



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112955450 A

(43) 申请公布日 2021.06.11

(21) 申请号 201980070016.0

(22) 申请日 2019.10.22

(30) 优先权数据

62/749,828 2018.10.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/057311 2019.10.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/086503 EN 2020.04.30

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·L·吉尔摩 S·L·波西

A·J·迪克曼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

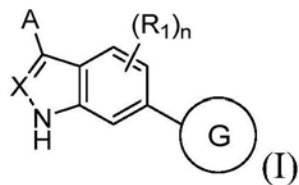
权利要求书15页 说明书106页

(54) 发明名称

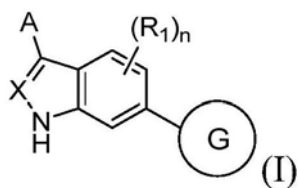
经取代的吡啶和吡嗪化合物

(57) 摘要

公开了式(I)的化合物,其N-氧化物或盐,其中X是CR₁或N;并且G、A、R₁和n是本文定义的。还公开了使用此类化合物作为通过Toll样受体7或8或9的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症疾病和自身免疫性疾病。



1. 一种式 (I) 的化合物

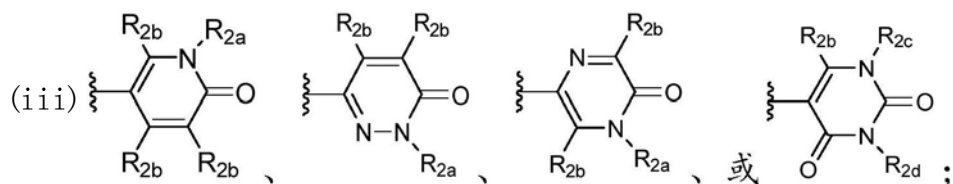
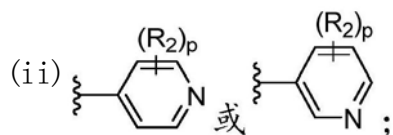
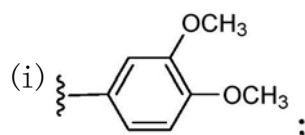


其N-氧化物或盐,其中:

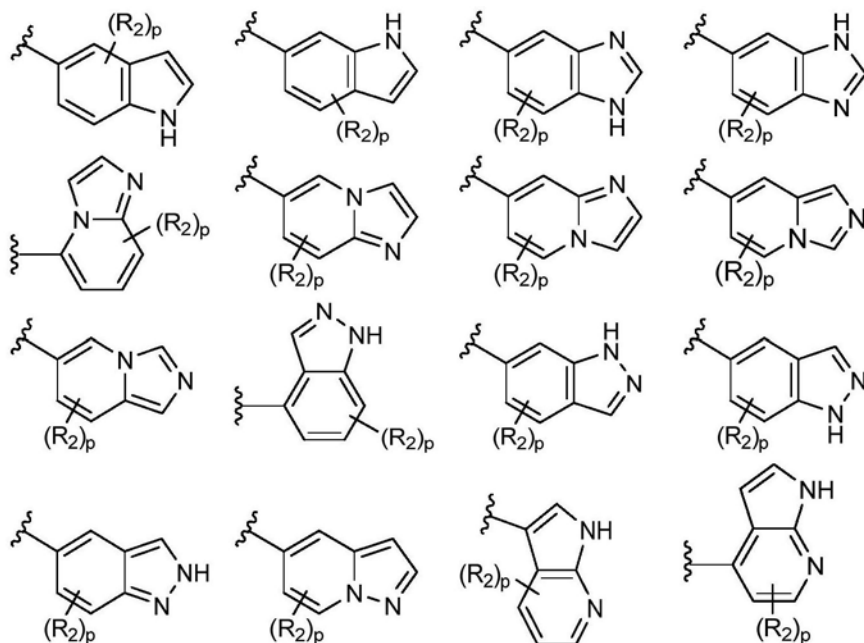
X是CR₁或N;

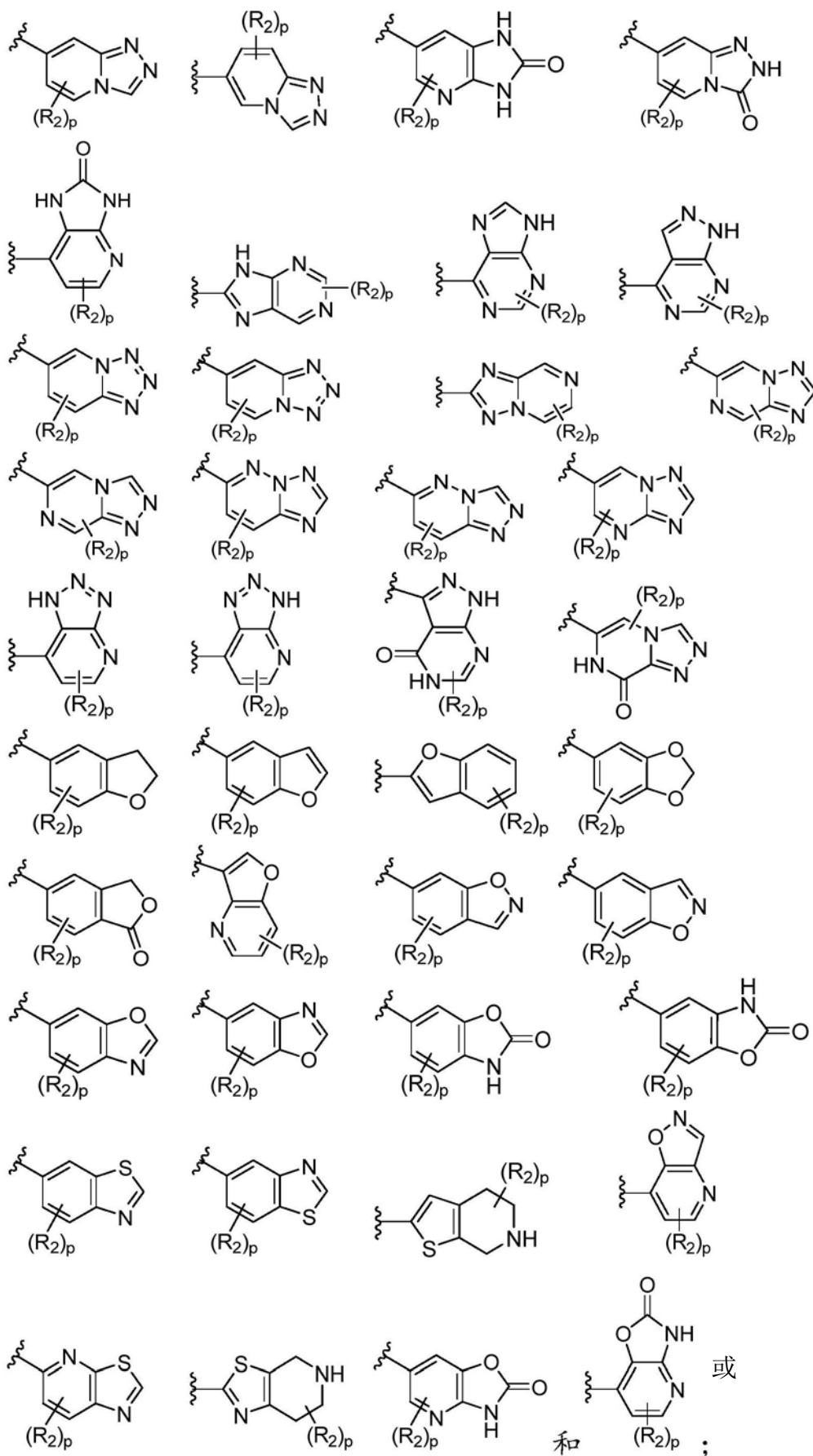
每个R₁独立地是H、F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基、-OCH₃、或-S(O)₂(C₁₋₃烷基);

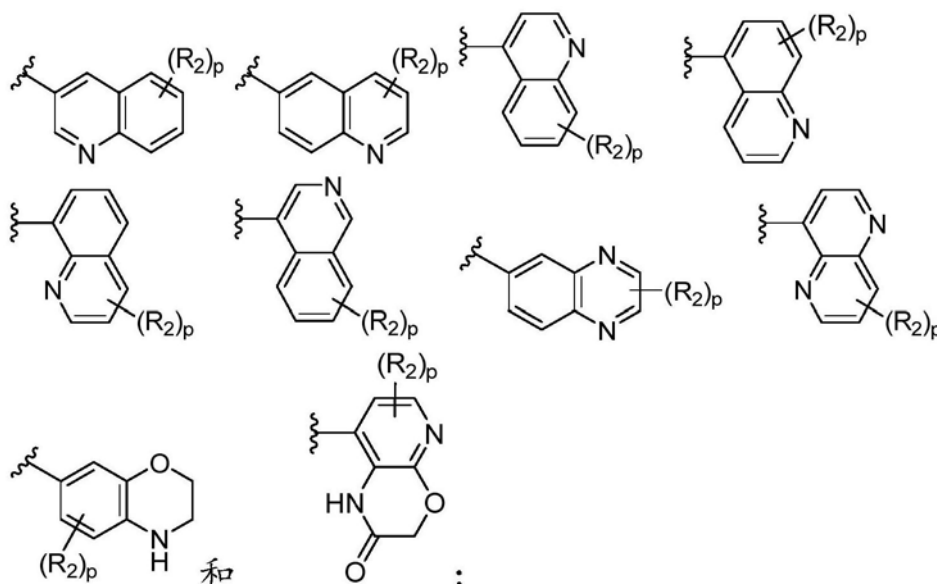
G是:



(iv) 选自以下的9元杂环:







每个 R_2 独立地是卤基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 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、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 C_{1-3} 氟烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}\text{羟烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6}\text{烷氧基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}\text{羟烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{苯基})$ 、吗啉基、二氧硫代吗啉基、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、噻啶基、三唑基、或 $-\text{C}(\text{O})$ (噻唑基)；

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、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或苯基；

每个 R_{2b} 独立地是H、卤基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{CR}_x=\text{CH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ ；

R_{2c} 是 R_{2a} 或 R_{2b} ；

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_{2d} 中的另一个是 R_{2b} ；

A是：

(i) H、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$ ；

(ii) $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ ；或

(iii) R_3 ；

R_3 是 C_{3-6} 环烷基、氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基，每个被零至 R_{3a} 个取代2；

每个 R_{3a} 独立地是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟基烷基、 C_{1-6} 氟烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧

杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 氟烷基、和 C_{1-3} 烷氧基;

每个 R_x 独立地是H或-CH₃;

每个 R_y 独立地是H或 C_{1-6} 烷基;

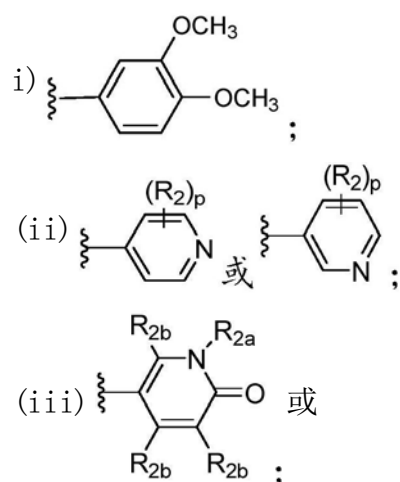
n是零、1或2;并且

p是零、1或2。

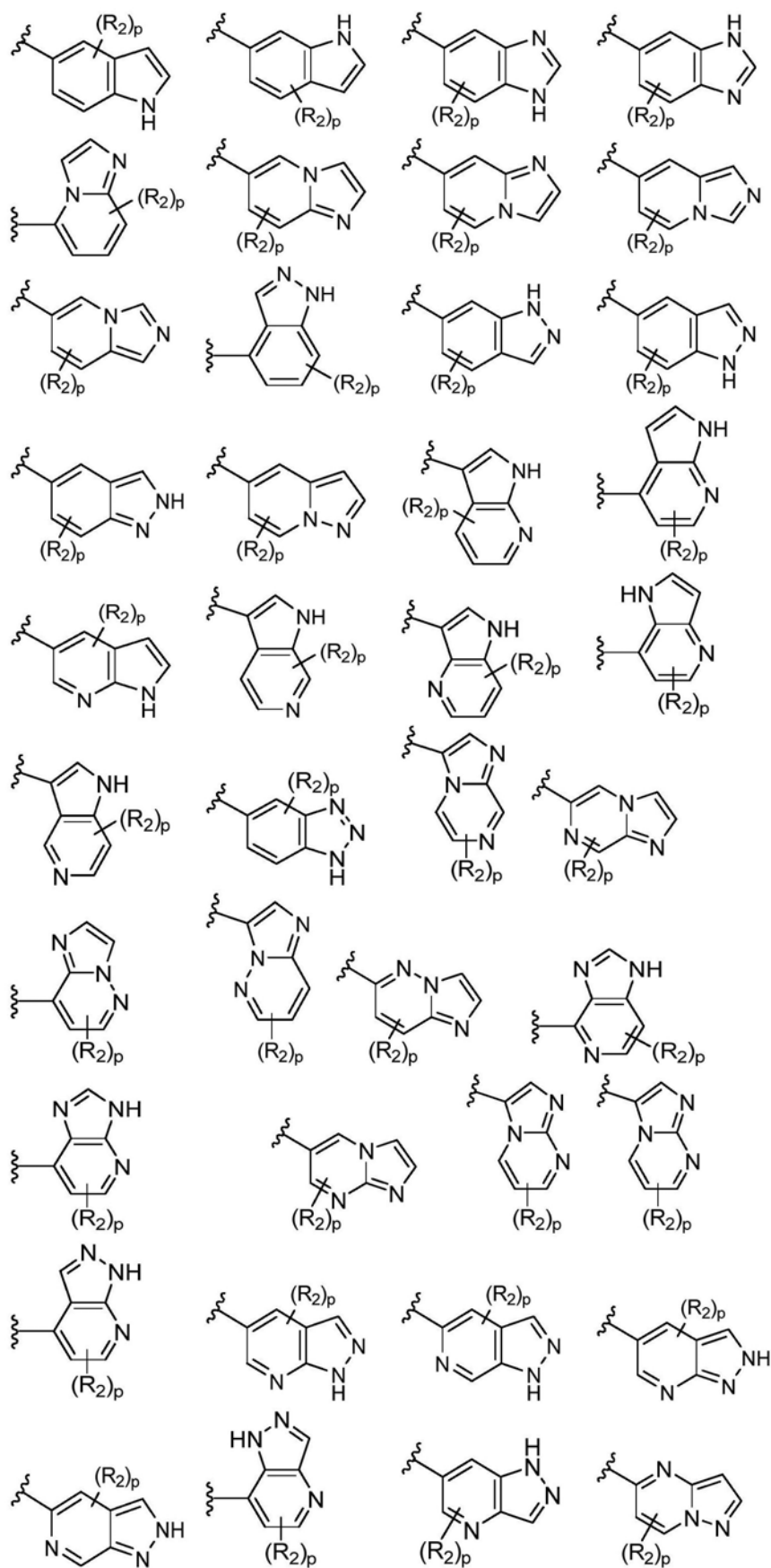
2. 根据权利要求1所述的化合物、其N-氧化物或盐,其中:

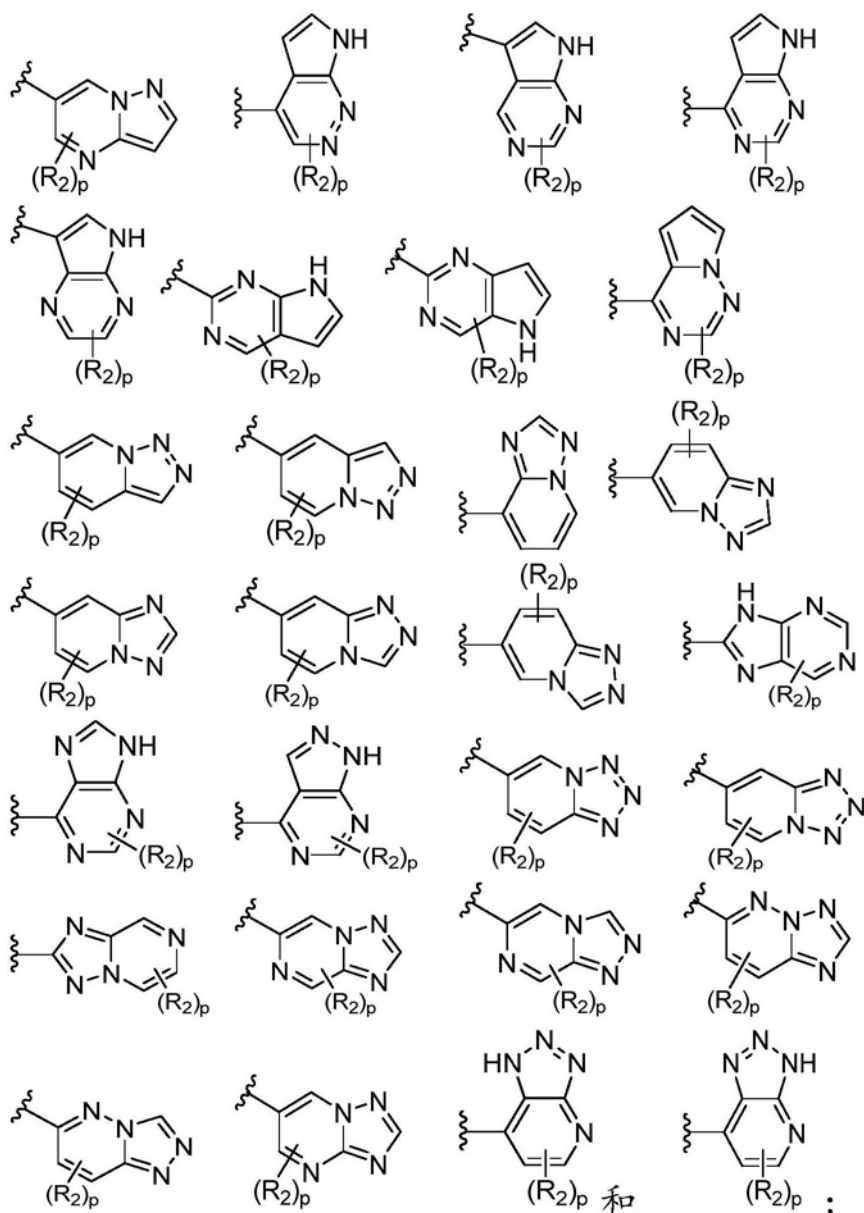
每个 R_1 独立地是H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-OCH₃、或-S(O)₂(C_{1-2} 烷基);

G是:



(iv) 选自以下的9元杂环:





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)；

A是：

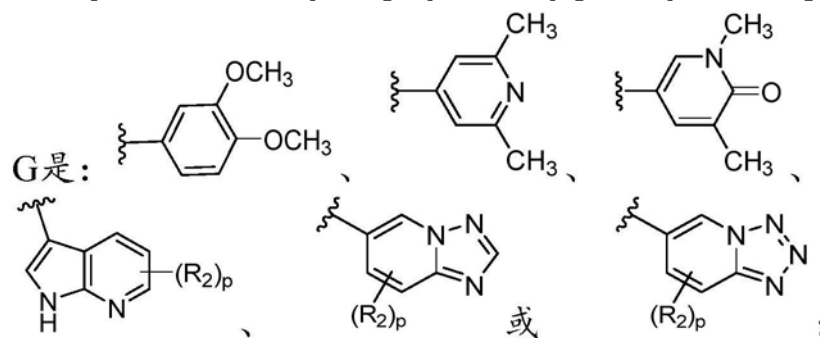
- (i) $-OCH_2CH_2NR_xR_x$ ；
- (ii) $-CR_xR_xR_3$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_3$ 、 $-C(O)NR_xR_3$ 、 $-NR_xR_3$ 、 $-NR_xCH_2CH_2R_3$ 、 $-OR_3$ 、或 $-NR_xC(O)R_3$ ；或
- (iii) R_3 ；并且

每个 R_{3a} 独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 氰基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-NR_yR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2})$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}NR_xS(O)_2(C_{1-2})$ 烷基、 $-NR_xCH_2C(O)$

NR_yR_y 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟烷基、 C_{1-2} 氟烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

3. 根据权利要求1所述的化合物、其N-氧化物或盐,其中:

每个 R_1 独立地是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;



每个 R_2 独立地是 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、或嘧啶基;

A是:

(i) H、 $-\text{NH}_2$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

(ii) $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_3$;或

(iii) R_3 ;

R_3 是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,每个被零至1个 R_{3a} 取代;

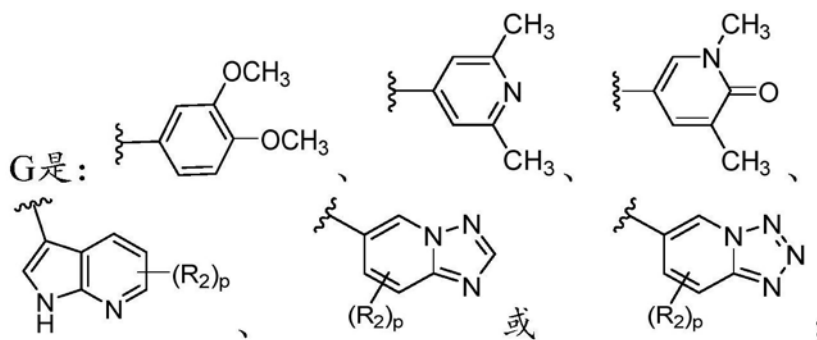
R_{3a} 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NH}(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至2个独立地选自以下的取代基取代:F、-OH、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

n是零或1;并且

p是零、1或2。

4. 根据权利要求1所述的化合物、其N-氧化物或盐,其中:

每个 R_1 独立地是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;



每个 R^2 独立地是 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}^3$ 、 $-\text{OCH}^3$ 、或嘧啶基；

A是:

(i) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

(ii) $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_3$ ；或

(iii) R_3 ;

R_3 是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基，每个被零至1个 R_{3a} 取代；

R_{3a} 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}$ (环丙基)、 $-\text{NH}$ (氧杂环丁基)、 $-\text{N}(\text{CH}_3)$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基三唑基)、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基，其被零至2个独立地选自以下的取代基取代： F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ；

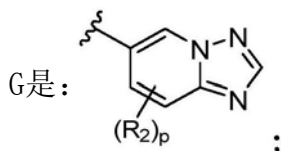
n 是零或1；并且

p 是零、1或2。

5. 根据权利要求1所述的化合物、其N-氧化物或盐，其中X是N。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中

X是CH或N；



R_2 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ ；

A是： $-\text{OR}_3$ 或 R_3 ；

R_3 是环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基，每个被零至1个

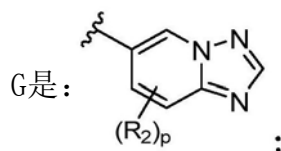
R_{3a} 取代；

n 是零或1；并且

p 是零或1。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中

X是N;



R₂是-CH₃或-OCH₃;并且

A是H或-NH₂。

8. 根据权利要求1所述的化合物、其N-氧化物或盐,其中所述化合物是:8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2);N,N-二甲基-4-(5-甲基-6-(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(3-4);2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-甲基-6-(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(5);N,N-二甲基-3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环丁-1-胺(6-7);2-(4-(4-乙基-6-(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(8);6-(5-异丙基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(9);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(10);8-甲氧基-6-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(11);8-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(12);N-(2-(6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)哌啶-4-胺(13);N,N-二甲基-4-(6-(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(14);N,N-二甲基-4-(6-(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(15);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(16);8-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(17);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(18);6-(5-甲氧基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(19);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-甲基-6-(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(20);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(21);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(22);N,N-二甲基-2-(4-(5-甲基-6-(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)乙酰胺(23);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(24);1,3-二甲基-5-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮(25);8-甲基-6-(5-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(26);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(27);N,N-二甲基-2-((4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)氨基)乙酰胺(28);N,N-二甲基-2-((4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)氨基)乙酰胺(29);4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(30);4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,

5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(31);N-甲基-N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(32);N-甲基-N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(33);N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(34);N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(35);N-环丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(36);N-环丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(37);N-异丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(38);N-异丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(39);2-(二甲基氨基)-1-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(40);N,N-二甲基-2-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(41);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(42);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(43);N-甲基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(44);8-甲氧基-6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(45);1,3-二甲基-5-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)吡啶-2(1H)-酮(46);5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶(47);7,8-二甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(48);6-(3-(氮杂环丁-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(49);6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶(50);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(51);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(52);N,N-二甲基-2-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(53);2-(二甲基氨基)-1-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(54);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(55);2-(二甲基氨基)-1-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(56);N,N-二甲基-2-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(57);6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(58);N,N-二甲基-2-(3-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(59);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(60);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(61);6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶(62);8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(63);8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(64);8-甲基-6-(4-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(65);8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-吡

唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(66);2-甲基-1-(4-(5-甲基-6-(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-2-醇(67);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(68);N-(2-(4-(5-甲基-6-(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)乙基)甲烷磺酰胺(69);2-(4-(5-甲基-6-(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)乙酰胺(70);2-(4-(5-甲基-6-(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)乙腈(71);3-(4-(5-甲基-6-(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)丙腈(72);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(73);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)四唑并[1,5-a]吡啶(74);2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-甲基-6-(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(75);N,N-二甲基-2-(4-(4-甲基-6-(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)乙酰胺(76);2-甲基-1-(4-(4-甲基-6-(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-2-醇(77);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(78);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(79);N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(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(80);N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(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(81);6-(5-乙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(82);5,8-二甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(83);6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(84);6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-(嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(85);6-(4-甲氧基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(86);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-乙基-6-(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(87);6-(5-乙基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(88);6-(5-乙基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(89);6-(5-乙基-3-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(90);2-(4-(5-乙基-6-(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(91);2-(4-(5-乙基-6-(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)乙酰胺(92);4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(93-94);2-((4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(95-96);N-环丙基-4-(5-乙基-6-(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(97-98);4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(99-100);1-(4-(5-乙基-6-(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)-2-甲基丙-2-醇(101);6-(5-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(102);3-(二甲基氨基)-1-(4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-

1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(103);2-(4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙腈(104);6-(5-乙基-3-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(105);3-(4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙腈(106);4-(二甲基氨基)-1-(4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(107);6-(5-乙基-3-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(108);6-(4-乙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(109);2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(110);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(111);2-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(112);1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(113);4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(114-115);6-(5-异丙基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(116);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(117);N-环丙基-4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(118-119);6-(5-异丙基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(120);3-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙腈(121);3-(二甲基氨基)-1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(122);6-(5-异丙基-3-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(123);2-((4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(124-125);4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(126-127);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(128-129);6-(5-异丙基-3-(4-(吡咯烷-1-基)环己基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(130-131);4-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)吗啉(132-133);6-(3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(134-135);6-(3-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(136-137);6-(3-(4-(氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(138-139);4-(5-异丙基-6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(140-141);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(142-143);6-(5-异丙基-3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(144-145);(1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氮杂环丁烷-3,3-二基)二甲醇(146);6-(5-异丙基-3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(147-148);6-(3-(4-(3-乙氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(149-150);6-(3-(4-(3-氟氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(151-152);1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇(153-154);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(155-156);2-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷(157-158);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(159-160);6-(3-(4-(3-异丙氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(161-162);6-(3-(4-(3-氟吡咯烷-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(163-164);1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-3-甲基吡咯烷-3-醇(165-166);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(167);4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺(168-169);2-(二甲基氨基)-1-(4-((5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙-1-酮(170);8-甲基-6-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(171);N,N-二甲基-2-((5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)乙-1-胺(172);N,N-二甲基-2-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)乙-1-胺(173);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(174);2-(二甲基氨基)-1-(4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙-1-酮(175);N,N-二甲基-2-(4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(176);8-甲基-6-(4-甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(177);8-甲基-6-(4-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(178);N,N-二甲基-4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己-1-胺(179-180);N,N-二甲基-4-((5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己-1-胺(181-182);4-((6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺(183-184);N,N-二甲基-2-((4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己基)氨基)乙酰胺(185-186);4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(187-188);N-环丙基-4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己-1-胺(189-190);4-((5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺(191-192);8-甲基-6-(4-甲基-3-((1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,

4]三唑并[1,5-a]吡啶(193);2-(4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙腈(194);6-(4-乙基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(195);2-(4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(196);6-(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(197);6-(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(198);6-(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(199);6-(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-胺(200);5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-胺(201);N-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-4-甲酰胺(202);N-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-4-甲酰胺(203);5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺(204);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(205);6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(206);6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(207);6-(5-异丙基-3-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(208);7-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷(209-210);6-(5-异丙基-3-(4-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)环己基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(211-212)。

9.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体。

10.根据权利要求1-8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9所述的组合物,其用于疗法。

11.根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在疗法中治疗自身免疫性疾病或慢性炎性疾病。

12.根据权利要求11所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,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(MS)、和肖格伦综合征。

经取代的吡啶和吡唑化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年10月24日提交的美国临时申请序列号62/749,828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啶和吡唑化合物,其可用作通过Toll样受体7、8或9 (TLR7、TLR8、TLR9) 或其组合的信号传导的抑制剂。本文提供了经取代的吡啶化合物、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根据本发明的至少一种化合物的药物组合物,其可用于治疗与TLR调节相关的病症,诸如炎症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保护抵抗外来分子,由病原体相关分子模式(PAMP)激活,或保护免于受损组织,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的过表达会加剧自身免疫性疾病,但发现小鼠中TLR7的敲除在易患狼疮的MRL/lpr小鼠中保护抵抗疾病。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。

[0009] 本发明涉及一类新的吡啶和吡唑化合物,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药物,所述药物具有希望的稳定性、生物利用度、治疗指数和对其可药用性重要的毒性值。

发明内容

[0010] 本发明提供了可用作经由Toll样受体7、8或9的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症疾病的式(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,其包含药学上可接受的载体以及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。

[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,其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,其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,其用于疗法。

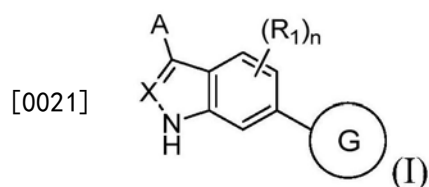
[0017] 本发明还提供了至少一种式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药用于制造治疗或预防Toll样受体7、8或9相关病症(诸如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病)的药剂中的用途。

[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、预防多种治疗领域中的疾病或障碍(诸如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病)、或减缓其进展。

[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:

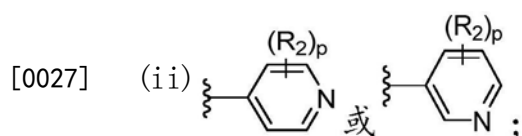
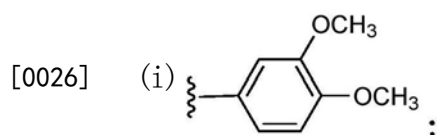


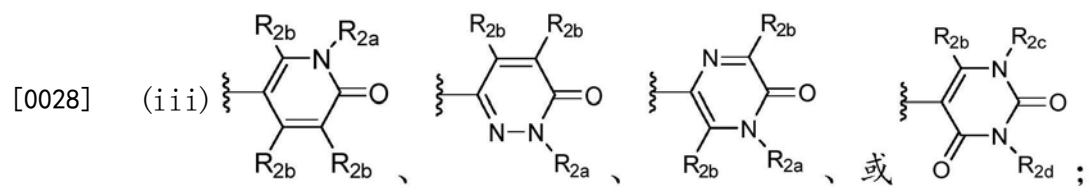
[0022] 其N-氧化物或盐,其中:

[0023] X是CR₁或N;

[0024] 每个R₁独立地是H、F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基、-OCH₃、或-S(O)₂(C₁₋₃烷基);

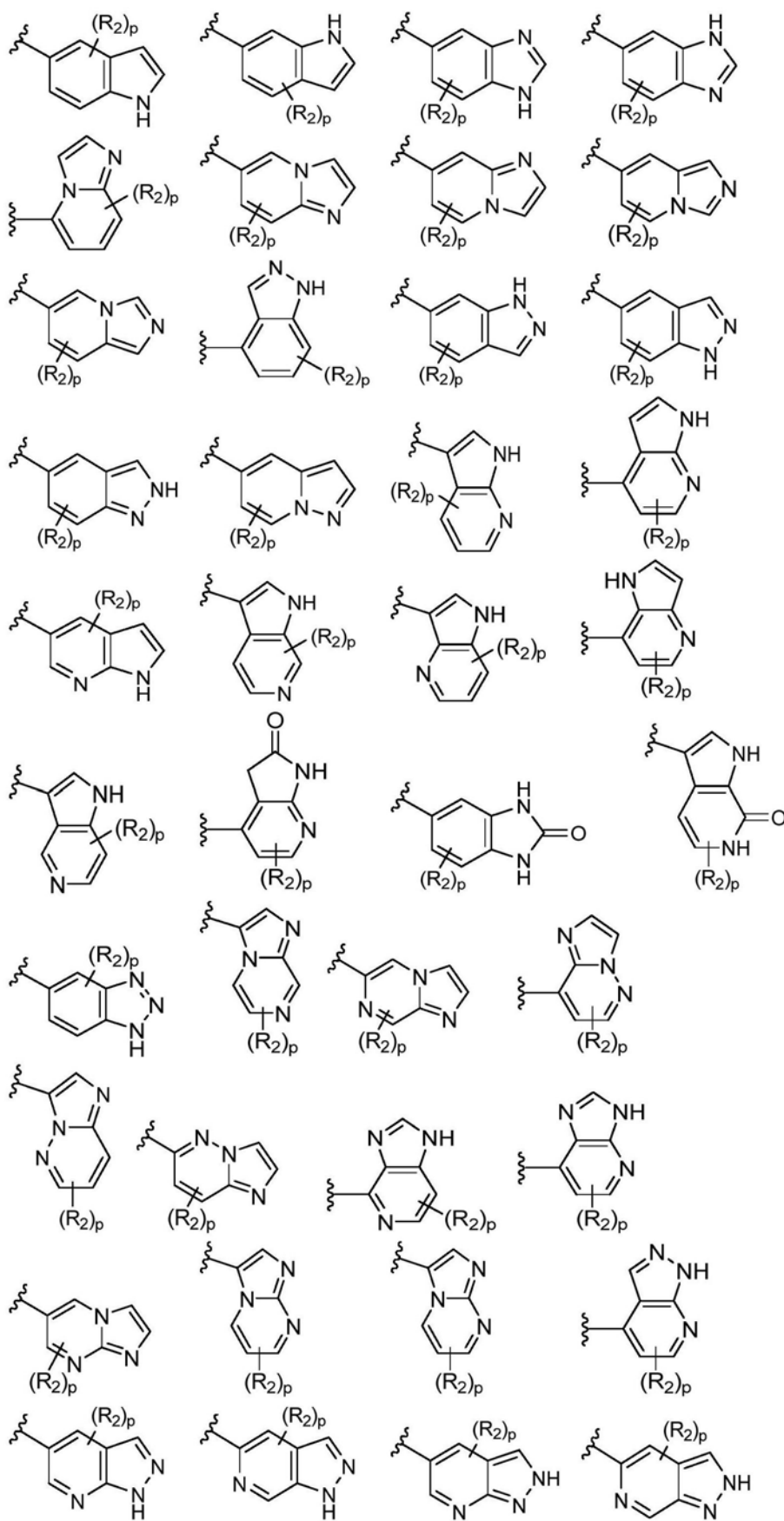
[0025] G是:

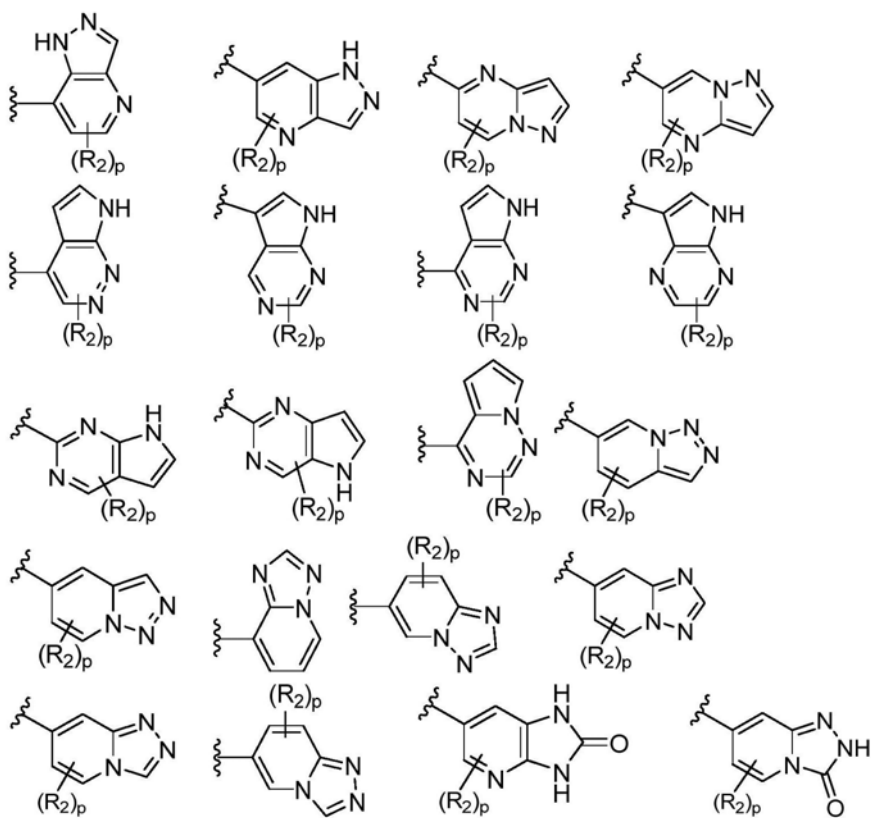




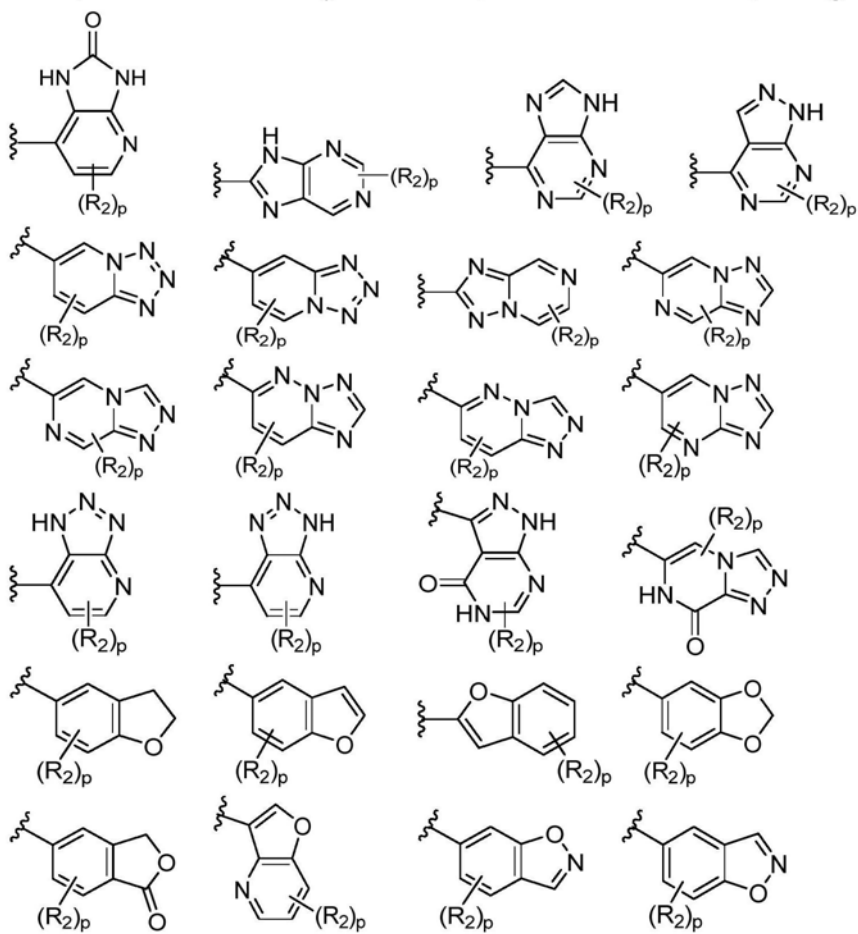
[0029] (iv) 选自以下的9元杂环：

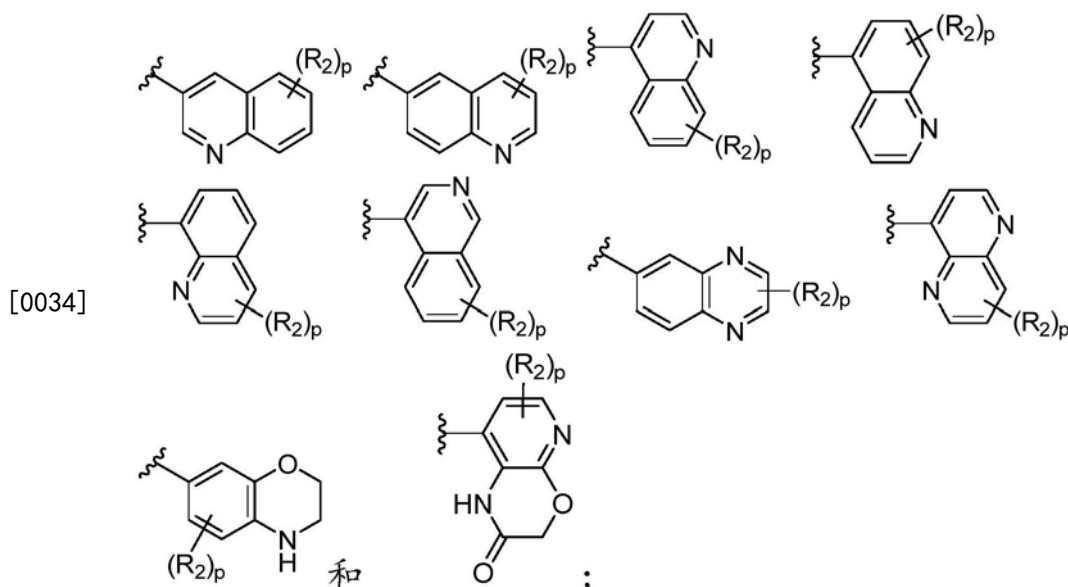
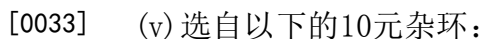
[0030]





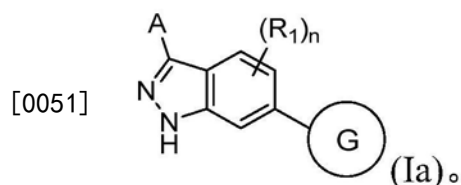
[0031]



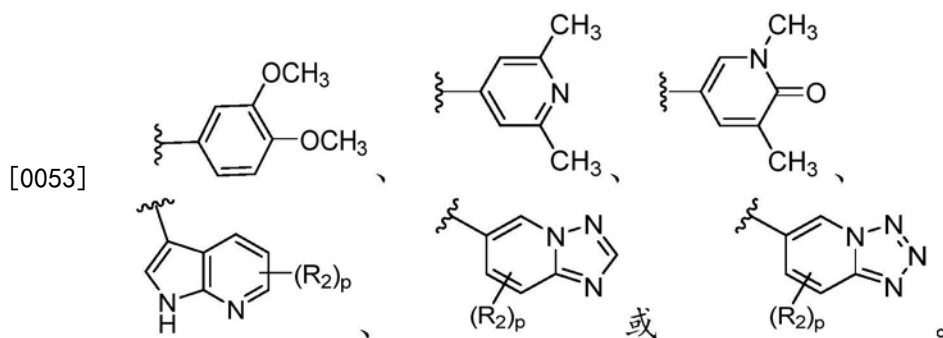


[0037] 每个R_{2b}独立地是H、卤基、-CN、-NR_xR_x、C₁₋₆烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃氟烷氧基、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆环烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NR_y(C₁₋₃烷基)、-CR_x=CR_xR_x、或-CR_x=CH(C₃₋₆环烷基)；

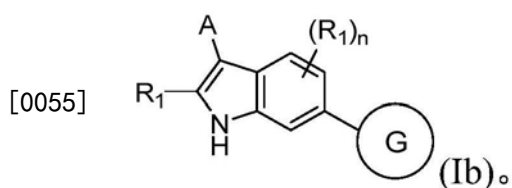
- [0038] R_{2c} 是 R_{2a} 或 R_{2b} ;
- [0039] R_{2d} 是 R_{2a} 或 R_{2b} ; 条件是 R_{2c} 和 R_{2d} 之一是 R_{2a} 并且 R_{2c} 和 R_{2d} 中的另一个是 R_{2b} ;
- [0040] A 是:
- [0041] (i) H、 $-NR_yR_y$ 、或 $-OCH_2CH_2NR_yR_y$;
- [0042] (ii) $-CR_xR_xR_3$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_3$ 、 $-C(O)NR_xR_3$ 、 $-NR_xR_3$ 、 $-NR_xCH_2CH_2R_3$ 、 $-OR_3$ 、或 $-NR_xC(O)R_3$;
或
- [0043] (iii) R_3 ;
- [0044] R_3 是 C_{3-6} 环烷基、氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基, 每个被零至 R_{3a} 个取代2;
- [0045] 每个 R_{3a} 独立地是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 氟烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $-CH_2C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-NR_yR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_xS(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-3}S(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-NR_x(C_{3-6}环烷基)$ 、 $-NR_x(氧杂环丁基)$ 、 $-CH_2(甲基三唑基)$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基, 其被零至3个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-3}烷基$ 、 $C_{1-3}羟烷基$ 、 $C_{1-3}氟烷基$ 、和 $C_{1-3}烷氧基$;
- [0046] 每个 R_x 独立地是 H 或 $-CH_3$;
- [0047] 每个 R_y 独立地是 H 或 $C_{1-6}烷基$;
- [0048] n 是零、1 或 2; 并且
- [0049] p 是零、1 或 2。
- [0050] 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 X 是 N; 并且 A、G、 R_1 和 n 是第一方面中定义的。此实施方案的化合物具有式 (Ia) 的结构:



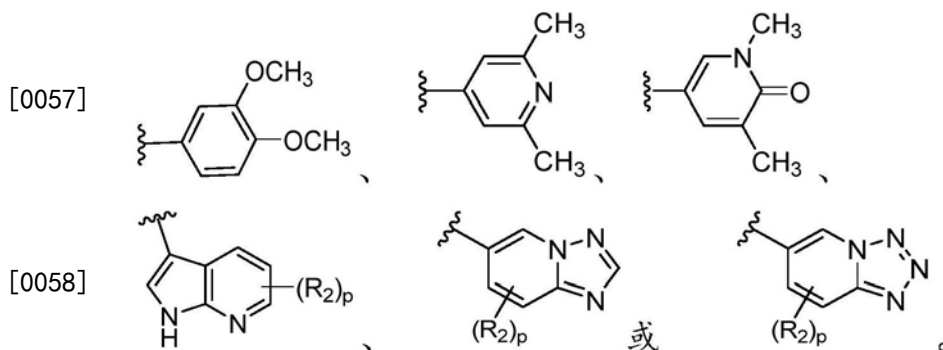
- [0052] 此实施方案包括这样的化合物, 其中 A 是: (i) $-OCH_2CH_2NR_yR_y$; (ii) $-CR_xR_xR_3$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_3$ 、 $-C(O)NR_xR_3$ 、 $-NR_xR_3$ 、 $-NR_xCH_2CH_2R_3$ 、 $-OR_3$ 、或 $-NR_xC(O)R_3$; 或 (iii) R_3 ; 其中 R_3 、 R_x 和 R_y 是第一方面中定义的。此实施方案还包括这样的化合物, 其中 A 是 $-CR_xR_xR_3$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_3$ 、 $-C(O)NR_xR_3$ 、 $-NR_xR_3$ 、 $-NR_xCH_2CH_2R_3$ 、 $-OR_3$ 、 $-NR_xC(O)R_3$ 、或 R_3 。另外, 此实施方案包括这样的化合物, 其中 G 是:



[0054] 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X是CR₁;并且A、G、R₁、和n是第一方面中定义的。此实施方案的化合物具有式 (Ib) 的结构:



[0056] 此实施方案包括这样的化合物,其中A是:(i) -OCH₂CH₂NR_yR_y; (ii) -CR_xR_xR₃、-CH₂CH₂NR_xR₃、-C(O)NR_xR₃、-NR_xR₃、-NR_xCH₂CH₂R₃、-OR₃、或-NR_xC(O)R₃;或(iii) R₃;其中R₃、R_x、和R_y是第一方面中定义的。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是-CR_xR_xR₃、-CH₂CH₂NR_xR₃、-C(O)NR_xR₃、-NR_xR₃、-NR_xCH₂CH₂R₃、-OR₃、-NR_xC(O)R₃、或R₃。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中G是:

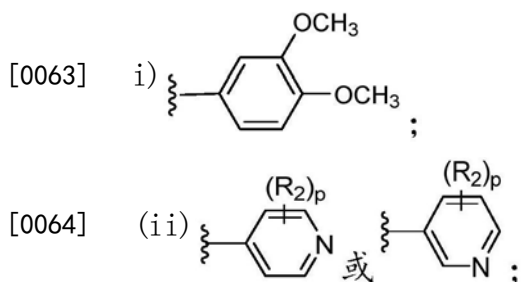


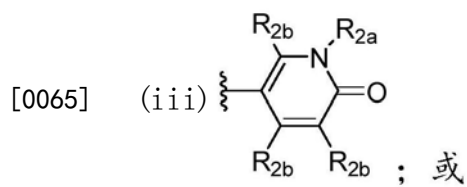
[0059] 一个实施方案提供了一种式 (I) 的化合物或其N-氧化物或盐,其中:

[0060] X是CR₁或N;

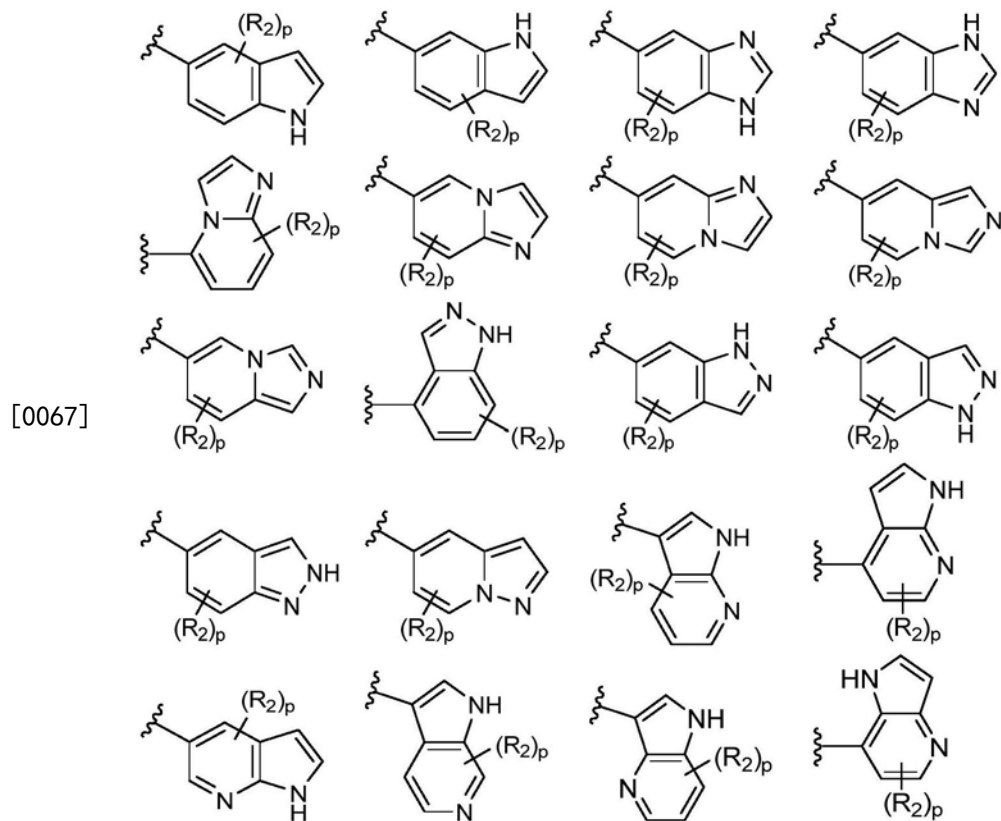
[0061] 每个R₁独立地是H、F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基、-OCH₃、或-S(O)₂(C₁₋₂烷基);

[0062] G是:

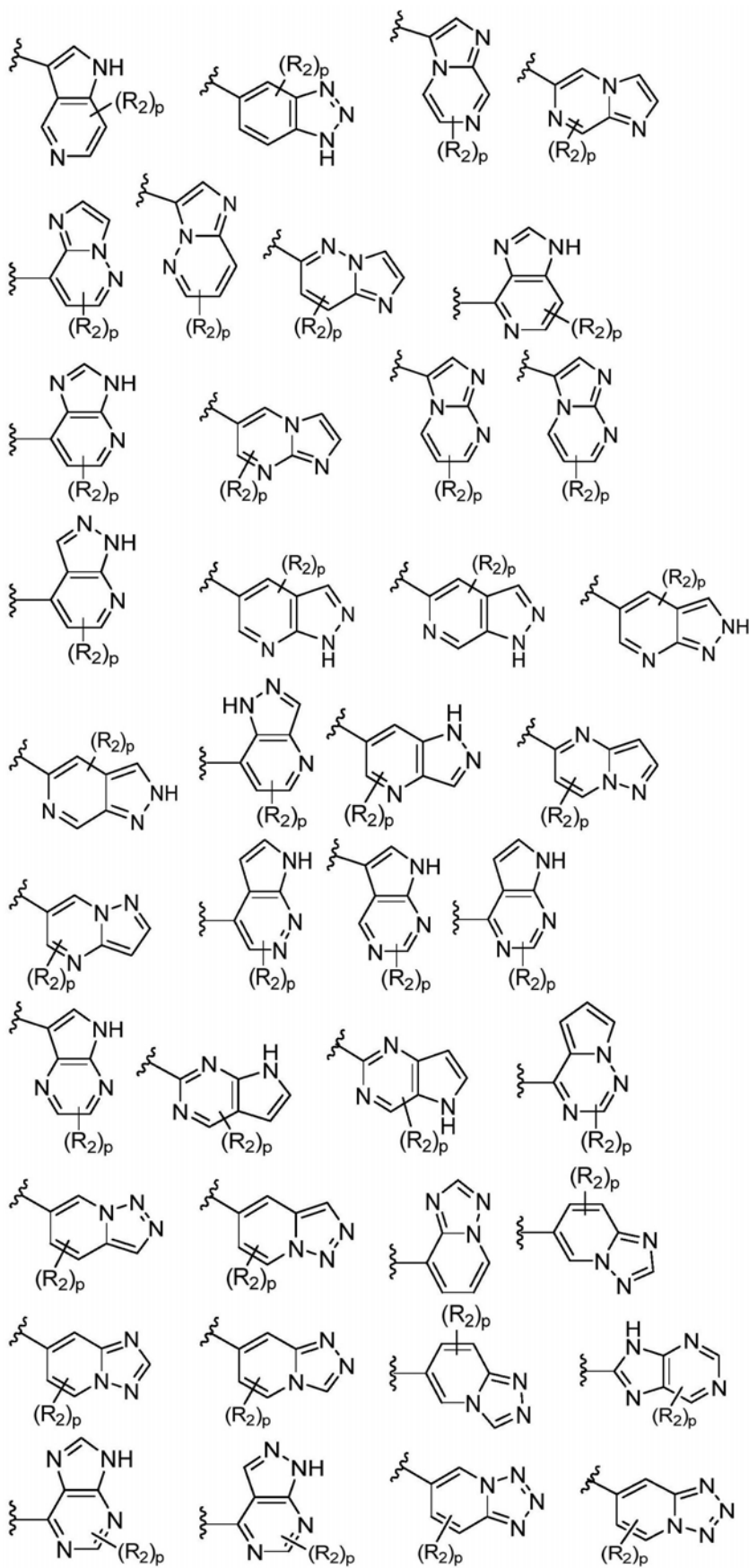


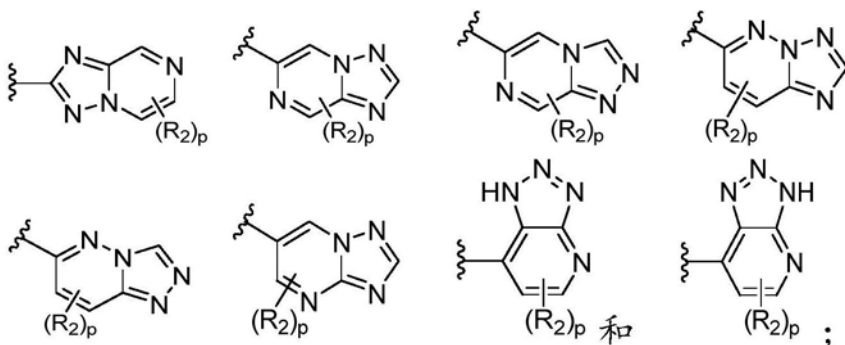


[0066] (iv) 选自以下的9元杂环:



[0068]



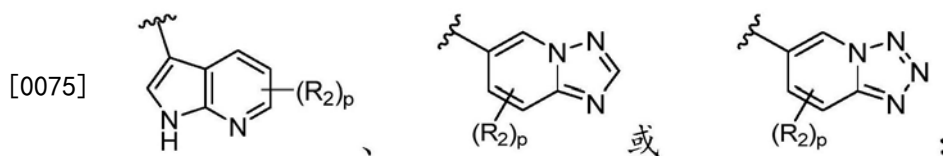
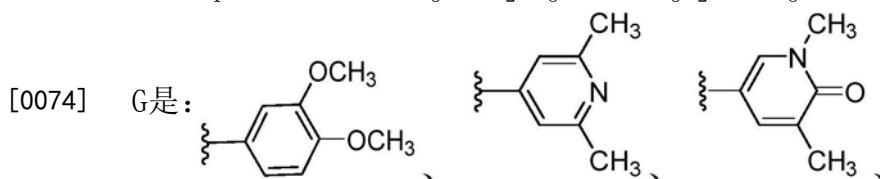


[0070] 每个 R_2 独立地是F、Cl、-CN、-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-2} 氨基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}烷基)$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-CH_2(C_{3-6}环烷基)$ 、 $-CH_2(苯基)$ 、苯基、嘧啶基、或三唑基； R_{2a} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-4} 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 $-C(O)NR_x(C_{1-3}烷基)$ ；A是：(i) $-OCH_2CH_2NR_xR_x$ ；(ii) $-CR_xR_xR_3$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_3$ 、 $-C(O)NR_xR_3$ 、 $-NR_xR_3$ 、 $-NR_xCH_2CH_2R_3$ 、 $-OR_3$ 、或 $-NR_xC(O)R_3$ ；或(iii) R_3 ；并且每个 R_{3a} 独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 氰基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-NR_yR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}烷基)$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR_xS(O)_2(C_{1-2}烷基)$ 、 $-NR_xCH_2C(O)NR_yR_y$ 、 $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2(C_{1-2}烷基)$ 、 $-NR_x(C_{3-6}环烷基)$ 、 $-NR_x(氧杂环丁基)$ 、 $-CH_2(甲基三唑基)$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基，其被零至3个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟烷基、 C_{1-2} 氟烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

[0071] 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：

[0072] X是 CR_1 或N；

[0073] 每个 R_1 独立地是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、或 $-S(O)_2CH_3$ ；



[0076] 每个 R_2 独立地是-CN、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、或嘧啶基；

[0077] A是：

[0078] (i) H、 $-NH_2$ 、或 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ；

[0079] (ii) $-CH_2R_3$ 、 $-CH_2CH_2NHR_3$ 、 $-C(O)NHR_3$ 、 $-NHR_3$ 、 $-NHCH_2CH_2R_3$ 、 $-OR_3$ 、或 $-NHC(O)R_3$ ；或

[0080] (iii) R_3 ；

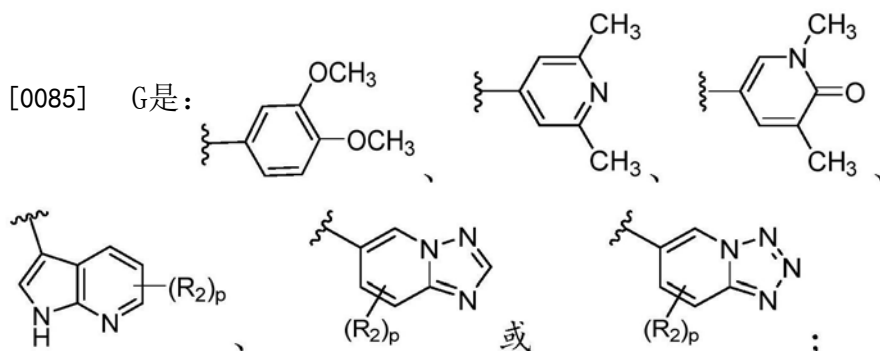
[0081] R_3 是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基，每个被零至1个 R_{3a}

取代; R_{3a} 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NH}(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至2个独立地选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; n 是零或1;并且 p 是零、1或2。此实施方案包括这样的化合物,其中 X 是 CR_1 。此实施方案还包括这样的化合物,其中 X 是 N 。

[0082] 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:

[0083] X 是 CH 或 N ;

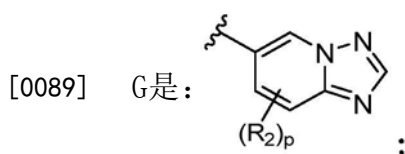
[0084] 每个 R_1 独立地是 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;



[0086] 每个 R_2 独立地是 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、或嘧啶基; A 是: (i) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; (ii) $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_3$; 或 (iii) R_3 ; R_3 是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,每个被零至1个 R_{3a} 取代; R_{3a} 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NH}(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至2个独立地选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; n 是零或1;并且 p 是零、1或2。此实施方案包括这样的化合物,其中 X 是 CH 。此实施方案还包括这样的化合物,其中 X 是 N 。

[0087] 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:

[0088] X 是 CH 或 N ;



[0090] R_2 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$;A是: $-\text{OR}_3$ 或 R_3 ; R_3 是环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,每个被零至1个 R_{3a} 取代; R_{3a} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 氟烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至3个独立地选自以下的取代基取代: F 、 Cl 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{羟烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{氟烷基}$ 、和 $\text{C}_{1-3}\text{烷氧基}$;每个 R_x 独立地是 H 或 $-\text{CH}_3$;每个 R_y 独立地是 H 或 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$;n是零或1;并且p是零或1。此实施方案包括这样的化合物,其中 R_{3a} 是 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{羟烷基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{NR}_x(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至3个独立地选自以下的取代基取代: F 、 Cl 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{羟烷基}$ 、 $\text{C}_{1-2}\text{氟烷基}$ 、和 $\text{C}_{1-3}\text{烷氧基}$ 。此实施方案还包括这样的化合物,其中 R_{3a} 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NH}(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{氧杂环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基三唑基})$ 、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至2个独立地选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0091] 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 H 或 $-\text{NH}_2$;并且X、G、 R_1 、n和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中A是 H 。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是 $-\text{NH}_2$ 。

[0092] 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 H 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$;并且X、G、 R_1 、 R_x 、 R_y 、n和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中A是 H 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是 H 、 $-\text{NH}_2$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0093] 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 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$;并且X、G、 R_1 、 R_x 、 R_y 、n和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中A是 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 。此实施方案还包括这样的化合物,其中A是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0094] 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) H 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$; (ii) $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或

$\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_3$; 或 (iii) R_3 ; 并且 X 、 G 、 R_1 、 R_3 、 R_x 、 n 和 p 是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物, 其中 A 是: (i) H 、 $-\text{NH}_2$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; (ii) $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_3$; 或 (iii) R_3 。此实施方案还包括这样的化合物, 其中 A 是: (i) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; (ii) $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_3$; 或 (iii) R_3 。

[0095] 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) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_y$; (ii) $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_3$; 或 (iii) R_3 ; 并且 X 、 G 、 R_1 、 R_3 、 R_x 、 R_y 、 n 和 p 是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物, 其中 A 是 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、或 R_3 。此实施方案还包括这样的化合物, 其中 A 是: $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_3$ 、或 R_3 。

[0096] 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 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_3$; 并且 X 、 G 、 R_1 、 R_3 、 R_x 、 n 和 p 是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物, 其中 A 是 $-\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHR}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_3$ 。此实施方案还包括这样的化合物, 其中 R_3 是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基, 每个被零至 1 个 R_{3a} 取代; 并且 R_{3a} 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}$ (环丙基)、 $-\text{NH}$ (氧杂环丁基)、 $-\text{N}(\text{CH}_3)$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基三唑基)、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基, 其被零至 2 个独立地选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。另外, 此实施方案包括这样的化合物, 其中 A 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (哌啶基)、 $-\text{CH}_2$ (哌啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (哌啶基)、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{NH}$ (哌啶基)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (哌啶基)、 $-\text{O}$ (环己基)、或 $-\text{O}$ (哌啶基), 其中所述环己基、哌啶基、和吡咯烷基中的每一个被零至 1 个 R_{3a} 取代; 并且 R_{3a} 是第一方面中定义的。

[0097] 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 R_3 ; 并且 X 、 G 、 R_1 、 R_3 、 n 和 p 是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物, 其中 R_3 是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基, 每个被零至 1 个 R_{3a} 取代; 并且 R_{3a} 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}$ (环丙基)、 $-\text{NH}$ (氧杂环丁基)、 $-\text{N}(\text{CH}_3)$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基三唑基)、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基, 其被零至 2 个独立地选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、和

OCH(CH₃)₂。

[0098] 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R₁独立地是H、F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、或-S(O)₂CH₃;并且X、A、G、n和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中每个R₁独立地是H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-OCH₃、或-S(O)₂CH₃,此实施方案还包括这样的化合物,其中每个R₁独立地是H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、或-OCH₃。

[0099] 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R₂独立地是F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂氰基烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₂氨基烷基、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃烷基)、C₃₋₆环烷基、-NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-CH₂(C₃₋₆环烷基)、-CH₂(苯基)、苯基、嘧啶基、或三唑基;并且X、A、G、R_x、n和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中每个R₂独立地是F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂氰基烷基、C₁₋₂羟烷基、-O(C₁₋₃烷基)、C₃₋₆环烷基、苯基、嘧啶基、或三唑基。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中每个R₂独立地是-CN、-CH₃、-OCH₃、或嘧啶基。

[0100] 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R₃是C₄₋₆环烷基、氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,每个被零至2个R_{3a}取代;每个R_{3a}独立地是C₁₋₆烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆氟烷基、C₁₋₆羟烷基、-CH₂C(O)NR_yR_y、-C(O)(CH₂)₁₋₃NR_yR_y、-NR_yR_y、-(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₁₋₃NR_xS(O)₂(C₁₋₃烷基)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y、-NR_x(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-NR_x(C₃₋₆环烷基)、-NR_x(氧杂环丁基)、-CH₂(甲基三唑基)、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃氟烷基、和C₁₋₃烷氧基;并且X、A、G、R₁、R_x、R_y、n和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中R₃是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,每个被零至1个R_{3a}取代;并且R_{3a}是-CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-NHCH₂C(O)N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NH(环丙基)、-NH(氧杂环丁基)、-N(CH₃)(氧杂环丁基)、-CH₂(甲基三唑基)、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至2个独立地选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、和-OCH(CH₃)₂。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中R₃是氮杂环丁基、环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,每个被零至1个R_{3a}取代;并且R_{3a}是-CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-NHCH₂C(O)N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₂S(O)₂CH₃)、-NH(环丙基)、-NH(氧杂环丁基)、-N(CH₃)(氧杂环丁基)、-CH₂(甲基三唑基)、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧

杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至2个独立地选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、和-OCH(CH₃)₂。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中R₃是环丁基、环己基、哌嗪基、哌啶基、或吡咯烷基,每个被零至1个R_{3a}取代;并且R_{3a}是-CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-NH(CH(CH₃)₂)、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-NHCH₂C(O)N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₂S(O)₂CH₃)、-NH(环丙基)、-NH(氧杂环丁基)、-N(CH₃) (氧杂环丁基)、-CH₂(甲基三唑基)、吗啉基、氧杂环丁基、吡咯烷基、氟吡咯烷基、羟基-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、2,2-二氧化-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、或氮杂环丁基,其被零至2个独立地选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、和-OCH(CH₃)₂。

[0101] 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X是CH或N;n是零、1或2;并且A、G、R₁和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中n是零或1。此实施方案还包括这样的化合物,其中n是零。另外,此实施方案包括这样的化合物,其中n是1。

[0102] 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n是零或1;并且X、A、G、R₁和p是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中n是零。此实施方案还包括这样的化合物,其中n是1。

[0103] 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p是零或1;并且X、A、G、R₁和n是第一方面中定义的。此实施方案包括这样的化合物,其中p是零。此实施方案还包括这样的化合物,其中p是1。

[0104] 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:8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2);N,N-二甲基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(3-4);2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(5);N,N-二甲基-3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环丁-1-胺(6-7);2-(4-(4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(8);6-(5-异丙基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(9);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(10);8-甲氧基-6-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(11);8-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(12);N-(2-(6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)哌啶-4-胺(13);N,N-二甲基-4-(6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(14);N,N-二甲基-4-(6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(15);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(16);8-甲

基-6-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(17);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(18);6-(5-甲氧基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(19);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(20);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(21);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(22);N,N-二甲基-2-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(23);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(24);1,3-二甲基-5-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)吡啶-2(1H)-酮(25);8-甲基-6-(5-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(26);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(27);N,N-二甲基-2-((4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氨基)乙酰胺(28);N,N-二甲基-2-((4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氨基)乙酰胺(29);4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(30);4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(31);N-甲基-N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(32);N-甲基-N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(33);N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(34);N-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)氧杂环丁-3-胺(35);N-环丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(36);N-环丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(37);N-异丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(38);N-异丙基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(39);2-(二甲基氨基)-1-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(40);N,N-二甲基-2-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(41);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(42);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(43);N-甲基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(44);8-甲氧基-6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(45);1,3-二甲基-5-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)吡啶-2(1H)-酮(46);5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶(47);7,8-二甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(48);6-(3-(氮杂环丁-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(49);6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶(50);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]

三唑并[1,5-a]吡啶(51);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(52);N,N-二甲基-2-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(53);2-(二甲基氨基)-1-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(54);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(55);2-(二甲基氨基)-1-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(56);N,N-二甲基-2-(3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(57);6-(5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(58);N,N-二甲基-2-(3-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(59);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(60);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(61);6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶(62);8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(63);8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(64);8-甲基-6-(4-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(65);8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(66);2-甲基-1-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙-2-醇(67);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(68);N-(2-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙基)甲烷磺酰胺(69);2-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(70);2-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙腈(71);3-(4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙腈(72);8-甲基-6-(5-甲基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(73);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)四唑并[1,5-a]吡啶(74);2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(75);N,N-二甲基-2-(4-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(76);2-甲基-1-(4-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙-2-醇(77);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(78);8-甲基-6-(4-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(79);N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(80);N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺(81);6-(5-乙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(82);5,8-二甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(83);6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(84);6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-(噻啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(85);6-(4-甲氧基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶(86);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-乙基-6-(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(87);6-(5-乙基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(88);6-(5-乙基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(89);6-(5-乙基-3-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(90);2-(4-(5-乙基-6-(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(91);2-(4-(5-乙基-6-(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)乙酰胺(92);4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(93-94);2-((4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(95-96);N-环丙基-4-(5-乙基-6-(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(97-98);4-(5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(99-100);1-(4-(5-乙基-6-(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)-2-甲基丙-2-醇(101);6-(5-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(102);3-(二甲基氨基)-1-(4-(5-乙基-6-(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(103);2-(4-(5-乙基-6-(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)乙腈(104);6-(5-乙基-3-(1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(105);3-(4-(5-乙基-6-(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)丙腈(106);4-(二甲基氨基)-1-(4-(5-乙基-6-(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)丁-1-酮(107);6-(5-乙基-3-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(108);6-(4-乙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(109);2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-乙基-6-(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(110);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-异丙基-6-(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(111);2-(4-(5-异丙基-6-(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(112);1-(4-(5-异丙基-6-(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)-2-甲基丙-2-醇(113);4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(114-115);6-(5-异丙基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(116);2-(二甲基氨基)-1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲氧基-[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(117);N-环丙基-4-(5-异丙基-6-(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(118-119);6-(5-异丙基-3-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(120);3-(4-(5-异丙基-6-(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)丙腈(121);3-(二甲基氨基)-1-(4-(5-异丙基-6-(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(122);6-(5-异丙基-3-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(123);2-((4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺(124-125);4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(126-127);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(128-129);6-(5-异丙基-3-(4-(吡咯烷-1-基)环己基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(130-131);4-(4-(5-异丙基-6-(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(132-133);6-(3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(134-135);6-(3-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(136-137);6-(3-(4-(氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(138-139);4-(5-异丙基-6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(140-141);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-2-噻-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(142-143);6-(5-异丙基-3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(144-145);(1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)氮杂环丁烷-3,3-二基)二甲醇(146);6-(5-异丙基-3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(147-148);6-(3-(4-(3-乙氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(149-150);6-(3-(4-(3-氟氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(151-152);1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇(153-154);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(155-156);2-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷(157-158);6-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(159-160);6-(3-(4-(3-异丙氧基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(161-162);6-(3-(4-(3-氟吡咯烷-1-基)环己基)-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(163-164);1-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环己基)-3-甲基吡咯烷-3-醇(165-166);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(167);4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺(168-169);2-(二甲基氨基)-1-(4-((5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙-1-酮(170);8-甲基-6-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(171);N,N-二甲基-2-((5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)乙-1-胺(172);N,N-二甲基-2-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)乙-1-胺(173);8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(174);2-(二

甲基氨基)-1-(4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙-1-酮(175);N,N-二甲基-2-(4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(176);8-甲基-6-(4-甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(177);8-甲基-6-(4-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(178);N,N-二甲基-4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己-1-胺(179-180);N,N-二甲基-4-((5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己-1-胺(181-182);4-((6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺(183-184);N,N-二甲基-2-((4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己基)氨基)乙酰胺(185-186);4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环己-1-胺(187-188);N-环丙基-4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)环己-1-胺(189-190);4-((5-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺(191-192);8-甲基-6-(4-甲基-3-((1-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(193);2-(4-((4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙腈(194);6-(4-乙基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(195);2-(4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(196);6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(197);6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(198);6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(199);6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-胺(200);5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-胺(201);N-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酰胺(202);N-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酰胺(203);5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-3-胺(204);8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(205);6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(206);6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(207);6-(5-异丙基-3-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(208);7-(4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己基)-2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷(209-210);或6-(5-异丙基-3-(4-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)环己基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(211-212)。

[0105] 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。本发明涵盖本文所述的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应当理解,本发明的任何和所有实施方案可以与任何一个或多个其他实施方案结合来描述另外的实施方案。还应理解,所述

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。

[0106] 定义

[0107] 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,出于清楚的原因,在单独的实施方案的上下文中所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被组合以形成其子组合。本文中确定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。

[0108] 除非本文另有明确说明,否则以单数形式作出的引用也可以包括复数形式。例如,“一个”和“一种”可以指代一个/一种、或者一个/一种或多个/多种。

[0109] 如本文所用,短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,式(I)的化合物包括一种式(I)的化合物以及两种或更多种式(I)的化合物。

[0110] 除非另有指示,否则具有不饱和化合价的任何杂原子被假定为具有足以满足所述化合价的氢原子。

[0111] 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。

[0112] 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)。

[0113] 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。

[0114] 根据本领域中使用的惯例,在本文的结构式中使用

[0115] 

[0116] 用于本文的结构式中以描绘作为部分或取代基的与核心或骨架结构附接的点的键。

[0117] 如本文所用的术语“卤基”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0118] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0119] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0120] 术语“氧代基”是指基团=O。

[0121] 如本文所用的术语“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两者。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、和叔丁基)、和戊基(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、和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,“C₁₋₆烷基”表示具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。

[0122] 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,“C₁₋₄氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的C₁、C₂、C₃、和C₄烷基。氟烷基的代表性例子包括但不限于-CF₃和-CH₂CF₃。

[0123] 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-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、和C₁₋₄氰基烷基。

[0124] 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-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、和C₁₋₄氨基烷基。

[0125] 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-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、和C₁₋₄羟烷基。

[0126] 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-CHFCH₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、和C₁₋₄羟基-氟烷基。

[0127] 如本文所用的术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子上除去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。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，“C₃₋₆环烷基”表示具有3至6个碳原子的环烷基。

[0128] 如本文所用的术语“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(-OCH₃)。例如，“C₁₋₃烷氧基”表示具有1至3个碳原子的烷氧基。

[0129] 如本文所用的术语“烷氧基烷基”是指经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(-CH₂OCH₃)。例如，“C₂₋₄烷氧基烷基”表示具有2至4个碳原子的烷氧基烷基，诸如-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃和-CH₂CH₂OCH₂CH₃。

[0130] 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。

[0131] 式(I)的化合物可以提供呈无定形固体或结晶固体。可以使用冻干来提供呈无定形固体的式(I)的化合物。

[0132] 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”涵盖溶液相和可分离溶剂化物两者。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、乙腈溶剂化物和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0133] 各种形式的前药是本领域熟知的，并且描述于：

[0134] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth等人, Ch 31, (Academic Press, 1996)；

[0135] b) Design of Prodrugs, 由H. Bundgaard编辑(Elsevier, 1985)；

[0136] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson和H. Bundgaard编辑Ch 5, 第113-191页(Harwood Academic Publishers, 1991)；和

[0137] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa和Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

[0138] 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考虑作为是本发明的一部

分。

[0139] “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。本发明旨在实施稳定的化合物。

[0140] “治疗有效量”旨在包括单独的本发明化合物的量、或所要求保护的化合物的组合的量、或本发明化合物与其他活性成分的组合的量，它们有效充当TLR7/8/9抑制剂或有效治疗或预防自身免疫性疾病状态和/或炎性疾病状态，诸如SLE、IBD、多发性硬化 (MS) 和肖格伦综合征和类风湿性关节炎。

[0141] 如本文所用的，“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。

[0142] 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。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。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¹³C和¹⁴C。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(-CH₃) 还包括氘代甲基，诸如-CD₃。

[0143] 效用

[0144] 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、病毒和寄生生物的伤害。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 or 显著损害。虽然此时尚未充分理解起始事件，但在自身免疫性疾病状态中，免疫系统将针对受折磨的个体的靶器官指导其炎症反应。不同的自身免疫性疾病的特征典型地在于受影响的主要或初始靶器官或组织；诸如在类风湿性关节炎的情况下的关节、在桥本氏甲状腺炎的情况下的甲状腺、在多发性硬化的情况下的中枢神经系统、在I型糖尿病的情况下的胰腺、和在炎症性肠病的情况下的肠。

[0145] 本发明化合物抑制经由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受体相关疾病，其中细胞因子水平因细胞内信号传导而被调节。

[0146] 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。

[0147] 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，包括冷吡啶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,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、和婴儿血管瘤;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、卡波济氏肉瘤、多发性骨髓瘤以及HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0148] 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、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性疾病;类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和其他关节炎性疾病、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、和寻常型天疱疮。此实施方案中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、和寻常型天疱疮。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。

[0149] 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、和原发性CNS淋巴瘤。

[0150] 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)。本发明化合物还可以用于治疗兽医病毒感染,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。

[0151] 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有效抑制自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病的本发明化合物的量。

[0152] 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。

[0153] 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、和雷帕霉素(西罗莫司或**RAPAMUNE®**)或其衍生物。

[0154] 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，此类一种或多种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受体相关病症的药物组合物，所述病症包括如上所述的IL-1家族受体介导的疾病。

[0155] 本发明的组合物可以含有如上所述的其他治疗剂，并且可以例如通过采用常规的固体或液体媒介物或稀释剂以及适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)根据诸如药物配制领域熟知的那些的技术来配制。

[0156] 因此，本发明进一步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。

[0157] “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是根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。它们包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质；待施用含有所述药剂的组合物的受试者；所述组合物的预期施用途径；以及目标治疗适应症。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。此类载体还可以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、粘结剂等)的稳定化)被包含在配制品中。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's Pharmaceutical Sciences, 第17版(1985))中找到，将其通过方式以其整体并入本文。

[0158] 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)化合物的量。

[0159] 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/或佐剂(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在含有常规药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位配制品中口服、粘膜、或非肠道(包

括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内、和胸骨内)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剂施用。

[0160] 对于口服施用,所述药物组合物可以呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体的形式。所述药物组合物优选地以含有特定量活性成分的剂量单位的形式制造。例如,所述药物组合物可以提供呈片剂或胶囊剂,其包含在从约0.1至1000mg、优选从约0.25至250mg并且更优选从约0.5至100mg范围内的量的活性成分。对于人或其他哺乳动物的合适日剂量可以根据患者的状况和其他因素而广泛地变化,但是可以使用常规方法确定。

[0161] 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、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、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用于制造旨在用于口服施用的药物组合物的任何方法来制备。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、和防腐剂的试剂。

[0162] 片剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与适合于制造片剂的至少一种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。另外,片剂可以是未包衣的,或通过已知技术包衣以掩蔽令人不快的味道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所述活性成分的作用持续较长时间段的。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。

[0163] 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、磷酸钙和高岭土)混合来制备。

[0164] 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。

[0165] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与适合于生产水性悬浮液的至少一种赋形剂混合来制备。适合于制造水性悬浮液的示例性赋形剂包括但不限于例如悬浮剂,例如像羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,例如像天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如像聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如像十七烷乙烯-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,例如像聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如像聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液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。

[0166] 油性悬浮液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、芝麻油和椰子油)或者悬浮在矿物油(例如像液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可以含有至少一种增稠剂,例如像蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为了提供可口的油性悬浮液,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悬浮液中。油性悬浮液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。

[0167] 可分散粉末和颗粒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、至少一种悬浮剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和悬浮剂已如上文所述。示例性的防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。此外,可分散粉末和颗粒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。

[0168] 至少一种式(I)的化合物的乳液可以例如制备呈水包油乳液。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。虽然所述相可以仅包含乳化剂,但是它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或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,例如像聚氧乙基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,所述亲脂性乳化剂充当稳定剂。还优选的是包含油和脂肪两者。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。乳液还可以含有甜味剂、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液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、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。

[0169] 式(I)的化合物还可以例如通过任何药学上可接受的且合适的可注射形式静脉内、皮下和/或肌内递送。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;无菌水包油微乳液;以及水性或油性悬浮液。

[0170] 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悬浮液的形式。这些溶液和悬浮液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悬浮剂由无菌粉末或颗粒制备。可以将化合物溶解在水、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、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。其他佐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(即丙二醇)或胶束增溶(即Tween 80)的组合物注射来施用。

[0171] 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悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使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,常规地将无菌的固定油用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的非挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,脂肪酸(诸如油酸)可用于制备注射剂。

[0172] 无菌可注射的水包油微乳液可以例如通过以下方式制备：1) 将至少一种式(I)的化合物溶解在油相(例如像大豆油和卵磷脂的混合物)中；2) 将含有式(I)的油相与水和甘油混合物组合；以及3) 处理所述组合以形成微乳液。

[0173] 可以根据本领域已知的方法制备无菌水性或油性悬浮液。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)制备无菌水溶液或悬浮液；并且可以用无菌无毒可接受溶剂或悬浮介质(例如像无菌固定油，例如合成的甘油单酯或甘油二酯；和脂肪酸，例如像油酸)制备无菌油性悬浮液。

[0174] 可用于本发明的药物组合物的药学上可接受的载体、佐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(SEDDES)(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Tween)，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。诸如 α -、 β -和 γ -环糊精的环糊精或诸如羟烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基-环糊精)的化学改性的衍生物或其他溶解的衍生物也可以有利地用于增强本文所述的式的化合物的递送。

[0175] 可以根据常规药学方法加工本发明的药物活性化合物，以产生用于施用于患者(包括人类和其他哺乳动物)的药剂。所述药物组合物可以经受诸如灭菌的常规制药操作和/或可以含有常规佐剂，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。

[0176] 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，但是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1至4剂/天施用。其他给药方案包括一剂/周和一剂/两天周期。

[0177] 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佐剂组合。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、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。此类胶囊或片剂可以含有控释配制品，其可以在活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体中提供。

[0178] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物和任选地选自任何药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的另外药剂。本发明的替代组合物包含本文所述的式(I)的化合物或其前药以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0179] 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症障碍和/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。

[0180] 第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可以用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、保持、储存或分配药物产品的任何其他容器。

[0181] 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。所述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,所述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,所述包装插页通过胶带、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。

[0182] 所述包装插页是标签、签条、标记等,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地区的管理机构(例如,美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration))来确定。在一个实施方案中,所述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。所述包装插页可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。例如,所述包装插页是可印刷材料(例如,纸、塑料、硬纸板、箔、背胶纸或塑料等),在其上已形成(例如,印刷或施加)所希望的信息。

[0183] 制备方法

[0184] 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以下所述的方法,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。

[0185] 可以使用本部分中所述的反应和技术来制备本发明的化合物。所述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,在以下所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,分子的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。有时,这将需要判断以修改合成步骤的顺序或选择一种而不是另一种特定的过程方案,以便获得所希望的本发明化合物。还将认识到,在此领域的任何合成途径的规划中的另一个主要考虑因素是明智地选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团。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)。

[0186] 实施例

[0187] 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。在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。当不通过本文所述的方法程序时,这些实施例中使用的起始材料和试剂通常是可商购的,或者报道在化学文献中,或者可以通过使用化学文献中所述的程序制备。

[0188] 缩写

[0189]	Ac	乙酰基
[0190]	ACN	乙腈
[0191]	anhyd.	无水的
[0192]	aq.	水性
[0193]	Bn	苄基
[0194]	Boc-酸酐	二碳酸二叔丁酯
[0195]	Bu	丁基
[0196]	Boc	叔丁氧基羰基
[0197]	CV	柱体积
[0198]	DCE	二氯乙烷
[0199]	DCM	二氯甲烷
[0200]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0201]	DMF	二甲基甲酰胺
[0202]	DMSO	二甲亚砜
[0203]	EtOAc	乙酸乙酯
[0204]	Et	乙基
[0205]	Et ₃ N	三乙胺
[0206]	H或H ₂	氢
[0207]	h、hr或hrs	小时
[0208]	hex	己烷
[0209]	i	异
[0210]	HCl	盐酸
[0211]	HPLC	高压液相色谱法
[0212]	LC	液相色谱法
[0213]	LCMS	液相色谱-质谱法
[0214]	LiAlH ₄	氢化铝锂
[0215]	M	摩尔
[0216]	mM	毫摩尔
[0217]	Me	甲基
[0218]	MeOH	甲醇
[0219]	MHz	兆赫
[0220]	min.	分钟
[0221]	mins	分钟

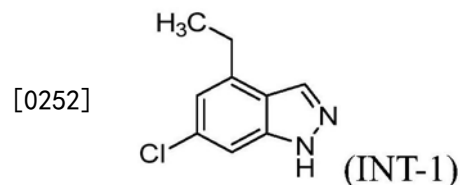
- [0222] M^{+1} $(M+H)^{+}$
- [0223] MS 质谱法
- [0224] n或N 正
- [0225] NBSn- 溴琥珀酰亚胺
- [0226] NCSn- 氯琥珀酰亚胺
- [0227] nm 纳米
- [0228] nM 纳摩尔
- [0229] NMP N-甲基吡咯烷酮
- [0230] Pd/C 钯碳
- [0231] $PdCl_2(dppf)$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II)
- [0232] Ph 苯基
- [0233] Pr 丙基
- [0234] PSI 磅/平方英寸
- [0235] Ret Time 保留时间
- [0236] sat. 饱和的
- [0237] SFC 超临界流体色谱法
- [0238] TEA 三乙胺
- [0239] TFA 三氟乙酸
- [0240] THF 四氢呋喃
- [0241] XPhos预催化剂 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)
- [0242] 分析型HPLC条件:
- [0243] QC-ACN-AA-XB:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0244] QC-ACN-TFA-XB:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0245] 方法A1:L3 Acquity:柱:(LCMS)UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 μ m颗粒;流动相:(A)水;(B)乙腈;缓冲剂:0.05%TFA;梯度范围:2%-98%B(0至1min)98%B(至1.5min)98%-2%B(至1.6min);梯度时间:1.6min;流速:0.8mL/min;分析时间:2.2min;检测:检测器1:在220nm处的UV;检测器2:MS(ESI^{+})。
- [0246] 制备型HPLC条件:
- [0247] 柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟10%-50%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。检测:在220nm处的UV。
- [0248] 柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的

水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟6%-46%B,然后在100%B下保持4分钟;流量:20mL/min。检测:在220nm处的UV。

[0249] Shimadzu制备型HPLC, Luna® C18 30x 100mm, 5 μ m (Phenomenex Inc.); 2mL注射; 流动相: 在水中的0.1% TFA; 流动相B: 在MeOH中的0.1% TFA; 温度: 50℃; 梯度: 经5min 20%-100%B, 然后在100%B下保持10min, 流量: 30mL/min; 检测: 在220nm处的UV。

[0250] 中间体1

[0251] 6-氯-4-乙基-1H-吡唑



[0253] 步骤1:

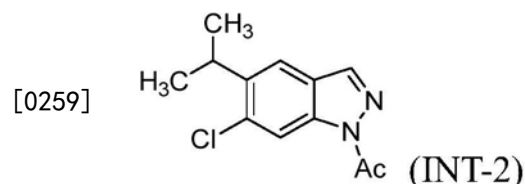
[0254] 向4-溴-6-氯-1H-吡唑 (1.5g, 6.48mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.193mL, 7.13mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (0.153g, 0.194mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的混合物中添加2M K₃PO₄ (6.48mL, 12.96mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应器密封并且在50℃下加热过夜。将反应混合物用DCM稀释, 然后用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒 (40g) 上使用MeOH/DCM梯度 (经15min 0-10% MeOH) 纯化以得到6-氯-4-乙基-1H-吡唑 (1.0g, 5.60mmol, 86%产率)。MS (M⁺) m/z: 179.0 (MH⁺)。LC停留时间0.87min[A1]。

[0255] 步骤2:

[0256] 向在氮气气氛下的6-氯-4-乙基-1H-吡唑 (1.0g, 5.60mmol) 在MeOH中的混合物中添加10%碳载铂 (200mg, 1.025mmol)。将反应容器抽空, 并且然后使用气球回填氢气。允许氢化反应进行2小时。反应不完全。将氢气重新引入反应容器中, 并且将反应混合物搅拌过夜。将容器抽空, 并且然后用氮气回填。通过过滤除去催化剂。将反应物质浓缩并且在真空中干燥以得到6-氯-4-乙基-1H-吡唑 (1g, 5.54mmol, 99%产率)。MS (M⁺) m/z: 181.0 (MH⁺)。LC停留时间0.90min[A1]。

[0257] 中间体2

[0258] 1-(6-氯-5-异丙基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮



[0260] 步骤1:

[0261] 向4-溴-5-氯-2-甲基苯胺 (6g, 27.2mmol) 在甲苯 (30mL) 中的混合物中添加乙酸酐 (2.82mL, 29.9mmol)。将反应混合物在110℃下加热4小时。将反应混合物冷却并且在真空中除去溶剂以得到呈灰白色固体的N-(4-溴-5-氯-2-甲基苯基)乙酰胺 (7g, 26.7mmol, 98%产率)。MS (M⁺) m/z: 264.0 (MH⁺)。LC停留时间0.83min[A1]。

[0262] 步骤2:

[0263] 向N-(4-溴-5-氯-2-甲基苯基)乙酰胺(7.8g, 29.7mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.58mL, 29.7mmol)和第2代XPHOS预催化剂(0.701g, 0.891mmol)在二噁烷(50mL)中的混合物中添加2M K_3PO_4 (29.7mL, 59.4mmol)。将反应容器用氮气鼓泡5分钟并且然后密封。将反应混合物在25℃下搅拌2天。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(80g)上使用EtOAc/Hex梯度(经25min 0-100%EtOAc)纯化以得到N-(5-氯-2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯基)乙酰胺(6.0g, 26.8mmol, 90%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 224.1 (MH^{+})。LC停留时间0.88min [A1]。

[0264] 步骤3:

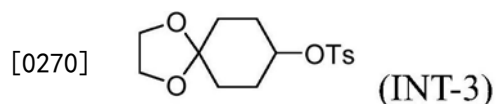
[0265] 向N-(5-氯-2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯基)乙酰胺(6.5g, 29.1mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中添加10%碳载铂(500mg)。将MeOH用氮气鼓泡, 然后添加铂。将反应混合物在氢气气球下氢化过夜。将反应容器抽空, 并且用氮气回填若干次。通过过滤除去催化剂。将反应混合物在真空中浓缩以得到N-(5-氯-4-异丙基-2-甲基苯基)乙酰胺(6g, 26.6mmol)。MS (M^{+1}) m/z: 226.3 (MH^{+})。LC停留时间0.91min [A1]。

[0266] 步骤4

[0267] 将在冰浴冷却的情况下, 将乙酸酐(2.76mL, 29.2mmol)添加到N-(5-氯-4-异丙基-2-甲基苯基)乙酰胺(6g, 26.6mmol)在氯仿(10mL)中的溶液中。添加乙酸钾(2.87g, 29.2mmol)和18-冠-6(1.405g, 5.32mmol), 然后添加亚硝酸叔丁酯(2.282mL, 17.29mmol)。将混合物在78℃下回流16h。将反应混合物冷却并且与饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)一起搅拌(在冰浴冷却下), 并且然后用DCM(2x 50mL)萃取。将有机物合并, 用 $MgSO_4$ 干燥并且在真空中浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(80g)上使用MeOH/DCM梯度(经25min 0-10%MeOH)纯化以得到1-(6-氯-5-异丙基-1H-吡啶-1-基)乙-1-酮(4.2g, 17.74mmol, 66.8%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 237.3 (MH^{+})。LC停留时间1.1min [A1]。

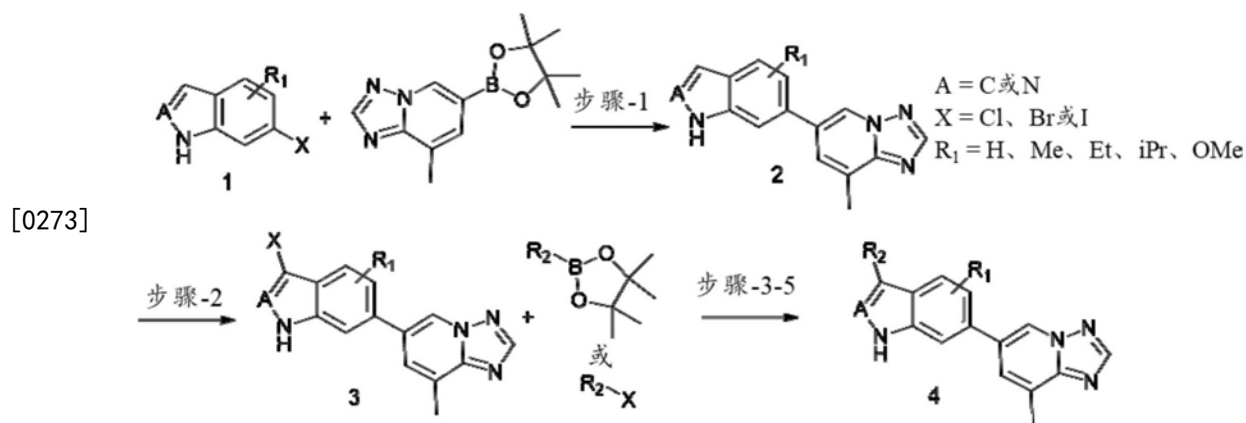
[0268] 中间体3

[0269] 4-甲基苯磺酸1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基酯



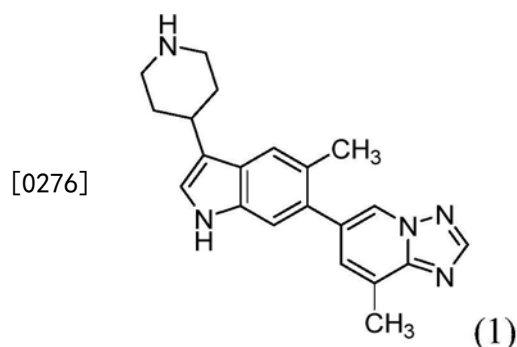
[0271] 向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(10g, 63.2mmol)、TEA(14mL, 100mmol)和DMAP(0.8g, 6.55mmol)在DCM(400mL)中的混合物中添加甲苯磺酰氯(13.26g, 69.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用0.1M HCl洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(120g)上使用EtOAc/Hex梯度(经30min 0-50%EtOAc)纯化以得到呈白色固体的4-甲基苯磺酸1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基酯(14g, 44.8mmol, 70.9%产率)。 ^1H NMR (499MHz, 氯仿-d) δ 7.88-7.78 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.66 (dt, J=6.3, 3.2Hz, 1H), 4.01-3.82 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.97-1.69 (m, 6H), 1.59-1.50 (m, 2H)。

[0272] 方案1



[0274] 实施例1

[0275] 8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0277] 步骤1:

[0278] 向6-溴-5-甲基-1H-吡咯 (50mg, 0.238mmol)、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 (74.0mg, 0.286mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (9.36mg, 0.012mmol) 在THF (2mL) 中的混合物中添加3M K_3PO_4 (0.238mL, 0.714mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟, 然后密封并且在85℃下加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩以得到8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡咯-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (53mg, 0.202mmol, 85%产率)。MS (M^+) m/z: 263.2 (MH^+)。LC停留时间0.81min[A1]。

[0279] 步骤2:

[0280] 向8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡咯-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (62mg, 0.236mmol) 在DCM (5mL) 中的混合物中添加NBS (42.1mg, 0.236mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。LCMS显示完全转化为溴化产物。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩以得到6-(3-溴-5-甲基-1H-吡咯-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (80mg, 0.234mmol, 99%产率)。MS (M^+) m/z: 341/343 (MH^+)。LC停留时间0.89min[A1]。

[0281] 步骤3:

[0282] 向6-(3-溴-5-甲基-1H-吡咯-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (80mg, 0.234mmol)、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)-甲酸叔丁酯 (94mg, 0.305mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (9.22mg, 0.012mmol) 在THF (2mL) 中的混合物中添加3M K_3PO_4 (0.234mL, 0.703mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器

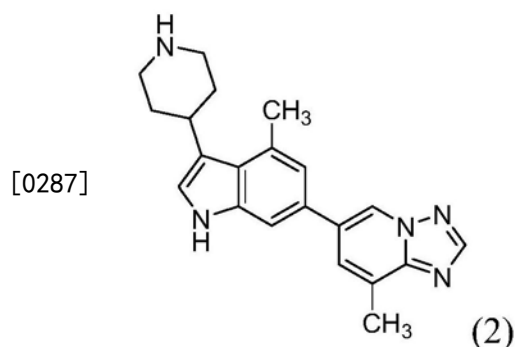
密封并且在65℃下加热过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用MgSO₄干燥,然后过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用EtOAc/Hex梯度(经13min 20%-100%EtOAc)纯化以得到4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(45mg, 0.101mmol, 43.3%产率)。MS (M⁺) m/z: 445.2 (MH⁺)。LC停留时间0.93min [A1]。

[0283] 步骤4:

[0284] 向4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(45mg, 0.101mmol)在MeOH(3mL)中的混合物中添加10%Pd-C(5.40mg, 0.051mmol)。将反应混合物在H₂气球下氢化2小时。通过过滤除去催化剂,并且将残余物用TFA/DCM(1:1)处理30分钟。除去溶剂,并且将固体材料溶解在DMF中并且通过制备型HPLC纯化得到8-甲基-6-(5-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(13.2mg, 0.038mmol, 37.4%产率)。MS (M⁺) m/z: 346.1 (MH⁺)。LC保留时间0.92min [QC-ACN-AA-XB]。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.92 (br d, J=9.8Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13-1.80 (m, 6H), 1.78-1.56 (m, 2H)。

[0285] 实施例2

[0286] 8-甲基-6-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0288] 步骤1:

[0289] 向6-溴-4-甲基-1H-吡啶(100mg, 0.476mmol)、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(185mg, 0.714mmol)和第2代XPHOS预催化剂(18.73mg, 0.024mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物中添加3M K₃PO₄(0.714mL, 1.428mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒上使用MeOH/DCM梯度(经15min 0-10%MeOH)纯化以得到8-甲基-6-(4-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(98mg, 0.374mmol, 78%产率)。MS (M⁺) m/z: 263.4 (MH⁺)。LC保留时间0.82min [A1]。

[0290] 步骤2:

[0291] 向8-甲基-6-(4-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(123mg, 0.47mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加NBS(84mg, 0.470mmol)。将反应混合物搅拌1小时,用二氯甲烷稀释,并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩以得到6-(3-溴-4-甲基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(70mg, 0.205mmol)。MS

(M^{+1}) m/z : 341/343 (MH^{+})。LC保留时间0.94min[A1]。

[0292] 步骤3:

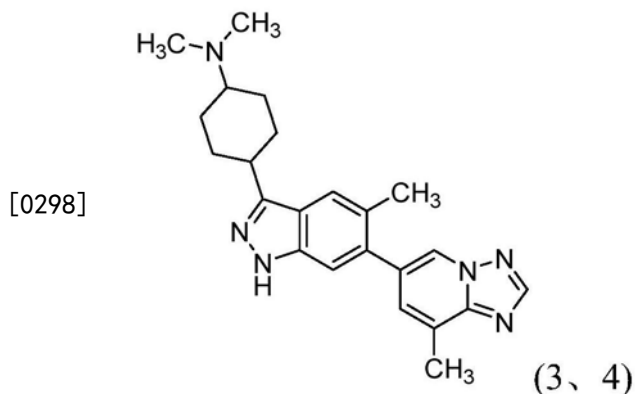
[0293] 向6-(3-溴-4-甲基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (70mg, 0.205mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (95mg, 0.308mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (8.07mg, 10.26 μ mol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物中添加3M K_3PO_4 (0.308mL, 0.615mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒上使用MeOH/DCM梯度 (经12min 0-15% MeOH) 纯化以得到4-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (72mg, 0.162mmol, 79% 产率)。MS (M^{+1}) m/z : 444.2 (MH^{+})。LC保留时间0.99min[A1]。

[0294] 步骤4:

[0295] 向4-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (72mg, 0.162mmol) 在MeOH (5mL) 中的混合物中添加Pd-C (17.27mg, 0.162mmol)。将反应混合物在帕尔装置上在50psi氢气下氢化8小时。用氮气替代氢气, 并且通过过滤除去催化剂。将混合物在真空中浓缩并且将残余物用DCM/TFA (1:1) 处理30分钟。除去溶剂。将残余物溶解在DMF中并且通过制备型HPLC纯化以得到8-甲基-6-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (7.3mg, 0.020mmol, 12.59% 产率)。MS (M^{+1}) m/z : 346.1 (MH^{+})。LC保留时间0.95min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.81 (br t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.63 (q, $J=13.0$ Hz, 2H)。

[0296] 实施例3和4

[0297] N,N-二甲基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-胺



[0299] 步骤1:

[0300] 向6-溴-5-甲基-1H-吡啶 (800mg, 3.79mmol)、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 (1179mg, 4.55mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (149mg, 0.190mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物中添加3M K_3PO_4 (3.79mL, 11.37mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热过夜。

LCMS显示出希望的产物质量和一些剩余的起始材料。添加另外的第2代XPHOS预催化剂(149mg, 0.190mmol)。将反应混合物再次鼓泡并且加热另外一天。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(40g)上使用MeOH/DCM梯度(经min 0-15%MeOH)纯化以得到8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(710mg, 2.70mmol, 71.1%产率)。MS (M⁺) m/z: 264.1 (MH⁺)。LC保留时间0.74min[A1]。

[0301] 步骤2:

[0302] 向8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(450mg, 1.709mmol)和氢氧化钠(68.4mg, 1.709mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中添加碘(259mg, 1.02mmol)和碘化钾(284mg, 1.709mmol)的水溶液(5mL)。在室温下搅拌12h后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒上使用MeOH/DCM梯度(0-10%MeOH)纯化以得到6-(3-碘-5-甲基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。MS (M⁺) m/z: 389.2 (MH⁺)。LC保留时间0.84min[A1]。

[0303] 步骤3:

[0304] 向6-(3-碘-5-甲基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(82mg, 0.211mmol)、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(72.9mg, 0.274mmol)和第2代XPHOS预催化剂(8.29mg, 10.53μmol)在THF(2mL)中的混合物中添加3M K₃PO₄(0.211mL, 0.632mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在90℃下加热过夜。LCMS显示出部分的转化。添加另外的第2代XPHOS预催化剂(8.29mg, 10.53μmol)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(72.9mg, 0.274mmol)。将反应混合物再次鼓泡并且在90℃下加热过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用MgSO₄干燥, 然后过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用EtOAc/Hex梯度(经11min 0-100%EtOAc)纯化以得到8-甲基-6-(5-甲基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(18mg, 0.045mmol, 21.28%产率)。MS (M⁺) m/z: 389.2 (MH⁺)。LC保留时间0.84min[A1]。

[0305] 步骤4:

[0306] 向8-甲基-6-(5-甲基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(18mg, 0.045mmol)在MeOH(3mL)中的混合物中添加Pd-C(4.77mg, 0.045mmol)。将反应混合物在H₂气球下氢化过夜。通过在真空中过滤除去催化剂。将粗产物用TFA(0.5mL)处理。搅拌30分钟后, 将混合物在真空中浓缩以得到4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-酮(16mg, 0.045mmol)。MS (M⁺) m/z: 360.2 (MH⁺)。LC保留时间0.77min[A1]。

[0307] 步骤5:

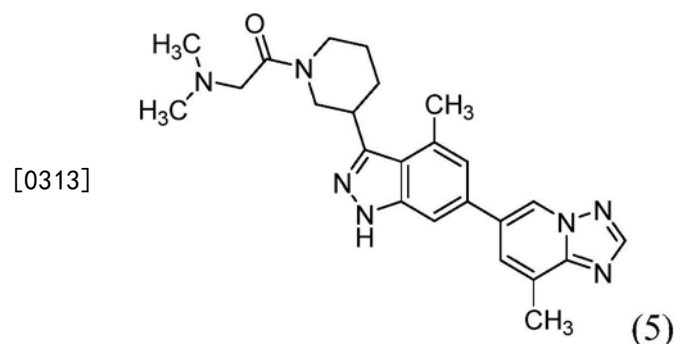
[0308] 将4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环己-1-酮(16mg, 0.045mmol)溶解在DMF(2mL)中并且添加二甲胺盐酸盐(18.15mg, 0.223mmol)和TEA(0.062mL, 0.445mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(47.2mg, 0.223mmol)以及几滴AcOH。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加MeOH(0.5mL)并且将混合物过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到两种异构体:

[0309] 实施例3:异构体1:N,N-二甲基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吲唑-3-基)环己-1-胺(5.6mg,0.014mmol,32.4%产率)。MS (M^{+1}) m/z:389.2 (MH^{+})。LC保留时间0.88min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 6H), 2.67-2.59 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 3H), 2.24-2.08 (m, 4H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[0310] 实施例4:异构体2:N,N-二甲基-4-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吲唑-3-基)环己-1-胺(3.2mg,7.70 μ mol,17.30%产率)。MS (M^{+1}) m/z:389.2 (MH^{+})。LC保留时间1.04min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.88-8.77 (m, 1H), 8.57-8.47 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (s, 5H), 2.01-1.73 (m, 6H)。

[0311] 实施例5

[0312] 2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



[0314] 步骤1:

[0315] 向6-溴-4-甲基-1H-吲唑(250mg,1.184mmol)、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(460mg,1.777mmol)和第2代XPHOS预催化剂(46.6mg,0.059mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加3M K_3PO_4 (1.184mL, 3.55mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且浓缩以得到8-甲基-6-(4-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(240mg,0.911mmol, 77%产率)。MS (M^{+1}) m/z:263.2 (MH^{+})。LC保留时间0.74min[A1]。步骤2:

[0316] 向8-甲基-6-(4-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(240mg, 0.911mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加NBS(162mg,0.911mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且浓缩以得到6-(3-溴-4-甲基-1H-吲唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(280mg,0.818mmol,90%产率)。MS (M^{+1}) m/z:342/344 (MH^{+})。LC保留时间0.82min[A1]。

[0317] 步骤3:

[0318] 向6-(3-溴-4-甲基-1H-吲唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(85mg, 0.248mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(115mg,0.373mmol)和第2代XPHOS预催化剂(19.54mg,0.025mmol)在二噁烷

(10mL) 中的混合物中添加 3M K_3PO_4 (0.166mL, 0.497mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡 5 分钟。将反应容器密封并且在 95°C 下加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和 NaCl 洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 并且在硅胶上纯化以得到 5-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (83mg, 0.186mmol, 75% 产率)。MS (M^+) m/z: 445.5 (MH^+)。LC 保留时间 0.98min [A1]。

[0319] 步骤4:

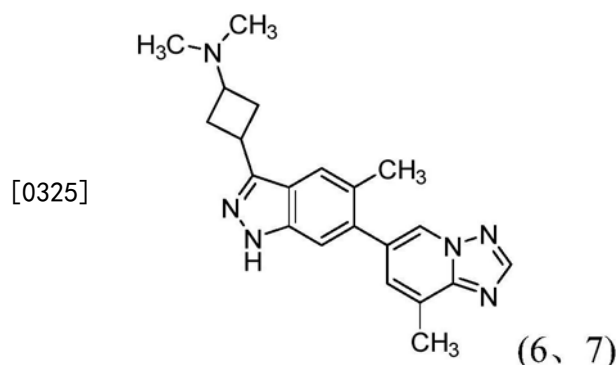
[0320] 向 5-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (75mg, 0.169mmol) 在 DCM 中的混合物中添加 TFA (1mL), 然后添加三乙基硅烷 (0.5mL, 3.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示还原为所希望的产物。在真空中除去溶剂, 用 MeOH 和甲苯 (2x) 驱赶以得到 8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (42mg, 72% 产率)。MS (M^+) m/z: 347.1 (MH^+)。LC 保留时间 0.92min [A1]。

[0321] 步骤5:

[0322] 向二甲基甘氨酸 (5mg, 0.048mmol)、8-甲基-6-(4-甲基-3-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (12mg, 0.035mmol) 和 TEA (15 μ L, 0.108mmol) 在 DMF (0.5mL) 中的混合物中添加 HATU (18mg, 0.047mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物过滤并且通过制备型 HPLC 纯化以得到 2-(二甲基氨基)-1-(3-(4-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (3.3mg, 7.26 μ mol, 20.97% 产率)。MS (M^+) m/z: 432.0 (MH^+)。LC 保留时间 1.1min [QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.12 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.30 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.41-4.19 (m, 2H), 3.52-3.24 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 6H), 2.75-2.70 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.09-1.84 (m, 2H), 1.84-1.48 (m, 2H)。

[0323] 实施例6和7

[0324] N,N-二甲基-3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)环丁-1-胺



[0326] 步骤1:

[0327] 向 6-溴-5-甲基-1H-吡啶 (800mg, 3.79mmol)、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 (1179mg, 4.55mmol) 和第 2 代 XPHOS 预催化剂 (149mg, 0.190mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物中添加 3M K_3PO_4 (3.79mL, 11.37mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡 5 分钟。将反应容器密封并且在 85°C 下加热过夜。

LCMS显示出希望的产物质量和一些剩余的起始材料。添加另外的第2代XPHOS预催化剂(149mg, 0.190mmol)。将反应混合物再次鼓泡并且加热另外一天。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(40g)上使用MeOH/DCM梯度(经min 0-15%MeOH)纯化以得到8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(710mg, 2.70mmol, 71.1%产率)。MS (M⁺) m/z: 264.1 (MH⁺)。LC保留时间0.74min[A1]。

[0328] 步骤2:

[0329] 向8-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg, 1.899mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加NBS(338mg, 1.899mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。LCMS显示按质量计转化为所希望的产物。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用EtOAc/己烷梯度(经13min 0-100%EtOAc)纯化。将分离的级分34-40浓缩并且在真空中干燥以得到6-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(300mg, 0.877mmol, 46.2%产率)。MS (M⁺) m/z: 342 (MH⁺)。LC保留时间0.82min[A1]。

[0330] 向6-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(240mg, 0.701mmol)和TEA(0.147mL, 1.052mmol)在乙腈(10mL)中的混合物中添加BOC-酸酐(0.525mL, 0.736mmol)。搅拌3小时后, LCMS显示出部分反应。添加另外的BOC-酸酐(0.525mL, 0.736mmol)。LCMS指示起始材料的消耗。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用0.1M HCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩以得到3-溴-5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.678mmol, 97%产率)。MS (M⁺) m/z: 442/444 (MH⁺)。LC保留时间1.02min[A1]。

[0331] 步骤3:

[0332] 将3-溴-5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.226mmol)、(3-碘环丁基)氨基甲酸叔丁酯(134mg, 0.452mmol)、三(三甲基)硅烷(56.6μL, 0.339mmol)、Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆(2.54mg, 2.261μmol)和Na₂CO₃(96mg, 0.904mmol)放置在带有搅拌棒的特氟隆螺帽小瓶中。添加1,4-二噁烷(1884μL)并且将悬浮液用氮气脱气(不加帽)5分钟。向单独的小瓶中添加氯化镍(II)乙二醇二甲醚络合物(2.484mg, 0.011mmol)和4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶(3.64mg, 0.014mmol), 将其排空并且用氮气回填, 然后用1,4-二噁烷(377μL)回填。将此溶液用氮气脱气(加帽)10分钟并且搅拌。将所得溶液添加到反应混合物中, 将其用氮气进一步脱气另外10分钟(加帽)。将所得悬浮液放置在带有搅拌和蓝色Kessil灯照射的块中。在2个Kessil灯前搅拌过夜(17小时)后, 将反应混合物用DCM稀释并且然后用MgSO₄干燥。将混合物过滤, 浓缩并且在硅胶上纯化(12g硅胶, 己烷/EtOAc; 经12min 0-100%EtOAc)以得到3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)-5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(37mg, 0.069mmol, 30.7%产率), 其与脱碘的氮杂环丁烷起始材料以3:1比率混合有利于所希望的产物, 作为混合物继续进行。MS (M⁺) m/z: 533 (MH⁺)。LC停留时间1.04min[A1]。

[0333] 步骤4:

[0334] 将3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)-5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(32mg, 0.060mmol)用TFA/DCM(1:1)处理1小时。

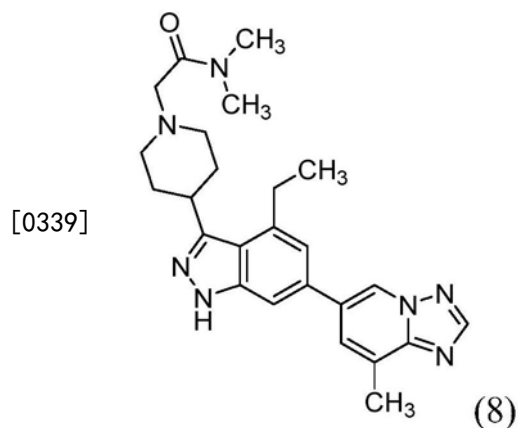
LCMS显示除去了两个Boc基团。将混合物在真空中浓缩,用DCM驱赶两次。将所得产物和Et₃N (0.042mL,0.300mmol)混合在DCM(1mL)中。将甲醛(0.045mL,0.601mmol)添加到反应小瓶中,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(50.9mg,0.240mmol)。将反应小瓶密封并且将反应混合物搅拌过夜。将反应用MeOH淬灭。接下来,添加6N HCl。将反应混合物加热至80℃持续2小时。在真空中除去溶剂,并且然后吸收在MeOH中并且通过制备型HPLC纯化以得到两种异构体:

[0335] 实施例6:异构体1:N,N-二甲基-3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环丁-1-胺(5.4mg,0.015mmol,24.94%产率)。MS (M⁺) m/z:361.1 (MH⁺)。LC保留时间0.92min[QC-ACN-AA-XB]。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.87 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.89 (br d, J=15.9Hz, 1H), 2.75 (s, 7H), 2.65 (br s, 2H), 2.63-2.60 (m, 3H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)

[0336] 实施例7:异构体2:N,N-二甲基-3-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)环丁-1-胺(1.6mg,4.30μmol,7.16%产率)。MS (M⁺) m/z:361.0 (MH⁺)。LC保留时间0.96min[QC-ACN-AA-XB]。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.87 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 6H), 2.66-2.59 (m, 3H), 2.33 (s, 3H)

[0337] 实施例8

[0338] 2-(4-(4-乙基-6-(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



[0340] 步骤1:

[0341] 向6-氯-4-乙烯基-1H-吡唑[INT-1] (365mg,2.043mmol)、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(794mg,3.07mmol)和第2代XPHOS预催化剂(80mg,0.102mmol)在二噁烷(14mL)中的混合物中添加2M K₃PO₄(3.07mL,6.13mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在95℃下加热过夜。将反应混合物用DCM稀释,然后用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(40g)上使用MeOH/DCM梯度(经15min 0-10%MeOH)纯化以得到8-甲基-6-(4-乙烯基-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(430mg,1.562mmol,76%产率)。MS (M⁺) m/z:276.2 (MH⁺)。LC保留时间0.74min[A1]。

[0342] 步骤2:

[0343] 向8-甲基-6-(4-乙烯基-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(430mg, 1.562mmol)在MeOH(15mL)中的混合物中添加Pd/C(60mg)。将反应混合物在H₂气球下氢化过夜。通过过滤除去催化剂。将残余物在真空中浓缩。将粗产物溶解在DCM(10mL)中,并且添加NBS(284mg,1当量)。将混合物搅拌一小时。将粗材料在硅胶柱筒(12g)上使用EtOAc/Hex梯度(经13min 0-100%EtOAc)纯化以得到6-(3-溴-4-乙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(520mg,1.460mmol,91%产率)。MS (M⁺) m/z:355.9 (MH⁺)。LC停留时间0.89min[A1]。

[0344] 步骤3:

[0345] 向6-(3-溴-4-乙基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(220mg, 0.618mmol)、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)-甲酸叔丁酯(286mg,0.926mmol)和第2代XPHOS预催化剂(24.30mg,0.031mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加2M K₃PO₄(0.926mL,1.853mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热过夜。将反应混合物用DCM稀释,然后用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用MeOH/DCM梯度(经12min 0-10%MeOH)纯化以得到4-(4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(265mg,0.578mmol,94%产率)。MS (M⁺) m/z:459.2 (MH⁺)。LC保留时间0.95min[A1]。

[0346] 步骤4:

[0347] 向4-(4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(265mg,0.578mmol)和甲酸铵(364mg,5.78mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd-C(61.5mg,0.578mmol)。将小瓶密封并且在60℃下加热。2小时后,LCMS指示已发生反应。通过过滤除去催化剂。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将此粗产物用TFA/DCM(1:1,10mL)处理一小时。在真空中除去溶剂以得到6-(4-乙基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA(230mg,0.485mmol,84%产率)。MS (M⁺) m/z:361.6 (MH⁺)。LC保留时间0.75min[A1]。

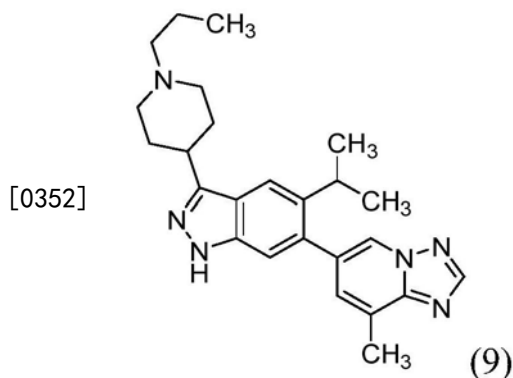
[0348] 步骤5:

[0349] 向6-(4-乙基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA(25mg,0.053mmol)和碳酸钾(14.56mg,0.105mmol)在DMF中的混合物中添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(9.61mg,0.079mmol)。将反应混合物搅拌过夜。通过过滤除去固体,并且将残余物通过制备型HPLC纯化以得到2-(4-(4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(4mg,8.77μmol,16.65%产率)。MS (M⁺) m/z:446.4 (MH⁺)。LC保留时间1.22min[QC-ACN-AA-XB]。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.10(s,1H),8.46(s,1H),7.88(s,1H),7.63(s,1H),7.27(s,1H),3.17-3.02(m,3H),2.99(br d,J=11.4Hz,2H),2.85(br s,1H),2.65(s,3H),2.51-2.50(m,6H),2.32-2.18(m,2H),2.01-1.89(m,4H),1.86(s,1H),1.37(t,J=7.5Hz,3H)。

[0350] 实施例9

[0351] 6-(5-异丙基-3-(1-丙基吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,

5-a]吡啶



[0353] 步骤1:

[0354] 向1-(6-氯-5-异丙基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮[INT-2] (700mg, 2.96mmol)、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 (920mg, 3.55mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (116mg, 0.148mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物中添加2M K_3PO_4 (2.96mL, 5.91mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且并在95℃下加热过夜。LCMS显示出一些剩余的起始材料。添加另外的第2代XPHOS预催化剂 (50mg) 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 (200mg)。将反应容器再次鼓泡, 密封并且加热过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且将残余物用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒 (40g) 上使用MeOH/DCM梯度 (经15min 0-10%MeOH) 纯化以得到6-(5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (860mg, 2.95mmol, 100%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 292.1 (MH^{+})。LC停留时间0.79min[A1]。

[0355] 步骤2:

[0356] 向6-(5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (340mg, 1.167mmol) 在DCM中的混合物中添加NBS (208mg, 1.167mmol)。搅拌1小时后, 将粗材料在硅胶柱筒 (24g) 上使用MeOH/DCM梯度 (经12min 0-10%MeOH) 纯化以得到6-(3-溴-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (300mg, 0.810mmol, 69.4%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 372.0 (MH^{+})。LC停留时间0.91min[A1]。

[0357] 步骤3:

[0358] 向6-(3-溴-5-异丙基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (300mg, 0.810mmol)、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)-甲酸叔丁酯 (376mg, 1.215mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (31.9mg, 0.041mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的混合物中添加2M K_3PO_4 (0.810mL, 1.621mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且并在95℃下加热过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒 (40g) 上使用MeOH/DCM梯度 (经15min 0-10%MeOH) 纯化以得到4-(5-异丙基-6-(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)-甲酸叔丁酯 (270mg, 0.571mmol, 70.5%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 473.2 (MH^{+})。LC保留时间1.01min[A1]。

[0359] 步骤4:

[0360] 向4-(5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)-

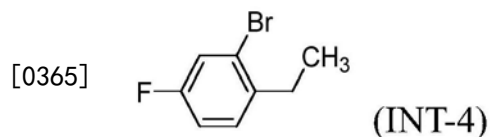
3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(270mg,0.571mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd-C(60.8mg,0.571mmol)。将反应混合物在帕尔装置上在45psi下氢化过夜。LCMS显示出部分反应。添加另外的Pd-C(60.8mg,0.571mmol)并且如上所述重复氢化步骤。摇动过夜后,LCMS显示完全还原。将反应容器抽空,并且用氮气(3x)回填。通过过滤除去催化剂。将混合物浓缩。将残余物用DCM/TFA(1:1)处理30分钟并且在真空中除去溶剂。MS (M^{+1}) m/z:375.1 (MH^{+})。LC保留时间0.62min[A1]。

[0361] 步骤5:

[0362] 向6-(5-异丙基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,TFA(50mg,0.102mmol)和丙醛(29.7mg,0.512mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加TEA(0.071mL,0.512mmol)。将反应混合物搅拌30分钟并且添加三乙酰氧基硼氢化钠(108mg,0.512mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应用MeOH(0.5mL)淬灭。将混合物过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到6-(5-异丙基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(9.7mg,0.023mmol,22.64%产率)。MS (M^{+1}) m/z:417.4 (MH^{+})。LC保留时间1.2min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.77(s,1H),8.50(s,1H),7.79(s,1H),7.45(s,1H),7.32(s,1H),3.14-2.92(m,4H),2.60(s,3H),2.31(br t,J=7.3Hz,2H),2.18-2.05(m,2H),1.99-1.91(m,4H),1.59-1.43(m,2H),1.17(br d,J=6.4Hz,6H),0.88(br t,J=7.3Hz,3H)。

[0363] 中间体4

[0364] 2-溴-1-乙基-4-氟苯



[0366] 步骤1:

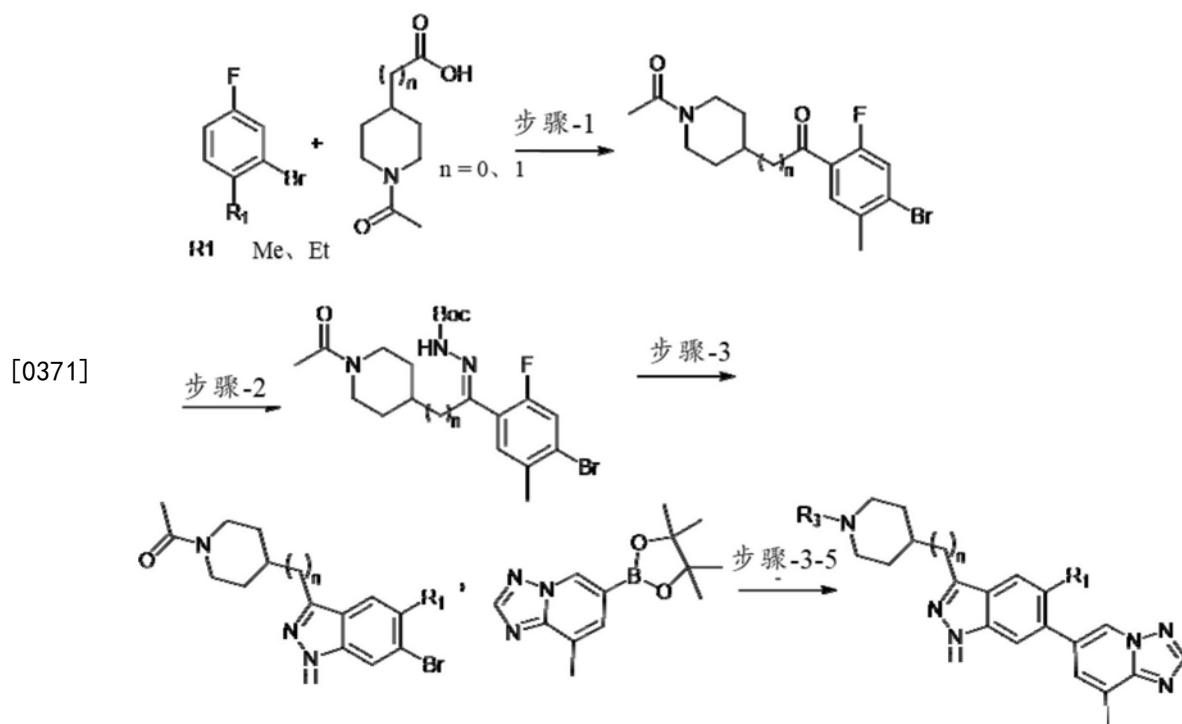
[0367] 向在0℃下的甲基三苯基碘化磷(5.97g,14.78mmol)在THF(20mL)中的混合物中经10分钟逐滴添加BuLi(5.91mL,14.78mmol)。将反应混合物搅拌另外30分钟,然后逐滴添加2-溴-4-氟苯甲醛(2.5g,12.31mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,然后允许温热至室温。将反应混合物搅拌3小时。通过添加水将反应淬灭。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒上使用DCM(100%)以得到2-溴-4-氟-1-乙基苯(1.5g,7.46mmol,60.6%产率)纯化。 ^1H NMR(499MHz,氯仿-d) δ 7.55(dd,J=8.7,6.0Hz,1H),7.32(dd,J=8.3,2.6Hz,1H),7.08-6.95(m,2H),5.66(d,J=17.3Hz,1H),5.37(d,J=11.0Hz,1H)。

[0368] 步骤2:

[0369] 向2-溴-4-氟-1-乙基苯(600mg,2.98mmol)和三水乙酸钠(2031mg,14.92mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加4-甲基苯磺酰肼(2779mg,14.92mmol)。将反应混合物在80℃下加热12h,并且然后冷却至室温。将混合物在减压下浓缩至大约5mL的体积。将己烷(15mL)添加到反应混合物中,导致沉淀出固体。通过过滤除去固体,并且然后用己烷(15mL x 3)洗涤,然后用Et₂O(10mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩以得到2-溴-1-乙基-4-氟苯(550mg,2.71mmol,91%产率)。 ^1H NMR(499MHz,氯仿-d) δ 7.32-7.28(m,2H),7.21(dd,J=8.5,6.1Hz,1H),6.99(td,J=8.3,2.7Hz,1H),2.74(q,J=7.5Hz,2H),1.23(t,J=7.5Hz,

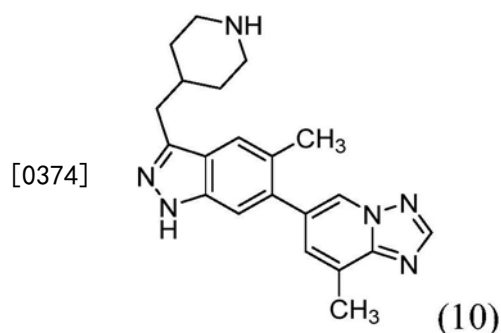
3H)。

[0370] 方案2



[0372] 实施例10

[0373] 8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0375] 步骤1:

[0376] 将亚硫酸氯 (2.70ml, 5.40mmol) 添加到2-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙酸 (1g, 5.40mmol) 中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过用CHCl₃驱赶两次, 在真空中除去亚硫酸氯。向此混合物中添加2-溴-4-氟-1-甲基苯 (1.334ml, 10.80mmol), 然后分批添加氯化铝 (1.440g, 10.80mmol) (5份, 经30min)。添加完成后, 将反应混合物缓慢温热至80℃并且加热2小时。接下来, 将混合物倒在冰上并且用DCM萃取。将残余物经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒 (80g) 上使用EtOAc/Hex梯度 (100% 己烷5分钟, 然后经15min 0-100% EtOAc) 纯化。将产物级分分离, 浓缩并且在真空中干燥以得到2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基) 乙-1-酮 (1.7g, 4.77mmol, 88% 产率)。¹H NMR (499MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.62 (dt, J=13.2, 1.9Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 1H), 3.11 (td, J=13.0, 2.7Hz, 1H), 2.89 (td, J=6.2, 3.0Hz, 2H), 2.62 (td, J=12.8,

2.8Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.40-1.13 (m, 2H)。

[0377] 步骤2:

[0378] 向2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)乙-1-酮(1.7g, 4.77mmol)在乙醇(20mL)中的混合物中添加胍甲酸叔丁酯(1.261g, 9.54mmol)。将反应容器密封并且在85℃下加热过夜。接下来,将反应混合物冷却并且除去溶剂。将粗材料在硅胶柱筒(40g)上使用EtOAc/Hex梯度(经15min 0-100%EtOAc)纯化以得到(E)-2-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)亚乙基)胍-1-甲酸叔丁酯(1.8g, 3.83mmol, 80%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 470/472 (MH^{+})。LC保留时间1.01min[A1]。

[0379] 步骤3:

[0380] 向(E)-2-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)亚乙基)胍-1-甲酸叔丁酯(800mg, 1.701mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加TFA(5mL)。将反应混合物搅拌一小时。在真空中除去溶剂。将乙二醇(5mL)添加到残余物中。接下来,将反应混合物在密封小瓶中在130℃下加热过夜。将混合物冷却并且将粗材料在硅胶柱筒(40g)上使用MeOH/DCM梯度(经18min 0-15%MeOH)纯化以得到1-(4-((6-溴-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(210mg, 0.600mmol, 35.3%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 350/352 (MH^{+})。LC保留时间0.86min[A1]。

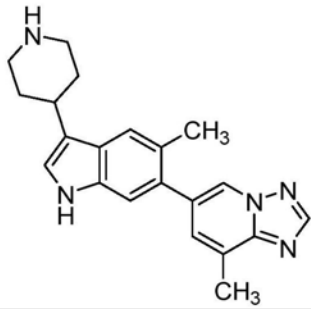
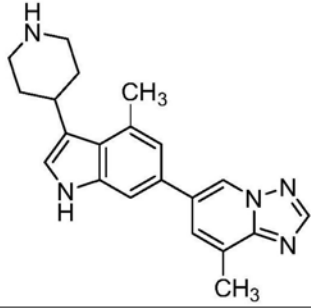
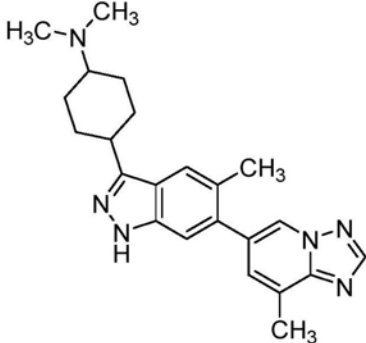
[0381] 步骤4:

[0382] 向1-(4-((6-溴-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(28.0mg, 0.080mmol)、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(31.1mg, 0.120mmol)和第2代XPHOS预催化剂(3.14mg, 4.00μmol)在二噁烷(2mL)中的混合物中添加2M K_3PO_4 (0.120mL, 0.240mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热经过周末。LCMS显示出希望的产物质量和没有剩余的起始材料。接下来,将6N HCl(1mL)加热并且将混合物在85℃下加热2小时。在氮气流下除去溶剂,并且然后溶解在DMF中,过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(9.4mg, 0.025mmol, 31.6%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 361.4 (MH^{+})。LC保留时间0.91min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.87 (br d, J=7.0Hz, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.33 (br d, J=11.6Hz, 2H)。

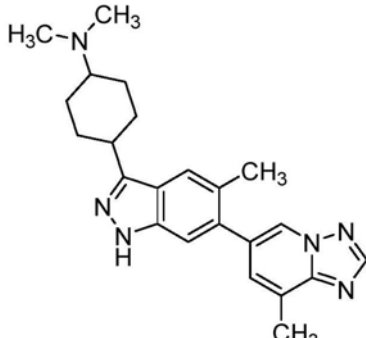
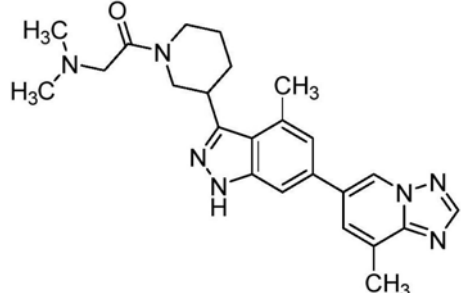
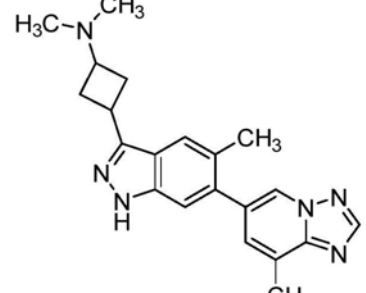
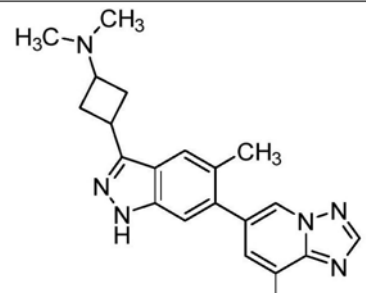
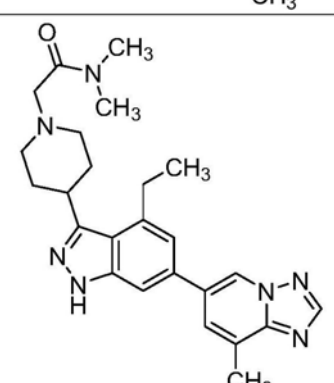
[0383] 根据针对实施例1-10的通用程序制备以下实施例。

[0384] 表1

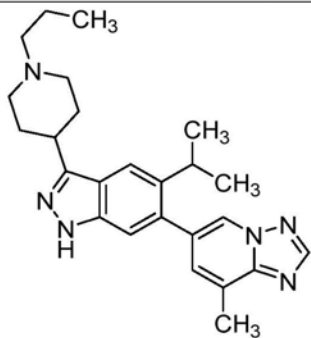
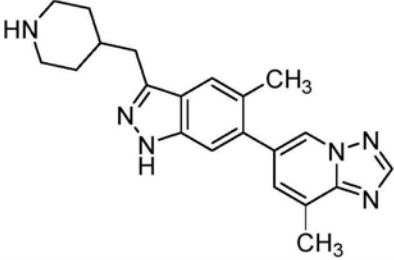
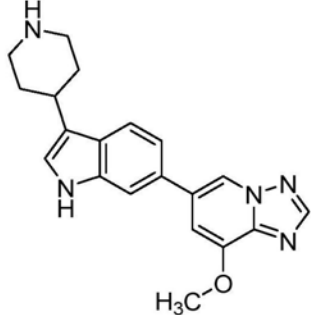
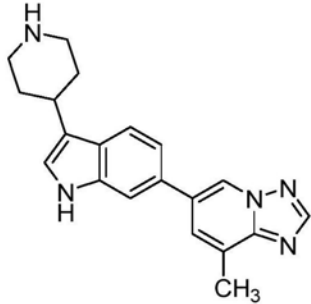
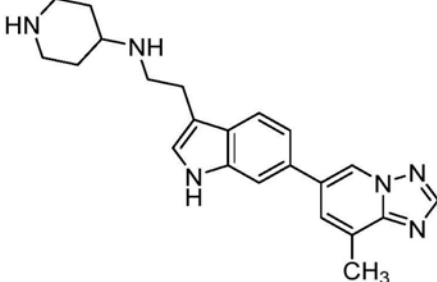
[0385]

实施例 编号		观察到的MS离子	保留时间 (min)	HPLC
1		346.2	0.92	QC-AC N-AA- XB
2		346.1	0.95	QC-AC N-AA- XB
3		389.2	0.88	QC-AC N-TFA- XB

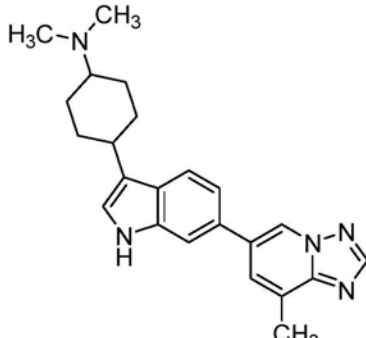
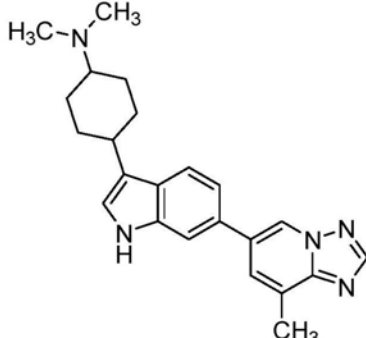
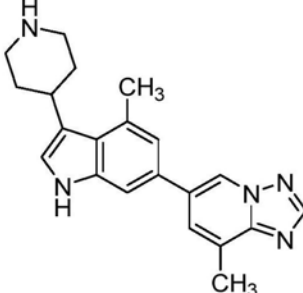
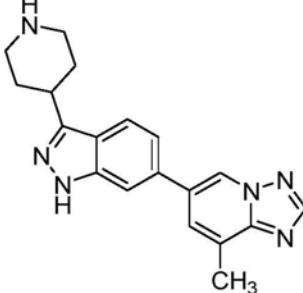
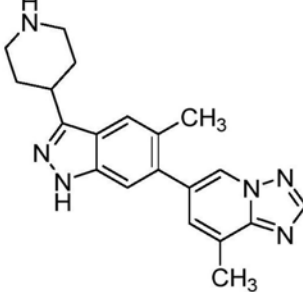
[0386]

4		389.2	1	QC-AC N-TFA- XB
5		432.3	1	QC-AC N-TFA- XB
6		363.3	0.85	QC-AC N-TFA- XB
7		361.1	0.96	QC-AC N-AA- XB
8		446.3	0.99	QC-AC N-TFA- XB

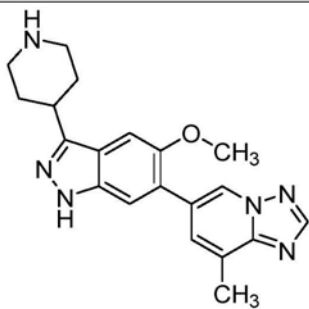
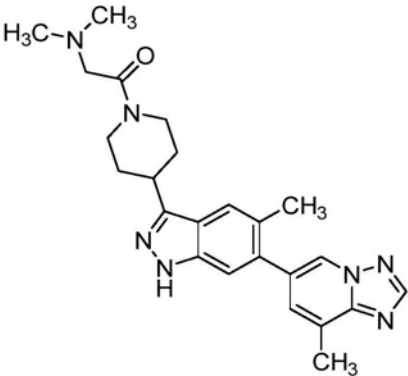
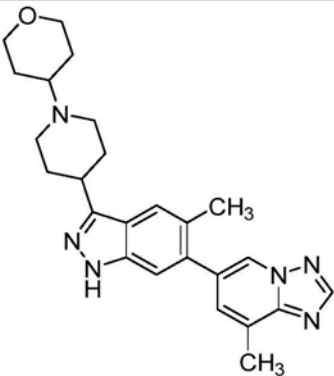
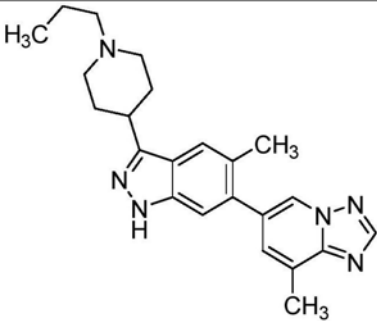
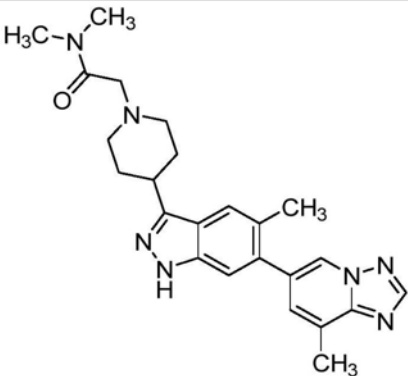
[0387]

9		417.4	1.2	QC-AC N-TFA- XB
10		361.4	0.91	QC-AC N-AA- XB
11		348.1	0.80	QC-AC N-AA- XB
12		332.1	0.93	QC-AC N-AA- XB
13		375.2	0.76	QC-AC N-AA- XB

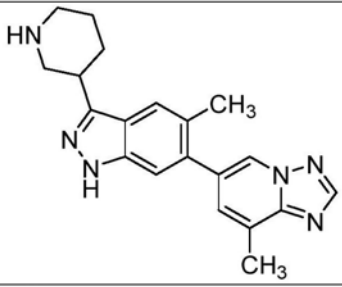
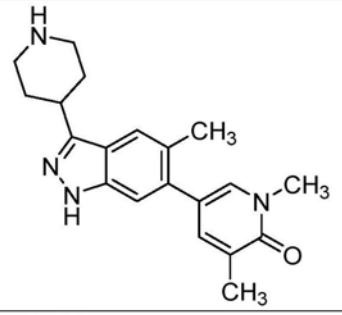
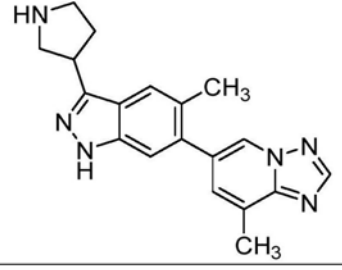
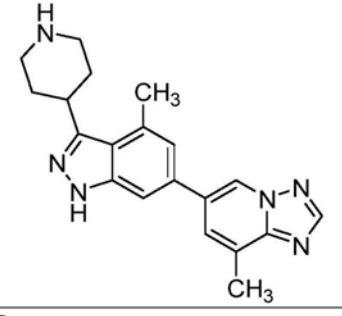
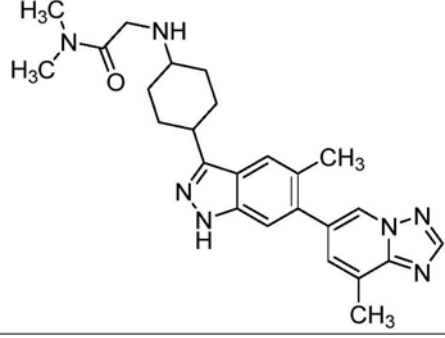
[0388]

14		374.1	1.09	QC-AC N-AA- XB
15		374.1	1.0	QC-AC N-AA- XB
16		346.2	1.08	QC-AC N-AA- XB
17		333.1	0.77	QC-AC N-AA- XB
18		347.2	0.81	QC-AC N-TFA- XB

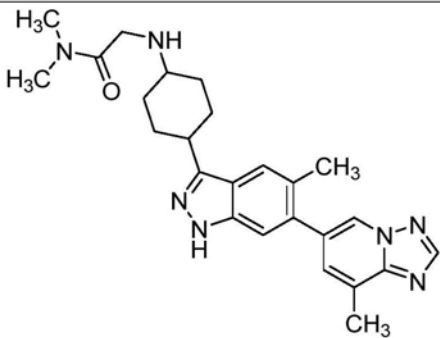
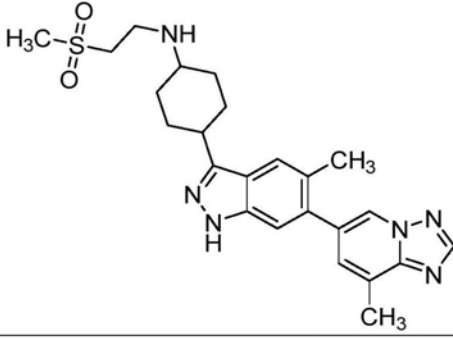
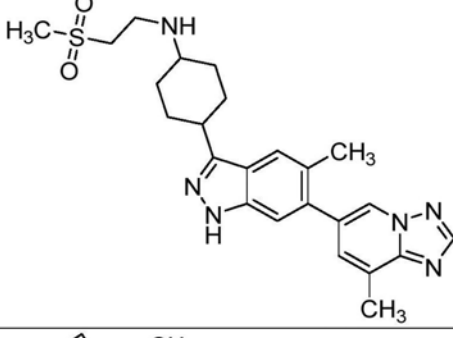
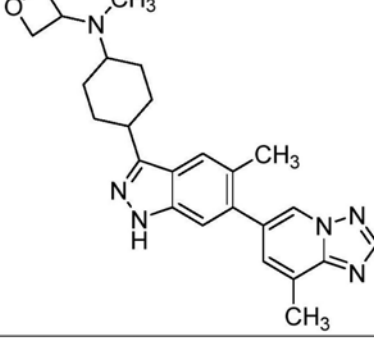
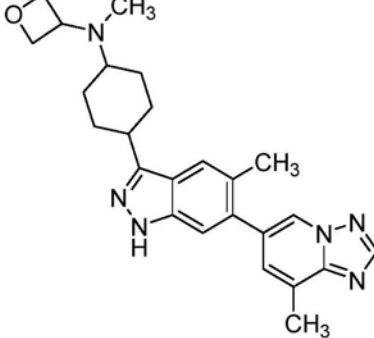
[0389]

19		363.1	1.16	QC-AC N-AA- XB
20		432.1	0.96	QC-AC N-TFA- XB
21		431.4	0.96	QC-AC N-AA- XB
22		389.1	1.14	QC-AC N-AA- XB
23		432.1	0.96	QC-AC N-AA- XB

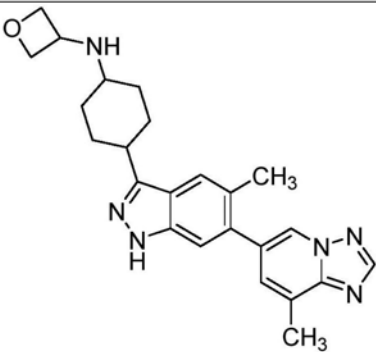
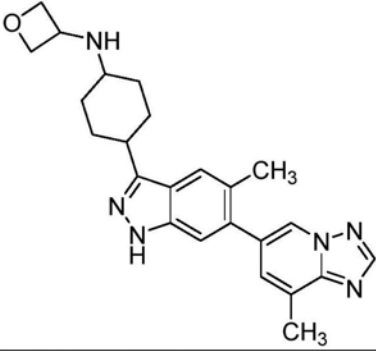
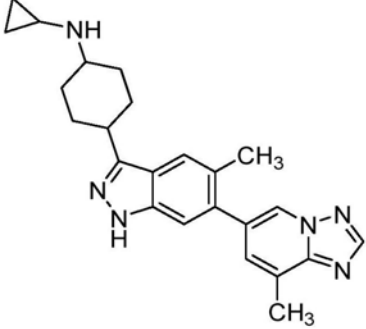
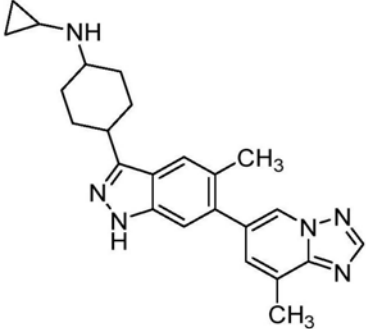
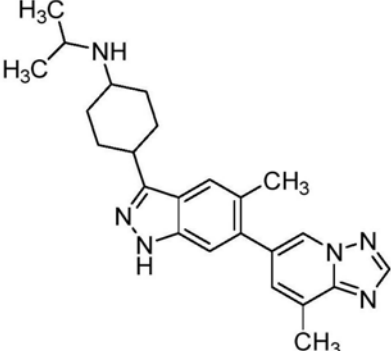
[0390]

24		347.4	0.88	QC-AC N-TFA- XB
25		337.2	0.73	QC-AC N-AA- XB
26		333.1	0.75	QC-AC N-AA- XB
27		347.2	0.88	QC-AC N-AA- XB
28		446.2	0.92	QC-AC N-TFA- XB

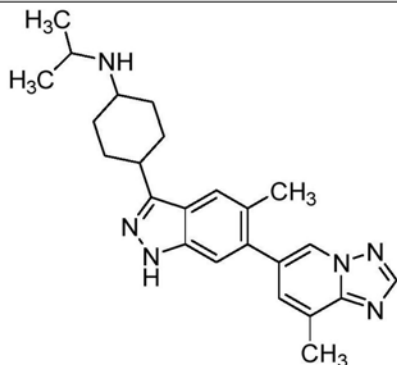
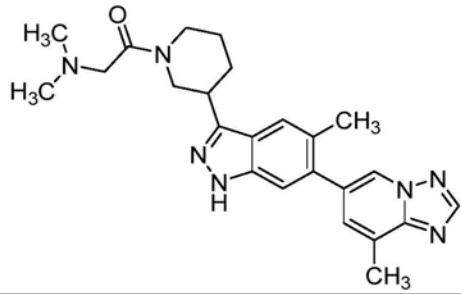
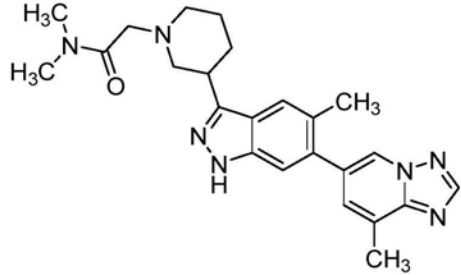
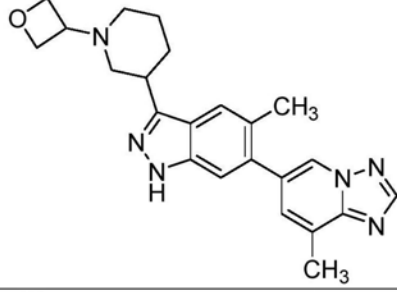
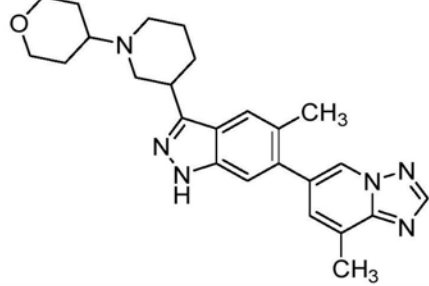
[0391]

29		446.3	1.13	QC-AC N-AA- XB
30		467.1	0.96	QC-AC N-AA- XB
31		467	1.2	QC-AC N-AA- XB
32		430.9	1.09	QC-AC N-TFA- XB
33		431.2	1.19	QC-AC N-AA- XB

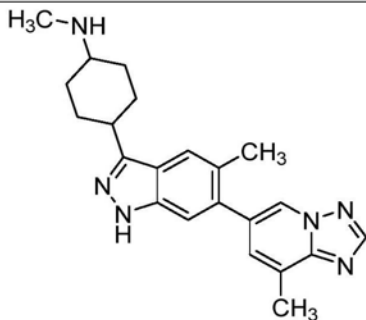
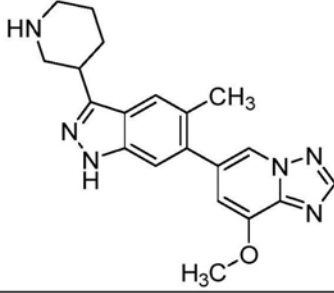
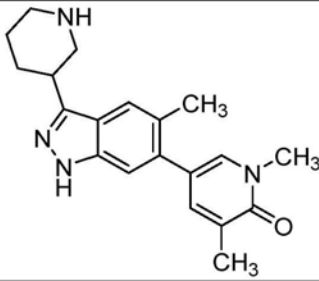
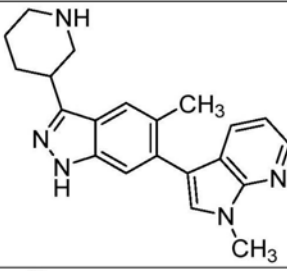
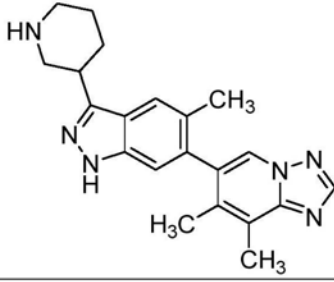
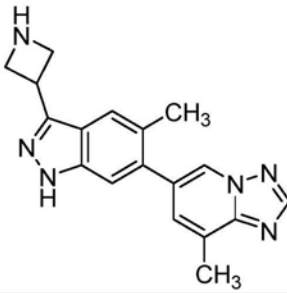
[0392]

34		416.9	1.05	QC-AC N-AA- XB
35		417.1	1.24	QC-AC N-AA- XB
36		401.2	0.95	QC-AC N-TFA- XB
37		401	1.18	QC-AC N-AA- XB
38		403.2	0.96	QC-AC N-AA- XB

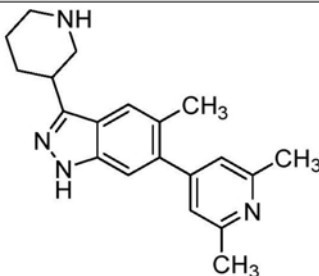
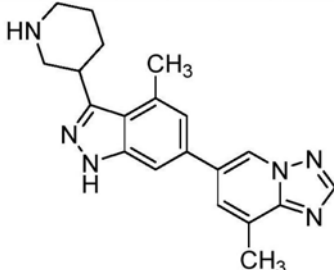
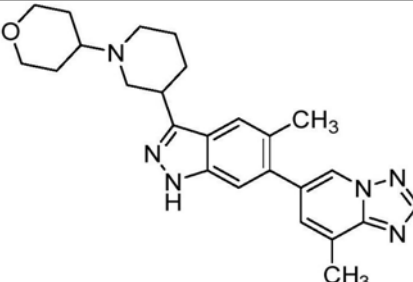
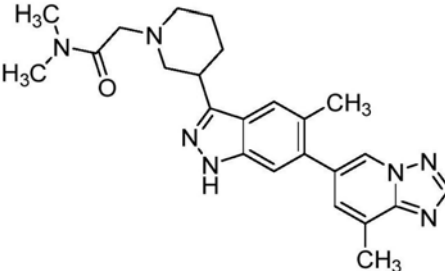
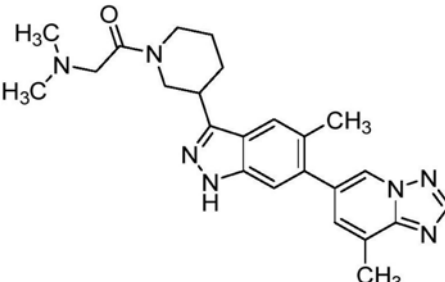
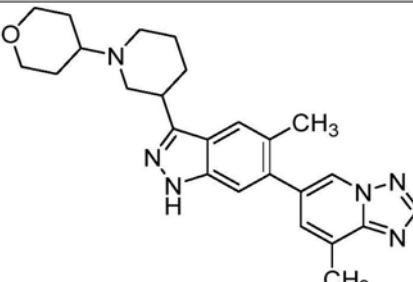
[0393]

39		403.2	1.13	QC-AC N-TFA- XB
40		432.3	1.03	QC-AC N-AA- XB
41		431.9	1.2	QC-AC N-AA- XB
42		403.1	0.88	QC-AC N-TFA- XB
43		431	0.95	QC-AC N-TFA- XB

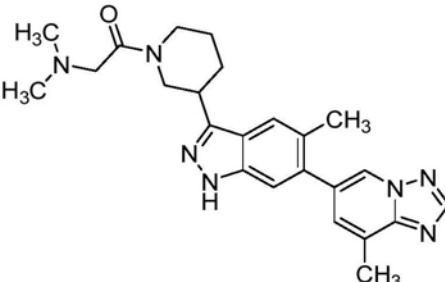
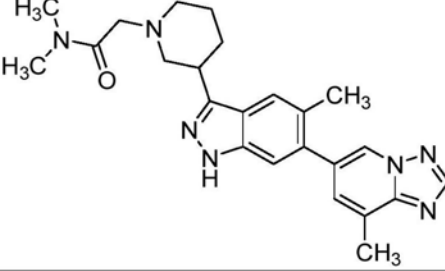
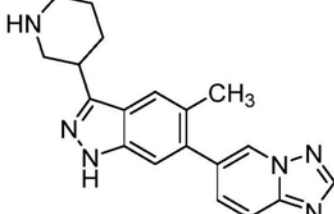
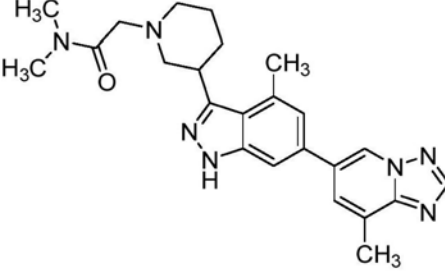
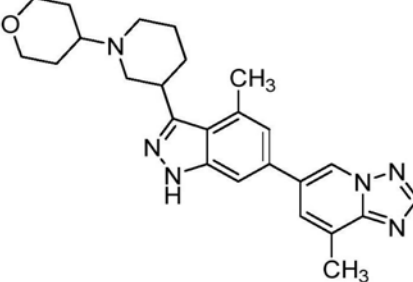
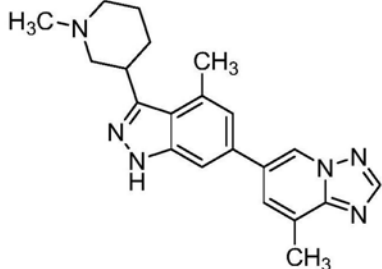
[0394]

44		375.2	0.86	QC-AC N-AA- XB
45		363.3	0.85	QC-AC N-TFA- XB
46		337.2	0.8	QC-AC N-AA- XB
47		346.1	0.84	QC-AC N-TFA- XB
48		361.1	0.85	QC-AC N-TFA- XB
49		319.2	0.78	QC-AC N-AA- XB

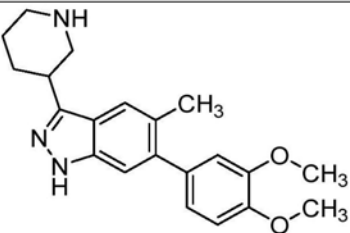
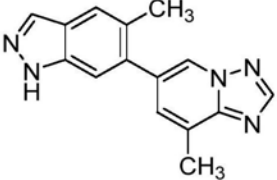
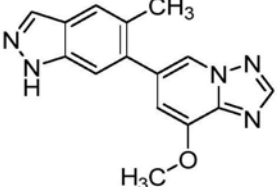
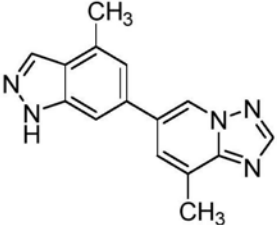
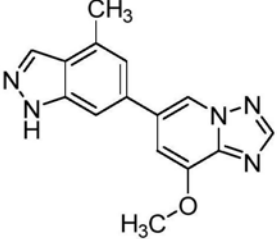
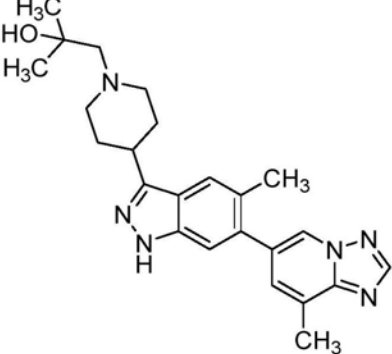
[0395]

50		321.2	0.97	QC-AC N-AA- XB
51		347.1	0.92	QC-AC N-AA- XB
52		431	0.95	QC-AC N-TFA- XB
53		431.9	0.94	QC-AC N-TFA- XB
54		432.1	0.99	QC-AC N-TFA- XB
55		431.3	0.95	QC-AC N-TFA- XB

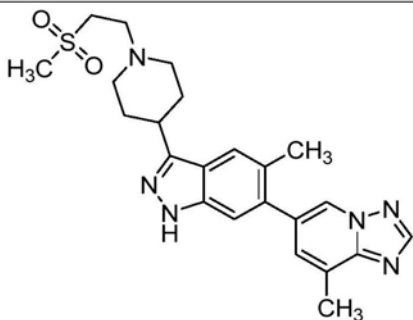
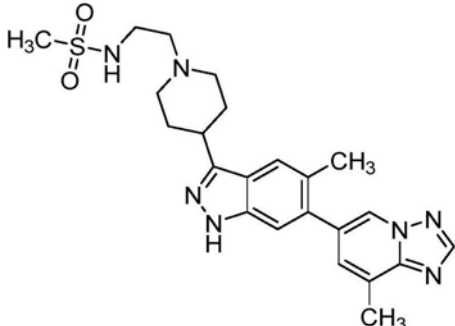
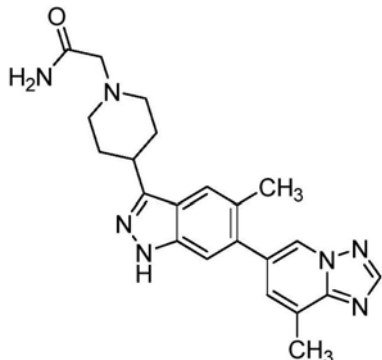
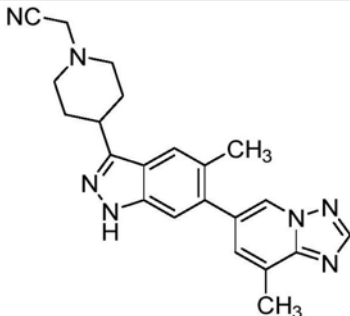
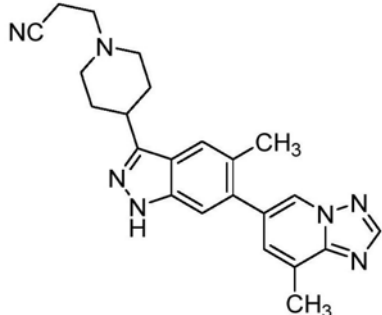
[0396]

56		432.1	0.99	QC-AC N-TFA- XB
57		432.2	1.15	QC-AC N-AA- XB
58		333.2	0.82	QC-AC N-TFA- XB
59		432.3	1.12	QC-AC N-AA- XB
60		431.3	0.96	QC-AC N-TFA- XB
61		361.1	0.92	QC-AC N-TFA- XB

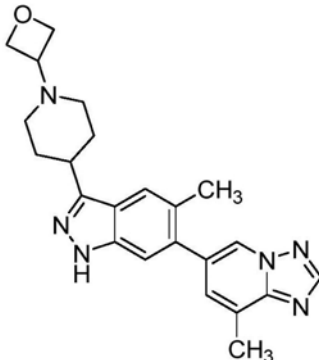
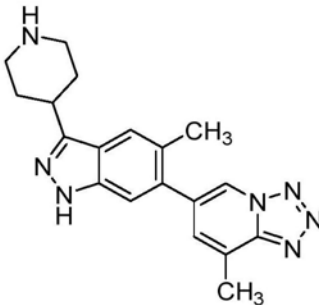
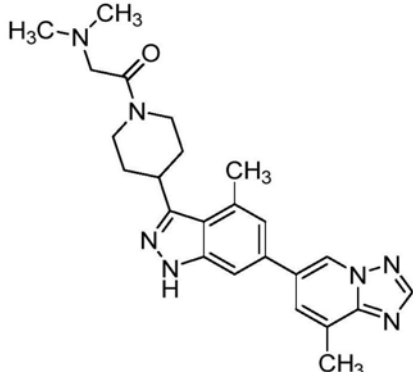
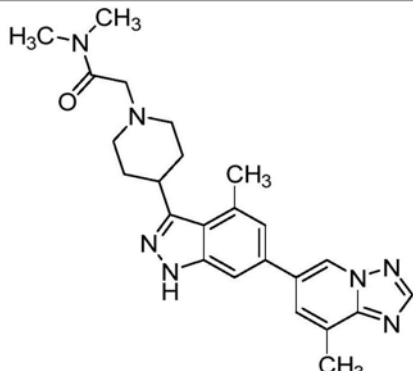
[0397]

62		352.2	1.29	QC-AC N-AA- XB
63		264.2	1.31	QC-AC N-AA- XB
64		280.2	1.25	QC-AC N-AA- XB
65		264.2	1.17	QC-AC N-TFA- XB
66		280	1.11	QC-AC N-TFA- XB
67		419.3	1.08	QC-AC N-AA- XB

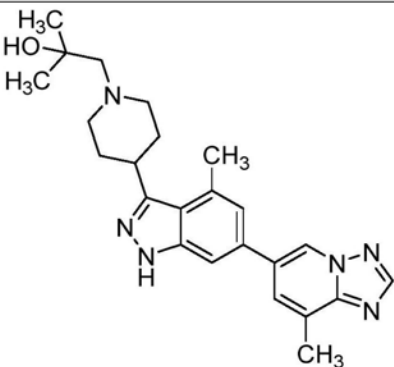
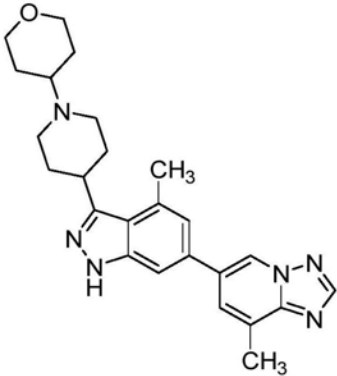
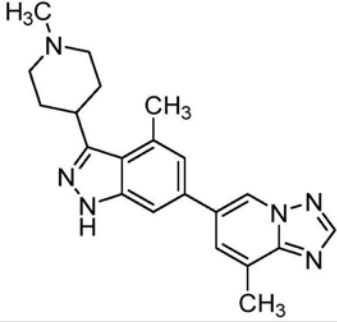
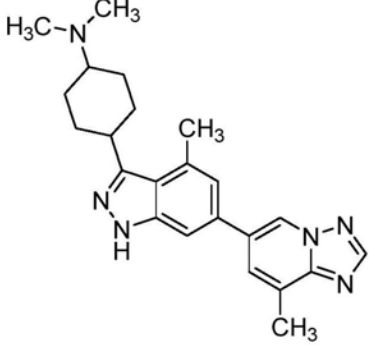
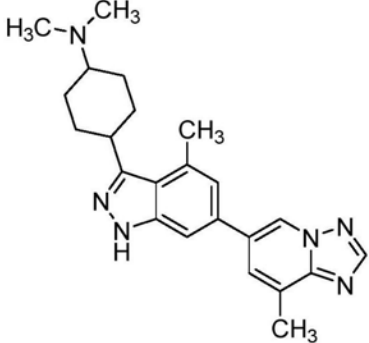
[0398]

68		453.2	0.91	QC-AC N-TFA- XB
69		468.1	1.01	QC-AC N-AA- XB
70		404.1	1.08	QC-AC N-AA- XB
71		386.2	1	QC-AC N-TFA- XB
72		400.2	0.91	QC-AC N-TFA- XB

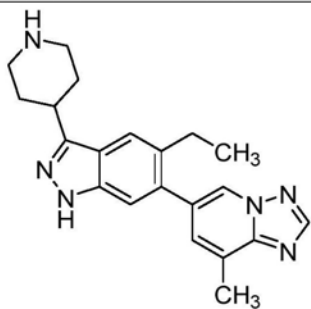
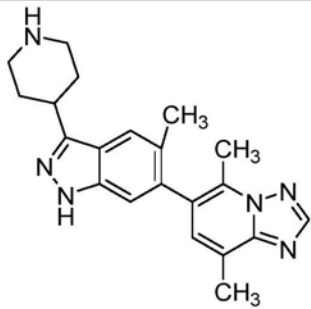
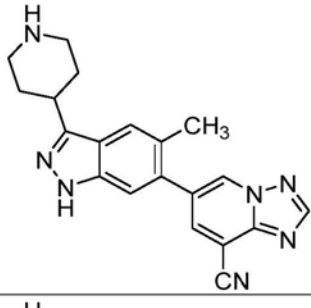
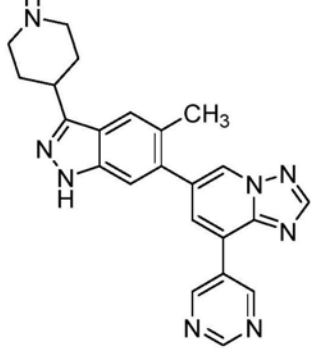
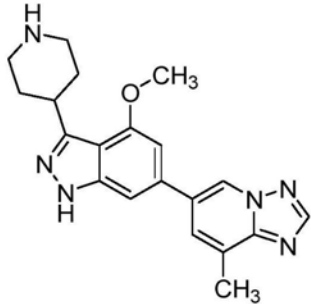
[0399]

73		403	0.84	QC-AC N-TFA- XB
74		348.2	1.05	QC-AC N-TFA- XB
75		432.3	1.03	QC-AC N-AA- XB
76		432.3	0.87	QC-AC N-TFA- XB

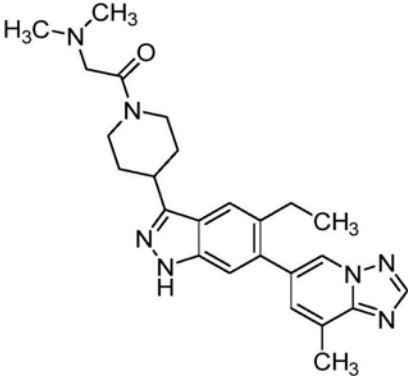
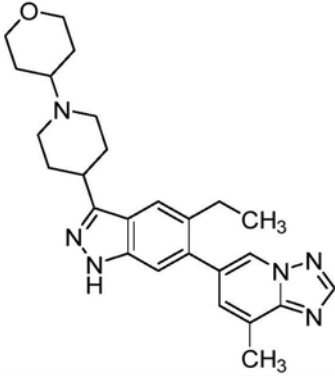
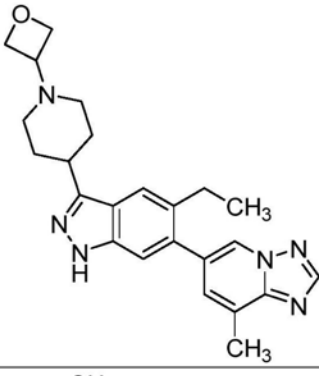
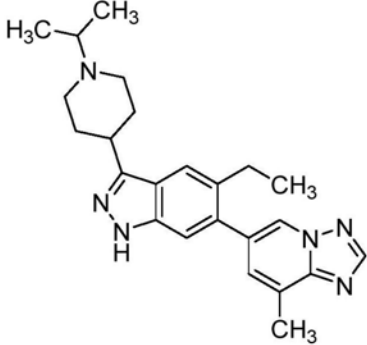
[0400]

77		419.3	1.02	QC-AC N-AA- XB
78		431.2	0.9	QC-AC N-TFA- XB
79		361.2	1.14	QC-AC N-AA- XB
80		388.9	1.13	QC-AC N-AA- XB
81		389.3	1.26	QC-AC N-AA- XB

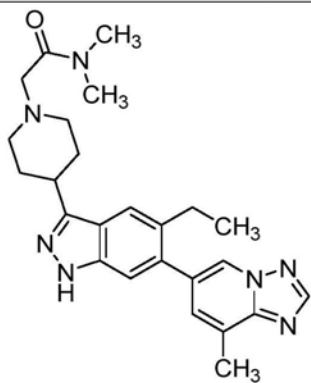
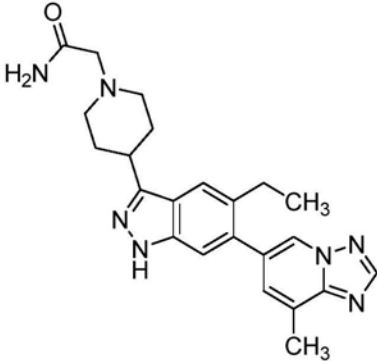
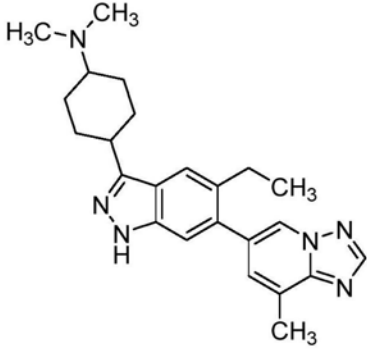
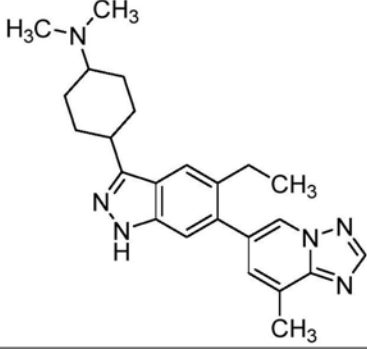
[0401]

82		361.2	1	QC-AC N-TFA- XB
83		361.3	0.89	QC-AC N-AA- XB
84		358.2	0.85	QC-AC N-AA- XB
85		411.2	0.83	QC-AC N-AA- XB
86		363.2	0.84	QC-AC N-AA- XB

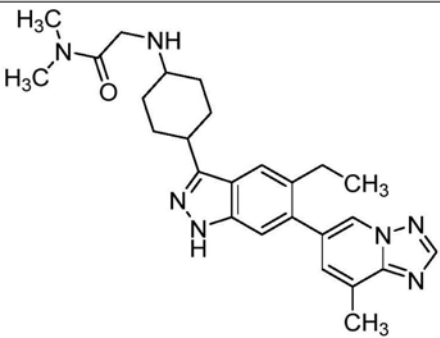
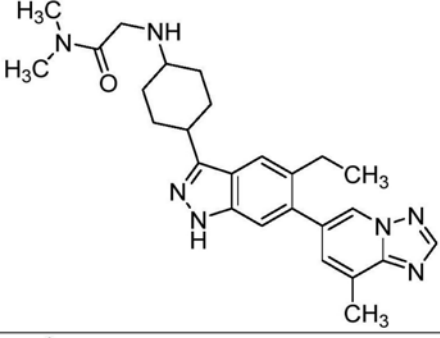
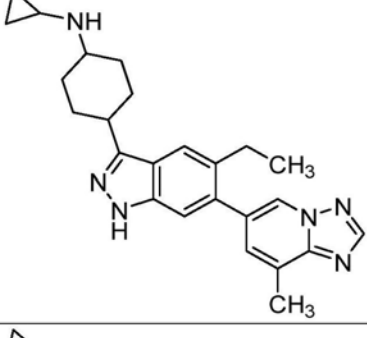
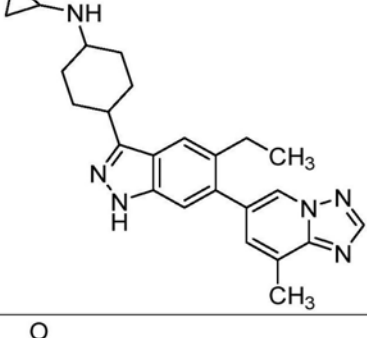
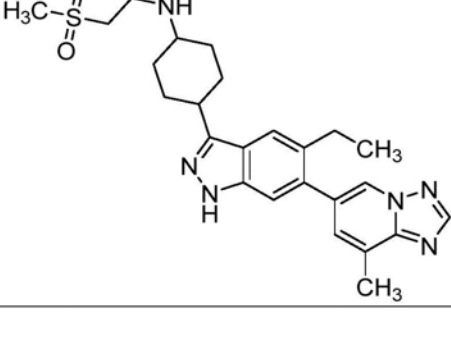
[0402]

87		446.3	1.05	QC-AC N-TFA- XB
88		445.3	1.11	QC-AC N-AA- XB
89		417.2	1.27	QC-AC N-AA- XB
90		403.4	1.14	QC-AC N-AA- XB

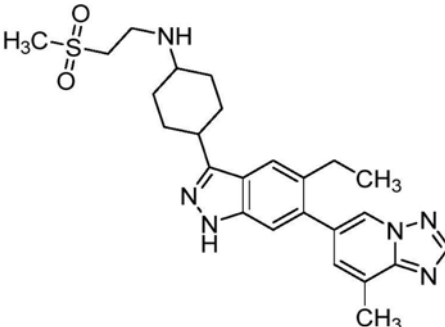
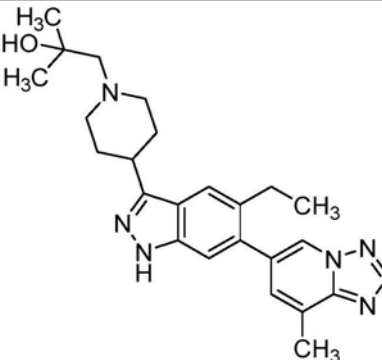
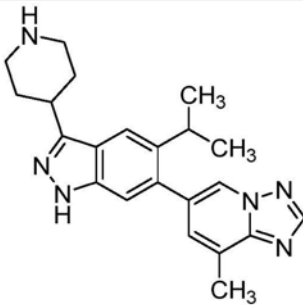
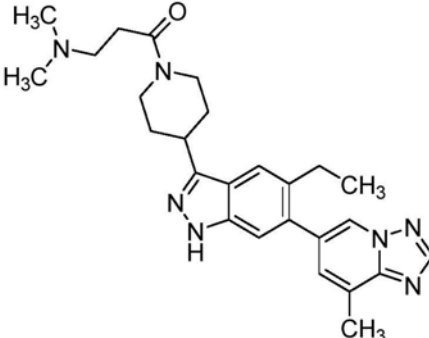
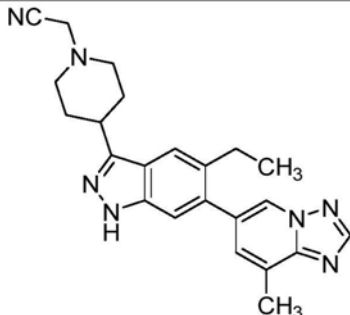
[0403]

91		446.4	1.15	QC-AC N-AA- XB
92		418.3	1.17	QC-AC N-AA- XB
93		403.4	1.07	QC-AC N-AA- XB
94		403.3	1.19	QC-AC N-TFA- XB

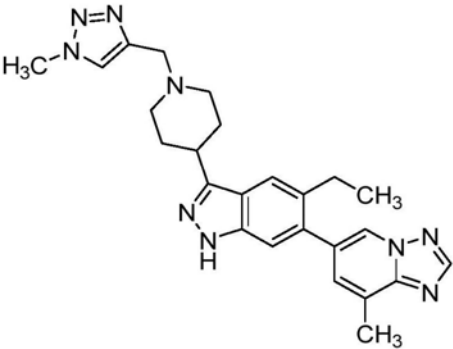
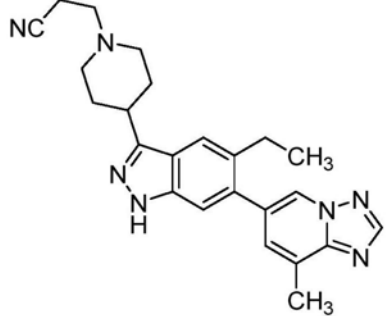
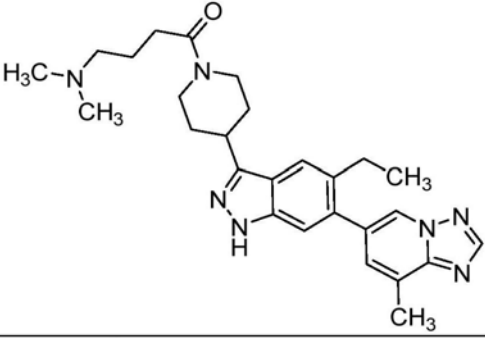
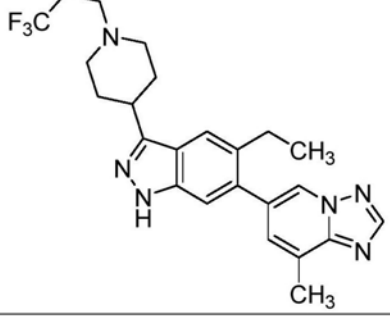
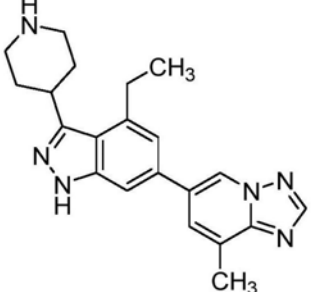
[0404]

95		460.4	1.26	QC-AC N-AA- XB
96		460.4	1.09	QC-AC N-AA- XB
97		415.4	1.1	QC-AC N-TFA- XB
98		415.4	1.25	QC-AC N-TFA- XB
99		481.4	1.17	QC-AC N-AA- XB

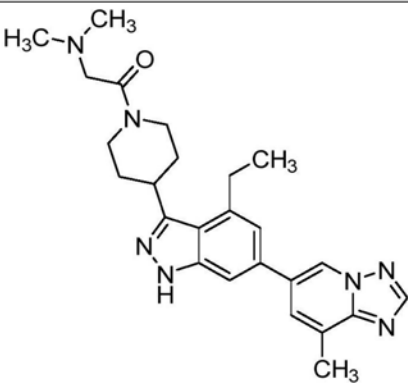
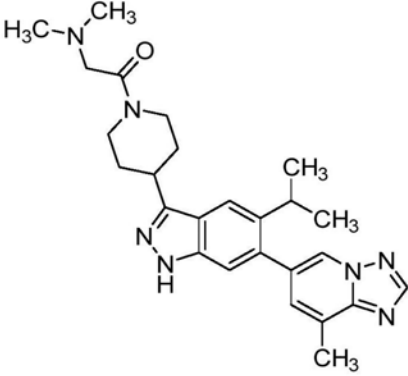
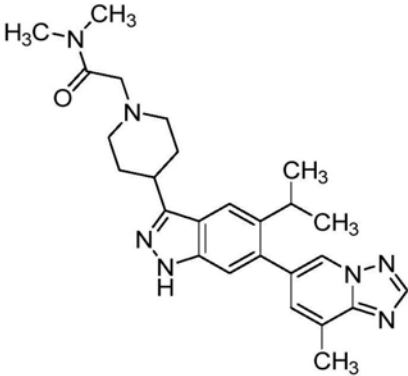
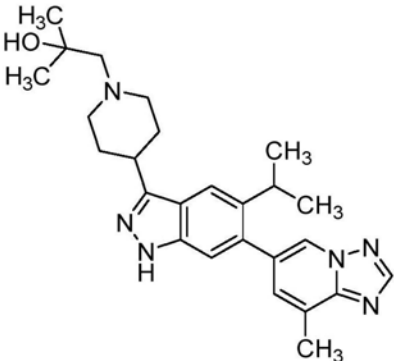
[0405]

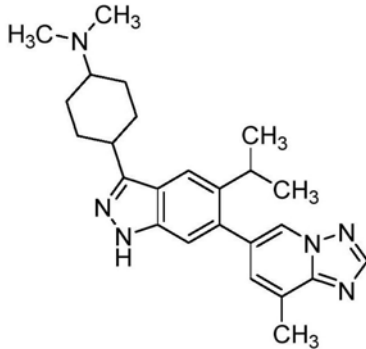
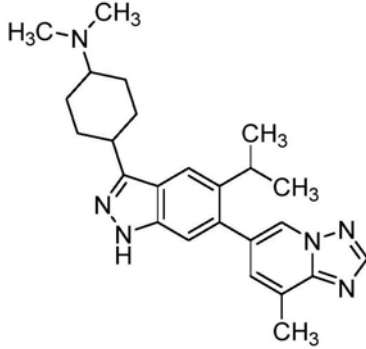
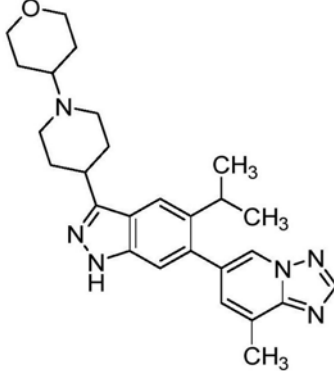
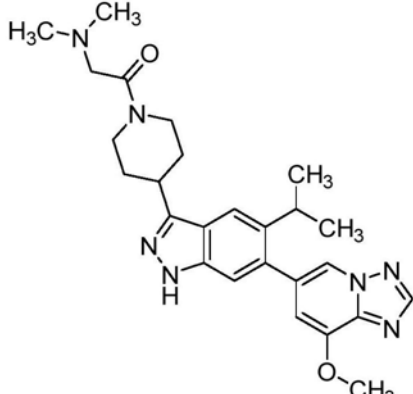
100		481.2	1.29	QC-AC N-AA- XB
101		433.4	1.11	QC-AC N-AA- XB
102		375.1	1.18	QC-AC N-AA- XB
103		460.1	1.23	QC-AC N-AA- XB
104		400.3	1.55	QC-AC N-AA- XB

[0406]

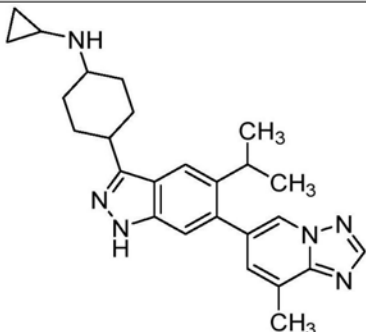
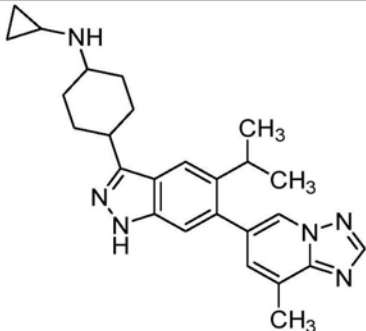
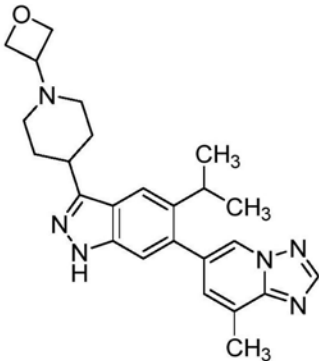
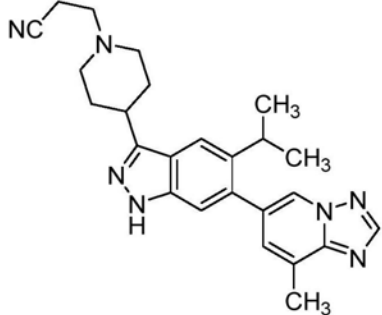
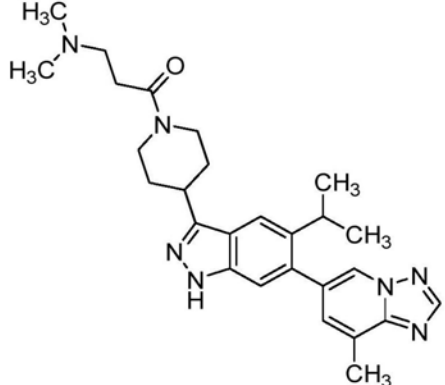
105		456.4	0.99	QC-AC N-TFA- XB
106		414.4	1.43	QC-AC N-AA- XB
107		474.5	1.1	QC-AC N-TFA- XB
108		457	1.39	QC-AC N-TFA- XB
109		361.1	1.14	QC-AC N-TFA- XB

[0407]

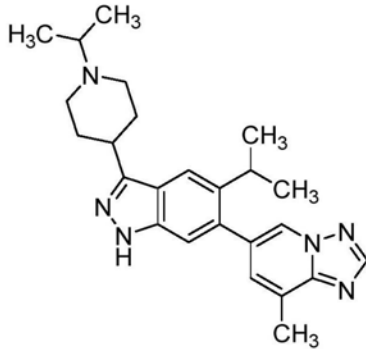
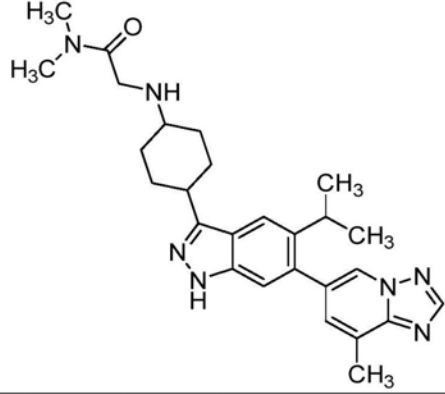
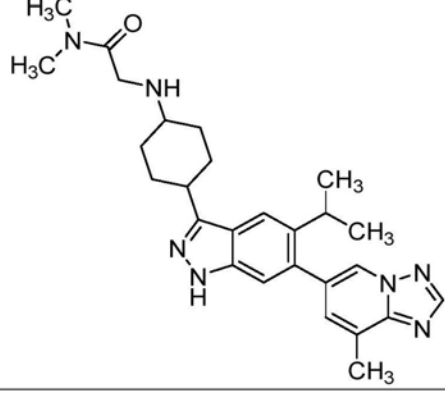
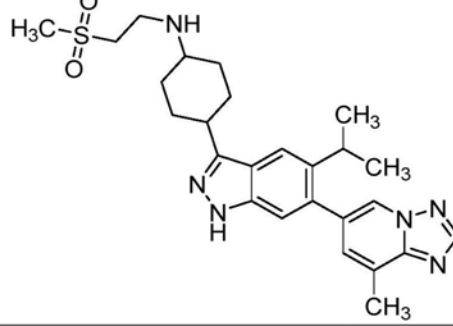
110		446.1	1.38	QC-AC N-AA- XB
111		460.2	1.27	QC-AC N-AA- XB
112		460.2	1.41	QC-AC N-AA- XB
113		446.9	1.34	QC-AC N-AA- XB

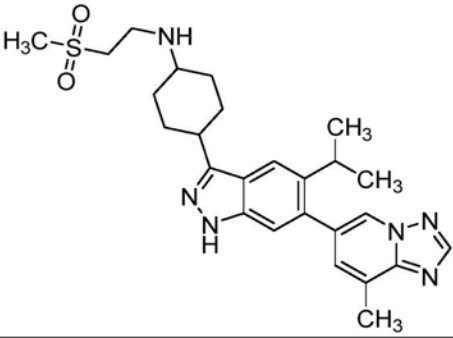
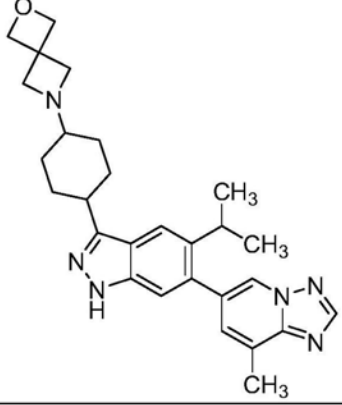
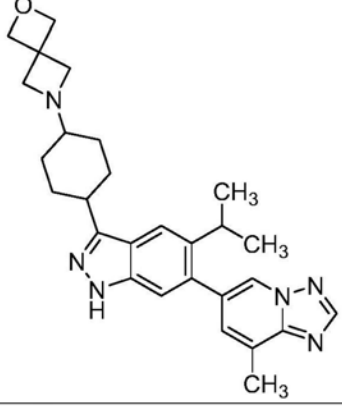
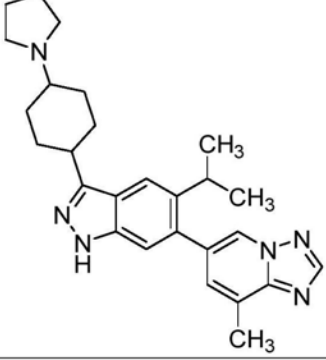
114		417.1	1.2	QC-AC N-TFA- XB
115		417.5	1.3	QC-AC N-AA- XB
[0408] 116		459.5	1.13	QC-AC N-TFA- XB
117		476.2	1.33	QC-AC N-TFA- XB

[0409]

118		429	1.41	QC-AC N-AA- XB
119		428.9	1.55	QC-AC N-AA- XB
120		431.3	1.48	QC-AC N-AA- XB
121		428.4	1.63	QC-AC N-AA- XB
122		474.2	1.32	QC-AC N-AA- XB

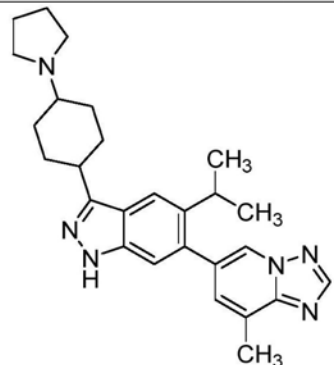
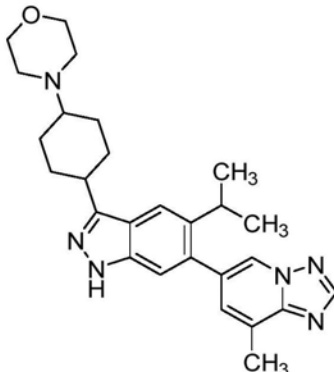
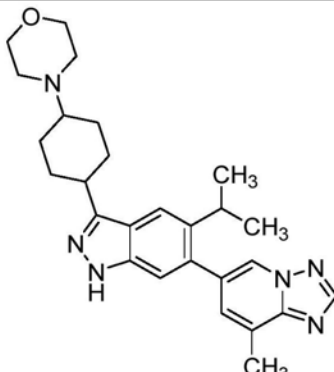
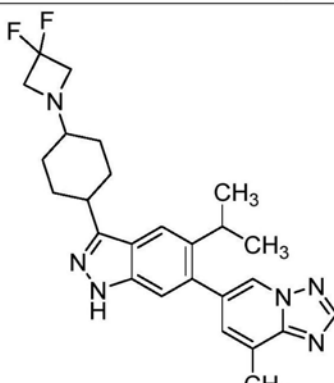
[0410]

123		417.5	1.22	QC-AC N-AA- XB
124		474	1.36	QC-AC N-AA- XB
125		474	1.54	QC-AC N-AA- XB
126		495.1	1.24	QC-AC N-AA- XB

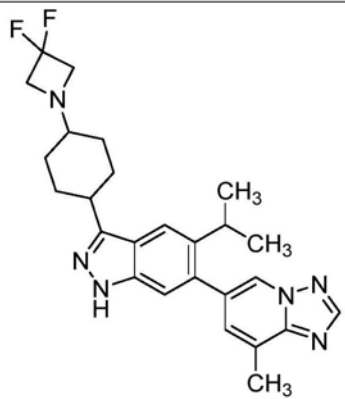
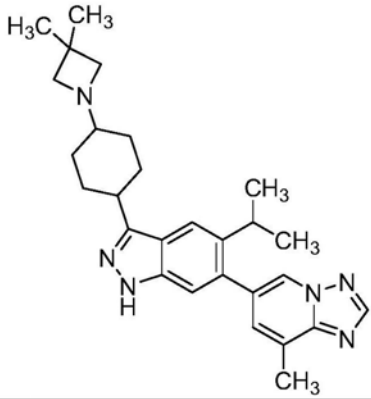
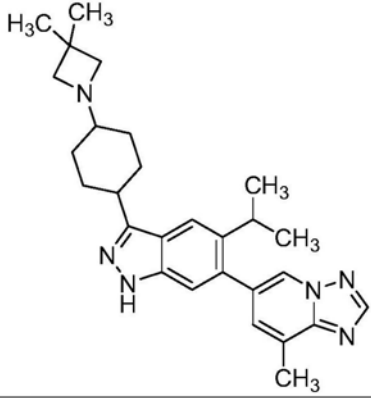
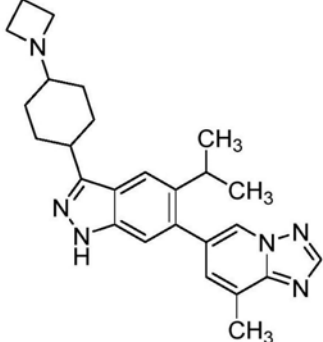
127		495.2	1.64	QC-AC N-AA- XB
128		470.9	1.4	QC-AC N-AA- XB
129		471.3	1.24	QC-AC N-TFA- XB
130		443.2	1.23	QC-AC N-AA- XB

[0411]

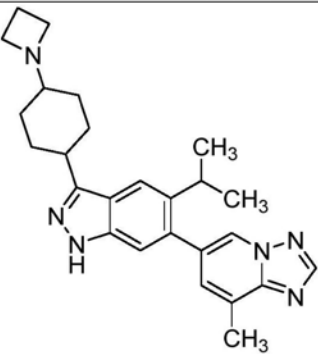
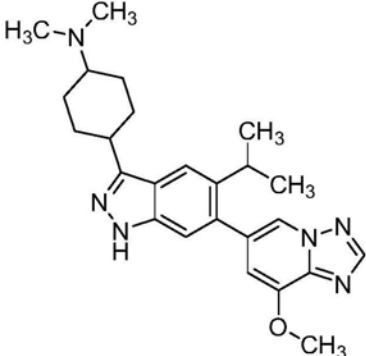
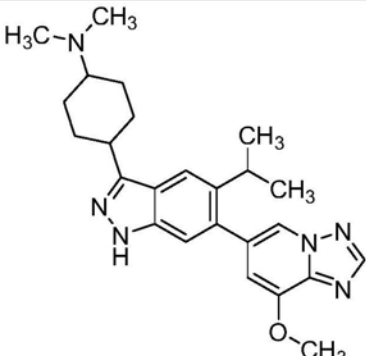
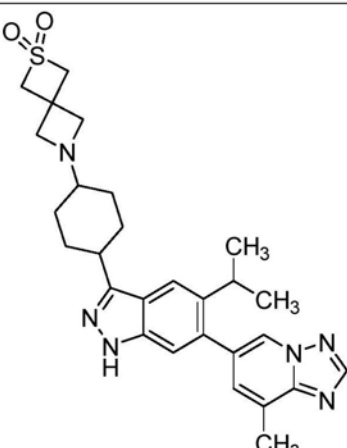
[0412]

131		443.3	1.35	QC-AC N-AA- XB
132		459.3	1.14	QC-AC N-TFA- XB
133		459.3	1.26	QC-AC N-TFA- XB
134		464.9	1.95	QC-AC N-AA- XB

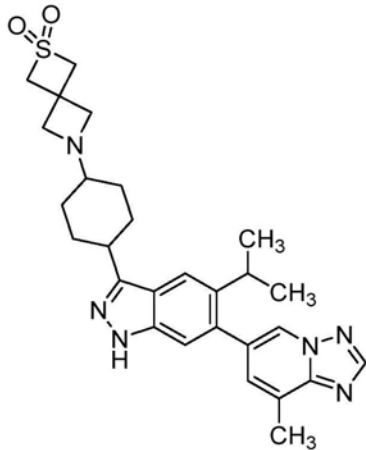
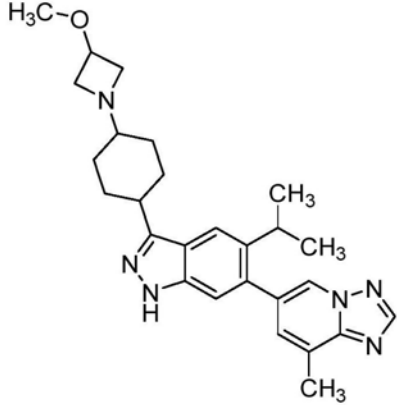
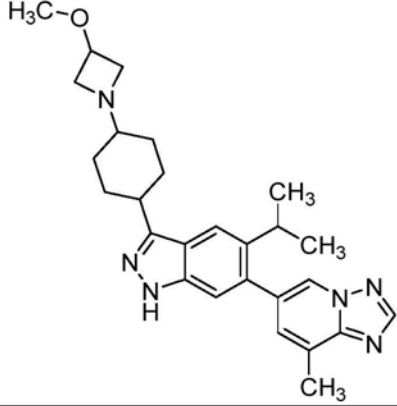
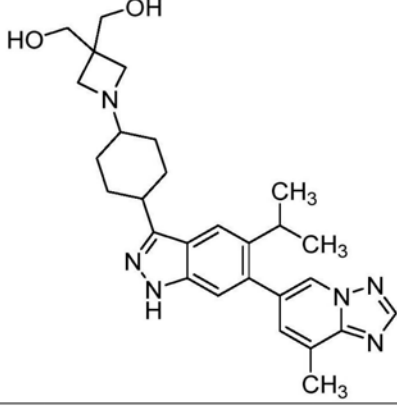
[0413]

135		465.2	2.23	QC-AC N-AA- XB
136		457.2	1.54	QC-AC N-AA- XB
137		457.4	1.51	QC-AC N-AA- XB
138		428.9	1.26	QC-AC N-TFA- XB

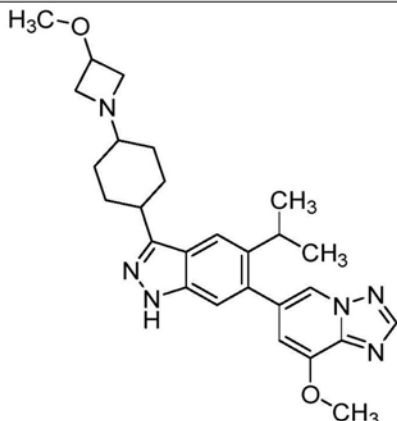
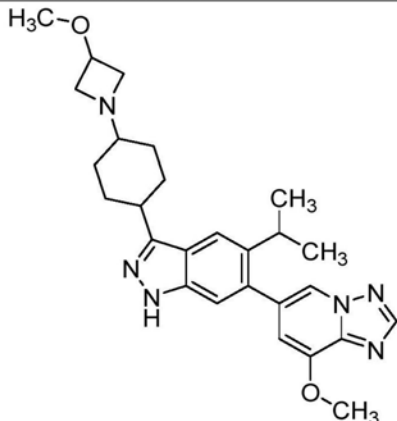
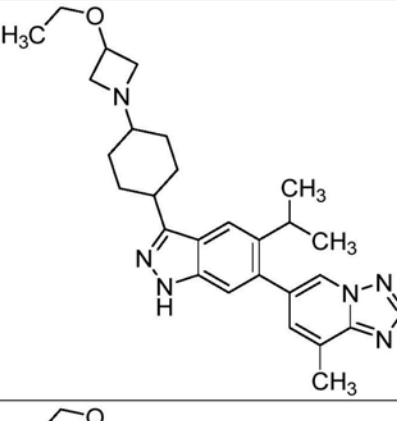
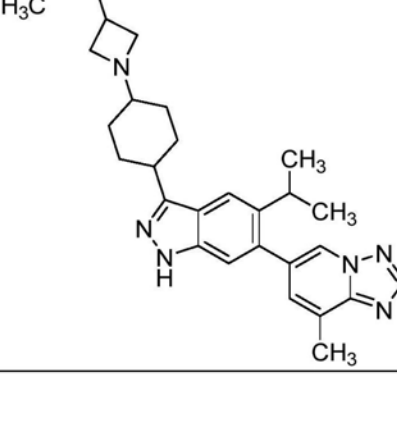
[0414]

139		428.9	1.54	QC-AC N-AA- XB
140		433.2	1.09	QC-AC N-TFA- XB
141		433.2	1.22	QC-AC N-TFA- XB
142		519	1.43	QC-AC N-AA- XB

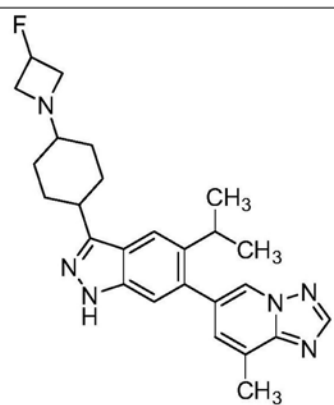
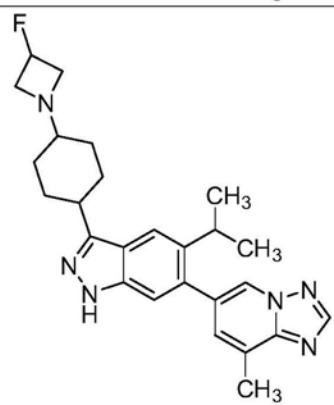
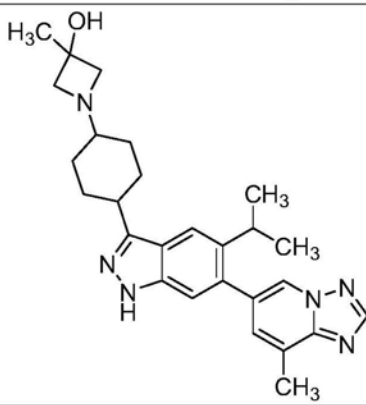
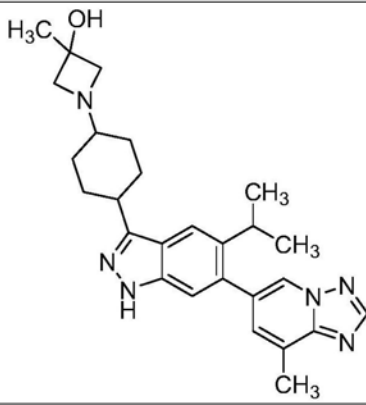
[0415]

143		519.2	1.25	QC-AC N-TFA- XB
144		459.3	1.25	QC-AC N-TFA- XB
145		459.1	1.38	QC-AC N-TFA- XB
146		489.3	1.15	QC-AC N-AA- XB

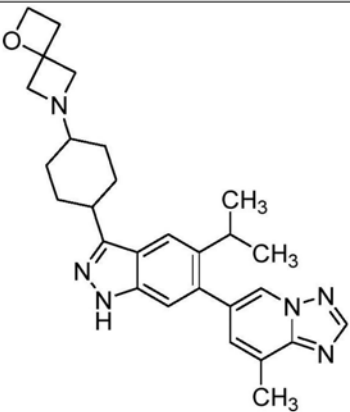
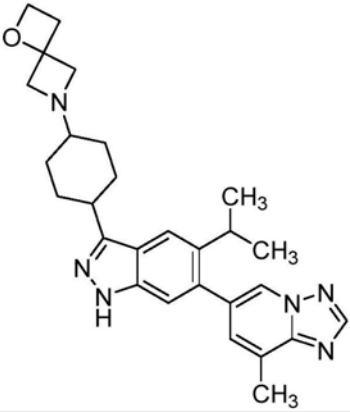
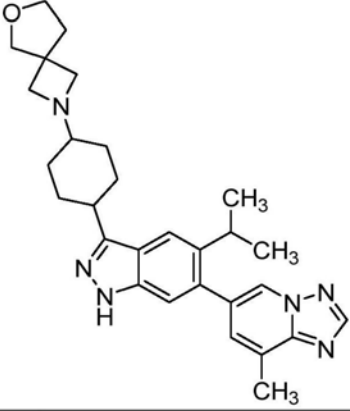
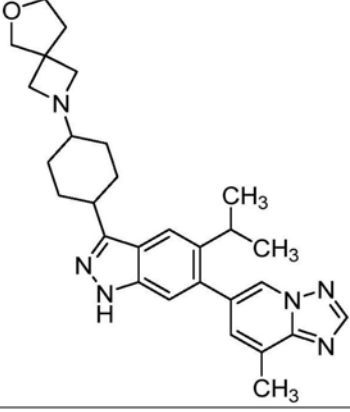
[0416]

147		476.3	1.26	QC-AC N-AA- XB
148		476.3	1.39	QC-AC N-AA- XB
149		473.5	1.43	QC-AC N-AA- XB
150		473.4	1.53	QC-AC N-AA- XB

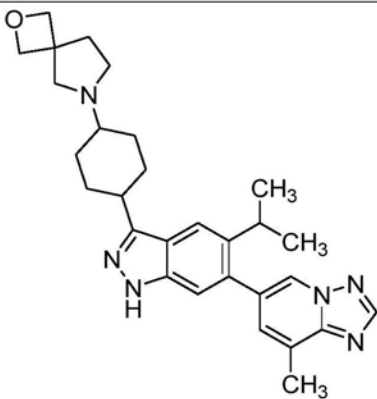
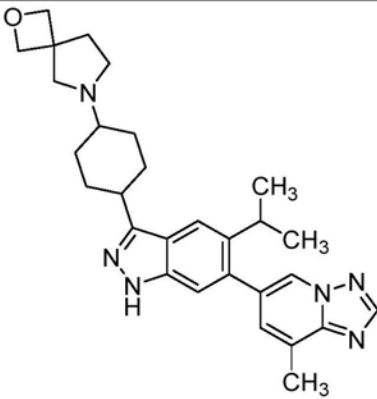
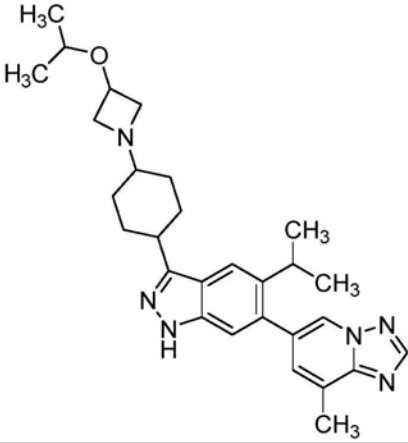
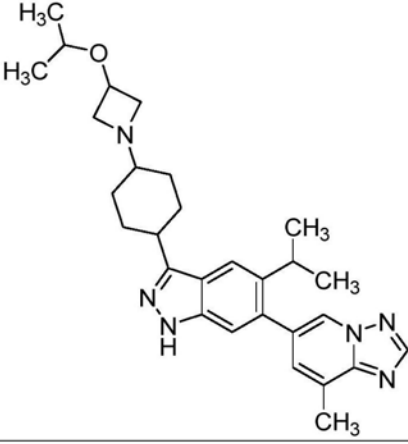
[0417]

151		447.4	1.63	QC-AC N-AA- XB
152		447.2	1.41	QC-AC N-AA- XB
153		459.2	1.36	QC-AC N-AA- XB
154		459.3	1.12	QC-AC N-TFA- XB

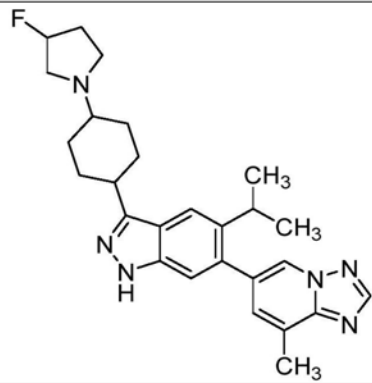
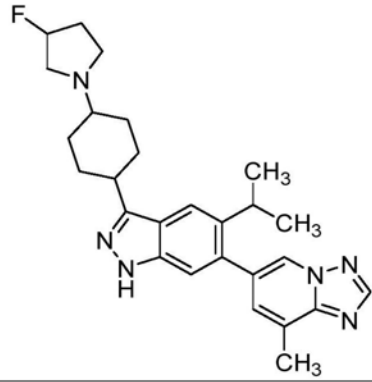
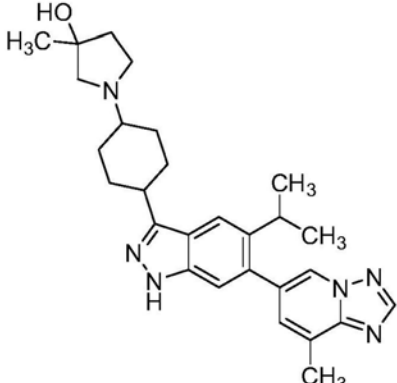
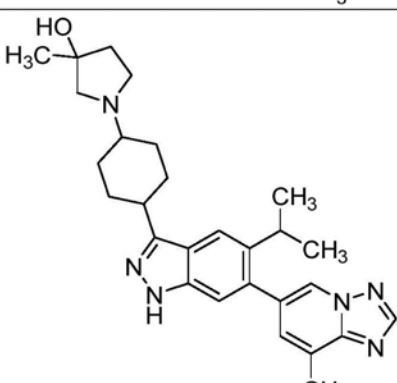
[0418]

155		471.3	1.3	QC-AC N-TFA- XB
156		471.3	1.25	QC-AC N-AA- XB
157		485.5	1.42	QC-AC N-AA- XB
158		485.4	1.16	QC-AC N-TFA- XB

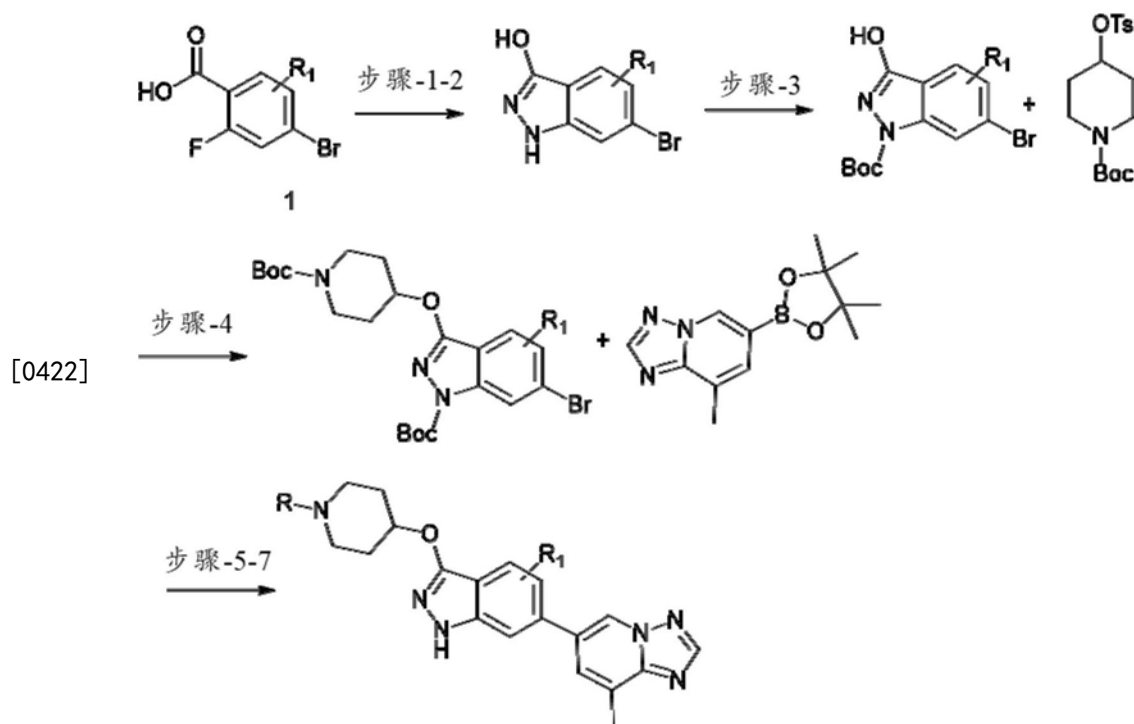
[0419]

159		485.3	1.09	QC-AC N-TFA- XB
160		485.5	1.56	QC-AC N-AA- XB
161		487.3	1.64	QC-AC N-AA- XB
162		487.3	1.29	QC-AC N-TFA- XB

[0420]

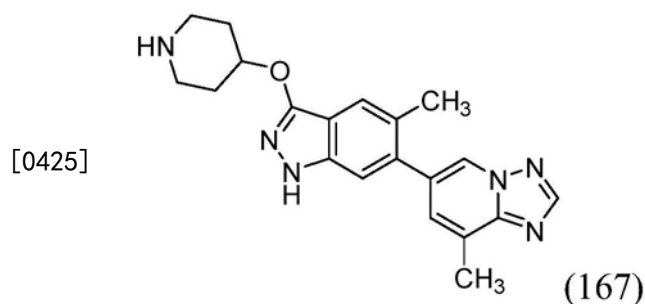
163		461	1.48	QC-AC N-AA- XB
164		461	1.61	QC-AC N-AA- XB
165		473.2	1.11	QC-AC N-TFA- XB
166		473.4	1.32	QC-AC N-TFA- XB

[0421] 方案3



[0423] 实施例167

[0424] 8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0426] 步骤1:

[0427] 向在0℃下的4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸(1g,4.29mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中经15分钟逐滴添加亚硫酸氯(3.13mL,42.9mmol)。然后将反应混合物缓慢温热至室温并且搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩以得到4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸甲酯(1g,4.05mmol,94%产率)。MS(M⁺)m/z:247.0(MH⁺)。LC停留时间0.93min[A1]。

[0428] 步骤2:

[0429] 向4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸甲酯(500mg,2.024mmol)在EtOH(2mL)中的混合物中添加水合肼(0.757mL,10.12mmol)。将反应容器密封并且在80℃下加热两天。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用H₂O洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩以得到6-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-醇(406mg,1.788mmol,88%产率)。MS(M⁺)m/z:227/229.3(MH⁺)。LC保留时间0.71min[A1]。

[0430] 步骤3:

[0431] 向6-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-醇(200mg,0.881mmol)和DMAP(10.76mg,0.088mmol)在乙腈(10mL)中的混合物中添加BOC-酸酐(384mg,1.762mmol)。将反应混合物在室温下搅

拌4天。将反应混合物在真空中浓缩,然后添加在MeOH中的7M NH_3 (10mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜并且然后在真空中浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用MeOH/DCM梯度(经12min 0-10%MeOH)纯化以得到6-溴-3-羟基-5-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(135mg, 0.413mmol, 46.8%产率)。 ^1H NMR (499MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 9H)。

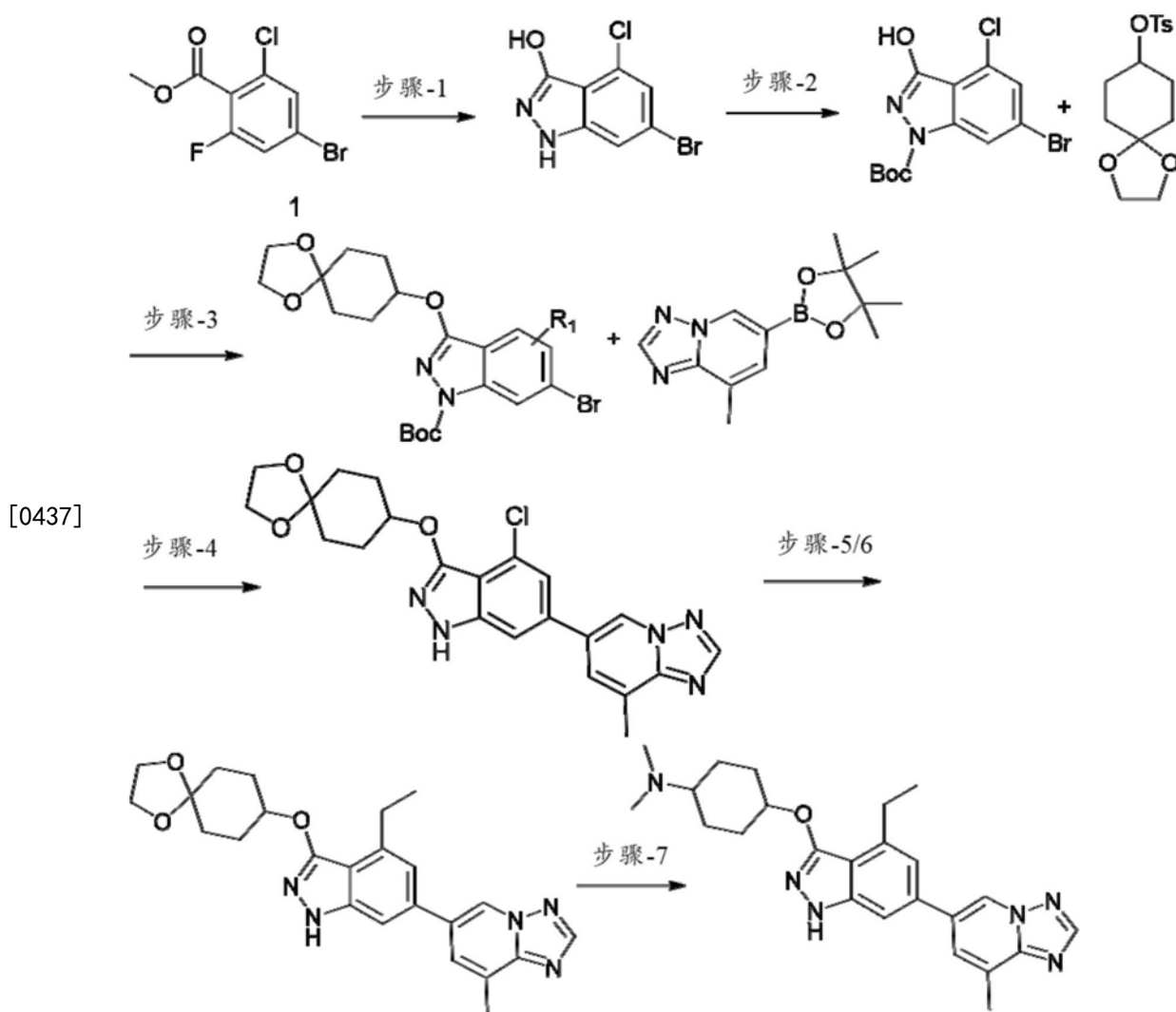
[0432] 步骤4:

[0433] 向4-(甲苯-4-磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(183mg, 0.513mmol)和6-溴-3-羟基-5-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.367mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加碳酸铯(215mg, 0.660mmol)。将反应容器密封并且在80℃下加热。搅拌过夜后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用EtOAc/Hex梯度(0-100%EtOAc,经12)纯化以得到6-溴-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(37mg, 0.072mmol, 19.76%产率)。 $\text{MS}(\text{M}^+)$ m/z : 510/512.3 (MH^+)。LC保留时间1.2min[A1]。

[0434] 步骤5:

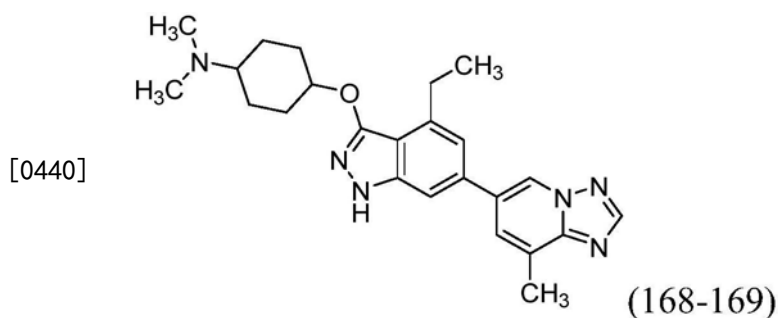
[0435] 向6-溴-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(37mg, 0.072mmol)、8-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(37.6mg, 0.145mmol)和第2代XPHOS预催化剂(5.70mg, 7.25 μmol)在二噁烷(1mL)中的混合物中添加2M K_3PO_4 (0.109mL, 0.217mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在95℃下加热12小时。在氮气流下除去溶剂,并且将残余物用TFA/DCM(1:1)处理30分钟。除去溶剂。将残余物溶解在DMF中并且通过制备型HPLC纯化以得到8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(19.3mg, 0.052mmol, 71.6%产率)。 $\text{MS}(\text{M}^+)$ m/z : 363.4 (MH^+)。LC保留时间0.91min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81-8.74 (m, 1H), 8.51-8.44 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.17-4.91 (m, 1H), 3.58-3.27 (m, 2H), 3.18 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H)。

[0436] 方案4



[0438] 实施例168和169

[0439] 4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺



[0441] 步骤1:

[0442] 向4-溴-2-氯-6-氟-N-甲基苯甲酰胺(1000mg, 3.75mmol)在EtOH(2mL)中的混合物中添加水合肼(2.81mL, 37.5mmol)。将反应混合物在80℃下加热3天。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩以得到6-溴-4-氯-1H-吡唑-3-醇(840mg, 3.39mmol, 90%产率)。MS(M⁺)m/z: 248.8(MH⁺)。LC保留时间0.75min[A1]。

[0443] 步骤2:

[0444] 向6-溴-4-氯-1H-吡啶-3-醇(600mg, 2.424mmol)和DMAP(29.6mg, 0.242mmol)在乙腈(40mL)中的混合物中添加BOC-酸酐(1.295mL, 5.58mmol)。将反应混合物搅拌过夜。在真空中除去溶剂,并且将残余物溶解在MeOH(20mL)中。接下来,添加在MeOH(10mL)中的7N NH₃。将反应混合物搅拌过夜并且在真空中除去溶剂。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用0.1M HCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩以得到6-溴-4-氯-3-羟基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(782mg, 2.250mmol, 93%产率)。MS (M⁺) m/z: 348.9 (MH⁺)。LC保留时间1.05min [A1]。

[0445] 步骤3:

[0446] 向4-甲基苯磺酸1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基酯[INT-3](755mg, 2.417mmol)和6-溴-4-氯-3-羟基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(420mg, 1.208mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加碳酸钾(501mg, 3.62mmol)。将反应容器密封并且在95℃下加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(40g)上使用DCM/MeOH梯度纯化以得到3-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)氧基)-6-溴-4-氯-1H-吡啶(187mg, 0.482mmol, 39.9%产率)。MS (M⁺) m/z: 389.0 (MH⁺)。LC保留时间1.05min [A1]。

[0447] 步骤4:

[0448] 向3-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)氧基)-6-溴-4-氯-1H-吡啶(187mg, 0.482mmol)、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(137mg, 0.531mmol)和第2代XPHOS预催化剂(18.98mg, 0.024mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加2M K₃PO₄(0.724mL, 1.447mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热5天。将反应混合物用DCM稀释,然后用MgSO₄干燥,过滤,并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用MeOH/DCM梯度(经12min 0-10%MeOH)纯化以得到6-(3-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)氧基)-4-氯-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(166mg, 0.377mmol, 78%产率)。MS (M⁺) m/z: 440.2 (MH⁺)。LC停留时间0.89min [A1]。

[0449] 步骤5:

[0450] 向6-(3-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)氧基)-4-氯-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(166mg, 0.377mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.098mL, 0.566mmol)和第2代XPHOS预催化剂(14.85mg, 0.019mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加2M K₃PO₄(0.566mL, 1.132mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热过夜。将反应混合物用DCM稀释,然后用MgSO₄干燥,过滤,并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(24g)上使用MeOH/DCM梯度(经12min 0-10%MeOH)纯化以得到6-(3-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)氧基)-4-乙烯基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(150mg, 0.348mmol, 92%产率)。MS (M⁺) m/z: 432.0 (MH⁺)。LC停留时间0.89min [A1]。

[0451] 步骤6:

[0452] 向6-(3-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)氧基)-4-乙烯基-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(150mg, 0.348mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd-C(37.0mg, 0.348mmol)。将反应混合物在H₂气球下氢化过夜。除去氢气,并且将反应容器用氮

气回填。通过过滤除去催化剂。将混合物在真空中浓缩。将此材料用TFA (2mL) 处理过夜。LCMS显示按质量计缩酮转化为酮。在真空中除去溶剂以得到4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)环己-1-酮 (130mg, 0.334mmol, 96%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 390.1 (MH^{+})。LC停留时间0.83min[A1]。

[0453] 步骤7:

[0454] 向4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)环己-1-酮 (45mg, 0.116mmol) 和二甲胺, HCl (94mg, 1.155mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物中添加TEA (0.161mL, 1.155mmol)。将反应混合物搅拌30分钟并且然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (245mg, 1.155mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将反应用MeOH (0.5mL) 淬灭。将反应混合物过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到两种异构体:

[0455] 实施例168异构体1: 4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺 (1.7mg, 3.92 μ mol, 3.40%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 419.2 (MH^{+})。LC保留时间1.27min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.05 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.65 (br d, J=4.9Hz, 6H), 1.34 (br t, J=7.5Hz, 3H)

[0456] 实施例169异构体2: 4-((4-乙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)氧基)-N,N-二甲基环己-1-胺 (1.1mg, 2.55 μ mol, 2.206%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 419.2 (MH^{+})。LC保留时间1.39min[QC-ACN-AA-XB]。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.84-4.65 (m, 1H), 2.99 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.27 (br s, 6H), 2.02-1.80 (m, 3H), 1.63-1.38 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H)

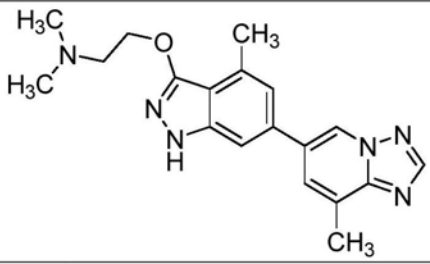
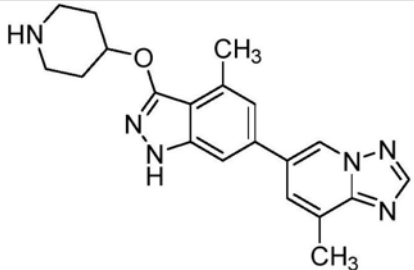
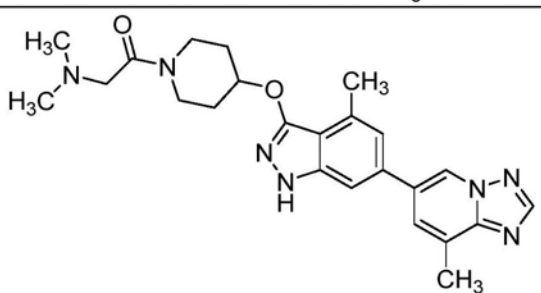
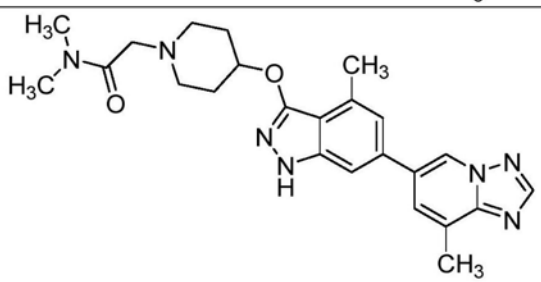
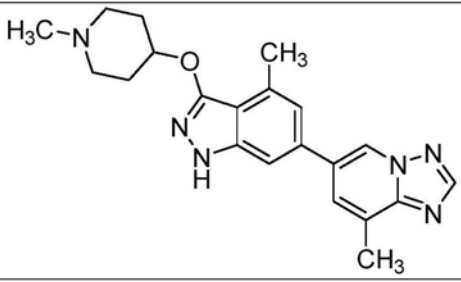
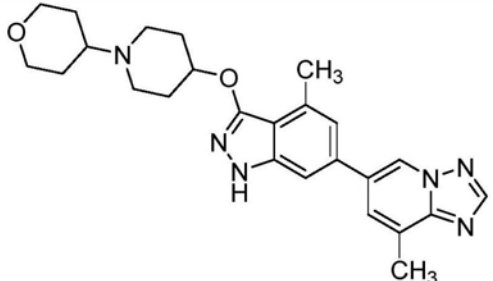
[0457] 根据针对实施例167-169的通用程序制备以下实施例。

[0458] 表2

实施 例 编号	结构	观察到 的MS 离子	保留时 间 (min)	HPLC
[0459]				

[0460]

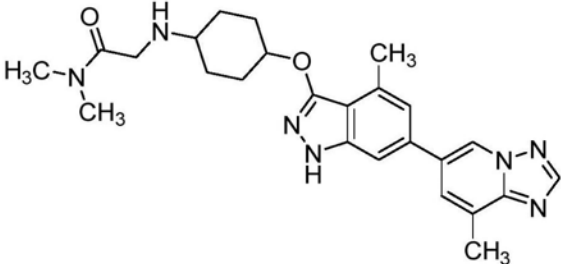
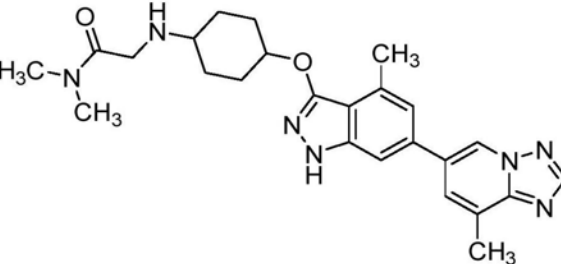
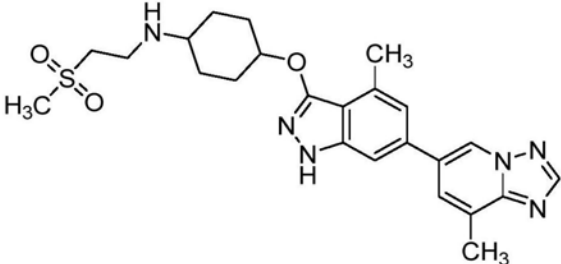
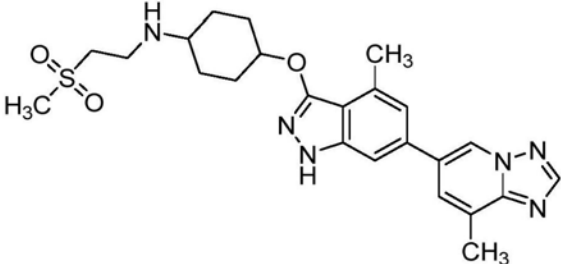
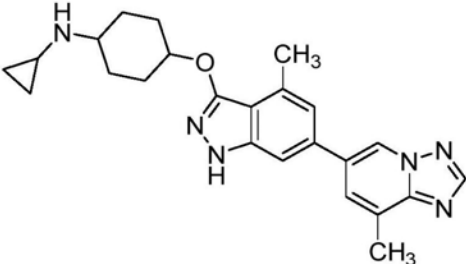
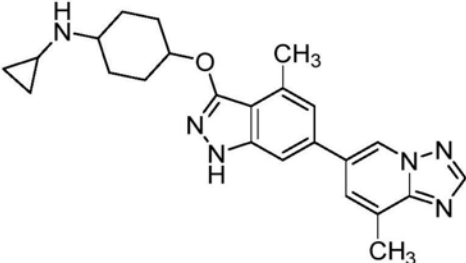
167		363.2	0.91	QC-AC N-TFA- XB
168		419.2	1.27	QC-AC N-AA- XB
169		419.1	1.39	QC-AC N-AA- XB
170		448.2	1.13	QC-AC N-AA- XB
171		377.3	1.03	QC-AC N-AA- XB
172		351.1	0.87	QC-AC N-TFA- XB

173		351.2	0.95	QC-AC N-AA- XB
174		363.2	1.03	QC-AC N-AA- XB
175		448.3	1.04	QC-AC N-TFA- XB
176		448.3	0.95	QC-AC N-TFA- XB
177		377.2	1.04	QC-AC N-TFA- XB
178		447.3	1.03	QC-AC N-TFA- XB

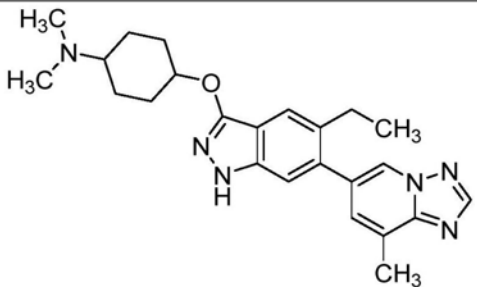
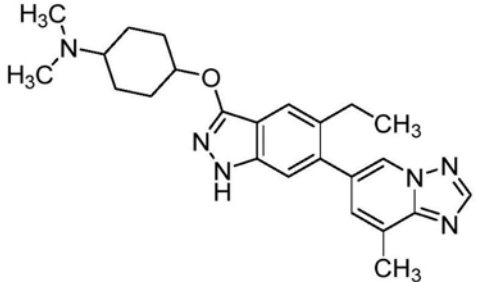
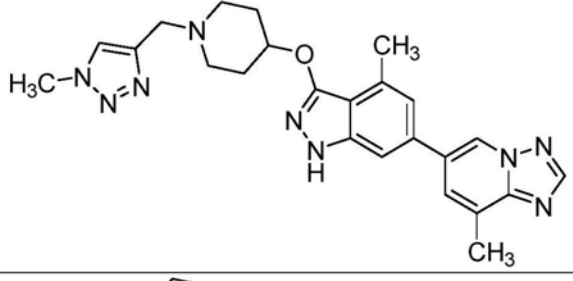
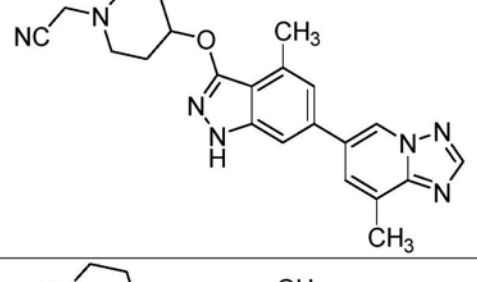
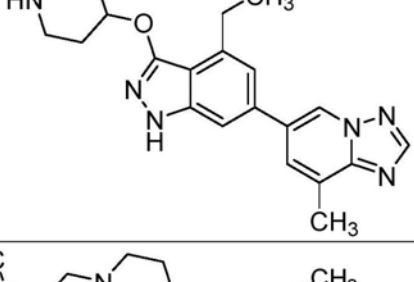
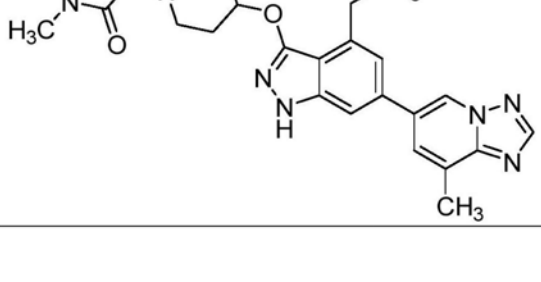
[0461]

[0462]

179		405.2	1.01	QC-AC N-TFA- XB
180		405.2	1.14	QC-AC N-AA- XB
181		405.3	1.02	QC-AC N-AA- XB
182		405.1	1.15	QC-AC N-TFA- XB
183		421.3	0.95	QC-AC N-AA- XB
184		421.2	1.08	QC-AC N-TFA- XB

185		462.4	1.02	QC-AC N-TFA- XB
186		462.4	1.13	QC-AC N-TFA- XB
187		483.2	1.18	QC-AC N-AA- XB
188		483.3	1.12	QC-AC N-TFA- XB
189		417.3	1.18	QC-AC N-AA- XB
190		417.3	1.19	QC-AC N-TFA- XB

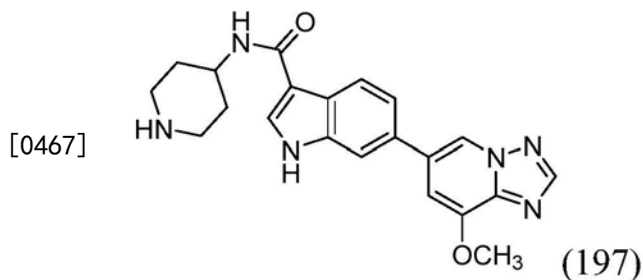
[0463]

191		419.4	1.15	QC-AC N-TFA- XB
192		419.04		QC-AC N-AA- XB
193		458.4	1.14	QC-AC N-AA- XB
194		402	1.15	QC-AC N-TFA- XB
195		377.3	1.27	QC-AC N-AA- XB
196		462.1	1.09	QC-AC N-TFA- XB

[0464]

[0465] 实施例197

[0466] 6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺



[0468] 步骤1:

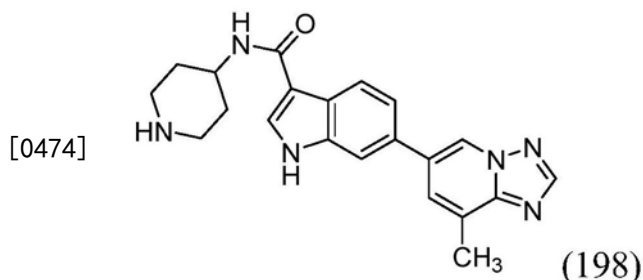
[0469] 向6-溴-1H-吲哚-3-甲酸(200mg, 0.833mmol)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(167mg, 0.833mmol)和HATU(380mg, 1.000mmol)在DCM中的混合物中添加TEA(232 μ L, 1.666mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用DCM稀释并且用0.1M HCl、饱和NaCl和1N NaOH洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 并且浓缩以得到4-(6-溴-1H-吲哚-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(303mg, 0.717mmol, 86%产率)。MS (M⁺) m/z: 422/424 (MH⁺)。LC保留时间0.92min[A1]。

[0470] 步骤2:

[0471] 向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(23.45mg, 0.085mmol)、4-(6-溴-1H-吲哚-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg, 0.071mmol)和第2代XPHOS预催化剂(5.59mg, 7.10 μ mol)在THF(2mL)中的混合物中添加3M K₃PO₄(0.071mL, 0.213mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85°C下加热过夜。LCMS显示形成所希望的产物质量和没有剩余的起始材料。将反应混合物浓缩至干并且然后用TFA/DCM(1:1)处理1小时。除去溶剂, 并且将残余物溶解在DMF中。将混合物过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到6-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(5.7mg, 0.015mmol, 20.55%产率)。MS (M⁺) m/z: 391.2 (MH⁺)。LC保留时间0.7min[QC-ACN-AA-XB]。在DMSO-d₆中的¹H NMR与所希望的产物一致。

[0472] 实施例198

[0473] 6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺

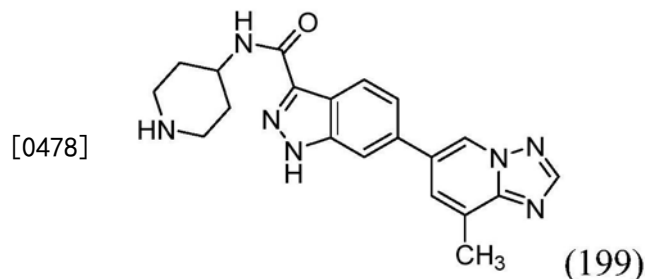


[0475] 向8-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(22.09mg, 0.085mmol)、4-(6-溴-1H-吲哚-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg, 0.071mmol)和第2代XPHOS预催化剂(5.59mg, 7.10 μ mol)在THF(2mL)中的混合物中添加2M K₃PO₄(0.071mL, 0.213mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在70°C下加热过夜。在真空中除去溶剂。将残余物用TFA/DCM处理10分钟并且然后除去溶剂。将残余物溶解在DMF中并且通过制备型HPLC纯化以得到6-(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 (5.8mg, 0.015mmol, 21.59% 产率)。MS (M^{+1}) m/z : 374.9 (MH^{+})。LC 保留时间 0.73min [QC-ACN-AA-XB]。

[0476] 实施例199

[0477] 6-(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



[0479] 步骤1:

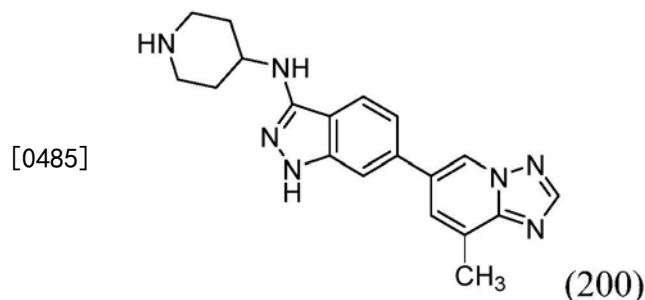
[0480] 向6-溴-1H-吡唑-3-甲酸 (100mg, 0.415mmol)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (91mg, 0.456mmol) 和 TEA (116 μ L, 0.830mmol) 在 DCM 中的混合物中添加 HATU (189mg, 0.498mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 DCM 稀释并且用 0.1M HCl、饱和 NaCl 和 1N NaOH 洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并且浓缩以得到 4-(6-溴-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (145mg, 0.343mmol, 83% 产率)。MS (M^{+1}) m/z : 423/425 (MH^{+})。LC 停留时间 0.93min [A1]。

[0481] 步骤2:

[0482] 向 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 (25.5mg, 0.098mmol)、4-(6-溴-1H-吡唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (26mg, 0.061mmol) 和第 2 代 XPHOS 预催化剂 (4.83mg, 6.14 μ mol) 在 THF (2mL) 中的混合物中添加 2M K_3PO_4 (0.061mL, 0.184mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡 5 分钟。将反应容器密封并且在 85 $^{\circ}C$ 下加热过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用 $MgSO_4$ 干燥，然后过滤并且浓缩。将残余物用 TFA 处理 1 小时。除去溶剂。将残余物溶解在 DMF 中并且通过制备型 HPLC 纯化以得到 6-(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 (4.5mg, 0.012mmol, 19.51% 产率)。MS (M^{+1}) m/z : 376.1 (MH^{+})。LC 保留时间 0.84min [QC-ACN-AA-XB]。

[0483] 实施例200

[0484] 6-(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-胺



[0486] 步骤1:

[0487] 向 6-溴-1H-吡唑-3-胺 (140mg, 0.660mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物中添加 4-氧代

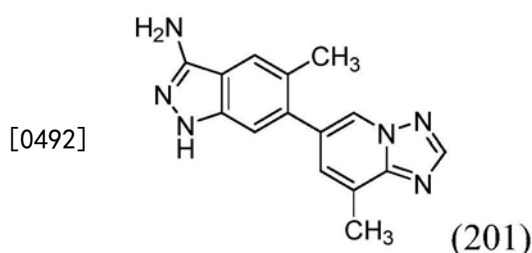
哌啶-1-甲酸叔丁酯 (263mg, 1.320mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (420mg, 1.981mmol) 以及几滴AcOH。将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩以得到4-((6-溴-1H-吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (220mg, 0.557mmol, 84%产率)。MS (M⁺) m/z: 395/397 (MH⁺)。LC保留时间0.85min[A1]。

[0488] 步骤2:

[0489] 向4-((6-溴-1H-吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (40mg, 0.101mmol)、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 (31.5mg, 0.121mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (7.96mg, 10.12μmol) 在THF (2mL) 中的混合物中添加3M K₃PO₄ (0.101mL, 0.304mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在85℃下加热3天。除去溶剂, 并且添加DCM和TFA (各1mL)。将反应混合物搅拌一小时, 并且除去溶剂。将残余物溶解在DMF中, 过滤, 并且通过制备型HPLC纯化以得到6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-胺 (6.6mg, 0.019mmol, 18.60%产率)。MS (M⁺) m/z: 348.1 (MH⁺)。LC保留时间0.74min[QC-ACN-AA-XB]。

[0490] 实施例201

[0491] 5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-胺



[0493] 步骤1:

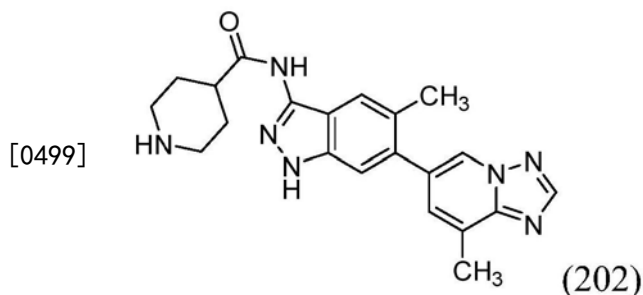
[0494] 向4-溴-2-氟-5-甲基苜蓿 (260mg, 1.215mmol) 在乙醇 (5mL) 中的混合物中添加水合肼 (0.089mL, 12.15mmol)。将反应容器密封并且在90℃下加热过夜。将反应混合物倒入水 (50mL) 中并且然后放置在冰箱中持续1小时。通过过滤收集固体材料, 用水洗涤, 并且在真空中干燥12小时以得到6-溴-5-甲基-1H-吡啶-3-胺 (210mg, 0.929mmol, 76%产率)。NMR与所希望的产物一致。MS (M⁺) m/z: 228.0 (MH⁺)。LC保留时间0.65min[A1]。

[0495] 步骤2:

[0496] 向6-溴-5-甲基-1H-吡啶-3-胺 (20mg, 0.088mmol)、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 (30mg, 0.116mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (7mg, 8.90μmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物中添加2M K₃PO₄ (0.133mL, 0.265mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在95℃下加热过夜。将反应混合物浓缩, 然后溶解在DMF中, 过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-胺 (14.2mg, 0.050mmol, 56.0%产率)。MS (M⁺) m/z: 279.1 (MH⁺)。LC保留时间0.91min[QC-ACN-AA-XB]。

[0497] 实施例202

[0498] N-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酰胺

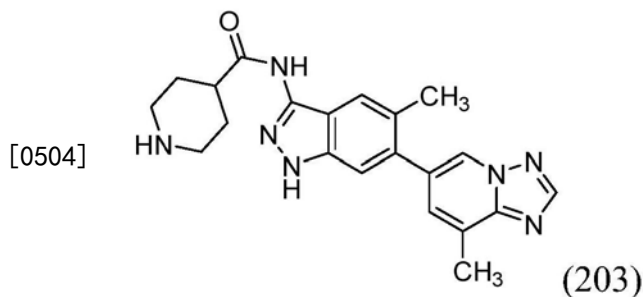


[0500] 步骤1:

[0501] 向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(50.4mg, 0.22mmol)和TEA(0.061mL, 0.440mmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加在DCM中的亚硫酰氯(0.440mL, 0.440mmol)。将反应混合物在室温下搅拌两小时。在真空中除去溶剂以提供酰氯。在单独的小瓶中,将5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-胺(61.2mg, 0.220mmol)溶解在吡啶(0.089mL, 1.100mmol)中。将来自的酰氯溶解在DCM中,并且经由移液管逐滴添加。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将此残余物用DCM/TFA(1:1)处理30分钟。在真空中除去溶剂。将残余物溶解在DMF中并且通过制备型HPLC纯化以得到3-氨基-5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基(哌啶-4-基)甲酮(1mg, 2.406μmol, 1.094%产率)。MS (M⁺) m/z: 390.1 (MH⁺)。LC保留时间0.76min[QC-ACN-AA-XB]。

[0502] 实施例203

[0503] N-(5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-4-甲酰胺



[0505] 步骤1:

[0506] 向6-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(120mg, 0.351mmol)和TEA(0.073mL, 0.526mmol)在乙腈(10mL)中的混合物中添加BOC-酸酐(0.263mL, 0.368mmol)以及催化量的DMAP。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS指示反应几乎完成。添加另外的BOC-酸酐(0.263mL, 0.368mmol)。再搅拌一小时, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩以得到3-溴-5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(155mg, 0.350mmol, 100%产率)。MS (M⁺) m/z: 442/444 (MH⁺)。LC保留时间0.85min[A1]。

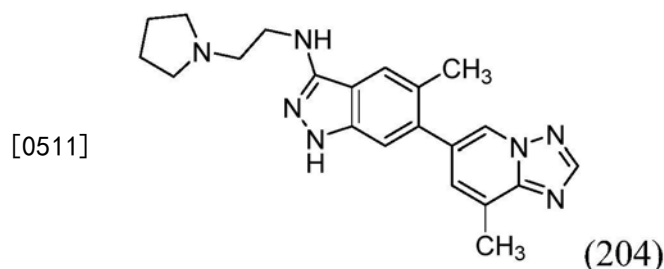
[0507] 步骤2:

[0508] 将3-溴-5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.068mmol)、4-氨基吡啶-1-甲酸叔丁酯(20.38mg,0.102mmol)、碳酸铯(44.2mg,0.136mmol)、XANTPHOS(5.89mg,10.17μmol)和Pd₂dba₃(6.21mg,6.78μmol)在1,4-

二噁烷 (2mL) 中的混合物放置在红色加帽的压力容器中, 并且用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在100℃下加热3小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用MgSO₄干燥, 然后过滤并且浓缩。将粗残余物用TFA/DCM处理1小时。将反应混合物浓缩, 然后溶解在DMF中, 过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到5-甲基-6-(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-胺 (3.4mg, 9.13μmol, 13.47%产率)。MS (M⁺) m/z: 362.2 (MH⁺)。LC保留时间0.77min[QC-ACN-TFA-XB]。

[0509] 实施例204

[0510] 5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺



[0512] 步骤1:

[0513] 在0℃下将6-溴-5-甲基-1H-吡唑 (200mg, 0.948mmol) 在AcOH (2mL) 中的混合物添加到乙酸酐 (1mL, 10.60mmol) 和硝酸 (0.042mL, 0.948mmol) 的混合物中。搅拌5分钟后, 将反应混合物倒在冰上。将混合物搅拌30分钟, 允许冰融化。通过过滤收集固体并且在真空中干燥2小时。

[0514] 步骤2:

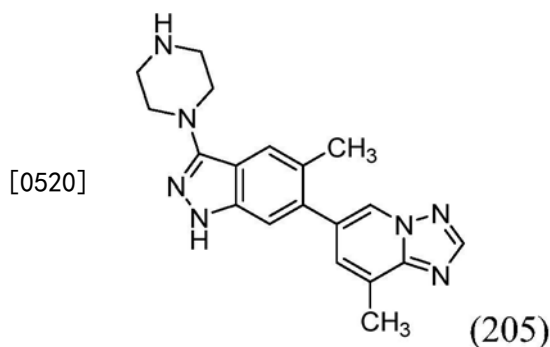
[0515] 向6-溴-5-甲基-2-硝基-2H-吡唑 (100mg, 0.391mmol) 在THF (2mL) 中的混合物中添加2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺 (0.099mL, 0.781mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒 (24g) 上使用DCM/MeOH梯度 (经15min 0-20% EtOAc) 纯化以得到6-溴-5-甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺 (13mg, 0.040mmol, 10.30%产率)。MS (M⁺) m/z: 325.4 (M2H⁺)。LC保留时间0.64min[A1]。

[0516] 步骤3:

[0517] 向6-溴-5-甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺 (13mg, 0.040mmol)、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 (20.84mg, 0.080mmol) 和第2代XPHOS预催化剂 (3.16mg, 4.02μmol) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物中添加2M K₃PO₄ (0.060mL, 0.121mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将反应容器密封并且在95℃下加热12小时。将反应混合物过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到5-甲基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺 (2.2mg, 5.79μmol, 14.41%产率)。MS (M⁺) m/z: 376.1 (MH⁺)。LC保留时间0.85min[QC-ACN-AA-XB]。

[0518] 实施例205

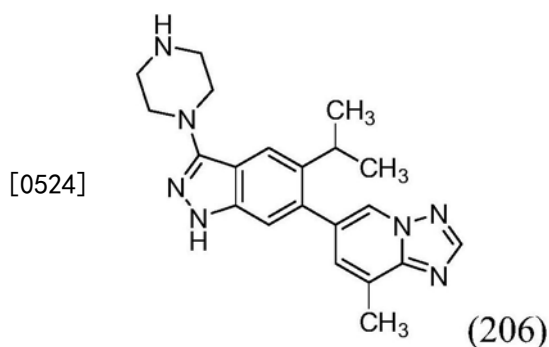
[0519] 8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0521] 将6-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(75mg, 0.219mmol)和哌嗪(944mg, 10.96mmol)放置在带有搅拌棒的特氟隆螺帽小瓶中。将反应容器密封并且放置在160℃的加热块中。24h后,部分地形成所希望的产物,如通过LCMS检测(RT=0.54, M+1=348)。将反应容器释放并且再加热3天。将反应混合物冷却并且添加MeOH。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到8-甲基-6-(5-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2mg, 5.33μmol, 2.432%产率)。MS (M⁺) m/z: 348.2 (MH⁺)。LC保留时间0.85min[QC-ACN-AA-XB]。

[0522] 实施例206

[0523] 6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



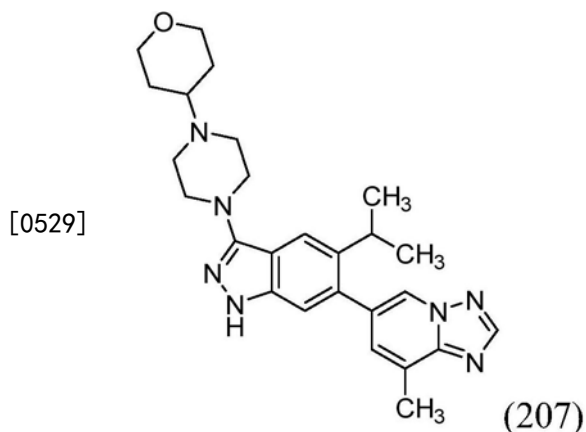
[0525] 向3-溴-5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.063mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(594mg, 3.19mmol)和DABCO(215mg, 1.913mmol)在DMA(10mL)中的混合物中添加溴化镍(II)乙二醇二甲醚络合物(16.40mg, 0.053mmol)和(Ir[DF(CF₃)PPY]₂(DTBPY))PF₆(0.298mg, 0.266μmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5分钟。将所得溶液密封,并且放置在带有搅拌和用34W Kessil KSH150B蓝色生长灯的照射以及冷却风扇的架子上持续18小时。LCMS显示出部分反应。添加另外的(Ir[DF(CF₃)PPY]₂(DTBPY))PF₆(0.298mg, 0.266μmol)。再次鼓泡并且照射另外18小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaCl洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗材料在硅胶柱筒(40g)上使用EtOAc/Hex梯度(经13min 0-100%EtOAc)纯化。将产物级分分离,浓缩并且在真空中干燥以得到3-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.261mmol, 24.51%产率)。

[0526] 将3-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-异丙基-6-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.261mmol)在TFA(5mL)中搅拌30分钟。添加几滴水并且将反应混合物搅拌另外30分钟。在真空中除去溶剂并且干燥。将残余物用

CHCl_3/IPA (9:1) 溶解并且用饱和 NaHCO_3 洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (80mg, 0.213mmol, 82%产率)。MS (M^+) m/z: 376.3 (MH^+)。LC保留时间1.08min[QC-ACN-AA-XB]。

[0527] 实施例207

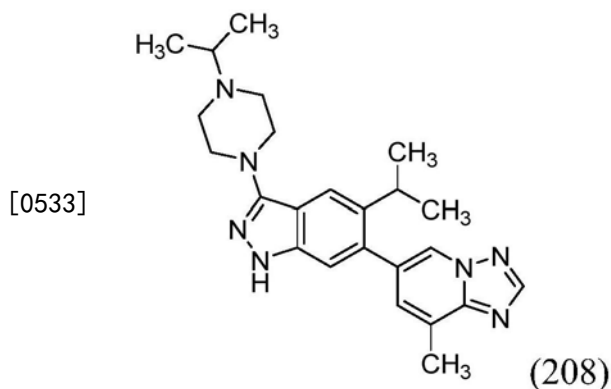
[0528] 6-(5-异丙基-3-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0530] 向6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (20mg, 0.053mmol)、四氢-4H-吡喃-4-酮 (160mg, 1.598mmol)、和TEA (0.074mL, 0.533mmol) 在DCM (1mL) 中的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (33.9mg, 0.160mmol)。添加几滴乙酸并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS, 反应不完全。添加另外的四氢-4H-吡喃-4-酮 (160mg, 1.598mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (33.9mg, 0.160mmol), 并且将反应混合物搅拌经过周末。将反应用MeOH淬灭。将反应混合物过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到6-(5-异丙基-3-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (5.2mg, 10.81 μ mol, 20.29%产率)。MS (M^+) m/z: 460.2 (MH^+)。LC保留时间1.45min[QC-ACN-AA-XB]。

[0531] 实施例208

[0532] 6-(5-异丙基-3-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



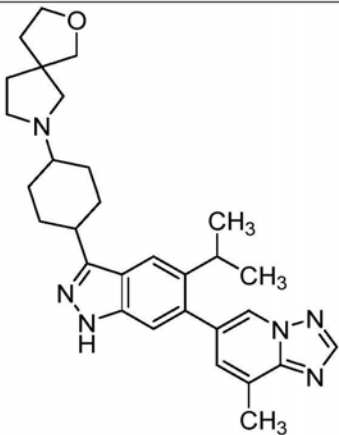
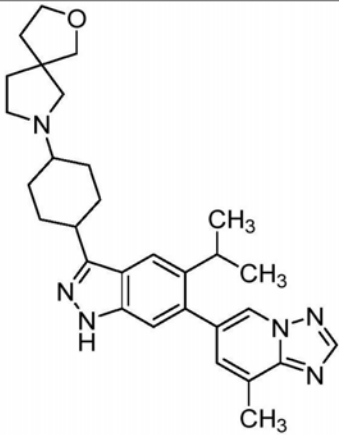
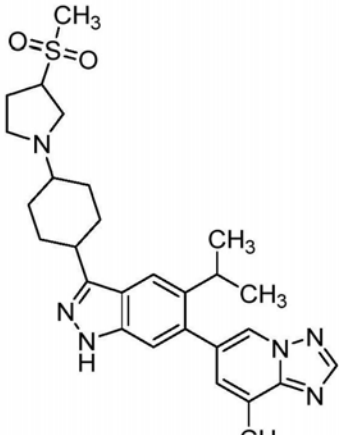
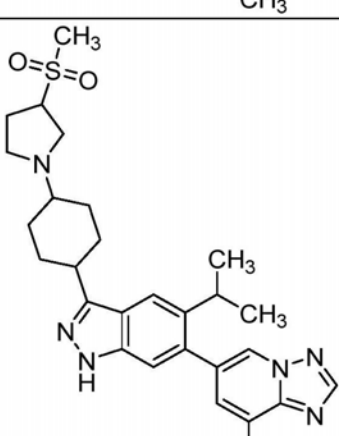
[0534] 向6-(5-异丙基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (20mg, 0.053mmol) 和丙酮 (0.039mL, 0.533mmol) 在DCM (1mL) 中的混合物中添加三乙酰

氧基硼氢化钠 (33.9mg, 0.160mmol)。将反应混合物搅拌4小时。LCMS显示反应不完全。添加另外的丙酮 (0.039mL, 0.533mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (33.9mg, 0.160mmol), 并且将反应混合物搅拌过夜。反应仍不完全。添加另外的丙酮 (0.039mL, 0.533mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (33.9mg, 0.160mmol)。将反应混合物搅拌经过周末。将反应用MeOH淬灭。将反应混合物过滤并且通过制备型HPLC纯化以得到6-(5-异丙基-3-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-吡啶-6-基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (6.5mg, 0.015mmol, 28.0%产率)。MS (M^{+1}) m/z: 418.4 (MH^{+})。LC保留时间1.34min[QC-ACN-AA-XB]。

[0535] 根据针对实施例1-10的通用程序制备以下实施例。

[0536] 表3

[0537]	实施 例 编号	观察到 的MS离 子	保留时 间 (min)	HPLC
--------	---------------	------------------	-------------------	------

209		499.4	1.25	QC-AC N-AA- XB
210		499.4	1.44	QC-AC N-AA- XB
211		521.4	1.28	QC-AC N-AA- XB
212		521.2	1.74	QC-AC N-AA- XB

[0539] 生物测定

[0540] 本发明化合物的药理特性可以通过许多生物测定来确认。已经用本发明的化合物进行以下示例的生物测定。

[0541] TLR7/8/9抑制报告测定

[0542] 使用过表达人TLR7、TLR8或TLR9受体的HEK-BlueTM-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- κ B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-50 μ M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7.5 μ M)、TLR8配体(R848,最终浓度为15.9 μ M)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- κ B和AP-1。在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下孵育22小时后,根据制造商的说明书通过添加HEK-BlueTM检测试剂(Invivogen)(允许检测SEAP的细胞培养基)来确定SEAP水平。百分比抑制被确定为与用已知抑制剂处理的孔相比,在用单独的激动剂加DMSO处理的孔中存在的HEK-Blue信号的降低%。

[0543] 表4TLR7/8/9报告测定数据

[0544]

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	4.1	3.9	657	107	10.3	1.7	16690
2	0.9	19.9	1037	108	5.6	0.2	23470
3	10.2	0.4	1122	109	2.0	2.6	1631
4	19.9	0.7	2817	110	2.4	1.8	3863
5	4.9	13.5	1565	111	1.8	0.5	18600
6	9.3	0.3	3210	112	1.5	0.3	20886
7	21.6	1.3	4477	113	1.5	0.1	20266
8	4.0	4.5	6072	114	0.2	0.0	6667
9	0.5	0.1	6199	115	0.6	0.1	6699
10	68.9	3.8	1008	116	0.6	0.1	6550

[0545]

11	64.4	244.6	363		117	3.4	0.5	11235
12	16.9	31.2	192		118	0.3	0.1	4129
13	1687.6	269.3	605		119	1.0	0.1	4916
14	80.6	114.8	3431		120	7.4	1.1	50000
15	29.4	25.9	1129		121	1.9	0.1	-
16	3.3	35.2	1425		122	3.2	0.8	13681
17	388.0	327.6	3189		123	0.5	0.1	5657
18	12.9	3.3	1501		124	0.3	0.0	11005
19	31.8	11.2	1778		125	2.5	0.3	12117
20	24.6	3.8	4419		126	1.1	0.1	10804
21	26.2	0.7	4544		127	1.9	0.1	8467
22	17.7	0.8	3129		128	0.6	0.2	9564
23	43.4	2.9	6626		129	4.1	0.5	7546
24	15.8	1.1	862		130	0.2	0.1	4203
25	262.8	10.4	2236		131	2.0	0.3	4571
26	18.8	1.5	1319		132	0.9	0.1	5431
27	6.6	25.9	650		133	1.4	0.2	9191
28	12.4	0.4	4405		134	2.5	0.2	15938
29	39.0	0.9	6341		135	15.5	9.4	18929
30	15.3	0.4	6739		136	26.3	3.9	4903
31	39.8	0.6	6121		137	5.5	0.6	8678
32	18.3	0.3	4437		138	1.0	0.5	5872
33	96.7	3.0	9009		139	1.2	0.1	6250
34	8.1	0.2	3950		140	0.2	0.1	3433
35	29.7	0.8	3102		141	5.3	2.9	3722
36	7.0	0.2	3343		142	1.3	0.2	9706
37	12.4	0.4	5144		143	3.5	1.5	6711
38	6.0	0.1	50000		144	0.8	0.5	13146
39	22.6	0.9	4118		145	1.5	0.8	8691
40	23.4	4.6	13038		146	4.7	2.6	50000
41	20.0	1.9	7303		147	0.4	0.2	13085
42	83.6	0.9	14526		148	1.3	31.3	6452
43	46.7	0.2	2436		149	0.8	0.4	7476
44	46.3	1.9	5488		150	1.7	0.1	6910
45	19.2	0.7	50000		151	1.4	0.6	8365
46	124.2	2.1	1037		152	1.3	0.3	12984
47	22.9	0.2	2884		153	1.1	0.6	7454
48	47.6	2.5	2306		154	0.5	0.2	15878
49	173.9	15.3	1887		155	1.8	0.2	7558
50	63.4	1.5	404		156	0.8	0.1	6111
51	4.7	19.6	287		157	0.5	0.4	6729
52	27.2	4.6	4262		158	0.5	0.2	9848
53	44.2	1.2	5826		159	0.3	0.1	7434
54	41.0	6.4	5268		160	5.3	0.4	7305

[0546]

55	53.9	0.1	2186	161	6.4	0.5	8395
56	12.2	1.7	4942	162	1.5	0.7	8544
57	19.9	4.5	6899	163	0.9	0.1	6227
58	76.2	2.8	661	164	1.5	0.1	6449
59	10.5	43.9	3212	165	0.5	0.0	13296
60	79.3	62.2	4252	166	4.2	0.2	8897
61	13.5	19.5	3340	167	5.4	0.2	631
62	823.7	5.2	3202	168	1.9	1.6	2572
63	561.9	32.4	-	169	1.2	0.5	1832
64	905.2	41.8	9037	170	13.3	3.0	5726
65	219.4	47.0	50000	171	8.2	0.1	2769
66	217.8	45.4	8837	172	37.2	1.4	5072
67	23.8	0.9	3956	173	18.9	8.0	1848
68	68.0	2.5	13024	174	1.8	1.4	438
69	18.0	1.4	1314	175	5.1	10.6	1629
70	18.3	1.4	6210	176	12.5	3.8	4915
71	9.8	3.3	1369	177	2.7	0.5	928
72	50.8	2.3	11247	178	6.1	0.5	1624
73	52.3	4.3	9072	179	3.3	8.5	2078
74	49.3	15.5	4944	180	2.6	2.3	3258
75	7.2	14.1	1919	181	71.7	19.9	50000
76	6.9	37.8	2115	182	25.9	5.8	27383
77	11.1	10.9	2195	183	4.9	8.1	2313
78	92.2	252.4	24526	184	1.8	1.8	1190
79	10.3	53.8	6051	185	20.9	9.5	2771
80	3.8	2.5	2839	186	2.4	1.9	2550
81	1.3	5.3	1827	187	11.3	4.9	1819
82	1.6	0.4	2196	188	4.0	2.3	4341
83	45.0	5.5	8006	189	12.2	8.2	2342
84	33.4	15.7	5612	190	1.6	1.9	4510
85	33.0	1.5	3935	191	2.6	0.5	14624
86	5.8	21.8	1292	192	0.7	0.1	7893
87	6.3	0.6	11615	193	13.2	1.6	3732
88	3.7	0.2	14198	194	7.2	1.9	1658
89	8.3	0.7	-	195	3.7	0.8	6185
90	2.6	0.1	7943	196	4.9	1.0	5759
91	3.7	0.4	14464	197	319.4	2357.4	28230
92	2.7	0.2	17158	198	492.8	590.4	9210
93	0.8	0.1	6125	199	226.5	217.8	4367
94	3.0	0.5	10337	200	289.2	149.4	1892
95	5.4	0.2	10845	201	856.6	55.7	50000
96	3.0	0.2	15996	202	266.1	15.3	9920
97	0.6	0.1	5455	203	51.7	2.1	1423
98	2.5	0.2	6574	204	85.9	1.9	2526

[0547]

99	0.9	0.1	14020		205	14.1	0.7	6097
100	7.5	0.2	17491		206	3.2	16.4	21946
101	5.6	0.2	12152		207	6.5	0.15	33280
102	1.0	0.4	10911		208	5.8	0.12	11877
103	11.0	0.9	12220		209	0.62	0.05	7997
104	6.9	0.8	13617		210	2.1	0.37	5907
105	5.1	0.1	8779		211	2.5	0.15	32313
106	7.2	0.2	39780		212	8.2	0.36	24098