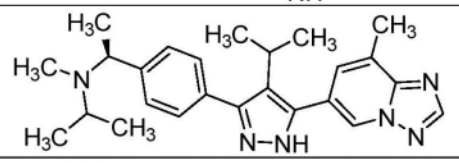
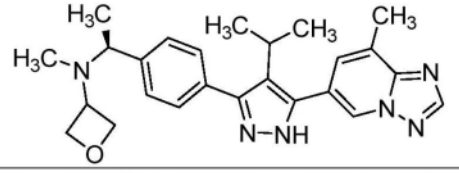
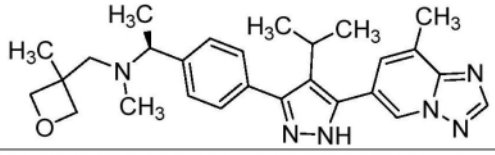
[1185] 根据用于制备实施例570的通用程序制备以下实施例。

[1186] 表59

[1187]

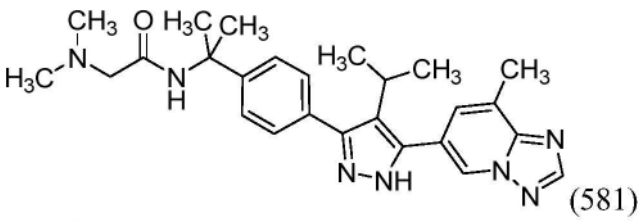
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法

[1188]

572		433.3	1.27	C
573		447.3	1.48	C
574		475.3	1.82	C
575		473.3	1.33	C
576		457.3	1.84	C
577		403.3	1.39	C
578		417.3	1.32	C
579		431.3	1.53	C
580		459.3	1.88	C

[1189] 实施例581

[1190] 2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)乙酰胺

[1191] 

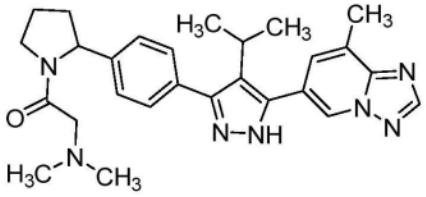
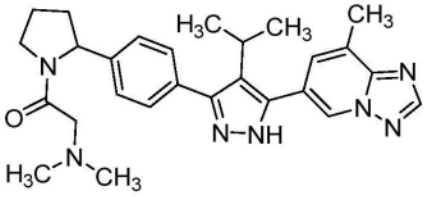
(581)

[1192] 在室温,向2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA(0.014g,0.029mmol)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加TEA(0.1mL,0.717mmol)、二甲基甘氨酸(5.91mg,0.057mmol)和HATU(0.229g,0.602mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌2h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)乙酰胺(6.0mg,0.013mmol,46%产率)。LCMS保留时间:1.723min[E],MS(E^+)m/z:460.4[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇L-d_4)δppm 8.65(s,1H),8.37(s,1H),7.56(s,1H),7.49-7.41(m,J=8.1Hz,2H),7.41-7.31(m,J=8.3Hz,2H),3.04-2.93(m,3H),2.60(s,3H),2.30(s,6H),1.63(s,6H),1.08(d,J=7.1Hz,6H)。

[1193] 根据用于制备实施例581的通用程序制备以下实施例。

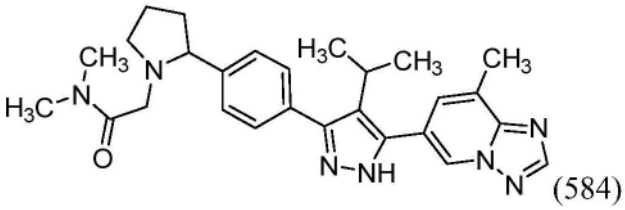
[1194] 表60

[1195]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
582	 纯手性的	472.3	1.353	E
583	 纯手性的	472.3	1.348	E

[1196] 实施例584

[1197] 2-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1198]  (584)

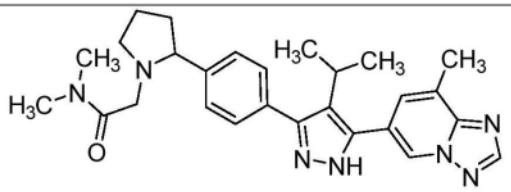
[1199] 将2-(2-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(21.5mg)根据实施例466中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(20mg,0.052mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.626min[E],MS(E^+)m/z:472.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.09(br.s.,1H),8.81(br.s.,1H),8.53(s,1H),7.63(s,1H),7.46(s,4H),3.91(s,2H),3.54(br.s.,1H),3.32(br.s.,1H),3.24(br.s.,1H),3.05(dt,J=14.3,7.0Hz,1H),2.93(d,J=

11.7Hz,1H),2.82(s,3H),2.71(s,3H),2.63(s,3H),2.44(d,J=8.1Hz,1H),2.21(br.s.,1H),1.92(s,1H),1.85(br.s.,1H),1.67(br.s.,1H),1.13(dd,J=7.1,3.2Hz,6H)。

[1200] 根据用于制备实施例584的通用程序制备以下实施例。

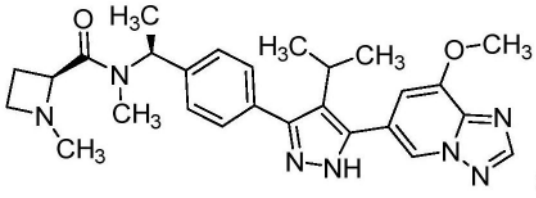
[1201] 表61

[1202]

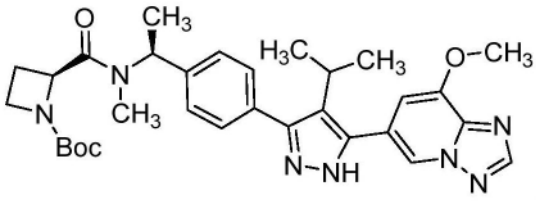
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
	 纯手性的	472.3	1.625	E

[1203] 实施例585

[1204] (S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

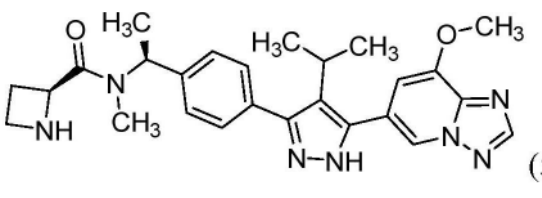
[1205]  (585)

[1206] 中间体585A:叔丁基(S)-2-(((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[1207]  (585A)

[1208] 将TEA(0.214mL,1.537mmol)和HATU(140mg,0.369mmol)添加到(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(120.0mg,0.307mmol)和(S)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸(61.8mg,0.307mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌16h。将反应物质用水稀释,用在DCM中的5%MeOH(2x50ml)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基(S)-2-(((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(155mg,0.270mmol,88%产率)。LCMS保留时间:1.14min[A],MS(E^+)m/z:574.6[M+H]。

[1209] 中间体585B:(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

[1210]  (585B)

[1211] 将(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(2mg)根据实施例524中所述的通用方法、使用叔丁基(S)-2-(((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(200mg,0.349mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.19min[E],MS(E^+)m/z:474.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.54(br.s.,1H),8.44(s,1H),7.67-7.37(m,4H),7.25(br.s.,1H),6.02(d,J=6.6Hz,1H),4.71(d,J=7.6Hz,1H),4.14(s,3H),4.11-4.00(m,1H),3.81(s,1H),3.73-3.62(m,1H),3.58(br.s.,1H),3.16(t,J=6.5Hz,2H),2.88(br.s.,2H),2.80(s,1H),2.74-2.56(m,2H),2.45(br.s.,1H),2.37(br.s.,1H),1.92(s,3H),1.70(d,J=6.6Hz,1H),1.66-1.53(m,2H),1.31(s,2H),1.22(d,J=7.1Hz,6H)。

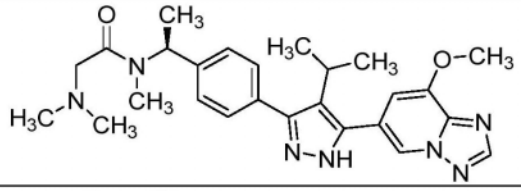
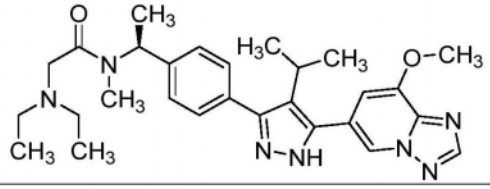
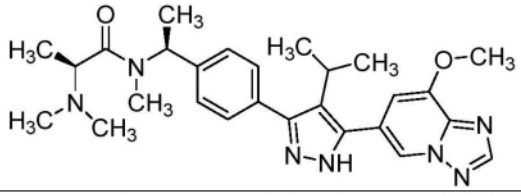
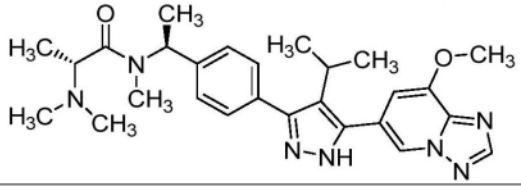
[1212] 实施例585:(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

[1213] 将(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(25mg)根据实施例510中所述的通用方法、使用(S)-N-((S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(40.0mg,0.084mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.22min[E],MS(E^+)m/z:488.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61-8.50(m,1H),8.44(s,1H),7.62-7.33(m,4H),7.25(s,1H),5.99(d,J=7.1Hz,1H),4.60(d,J=18.1Hz,1H),4.20-4.08(m,3H),3.76(br.s.,1H),3.59-3.45(m,1H),3.21-2.97(m,2H),2.94-2.80(m,2H),2.78-2.60(m,4H),2.53-2.31(m,2H),2.20-2.00(m,2H),1.99-1.92(m,3H),1.76-1.56(m,3H),1.54(s,2H),1.38-1.26(m,1H),1.26-1.15(m,6H),1.11(br.s.,1H)。

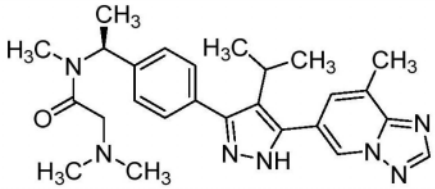
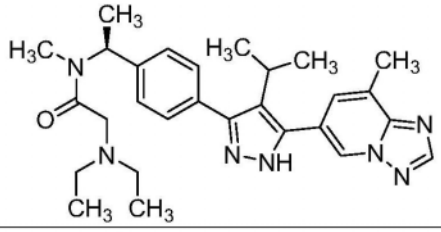
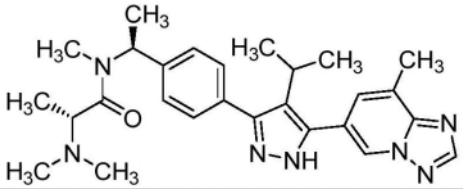
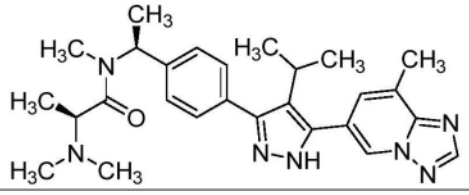
[1214] 根据用于制备中间体585A的通用程序制备以下实施例。

[1215] 表62

[1216]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
586		476.3	1.26	C
587		504.3	1.35	C
588		490.3	1.32	C
589		490.3	1.35	C

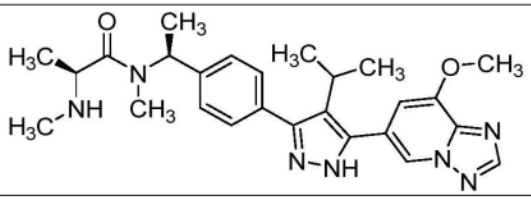
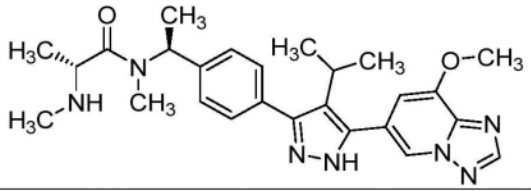
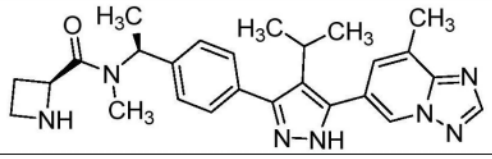
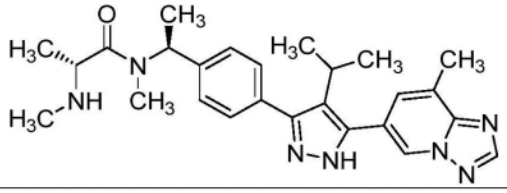
[1217]

590		460.3	1.31	C
591		488.3	1.4	C
592		474.3	1.41	C
593		474.3	1.39	C

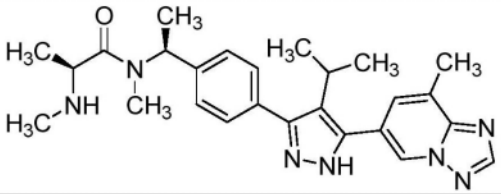
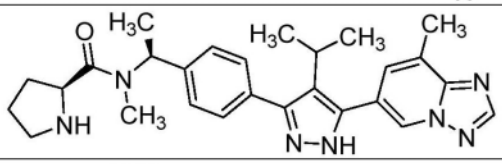
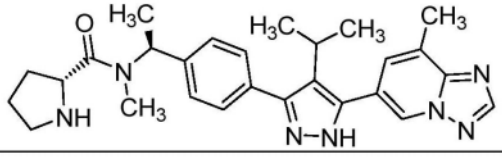
[1218] 根据用于制备实施例585B的通用程序制备以下实施例。

[1219] 表63

[1220]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	保留时间（min）	HPLC方法
594		476.3	1.15	D
595		476.3	1.23	C
596		458.3	1.19	C
597		460.3	1.29	C

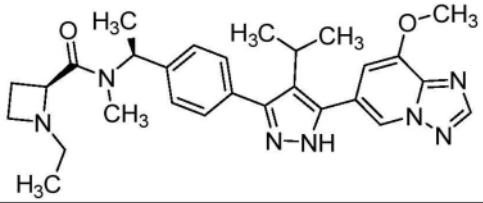
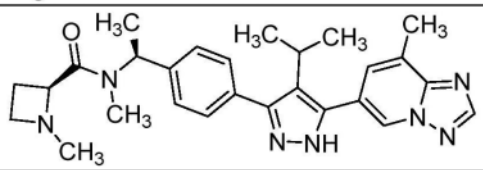
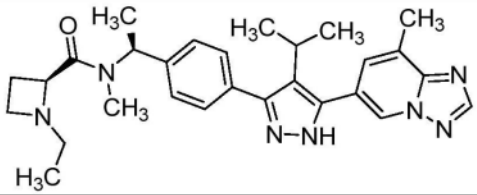
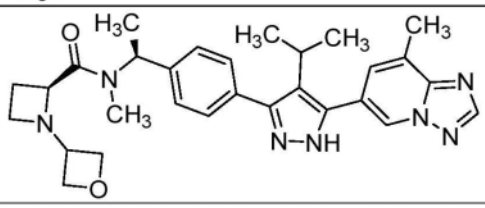
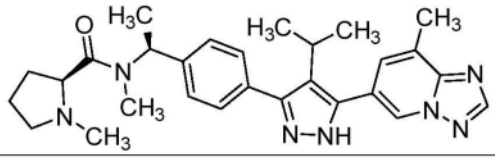
[1221]

598		460.3	1.26	C
599		472.3	1.26	C
600		472.3	1.28	C

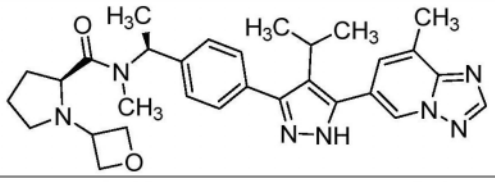
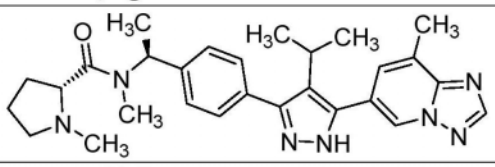
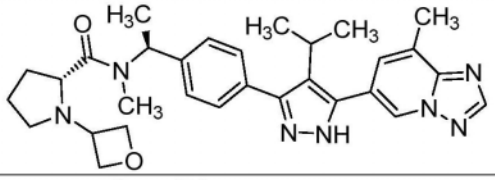
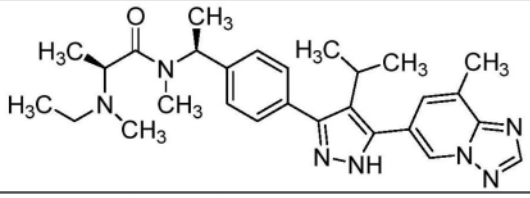
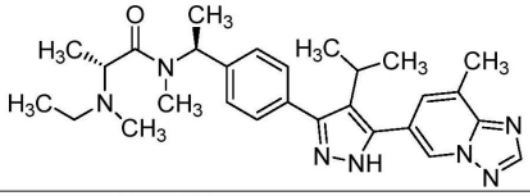
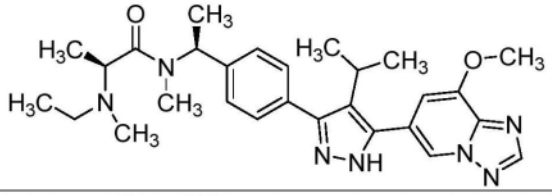
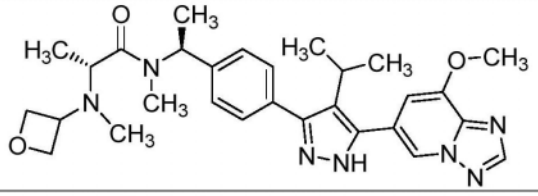
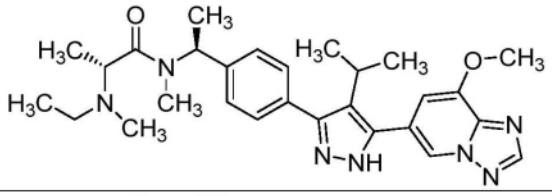
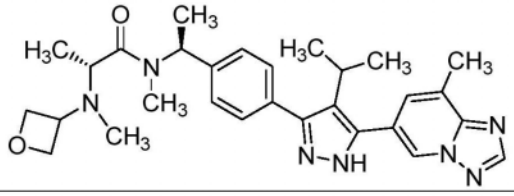
[1222] 根据用于制备实施例585的通用程序制备以下实施例。

[1223] 表64

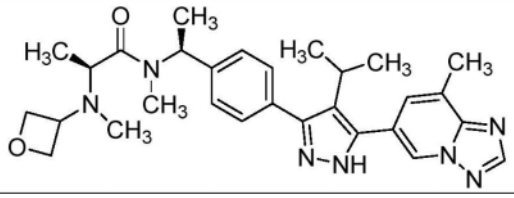
[1224]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
601		502.3	1.26	C
602		472.3	1.27	C
603		486.3	1.32	C
604		514.3	1.18	D
605		486.3	1.3	C

[1225]

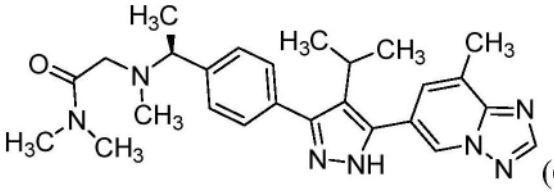
606		528.3	1.49	C
607		486.3	1.31	C
608		528.3	1.5	C
609		488.3	1.47	C
610		488.3	1.51	C
611		504.3	1.42	C
612		532.3	1.51	C
613		504.3	1.44	C
614		516.3	1.57	C

[1226]

615		516.3	1.55	C

[1227] 实施例616

[1228] (S)-2-((1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺

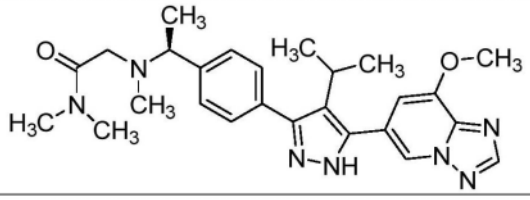
[1229] (616)

[1230] 将(S)-2-((1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺根据实施例466中所述的通用方法、使用(S)-1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-甲基乙-1-胺(40.0mg,0.107mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.48min.[C],MS(E^+)m/z:460.4[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.68(s,1H),7.53(s,4H),3.89(q,J=6.6Hz,1H),3.20-3.08(m,1H),3.08-3.00(m,3H),2.98-2.88(m,3H),2.71(s,3H),2.33(s,3H),2.06(s,2H),1.97(s,1H),1.49(d,J=6.6Hz,3H),1.31(br.s.,1H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

[1231] 根据用于制备实施例616的通用程序制备以下实施例。

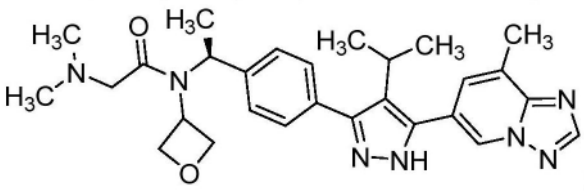
[1232] 表65

[1233]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	保留时间(min)	HPLC方法
617		476.3	1.43	C

[1234] 实施例618

[1235] (S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[1236] (618)

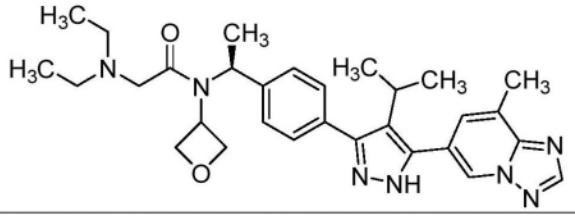
[1237] 将(S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(11mg)根据实施例

323中所述的通用方法、使用(S)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)氧杂环丁烷-3-胺(30.0mg,0.072mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.12min[F],MS(E^+)m/z:502.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.77(br.s.,1H),8.49(s,1H),7.79-7.51(m,5H),5.53(d,J=6.8Hz,2H),4.58(br.s.,1H),4.33(br.s.,1H),4.01(dd,J=12.8,6.0Hz,1H),3.94-3.74(m,3H),3.70-3.61(m,1H),3.36(d,J=5.9Hz,3H),3.28(s,2H),3.23(s,2H),3.13(dd,J=13.0,7.1Hz,1H),2.71(s,3H),2.01-1.88(m,3H),1.85(d,J=7.1Hz,2H),1.31(s,2H),1.26-1.07(m,6H),0.92(br.s.,1H)。

[1238] 根据用于制备实施例618的通用程序制备以下实施例。

[1239] 表66

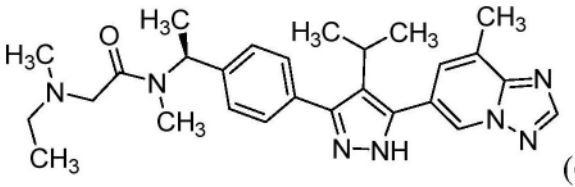
[1240]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
619		530.3	1.16	C

[1241] 实施例620

[1242] (S)-2-(乙基(甲基)氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺

[1243]



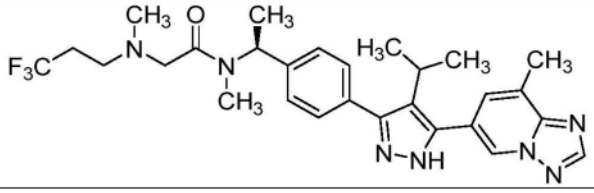
(620)

[1244] 在0℃,将TEA(0.039mL,0.277mmol)和N-甲基乙胺(16.38mg,0.277mmol)添加到(S)-2-氯-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(25.0mg,0.055mmol)在DMF(1.5mL)和THF(1.0mL)溶剂混合物中的溶液中。将混合物在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的(S)-2-(乙基(甲基)氨基)-N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-N-甲基乙酰胺(12.3mg)。LCMS保留时间:1.36min[E],MS(E^+)m/z:474.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.77(s,1H),8.49(s,1H),7.67(s,1H),7.62-7.41(m,4H),6.03(d,J=7.3Hz,1H),3.98-3.80(m,2H),3.11(d,J=7.1Hz,1H),3.01(d,J=6.6Hz,2H),2.88(d,J=5.6Hz,1H),2.82(s,2H),2.79-2.66(m,6H),2.61(s,1H),1.97(s,3H),1.73(d,J=6.6Hz,1H),1.63(d,J=7.3Hz,2H),1.36-1.09(m,10H)。

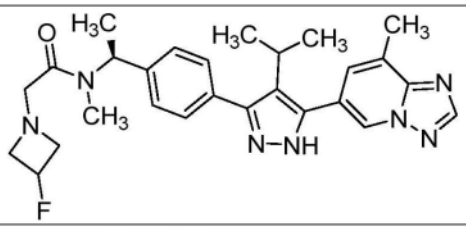
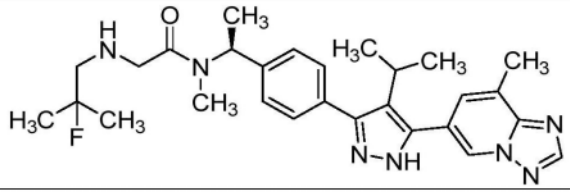
[1245] 根据用于制备实施例620的通用程序制备以下实施例。

[1246] 表67

[1247]

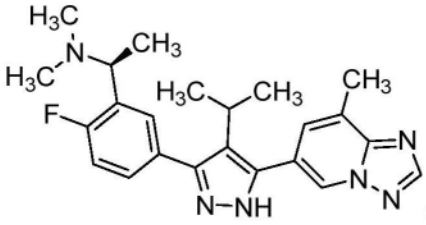
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
621		542.3	1.85	C

[1248]

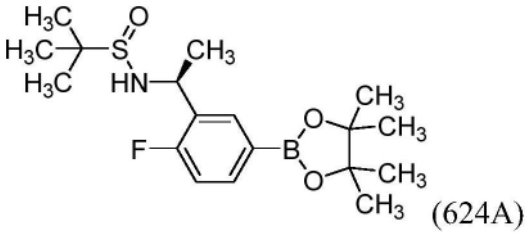
622		490.3	1.49	C
623		506.3	1.64	C

[1249] 实施例624

[1250] (S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺

[1251] 
(624)

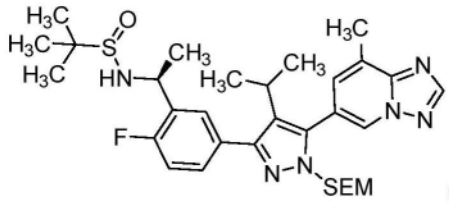
[1252] 中间体624A:N-((S)-1-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1253] 
(624A)

[1254] 将$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.152g,0.186mmol)和乙酸钾(0.548g,5.59mmol)添加到BISPIN(0.615g,2.421mmol)和N-((S)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.600g,1.862mmol)在二噁烷(25mL)中的脱气溶液中。将反应混合物在100℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量乙酸乙酯洗涤。收集滤液,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的45%-50%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅黄色固体的N-((S)-1-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(680mg,1.841mmol,99%产率)。LCMS保留时间:1.45min[A],MS(E^+)m/z:

370.3[M+H]。

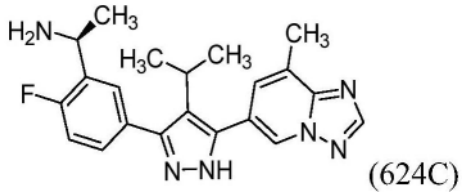
[1255] 中间体624B:N-((S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1256] 

(624B)

[1257] 将$Pd_2(dba)_3$(61.0mg,0.067mmol)和S-Phos(54.6mg,0.133mmol)添加到6-(3-溴-4-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(600mg,1.332mmol)、K_2CO_3(552mg,4.00mmol)和N-((S)-1-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-2-乙基丙烷-2-亚磺酰胺(590mg,1.598mmol)在乙腈(25mL)和水(5mL)溶剂混合物中的脱气溶液中。将反应混合物在110℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的65%-75%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色半固体的N-((S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(550mg,0.897mmol,67%产率)。LCMS保留时间:1.75min[A],MS(E^+)m/z:613.3[M+H]。

[1258] 中间体624C:(S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺

[1259] 

(624C)

[1260] 在0℃,向N-((S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(500mg,0.816mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加TFA(1.571mL,20.40mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应物质浓缩并在高真空中干燥,以得到粗化合物。将粗化合物经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到(S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(8.5mg)。LCMS保留时间:1.29min[E],MS(E^+)m/z:379.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.66(s,1H),8.38(s,1H),7.61-7.48(m,2H),7.48-7.41(m,1H),7.28-7.15(m,1H),4.57(q,J=6.6Hz,1H),3.00(dt,J=14.1,7.0Hz,1H),2.66-2.53(m,3H),1.83(s,3H),1.53(d,J=6.7Hz,3H),1.29-1.13(m,1H),1.08(d,J=4.6Hz,3H),1.10(d,J=4.6Hz,3H)。

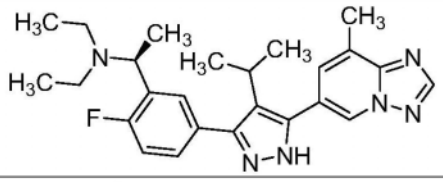
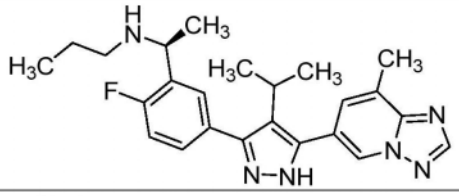
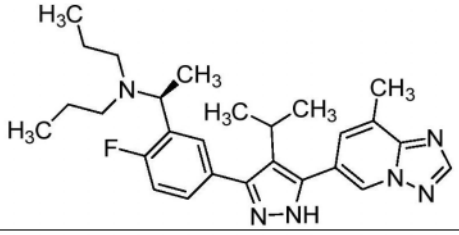
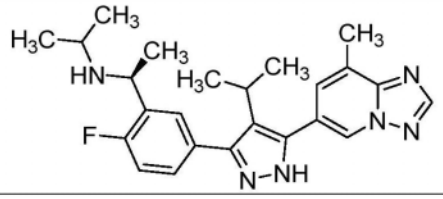
[1261] 实施例624:(S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺

[1262] 在室温,向(S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(30.0mg,0.079mmol)在MeOH(5.0mL)中的溶液中添加甲醛(10.92μl,0.396mmol)和乙酸(0.908μl,0.016mmol)。将反应混合物搅拌8h。在0℃,向其中添加氰基硼氢化钠(9.96mg,0.159mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的(S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙-1-胺,10.5mg。LCMS保留时间:1.55min[E],MS(E+)m/z:407.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.65(s,1H),8.37(s,1H),7.55(s,1H),7.50(dd,J=6.8,1.8Hz,1H),7.39(td,J=5.4,2.4Hz,1H),7.26-7.11(m,1H),3.95(br.s.,1H),2.99(dt,J=14.2,7.2Hz,1H),2.68-2.51(m,3H),2.27(s,6H),1.90-1.76(m,1H),1.42(d,J=6.7Hz,3H),1.08(t,J=7.8Hz,6H)。

[1263] 根据用于制备实施例624的通用程序制备以下实施例。

[1264] 表68

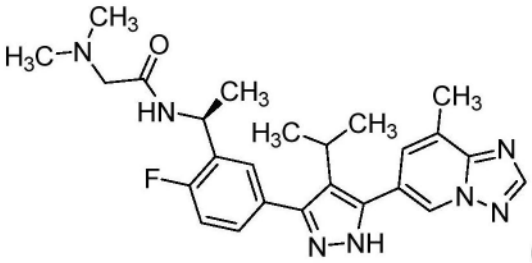
[1265]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
625		435.3	1.7	C
626		421.3	1.61	C
627		463.3	2.37	C
628		421.3	1.58	C

[1266]

[1267] 实施例629

[1268] (S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)乙酰胺

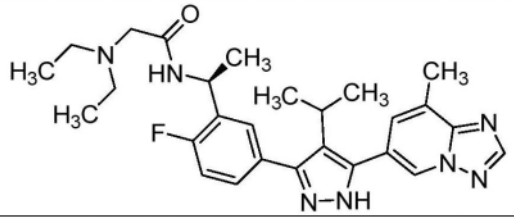
[1269] 
(629)

[1270] 将(S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)乙酰胺(17.5mg)根据实施例469中所述的通用方法、使用(S)-1-(2-氟-5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-胺(30.0mg,0.079mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈淡白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.52min[E],MS(E^+)m/z:464.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.65(s,1H),8.39(s,1H),7.54(s,1H),7.41(dd,J=7.1,1.7Hz,1H),7.39-7.29(m,1H),7.15(dd,J=10.1,8.6Hz,1H),5.26(q,J=7.0Hz,1H),3.96-3.75(m,2H),2.98(dt,J=14.2,7.1Hz,1H),2.89-2.79(m,5H),2.76(br.s.,1H),2.60(s,3H),1.46(d,J=7.0Hz,3H),1.28-1.14(m,1H),1.08(t,J=6.6Hz,6H)。

[1271] 根据用于制备实施例629的通用程序制备以下实施例。

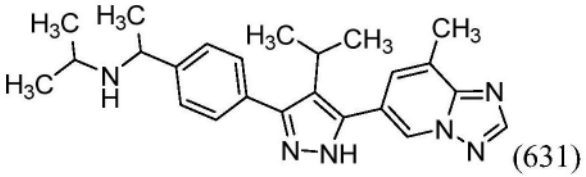
[1272] 表69

[1273]

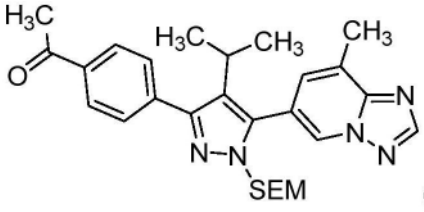
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
630		492.3	1.77	C

[1275] 实施例631

[1276] N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺

[1277] 
(631)

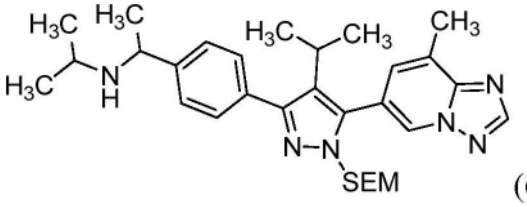
[1278] 中间体631A:1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-酮

[1279] 
(631)

[1280] 将1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲

基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-酮(350mg,0.715mmol,71%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.500g,1.005mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.61min[A],MS(E^+)m/z:490.6[M+H]。

[1281] 中间体631B:N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺

[1282] 

(631B)

[1283] 将N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺根据实施例279中所述的通用方法、使用1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-酮(0.040g,0.082mmol)和丙-2-胺(0.024g,0.408mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.62min[A],MS(E^+)m/z:533.7[M+H]。

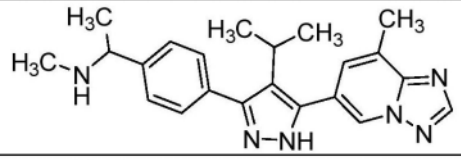
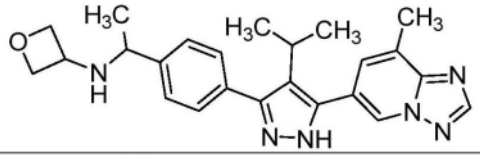
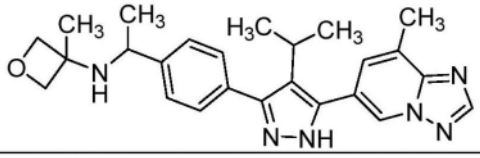
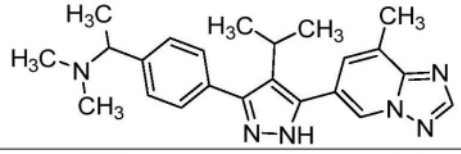
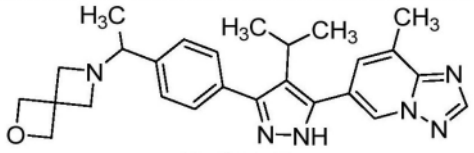
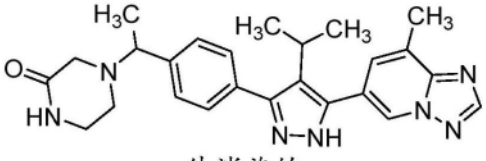
[1284] 实施例631:N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺

[1285] 在0℃,向N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺(0.040g,0.075mmol)在CH_2Cl_2(2.0mL)中的溶液中添加TFA(0.145mL,1.877mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的N-(1-(4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)丙-2-胺(28mg)。LCMS保留时间:1.18min[E],MS(E^+)m/z:403.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.76(s,1H),8.48(s,1H),7.67(s,1H),7.61-7.49(m,4H),4.29(d,J=6.5Hz,1H),3.13(quin,J=7.0Hz,1H),2.99-2.82(m,1H),2.71(s,3H),1.99-1.86(m,1H),1.57(d,J=7.0Hz,3H),1.26-1.14(m,13H)。

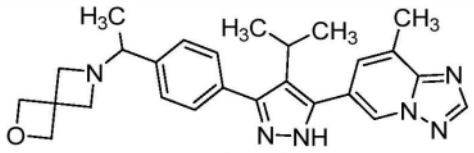
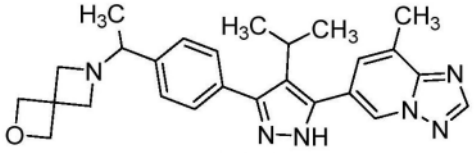
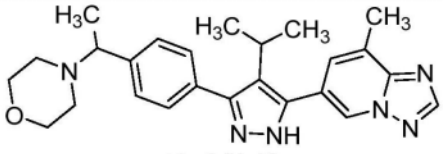
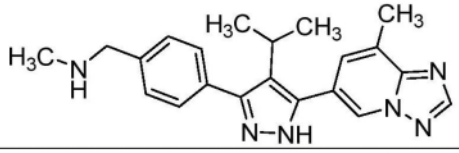
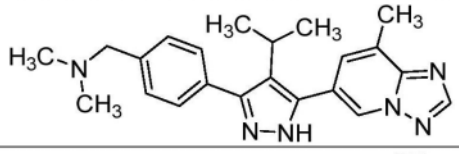
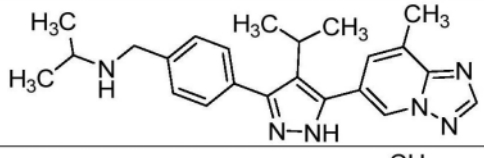
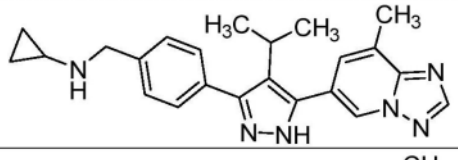
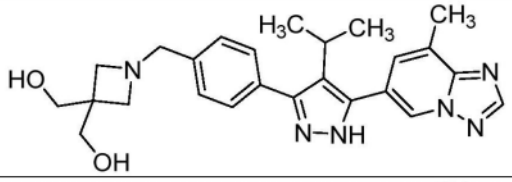
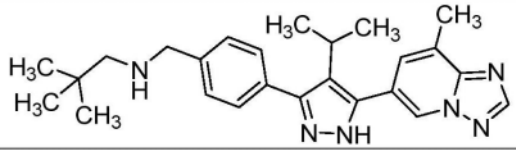
[1286] 根据用于制备实施例631的通用程序制备以下实施例。

[1287] 表70

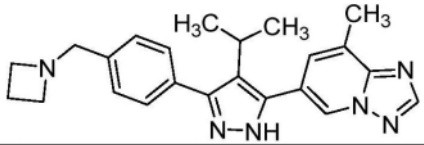
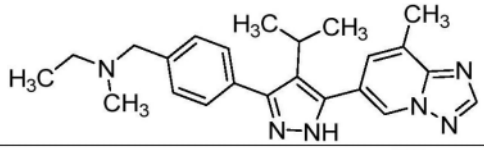
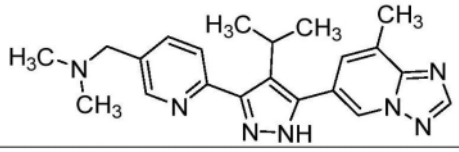
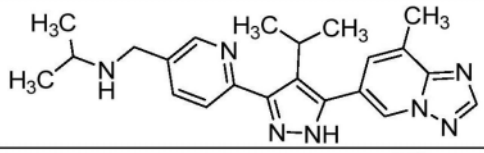
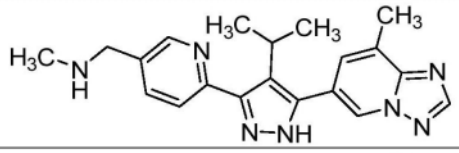
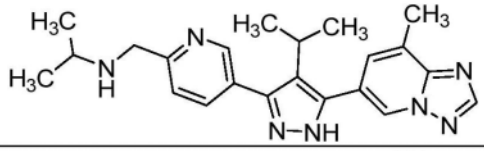
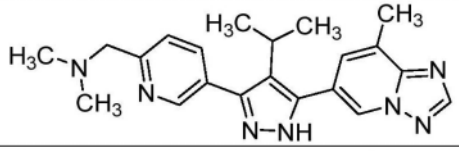
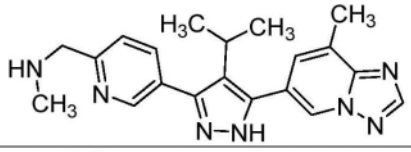
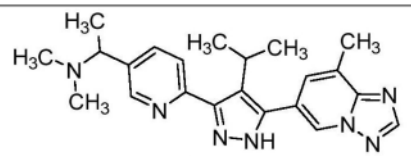
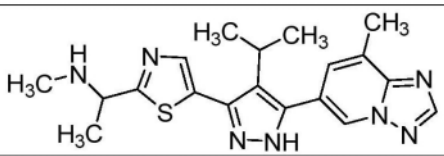
[1288]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
632		375.2	1.02	C
633		417.2	1.32	C
634		431.3	1.41	C
635		389.3	1.27	E
636	 外消旋的	465.3	2.02	E
637	 外消旋的	431.3	1.63	E
638	 外消旋的	443.3	1.4	E
639	 外消旋的	444.3	1.73	E

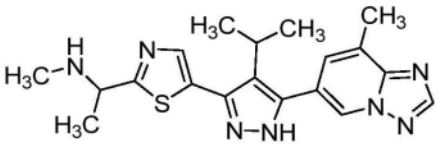
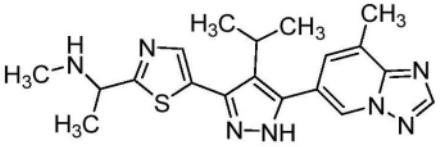
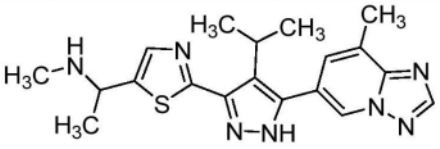
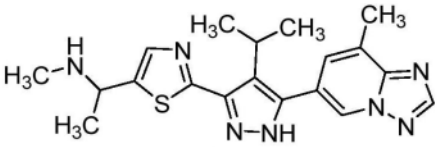
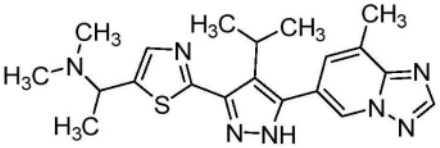
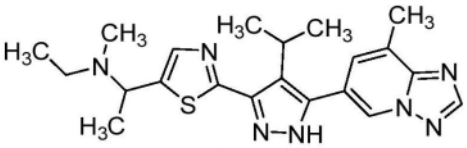
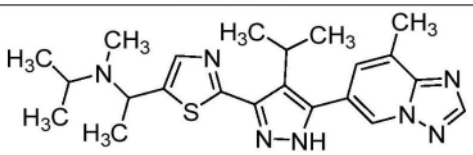
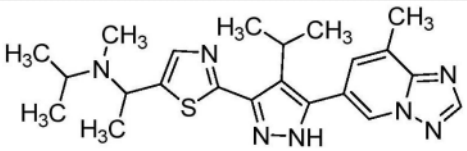
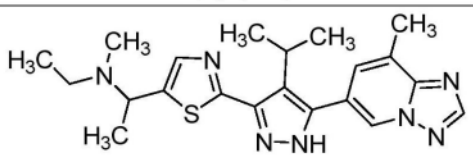
[1289]

640	 纯手性的	443.3	1.4	E
641	 纯手性的	443.3	1.4	E
642	 纯手性的	431.3	1.63	E
643	 纯手性的	431.3	1.63	E
644		361.2	0.96	C
645		375.2	1.18	C
646		389.3	1.09	C
647		387.3	1.45	C
648		447.3	1.04	C
649		417.3	1.65	C

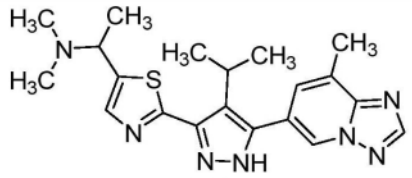
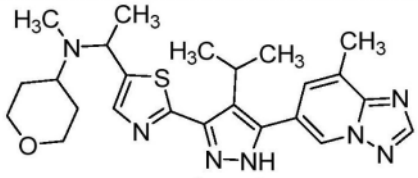
[1290]

650		387.2	1.16	C
651		389.2	1.3	C
652		376.3	1.16	E
653		390.3	1.07	E
654		362.3	0.9	E
655		390.3	1.03	E
656		376.3	1.03	E
657		362.3	0.88	E
658	 纯手性的	390.3	1.32	C
659	 纯手性的	390.3	1.31	C
660		382.3	1.28	E

[1291]

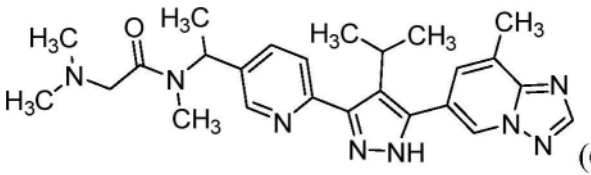
661	 纯手性的	382.3	1.22	E
662	 纯手性的	382.3	1.22	E
663	 纯手性的	382.3	1.25	E
664	 纯手性的	382.3	1.25	E
665	 纯手性的	396.2	1.49	E
666	 纯手性的	410.2	1.64	E
667	 纯手性的	424.2	1.78	E
668	 纯手性的	424.2	1.78	E
669	 纯手性的	410.2	1.63	E

[1292]

670	 纯手性的	396.2	1.5	E
671	 纯手性的	466.2	1.7	E

[1293] 实施例672

[1294] 2-(二甲基氨基)-N-(1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)乙基)-N-甲基乙酰胺

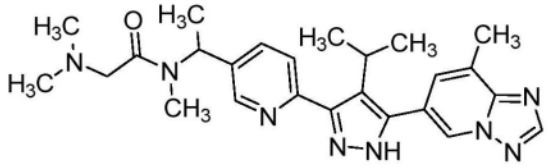
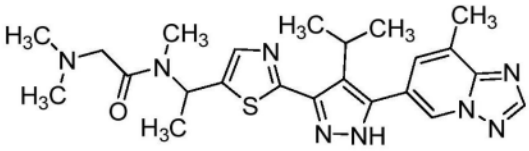
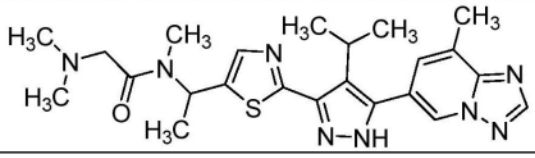
[1295]  (672)

[1296] 将2-(二甲基氨基)-N-(1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)乙基)-N-甲基乙酰胺(17.3mg)根据实施例469中所述的通用方法、使用1-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-N-甲基乙-1-胺(20.0mg,0.053mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.21min[E],MS(E^+)m/z:461.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇L-d_4)δ8.66(s,1H),8.61-8.51(m,1H),8.37(s,1H),7.78(d,J=9.0Hz,1H),7.66(br.s.,1H),7.54(s,1H),5.92(q,J=7.1Hz,1H),3.64-3.43(m,2H),3.26(d,J=9.0Hz,1H),2.82-2.69(m,3H),2.68-2.55(m,4H),2.48(s,5H),2.39(s,2H),1.84(s,2H),1.63(d,J=6.8Hz,1H),1.54(d,J=7.1Hz,2H),1.27-1.08(m,7H。

[1297] 根据用于制备实施例672的通用程序制备以下实施例。

[1298] 表71

[1299]

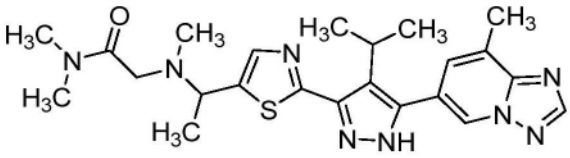
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
673	 纯手性的	461.3	1.2	C
674	 纯手性的	467.3	1.33	E
675		467.3	1.33	E

[1300]

	纯手性的			

[1301] 实施例676

[1302] 2-((1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺

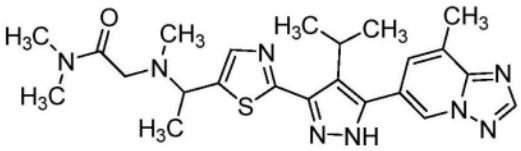
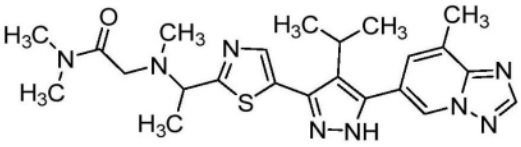
[1303]  (676)

[1304] 向1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基乙-1-胺(15mg,0.039mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.021mL,0.118mmol)。将反应混合物在室温搅拌5min,并添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(5.74mg,0.047mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的2-((1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)乙基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(1.5mg)。LCMS保留时间:1.519min[E],MS(E^+)m/z:467.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.56(s,1H),7.71(s,1H),7.56(s,1H),4.22(br.s.,1H),3.35(br.s.,3H),3.05(s,3H),2.83(s,3H),2.65-2.60(m,3H),2.16(s,3H),1.86(s,18H),1.76(s,1H),1.41(d,J=6.7Hz,3H),1.34-1.16(m,7H)。

[1305] 根据用于制备实施例676的通用程序制备以下实施例。

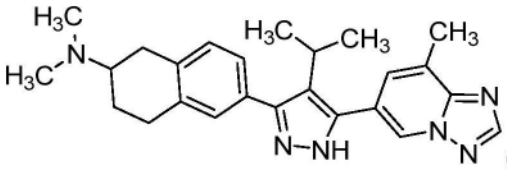
[1306] 表72

[1307]

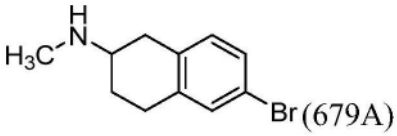
实施例编号	结构	LCMS MH+	保留时间(min)	HPLC方法
677	 纯手性的	467.3	1.51	E
678	 纯手性的	467.3	1.38	E

[1308] 实施例679

[1309] 6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

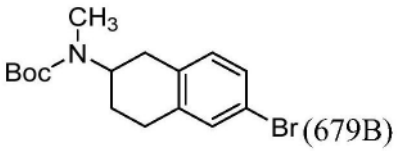
[1310]  (679)

[1311] 中间体679A:6-溴-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1312] 

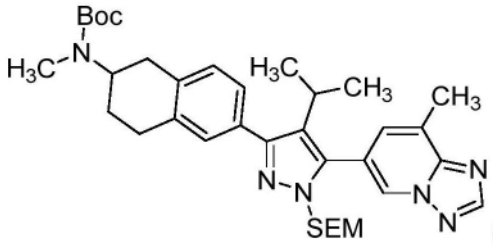
[1313] 向6-溴-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(2g,8.89mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中添加甲胺(44.4mL,89mmol)和AcOH(5mL)。将反应混合物在室温搅拌16h,并添加$NaCNBH_3$(1.675g,26.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应用水淬灭。将混合物用EtOAc萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈灰白色固体的6-溴-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(1.3g,0.376mmol,63%产率)。LCMS保留时间:0.84[A],MS(E^+)m/z:240.4[M+H]。

[1314] 中间体679B:叔丁基(6-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1315] 

[1316] 在室温,向6-溴-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(2g,8.33mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中添加Boc-酸酐(1.934mL,8.33mmol)、TEA(1.161mL,8.33mmol)和DMAP(1.017g,8.33mmol)。将反应混合物搅拌3h。将反应混合物用EtOAc萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的6-溴-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(1.3g,0.376mmol,63%产率)。LCMS保留时间:1.76[A],MS(E^-)m/z:337.2[M+H]。

[1317] 中间体679C:叔丁基(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1318] 

(679C)

[1319] 将叔丁基(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(280mg,0.444mmol,88%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,1.005mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈棕色液体的标题化合物。LCMS保留时间:2.13[B],MS(E^-)m/z:631.8[M+H]。

[1320] 中间体679D:6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1321] 

(679D)

[1322] 将6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(8.3mg,0.126mmol,9%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用叔丁基(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(230mg,0.365mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.16[E],MS(E^-)m/z:401.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d)δppm 8.78(s,1H),8.51(s,1H),7.60(s,1H),7.24-7.16(m,3H),3.17(s,2H),3.12-2.97(m,3H),2.97-2.80(m,3H),2.61(s,3H),2.44(s,3H),2.05(s,2H),1.80(s,2H),1.16-1.05(m,6H)。

[1323] 实施例679:6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

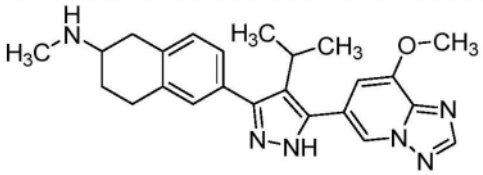
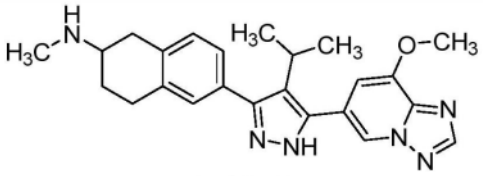
[1324] 将6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(4.0mg,0.126mmol,8.57%产率)根据中间体279中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(30mg,0.075mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.25[E],MS(E^-)m/z:415.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.03(br.s.,1H),8.79(br.s.,1H),8.52(s,1H),7.61(s,1H),7.22(d,J=6.8Hz,3H),3.90(s,2H),3.08-2.87(m,4H),2.87-2.74(m,3H),2.61(s,3H),2.41

(br.s.,5H),2.33(d,J＝1.7Hz,1H),2.09(d,J＝11.5Hz,1H),1.67(br.s.,1H),1.12(d,J＝7.1Hz,6H)。

[1325] 根据用于制备实施例679D的通用程序制备以下实施例。

[1326] 表73

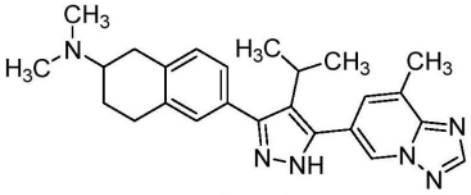
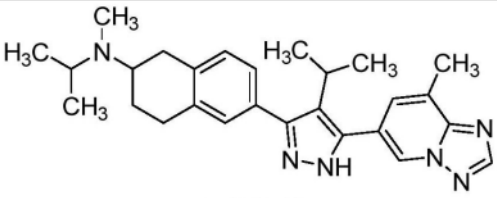
[1327]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
680	 纯手性的	417.2	0.99	E
681	 纯手性的	417.2	0.98	E

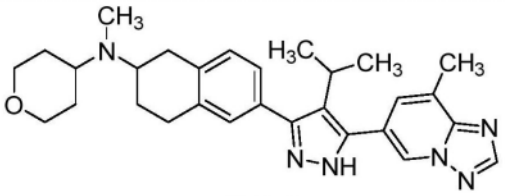
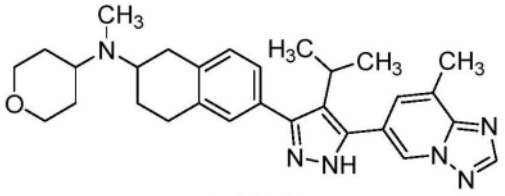
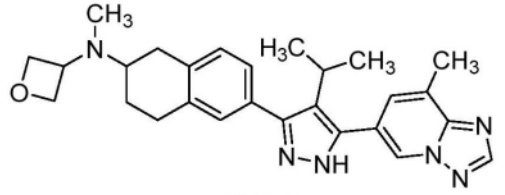
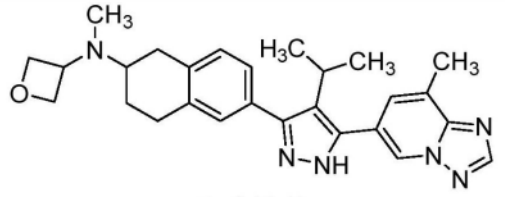
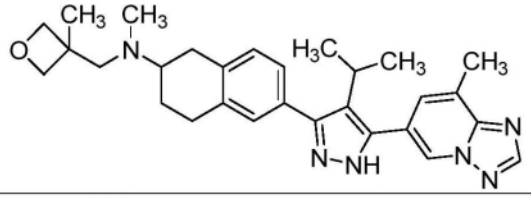
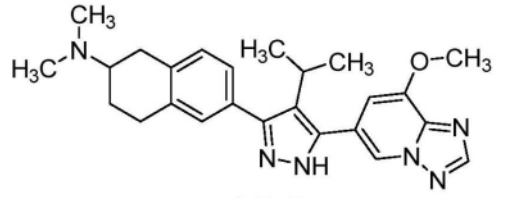
[1328] 根据用于制备实施例679的通用程序制备以下实施例。

[1329] 表74

[1330]

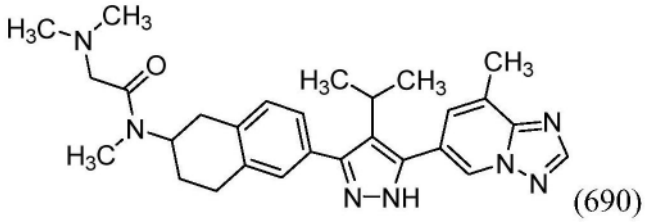
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
682	 纯手性的	415.3	1.25	E
683	 纯手性的	443.3	1.36	E

[1331]

684	 纯手性的	485.3	1.41	E
685	 纯手性的	485.2	1.41	E
686	 纯手性的	457.3	1.59	E
687	 纯手性的	457.2	1.59	E
688		485.2	1.81	E
689	 纯手性的	431.2	1.08	E

[1332] 实施例690

[1333] 2-(二甲基氨基)-N-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N-甲基乙酰胺

[1334]  (690)

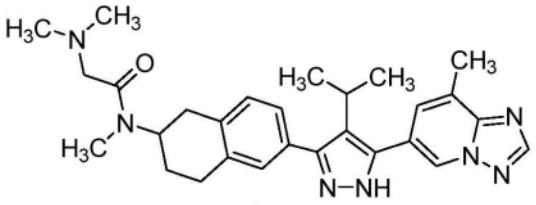
[1335] 向6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-

N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(30mg,0.075mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加二甲基甘氨酸(7.72mg,0.075mmol)、HATU(28.5mg,0.075mmol)和DIPEA(0.013mL,0.075mmol),在室温搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-N-(6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N-甲基乙酰胺。LCMS保留时间:1.37min[E],MS(E^+)m/z:486.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.05(br.s.,1H),8.79(br.s.,1H),8.52(s,1H),7.61(s,1H),7.24(d,J=4.2Hz,3H),4.65(br.s.,1H),3.90(s,2H),3.26(br.s.,2H),3.17(br.s.,1H),3.10-2.93(m,5H),2.93-2.84(m,1H),2.80(s,1H),2.72(dd,J=11.4,5.0Hz,1H),2.61(s,3H),2.40-2.16(m,6H),2.04-1.93(m,1H),1.91(s,1H),1.81(br.s.,1H),1.13(d,J=7.1Hz,6H)。

[1336] 根据用于制备实施例690的通用程序制备以下实施例。

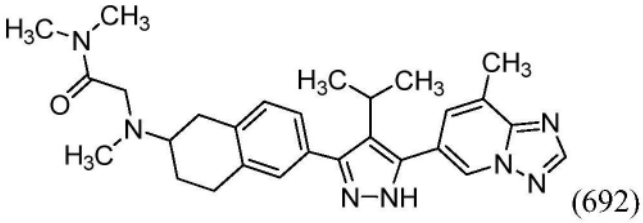
[1337] 表75

[1338]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
691	 纯手性的	486.3	1.35	E

[1339] 实施例692

[1340] 2-((6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺

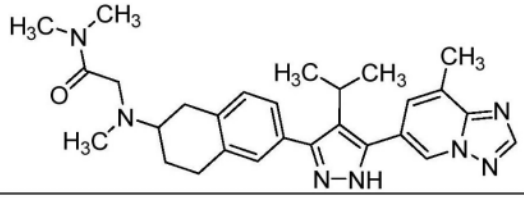
[1341]  (692)

[1342] 将2-((6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺根据实施例466中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(30mg,0.075mmol)作为起始中间体来制备,以产生呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.46min[E],MS(E^+)m/z:486.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(br.s.,1H),8.77(br.s.,1H),8.51(br.s.,1H),7.62(br.s.,1H),7.20(d,J=8.1Hz,3H),3.12-2.98(m,4H),2.98-2.75(m,8H),2.61(s,3H),2.29(br.s.,3H),2.01(d,J=11.5Hz,1H),1.66(dd,J=11.5,4.9Hz,1H),1.12(d,J=7.1Hz,6H)。

[1343] 根据用于制备实施例692的通用程序制备以下实施例。

[1344] 表76

[1345]

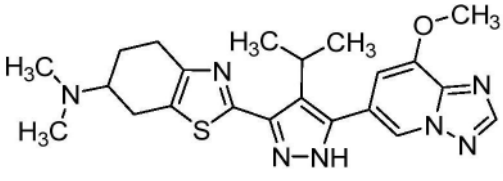
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
693		486.2	1.46	E

[1346]

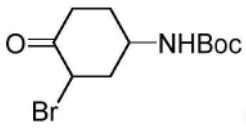
	纯手性的			

[1347] 实施例694

[1348] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

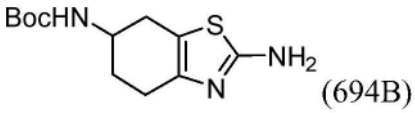
[1349]  (694)

[1350] 中间体694A:叔丁基(3-溴-4-氧代环己基)氨基甲酸酯

[1351]  (694A)

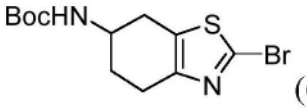
[1352] 在0℃,向叔丁基(4-氧代环己基)氨基甲酸酯(5.00g,23.44mmol)在THF(40mL)和乙醚(40mL)中的溶液中添加氯化铝(0.125g,0.938mmol)。将反应混合物搅拌5min,在相同温度下逐滴添加溴(1.208mL,23.44mmol)。将反应混合物搅拌6h。发生脱色并观察到固体形成。将反应物质过滤,用乙醚洗涤,收集滤液,并浓缩,以产生粗化合物。将粗化合物用乙醚(3X30mL)研磨,然后收集乙醚并浓缩,在真空下干燥,以产生呈橙色固体的叔丁基(3-溴-4-氧代环己基)氨基甲酸酯(5.1g,17.46mmol,75%产率)。LCMS保留时间:1.14min[A],MS(E^+)m/z:238.4[M+2H-tBu]。

[1353] 中间体694B:叔丁基(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯

[1354]  (694B)

[1355] 在室温,向叔丁基(3-溴-4-氧代环己基)氨基甲酸酯(5.1g,17.46mmol)在乙腈(120mL)中的溶液中添加DIPEA(6.10mL,34.9mmol)和硫脲(1.462g,19.20mmol)。将反应混合物在90℃搅拌2h。使反应物质达到室温并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(4.6g,17.08mmol,98%产率)。LCMS保留时间:1.06min[A],MS(E^+)m/z:270.2[M+H]。

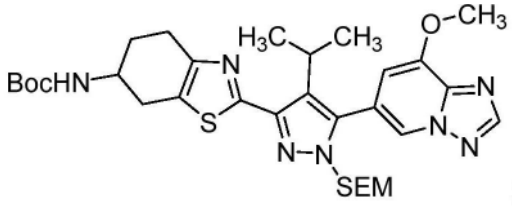
[1356] 中间体694C:叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯

[1357]  (694C)

[1358] 在0℃,向叔丁基(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(4.6g,

17.08mmol)在乙腈(100.00mL)中的溶液中添加溴化铜(II)(4.20g,18.79mmol)和亚硝酸异戊酯(3.44mL,25.6mmol)。在相同温度下继续反应1.5h。将反应用水(100mL)淬灭。将反应混合物搅拌10min,过滤固体,将滤液用DCM(2X200mL)萃取,收集合并的有机层,干燥(Na_2SO_4),并在真空下浓缩,以产生粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用80g柱纯化,在于己烷中的20%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以产生呈白色固体的叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(2.3g,6.90mmol,40.4%产率)。LCMS保留时间:1.73min[A],MS(E^+)m/z:333.0[M]。

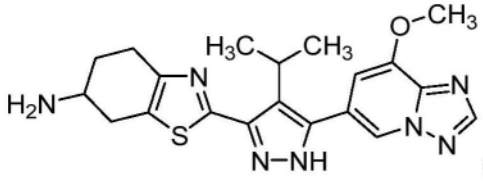
[1359] 中间体694D:叔丁基(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯

[1360] 

(694D)

[1361] 将6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.15g,1.120mmol)、叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(0.410g,1.232mmol)和K_2CO_3(0.464g,3.36mmol)在乙腈(16.00mL)和水(4.00mL)溶剂混合物中的溶液用氮气脱气10min。向溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(0.051g,0.056mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.046g,0.112mmol)。将混合物再次脱气2min。将反应混合物在110℃搅拌16h。使反应混合物达到室温,分离两层,将水层用DCM(2X10mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的50%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以产生呈灰白色固体的叔丁基(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(750mg,0.586mmol,52.3%产率)。LCMS保留时间:1.48min[A],MS(E^+)m/z:640.5[M+H]。

[1362] 中间体694E:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

[1363] 

(694E)

[1364] 在0℃,向叔丁基(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(0.750g,0.586mmol)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加TFA(3.00mL,38.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型HPLC方法AC纯化,将含有产物的级分合并,浓缩,并冻干,以产生呈白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,

7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(210mg,0.503mmol,86％产率)。将外消旋2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(210mg,0.513mmol)通过SFC使用方法AF纯化,以分离两种对映异构体。收集含有产物的级分,浓缩并冻干,以得到两种异构体。

[1365] 中间体694E(异构体1):(72mg,0.176mmol,34％产率)(峰1,手性SFC RT-9.88),呈白色固体。LCMS保留时间:0.990min[E],MS(E^+)m/z:410.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.43(d,J＝0.8Hz,1H),8.35(s,1H),7.06(s,1H),4.02(s,3H),3.66-3.62(m,1H),3.48-3.39(m,1H),3.28-3.20(m,1H),2.96-2.81(m,2H),2.25-2.19(m,1H),2.01-1.95(m,2H),1.24(d,J＝6.8Hz,6H);以及

[1366] 中间体694E(异构体2):(93mg,0.227mmol,44％产率)(峰2,手性SFC RT-13.17),呈白色固体。LCMS保留时间:1.07min[E],MS(E^+)m/z:410.1[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.43(d,J＝0.8Hz,1H),8.35(s,1H),7.06(s,1H),4.02(s,3H),3.66-3.62(m,1H),3.48-3.39(m,1H),3.28-3.20(m,1H),2.96-2.81(m,2H),2.25-2.19(m,1H),2.01-1.95(m,2H),1.24(d,J＝6.8Hz,6H)。

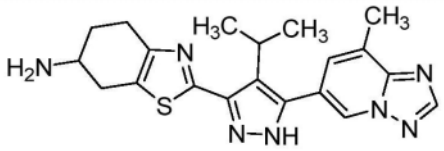
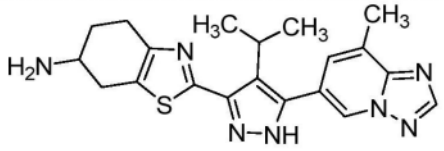
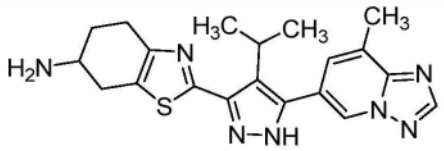
[1367] 实施例694:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

[1368] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(21mg,0.051mmol)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加甲醛(0.2mL,2.178mmol)和AcOH(0.1mL,1.747mmol)。将混合物在相同温度下搅拌6h,然后在室温向其中添加氰基硼氢化钠(16.11mg,0.256mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(6.3mg,0.014mmol,27％产率)。LCMS保留时间:1.023min[F],MS(E^+)m/z:438.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.54(s,1H),8.45(s,1H),7.18(s,1H),4.13(s,3H),3.81(s,1H),3.50(br.s.,1H),3.24-3.13(m,2H),3.10(d,J＝14.9Hz,1H),3.01-2.78(m,2H),2.63(s,6H),2.31(br.s.,1H),2.05-1.87(m,2H),1.43-1.21(m,7H)。

[1369] 根据用于制备实施例694E的通用程序制备以下实施例。

[1370] 表77

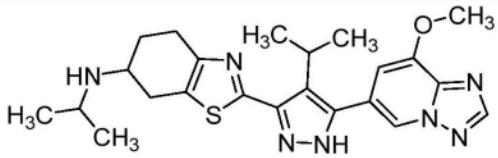
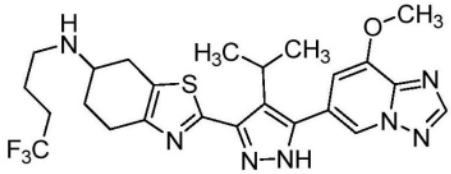
[1371]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
695	 外消旋的	394.2	1.307	B
696	 纯手性的	394.2	1.308	B
697	 纯手性的	394.2	1.278	B

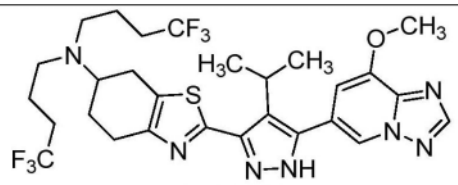
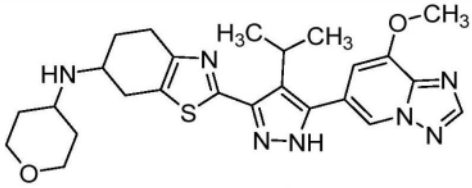
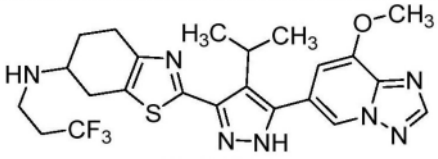
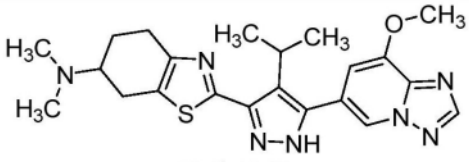
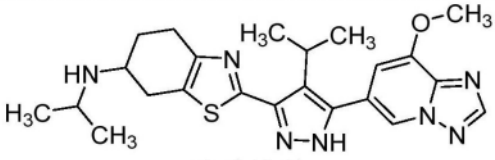
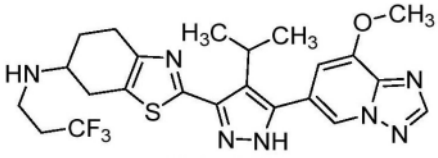
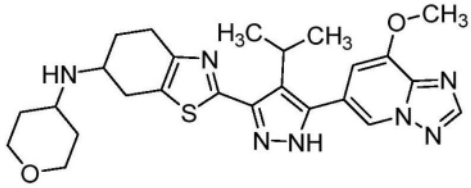
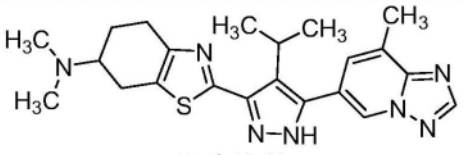
[1372] 根据用于制备实施例694的通用程序制备以下实施例。

[1373] 表78

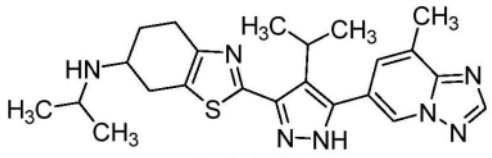
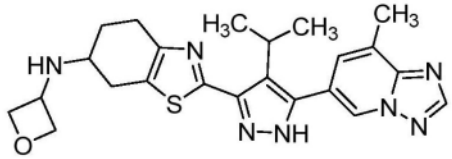
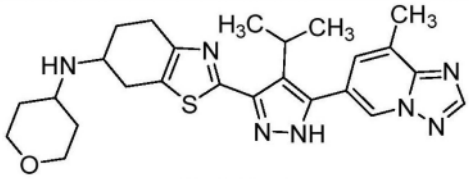
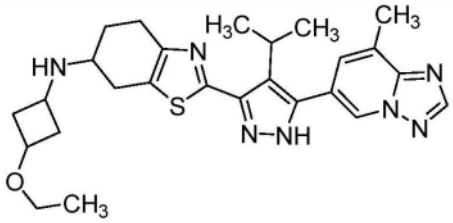
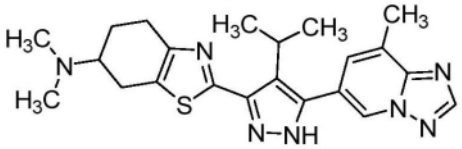
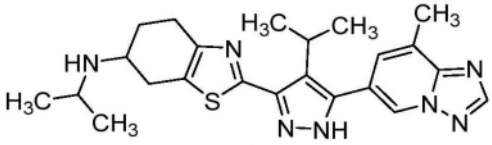
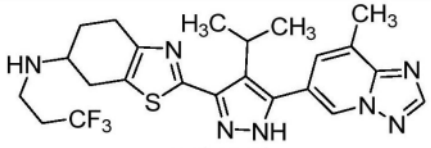
[1374]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
698	 纯手性的	452.3	1.24	E
699	 纯手性的	520.3	1.708	E

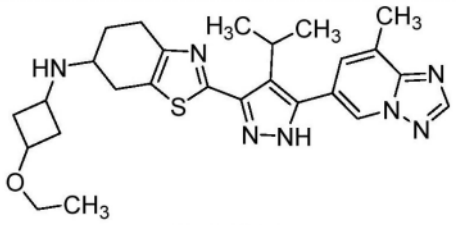
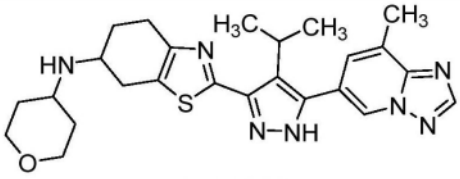
[1375]

700	 纯手性的	630.3	2.524	E
701	 纯手性的	494.3	1.314	E
702	 纯手性的	506.2	1.827	E
703	 纯手性的	438.2	1.201	E
704	 纯手性的	452.2	1.183	E
705	 纯手性的	506.3	1.855	E
706	 纯手性的	494.3	1.352	E
707	 纯手性的	422.2	1.27	E

[1376]

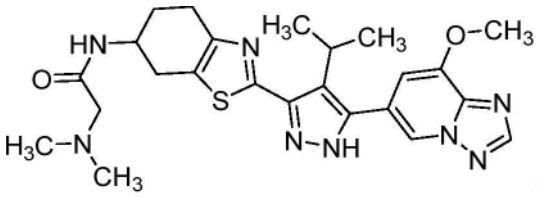
708	 纯手性的	436.2	1.279	E
709	 纯手性的	450.2	1.374	E
710	 纯手性的	478.3	1.347	E
711	 纯手性的	492.3	1.574	E
712	 纯手性的	422.2	1.277	E
713	 纯手性的	436.2	1.231	E
714	 纯手性的	490.2	1.862	E
715	 纯手性的	450.2	1.369	E

[1377]

716	 纯手性的	492.3	1.585	E
717	 纯手性的	478.3	1.323	E

[1378] 实施例718

[1379] 2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺

[1380] 

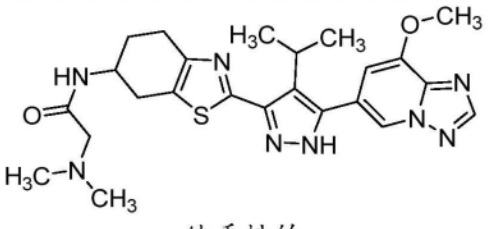
(718)

[1381] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(15mg,0.037mmol)和二甲基甘氨酸(5.67mg,0.055mmol)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加TEA(0.1mL,0.717mmol)和HATU(27.9mg,0.073mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌2h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺(3.0mg,5.75μmol,15.70%产率)。LCMS保留时间:1.117min[F],MS(E^+)m/z:495.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.55(br.s.,1H),8.45(s,1H),7.17(br.s.,1H),4.34(d,J=9.3Hz,1H),4.13(s,3H),3.55(d,J=7.1Hz,1H),3.27-3.11(m,3H),3.05-2.95(m,2H),2.95-2.74(m,2H),2.40(s,5H),2.14(br.s.,1H),2.08-1.91(m,2H),1.39-1.17(m,6H)。

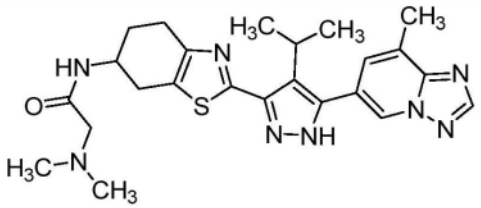
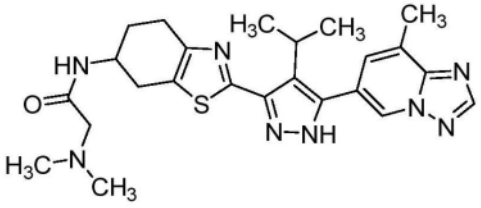
[1382] 根据用于制备实施例718的通用程序制备以下实施例。

[1383] 表79

[1384]

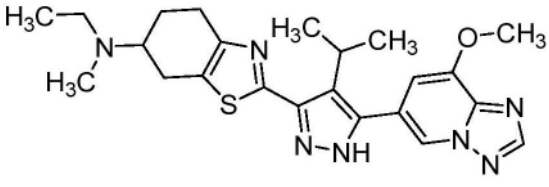
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
719	 纯手性的	495.3	1.359	E

[1385]

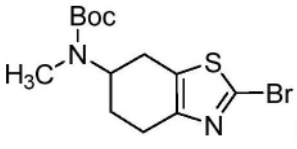
720	 纯手性的	479.2	1.397	E
721	 纯手性的	479.2	1.396	E

[1386] 实施例722

[1387] N-乙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

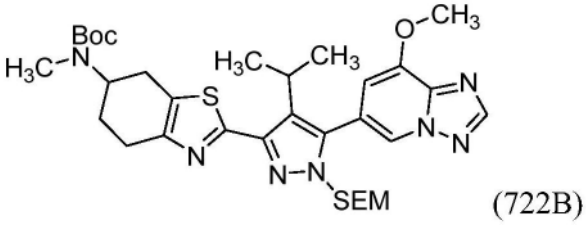
[1388]  (722)

[1389] 中间体722A:叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1390]  (722A)

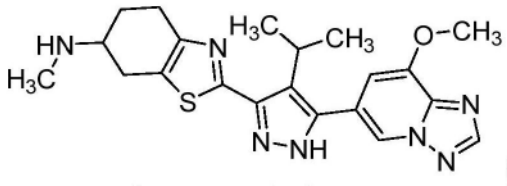
[1391] 在0℃,向叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(1.2g,3.60mmol)在THF(50.00mL)中的溶液中添加NaH(0.432g,10.80mmol)。将反应混合物搅拌1h,并将反应混合物冷却。添加MeI(0.675mL,10.80mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌5h。将反应在0℃用冰淬灭。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的18%EtOAc中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(1.15g,3.31mmol,92%产率)。LCMS保留时间:1.99min[A],MS(E^+)m/z:349.2[M+2H]。

[1392] 中间体722B:叔丁基(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1393]  (722B)

[1394] 将6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.90g,2.82mmol)、叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(0.817g,2.353mmol)和K_2CO_3(0.976g7.06mmol)在乙腈(40.00mL)和水(10.00mL)溶剂混合物中的溶液中用氮气脱气10min。接下来,添加$Pd_2(dba)_3$(0.108g,0.118mmol)和2-二环已基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.097g,0.235mmol)。将反应混合物脱气2min,并在110℃搅拌16h。使反应混合物达到室温,分离两层,将水层用DCM(2X 20mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的50%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(2.75g,1.262mmol,54%产率)。LCMS保留时间:1.85min[A],MS(E^+)m/z:654.6[M+H]。

[1395] 中间体722C:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

[1396] 

(722C)

[1397] 在0℃,向叔丁基(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(2.75g,1.262mmol)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加TFA(3.00mL,38.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物,将粗化合物通过制备型HPLC使用方法AC纯化,收集含有化合物的级分,浓缩并冻干,以得到呈灰白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺,TFA(670mg,1.197mmol,95%产率)。

[1398] 将外消旋化合物通过SFC使用方法AD纯化,以分离两种对映异构体,收集所需的级分,浓缩并冻干,以产生:

[1399] 实施例722Ca:异构体1(270mg,0.631mmol,39.9%产率)(峰1,手性SFC RT-11.82),呈白色固体。LCMS保留时间:1.557min[B],MS(E^+)m/z:424.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇L-d_4)δppm 8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.46(s,1H),7.17(s,1H),4.13(s,3H),3.88-3.64(m,1H),3.51-3.32(m,2H),3.10-2.95(m,3H),2.86(s,3H),2.41-2.38(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.34(d,J=6.8Hz,6H);以及

[1400] 实施例722Cb:异构体2(330mg,0.756mmol,47.8%产率)(峰2,手性SFC RT-19.44),呈白色固体。LCMS保留时间:1.539min[B],MS(E^+)m/z:424.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.45(s,1H),7.17(s,1H),4.13(s,3H),3.74-3.68(m,1H),3.53-3.40(m,2H),3.08-2.94(m,3H),2.85(s,3H),2.42-2.35(m,1H),2.12-2.04(m,1H),1.33(d,J=6.8Hz,6H)。

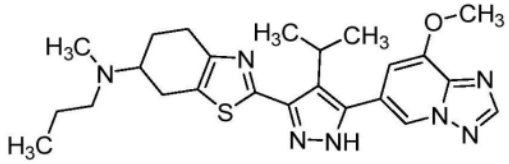
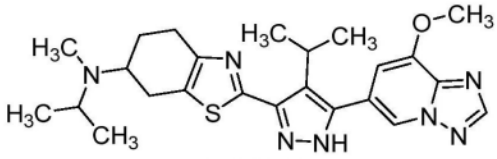
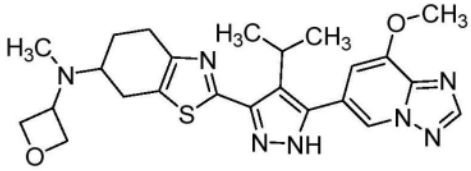
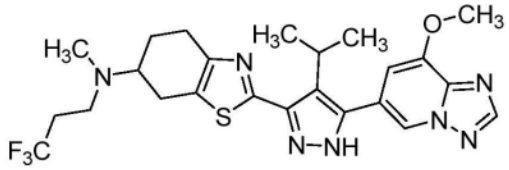
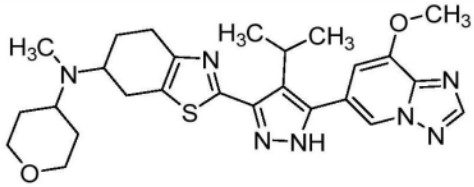
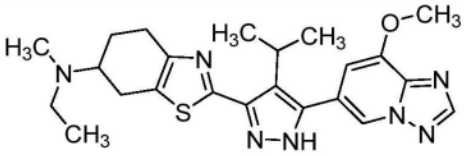
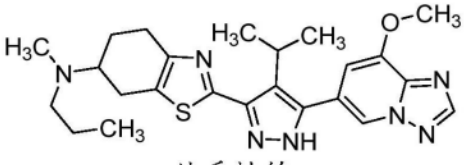
[1401] 实施例722:N-乙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

[1402] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(19mg,0.045mmol)和乙醛(9.88mg,0.224mmol)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL,1.747mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌6h,并添加氰基硼氢化钠(8.46mg,0.135mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的N-乙基-2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(4.1mg,8.44μmol,19%产率)。LCMS保留时间:0.853min[F],MS(E^+)m/z:452.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.54(d,J=1.0Hz,1H),8.49-8.43(m,1H),7.17(s,1H),4.13(s,3H),3.97-3.86(m,1H),3.60-3.42(m,3H),3.37(br.s.,2H),3.24-3.12(m,2H),3.09-3.00(m,1H),2.98(s,3H),2.41(br.s.,2H),2.20(br.s.,2H),1.44(t,J=7.2Hz,4H),1.40-1.26(m,7H),1.23(br.s.,1H)。

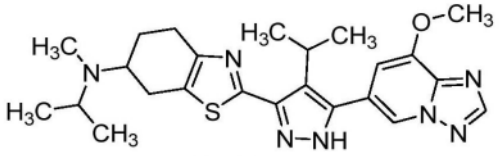
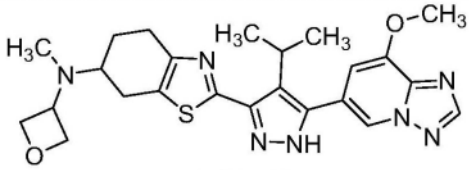
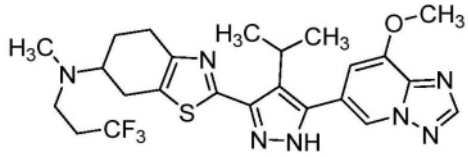
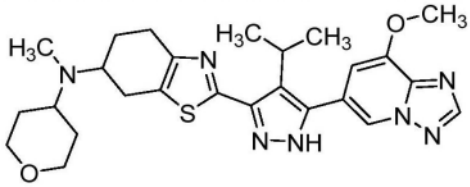
[1403] 根据用于制备实施例722的通用程序制备以下实施例。

[1404] 表80

[1405]

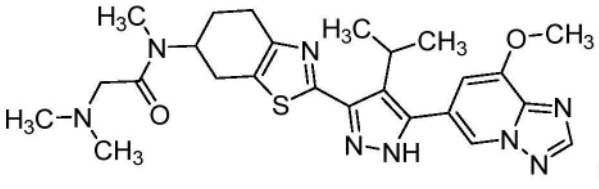
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
723	 纯手性的	466.3	1.349	E
724	 纯手性的	466.3	1.223	E
725	 纯手性的	480.3	1.379	E
726	 纯手性的	520.3	1.94	E
727	 纯手性的	508.3	1.36	E
728	 纯手性的	452.3	1.17	E
729	 纯手性的	466.3	1.389	E

[1406]

730	 纯手性的	466.3	1.218	E
731	 纯手性的	480.3	1.376	E
732	 纯手性的	520.2	1.927	E
733	 纯手性的	508.3	1.354	E

[1407] 实施例734

[1408] 2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基乙酰胺

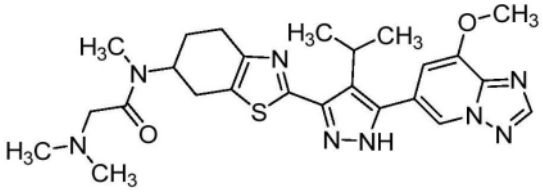
[1409]  (734)

[1410] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(11mg,0.026mmol)和二甲基甘氨酸(4.02mg,0.039mmol)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加DIPEA(0.1mL,0.573mmol)和HATU(19.75mg,0.052mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌2h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基乙酰胺(10.8mg,0.021mmol,80%产率)。LCMS保留时间:0.925min[F],MS(E^+)m/z:509.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.55(s,1H),8.46(s,1H),7.18(br.s.,1H),4.31(br.s.,1H),4.13(s,3H),3.70(br.s.,2H),3.59-3.49(m,1H),3.20-2.92(m,8H),2.62(s,3H),2.56(br.s.,3H),2.32-2.16(m,1H),2.12(br.s.,1H),2.09-1.99(m,1H),1.96(s,2H),1.41-1.25(m,8H),0.98-0.83(m,1H)。

[1411] 根据用于制备实施例734的通用程序制备以下实施例。

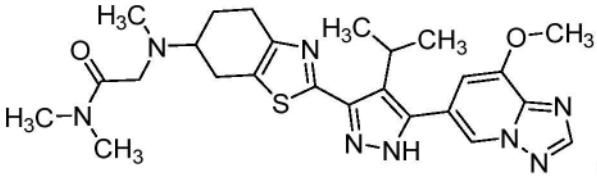
[1412] 表81

[1413]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
[1414] 735	 纯手性的	509.3	1.138	E

[1415] 实施例736

[1416] 2-((2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺

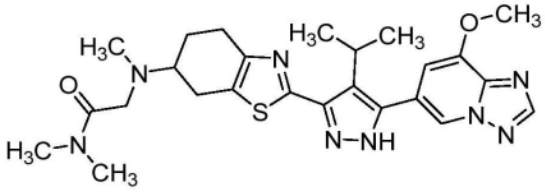
[1417]  (736)

[1418] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(12mg,0.028mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(5.17mg,0.042mmol)在DMF(0.50mL)和THF(1.50mL)溶剂混合物中的溶液中添加DIPEA(0.1mL,0.573mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化。将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-((2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(3.6mg,6.68μmol,23%产率)。LCMS保留时间:1.335min[E],MS(E^+)m/z:509.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇L-d_4)δppm 8.55(br.s.,1H),8.45(s,1H),7.17(br.s.,1H),4.20-4.10(m,3H),3.80(s,1H),3.63-3.44(m,2H),3.37(s,1H),3.19(br.s.,1H),3.16-3.03(m,4H),3.00-2.91(m,3H),2.88(d,J=4.6Hz,1H),2.65-2.36(m,3H),2.24(d,J=6.6Hz,1H),1.96-1.85(m,1H),1.37-1.23(m,5H)。

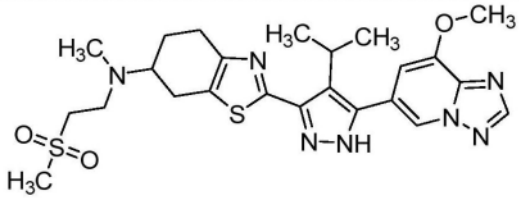
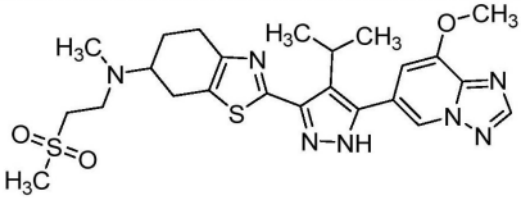
[1419] 根据用于制备实施例736的通用程序制备以下实施例。

[1420] 表82

[1421]

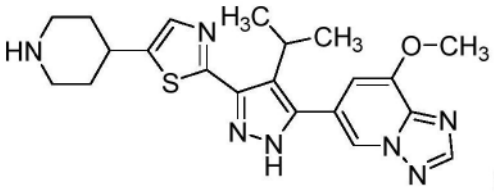
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
737	 纯手性的	509.3	1.34	E
738	 纯手性的	482.2	1.319	E

[1422]

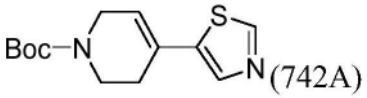
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
739	 纯手性的	482.2	1.381	E
740	 纯手性的	530.2	1.476	E
741	 纯手性的	530.2	1.382	E

[1423] 实施例742

[1424] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑

[1425]  (742)

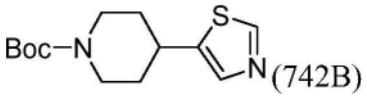
[1426] 中间体742A:叔丁基4-(噻唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

[1427]  (742A)

[1428] 将XPhos Pd G_2(2.399g,3.05mmol)和K_3PO_4(15.93g,91mmol)添加到5-溴噻唑

(5.0g,30.5mmol)和叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(11.31g,36.6mmol)在THF(150mL)和水(30.0mL)溶剂混合物中的脱气溶液中。将反应混合物在80℃在密封管中搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤,将滤过物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用80g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的45%-65%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基4-(噻唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(6.2g,23.28mmol,76%产率)。LCMS保留时间:2.49min[B],MS(E^+)m/z:267.2[M+H]。

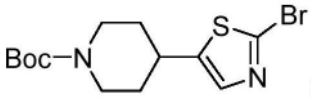
[1429] 中间体742B:叔丁基4-(噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯

[1430] 

(742B)

[1431] 在室温,向叔丁基4-(噻唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(6.2g,23.28mmol)在甲醇(250mL)中的溶液中添加Pd-C(2.477g,23.28mmol)。将反应混合物在室温在氢气囊下搅拌12h。将反应混合物过滤并用过量甲醇和THF洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用80g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的20%-35%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈棕色胶状固体的叔丁基4-(噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(5.21g,19.41mmol,83%产率)。LCMS保留时间:0.63min[A,MS(E^+)m/z:269.3[M+H]。

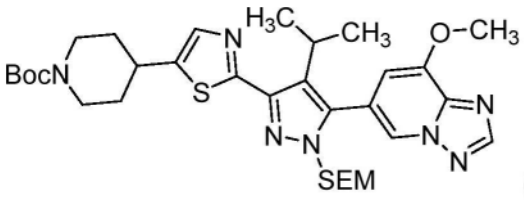
[1432] 中间体742C:叔丁基4-(2-溴噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯

[1433] 

(742C)

[1434] 在-78℃,向叔丁基4-(噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(1.5g,5.59mmol)在THF(50.0mL)中的溶液中添加nBuLi(3.81mL,8.38mmol)。将反应混合物搅拌40min,并添加CCl_4(2.78g,8.38mmol)在THF(1.5mL)中的溶液。将反应混合物在相同温度下搅拌1h。将反应用冷水淬灭。将反应混合物用过量乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的25%-30%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基4-(2-溴噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(1.1g,3.17mmol,57%产率)。LCMS保留时间:0.99min[A],MS(E^+)m/z:347.0[M$^+$]。

[1435] 中间体742D:叔丁基4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯

[1436] 

(742D)

[1437] 将$Pd_2(dba)_3$(0.145g,0.158mmol)和S-Phos(0.130g,0.317mmol)添加到叔丁基4-(2-溴噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(1.1g,3.17mmol)、K_2CO_3(1.313g,9.50mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.952g,3.80mmol)在乙腈

(25.0mL)和水(5.0mL)溶剂混合物中的脱气溶液中。将反应混合物在110℃在密封管中搅拌14h。分离两层。将水层用乙酸乙酯萃取,将合并的有机萃取物经(Na_2SO_4)干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的65%-75%EtOAc洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(1.2g,1.835mmol,58%产率)。LCMS保留时间:1.75min[A],MS(E^+)m/z:654.4[M+H]。

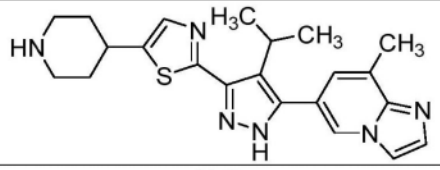
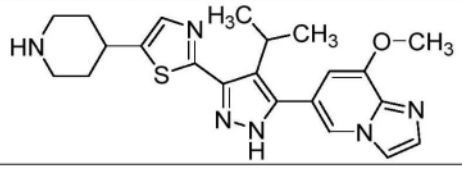
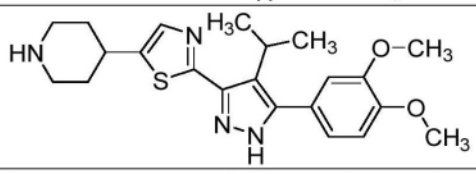
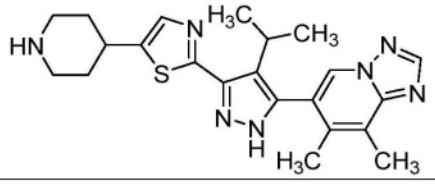
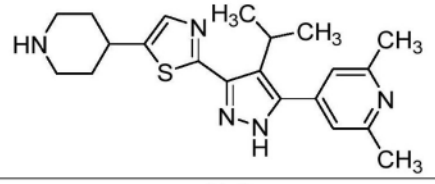
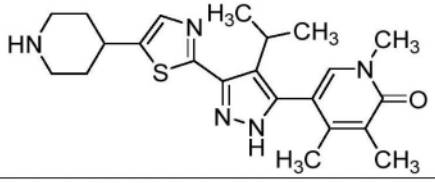
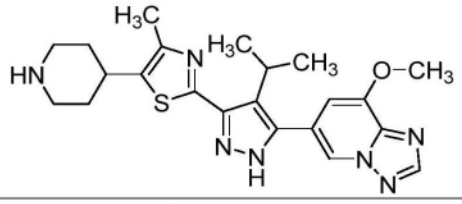
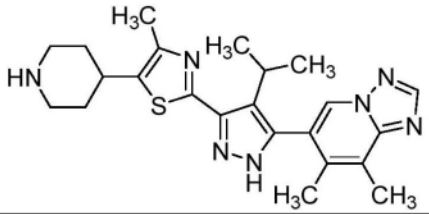
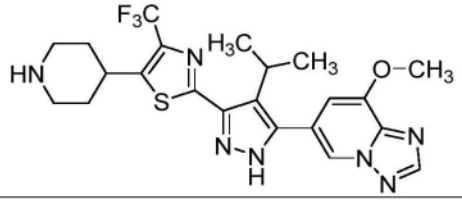
[1438] 实施例742:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑

[1439] 在0℃,向叔丁基4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(1.2g,1.835mmol)在DCM(15.0mL)中的溶液中添加TFA(3.53mL,45.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。蒸发挥发物,在真空下干燥并用乙醚研磨,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS纯化法使用方法AA纯化,收集级分,浓缩并冻干,以得到呈灰白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(650mg,1.535mmol,84%产率)。LCMS保留时间:0.85min[E],MS(E^+)m/z:424.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.55(d,J=1.2Hz,1H),8.46(s,1H),7.72(s,1H),7.18(d,J=1.0Hz,1H),4.13(s,3H),3.59-3.50(m,1H),3.44(d,J=13.0Hz,2H),3.15-3.02(m,2H),2.29(d,J=14.9Hz,2H),2.01-1.82(m,4H),1.43-1.27(m,6H)。

[1440] 根据用于制备实施例742的通用程序制备以下实施例。

[1441] 表83

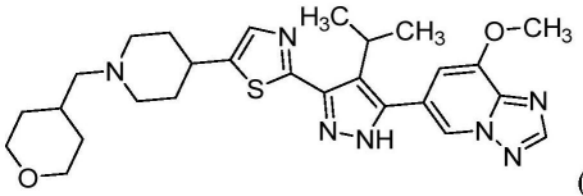
[1442]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
743		408.2	1.12	C
744		423.3	1.19	C
745		413.3	1.22	C
746		422.3	1	C
747		382.3	1.09	C
748		412.3	1.2	C
749		438.2	1.06	E
750		436.3	1.41	C
751		492.2	1.365	E

[1443] 实施例752

[1444] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-

5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑

[1445] 

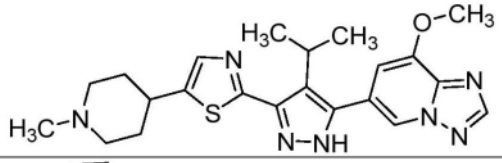
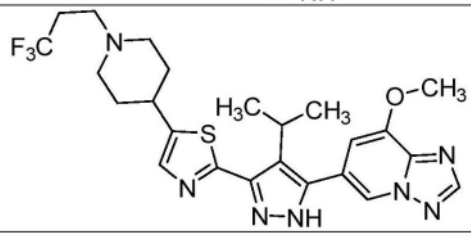
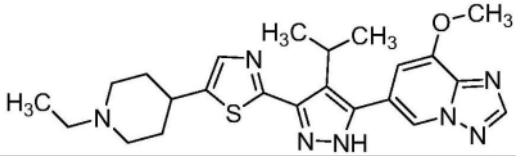
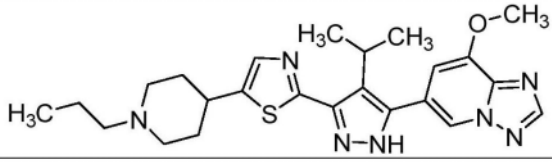
(752)

[1446] 将2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(30.0mg,0.071mmol)、四氢-2H-吡喃-4-甲醛(40.4mg,0.354mmol)和乙酸(0.405μL,7.08μmol)在MeOH(2.0mL)中的混合物在室温搅拌1h。接下来,在0℃添加$NaCNBH_3$(8.90mg,0.142mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。蒸发挥发物并在真空中干燥,以得到粗化合物。将粗品经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)噻唑(15.1mg)。LCMS保留时间:0.85min[E],MS(E^+)m/z:424.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.53(s,1H),8.43(s,1H),7.66(br.s.,1H),7.17(s,1H),4.11(s,3H),3.95(d,J=7.3Hz,2H),3.63-3.36(m,4H),3.20-2.93(m,3H),2.33(d,J=5.1Hz,2H),2.27-2.14(m,2H),2.09(d,J=12.5Hz,2H),1.96-1.77(m,3H),1.73(d,J=11.5Hz,2H),1.39-1.10(m,6H)。

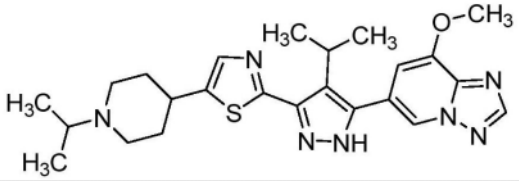
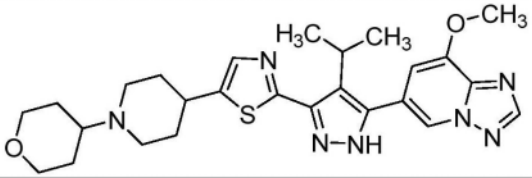
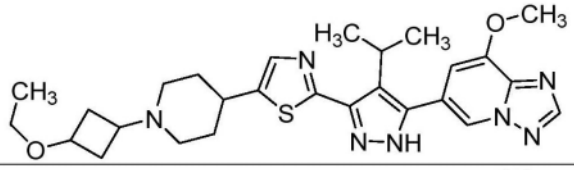
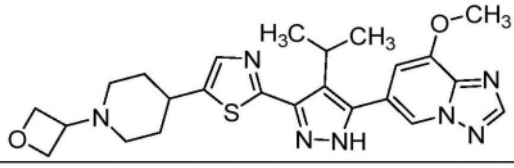
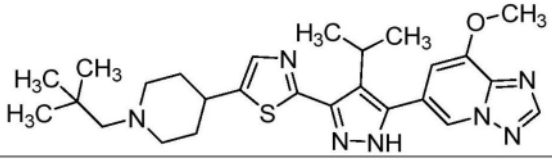
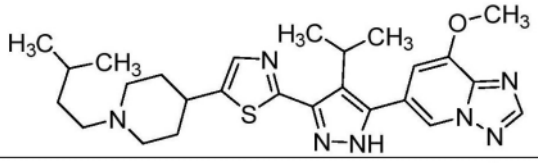
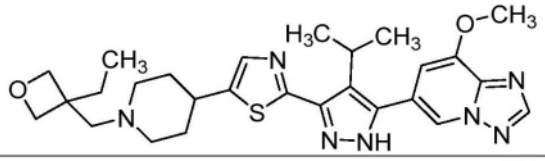
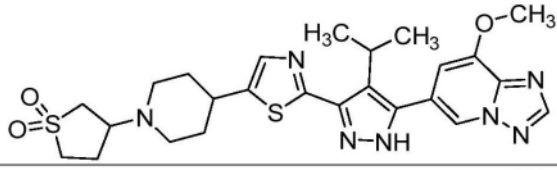
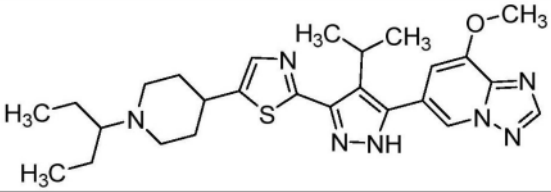
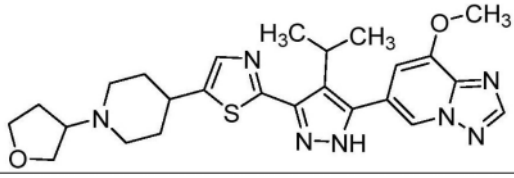
[1447] 根据用于制备实施例752的通用程序制备以下实施例。

[1448] 表84

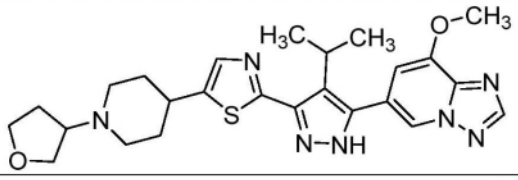
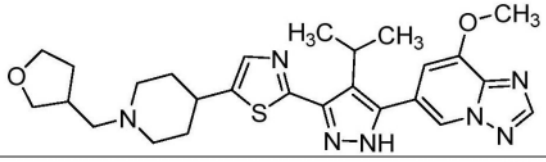
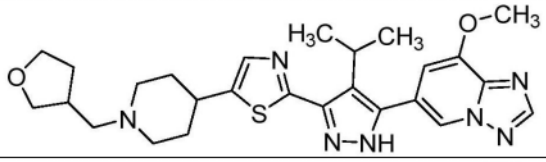
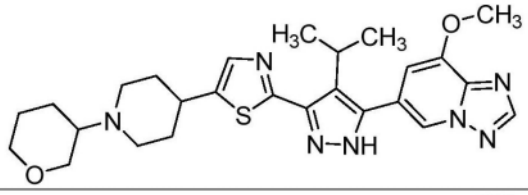
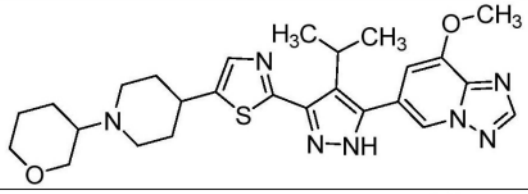
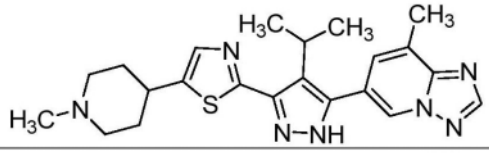
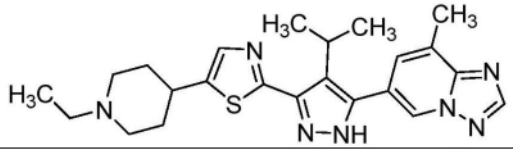
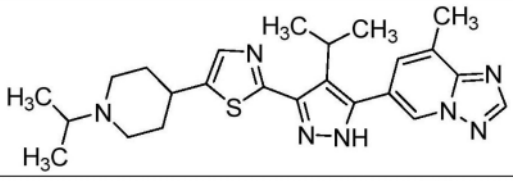
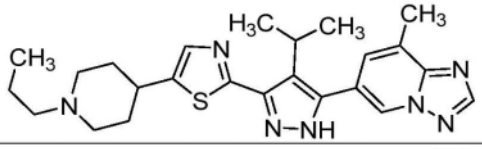
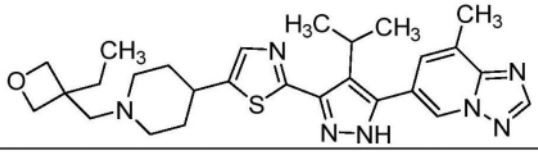
[1449]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
753		438.3	1.16	C
754		520.3	2.03	C
755		452.3	1.1	C
756		466.3	1.34	C

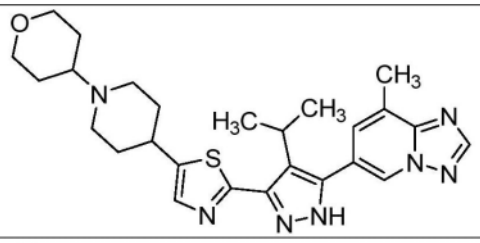
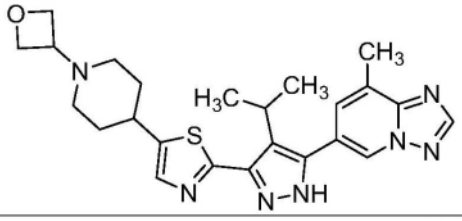
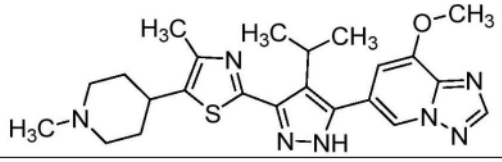
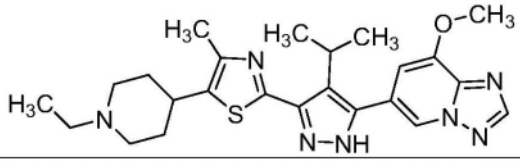
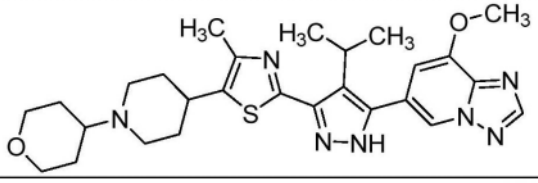
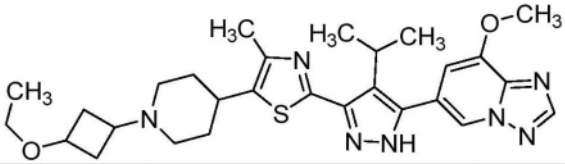
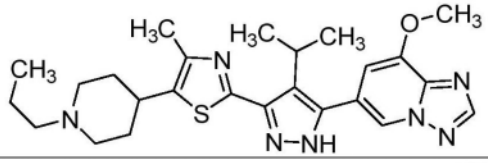
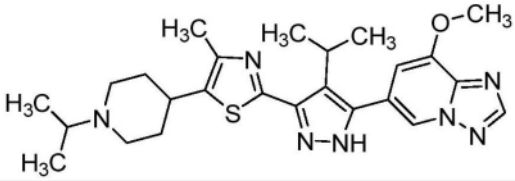
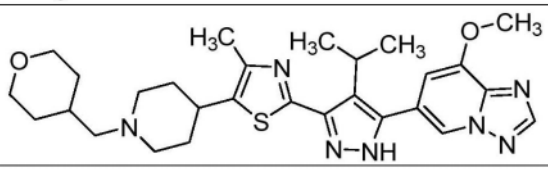
[1450]

757		466.3	1.21	C
758		508.3	1.32	C
759		522.3	1.58	C
760		480.3	1.5	C
761		494.3	2.31	C
762		494.4	1.51	C
763		522.3	1.8	C
764		542.2	1.56	D
765		494.3	1.61	C
766		494.3	1.11	D

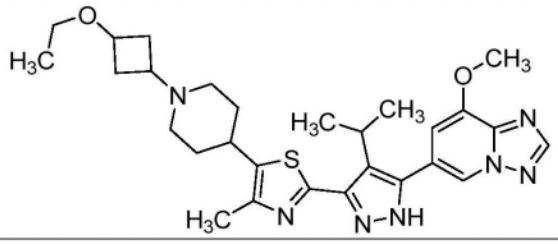
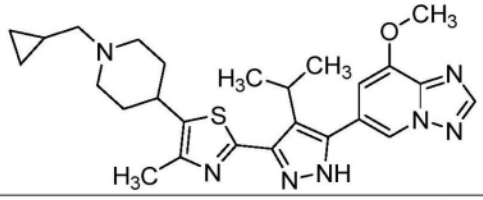
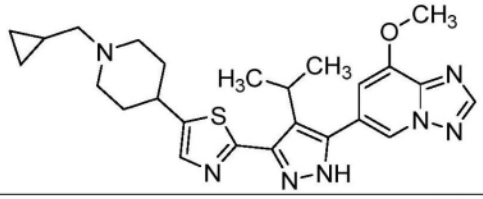
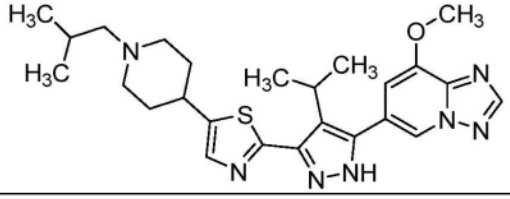
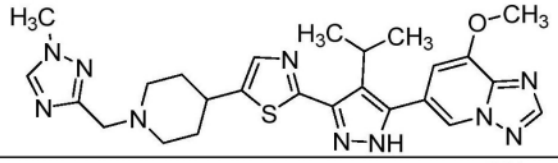
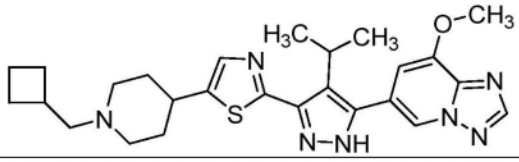
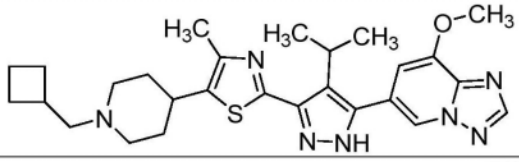
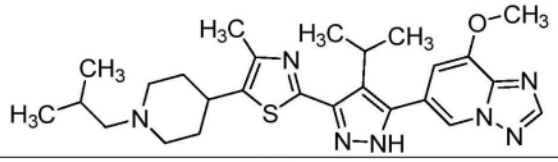
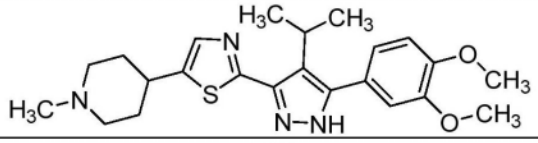
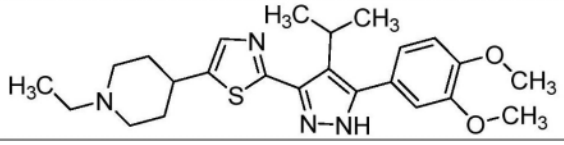
[1451]

767		494.4	1.11	D
768		508.3	1.5	C
769		508.3	1.5	C
770		508.3	1.57	C
771		508.3	1.57	C
772		422.3	1.24	C
773		436.3	1.46	C
774		450.3	1.29	C
775		450.3	1.44	C
776		506.3	1.98	C

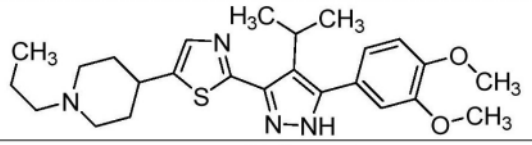
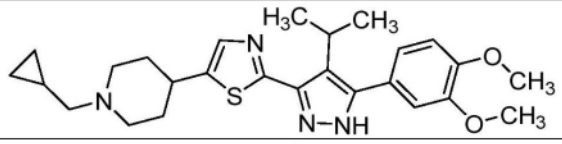
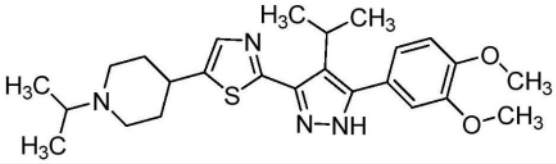
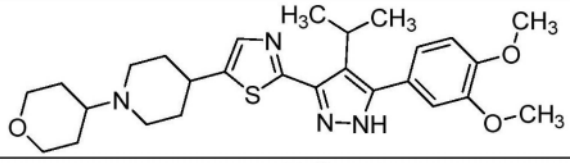
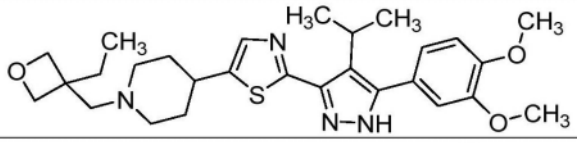
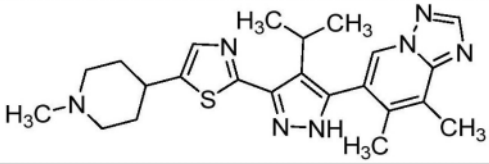
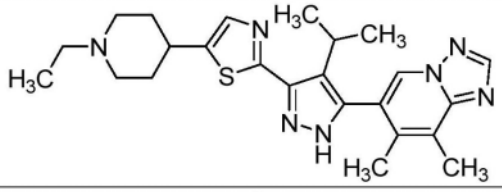
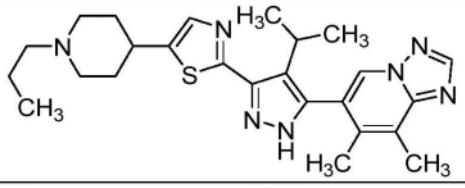
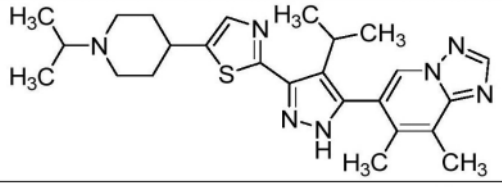
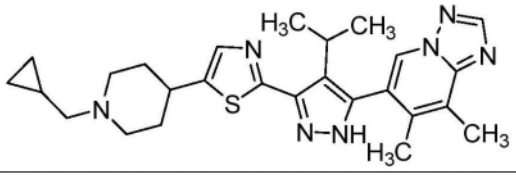
[1452]

777		492.3	1.41	C
778		464.3	1.54	C
779		452.2	1.209	E
780		466.3	1.249	E
781		522.3	1.403	E
782		536.3	1.748	E
783		480.3	1.425	E
784		480.3	1.281	E
785		536.2	1.44	E

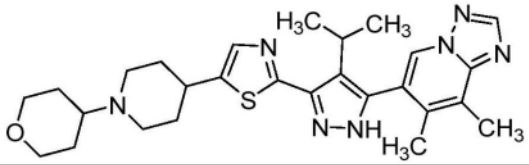
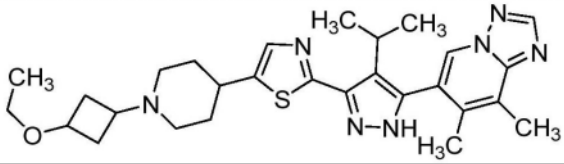
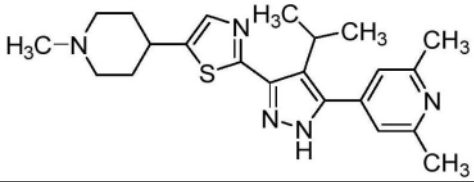
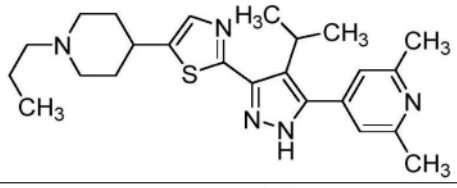
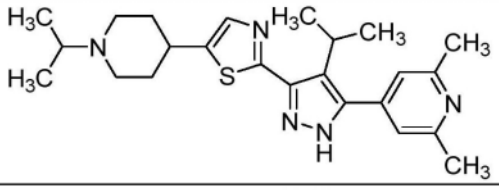
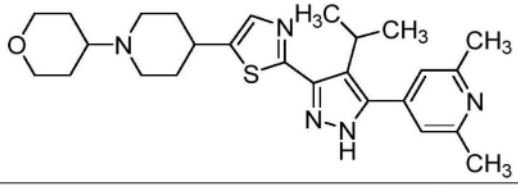
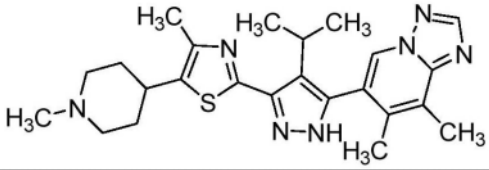
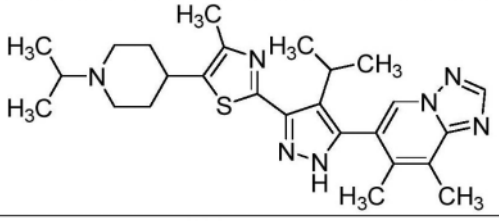
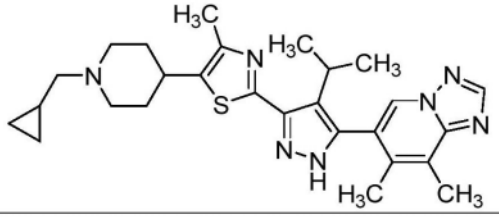
[1453]

786		536.3	1.748	E
787		492.3	1.555	E
788		478.3	1.27	C
789		480.3	1.58	C
790		519.3	1.5	C
791		492.3	1.57	C
792		506.3	1.735	E
793		494.3	1.826	E
794		427.2	1.37	C
795		441.3	1.4	C

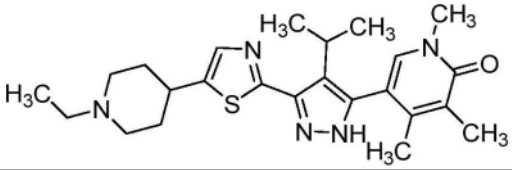
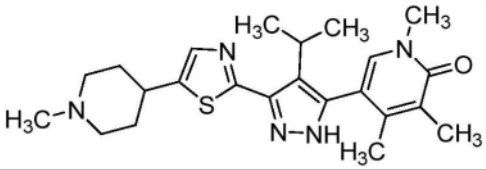
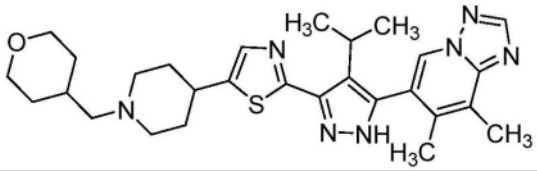
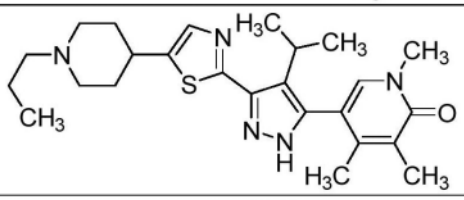
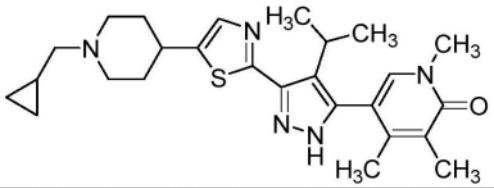
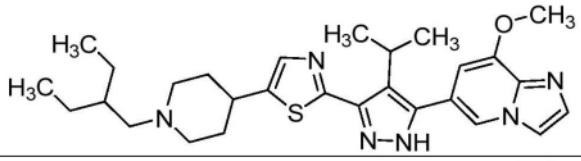
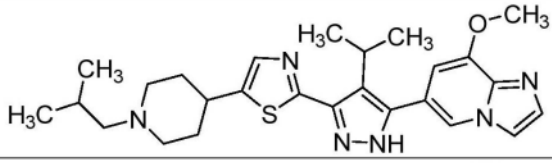
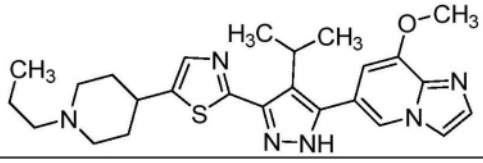
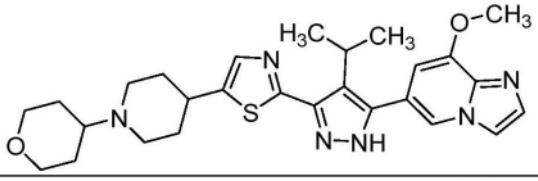
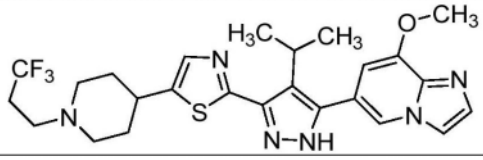
[1454]

796		455.3	1.26	C
797		467.3	1.29	C
798		455.3	1.42	C
799		497.3	1.18	C
800		511.3	2.17	C
801		436.3	1.14	C
802		450.3	1.18	C
803		464.3	1.34	C
804		464.3	1.21	C
805		476.3	1.35	C

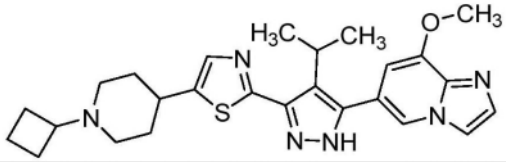
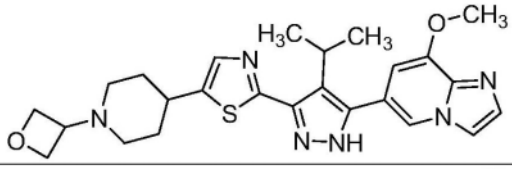
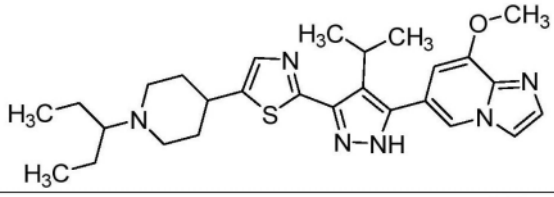
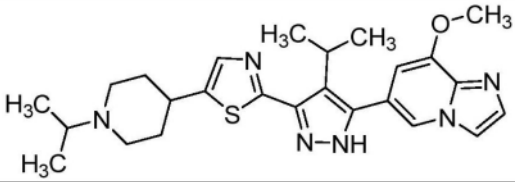
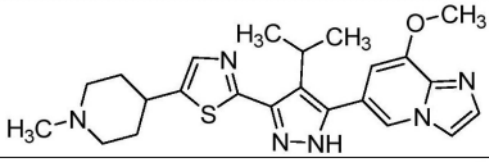
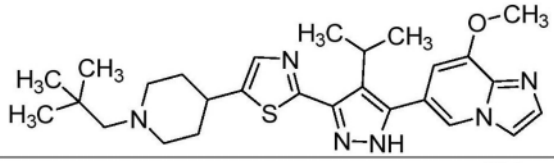
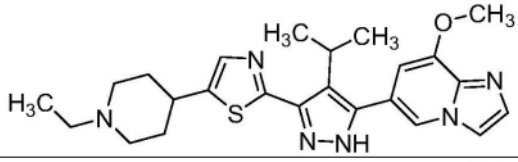
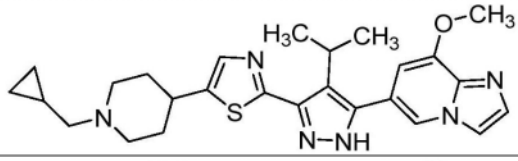
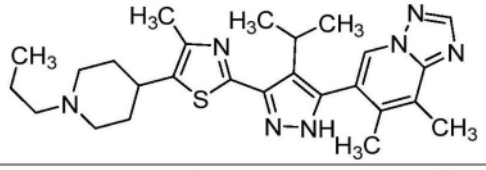
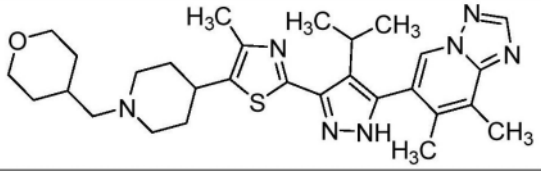
[1455]

806		506.3	1.32	C
807		520.3	1.14	C
808		396.3	1.22	C
809		424.3	0.82	C
810		424.3	1.29	C
811		466.3	1.41	C
812		450.3	1.54	C
813		478.3	1.61	C
814		490.3	1.75	C

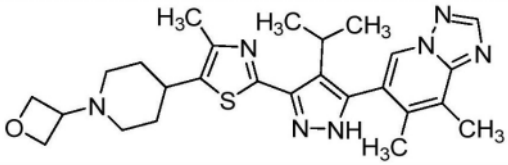
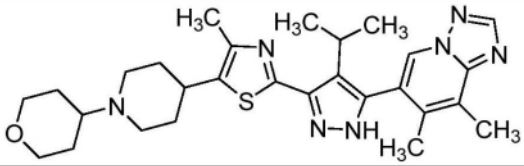
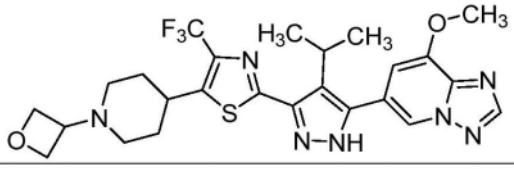
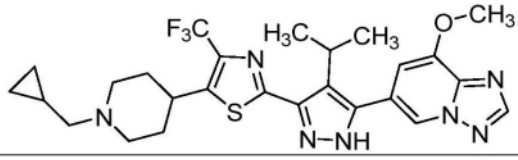
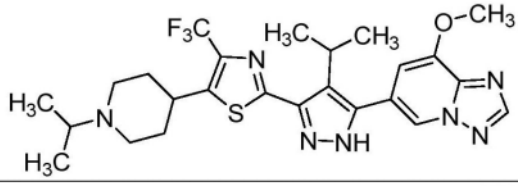
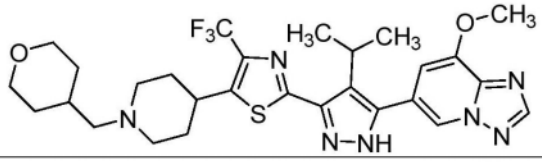
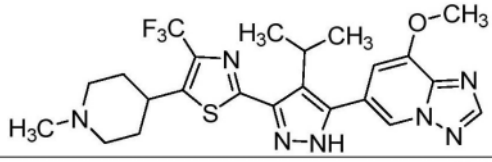
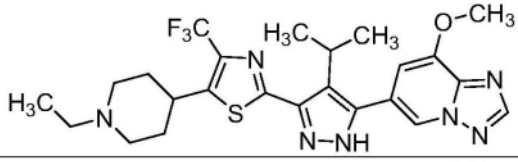
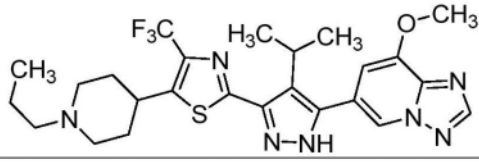
[1456]

815		440.2	1.26	C
816		426.3	1.33	C
817		519.3	2.0	C
818		454.3	1.19	D
819		466.3	1.25	D
820		507.3	1.31	D
821		479.2	1.83	C
822		465.2	1.43	C
823		507.2	1.55	C
824		519.2	2.04	C

[1457]

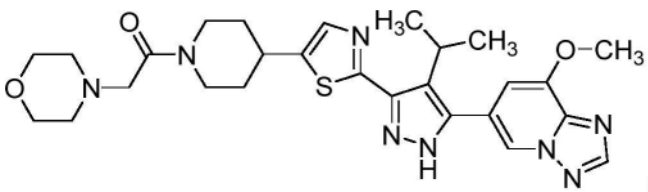
825		477.2	1.28	C
826		479.2	1.53	C
827		493.3	1.85	C
828		465.3	1.1	C
829		437.2	1.3	C
830		493.3	2.37	C
831		451.2	1.27	C
832		477.2	1.44	C
833		478.3	1.6	C
834		534.3	1.77	C

[1458]

835		492.3	1.73	C
836		520.3	1.58	C
837		548.3	2.123	B
838		546.3	2.116	E
839		534.3	1.974	E
840		590.3	2.36	E
841		506.2	1.916	E
842		520.2	1.955	E
843		534.3	2.183	E

[1459] 实施例844

[1460] 1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮

[1461] 

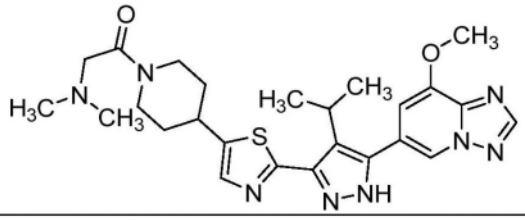
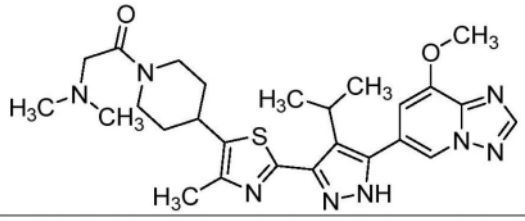
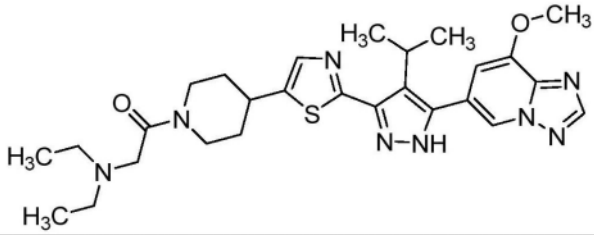
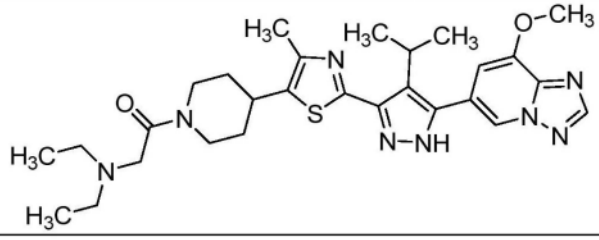
(844)

[1462] 在0℃,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(40.0mg,0.094mmol)、2-吗啉代乙酸(68.5mg,0.472mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中添加TEA(0.132mL,0.944mmol)和HATU(35.9mg,0.094mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈白色固体的1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(27mg)。LCMS保留时间:1.44min[E],MS(E^+)m/z:551.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.55(d,J=1.2Hz,1H),8.46(s,1H),7.71(s,1H),7.17(d,J=1.2Hz,1H),4.66(d,J=13.2Hz,1H),4.40-4.27(m,3H),4.17-4.10(m,3H),3.99(br.s.,4H),3.84(d,J=12.2Hz,1H),3.56-3.51(m,1H),3.42-3.35(m,2H),3.09-3.04(m,1H),2.96(d,J=12.5Hz,1H),2.19(br.s.,2H),1.82(dd,J=12.7,4.2Hz,2H),1.77-1.67(m,1H),1.40-1.27(m,7H)。

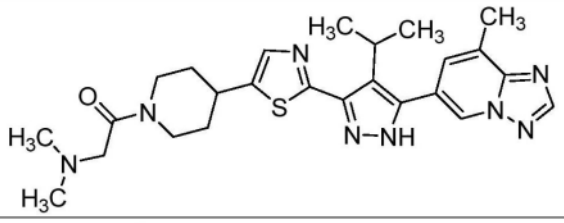
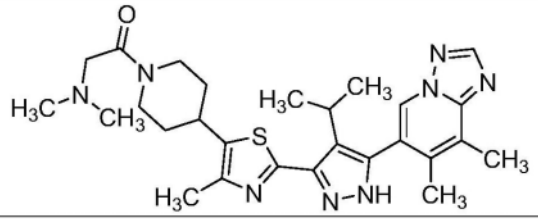
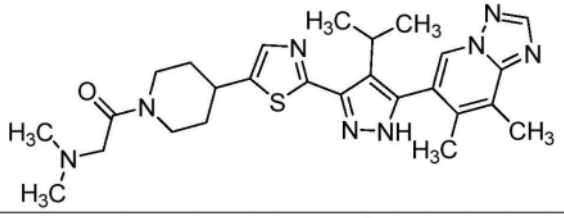
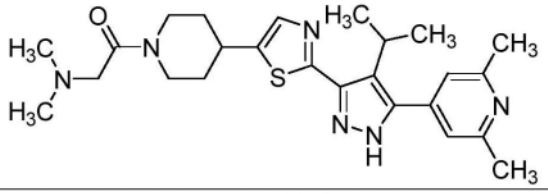
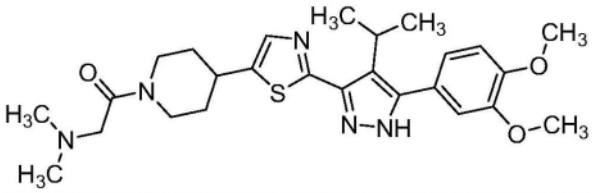
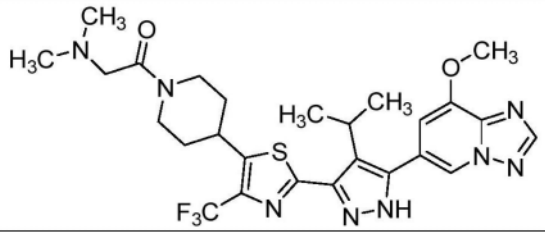
[1463] 根据用于制备实施例844的通用程序制备以下实施例。

[1464] 表85

[1465]

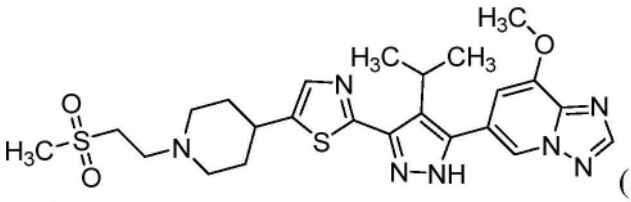
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
845		509.3	1.21	C
846		523.3	1.269	E
847		537.3	1.21	C
848		551.3	1.44	E

[1466]

849		493.3	1.31	C
850		521.3	1.46	C
851		507.3	1.21	C
852		467.3	1.29	C
853		498.3	1.44	C
854		577.3	1.847	E

[1467] 实施例855

[1468] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑

[1469] 

(855)

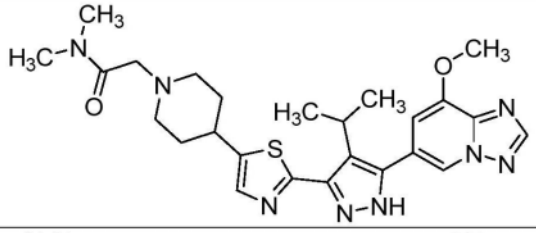
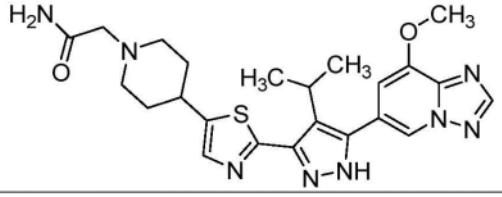
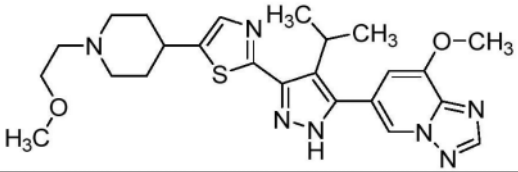
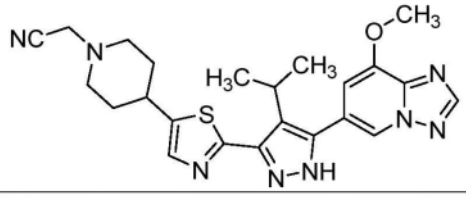
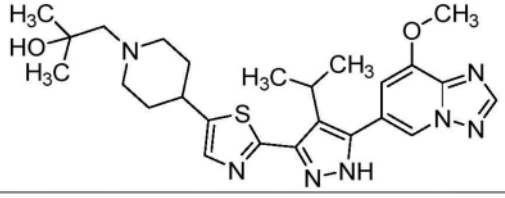
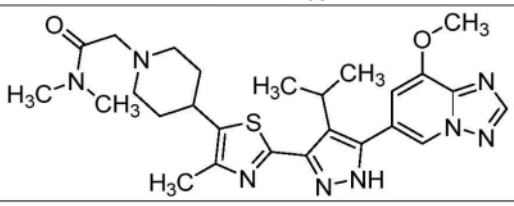
[1470] 在0℃,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(30.0mg,0.071mmol)和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(30.3mg,0.212mmol)在DMF(1.0mL)和THF(2.0mL)溶剂混合物中的溶液中添加TEA(0.099mL,0.708mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物质经由制备型LC/MS使用方法AA纯化,

将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)噻唑(15.7mg)。LCMS保留时间:1.47min[E],MS(E^+)m/z:530.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.62-8.51(m,1H),8.49-8.40(m,1H),7.65(d,J=6.6Hz,1H),7.18(br.s.,1H),4.19-4.09(m,3H),3.62-3.44(m,2H),3.40-3.35(m,1H),3.18-3.07(m,4H),3.07-2.96(m,1H),2.93(t,J=6.8Hz,2H),2.31(td,J=11.8,2.3Hz,2H),2.13(d,J=13.0Hz,2H),2.00(s,1H),1.84(qd,J=12.3,3.5Hz,2H),1.38-1.27(m,5H),1.23(d,J=7.1Hz,1H)。

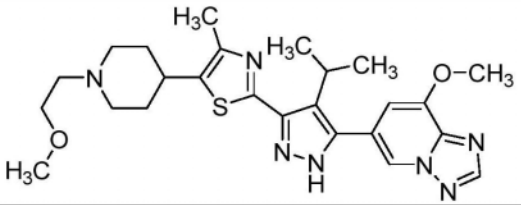
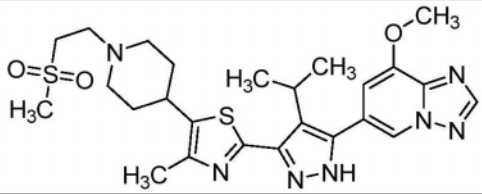
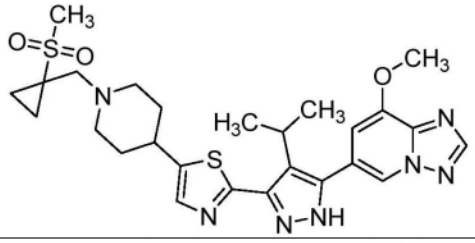
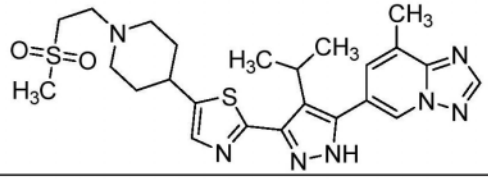
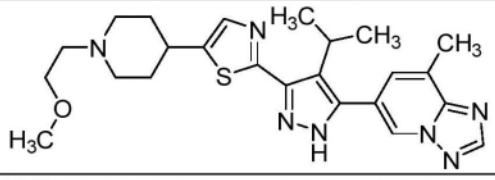
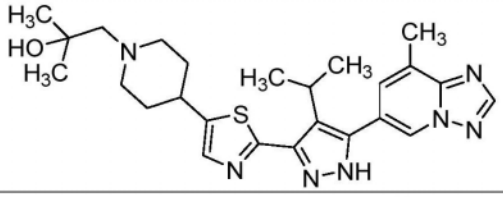
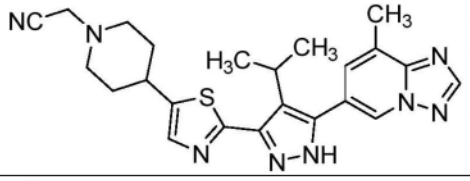
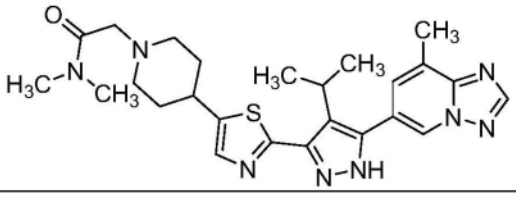
[1471] 根据用于制备实施例855的通用程序制备以下实施例。

[1472] 表86

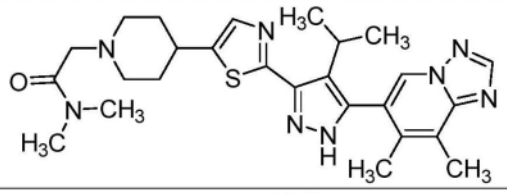
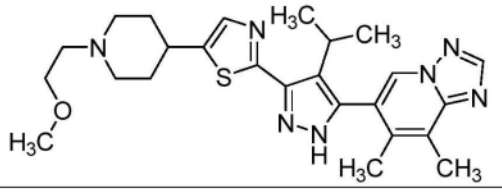
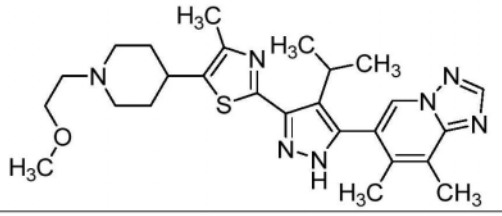
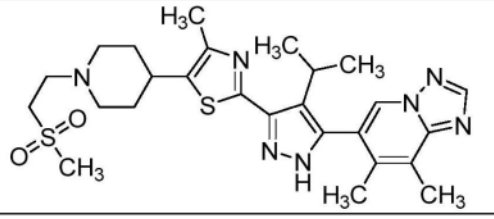
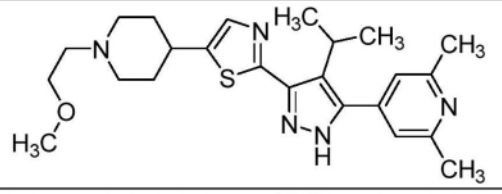
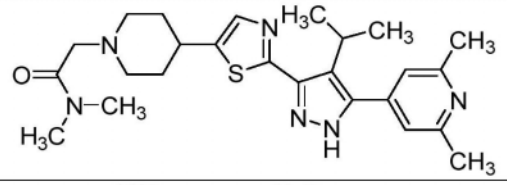
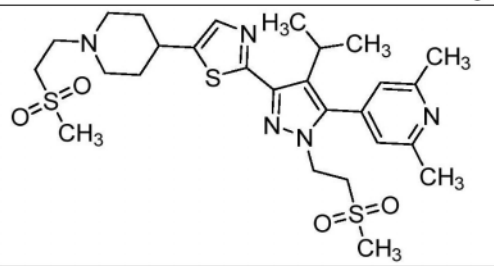
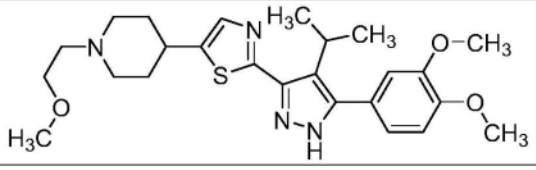
[1473]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
856		509.3	1.39	C
857		481.3	1.35	C
858		482.3	1.32	C
859		463.3	1.59	C
860		496.3	1.43	C
861		523.3	1.429	E

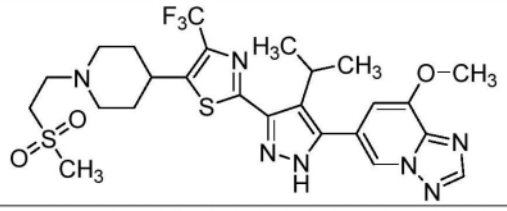
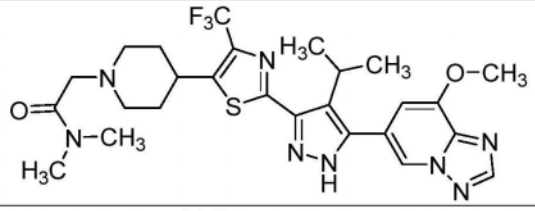
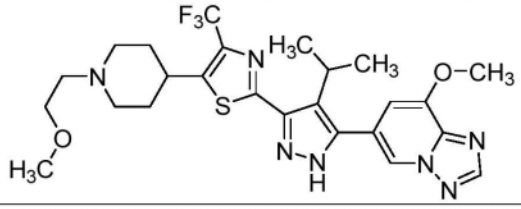
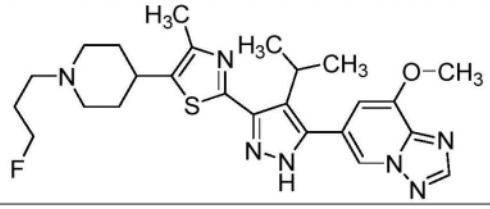
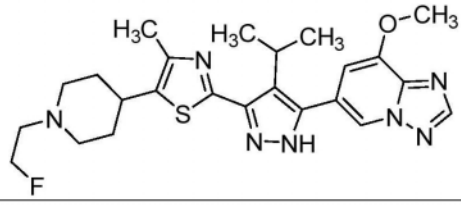
[1474]

862		496.3	1.531	E
863		1.786	544.3	E
864		556.3	1.77	C
865		514.3	1.52	C
866		466.3	1.44	C
867		480.3	1.53	C
868		447.3	1.64	C
869		493.3	1.12	D

[1475]

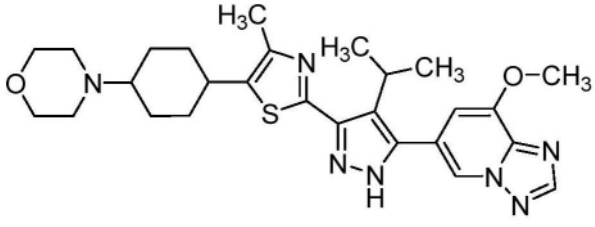
870		507.3	1.38	C
871		480.3	1.35	C
872		494.3	1.62	C
873		542.3	1.69	C
874		440.3	1.44	C
875		467.3	1.46	C
876		594.3	1.56	C
877		471.3	1.59	C

[1476]

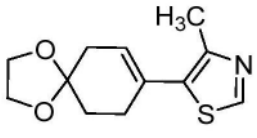
878		598.3	2.083	F
879		577.3	2.047	F
880		550.3	2.145	E
881		498.2	1.691	E
882		484.2	1.779	E

[1477] 实施例883

[1478] 4-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)吗啉

[1479] 
(883)

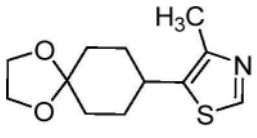
[1480] 中间体883A:4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑

[1481] 
(883A)

[1482] 将4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑(5.1g,21.49mmol,77%产率)根据中间体307A中所述的通用方法、使用5-溴-4-甲基噻唑(5.0g,28.1mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(8.97g,33.7mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈浅棕色固体的标题化合物。LCMS保留时间:

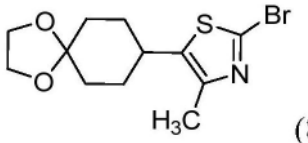
1.85min[B],MS(E+)m/z:238.2[M+H]。

[1483] 中间体883B:4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑

[1484] 
(883B)

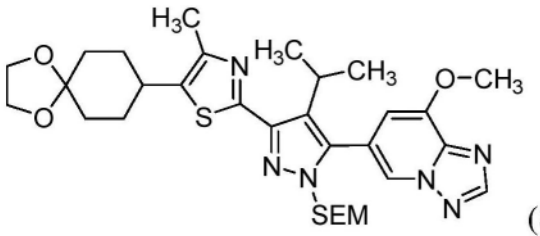
[1485] 将4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(5.0g,20.89mmol,90%产率)根据中间体307C中所述的通用方法、使用4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑(5.5g,23.18mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.88min[B],MS(E+)m/z:240.2[M+H]。

[1486] 中间体883C:2-溴-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑

[1487] 
(883C)

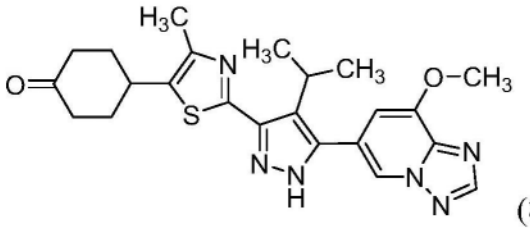
[1488] 在-78℃,向4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(4.5g,18.80mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.807g,28.2mmol)。将反应混合物搅拌40min并添加CCl_4(9.35g,28.2mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌1h。将反应用冷水缓慢淬灭。将反应混合物在室温搅拌10min,用过量乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用25%-30%乙酸乙酯和石油醚洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色半固体的2-溴-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(3.0g,9.43mmol,50.1%产率)。LCMS保留时间:2.84min[B],MS(E+)m/z:318.0[M+]。

[1489] 中间体883D:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑

[1490] 
(833D)

[1491] 将2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(790mg,1.264mmol,33%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.29g,6.41mmol)和2-溴-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(1.2g,3.77mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈浅棕色半固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.64min[A],MS(E+)m/z:625.5[M+H]。

[1492] 中间体883E:4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己-1-酮

[1493] 

(883E)

[1494] 将4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己-1-酮(480mg,1.065mmol,89%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(750mg,1.200mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.40min[A],MS(E^+)m/z:451.0[M+H]。

[1495] 实施例883:4-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)吗啉

[1496] 将4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己-1-酮(60.0mg,0.133mmol)、吗啉(58.0mg,0.666mmol)和乙酸(0.762μL,0.013mmol)在DMF(1.0mL)和THF(1.5mL)中的溶液在室温搅拌8h。接下来,在0℃添加氰基硼氢化钠(16.74mg,0.266mmol)并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物通过制备型LC/MS使用方法AA纯化,以分离两种异构体,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到:

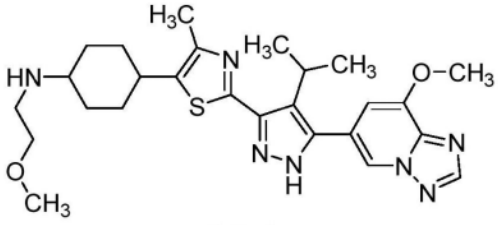
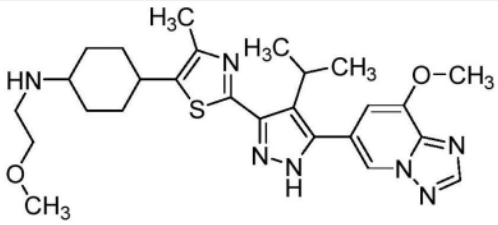
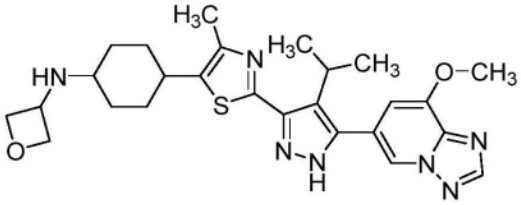
[1497] 实施例883A:异构体1(9.3mg),呈淡白色固体。LCMS保留时间:1.80min[E],MS(E^+)m/z:522.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(br s,1H),8.45(br s,1H),7.18(br s,1H),4.13(s,3H),3.77(br s,4H),3.59-3.38(m,1H),2.97(br s,1H),2.84-2.59(m,4H),2.55-2.35(m,4H),2.15(br s,4H),1.65-1.42(m,4H),1.34(br d,J=7.1Hz,7H);以及

[1498] 实施例883B:异构体2(8.0mg),呈淡白色固体。LCMS保留时间:2.13min[E],MS(E^+)m/z:522.3(M+H);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55(br s,1H),8.45(br s,1H),7.30-7.05(m,1H),4.14(s,3H),3.86-3.66(m,5H),3.62-3.37(m,1H),3.21(br s,1H),2.68(s,1H),2.58(br s,4H),2.45(br s,3H),2.36-2.25(m,1H),2.07(br d,J=8.1Hz,2H),1.97-1.85(m,2H),1.84-1.61(m,4H),1.34(br d,J=6.8Hz,7H),0.97-0.78(m,1H)。

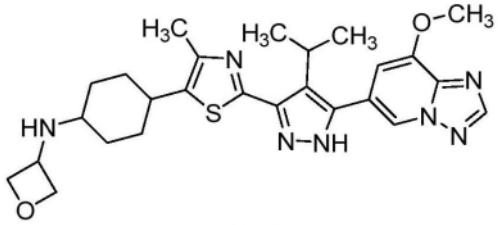
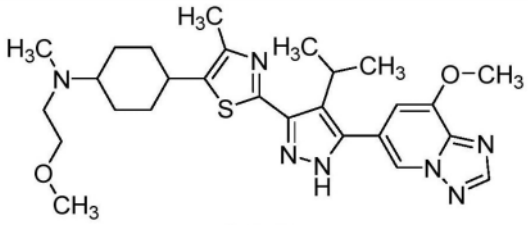
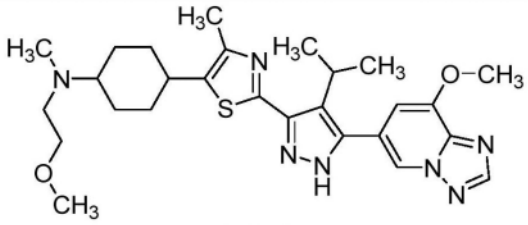
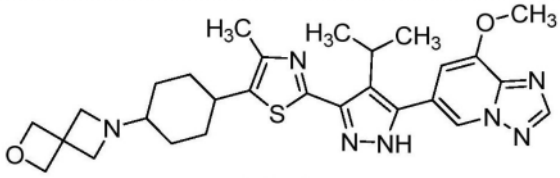
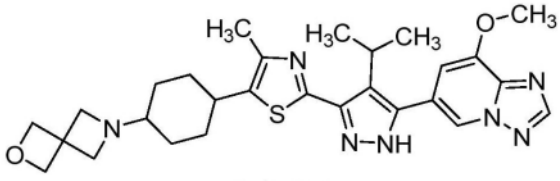
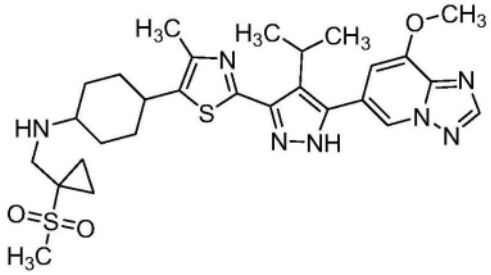
[1499] 根据用于制备实施例883的通用程序制备以下实施例。

[1500] 表87

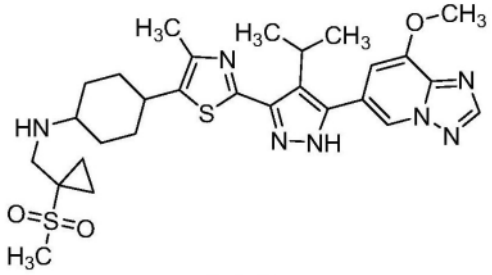
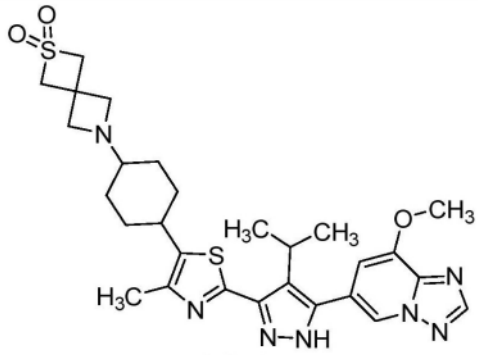
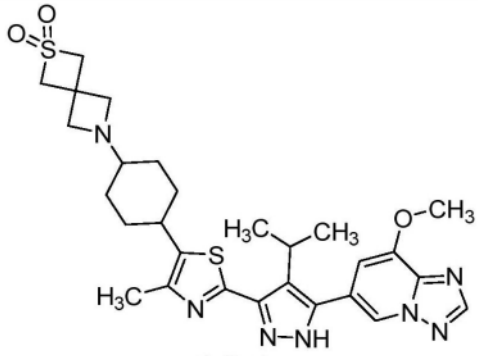
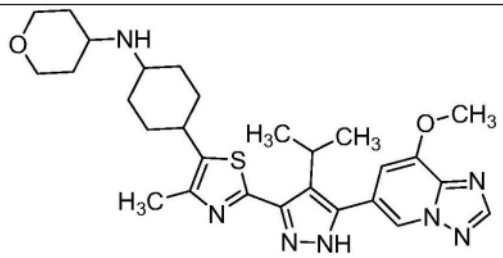
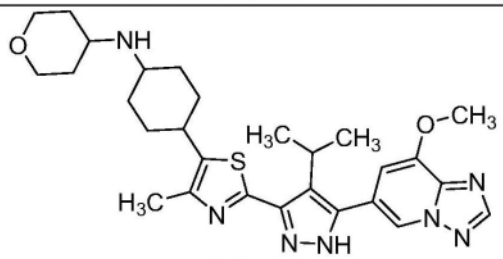
[1501]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
884	 异构体1	510.3	1.24	C
885	 异构体2	510.3	1.65	C
886	 异构体1	508.3	1.86	C

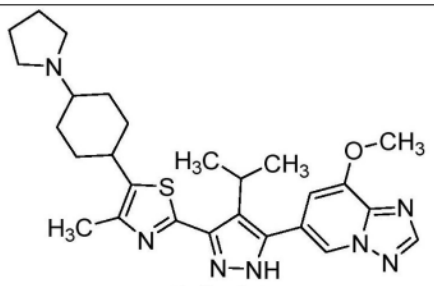
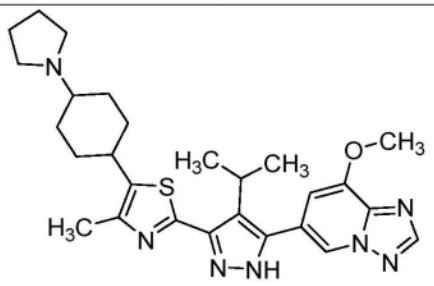
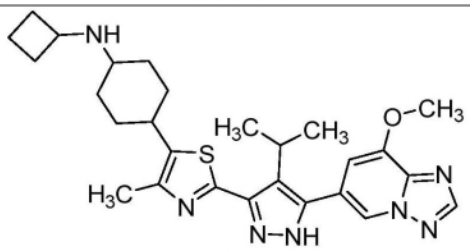
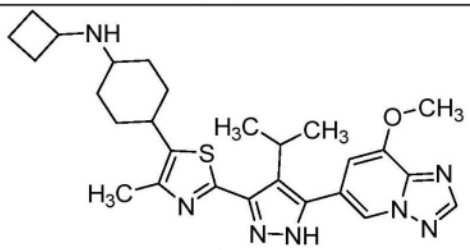
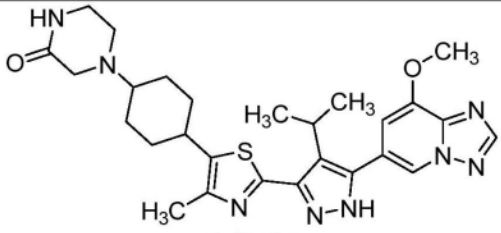
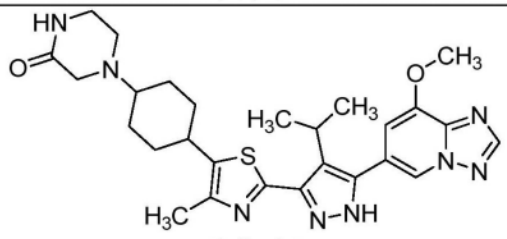
[1502]

887	 异构体2	508.2	1.55	C
888	 异构体1	524.3	1.57	C
889	 异构体2	524.3	1.67	C
890	 异构体1	534.3	1.55	C
891	 异构体2	534.3	1.8	C
892	 异构体1	584.3	1.74	C

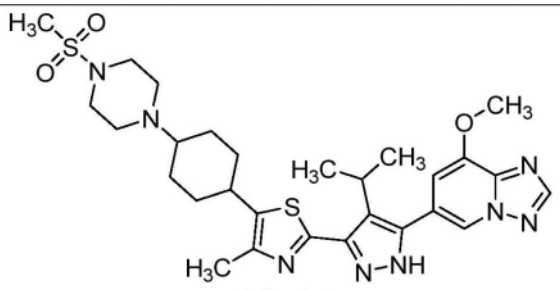
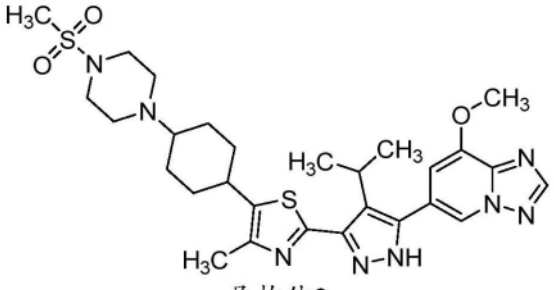
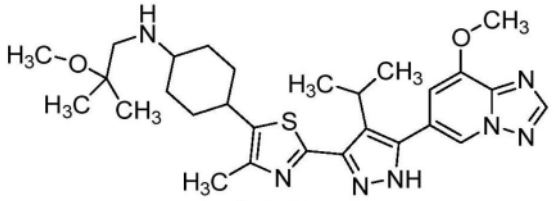
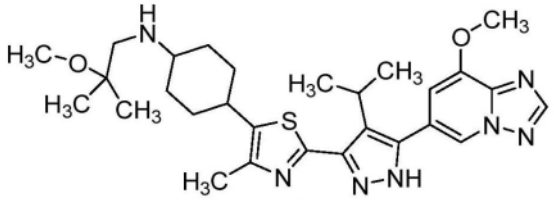
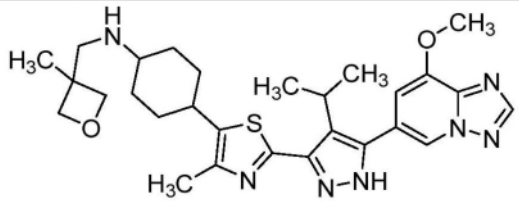
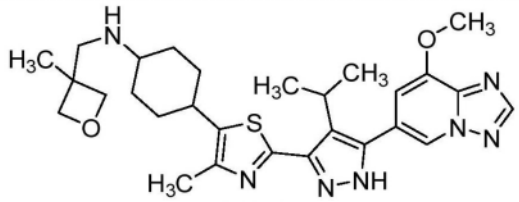
[1503]

893	 异构体2	584.3	2.08	C
894	 异构体1	582.3	1.6	C
895	 异构体2	582.3	1.93	C
896	 异构体1	536.3	1.36	C
897	 异构体2	536.3	1.66	C

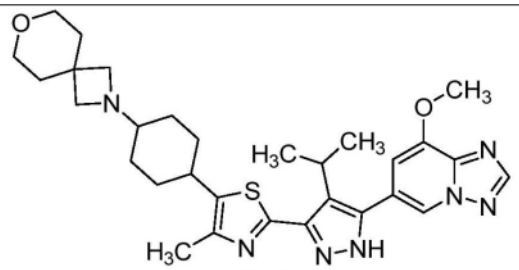
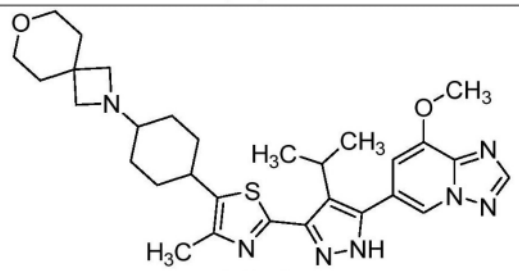
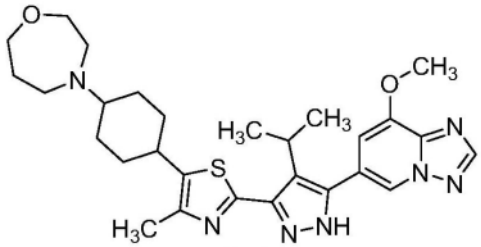
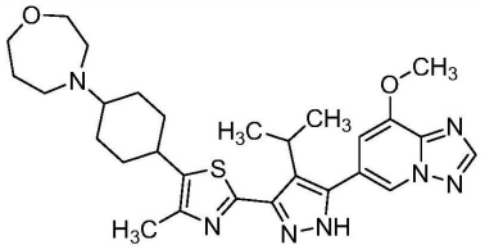
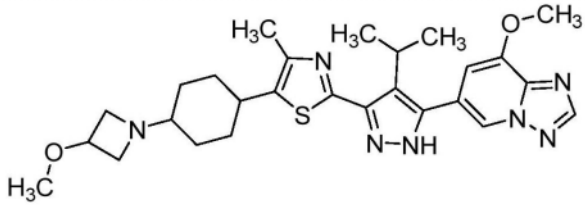
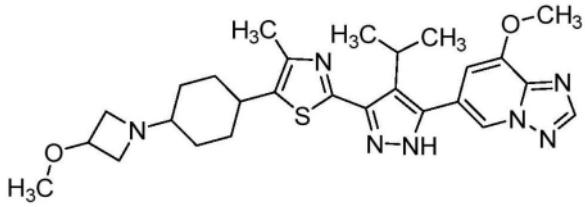
[1504]

898	 异构体1	506.2	1.59	C
899	 异构体2	506.2	1.74	C
891B	 异构体1	506.3	1.66	C
892B	 异构体2	506.2	1.7	C
893B	 异构体1	535.2	1.75	C
894B	 异构体2	535.2	1.97	C

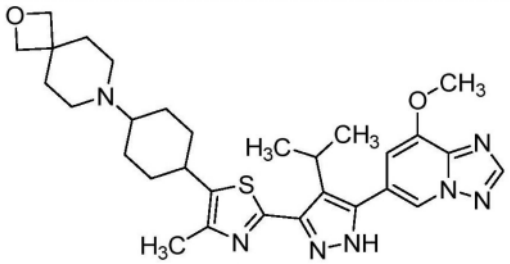
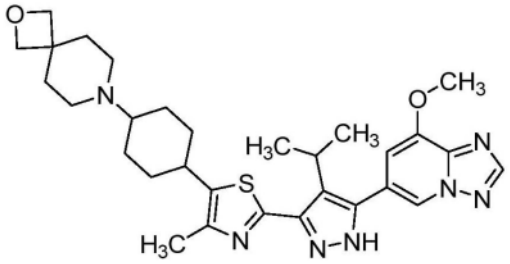
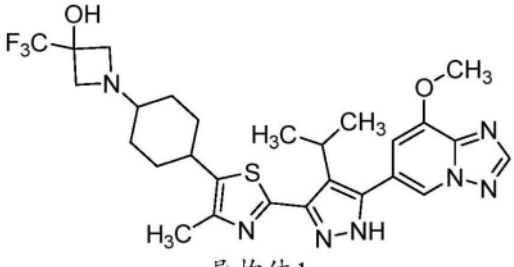
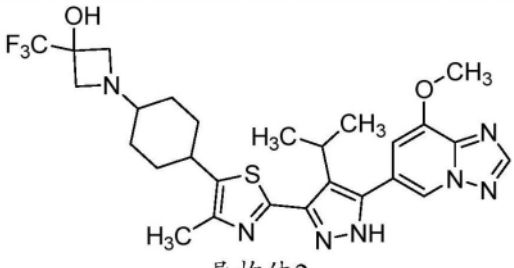
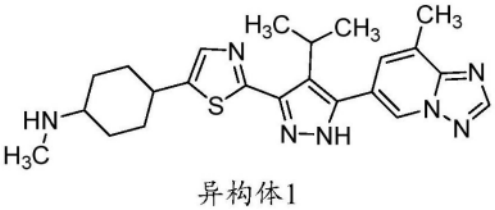
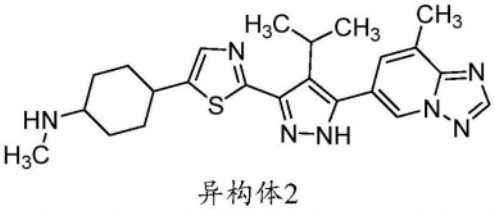
[1505]

895B	 异构体1	599.2	2.01	C
896B	 异构体2	599.3	2.3	C
897B	 异构体1	538.3	1.52	C
898B	 异构体2	538.3	1.79	C
899B	 异构体1	536.3	1.71	C
900	 异构体2	536.2	2.07	C

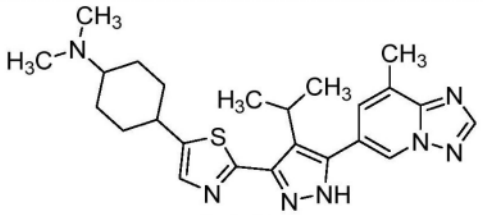
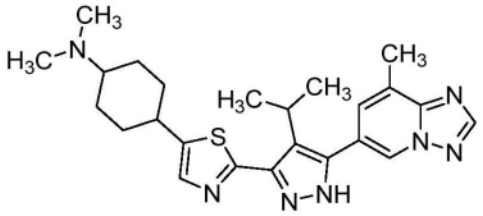
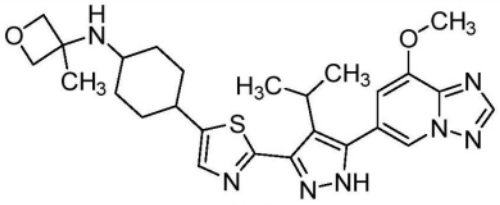
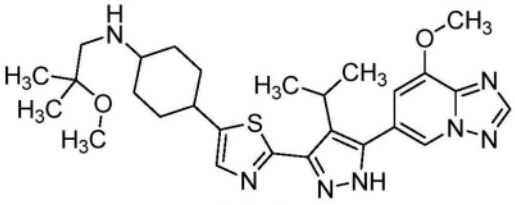
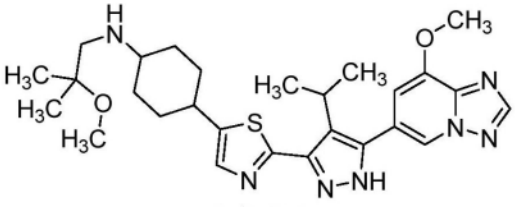
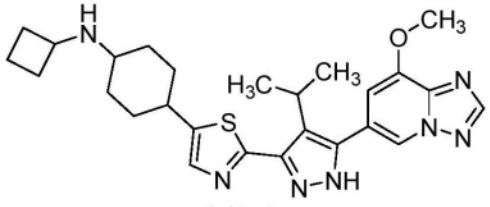
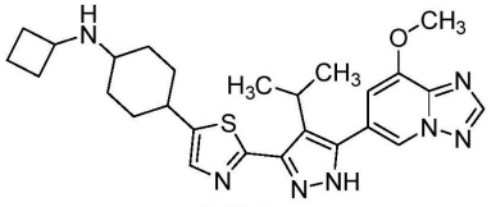
[1506]

901	 异构体1	562.2	1.66	C
902	 异构体2	562.3	1.93	C
903	 异构体1	536.2	1.76	C
904	 异构体2	536.2	1.94	C
905	 异构体1	522.2	1.74	C
906	 异构体2	522.2	2.08	C

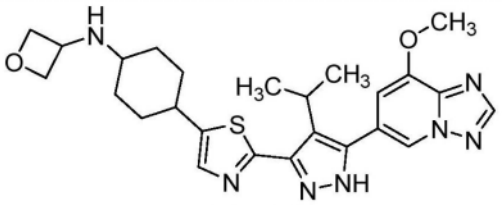
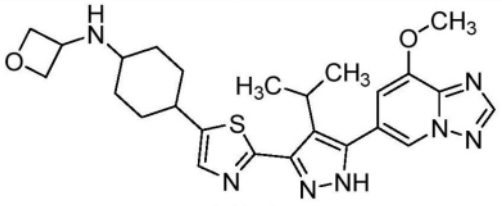
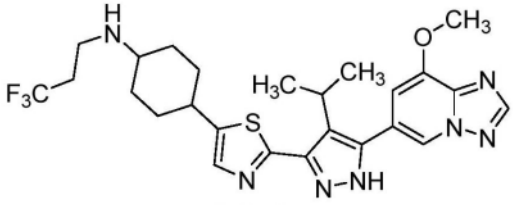
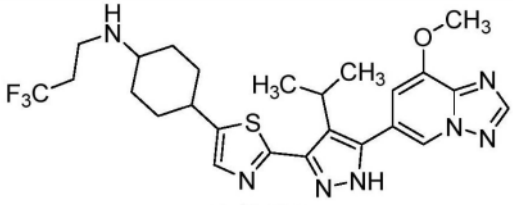
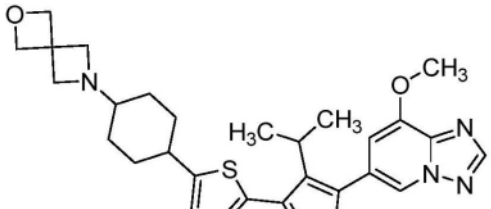
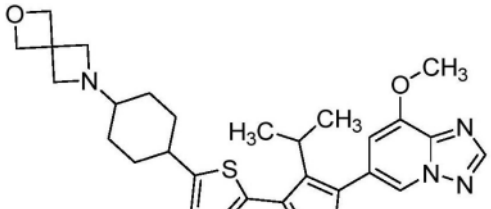
[1507]

907	 异构体1	562.3	1.34	C
908	 异构体2	562.2	1.88	C
909	 异构体1	576.2	2.08	C
910	 异构体2	576.2	2.42	C
911	 异构体1	436.3	1.27	C
912	 异构体2	436.3	1.32	C

[1508]

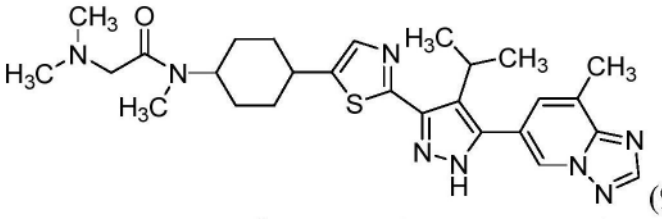
913	 异构体1	450.3	1.32	C
914	 异构体2	450.3	1.25	C
915	 异构体1	508.3	1.2	C
916	 异构体1	524.3	1.44	C
917	 异构体2	524.3	1.55	C
918	 异构体1	492.3	1.44	C
919	 异构体2	492.3	1.33	C

[1509]

920	 异构体1	494.1	1.46	C
921	 异构体2	494.3	1.54	C
922	 异构体1	534.3	1.75	C
923	 异构体2	534.3	1.94	C
924	 异构体1	520.3	1.15	C
925	 异构体2	520.3	1.48	C

[1510] 实施例926

[1511] 2-(二甲基氨基)-N-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)-N-甲基乙酰胺

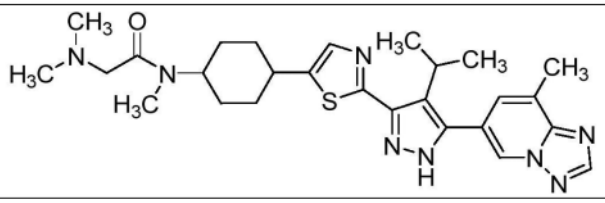
[1512] 
(926)

[1513] 将2-(二甲基氨基)-N-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)环己基)-N-甲基乙酰胺(3.6mg)根据实施例469中所述的通用方法、使用4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.046mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.49min[E],MS(E^+)m/z:521.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.80(br.s.,1H),8.50(s,1H),7.75(br.s.,1H),7.61(br.s.,1H),4.49(t,J=11.7Hz,1H),3.94(br.s.,1H),3.62-3.44(m,2H),3.40(br.s.,1H),2.88(s,2H),2.78(s,1H),2.72(s,3H),2.41(s,5H),2.27(br.s.,2H),2.17-2.00(m,2H),2.00-1.90(m,1H),1.85(d,J=11.2Hz,1H),1.70(d,J=13.7Hz,1H),1.59(d,J=9.8Hz,1H),1.38-1.15(m,6H)。

[1514] 根据用于制备实施例926的通用程序制备以下实施例。

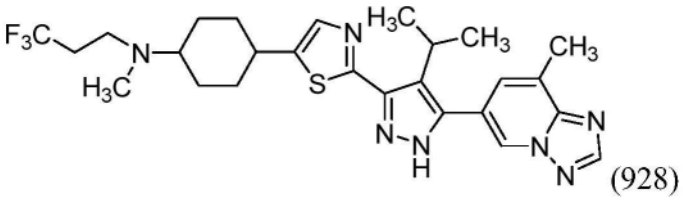
[1515] 表88

[1516]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
927		521.3	1.5	C

[1517] 实施例928

[1518] 4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基-N-(3,3,3-三氟丙基)环己-1-胺

[1519] 
(928)

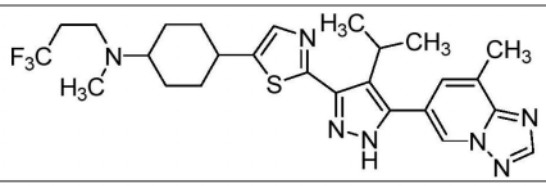
[1520] 将4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基-N-(3,3,3-三氟丙基)环己-1-胺(2.5mg)根据实施例307中所述的通用方法、使用4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.046mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:2.15min[E],MS(E^+)m/z:532.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.79(br.s.,1H),8.49(s,1H),7.60(s,1H),7.63(s,1H),3.60-3.43(m,1H),3.08(qd,J=10.6,6.4Hz,1H),2.96(br.s.,1H),2.88(br.s.,2H),2.76-2.55(m,4H),2.55-2.30(m,5H),2.25(d,J=12.2Hz,2H),2.04(d,J=11.7Hz,2H),1.72-1.47(m,4H),

1.31(d,J＝7.1Hz,6H)。

[1521] 根据用于制备实施例928的通用程序制备以下实施例。

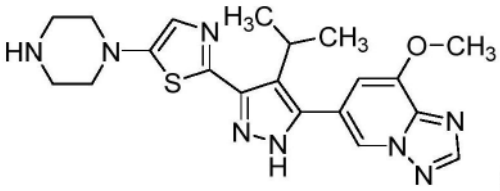
[1522] 表89

[1523]

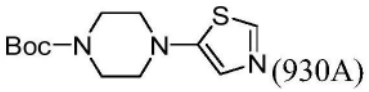
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
929		532.3	2.23	C

[1525] 实施例930

[1526] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑

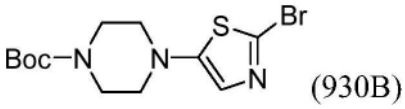
[1527]  (930)

[1528] 中间体930A:叔丁基4-(噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1529]  (930A)

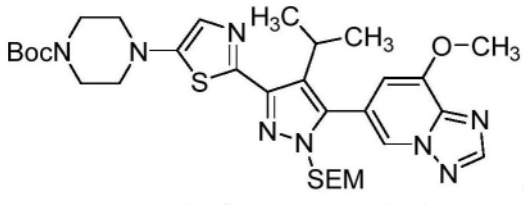
[1530] 在室温,向5-溴噻唑(2.0g,12.19mmol)在0℃的乙腈(15.0mL)中的溶液中添加叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(2.95g,15.85mmol)和K_2CO_3(5.06g,36.6mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的35%-45%乙酸乙酯洗脱,收集级分并浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基4-(噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯(2.2g,8.17mmol,67.0%产率)。LCMS保留时间:2.25min[B],MS(E^+)m/z:270.2[M+H]。

[1531] 中间体930B:叔丁基4-(2-溴噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1532]  (930B)

[1533] 将叔丁基4-(2-溴噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.8g,5.17mmol,56%产率)根据中间体883C中所述的通用方法、使用叔丁基4-(噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯(2.5g,9.28mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.35min[B],MS(E^+)m/z:348.0[M+]。

[1534] 中间体930C:叔丁基4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1535] 

(930C)

[1536] 将叔丁基4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯(320mg,0.489mmol,42%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.003g,1.953mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.47min[A],MS(E^+)m/z:655.5[M+H]。

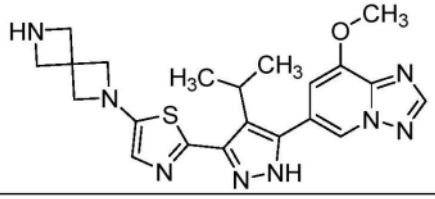
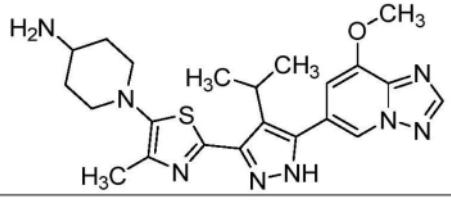
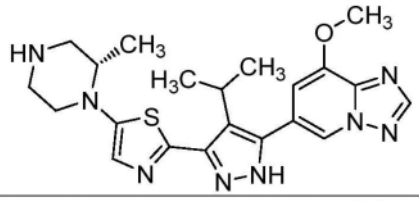
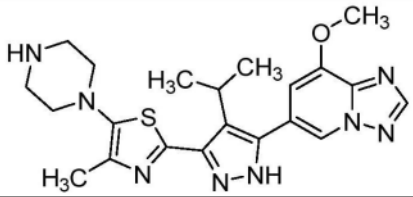
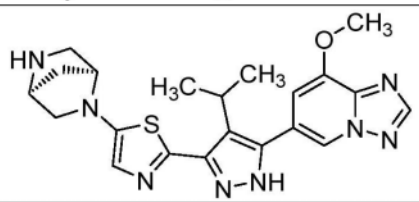
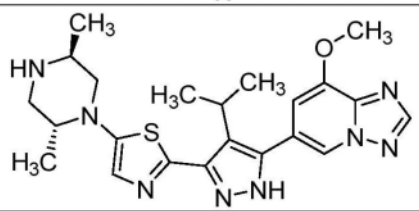
[1537] 实施例930:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑

[1538] 将2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑(200mg,0.471mmol,96%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用叔丁基4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.320g,0.489mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:0.83min[A],MS(E^+)m/z:425.1[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.45(s,1H),7.25(s,1H),7.16(s,1H),4.13(s,3H),3.58-3.41(m,8H),3.06(q,J=7.4Hz,4H),1.42(s,1H),1.39-1.21(m,6H)。

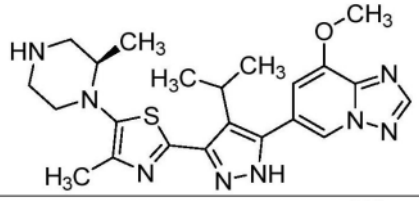
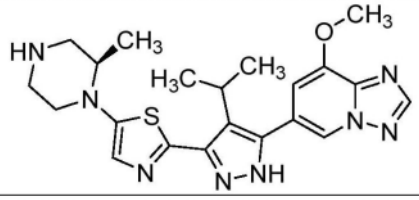
[1539] 根据用于制备实施例930的通用程序制备以下实施例。

[1540] 表90

[1541]

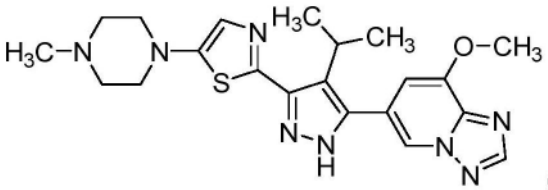
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
931		437.3	1.19	C
932		453.2	1.17	E
933		439.3	1.34	C
934		439.2	1.365	E
935		437.2	1.11	C
936		453.2	1.26	C

[1542]

937		453.3	1.34	AA
938		439.1	1.2	AA

[1543] 实施例939

[1544] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑

[1545] 

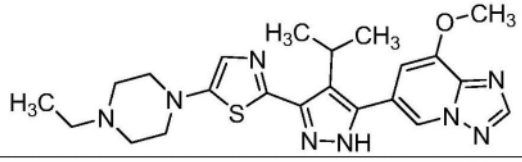
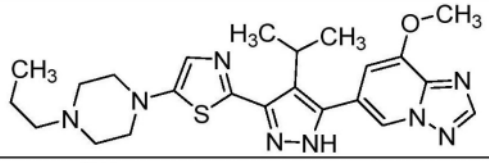
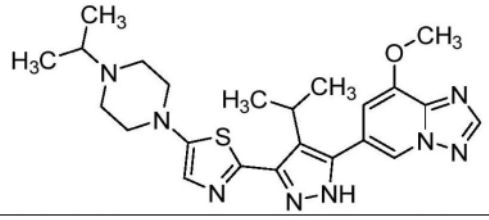
(939)

[1546] 将2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑(6mg)根据实施例307中所述的通用方法、使用2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑(20.0mg,0.047mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.406min[E],MS(E^+)m/z:439.1[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.52(br s,1H),8.43(s,1H),7.98(s,1H),7.25-7.02(m,2H),4.57(s,1H),4.11(s,3H),3.28-3.24(m,4H),2.99(s,2H),2.86(d,J=0.7Hz,2H),2.76-2.61(m,4H),2.40(s,3H),1.39-1.16(m,8H)。

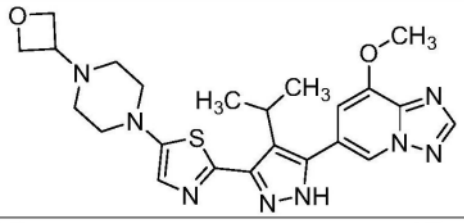
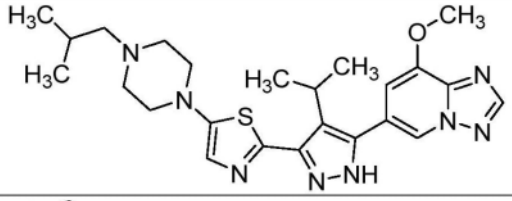
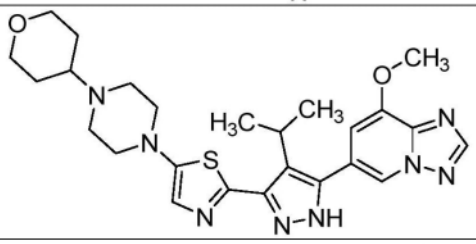
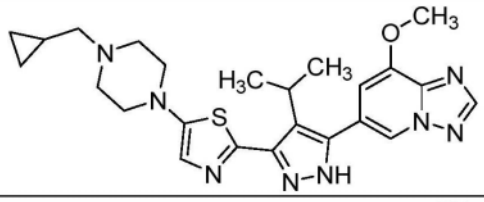
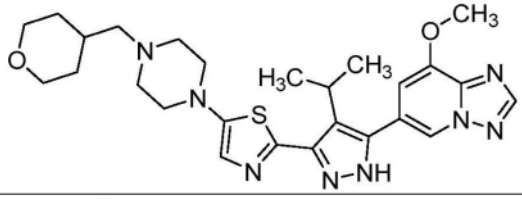
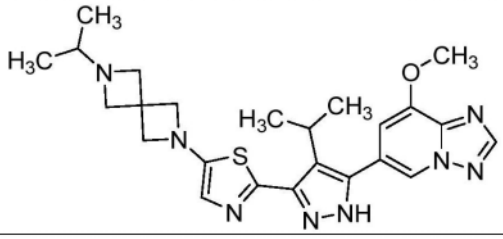
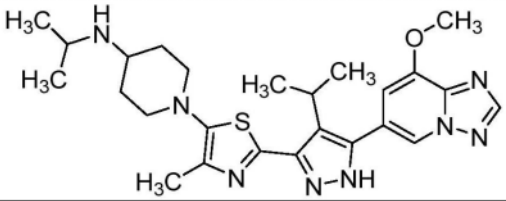
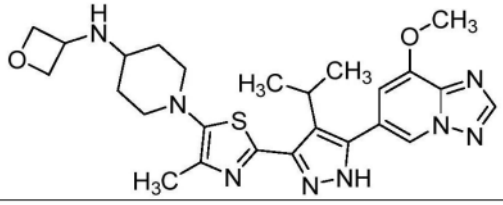
[1547] 根据用于制备实施例939的通用程序制备以下实施例。

[1548] 表91

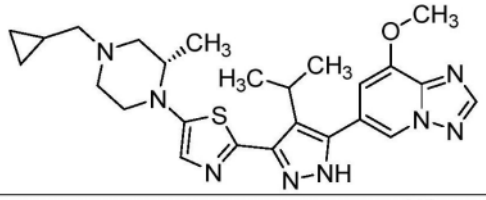
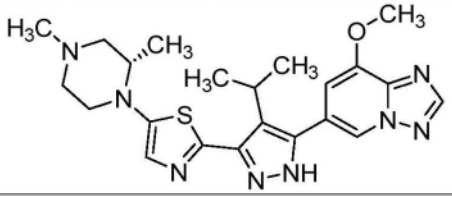
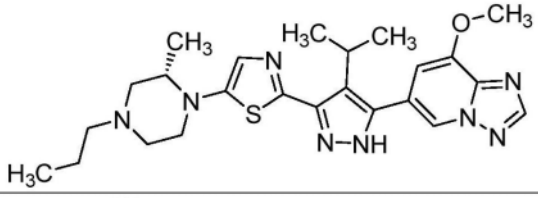
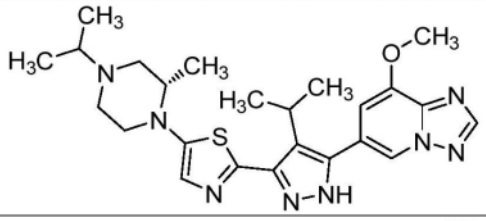
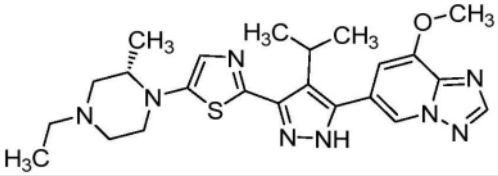
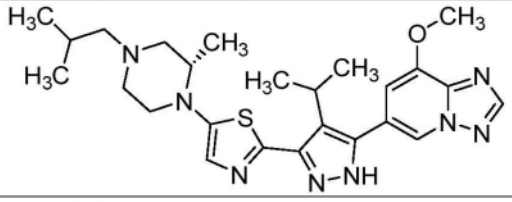
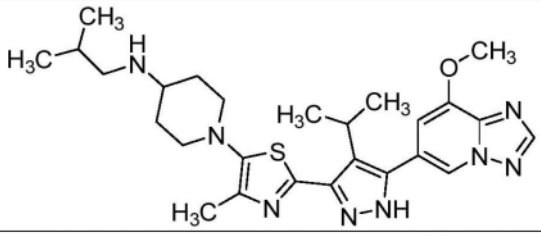
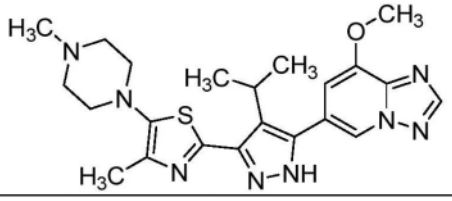
[1549]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
940		453.3	1.67	C
941		467.3	1.65	C
942		467.3	1.53	C

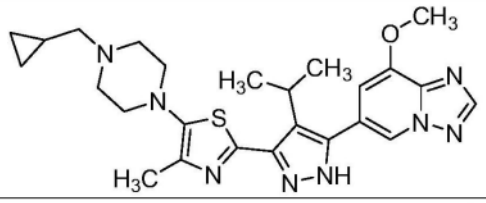
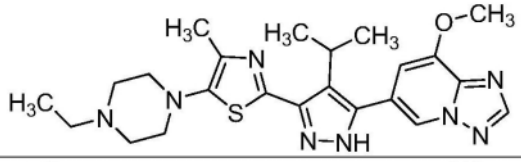
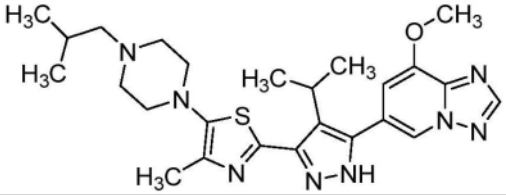
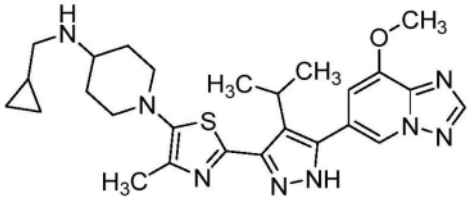
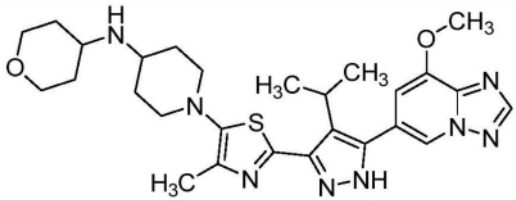
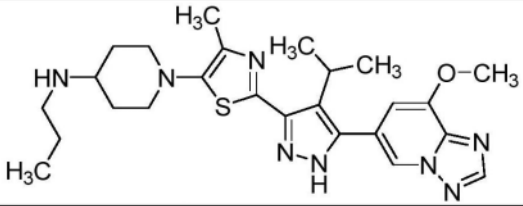
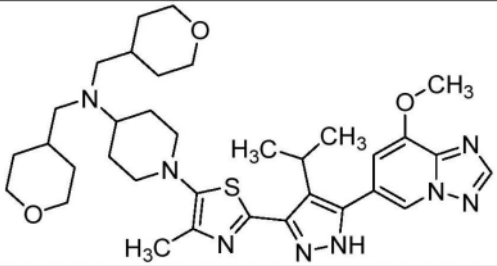
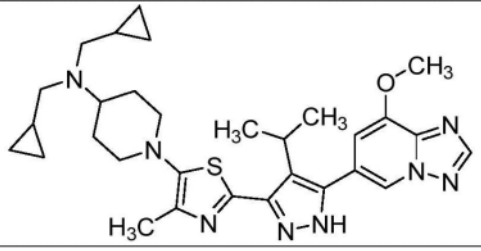
[1550]

943		481.3	1.29	D
944		481.3	2.13	C
945		509.3	1.41	C
946		479.2	1.73	C
947		523.3	1.74	C
948		479.3	1.47	C
949		495.2	1.45	F
950		509.2	1.64	E

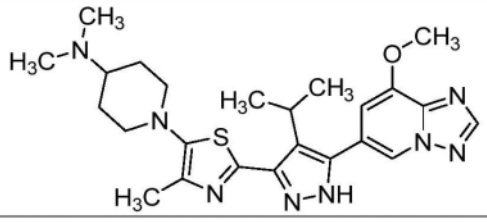
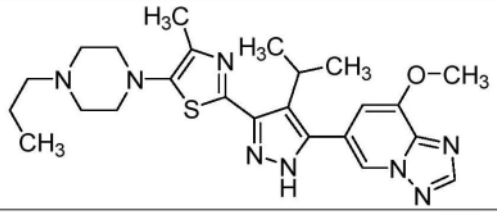
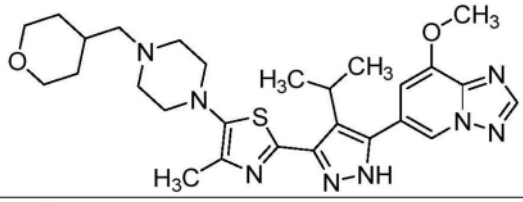
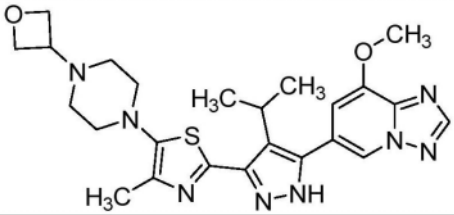
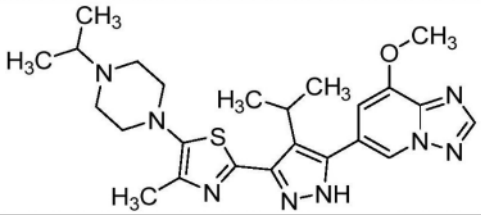
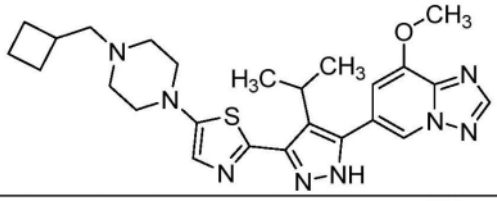
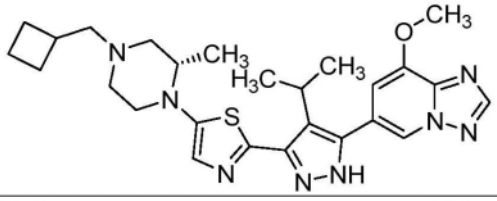
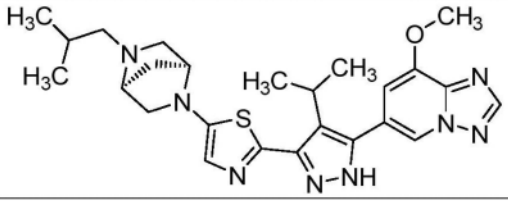
[1551]

951		493.3	2.09	C
952		453.2	1.73	C
953		481.3	2.15	C
954		481.3	2	C
955		467.3	1.85	C
956		495.3	2.57	C
957		509.3	1.53	C
958		453.2	1.755	E

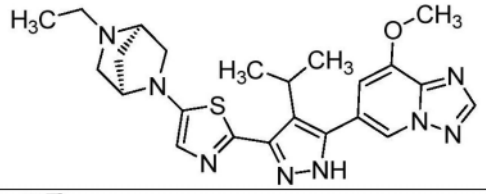
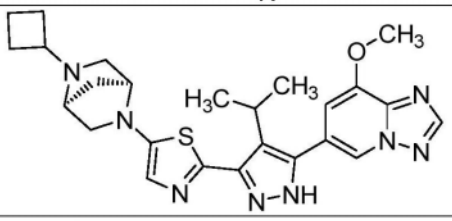
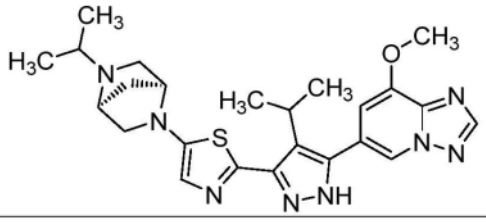
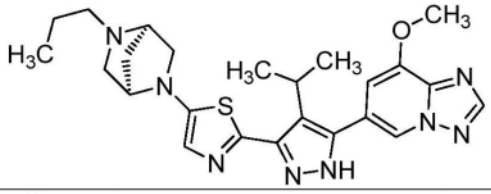
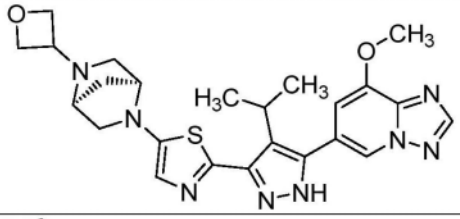
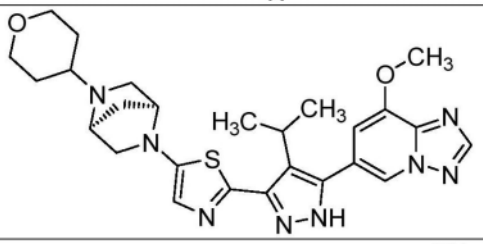
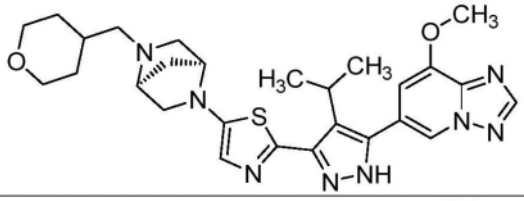
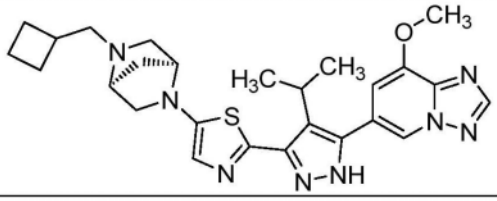
[1552]

959		493.3	1.673	E
960		466.3	1.499	E
961		495.51	1.14	F
962		507.3	1.42	C
963		537.3	1.22	C
964		495.3	1.4	C
965		649.4	1.38	C
966		561.3	1.52	C

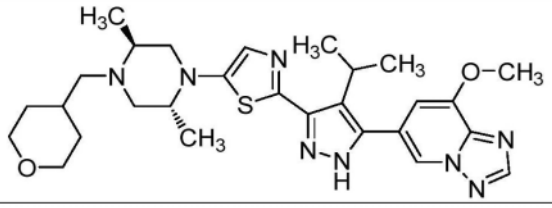
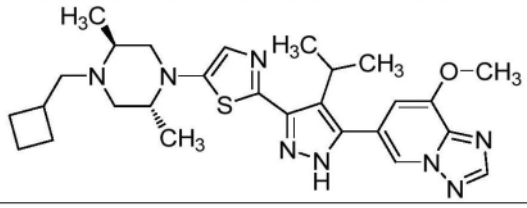
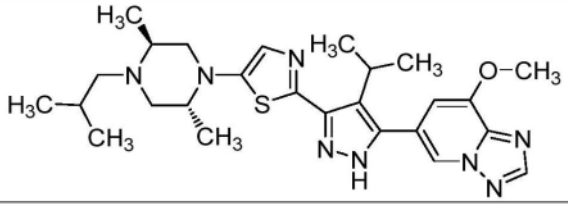
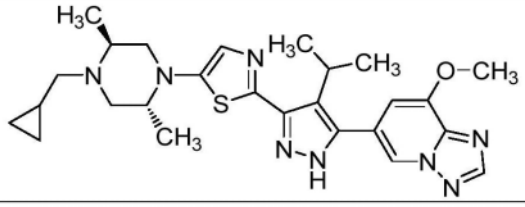
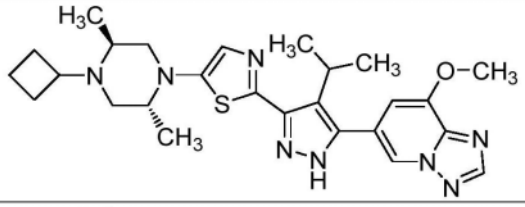
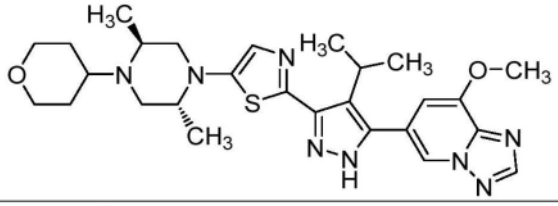
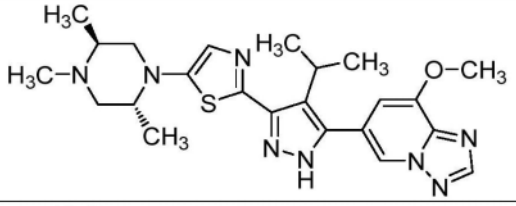
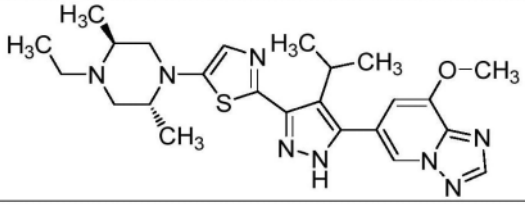
[1553]

967		481.3	1.33	C
968		481.3	1.959	E
969		537.3	1.981	E
970		495.3	1.605	E
971		481.3	1.767	E
972		493.3	2.35	C
973		507.3	2.47	C
974		493.2	1.78	C

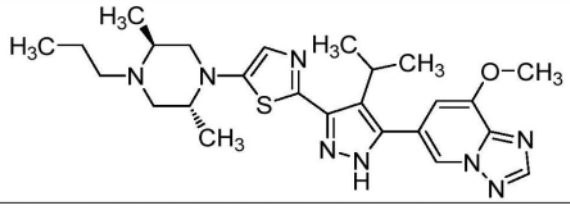
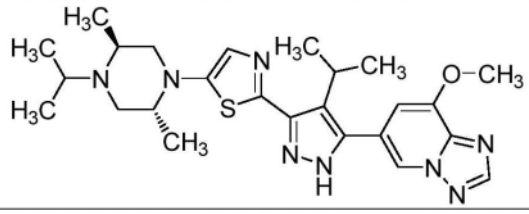
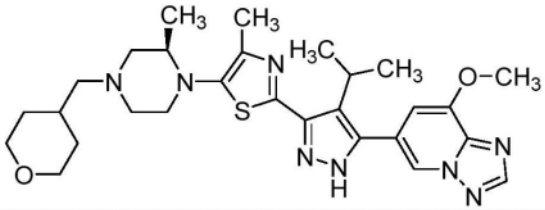
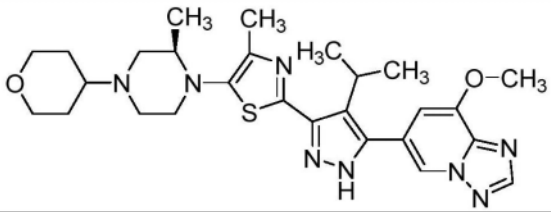
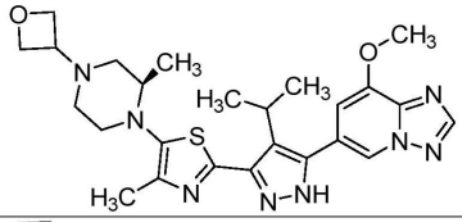
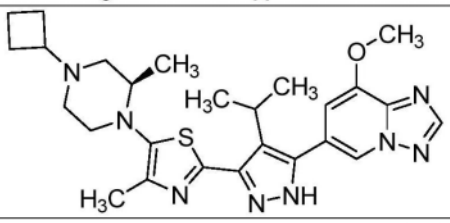
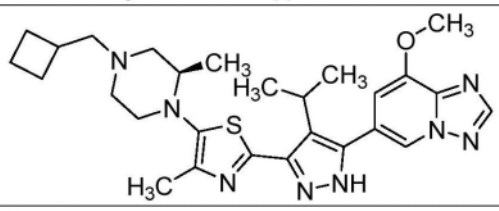
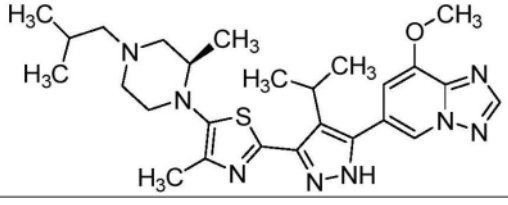
[1554]

975		465.2	1.28	C
976		491.3	1.53	C
977		479.2	1.38	C
978		479.2	1.45	C
979		493.2	1.37	C
980		521.2	1.41	C
981		535.3	1.54	C
982		505.2	1.7	C

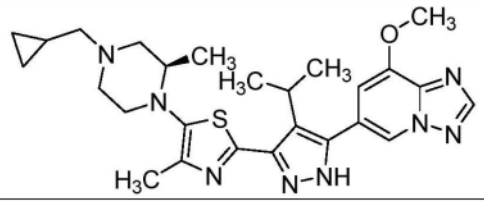
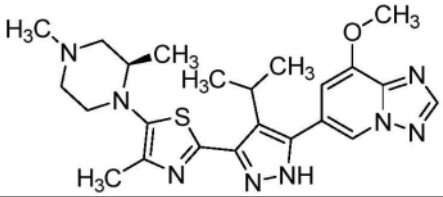
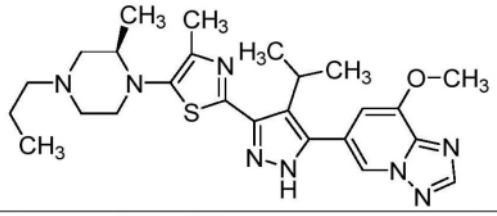
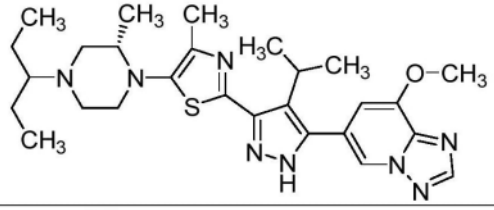
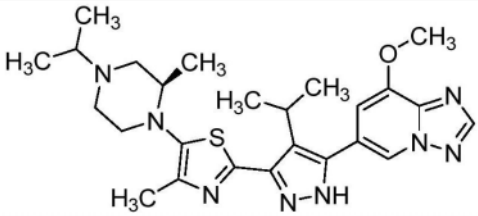
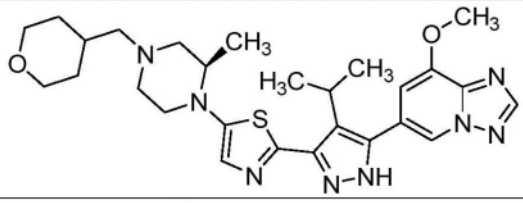
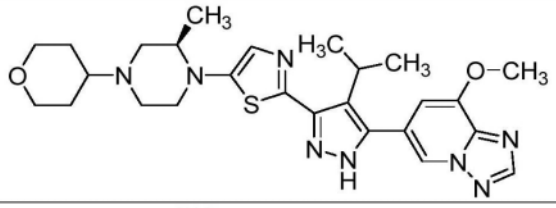
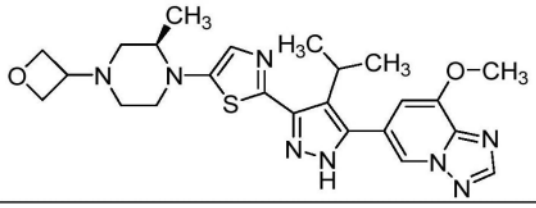
[1555]

983		551.3	2.02	C
984		521.3	2.28	C
985		509.3	2.46	C
986		507.3	2.08	C
987		507.2	2.08	C
988		537.2	1.73	C
989		467.2	1.61	C
990		481.3	1.71	C

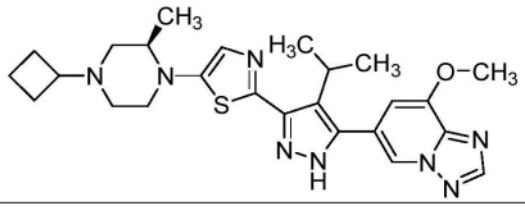
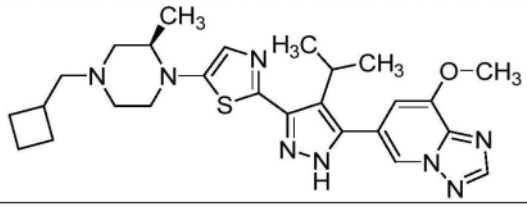
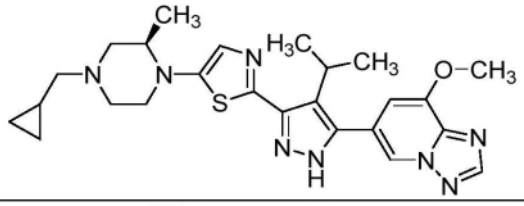
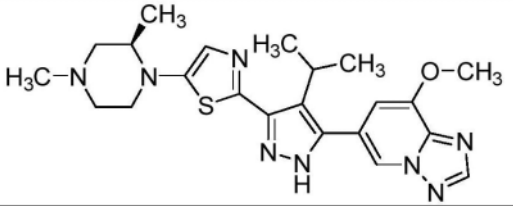
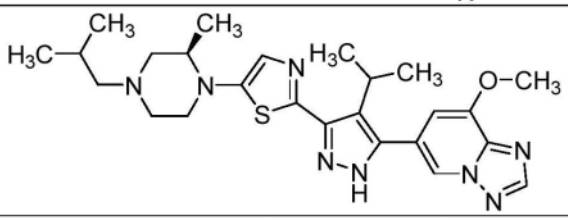
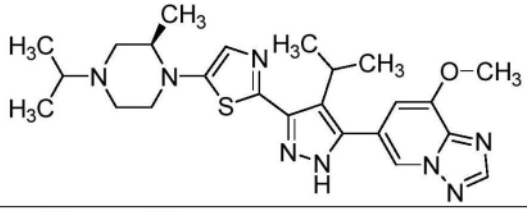
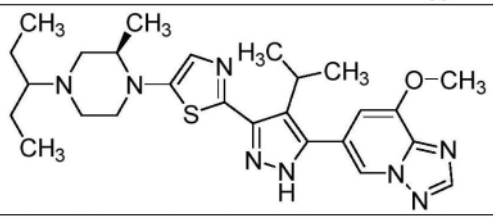
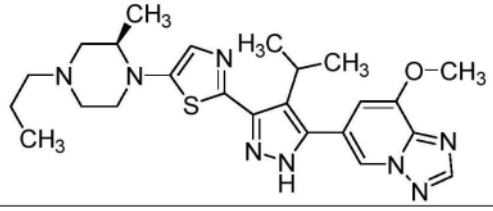
[1556]

991		495.2	2.02	C
992		495.2	1.77	C
993		551.3	2.15	C
994		537.3	1.88	C
995		509.3	1.77	C
996		507.3	2.21	C
997		521.3	2.4	C
998		509.3	2.54	C

[1557]

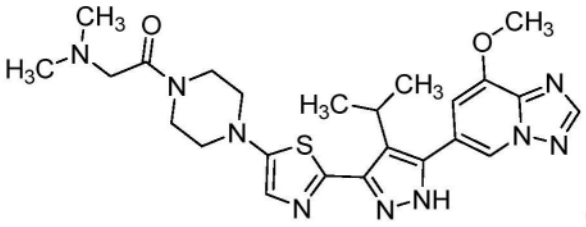
999		507.2	2.06	C
1000		467.2	1.76	C
1001		495.3	2.13	C
1002		523.3	2.68	C
1003		495.3	1.92	C
1004		537.3	1.94	C
1005		523.3	1.71	C
1006		495.2	1.56	C

[1558]

1007		493.2	2.06	C
1008		507.2	2.25	C
1009		493.2	1.93	C
1010		453.2	1.56	C
1011		495.2	2.38	C
1012		481.2	1.85	C
1013		509.2	2.56	C
1014		481.2	1.98	C

[1559] 实施例1015

[1560] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1561] 

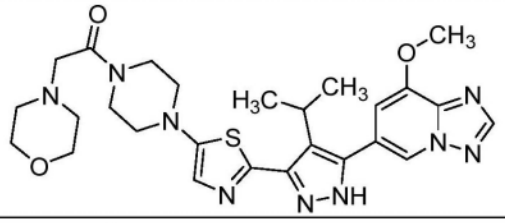
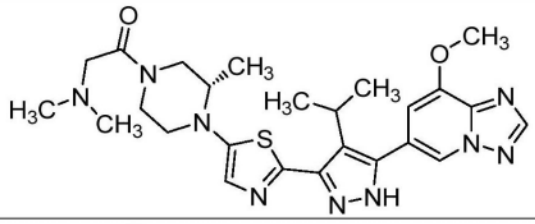
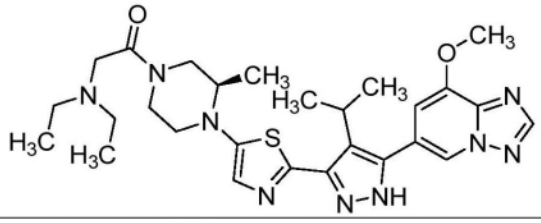
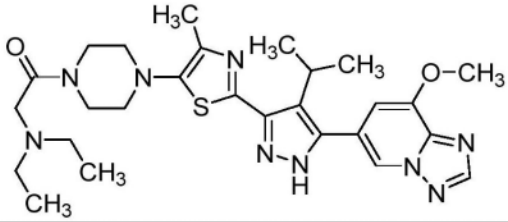
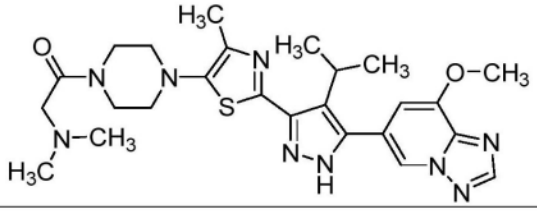
(1015)

[1562] 将2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(3.7mg)根据实施例323中所述的通用方法、使用2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑(50.0mg,0.118mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.23min[E],MS(E^+)m/z:510.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.53(s,1H),8.45(s,1H),7.17(br.s.,2H),4.13(s,3H),3.79(br.s.,4H),3.57-3.48(m,1H),3.43(s,2H),3.31-3.17(m,4H),2.43(s,6H),1.99-1.86(m,1H),1.38-1.24(m,6H)。

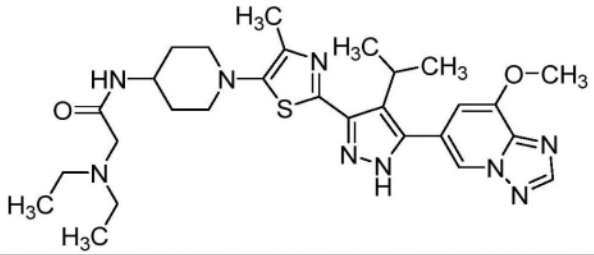
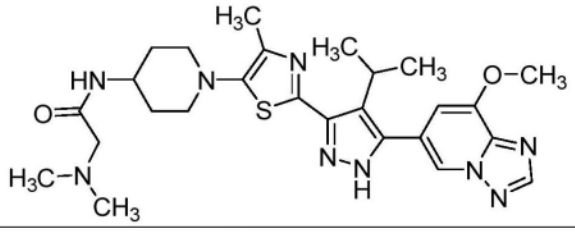
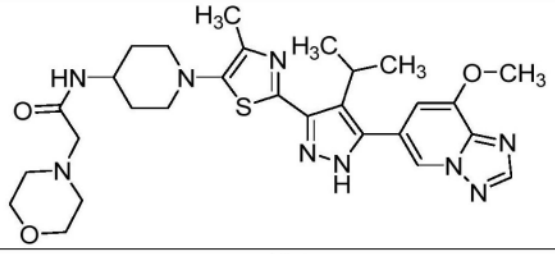
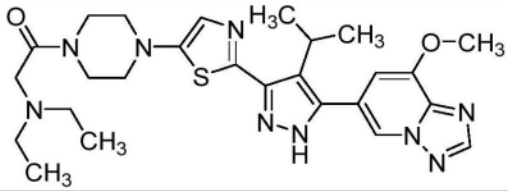
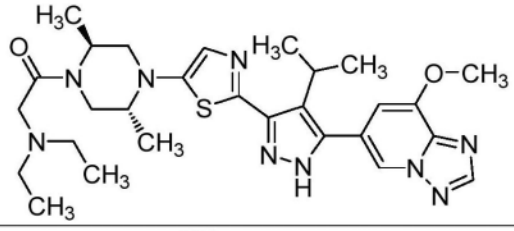
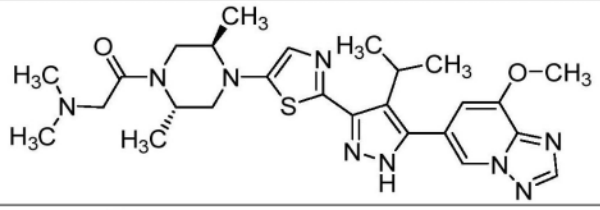
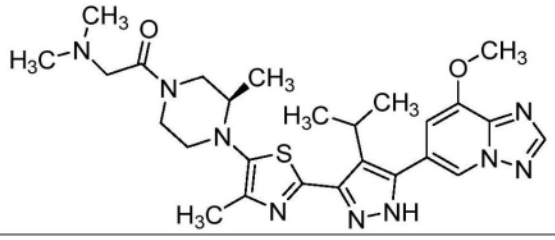
[1563] 根据用于制备实施例1015的通用程序制备以下实施例。

[1564] 表92

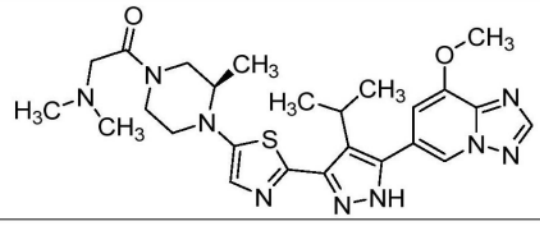
[1565]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1016		552.3	1.38	C
1017		524.3	1.44	C
1018		552.3	1.53	C
1018B		552.3	1.602	E
1019		524.3	1.52	E

[1566]

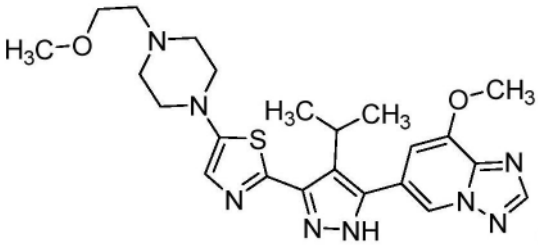
1020		566.3	1.32	C
1021		538.3	1.55	C
1022		580.3	1.6	C
1023		538.3	1.52	C
1024		566.3	1.45	C
1025		538.2	1.35	C
1026		538.3	1.47	C

[1567]

1027		524.3	1.32	C

[1568] 实施例1028

[1569] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)噻唑

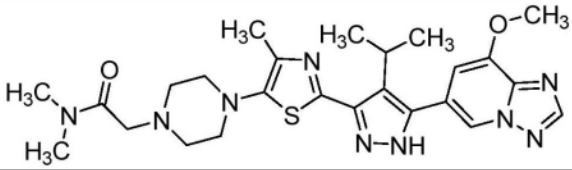
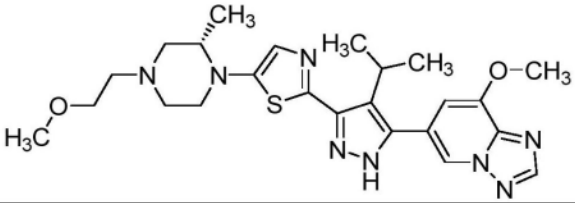
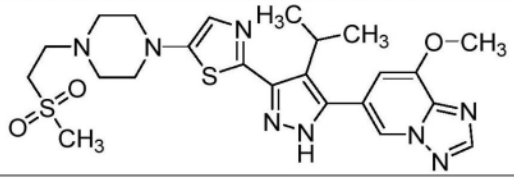
[1570] 
(1028)

[1571] 将2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)噻唑根据实施例318中所述的通用方法、使用2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌嗪-1-基)噻唑(50.0mg,0.118mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.52min[E],MS(E^+)m/z:483.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.54(br.s.,1H),8.45(s,1H),7.16(br.s.,1H),7.08(br.s.,1H),4.21-4.02(m,3H),3.61(t,J=5.5Hz,2H),3.56-3.47(m,1H),3.43-3.36(m,2H),3.28(br.s.,4H),2.84-2.56(m,5H),1.33(d,J=7.1Hz,5H),1.21(d,J=16.9Hz,2H)。

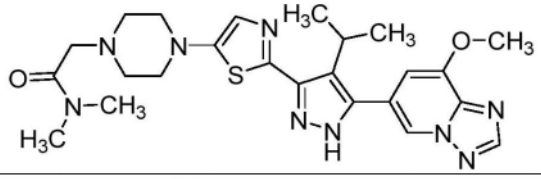
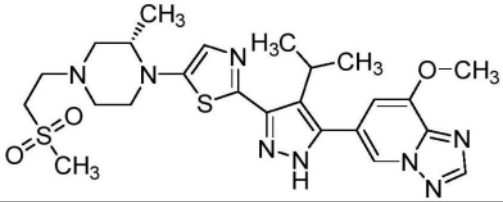
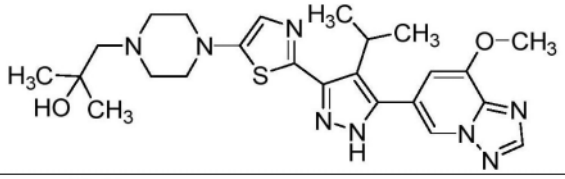
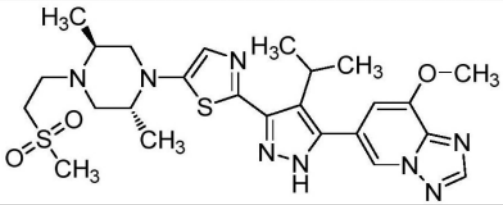
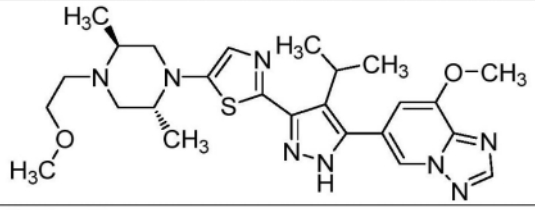
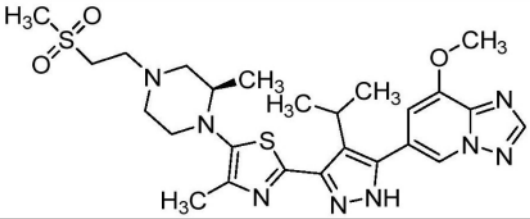
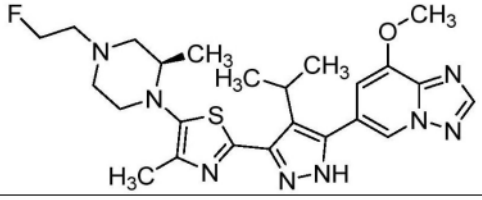
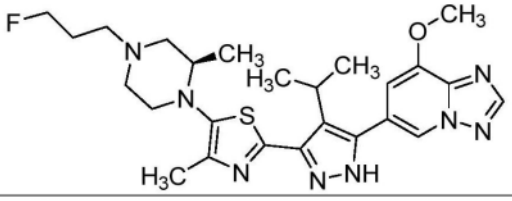
[1572] 根据用于制备实施例1028的通用程序制备以下实施例。

[1573] 表93

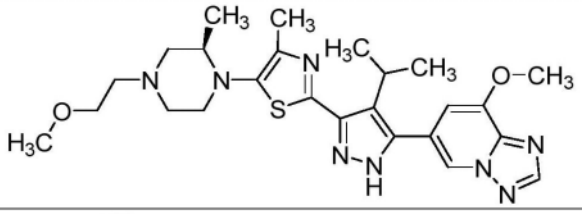
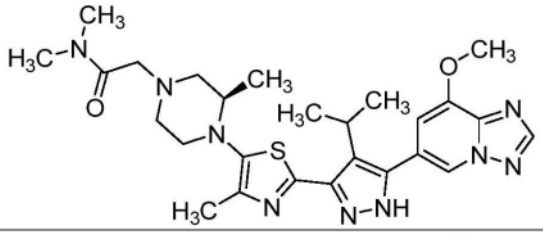
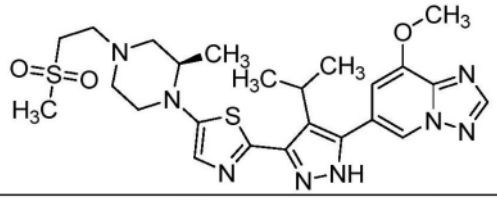
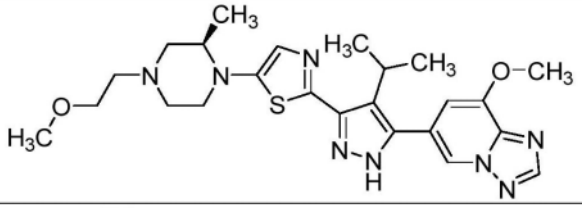
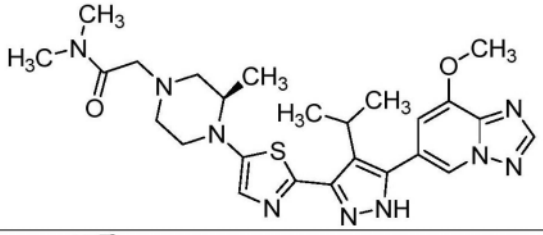
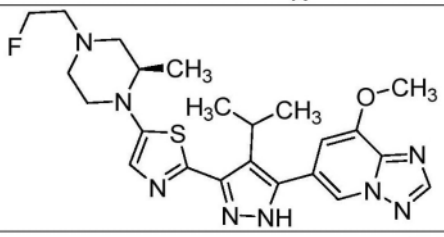
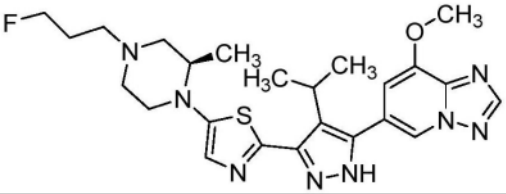
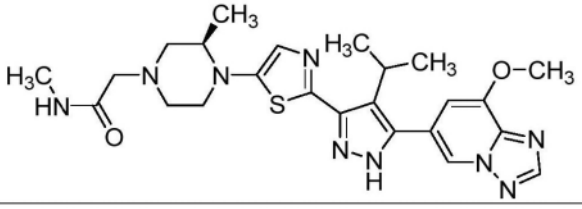
[1574]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1029		523.3	1.698	E
1030		497.3	1.88	C
1031		523.3	1.698	E

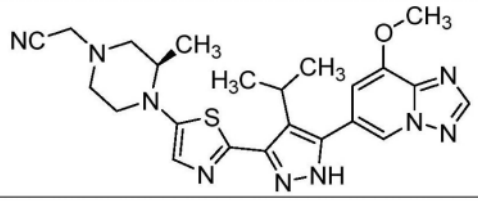
[1575]

1032		510.3	1.65	C
1033		545.2	1.53	C
1034		497.2	1.63	C
1035		559.2	1.54	C
1036		511.2	1.75	C
1037		559.2	1.72	C
1038		499.2	1.96	C
1039		513.2	2.05	C

[1576]

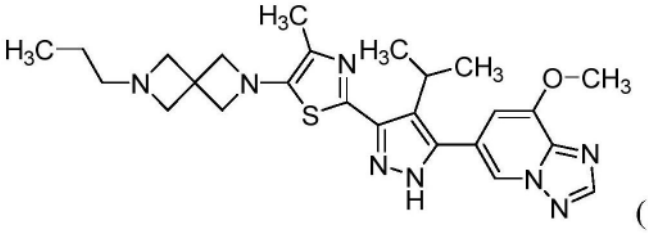
1040		511.2	1.9	C
1041		538.3	1.72	C
1042		545.4	1.45	C
1043		497.3	1.21	D
1044		524.4	1.47	C
1045		485.2	1.75	C
1046		499.2	1.86	C
1047		510.2	1.46	C

[1577]

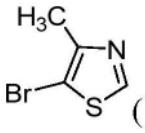
1048		478.2	1.62	C

[1578] 实施例1049

[1579] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑

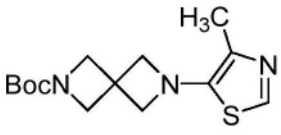
[1580] 
(1049)

[1581] 中间体1049A:5-溴-4-甲基噻唑

[1582] 
(1049A)

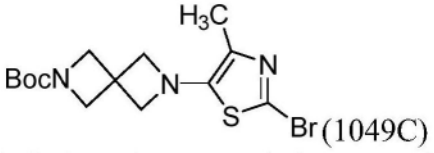
[1583] 向4-甲基噻唑(7.5g,76mmol)在冷却至0℃的AcOH(25mL)中的溶液中添加Br_2(4.68mL,91mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应用饱和NH_4Cl(50ml)淬灭。将反应混合物用EtOAc(100ml)萃取,用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物过ISCO使用80g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的14%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈黄色液体的5-溴-4-甲基噻唑(7.5g,42.1mmol,56%产率)。LCMS保留时间1.854min[A],MS(E^-)m/z:178.0(M+2H)。

[1584] 中间体1049B:叔丁基6-(4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

[1585] 
(1049B)

[1586] 向叔丁基2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯,草酸盐(3.0g,10.41mmol)和5-溴-4-甲基噻唑(2.223g,12.49mmol)在乙腈(100.00mL)中的溶液中添加K_2CO_3(7.19g,52.0mmol)。将反应混合物在130℃搅拌3天。将反应物质通过硅藻土过滤,用乙腈洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的40%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基6-(4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(2.97g,10.05mmol,97%产率)。LCMS保留时间1.49min[A],MS(ES):m/z=296.4[M+H]。

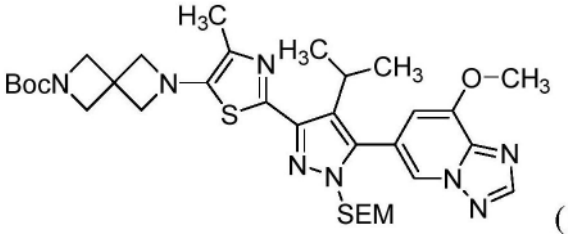
[1587] 中间体1049C:叔丁基6-(2-溴-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

[1588] 

(1049C)

[1589] 在0℃,向叔丁基6-(4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(2.230g,7.55mmol)在THF(80.00mL)中的溶液中添加在THF(5mL)中的NBS(1.478g,8.30mmol)。使反应继续20分钟并用水淬灭。将混合物分离成两层,将水层用EtOAc(2X20mL)萃取,将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的30%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基6-(2-溴-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯。LCMS保留时间1.85min[A],MS(ES):m/z=375.9[M+2H]。

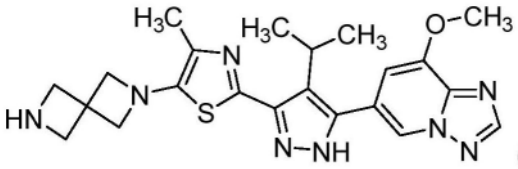
[1590] 中间体1049D:叔丁基6-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

[1591] 

(1049D)

[1592] 向6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.289g,2.509mmol)和叔丁基6-(2-溴-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(0.587g,1.568mmol)在乙腈(32.00mL)和水(8.00mL)溶剂混合物中的溶液中添加K_2CO_3(0.650g,4.70mmol)。将反应混合物用氮气脱气5min,然后添加$Pd_2(dba)_3$(0.072g,0.078mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.064g,0.157mmol)。将反应混合物脱气5min。将反应混合物在密封管中在110℃搅拌16h。使反应物质达到室温,分离两层,将水层用EtOAc(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的50%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基6-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(810mg,1.190mmol,76%产率)。LCMS保留时间1.69min[B],MS(ES):m/z=681.6[M+H]。

[1593] 中间体1049E:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑

[1594] 

(1049E)

[1595] 在0℃,向叔丁基6-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(0.810g,1.190mmol)在DCM(10.00mL)中的溶液中添加TFA(5.00mL,64.9mmol)。使反应混合物达到室温在相同温度下搅拌16h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物用乙醚(2X10mL)研磨,以得到呈白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑,TFA(540mg,0.958mmol,81%产率)。LCMS保留时间1.140min[E],MS(ES):m/z=451.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.50(s,1H),8.43(s,1H),7.15(s,1H),4.33(s,3H),4.11(s,3H),4.13(s,3H),3.53-3.38(m,1H),2.31(s,3H),1.46-1.21(m,6H)。

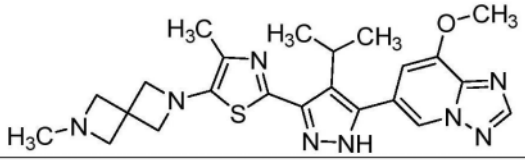
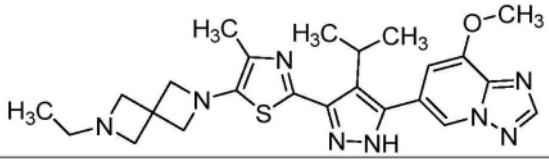
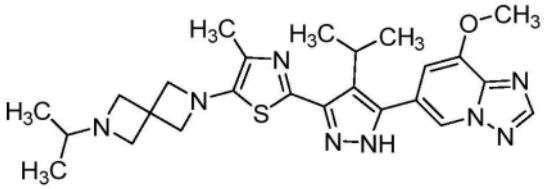
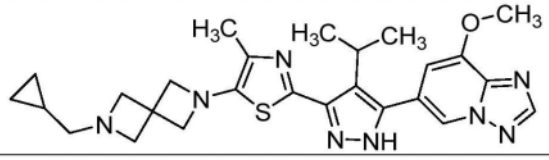
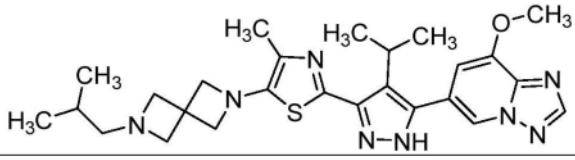
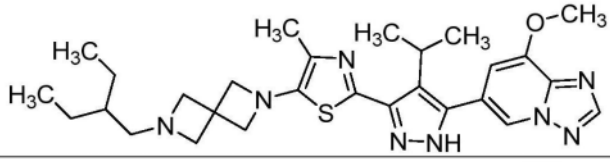
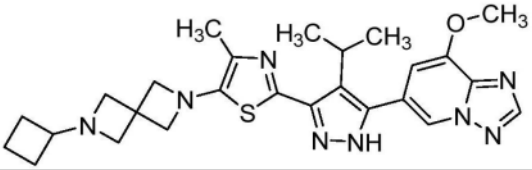
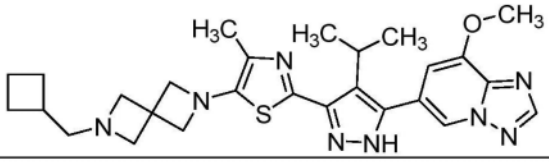
[1596] 实施例1049:2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑

[1597] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑,TFA(27mg,0.048mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加丙醛(27.8mg,0.479mmol)、AcOH(0.1mL,1.747mmol)和氰基硼氢化钠(9.03mg,0.144mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-丙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(1.5mg,3.04μmol,6%产率)。LCMS保留时间1.682min[E],MS(ES):m/z=493.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.46-8.28(m,2H),7.08-6.94(m,1H),4.11-3.84(m,7H),3.56-3.42(m,1H),3.11-2.90(m,4H),2.80-2.57(m,2H),2.36-2.16(m,2H),2.00-1.78(m,1H),1.56-1.43(m,3H),1.35-1.05(m,10H),0.96-0.75(m,5H)。

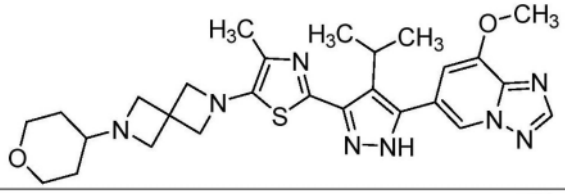
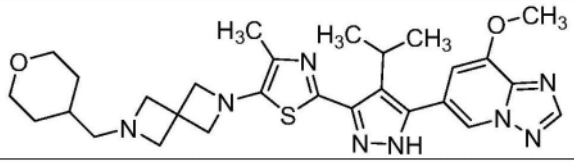
[1598] 根据用于制备实施例1049的通用程序制备以下实施例。

[1599] 表94

[1600]

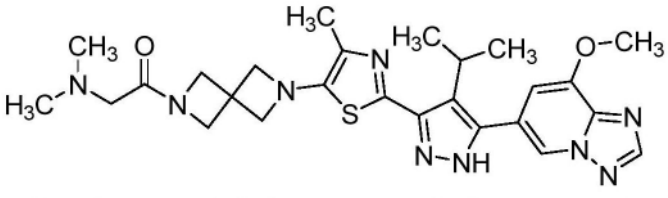
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1050		465.3	1.12	C
1051		479.3	1.28	C
1052		493.3	1.4	C
1053		505.3	1.43	C
1054		507.3	1.581	E
1055		535.3	1.884	E
1056		505.3	1.805	E
1057		519.3	1.887	E

[1601]

1058		535.3	1.622	E
1059		549.3	1.482	E

[1602] 实施例1060

[1603] 2-(二甲基氨基)-1-(6-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮

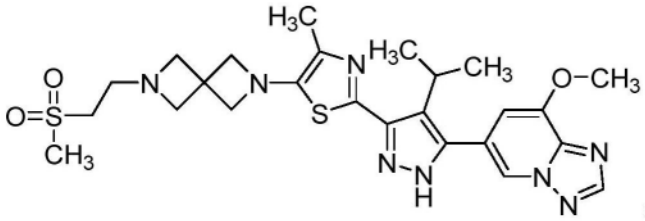
[1604] 

(1060)

[1605] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑,TFA(20mg,0.035mmol)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加TEA(0.1mL,0.717mmol)、二甲基甘氨酸(5.49mg,0.053mmol)和HATU(20.24mg,0.053mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-1-(6-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮(2mg,3.73μmol,10%产率)。LCMS保留时间1.682min[F],MS(ES):m/z=536.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.60-8.36(m,3H),7.23-7.06(m,1H),4.18-4.05(m,8H),4.04-3.77(m,8H),3.71-3.45(m,3H),3.04-2.83(m,11H),2.51-2.22(m,1H),1.96-1.82(m,1H),1.52-1.12(m,12H)。

[1606] 实施例1061

[1607] 2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑

[1608] 

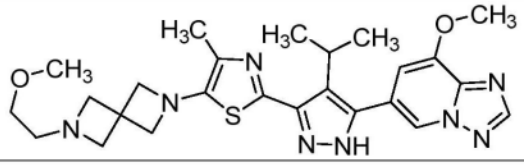
(1061)

[1609] 在室温,向2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑,TFA(25mg,0.044mmol)在THF(1.00mL)和DMF(0.500mL)溶剂混合物中的溶液中添加TEA(0.1mL,0.717mmol)和1-氯-2-(甲基磺酰基)乙烷(9.49mg,0.067mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻唑(5.2mg,8.78μmol,20%产率)。LCMS保留时间1.682min[E],MS(ES):m/z=557.2[M+H]。

[1610] 根据用于制备实施例1061的通用程序制备以下实施例。

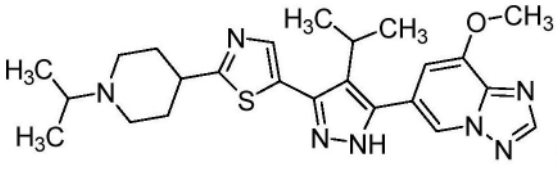
[1611] 表95

[1612]

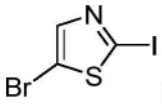
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1062		509.2	1.357	E

[1613] 实施例1063

[1614] 5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑

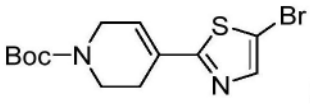
[1615]  (1063)

[1616] 中间体1063A:5-溴-2-碘噻唑

[1617]  (1063A)

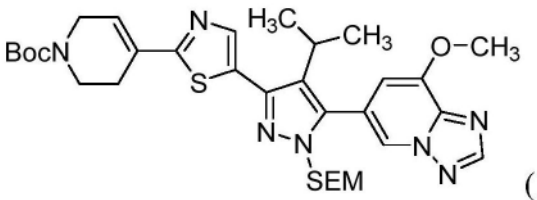
[1618] 随后,在室温,向5-溴噻唑-2-胺氢溴酸盐(1.0g,3.85mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中添加亚硝酸异戊酯(1.036mL,7.69mmol)和二碘甲烷(0.621mL,7.69mmol)。将反应混合物搅拌12h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,用在石油醚中的5%-10%乙酸乙酯洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈浅黄色液体的5-溴-2-碘噻唑(500mg,1.725mmol,45%产率)。LCMS保留时间:2.45min[B],MS(E^+)m/z:289.4[M]。

[1619] 中间体1063B:叔丁基4-(5-溴噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

[1620]  (1063B)

[1621] 将叔丁基4-(5-溴噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(850mg,2.462mmol,76%产率)根据中间体742C中所述的通用方法、使用5-溴-2-碘噻唑(1.406g,4.85mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈浅棕色固体的标题化合物。LCMS保留时间:3.56min[B],MS(E^+)m/z:347.2[M+2H]。

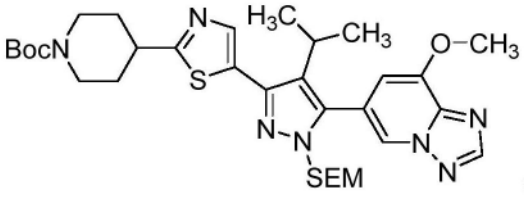
[1622] 中间体1063C:叔丁基4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

[1623]  (1063C)

[1624] 将叔丁基4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-

甲酸酯(500mg,0.767mmol,41％产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用叔丁基4-(5-溴噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.650g,1.883mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.257g,2.447mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈浅棕色固体的标题化合物。LCMS保留时间:2.01min[A],MS(E^+)m/z:652.4[M+H]。

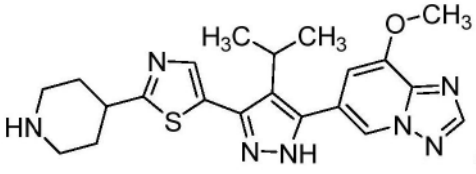
[1625] 中间体1063D:叔丁基4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1626] 

(1063D)

[1627] 将叔丁基4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(550mg,0.841mmol,59％产率)根据中间体307C中所述的通用方法、使用叔丁基4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(1.1g,1.687mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.79min[A],MS(E^+)m/z:654.5[M+H]。

[1628] 实施例1063E:5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(哌啶-4-基)噻唑

[1629] 

(1063E)

[1630] 将5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(哌啶-4-基)噻唑(15.4mg)根据中间体307D中所述的通用方法、使用叔丁基4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(250mg,0.382mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:0.97min[E],MS(E^+)m/z:424.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.56(s,1H),8.46(s,1H),7.89(s,1H),7.20(s,1H),4.13(s,3H),3.56-3.43(m,3H),3.27-3.08(m,3H),2.38(d,J＝13.2Hz,2H),2.14-1.99(m,2H),1.94(s,1H),1.39-1.18(m,6H)。

[1631] 实施例1063:5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑

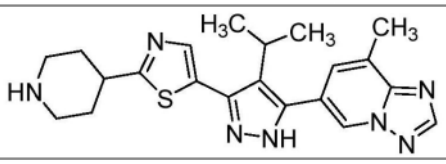
[1632] 将5-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1-异丙基哌啶-4-基)噻唑(16.3mg)根据实施例307中所述的通用方法、使用5-(4-

异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(哌啶-4-基)噻唑(35.0mg,0.083mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.37min[E],MS(E^+)m/z:466.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.56(br.s.,1H),8.46(s,1H),7.88(s,1H),7.20(br.s.,1H),4.16-4.10(m,5H),3.29-3.19(m,2H),3.02(s,1H),2.95(br.s.,1H),2.88(s,1H),2.39(d,J=13.7Hz,4H),2.17-2.02(m,4H),1.95(s,2H),1.39(d,J=7.1Hz,2H),1.37-1.20(m,19H),1.16(d,J=6.6Hz,1H)。

[1633] 根据用于制备实施例1063的通用程序制备以下实施例。

[1634] 表96

[1635]

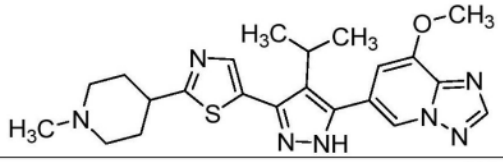
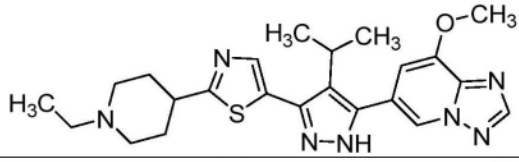
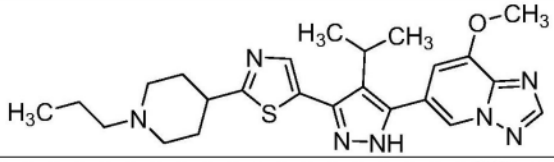
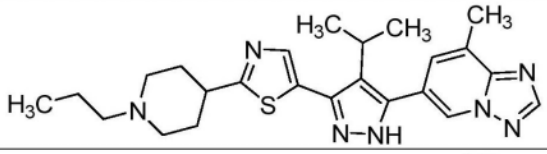
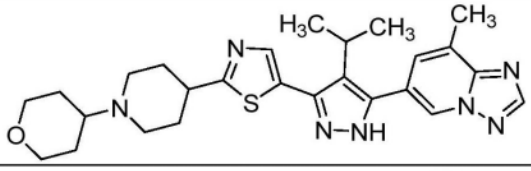
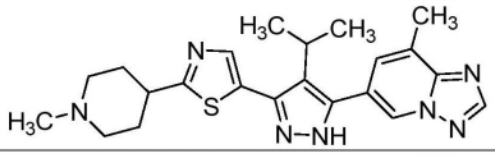
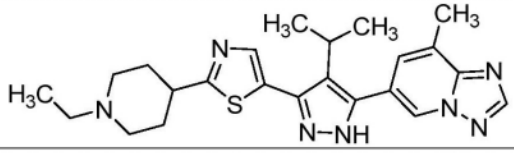
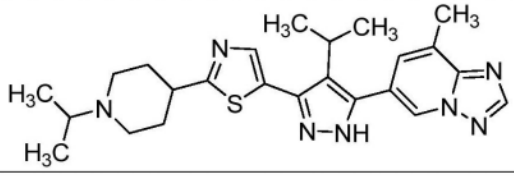
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1064		408.2	1.00	C

[1636]

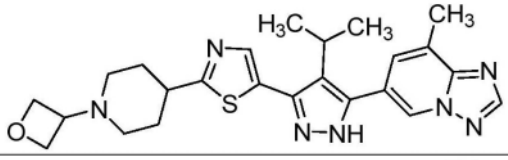
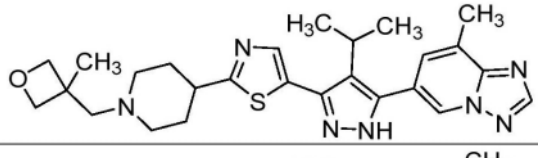
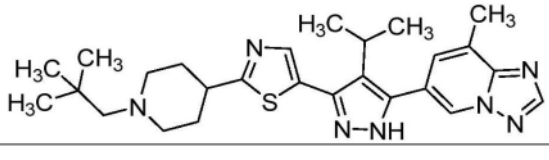
[1637] 根据用于制备实施例1063的通用程序制备以下实施例。

[1638] 表97

[1639]

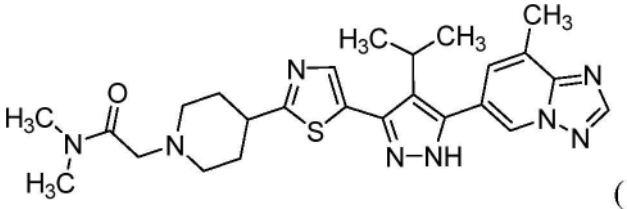
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1065		438.3	1.09	C
1066		452.3	1.26	C
1067		466.3	1.26	C
1068		450.3	1.1	C
1069		492.3	1.28	C
1070		422.2	1.12	C
1071		436.2	1.68	C
1072		450.3	1.19	C

[1640]

1073		464.3	1.36	C
1074		492.2	1.48	C
1075		478.3	2.06	C

[1641] 实施例1076

[1642] 2-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1643] 

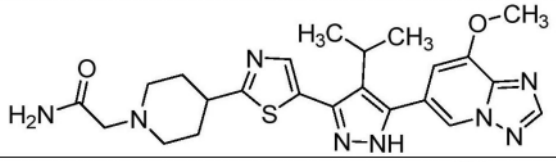
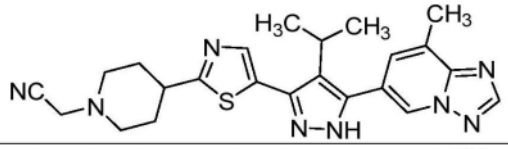
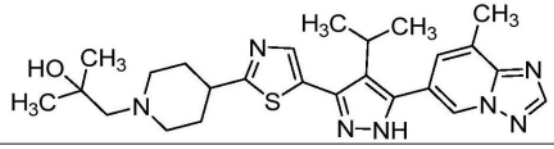
(1076)

[1644] 将2-(4-(5-(4-异丙基-5-(-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(3.1mg)根据实施例469中所述的通用方法、使用5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(哌啶-4-基)噻唑(40.0mg,0.098mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.41min[E],MS(E^+)m/z:493.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.83(br.s.,1H),8.75(br.s.,1H),8.50(d,J=12.7Hz,1H),7.85(br.s.,1H),7.67(br.s.,1H),7.61(br.s.,1H),4.62(s,1H),3.70(d,J=7.3Hz,1H),3.47(br.s.,1H),3.42(br.s.,1H),3.26-3.10(m,6H),2.98(s,3H),2.71(s,3H),2.45(br.s.,3H),2.22(d,J=12.5Hz,2H),2.09-1.91(m,2H),1.39-1.11(m,8H),0.92(br.s.,1H)。

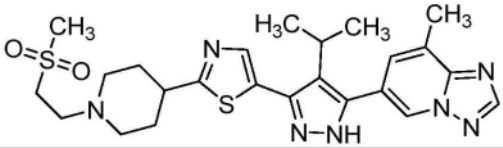
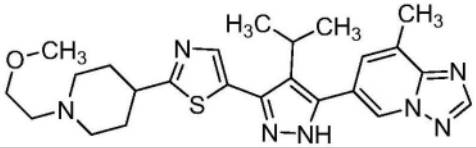
[1645] 根据用于制备中间体1076的通用程序制备以下实施例。

[1646] 表98

[1647]

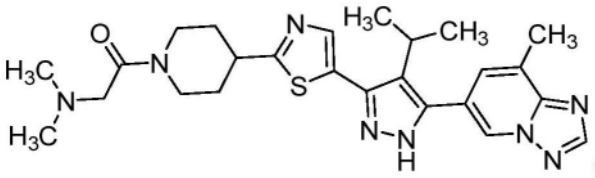
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1077		481.3	1.42	C
1078		447.3	1.46	C
1079		480.3	1.06	C

[1648]

1080		514.3	1.36	C
1081		466.3	1.29	C

[1649] 实施例1082

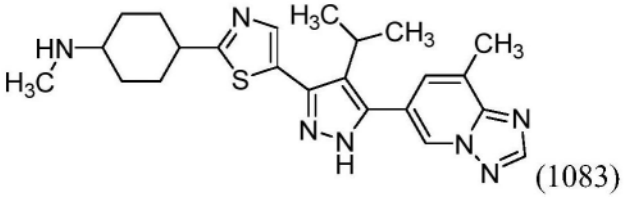
[1650] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1651] 
(1082)

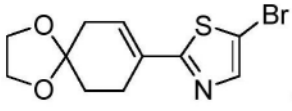
[1652] 将2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(28.5mg)根据实施例466中所述的通用方法、使用5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-2-(哌啶-4-基)噻唑(40.0mg,0.098mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈淡白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.17min[E],MS(E^+)m/z:493.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.79(br.s.,1H),8.50(s,1H),7.87(s,1H),7.63(br.s.,1H),4.63(d,J=11.5Hz,2H),4.08(d,J=13.0Hz,1H),3.74-3.64(m,1H),3.62(br.s.,1H),3.42(d,J=12.0Hz,1H),3.26-3.13(m,1H),2.94(t,J=11.9Hz,1H),2.71(s,3H),2.57(s,6H),2.25(d,J=13.2Hz,2H),1.96(s,2H),1.93-1.71(m,2H),1.39-1.15(m,6H)。

[1653] 实施例1083

[1654] 4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺

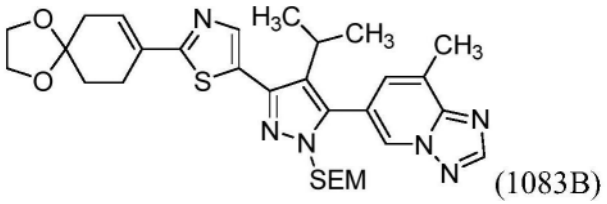
[1655] 
(1083)

[1656] 中间体1083A:5-溴-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑

[1657] 
(1083A)

[1658] 将5-溴-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑(1.3g,4.30mmol,64%产率)根据中间体307A中所述的通用方法、使用5-溴-2-碘噻唑(2.0g,6.90mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.31min[A],MS(E^+)m/z:304.0[M+2H]。

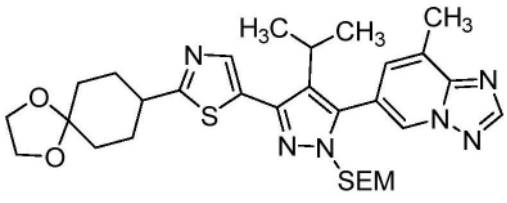
[1659] 中间体1083B:5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑

[1660] 
(1083B)

[1661] 将5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基

甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑(900mg,1.518mmol,70%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用5-溴-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑(0.650g,2.151mmol)和6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.391g,2.80mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.69min[A],MS(E^+)m/z:593.6[M+H]。

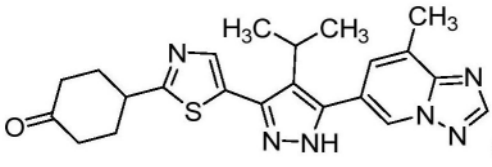
[1662] 中间体1083C:5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑

[1663] 

(1083C)

[1664] 将5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(550mg,0.925mmol,61%产率)根据中间体307C中所述的通用方法、使用5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑(900mg,1.518mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.73min[A],MS(E^+)m/z:595.7[M+H]。

[1665] 中间体1083D:4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)环己-1-酮

[1666] 

(1083D)

[1667] 将4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己-1-酮(600mg,1.778mmol,76%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.2g,2.345mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈深棕色半固体的标题化合物。LCMS保留时间:0.96min[A],MS(E^+)m/z:338.4[M+H]。

[1668] 实施例1083:4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺

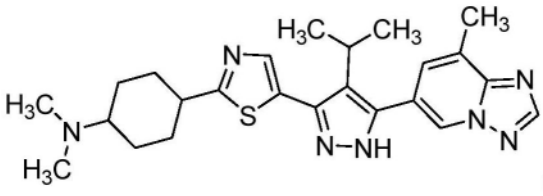
[1669] 将4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)环己-1-酮(300mg,0.713mmol)、甲胺盐酸盐(482mg,7.13mmol)和乙酸(8.17μL,0.143mmol)在DMF(15.0mL)中的溶液在室温搅拌8h。接下来,在0℃添加氰基硼氢化钠(90mg,1.427mmol)并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用DCM稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗品通过制备型HPLC使用方法AA纯化以分离两种异构体,收集级分,浓缩并冻干,以产生两种异构体。

[1670] 实施例1083A:异构体1:(70mg),LCMS保留时间:1.09min[E],MS(E^+)m/z:436.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.79(s,1H),8.50(s,1H),7.86(s,1H),7.63(s,1H),3.24-3.03(m,3H),2.71(s,6H),2.37(d,J=13.2Hz,2H),2.30(d,J=12.7Hz,2H),1.93(s,2H),1.85-1.68(m,2H),1.66-1.46(m,2H),1.25(d,J=7.1Hz,6H);以及

[1671] 实施例1083B:异构体2:(58mg),呈白色固体。LCMS保留时间:1.17min[E],MS(E^+)m/z:436.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.79(s,1H),8.51(s,1H),7.87(s,1H),7.63(s,1H),3.81(s,1H),3.43(d,J=5.6Hz,1H),3.20(t,J=7.3Hz,2H),2.70(d,J=8.6Hz,6H),2.29(br.s.,2H),2.15-1.96(m,4H),1.96-1.78(m,5H),1.26(d,J=7.1Hz,6H)。

[1672] 实施例1084

[1673] 4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基环己-1-胺

[1674] 

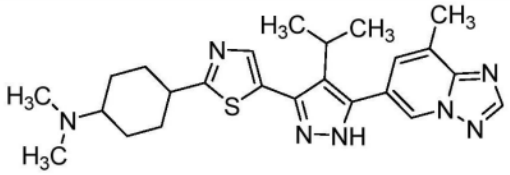
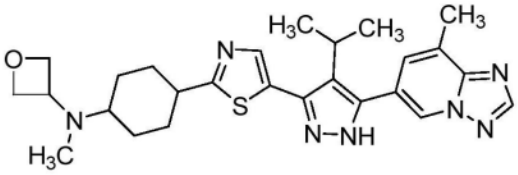
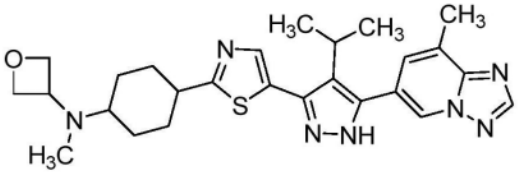
(1084)

[1675] 将4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(10mg)根据实施例307中所述的通用方法、使用4-(5-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-基)-N-甲基环己-1-胺(20.0mg,0.046mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.14min[E],MS(E^+)m/z:450.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.79(br.s.,1H),8.50(s,1H),7.85(s,1H),7.62(br.s.,1H),3.81(s,1H),3.26-3.07(m,3H),2.77(s,6H),2.71(s,3H),2.40(d,J=13.0Hz,2H),2.23(d,J=11.7Hz,2H),1.95(s,3H),1.85-1.59(m,4H),1.25(d,J=7.1Hz,6H)。

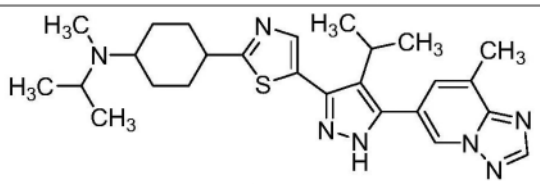
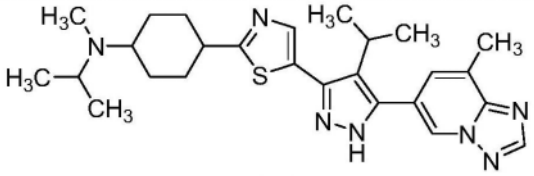
[1676] 根据用于制备实施例1084的通用程序制备以下实施例。

[1677] 表99

[1678]

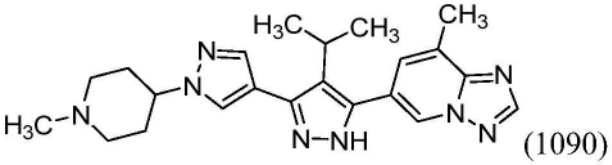
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1085	 异构体2	450.3	1.21	C
1086	 异构体1	492.3	1.44	C
1087	 异构体2	492.3	1.49	C

[1679]

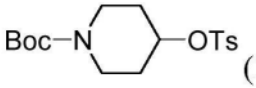
1088	 异构体1	478.3	1.45	C
1089	 异构体2	478.3	1.46	C

[1680] 实施例1090

[1681] 6-(4-异丙基-1'-(1-甲基哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1682]  (1090)

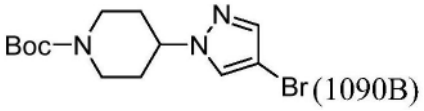
[1683] 中间体1090A:叔丁基4-(甲苯磺酰氧基)哌啶-1-甲酸酯

[1684]  (1090A)

[1685] 在0℃,向叔丁基4-羟基哌啶-1-甲酸酯(7g,34.8mmol)在DCM(60mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(7.27mL,52.2mmol)、DMAP(0.127g,1.043mmol)和甲苯磺酰基-Cl(7.96g,41.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用过量DCM稀释,用水、盐水洗涤,

干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(甲苯磺酰氧基)哌啶-1-甲酸酯(5g,14.07mmol,40%产率)。

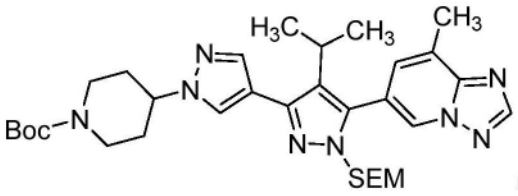
[1686] 中间体1090B:叔丁基4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯

[1687] 

(1090B)

[1688] 在室温,向4-溴-1H-吡唑(500mg,3.40mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(2217mg,6.80mmol)和叔丁基4-(甲苯磺酰氧基)哌啶-1-甲酸酯(1451mg,4.08mmol)。将反应混合物在120℃搅拌3h。将反应混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗物质。将粗物质通过ISCO使用二氧化硅柱40g纯化,用在石油醚中的15%-20%EtOAc洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯(750mg,2.271mmol,67%产率)。LCMS保留时间:1.24min[A],MS(E^+)m/z:332.4[M+2H]。

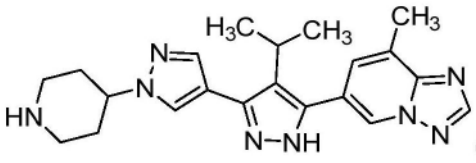
[1689] 中间体1090C:叔丁基4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯

[1690] 

(1090C)

[1691] 将叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-1'-基)哌啶-1-甲酸酯(350mg,0.564mmol,37%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1507mg,3.03mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈棕色液体的标题化合物。LCMS保留时间:1.76[A],MS(E^-)m/z:621.4[M+H]。

[1692] 中间体1090D:6-(4-异丙基-1'-(哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1693] 

(1090D)

[1694] 在室温,向叔丁基4-(4-异丙基-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-1'-基)哌啶-1-甲酸酯(300mg,0.483mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的6-(4-异丙基-1'-(哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(20mg,0.126mmol,10%产率)。LCMS保留时间:0.87[E],MS(E^-)m/z:391.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,

DMSO-d_6)δ12.99(s,1H),8.75(br.s.,2H),8.51(s,2H),7.75(s,1H),7.56(s,1H),7.25(br.s.,2H),7.12(br.s.,2H),7.00(br.s.,2H),4.59(br.s.,1H),3.14-3.01(m,3H),2.61(s,3H),2.28-2.20(m,2H),2.16(d,J=12.7Hz,2H),1.20-1.10(m,6H)。

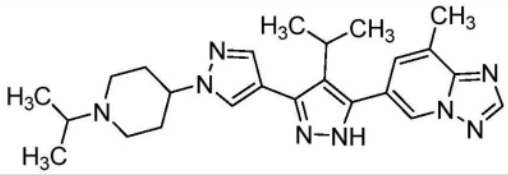
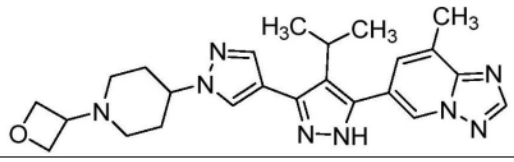
[1695] 实施例1090:2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑

[1696] 向6-(4-异丙基-1'-(哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(30mg,0.077mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(0.2mL)和甲醛(2.307mg,0.077mmol)。将反应混合物在室温搅拌6h。接下来,添加$NaCNBH_3$(4.83mg,0.077mmol)并将反应混合物搅拌2h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈灰白色固体的6-(4-异丙基-1'-(1-甲基哌啶-4-基)-1H,1'H-[3,4'-联吡唑]-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(7.6mg,0.136mmol,23%产率)。LCMS保留时间:0.87[E],MS(E^-)m/z:391.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.99(s,1H),8.75(br.s.,2H),8.51(s,2H),7.75(s,1H),7.56(s,1H),7.25(br.s.,2H),7.12(br.s.,2H),7.00(br.s.,2H),4.59(br.s.,1H),3.14-3.01(m,3H),2.61(s,3H),2.28-2.20(m,2H),2.16(d,J=12.7Hz,2H),1.20-1.10(m,6H)。

[1697] 根据用于制备实施例1090的通用程序制备以下实施例。

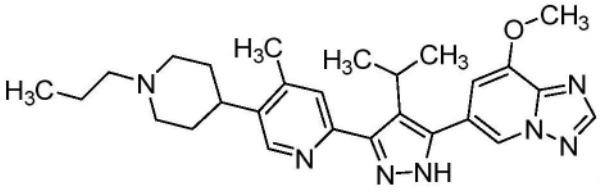
[1698] 表100

[1699]

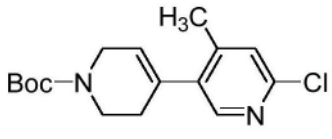
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1091		433.3	1.07	D
1092		447.3	1.17	E

[1700] 实施例1093

[1701] 6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1702] 
(1093)

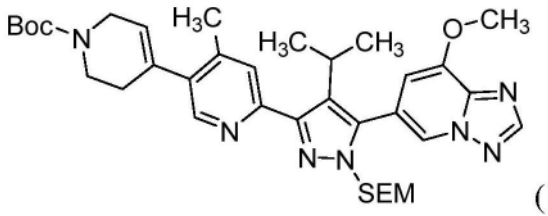
[1703] 中间体1093A:叔丁基6-氯-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯

[1704] 

(1093A)

[1705] 将5-溴-2-氯-4-甲基吡啶(1.5g,7.27mmol)、叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(1.872g,6.05mmol)和磷酸钾(3.86g,18.16mmol)在二噁烷(16.00mL)和水(4.00mL)系统中的混合物脱气10min。向混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.494g,0.605mmol)。将溶液脱气2min。将反应混合物在100℃搅拌16h。使反应混合物达到室温,用水和DCM稀释,分离两层,将水层用DCM(1X50mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于已烷中的30%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的叔丁基6-氯-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(1.62g,5.25mmol,87%产率)。LCMS保留时间1.92min[A],MS(ES):m/z=309.1[M+H]。

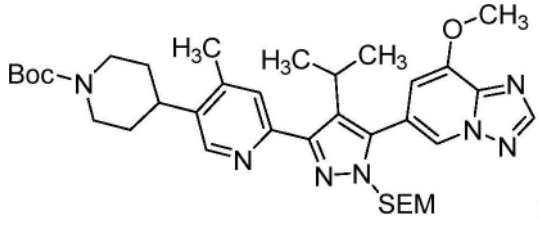
[1706] 中间体1093B:叔丁基6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯

[1707] 

(1093B)

[1708] 将6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.846g,3.59mmol)、叔丁基6-氯-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(0.740g,2.396mmol)和K_2CO_3(0.994g,7.19mmol)在乙腈(50.00mL)和水(12.50mL)溶剂混合物中的溶液用氮气脱气10min。向溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(0.110g,0.120mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.098g,0.240mmol)。将反应混合物脱气2min,并在110℃搅拌16h。使反应混合物达到室温,分离两层,将水层用EtOAc(2X20mL)萃取,将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗品通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于已烷中的55%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(800mg,1.2mmol,51%产率)。LCMS保留时间1.85min[A],MS(ES):m/z=660.6[M+H]。

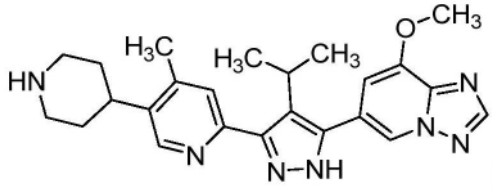
[1709] 中间体1093C:叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯

[1710] 

(1093C)

[1711] 在室温,向叔丁基6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(800mg,1.212mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加Pd-C(129mg,1.212mmol)。将浆液在相同温度下在氢气囊下搅拌16h。将反应物质过滤并将滤液浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化。在于己烷中的50%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(720mg,1.088mmol,90%产率)。LCMS保留时间1.75min[A],MS(ES):m/z=662.6[M+H]。

[1712] 中间体1093D:6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA

[1713] 

(1039D)

[1714] 在0℃,向叔丁基4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(700mg,1.058mmol)在DCM(8.00mL)中的溶液中添加TFA(5.00mL,64.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。通过吹入氮气去除溶剂,然后在真空下干燥,以得到粗化合物。将粗化合物用乙醚(2X10mL)研磨,并在真空下干燥,以得到呈白色固体的6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA(450mg,0.826mmol,78%产率)。LCMS保留时间0.78min[A],MS(ES):m/z=432.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.64-8.49(m,2H),8.45(s,1H),7.64-7.48(m,1H),7.31-7.15(m,1H),4.18-4.11(m,3H),3.62-3.53(m,2H),3.37(s,1H),3.31-3.17(m,3H),2.54(s,3H),2.19-2.01(m,4H),1.36-1.18(m,8H)。

[1715] 实施例1093:6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

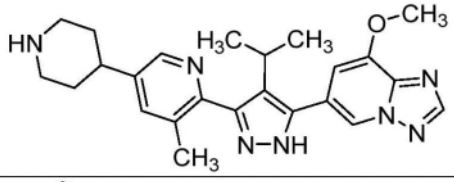
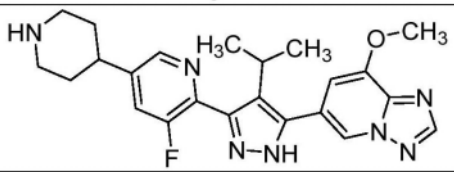
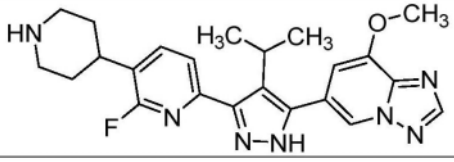
[1716] 在室温,向6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA(25mg,0.046mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL,1.747mmol)、丙醛(26.7mg,0.459mmol)和氰基硼氢化钠(14.42mg,0.230mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌3h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,

2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(7.2mg,0.015mmol,33％产率)。LCMS保留时间0.957min[F],MS(ES):m/z＝474.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.54(br d,J＝5.6Hz,2H),8.44(s,1H),7.51(s,1H),7.23(s,1H),4.14(s,3H),3.37(s,1H),3.26-3.18(m,2H),3.02-2.92(m,1H),2.57-2.43(m,5H),2.35-2.23(m,2H),2.02-1.88(m,4H),1.71-1.60(m,2H),1.26(d,J＝7.1Hz,6H),0.99(t,J＝7.3Hz,3H)。

[1717] 根据用于制备实施例1093D的通用程序制备以下实施例。

[1718] 表101

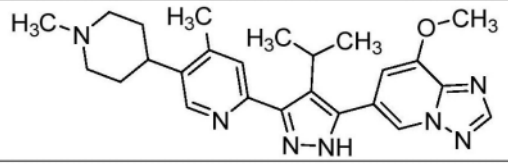
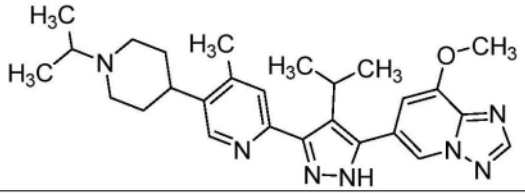
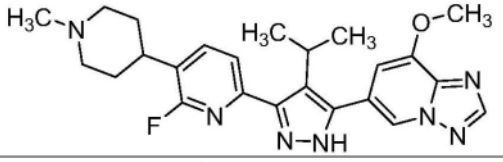
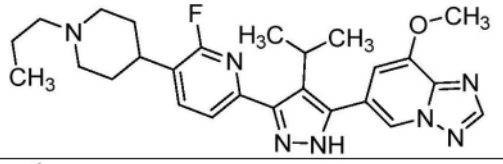
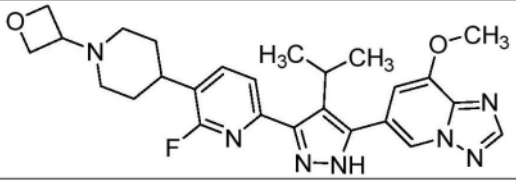
[1719]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	保留时间(min)	HPLC方法
1094		432.3	0.97	C
1095		436.3	0.97	C
1096		436.2	1.089	E

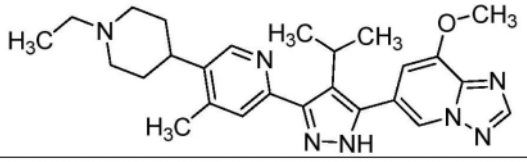
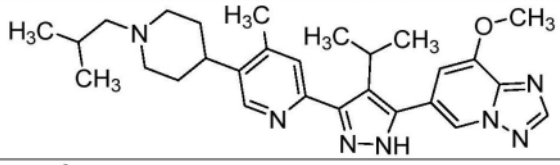
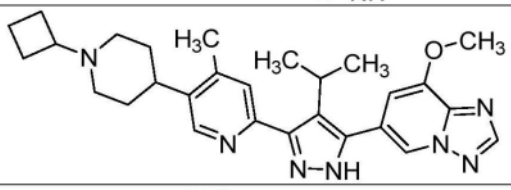
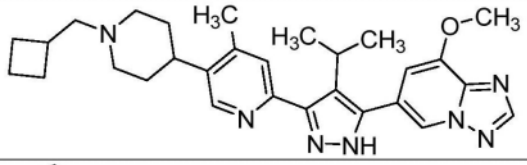
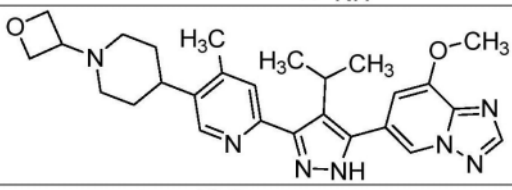
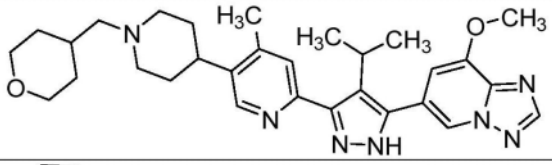
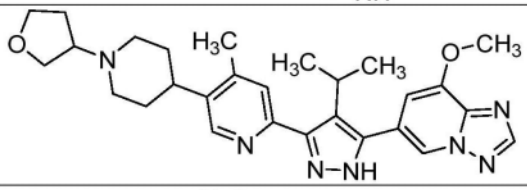
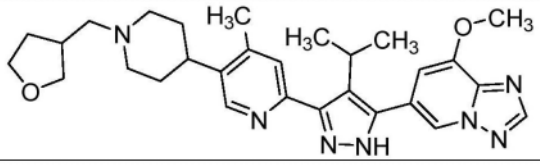
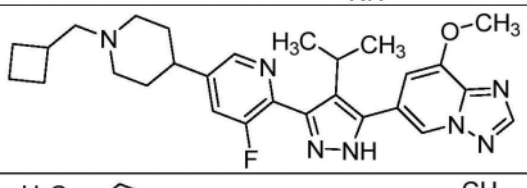
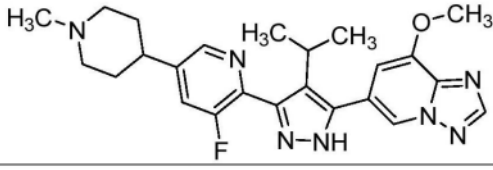
[1720] 根据用于制备实施例1093的通用程序制备以下实施例。

[1721] 表102

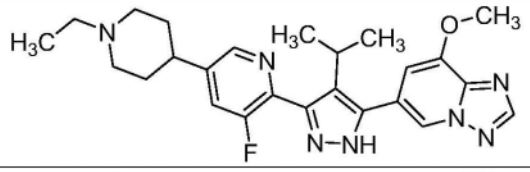
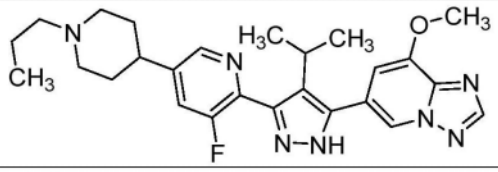
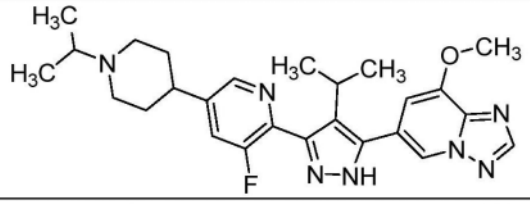
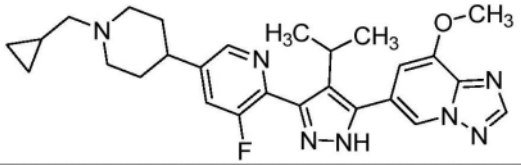
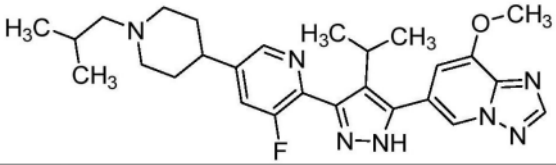
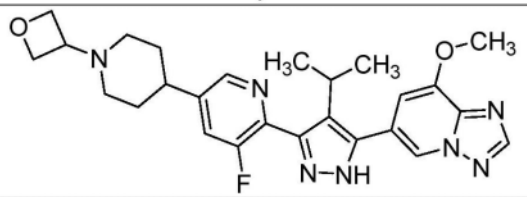
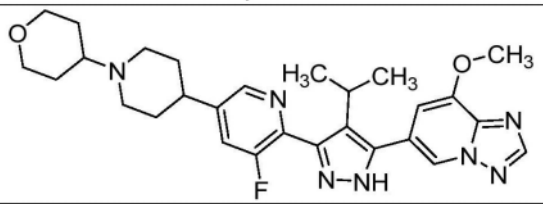
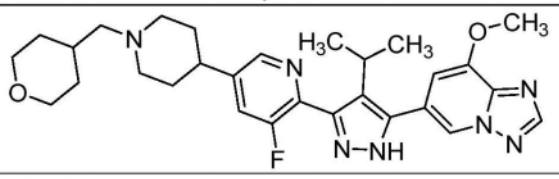
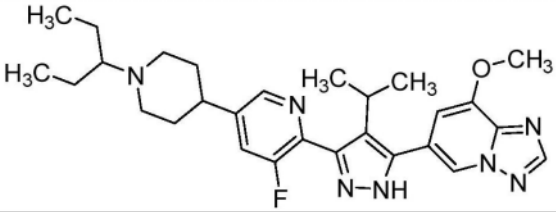
[1722]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1097		466.3	1.131	E
1098		474.3	1.213	E
1099		450.2	1.337	E
1100		478.3	1.622	E
1101		492.3	1.585	E

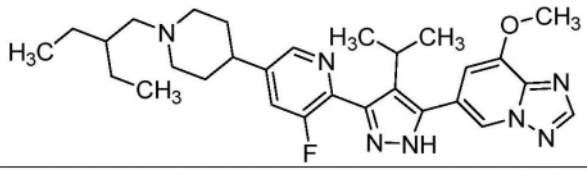
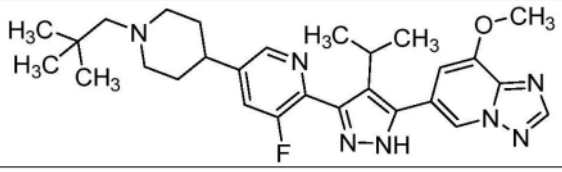
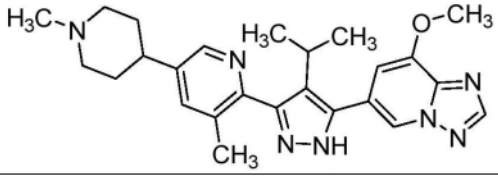
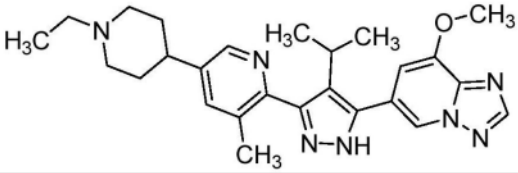
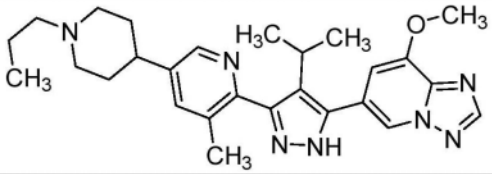
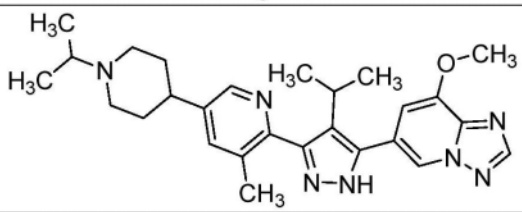
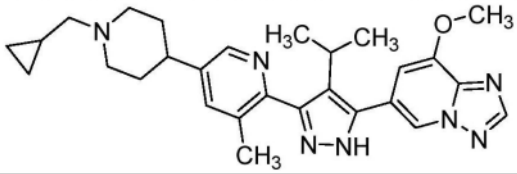
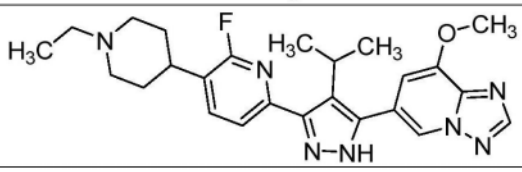
[1723]

1102		460.3	1.207	E
1103		488.3	1.568	E
1104		486.3	1.43	E
1105		500.3	1.53	E
1106		488.3	1.458	E
1107		556.3	1.33	C
1108		502.2	1.938	B
1109		516.2	1.876	B
1110		504.3	1.47	C
1111		450.3	1.09	C

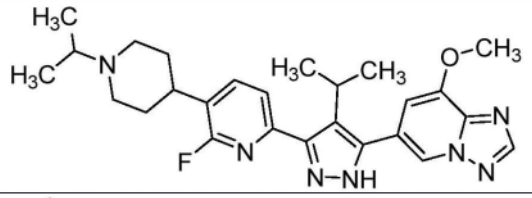
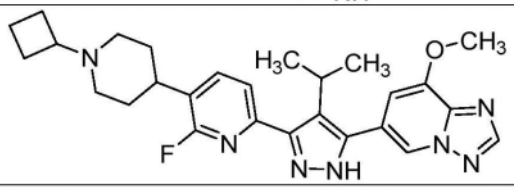
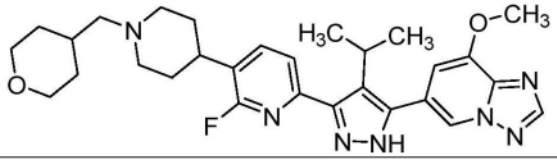
[1724]

1112		464.3	1.23	C
1113		478.3	1.27	C
1114		478.3	1.16	C
1115		490.3	1.28	C
1116		492.3	1.52	C
1117		492.3	1.39	C
1118		520.3	1.25	C
1119		534.3	1.38	C
1120		506.3	1.56	C

[1725]

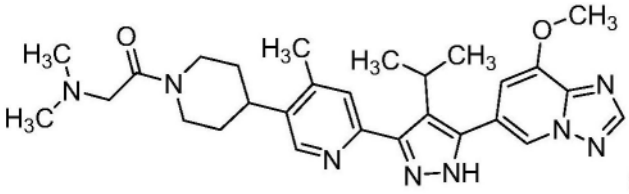
1121		520.3	1.9	C
1123		506.3	2.07	C
1124		446.3	1.07	C
1125		460.3	1.11	C
1126		474.3	1.38	C
1127		474.3	1.15	C
1128		486.3	1.25	C
1129		530.3	0.98	C
1130		464.2	1.170	F

[1726]

1131		478.3	1.170	F
1132		490.3	1.281	F
1133		534.3	1.175	F

[1727] 实施例1134

[1728] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1729] 

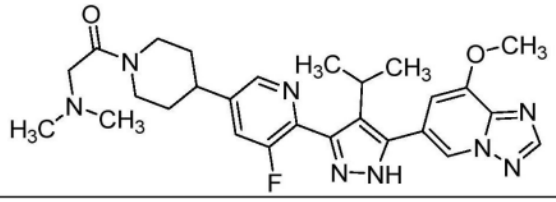
(1134)

[1730] 在室温,向6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA(19mg,0.035mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加TEA(0.2mL,1.435mmol)、二甲基甘氨酸(17.99mg,0.174mmol)和HATU(26.5mg,0.070mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(4.1mg,7.78μmol,22%产率)。LCMS保留时间1.247min[E],MS(ES):m/z=517.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.54-8.65(m,2H)8.48(s,1H)7.92(s,1H)7.21(d,J=1.22Hz,1H)4.77(br dd,J=11.62,1.83Hz,1H)4.35(q,J=16.14Hz,2H)4.14(s,3H)3.83-3.93(m,1H)3.37(br d,J=7.34Hz,2H)2.90-3.07(m,8H)2.74(s,3H)2.01-2.11(m,2H)1.72-1.96(m,2H)1.29(d,J=7.09Hz,7H)。

[1731] 根据用于制备实施例1134的通用程序制备以下实施例。

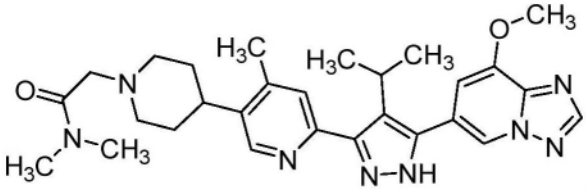
[1732] 表103

[1733]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1135		521.3	1.16	C

[1734] 实施例1136

[1735] 2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1736] 

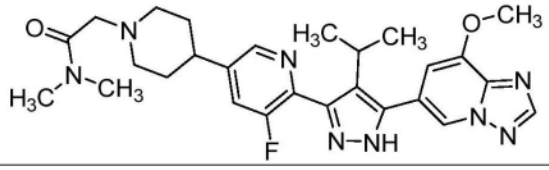
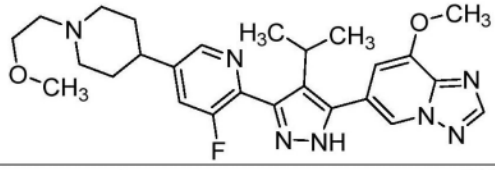
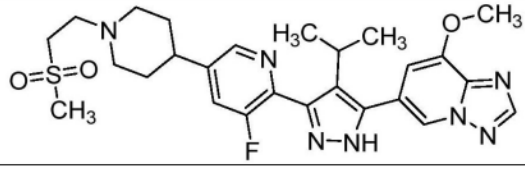
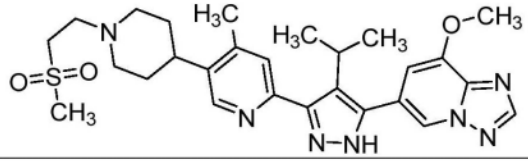
(1136)

[1737] 在室温,向6-(4-异丙基-3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA-(24mg,0.044mmol)在DMF(0.5mL)和THF(1.00mL)中的溶液中添加TEA(0.2mL,1.435mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(26.8mg,0.220mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(4-(6-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(11.8mg,0.022mmol,49%产率)。LCMS保留时间1.345min[E],MS(ES):m/z=517.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.58(s,1H)8.56(d,J=1.22Hz,1H)8.46(s,1H)7.71(s,1H)7.22(d,J=1.22Hz,1H)4.31(s,2H)4.14(s,3H)3.77-3.89(m,2H)3.36(br dd,J=5.62,2.20Hz,2H)3.02-3.11(m,7H)2.61(s,3H)2.14-2.34(m,4H)1.23-1.36(m,8H)。

[1738] 根据用于制备实施例1136的通用程序制备以下实施例。

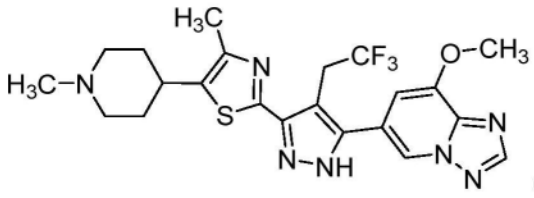
[1739] 表104

[1740]

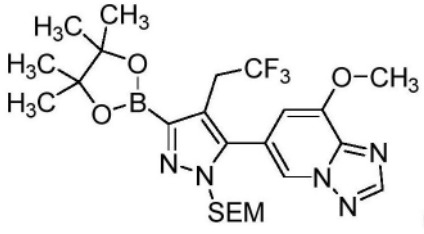
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1137		521.3	1.29	C
1138		494.3	1.27	C
1139		542.3	1.37	C
1140		538.2	1.422	E

[1741] 实施例1141

[1742] 2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑

[1743] 
(1141)

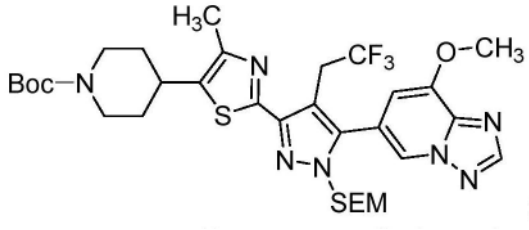
[1744] 中间体1141A:8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1745] 
(1141A)

[1746] 向6-(3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.5g,2.96mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.128g,4.44mmol)在二噁烷(20mL)中的混合物中添加乙酸钾(0.872g,8.89mmol),将混合物用氮气脱气15min,然后添加三环己基膦(0.083g,0.296mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.136g,0.148mmol)。将反应混合物脱气10min。将混合物在110℃搅拌16h。将反应物质通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗品。将粗物质通过ISCO使用二氧化硅柱(40g)纯化,收集级分并浓缩,以得到呈棕色液体的8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(850mg,1.536mmol,52%产率)。LCMS保留时间2.18min[A]。MS(E⁻)m/z 554.6[M+H]。

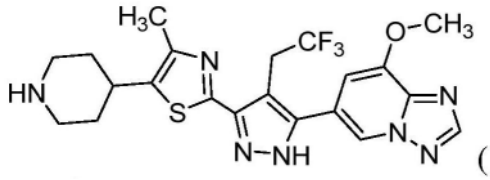
[1747] 中间体1141B:叔丁基4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯

[1748] 

(1141B)

[1749] 将8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.5g,2.71mmol)、叔丁基4-(2-溴-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(1.175g,3.25mmol)和碳酸钾(1.124g,8.13mmol)在乙腈(50mL)中的混合物用氮气脱气10min。接下来,添加$Pd_2(dba)_3$(0.124g,0.136mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.111g,0.271mmol)并将反应混合物在110℃搅拌16h。将反应物质通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤,收集滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗物质通过ISCO二氧化硅40g柱(50%EtOAc-己烷)纯化,收集级分并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(1.1g,1.554mmol,57%产率)。LCMS保留时间:1.58[B],MS(E⁻)m/z:708.5[M+H]。

[1750] 中间体1141C:2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌啶-4-基)噻唑

[1751] 

(1141C)

[1752] 向叔丁基4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯(220mg,0.311mmol)在DCM中的搅拌溶液中添加TFA(23.94μL,0.311mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过制备型LCMS使用方法AB纯化,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌啶-4-基)噻唑(60mg,0.126mmol,40%产率)。LCMS保留时间:0.44[F],MS(E⁻)m/z:478.2[M+H];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.57(s,1H),7.80-7.74(m,1H),7.73(d,J=1.0Hz,1H),4.34-4.25(m,2H),3.91(s,1H),3.25-3.12(m,3H),2.88-2.74(m,2H),2.63(s,3H),2.06(d,J=12.5Hz,2H),1.89(s,3H),1.78-1.60(m,2H)。

[1753] 实施例1141:2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三

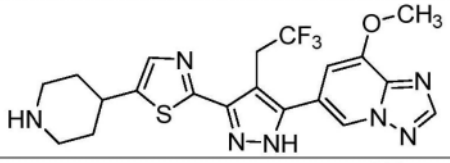
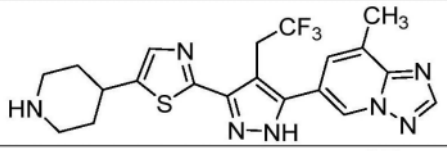
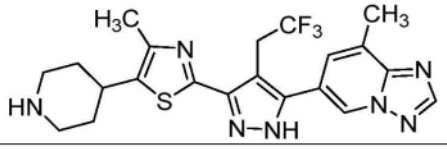
氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑

[1754] 向2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(哌啶-4-基)噻唑(50mg,0.105mmol)在MeOH(1mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(3.14mg,0.105mmol)和乙酸(5.99μL,0.105mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。接下来,添加$NaCNBH_4$(6.58mg,0.105mmol)并将反应混合物再搅拌2h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,收集级分并浓缩,以得到呈白色固体的2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑(4.7mg,0.126mmol,8%产率)。LCMS保留时间:1.44[E],MS(E^-)m/z:492.2[M+H];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.87(br.s.,1H),8.95(d,J=1.2Hz,1H),8.55(s,1H),7.72(s,1H),7.30(d,J=1.2Hz,1H),4.37-4.22(m,2H),4.07(s,3H),3.96-3.84(m,2H),3.30-3.22(m,2H),3.00(br.s.,4H),2.37-2.16(m,3H),2.08(s,1H),2.02(br.s.,1H),1.70(br.s.,4H),1.49(br.s.,2H),1.24(s,2H)。

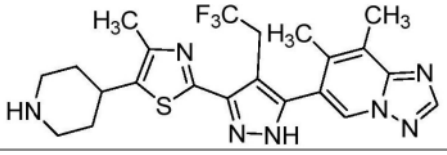
[1755] 根据用于制备实施例1141C的通用程序制备以下实施例。

[1756] 表105

[1757]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1142		464.2	1.02	C
1143		448.2	1.04	E
1144		462.2	1.16	E

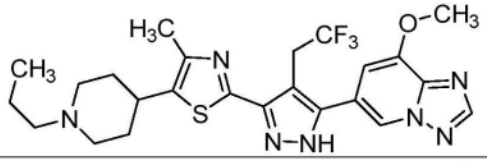
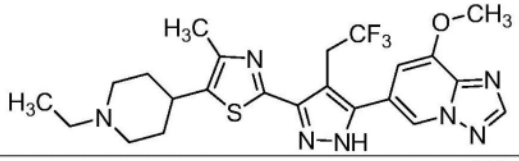
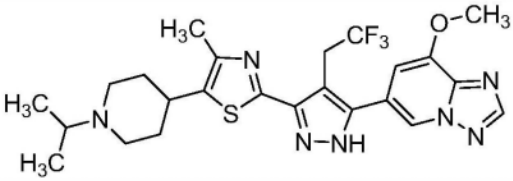
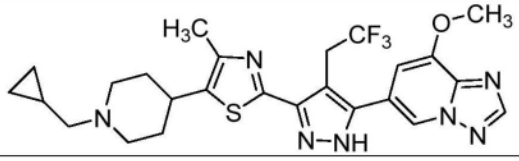
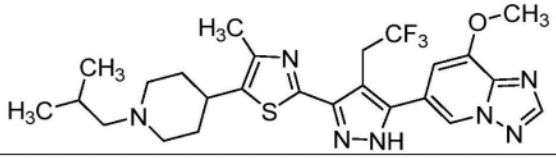
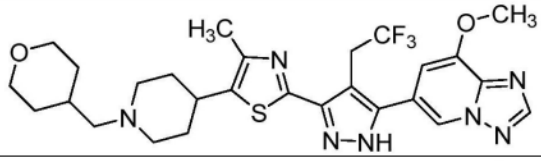
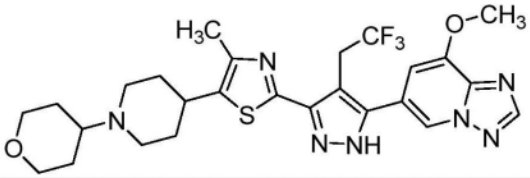
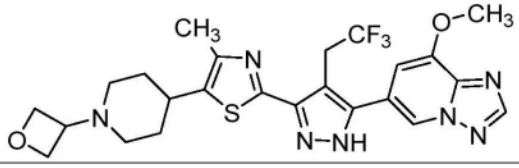
[1758]

1145		476.2	1.38	C

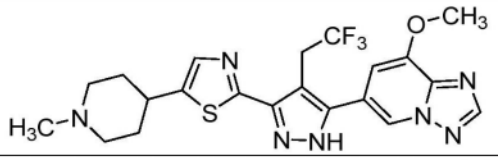
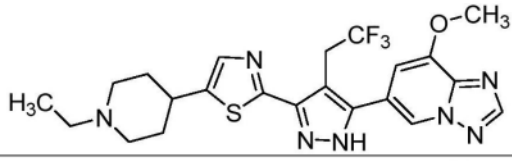
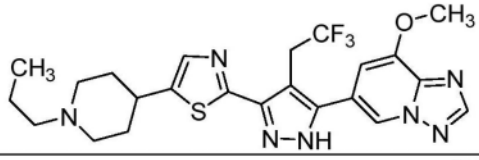
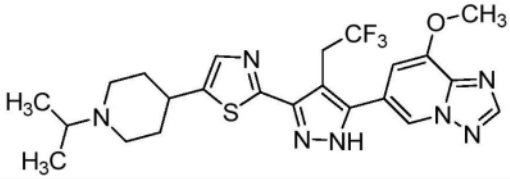
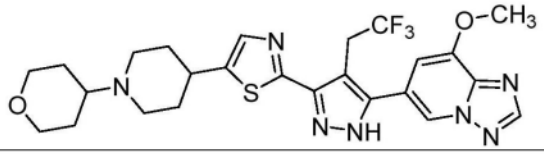
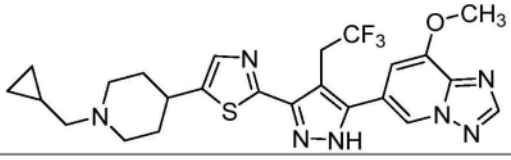
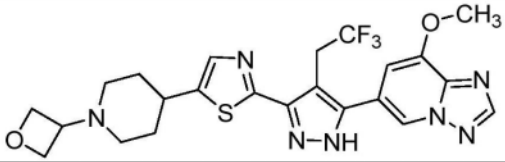
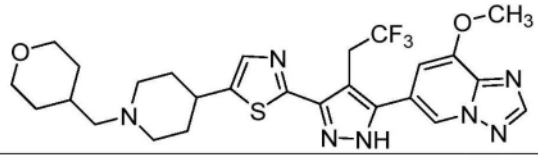
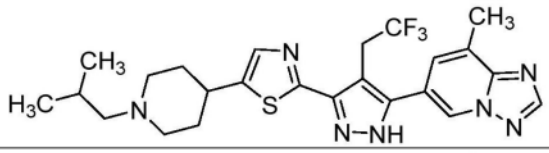
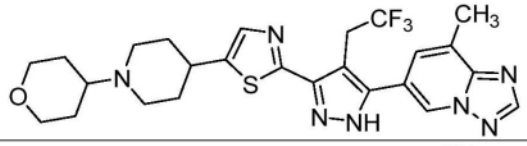
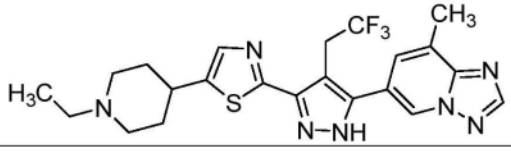
[1759] 根据用于制备实施例1141的通用程序制备以下实施例。

[1760] 表106

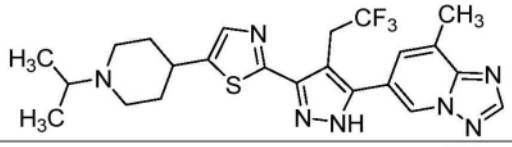
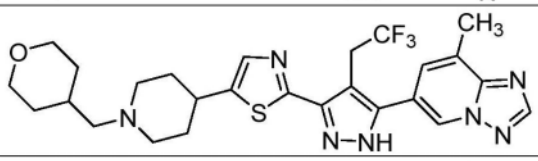
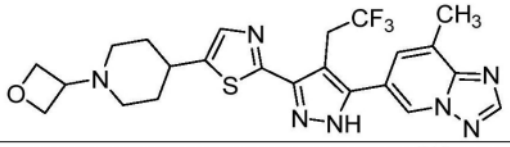
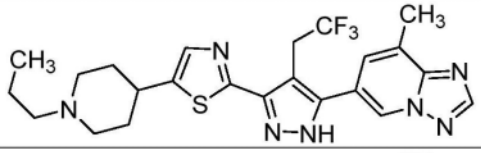
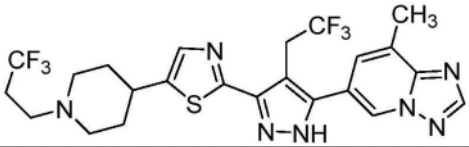
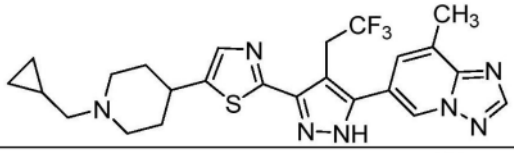
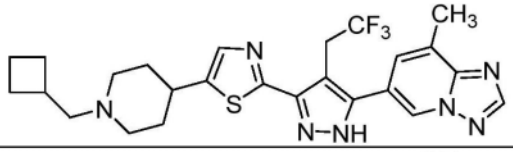
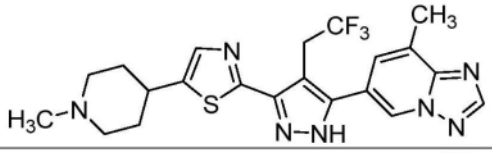
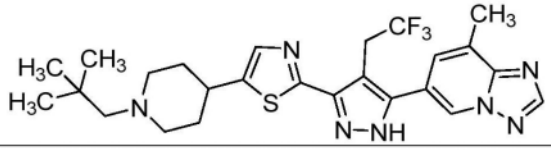
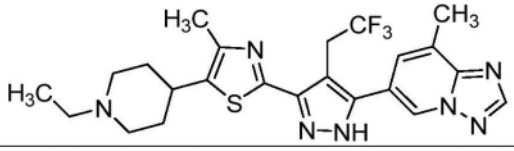
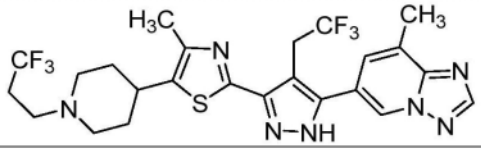
[1761]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1146		520.2	1.61	E
1147		506.2	1.44	C
1148		520.2	1.49	C
1149		532.2	1.64	C
1150		534.2	1.92	C
1151		576.2	2.06	C
1152		562.2	1.42	E
1153		534.2	1.58	E

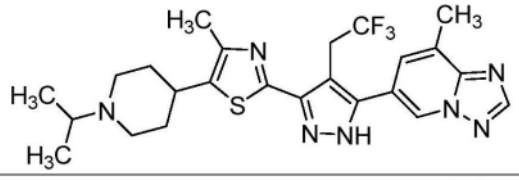
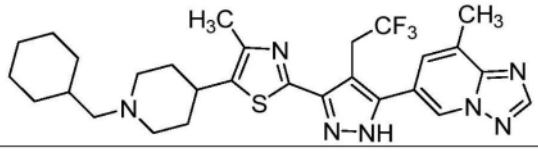
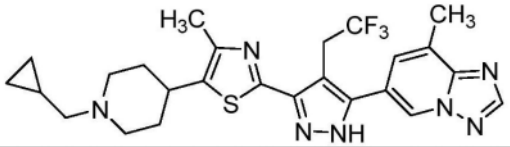
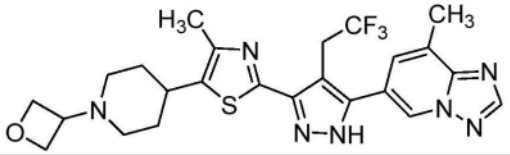
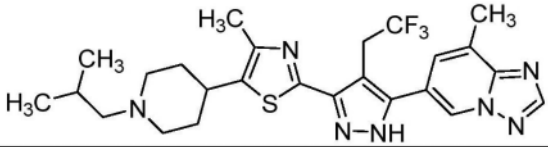
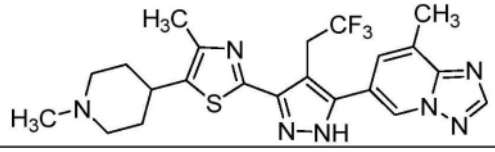
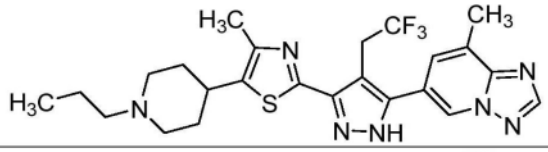
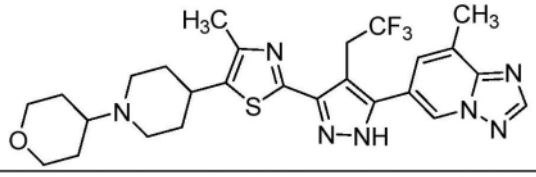
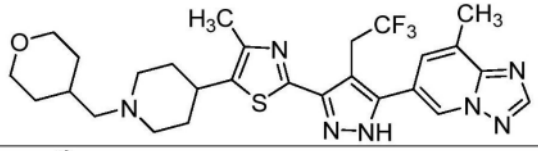
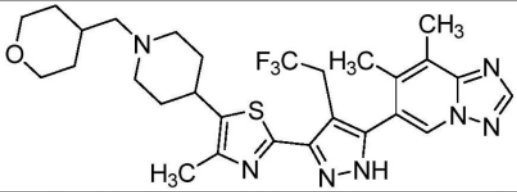
[1762]

1154		478.2	1.05	F
1155		492.2	1.08	C
1156		506.2	1.24	C
1157		506.2	1.12	E
1158		548.2	1.22	E
1159		518.2	1.35	E
1160		520.2	1.44	E
1161		562.2	1.15	D
1162		504.2	1.69	C
1163		532.2	1.73	E
1164		476.2	1.31	C

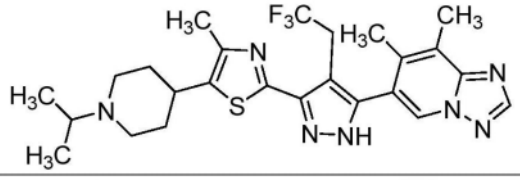
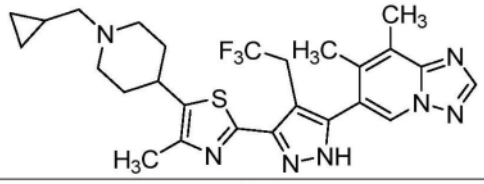
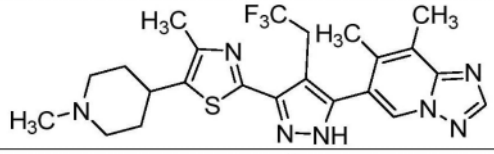
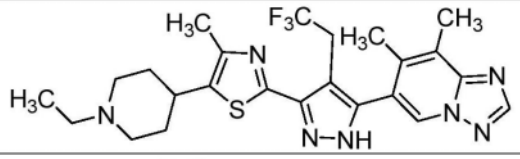
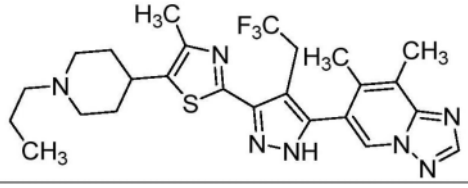
[1763]

1165		490.2	1.2	C
1166		546.2	1.12	D
1167		504.2	1.42	C
1168		490.2	1.39	C
1169		544.2	1.98	C
1170		502.2	1.73	C
1171		516.2	1.61	C
1172		462.2	1.73	E
1173		518.2	2.24	C
1174		490.2	1.39	C
1175		558.2	1.34	C

[1764]

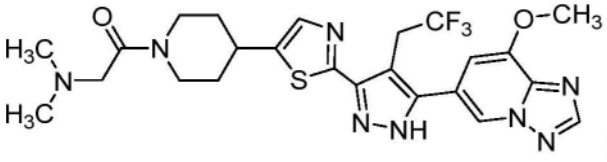
1176		504.4	1.16	F
1177		558.2	2.14	C
1179		516.2	1.32	C
1180		518.2	2.22	C
1181		518.2	2.32	C
1182		476.2	1.35	C
1183		504.2	1.27	F
1184		546.2	1.41	D
1185		560.2	2.08	C
1186		574.2	1.85	C

[1765]

1187		518.2	1.58	C
1188		530.2	1.71	C
1189		490.2	1.52	C
1190		504.2	1.54	E
1191		518.2	1.7	E

[1766] 实施例1192

[1767] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1768] 
(1192)

[1769] 将2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮根据实施例469中所述的通用方法、使用2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(30mg,0.065mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.11min[E],MS(E^+)m/z:549.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.89(br.s.,1H),8.95(d,J=1.2Hz,1H),8.55(s,1H),7.74(s,1H),7.31(d,J=1.2Hz,1H),4.46(d,J=11.5Hz,1H),4.29(q,J=11.2Hz,2H),4.18-3.95(m,3H),3.24(d,J=11.0Hz,1H),3.20-3.03(m,2H),2.79-2.67(m,1H),2.26(s,4H),2.15-1.94(m,2H),1.94-1.89(m,2H),1.62(d,J=9.0Hz,1H),1.48(d,J=8.8Hz,1H),1.24(s,1H)。

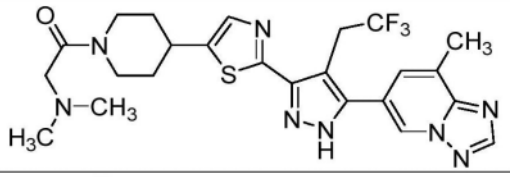
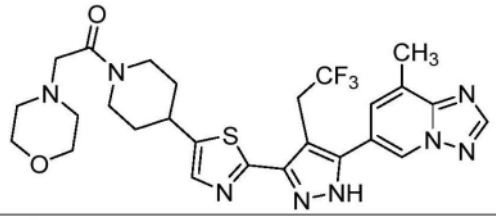
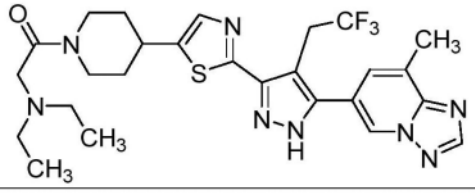
[1770] 根据用于制备实施例1192的通用程序制备以下实施例。

[1771] 表107

[1772]

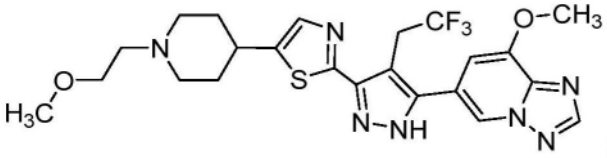
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法

[1773]

1193		533.2	1.29	C
1194		575.2	1.47	C
1195		561.3	1.36	C

[1774] 实施例1196

[1775] 2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)噻唑

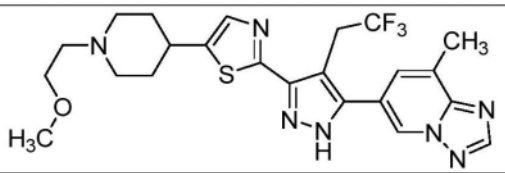
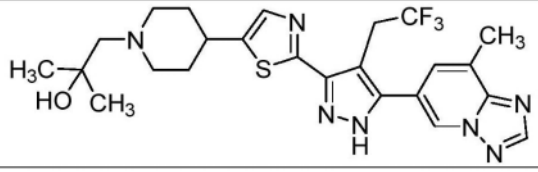
[1776] 
(1196)

[1777] 在室温,向2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(30mg,0.065mmol)在DMF(1mL)、THF(1mL)中的搅拌溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(9.00mg,0.065mmol)、Et_3N(9.02μl,0.065mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)噻唑。LCMS保留时间1.02min[E],MS(E^+)m/z:522.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.87(br.s.,1H),8.95(s,1H),8.55(s,1H),7.73(br.s.,1H),7.30(s,1H),4.29(d,J=11.2Hz,2H),4.12-3.99(m,3H),3.49(br.s.,2H),3.28(br.s.,2H),2.94(br.s.,4H),2.08(s,4H),1.92(s,1H),1.76(br.s.,3H),1.24(s,3H)。

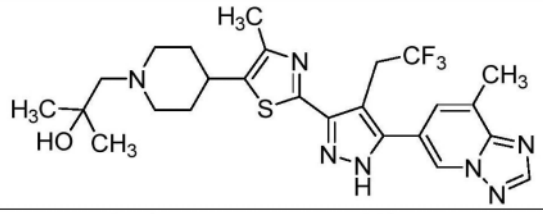
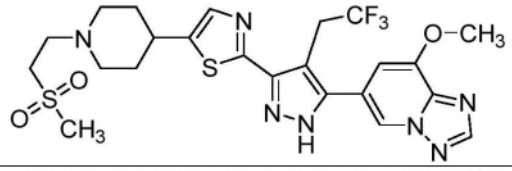
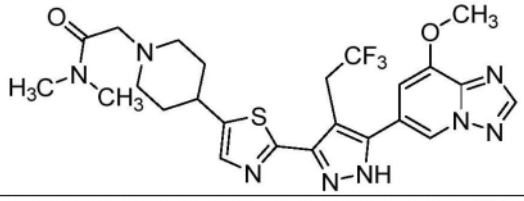
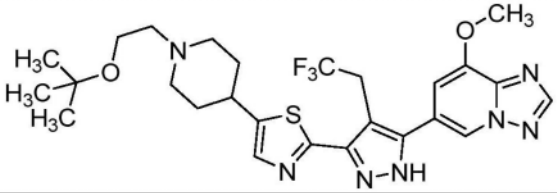
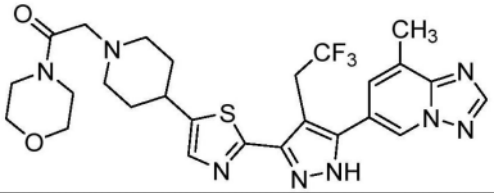
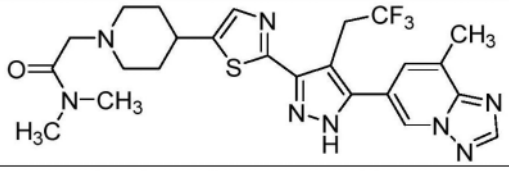
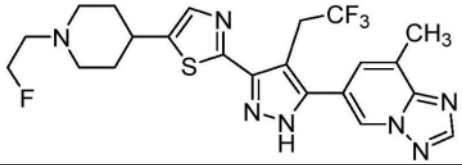
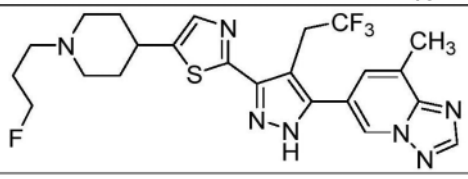
[1778] 根据用于制备实施例1196的通用程序制备以下实施例。

[1779] 表108

[1780]

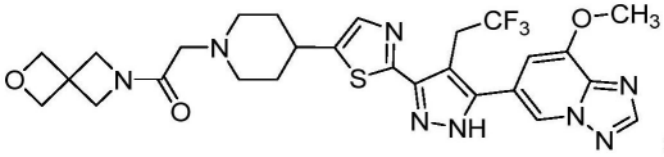
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1197		506.2	1.54	C
1198		520.2	1.63	C

[1781]

1199		534.2	1.78	C
1200		570.2	1.45	C
1201		549.2	1.53	C
1202		564.3	1.68	C
1203		575.2	1.49	C
1204		533.2	1.46	C
1205		494.2	1.64	C
1206		508.2	1.61	C

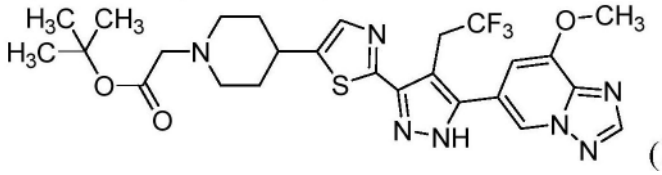
[1782] 实施例1207

[1783] 2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮

[1784]  (1207)

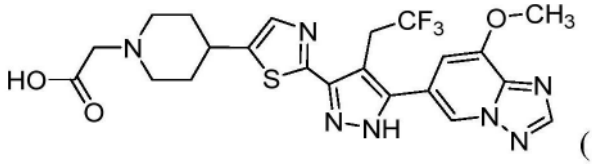
[1785] 中间体1207A:叔丁基2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酸酯

[1786] 
(1207A)

[1787] 在室温,向2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(200mg,0.432mmol)在DCM(12mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.180mL,1.295mmol)和叔丁基2-溴乙酸酯(0.112mL,0.518mmol),搅拌16h。将反应物质用水淬灭,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酸酯(180mg,0.312mmol,72%产率)。LCMS保留时间:1.75min[A],MS(E^+)m/z:578.1[M+H]。

[1788] 中间体1207B:2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酸

[1789] 
(1207B)

[1790] 在室温,向叔丁基2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酸酯(250mg,0.433mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.033mL,0.433mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应物质浓缩,以得到呈灰白色固体的2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酸(160mg,0.307mmol,71%产率)。LCMS保留时间:0.71min[E],MS(E^+)m/z:522.2[M+H]。

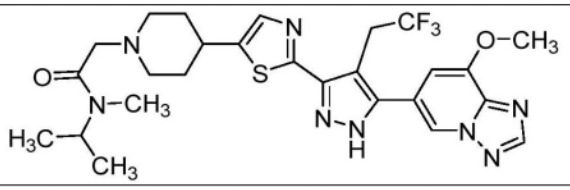
[1791] 实施例1207:2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮

[1792] 将2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙-1-酮根据实施例466中所述的通用方法、使用2-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙酸(30mg,0.058mmol)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(5.70mg,0.058mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.38min[E],MS(E^+)m/z:603.3[M+H]。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm13.97-13.75(m,1H),8.95(d,J=1.2Hz,1H),8.55(s,1H),7.73(s,1H),7.31(d,J=1.2Hz,1H),4.72-4.62(m,4H),4.38(s,2H),4.34-4.24(m,2H),4.07(s,3H),4.05-3.98(m,2H),2.98(s,2H),2.95-2.83(m,4H),2.21-2.11(m,2H),2.02-1.94(m,2H),1.91(s,1H),1.76-1.63(m,2H)。

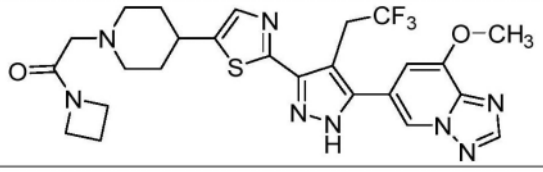
[1793] 根据用于制备实施例1207的通用程序制备以下实施例。

[1794] 表109

[1795]

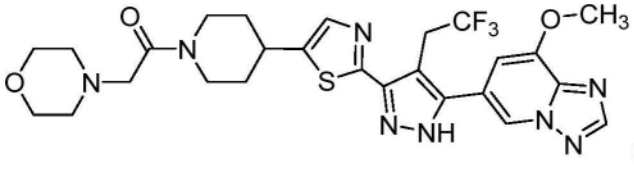
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1208		577.2	1.76	C

[1796]

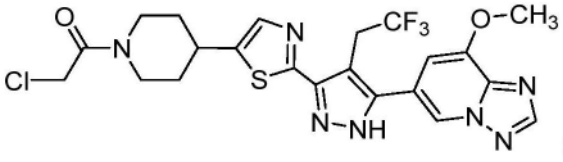
1209		561.2	1.46	C

[1797] 实施例1210

[1798] 1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮

[1799]  (1210)

[1800] 中间体1210A:2-氯-1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1801]  (1210A)

[1802] 在室温,向2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑(230mg,0.496mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.208mL,1.489mmol)和2-氯乙酰氯(0.048mL,0.595mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应物质用水稀释,用DCM萃取,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到2-氯-1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(200mg,0.370mmol,74%产率)。LCMS保留时间1.42min[A],MS(E^+)m/z:541.2[M+H]。

[1803] 实施例1210:1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮

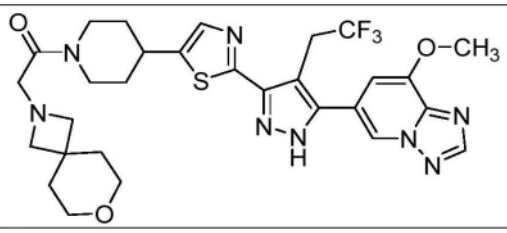
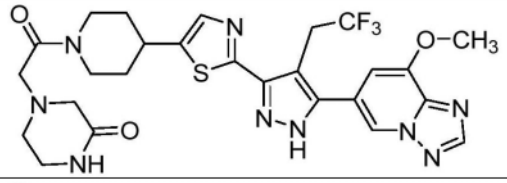
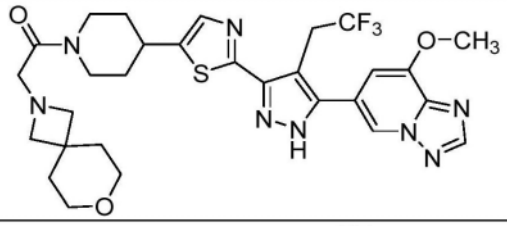
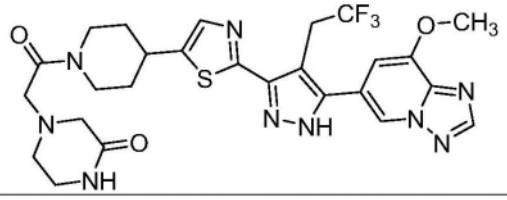
[1804] 在室温,向2-氯-1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(30mg,0.056mmol)在THF(1mL)和DMF(1mL)溶剂混合物中的搅拌溶液中添加TEA(7.74μl,0.056mmol)和吗啉(4.84mg,0.056mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的1-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮。LCMS保留时间1.42min[E],MS(E^+)m/z:591.2[M+

H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.77-13.93(m,1H)9.88-10.11(m,1H)8.94(br d,J=0.73Hz,1H)8.49-8.61(m,1H)7.68-7.80(m,1H)7.29(s,1H)6.86-7.24(m,1H)4.20-4.53(m,5H)4.07(s,3H)3.89-4.01(m,2H)3.70-3.86(m,3H)3.22-3.30(m,3H)3.01-3.18(m,3H)2.86(br t,J=12.47Hz,1H)2.07-2.20(m,2H)1.62-1.76(m,1H)1.46-1.59(m,1H)1.21-1.29(m,1H)1.11-1.20(m,1H)。

[1805] 根据用于制备实施例1210的通用程序制备以下实施例。

[1806] 表110

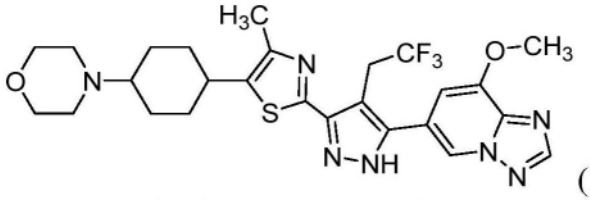
[1807]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1211		631.2	1.56	C
1212		604.2	1.52	C
1213		591.2	1.3	C
1214		593.3	1.4	C

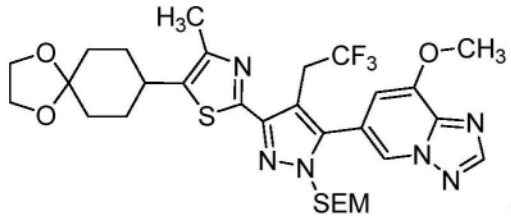
[1808]

[1809] 实施例1215

[1810] 4-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)吗啉

[1811] 
(1215)

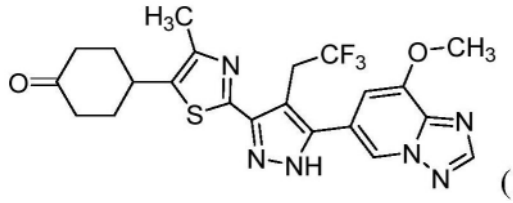
[1812] 中间体1215A:2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑

[1813] 

(1215A)

[1814] 将2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(1.2g,1.805mmol,66%产率)根据中间体1141B中所述的通用方法、使用8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.5g,2.71mmol)和2-溴-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(1.035g,3.25mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈棕色液体的标题化合物。LCMS保留时间:1.40[A],MS(E^+)m/z:665.5[M+H]。

[1815] 中间体1215B:4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己-1-酮

[1816] 

(1215B)

[1817] 将4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己-1-酮(340mg,0.693mmol,92%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)噻唑(500mg,0.752mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:2.21min[A],MS(E^+)m/z:491[M+H]。

[1818] 实施例1215:4-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)吗啉

[1819] 将4-(4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己基)吗啉(异构体的混合物)根据实施例1083中所述的通用方法、使用4-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)环己-1-酮(80mg,0.163mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。

[1820] 实施例1215A:异构体1:LCMS保留时间:1.61min[E],MS(E^+)m/z:562.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.90-13.72(m,1H),9.03-8.87(m,1H),8.55(s,1H),7.30(d,J=1.0Hz,1H),4.40-4.21(m,2H),4.15-3.99(m,3H),3.74-3.52(m,4H),3.13-3.02(m,1H),2.46-2.27(m,6H),2.20(br d,J=2.0Hz,1H),2.05-1.93(m,2H),1.83-1.62(m,4H),1.62-1.45(m,2H)。

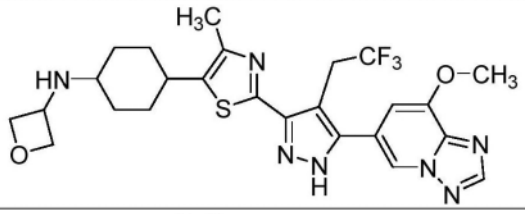
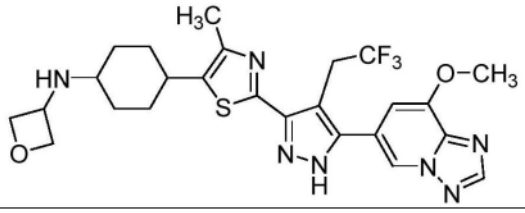
[1821] 实施例1215B:异构体2:LCMS保留时间:1.89min[E],MS(E^+)m/z:562.2[M+H];^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.96-13.73(m,1H),8.95(s,1H),8.55(s,1H),7.30(d,J＝1.0Hz,1H),4.39-4.23(m,2H),4.13-4.01(m,3H),3.70-3.47(m,4H),2.95-2.83(m,1H),2.37(s,3H),2.07-1.85(m,4H),1.50-1.32(m,4H)。

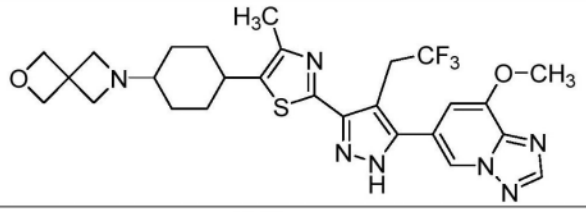
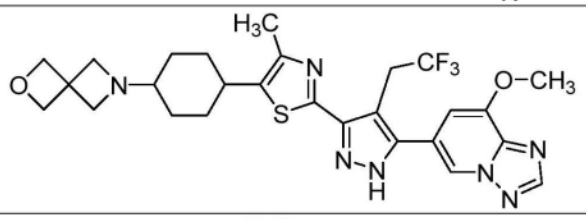
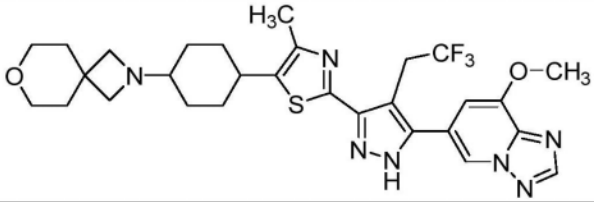
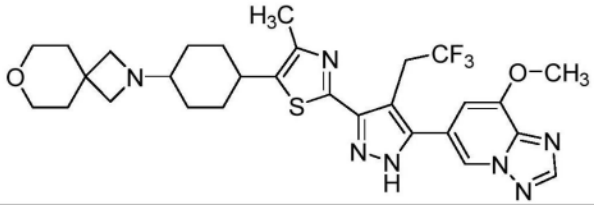
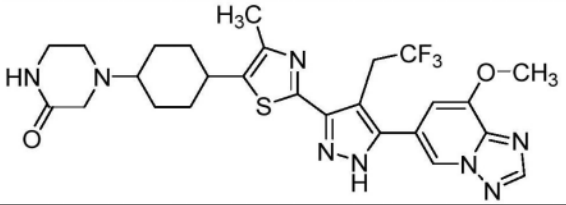
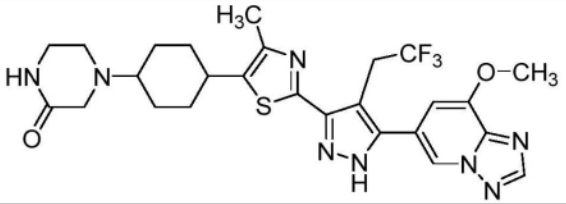
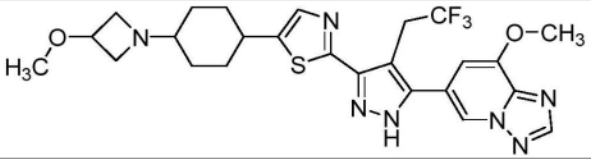
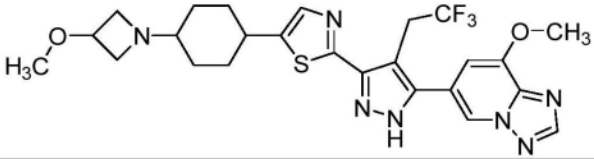
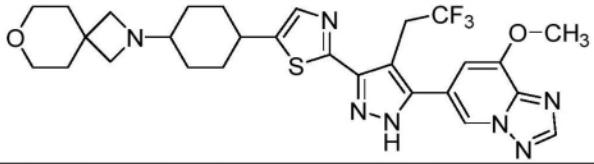
[1822] 根据用于制备实施例1215的通用程序制备以下实施例。

[1823] 表111

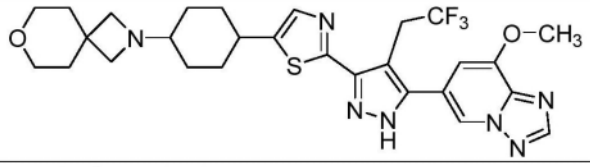
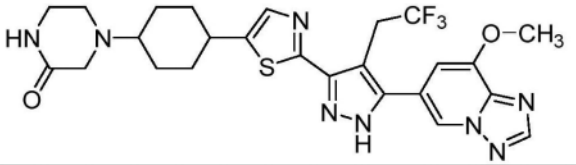
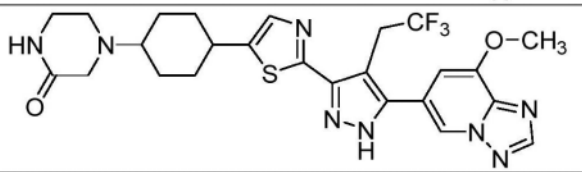
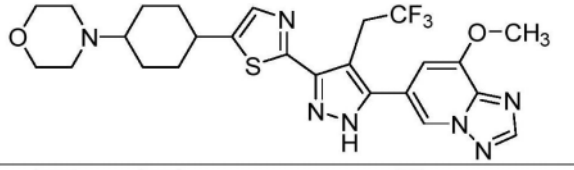
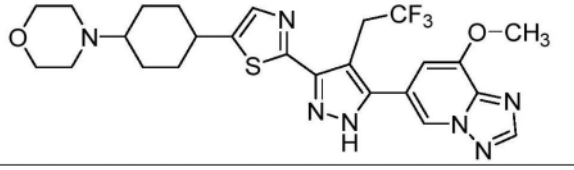
[1824]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1216		548.2	1.47	C
1217		548.2	1.66	C

[1825]

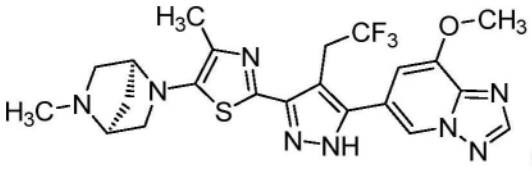
1218		574.2	1.38	C
1219		574.2	1.61	E
1220		602.3	1.37	C
1221		602.3	1.37	C
1222		575.1	1.71	C
1223		575.1	1.64	E
1224		548.2	1.81	E
1225		548.2	1.74	E
1226		588.2	1.69	E

[1826]

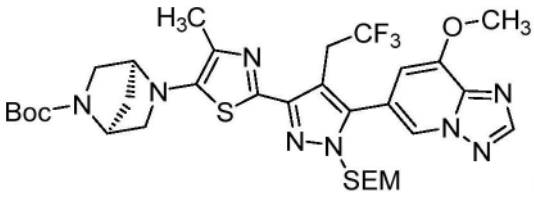
1227		588.2	1.69	C
1228		561.1	1.75	C
1229		561.1	1.75	C
1230		548.2	1.95	C
1231		548.2	1.78	C

[1827] 实施例1232

[1828] 2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑

[1829]  (1232)

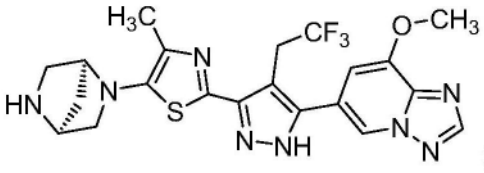
[1830] 中间体1232A:叔丁基(1S,4S)-5-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

[1831]  (1232A)

[1832] 将叔丁基(1S,4S)-5-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯(320mg,0.444mmol,49%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,0.903mmol)和叔丁基(1S,4S)-5-(2-溴-4-甲基噻唑-5-

基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯(406mg,1.084mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:2.38[B],MS(E⁻)m/z:721.6[M+H]。

[1833] 实施例1232B:5-((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑

[1834] 

(1232B)

[1835] 将5-((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑(1mg,0.126mmol,10%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用叔丁基(1S,4S)-5-(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯(300mg,0.416mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.22[E],MS(E⁻)m/z:491.2[H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.71(s,1H),8.92(d,J=1.2Hz,1H),8.54(s,1H),7.28(d,J=1.2Hz,1H),4.32-4.23(m,2H),4.12-4.03(m,8H),3.53(br d,J=2.2Hz,1H),3.17(d,J=5.1Hz,2H),3.06(td,J=3.5,5.1Hz,2H)。

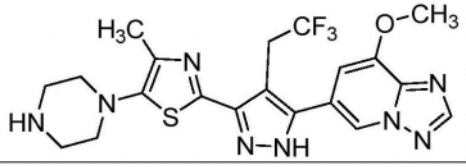
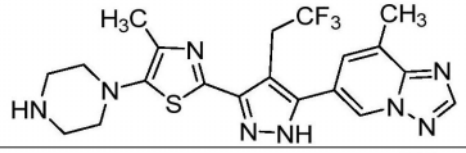
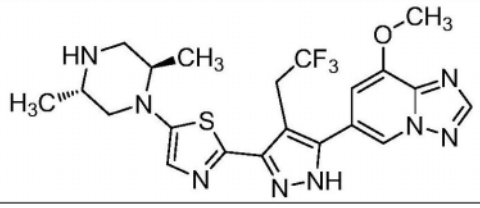
[1836] 实施例1232:2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑

[1837] 将2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-5-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)噻唑(3.6mg,0.126mmol,6.74%产率)根据实施例307中所述的通用方法、使用5-((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲基-2-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)噻唑(50mg,0.105mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.29[E],MS(E⁻)m/z:505.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.79(s,1H),10.04-9.84(m,1H),8.94(s,1H),8.55(s,1H),7.36-7.23(m,2H),7.14(s,1H),7.01(s,1H),4.44-4.24(m,3H),4.18(br d,J=2.0Hz,1H),4.12-4.02(m,4H),3.87-3.74(m,1H),3.60-3.50(m,1H),3.48-3.42(m,1H),3.13-3.02(m,1H),2.99-2.81(m,3H),2.39-2.28(m,4H),2.22-2.12(m,1H)。

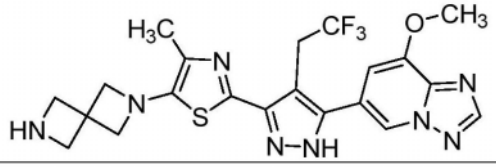
[1838] 根据用于制备实施例1232B的通用程序制备以下实施例。

[1839] 表112

[1840]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1233		479.2	1.24	C
1234		463.2	1.32	C
1235		493.2	1.22	C

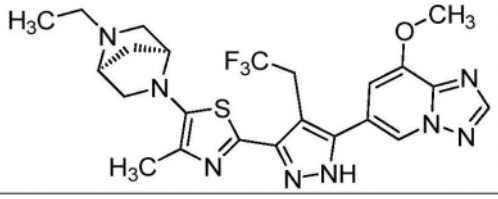
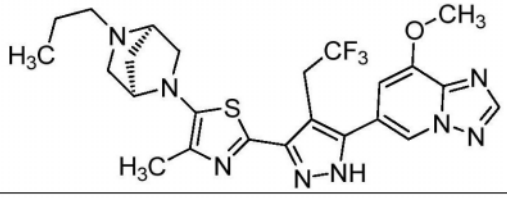
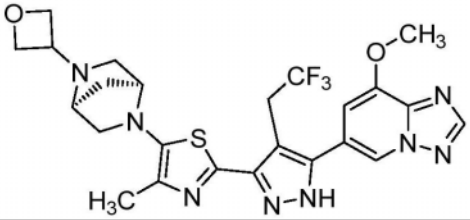
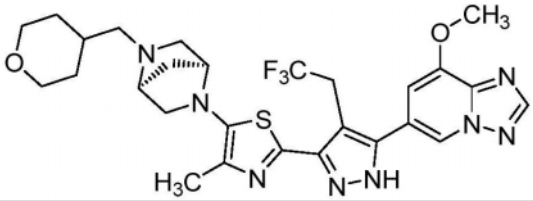
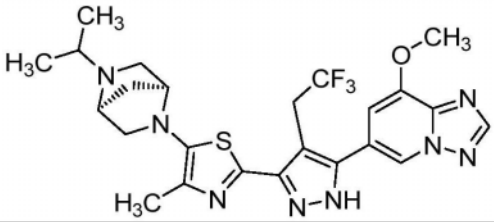
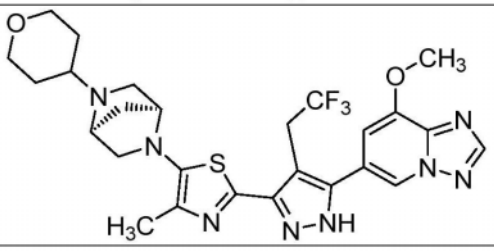
[1841]

1236		491.3	1.17	C

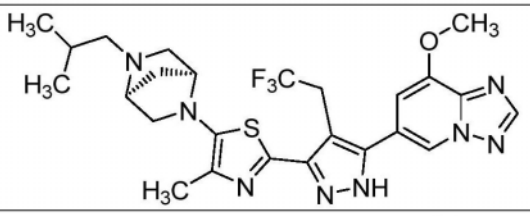
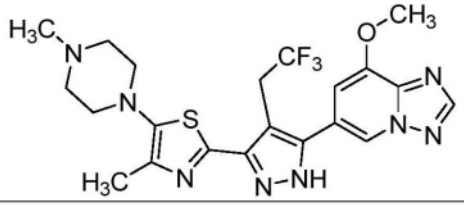
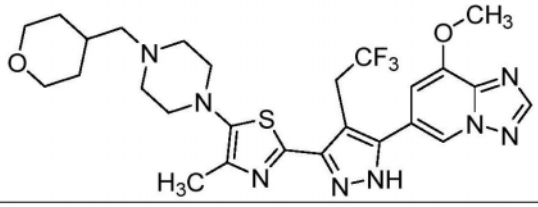
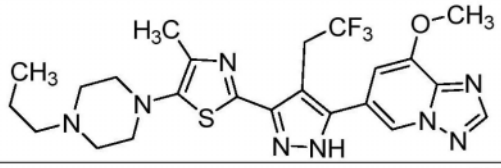
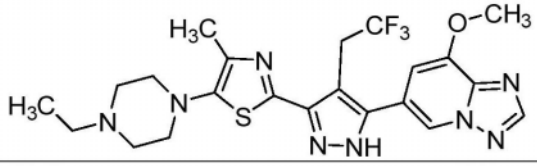
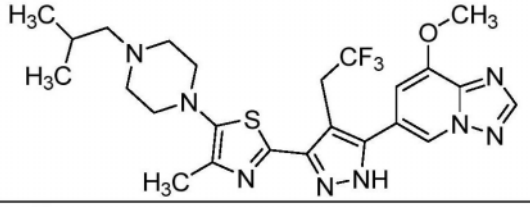
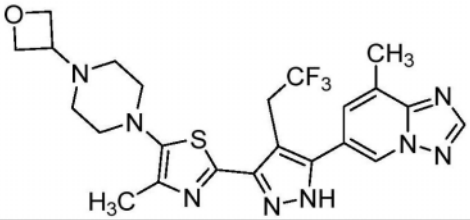
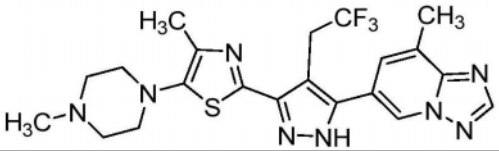
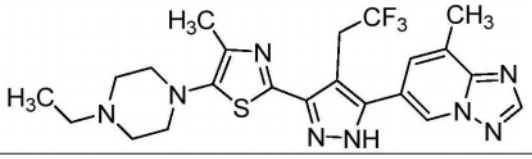
[1842] 根据用于制备实施例1232的通用程序制备以下实施例。

[1843] 表113

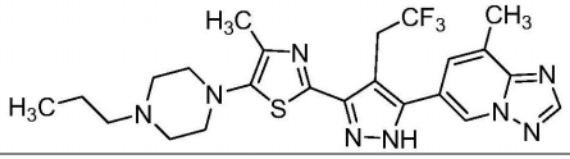
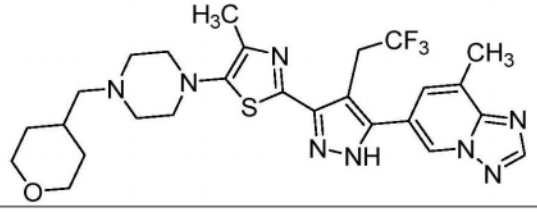
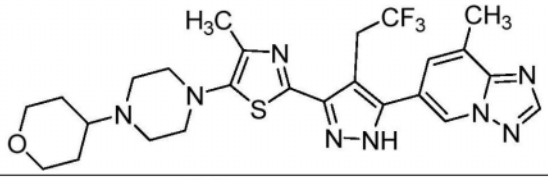
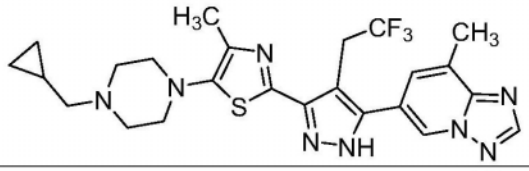
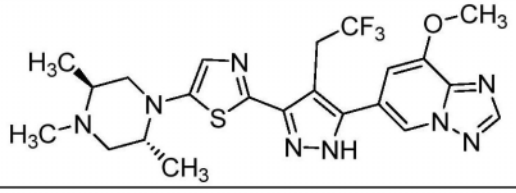
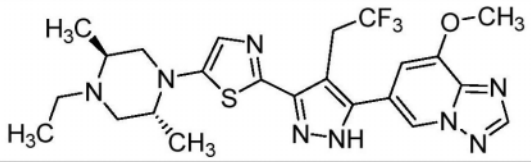
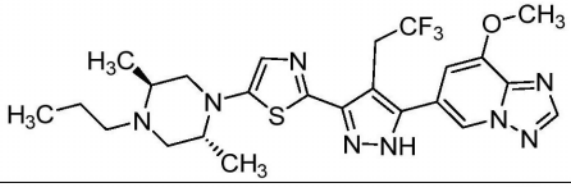
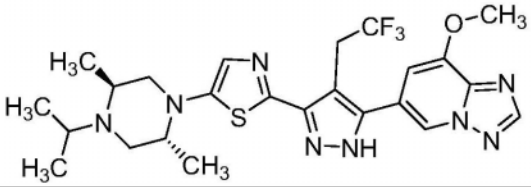
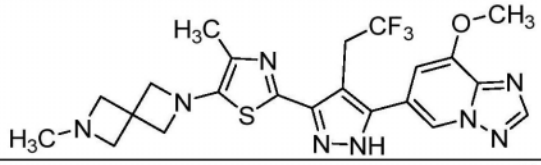
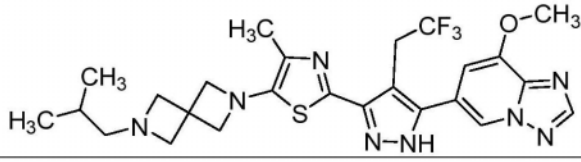
[1844]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1237		519.2	1.35	C
1238		533.2	1.59	C
1239		547.2	1.56	C
1240		589.3	1.66	C
1241		533.2	1.47	C
1242		575.2	1.51	C

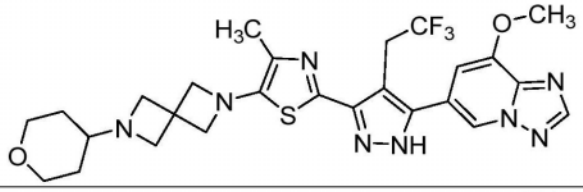
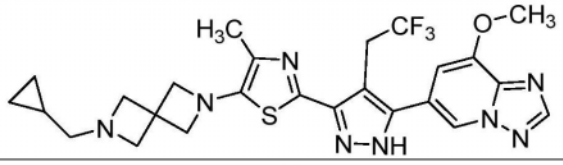
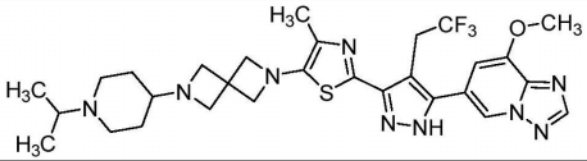
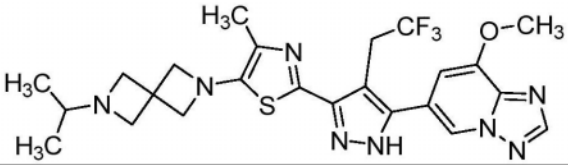
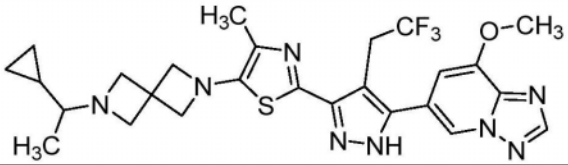
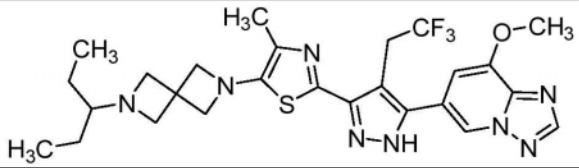
[1845]

1243		547.2	1.84	C
1244		493.2	1.55	C
1245		577.2	1.96	C
1246		521.2	1.92	E
1247		507.2	1.67	E
1248		535.2	2.7	E
1249		519.2	1.47	E
1250		477.2	1.93	E
1251		491.2	1.94	C

[1846]

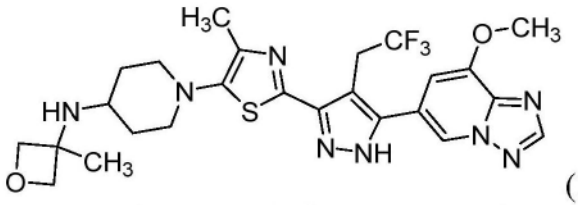
1252		505.2	1.28	D
1253		561.2	1.94	C
1254		547.2	1.7	C
1256		517.2	1.9	C
1257		507.2	1.54	C
1258		521.2	1.66	C
1259		535.5	1.95	C
1260		535.2	1.72	C
1261		505.2	1.2	C
1262		547.2	1.57	C

[1847]

1263		575.2	1.48	C
1264		545.2	1.41	C
1265		616.2	1.34	C
1266		533.2	1.36	C
1267		559.2	1.59	C
1268		561.2	1.62	C

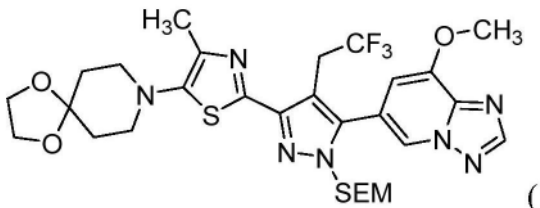
[1848] 实施例1269

[1849] 1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺

[1850] 

(1269)

[1851] 中间体1269A:8-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

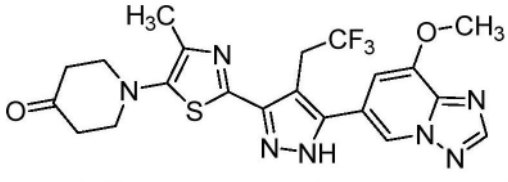
[1852] 

(1269A)

[1853] 将8-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三

甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(500mg,0.817mmol,52%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用6-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(800mg,1.558mmol)和8-(2-溴噻唑-5-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(475mg,1.558mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.40[A],MS(E⁻)m/z:665.5[M+H]。

[1854] 中间体1269B:1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-4-酮

[1855] 

(1269B)

[1856] 将1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-4-酮(15mg,0.034mmol,69.9%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用8-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(30mg,0.049mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:2.22[B],MS(E⁻)m/z:491.0[M+H]。

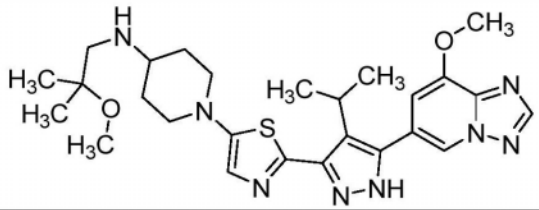
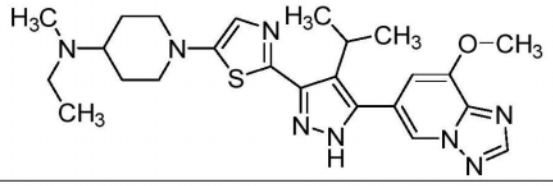
[1857] 实施例1269:1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺

[1858] 将1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-胺(0.9mg,0.126mmol,3.57%产率)根据实施例1083中所述的通用方法、使用1-(2-(4-异丙基-5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-5-基)哌啶-4-酮(25mg,0.057mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.1[F],MS(E⁻)m/z:509.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.24(s,1H),9.27(br.s.,1H),8.67(s,1H),8.54(s,1H),8.48(s,1H),7.22-6.98(m,2H),4.73(br.s.,2H),4.42(br.s.,2H),4.16-3.97(m,4H),3.93(s,1H),3.54(br.s.,3H),3.09-2.84(m,4H),2.74(s,1H),1.92(s,1H),1.78(d,J=18.8Hz,3H),1.67(d,J=15.4Hz,4H),1.31(d,J=7.1Hz,4H),1.27-1.12(m,3H),1.12-0.94(m,2H)。

[1859] 根据用于制备实施例1269的通用程序制备以下实施例。

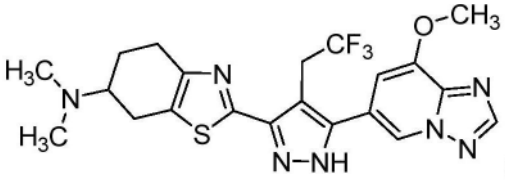
[1860] 表114

[1861]

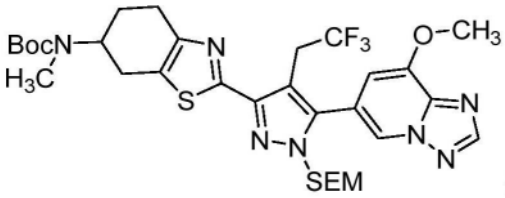
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1270		525.2	1.46	C
1271		481.2	1.14	C

[1862] 实施例1272

[1863] 2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

[1864] 
(1272)

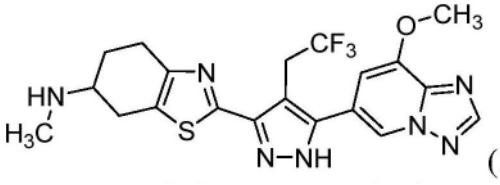
[1865] 中间体1272A:叔丁基(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1866] 
(1272A)

[1867] 将8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.55g,1.382mmol)、叔丁基(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(0.400g,1.152mmol)和K_2CO_3(0.478g,3.46mmol)在乙腈(40.00mL)和水(10.00mL)溶剂混合物中的溶液用氮气脱气10min。接下来,添加$Pd_2(dba)_3$(0.053g,0.058mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.047g,0.115mmol)。将反应混合物脱气2min,并在110℃搅拌16h。使反应混合物达到室温,分离两层,将水层用EtOAc(2X 20mL)萃取,将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的55%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈胶状固体的叔丁基(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(800mg,0.346mmol,30%产率)。LCMS保留时间:1.53min[A],MS(E^+)m/z:694.5[M+H]。

[1868] 实施例1272B:2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三

氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

[1869] 

(1272B)

[1870] 在0℃,向叔丁基(2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(0.80g,0.346mmol)在DCM(6.00mL)中的溶液中添加TFA(3.00ml,38.9mmol),然后将混合物在室温搅拌16h。将反应物质浓缩并在真空下干燥,用乙醚研磨,以得到呈白色固体的外消旋2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(0.117g,0.250mmol,72%产率)。将外消旋2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(100mg,0.216mmol)通过手性SFC使用方法AF纯化,以分离两种对映异构体。收集所希望的级分,浓缩并冻干,以得到:

[1871] 实施例1272Ba:异构体1(峰1,手性SFC RT-5.77),2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(42mg,0.090mmol,41%产率),呈白色固体。LCMS保留时间:1.383min[B],MS(E^+)m/z:464.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.70(s,1H),8.45(s,1H),7.28(s,1H),4.18-4.08(m,5H),3.26-3.20(m,1H),3.04 2.96(m,3H),2.90-2.82(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.51(s,3H),2.24-2.18(m,1H),1.82-1.75(m,1H);以及

[1872] 实施例1272Bb:异构体2(峰2,手性SFC RT-19.44),2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(42mg,0.090mmol,41%产率),呈白色固体。LCMS保留时间:1.391min[B],MS(E^+)m/z:464.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.70(s,1H),8.46(s,1H),7.27(s,1H),4.18-4.10(m,5H),3.28-3.24(m,1H),3.05-2.55(m,4H),2.67(s,3H),2.32 2.28(m,1H),1.94-1.88(m,1H)。

[1873] 实施例1272:2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺

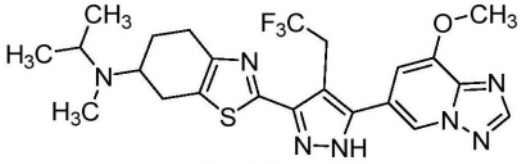
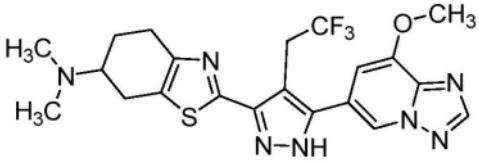
[1874] 在室温,向2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(10mg,0.022mmol)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加在水中的甲醛(0.3mL,3.27mmol)和乙酸(0.2mL,3.49mmol),搅拌6h,然后向其中添加氰基硼氢化钠(4.07mg,0.065mmol),在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS纯化法使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(6.2mg,0.013mmol,60%产率)。LCMS保留时间:1.318min[E],MS(E+)m/z:478.2[M+H];1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.68(s,1H),8.44(s,1H),7.25(s,1H),4.23-4.02(m,4H),3.22-3.00(m,3H),2.98-2.79(m,2H),2.57(s,5H),2.29(d,J=11.2Hz,1H),1.99-1.81(m,

2H),1.29(s,1H)。

[1875] 根据用于制备实施例1272的通用程序制备以下实施例。

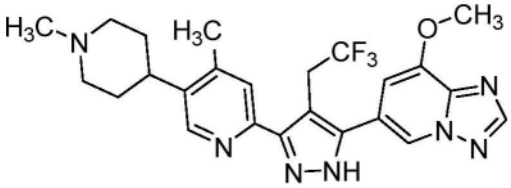
[1876] 表115

[1877]

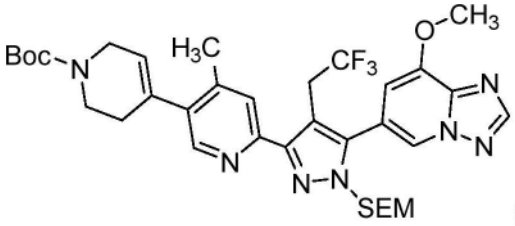
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1273	 纯手性的	506.2	1.445	E
1274	 纯手性的	478.2	1.347	E

[1878] 实施例1275

[1879] 8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1880]  (1275)

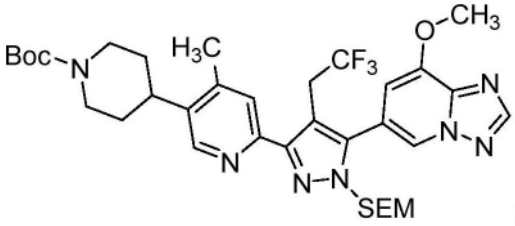
[1881] 中间体1275A:叔丁基6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯

[1882]  (1275A)

[1883] 将叔丁基6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯根据中间体307B中所述的通用方法、使用在乙腈(50mL)中的8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1g,1.807mmol)和叔丁基6-氯-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(0.670g,2.168mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈棕色液体的标题化合物。LCMS保留时间:1.69[A],MS(E^+)m/z:700.5[M+H]。

[1884] 中间体1275B叔丁基4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-

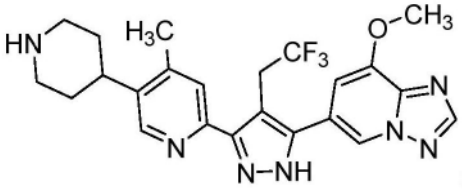
(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯

[1885] 

(1275B)

[1886] 将叔丁基4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(240mg,0.342mmol,36.8%产率)根据中间体307C中所述的通用方法、使用叔丁基6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(650mg,0.929mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.59min[A],MS(E^+)m/z:702.6[M+H]。

[1887] 实施例1275C:8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1888] 

(1275C)

[1889] 将8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶根据中间体307D中所述的通用方法、使用叔丁基4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(240mg,0.342mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.09min[E],MS(E^+)m/z:472.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.86(br dd,J=3.06,1.59Hz,1H)8.94(d,J=0.98Hz,1H)8.55(s,1H)7.69(s,1H)7.30(d,J=1.22Hz,1H)4.20-4.37(m,2H)4.07(s,3H)3.53-3.70(m,4H)2.85-2.94(m,1H)2.27-2.45(m,2H)2.07-2.18(m,2H)1.85-2.04(m,3H)1.31-1.60(m,4H)。

[1890] 实施例1275:8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

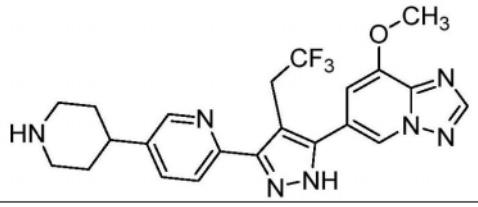
[1891] 将8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶根据实施例307中所述的通用方法、使用8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(15mg,0.032mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.15min[E],MS(E^+)m/z:486.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm13.60-13.85(m,1H)8.87(s,1H)8.52(s,1H)8.40-8.50(m,1H)7.70-7.83(m,1H)7.30(d,J=1.22Hz,1H)4.35-4.46(m,2H)4.00-4.14(m,3H)3.91-3.94(m,1H)3.03-3.11

(m,2H)2.78-2.86(m,1H)2.20-2.44(m,7H)1.92(s,1H)1.71-1.88(m,4H)1.15-1.28(m,1H)。

[1892] 根据用于制备实施例1275C的通用程序制备以下实施例。

[1893] 表116

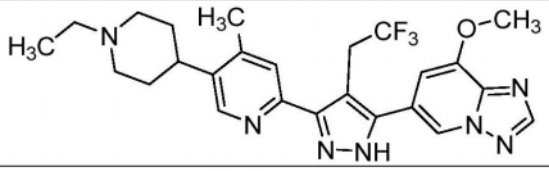
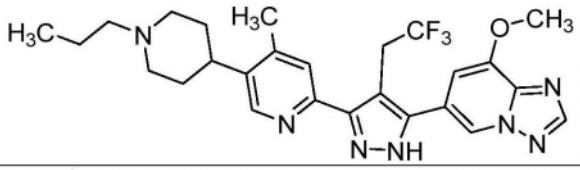
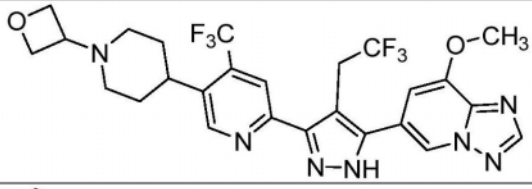
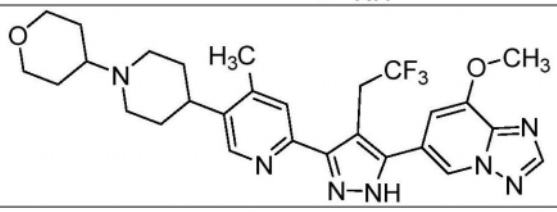
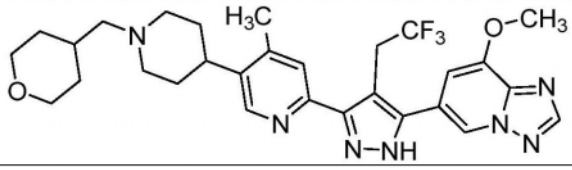
[1894]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1276		458.3	1.01	C

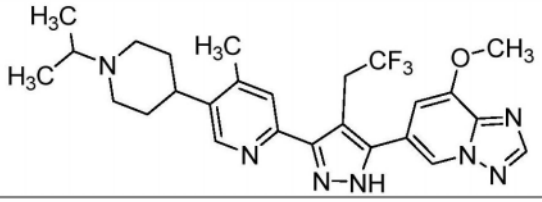
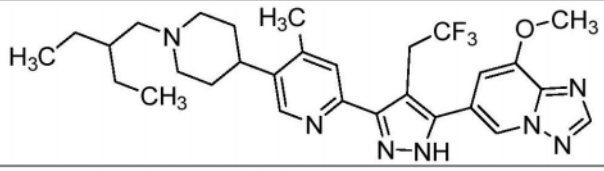
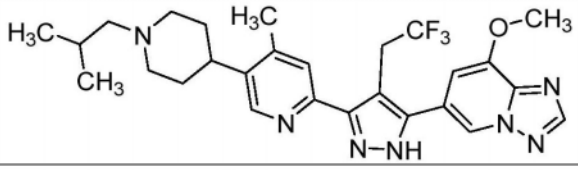
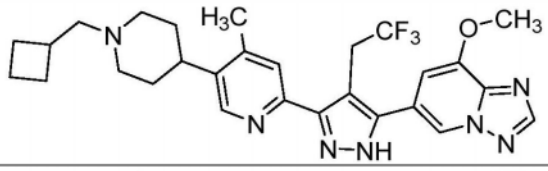
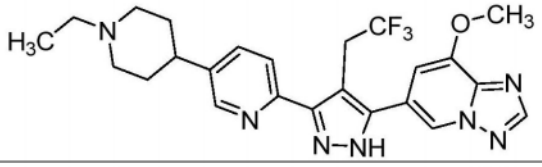
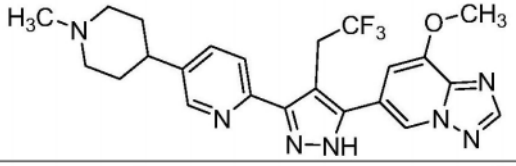
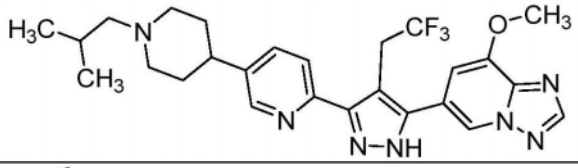
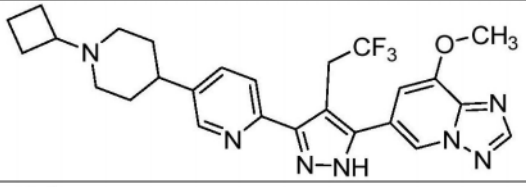
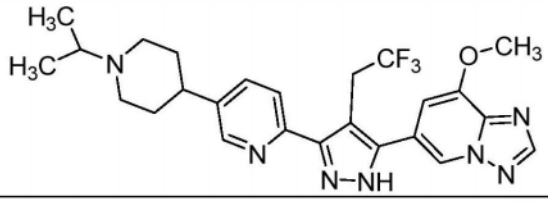
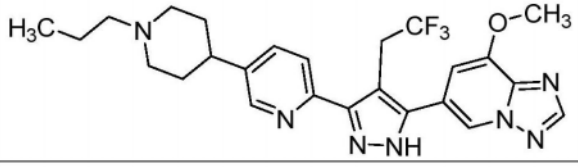
[1895] 根据用于制备实施例1275的通用程序制备以下实施例。

[1896] 表117

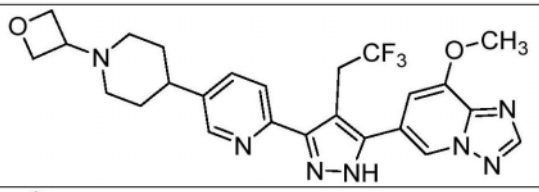
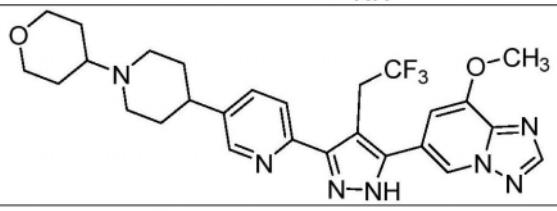
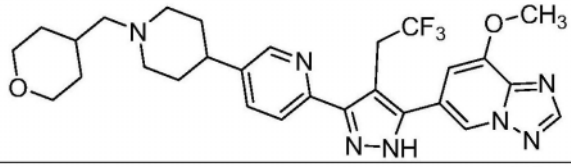
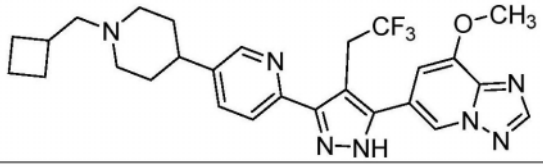
[1897]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1277		500.2	1.16	C
1278		514.3	1.28	C
1279		528.3	1.42	C
1280		556.3	1.28	C
1281		570.3	1.39	C

[1898]

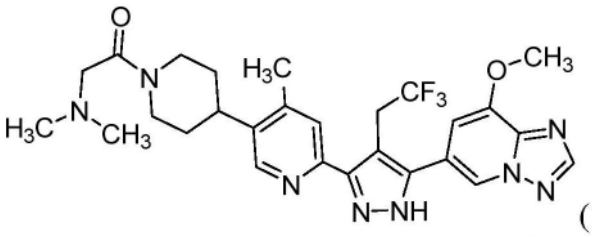
1282		514.3	1.23	C
1283		556.3	1.88	C
1284		528.3	1.52	C
1285		540.3	1.12	D
1286		486.2	1.15	C
1287		472.1	1.1	C
1288		514.3	1.51	C
1289		512.2	1.38	C
1290		500.3	1.19	C
1291		500.2	1.28	C

[1899]

1292		514.2	1.41	C
1293		542.2	1.24	C
1294		556.3	1.33	C
1295		526.2	1.47	C

[1900] 实施例1296

[1901] 2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1902] 

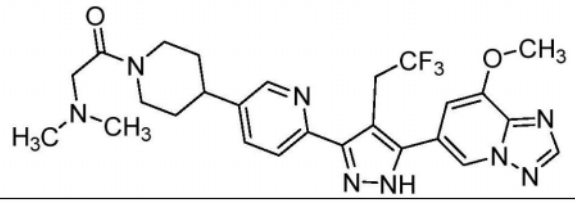
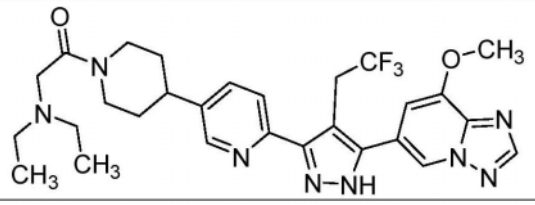
(1296)

[1903] 在室温,向8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(15mg,0.032mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加二甲基甘氨酸(3.94mg,0.038mmol)、Et_3N(0.013mL,0.095mmol)和HATU(12.10mg,0.032mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应物质浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且经由离心蒸发而干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮。LCMS保留时间1.19min[E],MS(E^+)m/z:557.3[M+H];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm13.46-13.94(m,1H)8.74-8.98(m,1H)8.28-8.64(m,2H)7.63-7.89(m,1H)7.30(s,1H)4.51-4.65(m,1H)4.29-4.47(m,2H)4.12-4.21(m,1H)4.05-4.09(m,1H)4.07(s,2H)3.20-3.26(m,2H)2.98-3.18(m,3H)2.69(br dd,J=6.48,1.34Hz,1H)2.44(s,3H)2.30(s,6H)1.92(s,1H)1.70-1.88(m,3H)1.51-1.64(m,1H)。

[1904] 根据用于制备实施例1296的通用程序制备以下实施例。

[1905] 表118

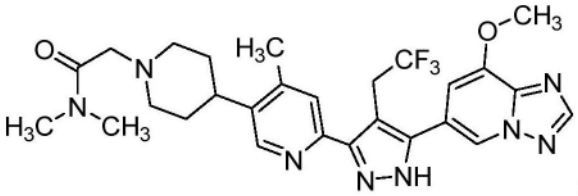
[1906]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	保留时间(min)	HPLC方法
1297		543.2	1.19	C
1298		571.3	1.26	C

[1907]

[1908] 实施例1299

[1909] 2-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1910] 

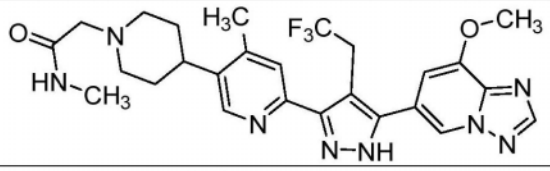
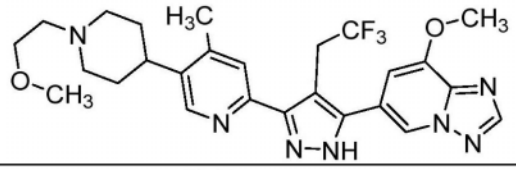
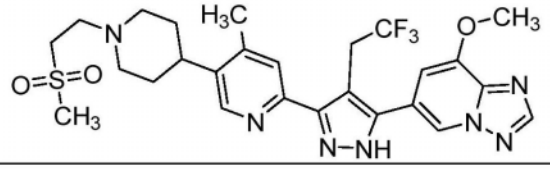
(1299)

[1911] 将2-(4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺根据实施例1136中所述的通用方法、使用8-甲氧基-6-(3-(4-甲基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(15mg,0.032mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间0.93min[E],MS(E^+)m/z:557.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.86(br dd,J=3.06,1.59Hz,1H)8.94(d,J=0.98Hz,1H)8.55(s,1H)7.69(s,1H)7.30(d,J=1.22Hz,1H)4.20-4.37(m,2H)4.07(s,3H)3.53-3.70(m,4H)2.85-2.94(m,1H)2.27-2.45(m,2H)2.07-2.18(m,2H)1.85-2.04(m,3H)1.31-1.60(m,4H)。

[1912] 根据用于制备实施例1299的通用程序制备以下实施例。

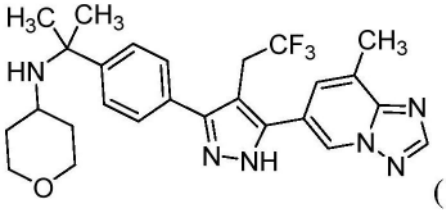
[1913] 表119

[1914]

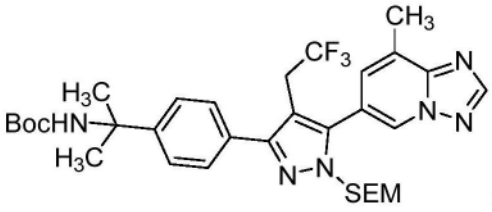
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1300		543.3	1.37	C
1301		530.3	1.2	C
1302		578.3	1.4	C

[1915] 实施例1303

[1916] N-(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺

[1917] 
(1303)

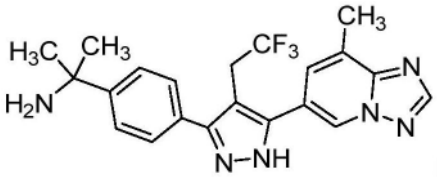
[1918] 中间体1303A:叔丁基(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯

[1919] 
(1303A)

[1920] 将6-(3-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基基甲甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(180mg,0.367mmol)、叔丁基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(159mg,0.440mmol)和K_2CO_3(152mg,1.101mmol)在乙腈(12.00mL)和水(3.00mL)溶剂混合物中的溶液用氮气脱气10min,接下来,添加$Pd_2(dba)_3$(16.81mg,0.018mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(15.07mg,0.037mmol)。将反应混合物脱气2min,并在110℃搅拌16h。使反应混合物达到室温,分离两层,将水层用DCM(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用24g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的50%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)

乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(180mg,0.279mmol,76%产率)。LCMS保留时间1.38min[B],MS(E+)m/z:645.6[M+H]。

[1921] 中间体1303B:2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺

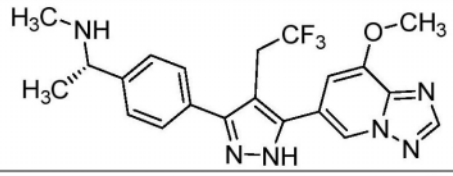
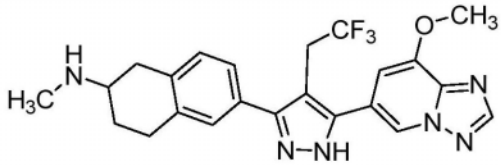
[1922] 
(1303B)

[1923] 在室温,向叔丁基(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸酯(180mg,0.279mmol)在DCM(3.00mL)中的溶液中添加TFA(1.5mL,19.47mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质浓缩,以得到粗化合物,将粗品用乙醚研磨,以得到呈白色固体的2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA(117mg,0.221mmol,79%产率)。LCMS保留时间1.061min[F],MS(E+)m/z:415.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.90(s,1H),8.49(s,1H),7.82-7.62(m,5H),3.71(q,J=10.5Hz,2H),3.06(q,J=7.3Hz,1H),2.82-2.62(m,3H),2.00-1.90(m,2H),1.77(s,6H),1.38-1.24(m,2H)。

[1924] 根据用于制备中间体1303B的通用程序制备以下中间体。

[1925] 表120

[1926]

中间体编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1304B		431.2	1.00	C
1305B	 外消旋的	457.2	1.08	C
1306B	 纯手性的	457.3	0.94	A
1307B	 纯手性的	457.3	0.94	A

[1927]

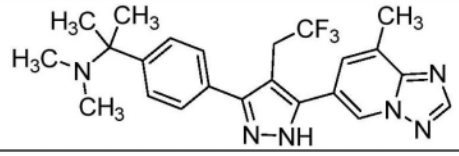
[1928] 实施例1303:N-(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺

[1929] 在室温,向2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA(31mg,0.059mmol)和四氢-4H-吡喃-4-酮(29.4mg,0.293mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加TEA(0.2mL,1.435mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。在室温添加氰基硼氢化钠(11.06mg,0.176mmol)并将反应混合物搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AB纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的N-(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(8.7mg,0.016mmol,28%产率)。LCMS保留时间1.061min[F],MS(E^+)m/z:499.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.90(s,1H),8.56-8.44(m,1H),7.90-7.65(m,6H),7.65-7.52(m,1H),3.93-3.77(m,4H),3.72(q,J=10.5Hz,2H),3.47-3.37(m,1H),3.27(td,J=11.6,2.6Hz,3H),3.13(d,J=18.1Hz,1H),2.84-2.65(m,4H),2.05(s,1H),2.02-1.92(m,2H),1.92-1.76(m,7H),1.68-1.46(m,5H),1.35-1.28(m,1H)。

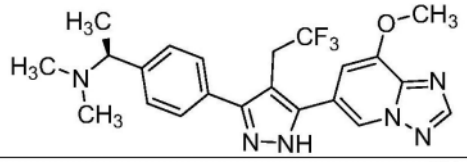
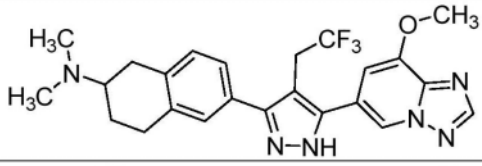
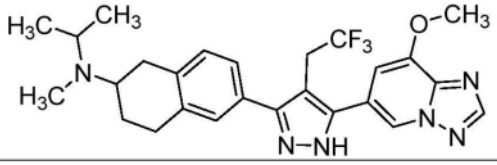
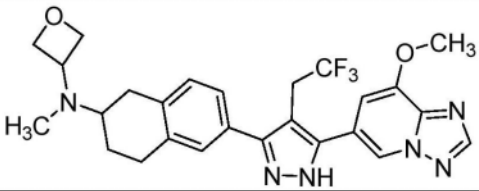
[1930] 根据用于制备实施例1303的通用程序制备以下实施例。

[1931] 表121

[1932]

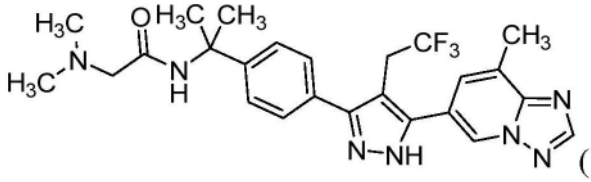
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1308		443.2	1.246	E

[1933]

1309		445.2	1.2	C
1310		471.2	1.01	E
1311		499.2	1.11	C
1312		513.2	1.35	C

[1934] 实施例1313

[1935] 2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)乙酰胺

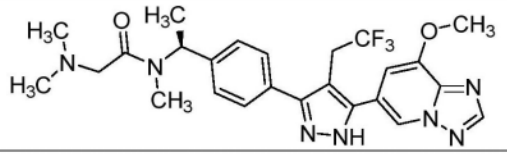
[1936] 
(1313)

[1937] 在室温,向2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-胺,TFA(21mg,0.040mmol)和二甲基甘氨酸(8.20mg,0.079mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加TEA(0.2mL,1.435mmol)和HATU(30.2mg,0.079mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌16h。将反应物质通过制备型LCMS使用方法AA纯化,将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥,以得到呈淡白色固体的2-(二甲基氨基)-N-(2-(4-(5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-基)乙酰胺(9.2mg,0.018mmol,46.0%产率)。LCMS保留时间1.403min[E],MS(E^+)m/z:500.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.90(s,1H),8.47(s,1H),7.77(br.s.,1H),7.57(q,J=8.5Hz,4H),3.69(q,J=10.7Hz,2H),3.14-3.00(m,2H),2.79-2.64(m,3H),2.43(s,6H),2.05-1.89(m,1H),1.75(s,5H),1.38-1.21(m,2H)。

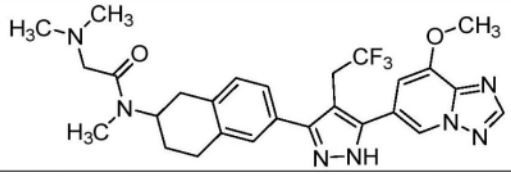
[1938] 根据用于制备实施例1313的通用程序制备以下实施例:

[1939] 表122

[1940]

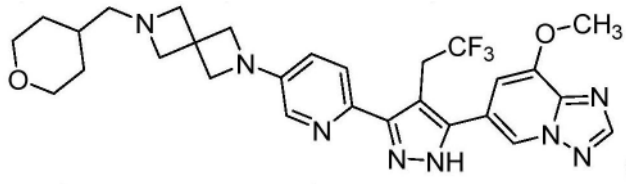
实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1314		516.2	1.19	C

[1941]

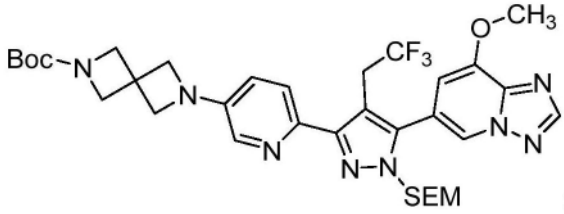
1315		542.3	1.16	C

[1942] 实施例1316

[1943] 8-甲氧基-6-(3-(5-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1944] 
(1316)

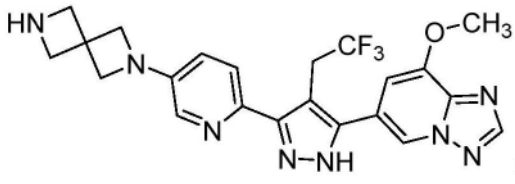
[1945] 中间体1316A:叔丁基6-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

[1946] 

(1316A)

[1947] 将叔丁基6-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-甲酸酯(340mg,0.485mmol,24%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用叔丁基6-(6-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(0.700g,1.976mmol)和8-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.750g,3.16mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.30min[A],MS(E^+)m/z:701.3[M+H]。

[1948] 实施例1316B:6-(3-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1949] 

(1316B)

[1950] 将6-(3-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1mg)根据中间体307D中所述的通用方法、使用叔丁基6-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(320mg,0.457mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈灰白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:0.96min[F],MS(E^+)m/z:471.2[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.63(d,J=1.22Hz,1H)8.42(s,1H)7.94(d,J=2.45Hz,1H)7.60-7.68(m,1H)7.28(s,1H)7.00(dd,J=8.56,2.93Hz,1H)4.14-4.21(m,7H)4.12(s,3H)4.01-4.09(m,2H)1.91(s,1H)1.21-1.36(m,2H)。

[1951] 实施例1316:8-甲氧基-6-(3-(5-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

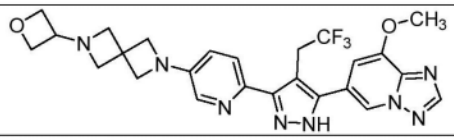
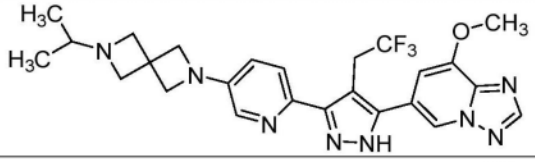
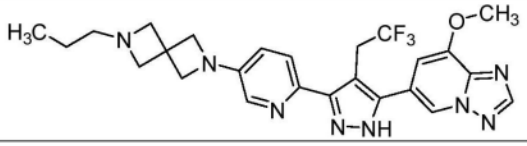
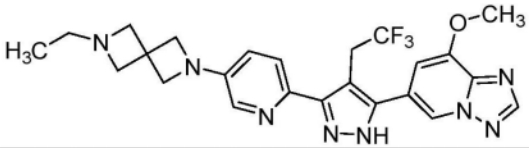
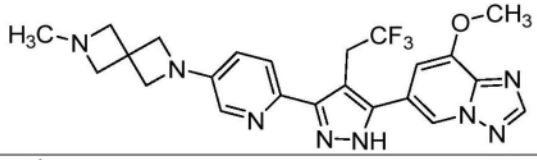
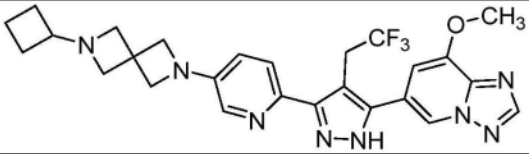
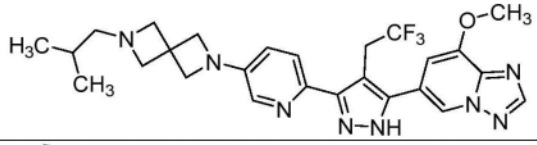
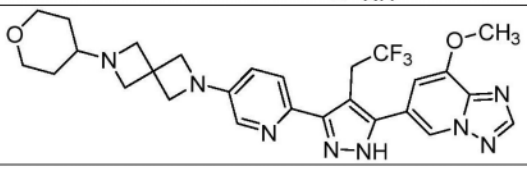
[1952] 将8-甲氧基-6-(3-(5-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(8.6mg)根据实施例307中所述的通用方法、使用6-(3-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(20.0mg,0.043mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间:1.28min[E],MS(E^+)m/z:569.3[M+H];^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.65(s,1H)8.43(s,1H)7.86-8.00(m,1H)7.54-7.72(m,1H)7.25-7.37(m,1H)7.00(dd,J=8.56,2.93Hz,1H)4.13(d,J=4.89Hz,8H)3.95(br dd,J=11.37,3.79Hz,2H)3.62-3.76(m,4H)3.43(td,J=

11.80,1.83Hz,2H)2.50-2.62(m,2H)1.96(s,1H)1.59-1.80(m,3H)1.25-1.37(m,3H)。

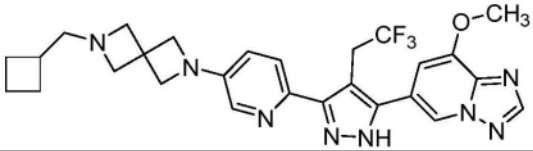
[1953] 根据用于制备实施例1316的通用程序制备以下实施例。

[1954] 表123

[1955]

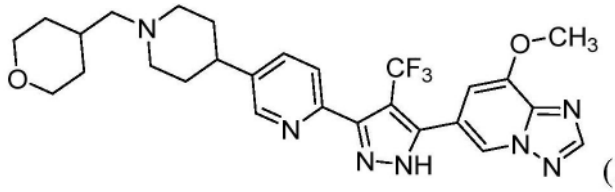
实施例编号	结构	LCMS MH^+	保留时间(min)	HPLC方法
1317		527.2	1.26	C
1318		513.2	1.19	C
1319		513.2	1.23	C
1320		499.2	1.11	C
1321		485.2	1.03	C
1322		525.2	1.45	C
1323		527.2	1.4	C
1324		555.2	1.3	C

[1956]

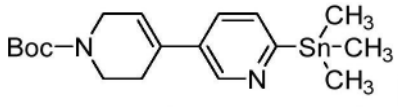
1325		539.2	1.54	C

[1957] 实施例1326

[1958] 8-甲氧基-6-(3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

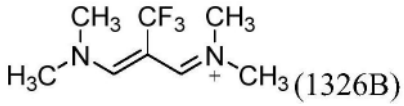
[1959] 
(1326)

[1960] 中间体1326A:叔丁基6-(三甲基锡烷基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯

[1961] 
(1326A)

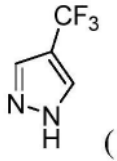
[1962] 向叔丁基6-溴-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(100mg,0.295mmol)在甲苯(3mL)中的溶液中添加六甲基二锡(0.073mL,0.354mmol),将混合物用氮气脱气5min,然后向其中添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(15.37mg,0.024mmol)并在密封管中在90℃搅拌2h。将反应物质浓缩,将残余物用EtOAc(20mL)稀释,将固体过滤并用甲苯(50mL)洗涤,收集合并的滤液并浓缩,以得到呈油状物的叔丁基6-(三甲基锡烷基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(110mg,0.068mmol,23%产率)。LCMS保留时间0.94min[A],MS(E⁻)m/z:228.2[M+H]。

[1963] 中间体1326B:(Z)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(三氟甲基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵

[1964] 
(1326B)

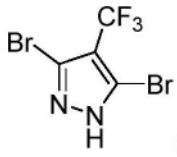
[1965] 在0℃,向3,3,3-三氟丙酸(2g,15.62mmol)在DMF(20mL)中的溶液中逐滴添加$POCl_3$(4.44ml,47.6mmol),使其达到室温,然后在60℃搅拌16h。将反应物质浓缩,将残余物用乙醚(20mL)和癸烷研磨,以得到呈胶状物质的(Z)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(三氟甲基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵(11g,56.3mmol),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LCMS保留时间0.463min[A],MS(E⁻)m/z:196.0[M+H]。

[1966] 中间体1326C:4-(三氟甲基)-1H-吡唑

[1967] 
(1326C)

[1968] 在室温,向(Z)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(三氟甲基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵(9.3g,47.6mmol)在乙腈(270mL)中的溶液中添加肼(30mL,956mmol),然后在70℃搅拌1h。将反应混合物浓缩并在真空下干燥,以得到呈橙色液体的4-(三氟甲基)-1H-吡唑(2.8g,20.58mmol,43%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δppm 7.9(s,1H);^{19}F NMR,δppm-57.2(CF_3)。

[1969] 中间体1326D:3,5-二溴-4-(三氟甲基)-1H-吡唑

[1970] 
(1326D)

[1971] 在室温,向4-(三氟甲基)-1H-吡唑(150mg,1.102mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中

添加NBS(177mg,0.992mmol),然后在70℃搅拌2h。将反应用水(20ml)淬灭。将反应混合物用EtOAc(2X100ml)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈橙色液体的粗品3,5-二溴-4-(三氟甲基)-1H-吡唑(130mg,0.164mmol,14%产率)。LCMS保留时间1.23min[A],MS(E^-)m/z:292.8.0[M+H]。

[1972] 中间体1326E:3,5-二溴-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[1973] 

(1326E)

[1974] 将NaH(0.544g,13.61mmol)在THF(40mL)中的悬浮液在0℃冷却5min,然后添加3,5-二溴-4-(三氟甲基)-1H-吡唑(2g,6.81mmol),在相同温度下搅拌15min,并添加SEM-Cl(2.414mL,13.61mmol),在室温搅拌12h。将反应物质用冰水淬灭,用EtOAc(20mL)稀释,分离两层,将有机层干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗品通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的60%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到油状的3,5-二溴-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(700mg,24%)。LCMS保留时间1.412min[B]。MS(E^-)m/z:426.1[M+H]。

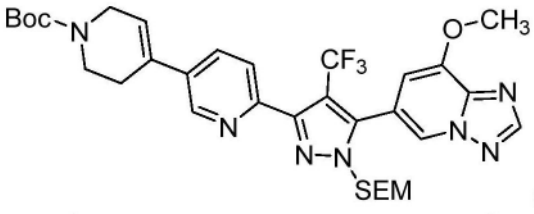
[1975] 中间体1326F:6-(3-溴-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1976] 

(1326F)

[1977] 向3,5-二溴-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.7g,4.01mmol)在1,4-二噁烷(85mL)和水(28.3mL)溶剂混合物中的溶液中添加8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.992g,3.61mmol)和磷酸钾(1.702g,8.02mmol),将混合物用氮气脱气5min,然后向其中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.327g,0.401mmol)并在密封管中在90℃搅拌16h。将反应物质在EtOAc(20mL)中稀释,将固体过滤并用EtOAc(2X50mL)洗涤,收集合并的滤液并浓缩,以得到粗化合物。将粗品通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,在于己烷中的60%EA中洗脱化合物,收集级分并浓缩,以得到呈油状物的6-(3-溴-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(450mg,0.832mmol,21%产率)。LCMS保留时间2.10min[B],MS(E^-)m/z:494.1[M+2]。

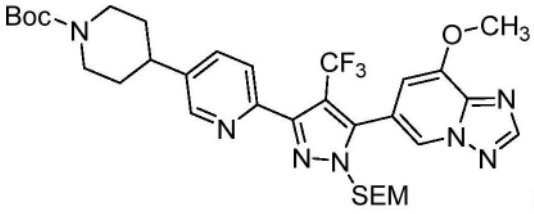
[1978] 中间体1326G:叔丁基6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯

[1979] 

(1326G)

[1980] 将叔丁基6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(350mg,0.406mmol,54%产率)根据中间体307B中所述的通用方法、使用叔丁基6-(三甲基锡烷基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(477mg,1.127mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈胶状固体的标题化合物。LCMS保留时间3.686min.MS(E^-)m/z:672.0[M+1]。

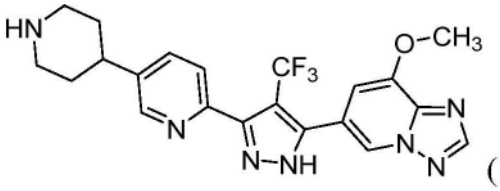
[1981] 中间体1326H:叔丁基4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯

[1982] 

(1326H)

[1983] 将叔丁基4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(250mg,0.371mmol,100%产率)根据中间体307C中所述的通用方法、使用叔丁基6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸酯(250mg,0.372mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈橙色固体的标题化合物。LCMS保留时间4.16min[B],MS(E^-)m/z:674.4[M+H]。

[1984] 中间体1326I:8-甲氧基-6-(3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1985] 

(1326I)

[1986] 将8-甲氧基-6-(3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.1mg,6.99μmol,23%产率)根据中间体307D中所述的通用方法、使用叔丁基4-(6-(5-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸酯(20mg,0.030mmol)作为起始中间体来制备,以得到呈棕色固体的标题化合物。LCMS保留时间0.96min[F],MS(E^-)m/z:444.4[M+H];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.94-8.87(m,1H),8.70(s,1H),8.64-8.53(m,2H),8.42-8.30(m,1H),7.94-7.86(m,1H),7.83-7.74(m,1H),7.27-

7.20(m,1H),4.06(s,3H),3.47-3.39(m,2H),3.12-2.99(m,3H),2.98-2.89(m,1H),2.1-2.01(m,2H),1.93-1.78(m,2H),1.17(t,J=7.2Hz,1H)。

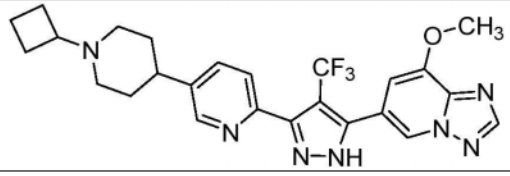
[1987] 实施例1326:8-甲氧基-6-(3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1988] 将8-甲氧基-6-(3-(5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶根据实施例307中所述的通用方法、使用8-甲氧基-6-(3-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶作为起始中间体来制备,以得到呈白色固体的标题化合物。LCMS保留时间1.309min[E],MS(E⁻)m/z:498.2[M+H]。

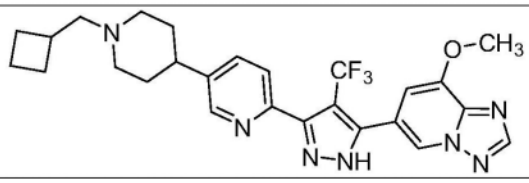
[1989] 根据用于制备实施例1326的通用程序制备以下实施例。

[1990] 表124

[1991]

实施例编号	结构	LCMS MH^+	RT (min)	HPLC 方法
1327		498.2	1.309	E

[1992]

1328		512.2	1.405	E

[1993] 生物学测定

[1994] 本发明化合物的药理学特性可通过许多生物学测定证实。已经用本发明的化合物进行以下示例的生物学测定。

[1995] TLR7/8/9抑制报告基因测定

[1996] 使用过表达人TLR7、TLR8或TLR9受体的HEK-Blue™-细胞(Invivogen)来使用诱导型SEAP(分泌胚胎碱性磷酸酶)报告基因在融合至5个NF-κB和AP-1结合位点的IFN-β最小启动子的控制下筛选这些受体的抑制剂。简言之,将细胞接种到Greiner 384孔板中(对于TLR7每孔15000个细胞;对于TLR8每孔20,000个细胞,并且对于TLR9每孔25,000个细胞),并且然后用在DMSO中的测试化合物处理以产生0.05nM-50μM的最终剂量反应浓度范围。在室温下进行30分钟的化合物预处理后,然后用TLR7配体(gardiquimod,最终浓度为7.5μM)、TLR8配体(R848,最终浓度为15.9μM)或TLR9配体(ODN2006,最终浓度为5nM)刺激细胞以激活诱导产生SEAP的NF-κB和AP-1。在37℃、5%CO_2下孵育22小时后,根据制造商的说明书通过添加HEK-Blue™检测试剂(Invivogen)(允许检测SEAP的细胞培养基)来确定SEAP水平。百分比抑制被测定为与用已知抑制剂处理的孔相比,用单独的激动剂加DMSO处理的孔中存在的HEK-Blue信号的%降低。

[1997] 表A

[1998] TLR7/8/9报告基因测定数据

[1999]

实施例编号	TLR7 IC_{50} (nM)	TLR8 IC_{50} (nM)	TLR9 IC_{50} (nM)		实施例编号	TLR7 IC_{50} (nM)	TLR8 IC_{50} (nM)	TLR9 IC_{50} (nM)
1	2.01	8.14	760		201	6.66	4.21	9247
2	2.27	5.82	6561		204	1.50	0.63	17783
3	1.84	3.05	18524		205	6.66	2.33	21543
4	5.52	33.9	287		206	2.27	0.64	12564
6	2.05	20.9	1095		207	2.92	0.31	20699
7	7.80	6.59	5474		208	1.00	0.52	19975
8	2.47	5.42	30896		209	0.32	0.14	4172
9	>3125	>3125	4157		210	1.80	1.24	23847
10	1.37	1.90	1329		211	0.79	0.58	14287
11	3.78	9.31	18465		212	0.62	0.63	7394
12	1.59	0.86	2151		213	4.64	3.41	25506
13	5.04	2.03	3332		214	1.37	0.39	10279
14	1.92	0.94	3839		215	2.30	6.00	14960
15	4.15	3.14	7813		216	0.72	1.02	6519

[2000]

16	3.09	2.74	43471		217	2.41	5.30	5867
17	8.08	8.27	3433		218	1.44	18.6	35931
18	5.69	2.57	3743		219	637	713	46250
19	1.40	12.0	5943		220	1.40	4.38	>50,000
20	3.69	8.06	16145		221	3.08	33.3	>50,000
21	6.89	39.0	>50,000		222	0.75	1.94	30393
22	1.23	0.90	4851		223	8.65	10.3	14267
23	1.27	1.01	4769		224	0.56	0.63	9031
24	43.4	12.5	793		225	2.56	3.94	5492
25	25.6	10.3	447		226	0.35	0.41	6781
26	442	413	7208		227	4.43	11.4	18152
27	29.7	2.87	388		228	2.18	1.46	8856
28	39.0	265	645		229	7.10	3.71	4956
29	18.4	1.91	216		230	4.92	1.50	43540
30	4.37	2.07	14781		231	6.32	1.19	49483
31	3.98	3.02	>50,000		232	4.19	7.87	>50,000
32	3.41	15.9	>50,000		233	2.30	0.59	>50,000
33	3.86	1.52	>50,000		234	15.1	59.8	>50,000
34	4.44	4.94	>50,000		235	1.05	1.01	16626
35	2.77	0.79	4348		236	1.36	18.7	25422
36	1296	1545	25216		237	4.87	0.29	5489
37	12.1	27.0	27925		238	5.40	5.96	5373
38	7.93	4.43	2279		239	1.96	0.27	9925
39	8.31	25.5	3560		240	3.72	2.82	6228
40	29.9	31.1	18945		241	8.06	3.19	>50,000
41	1.19	2.66	8427		242	47.1	16.1	>50,000
42	2.99	6.77	19016		243	16.4	2.10	29778
43	2.54	5.22	>50,000		244	44.0	17.5	25345
44	1.68	0.63	15060		245	2.60	0.65	22888
45	1.84	19.5	45442		246	60.8	154	>50,000
46	0.57	0.11	2500		247	5.87	4.42	42481
47	2.92	0.56	6844		248	8.33	12.0	13991

[2001]

48	6.02	4.32	19485		249	6.34	1.19	19782
49	0.97	0.48	9223		250	46.8	43.6	43285
50	1.27	2.74	17297		251	10.6	2.68	45256
51	1.59	1.03	8802		252	67.9	35.8	>50,000
52	2.90	4.22	17961		253	4.70	3.01	23034
53	0.94	0.79	5072		254	26.8	22.7	29154
54	1.10	3.74	6670		255	6.86	4.88	15077
55	2.99	1.15	>50,000		256	34.3	31.3	16919
56	4.36	3.43	ND		257	13.6	0.86	34852
57	4.24	1.34	23122		258	36.5	9.16	29352
58	3.01	1.43	32815		259	23.5	13.8	>50,000
59	5.83	47.2	>50,000		260	170	138	>50,000
60	36.6	27.9	>50,000		261	8.43	2.26	17060
61	22.7	5.33	>50,000		262	23.8	17.5	18343
62	88.6	22.3	>50,000		263	4.74	4.48	18123
63	24.8	14.6	>50,000		264	26.8	22.9	21966
64	32.7	10.4	>50,000		265	14.0	3.29	47693
65	0.55	1.37	10099		266	119	60.2	>50,000
66	3.59	16.9	5714		267	24.3	7.16	>50,000
67	12.6	12.9	2249		268	41.1	65.1	>50,000
68	0.81	0.58	3498		269	4.31	2.55	6277
69	4.17	35.6	6322		270	8.99	14.0	3459
70	0.58	1.46	6613		271	0.96	1.94	4561
71	6.92	19.0	5810		272	137	122	>50,000
72	1.23	4.75	7217		273	13.7	26.5	5545
73	0.96	12.7	4275		275	413	515	>50,000
74	0.71	3.44	1905		276	975	>3125	>50,000
75	0.89	7.55	3392		278	1.43	0.33	10831
76	0.90	2.62	1453		279	11.0	1.08	23868
77	2.03	21.5	3268		280	1.26	0.73	4963
78	0.59	1.64	2867		281	9.49	0.45	42605
79	2.29	9.23	4115		282	29.8	5.33	>50,000

[2002]

82	4.69	43.6	>50,000		283	18.8	1.70	>50,000
83	6.33	238	>50,000		284	9.60	5.12	>50,000
84	0.90	0.84	9109		285	7.70	2.71	>50,000
85	2.66	17.5	6907		286	25.6	14.6	>50,000
86	1.34	0.70	6419		287	13.3	0.54	29166
87	1.73	11.8	7794		288	15.2	0.52	14160
88	0.81	1.84	4450		289	5.19	0.97	19707
89	1.48	18.9	4097		290	8.56	1.09	22075
90	0.80	1.13	11121		291	7.65	0.39	16812
91	4.01	8.12	6720		292	3.18	0.46	7518
92	0.31	2.34	4108		293	2.98	0.38	6646
93	1.89	15.6	12020		294	7.97	0.42	8988
94	1.94	3.14	40734		295	4.94	0.28	9708
95	11.7	23.8	43167		296	3.45	0.73	33812
96	1.53	0.98	7766		297	2.25	0.27	8912
97	2.42	41.9	5491		298	1.56	0.43	7406
98	0.12	1.37	2978		299	1.42	0.72	12737
99	1.19	36.7	3610		300	10.7	3.24	10058
100	78.9	114	6397		301	7.77	1.53	12256
101	3.68	23.0	4788		302	9.44	14.2	>50,000
102	0.37	14.0	3888		303	7.99	0.93	26352
103	48.0	3.46	3600		304	8.20	19.2	35593
104	1.98	2.81	5600		305	311	70.0	>50,000
105	1.38	43.2	2181		306	148	124	>50,000
106	2.25	90.9	14313		307	118	9.33	>50,000
107	3.60	190	15381		308	0.18	0.09	15839
108	1.34	4.49	5697		309	6.67	4.19	14441
109	6.81	27.9	6089		310	1.45	0.43	19250
110	2.21	0.93	5780		311	1399	>3125	18849
111	2.97	33.7	3926		312	5.42	17.8	>50,000
112	11.4	28.3	>50,000		313	3.71	1.72	>50,000
113	1.09	27.1	7804		314	13.9	18.5	>50,000

[2003]

114	3.63	1.40	1460	315	5.22	20.2	>50,000
115	11.7	17.0	1213	316	12.0	52.4	>50,000
116	3.11	1.91	3879	317	9.47	4.22	44385
117	5.72	22.9	7507	318	6.23	0.83	21576
118	2.00	1.26	3300	319	3.84	0.53	19426
119	3.33	54.2	>50,000	320	4.38	1.30	21916
120	4.19	16.7	>50,000	322	15.7	4.67	35830
121	8.51	57.3	>50,000	323	22.4	3.86	>50,000
122	1.95	3.34	9253	324	6.96	2.26	6241
123	5.09	16.8	6292	325	19.0	0.19	>50,000
124	7.72	31.5	28611	326	5.42	7.97	17597
125	5.80	25.9	5401	327	7.50	7.11	15788
126	0.98	6.83	13242	328	12.9	12.8	18825
127	1.99	178	>50,000	329	414	60.3	14716
128	1.21	8.29	13442	330	8.34	1.50	11379
129	1.34	7.36	14448	331	4.29	0.49	6312
130	0.45	2.42	11470	332	16.9	1.91	10223
131	7.48	32.6	10934	333	34.9	2.19	37410
132	0.36	2.73	2140	334	13.6	3.19	4833
134	1.23	1.28	16069	335	15.5	11.1	>50,000
135	6.80	38.9	22365	336	13.5	39.7	38113
136	1.69	4.36	42820	337	8.27	7.61	42352
137	3.40	40.8	6731	338	10.1	31.1	45555
138	0.93	3.96	14766	339	19.9	3.86	36585
139	4.96	26.3	17548	340	4.64	3.38	5217
140	0.59	0.89	10397	341	7.86	9.00	16469
141	3.03	13.5	12807	342	19.6	12.6	>50,000
142	2.08	2.70	6968	343	24.1	3.30	>50,000
143	5.34	19.6	9282	344	39.0	12.7	>50,000
144	7.26	3.56	15245	345	23.4	3.12	>50,000
145	60.3	41.6	>50,000	346	6.30	7.94	19178
146	19.7	0.92	16339	347	22.9	44.5	>50,000

[2004]

147	90.1	5.67	18813	348	19.1	22.4	>50,000
148	11.8	9.93	>50,000	349	91.0	1.85	>50,000
149	108	98.5	>50,000	350	8.11	0.12	21733
150	0.57	0.39	2825	351	8.23	0.98	19803
151	49.2	60.0	23354	352	14.4	1.09	24469
152	13.7	31.6	20871	357	1276	>3125	38095
153	27.8	6.62	22275	359	1116	>3125	>50,000
154	11.9	3.33	9308	360	1219	1332	>50,000
155	41.5	21.5	>50,000	361	719	>3125	45566
156	1.72	0.09	10887	362	>3125	>3125	25136
157	37.4	11.9	16381	366	>3125	>3125	6257
158	8.95	31.0	14340	368	10.5	28.1	5465
159	8.79	4.78	6872	369	18	33	46920
160	0.61	0.06	5299	370	12.4	1.38	6439
161	18.1	14.7	16956	371	72.1	29.4	>50,000
162	2.60	15.7	20258	372	10.7	2.49	8884
163	1.59	20.6	9403	373	81.9	34.5	42120
164	1.32	4.43	15648	374	11.7	9.33	41484
165	1.61	14.4	22808	375	19.9	8.40	35613
166	0.88	0.87	383	376	4.54	2.80	6299
167	7.37	34.8	1714	377	56.9	18.2	>50,000
168	6.58	33.9	>50,000	378	29.4	12.2	>50,000
169	4.17	17.0	9815	379	55.7	22.9	28012
170	2.38	4.65	1760	380	11.5	5.07	6519
171	0.78	2.21	879	381	11.1	9.06	5882
172	2.84	1.22	14808	382	2.32	2.33	9860
173	8.56	7.58	7787	383	17.5	3.51	47044
174	1.84	3.13	16045	384	39.5	20.1	>50,000
175	3.76	6.23	6254	385	58.8	31.4	>50,000
176	23.3	23.7	9581	386	10.3	3.56	9563
177	3.23	5.63	9787	387	25.2	43.9	11523
178	1.69	2.44	6711	388	22.4	37.4	16145

[2005]

179	9.72	13.5	7264		389	50.3	168	37137
180	3.54	3.70	5281		390	93.6	481	>50,000
181	9.92	36.0	5662		391	102	118	>50,000
182	1.74	0.76	13524		392	241	404	>50,000
183	8.89	9.41	6792		393	77.6	140	>50,000
184	1.01	0.84	11393		394	154	529	>50,000
185	7.42	3.38	23025		395	7.89	6.75	4505
186	1.59	0.21	5924		396	102	53.9	>50,000
187	10.4	4.25	8723		397	221	463	>50,000
188	0.71	0.58	10798		398	137	365	>50,000
189	3.35	5.18	10021		399	126	132	>50,000
190	0.80	0.58	8347		400	13.5	15.9	9251
191	1.50	1.79	9372		401	36.9	35.7	13527
192	1.67	0.33	16153		402	35.1	297	>50,000
193	1.97	4.45	7629		403	26.9	156	>50,000
194	0.90	0.37	9218		404	43.6	124	>50,000
195	2.24	1.66	5497		405	77.5	215	37668
196	1.13	0.17	12741		406	2.74	142	>50,000
197	5.35	2.08	13083		407	28.6	279	>50,000
199	4.98	2.19	2951		408	47.4	168	>50,000
200	0.92	0.39	10143		409	48.2	345	9762